

ОБЪЕКТИВНАЯ И СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КРИОБАЛЛОННОЙ АБЛАЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

С.А. Вачев, С.В. Королёв, Н.В. Дупик, А.В. Конев, А.С. Зотов, Р.И. Хабазов, А.В. Троицкий

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Адекватная диагностика рецидивов фибрилляции предсердий после хирургического лечения у пациентов с пароксизмальными формами заболевания представляется трудной задачей. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ результатов субъективной и объективной оценки рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной абляции устьев легочных вен и выработать тактику эффективного выявления рецидива фибрилляции предсердий. **Методы.** В исследование включены пациенты ($n=301$), которым последовательно в период с октября 2016 по ноябрь 2019 г. была выполнена процедура криобаллонной абляции устьев легочных вен. Критериями включения были симптомный характер течения фибрилляции предсердий; фибрилляция предсердий, подтвержденная инструментальными методами диагностики, критериями исключения — сочетание фибрилляции и трепетания предсердий на момент операции; перенесенные операции на «открытом» сердце и операции, направленные на купирование фибрилляции предсердий; наличие сопутствующей кардиальной и «аритмогенной» патологии. Исследование включало удаленный опрос на предмет выявления субъективных жалоб. Пациентов, у которых по данным опроса выявлялись симптомы рецидива фибрилляции, приглашали в клинику для объективного обследования. **Результаты.** Медиана длительности послеоперационного периода к моменту опроса пациентов составила 21 (3; 43) мес. По результатам собеседования, 136 (45%) пациентов в послеоперационном периоде снова имели жалобы, ассоциированные с фибрилляцией предсердий, из них у 98 (72%) удалось провести суточное мониторирование электрокардиограммы, при этом инструментально рецидив фибрилляции предсердий подтвержден в 59 случаях, что составило 20% от всех пациентов, включенных в исследование. **Заключение.** Для установления истинного количества рецидивов фибрилляции предсердий после криобаллонной абляции устьев легочных вен следует признать необходимым проведение целенаправленного опроса прооперированных больных в период от 3 до 12 мес после операции с последующей инструментальной диагностикой рецидива аритмии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; криобаллонная абляция; рецидив.

Для цитирования: Вачев С.А., Королёв С.В., Дупик Н.В., Конев А.В., Зотов А.С., Хабазов Р.И., Троицкий А.В. Объективная и субъективная оценка рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной абляции устьев легочных вен. *Клиническая практика*. 2021;12(2):47–53. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract63082>

Поступила 10.03.2021

Принята 12.04.2021

Опубликована 30.06.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Одной из существенных проблем своевременного начала лечения пациентов, страдающих пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, является трудность ранней диагностики этого заболевания. Дело заключается в том, что приступ зачастую возникает спонтанно, без видимой связи с внешним воздействием (эмоциональная или физическая нагрузка и т.д.). Эффективность диагностики может быть улучшена только посредством

использования петлевых регистраторов, однако, к большому сожалению, для использования с целью скринингового обследования популяции данные устройства недоступны [1].

После катетерной криобаллонной абляции устьев легочных вен характер жалоб у пациентов меняется вплоть до полного их исчезновения [1–5]. В связи с этим ряд пациентов, отметивших улучшение, не связывают вновь появляющиеся жалобы с рецидивом фибрилляции предсердий, поэтому своевре-

менно не обращаются за необходимой медицинской помощью в послеоперационном периоде.

Другие пациенты отмечают в послеоперационном периоде ухудшение состояния, но из-за того что больные данной группы склонны считать свое заболевание неизлечимым либо не связывают его с рецидивом аритмии, так же перестают обращаться за медицинской помощью и не получают своевременного инструментального обследования.

Таким образом, на сегодняшний день остается актуальной проблема адекватного анализа

отдаленного результата операций, направленных на купирование фибрилляции предсердий, в том числе криобаллонной аблации устьев легочных вен. С одной стороны, невозможно ориентироваться только на субъективную оценку пациентами их состояния, с другой — современные адекватные методы «поточной» инструментальной верификации фибрилляции предсердий остаются малодоступными. Результатом является неверная интерпретация реальных исходов операции на устьях легочных вен путем криобаллонной аблации.

OBJECTIVE AND SUBJECTIVE ASSESSMENT OF THE RECURRENCE OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER CRYOBALLOON ABLATION OF THE PULMONARY VEINS

S.A. Vachev, S.V. Korolev, N.V. Dupik, A.V. Konev, A.S. Zotov, R.I. Khabazov, A.V. Troitskiy

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Background: Adequate diagnosis of recurrent atrial fibrillation after the surgical treatment in patients with paroxysmal forms of the disease appears to be a difficult task. **Aims:** The manuscript is devoted to a comparative analysis of the results of subjective and objective assessment of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation of the pulmonary veins. **Material and methods:** 301 patients were included in the study. All of them consequentially underwent cryoballoon ablation of the pulmonary veins in the period of October, 2016 — November, 2019. The inclusion criteria were as follows: symptomatic atrial fibrillation; confirmation of atrial fibrillation by instrumental diagnostic methods. The exclusion criteria were the following: a combination of atrial fibrillation and atrial flutter at the time of surgery; history of open-heart procedures and catheter procedures to cease atrial fibrillation; the presence of concomitant cardiac and "arrhythmogenic" pathology. **Results:** In the period of May 01–30, 2020, 100% (n=301) of the patients included in the study were assessed by the method of targeted survey. The median duration of the postoperative period to the time of a patient's survey was 21 (3; 43) months. The interviews have shown that 136 (45%) patients noted a return of complaints associated with atrial fibrillation recurrence in the postoperative period. There was a clear tendency towards a decrease in the total number of patients with complaints of the clinical recurrence of the disease, depending on the time elapsed since the surgical procedure. The longer the period from the moment of surgery, the lower the number of patients with recurrence. Of 136 patients with recurrent complaints associated with atrial fibrillation, 97 (71%) were able to conduct the daily electrocardiogram monitoring. Of these, the instrumental recurrence of atrial fibrillation was confirmed in 59 patients, which amounted to 20% of all the patients included in the study (n=301). **Conclusion:** To establish the true number of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation of the pulmonary veins, a targeted survey of patients is desirable for up to 12 months after the surgery. The patients with complaints which suggest atrial fibrillation recurrence, even if these complaints do not correspond to the preoperative ones, should be invited for the instrumental diagnostics of arrhythmia.

Keywords: atrial fibrillation; cryoablation; recurrence.

For citation: Vachev SA, Korolev SV, Dupik NV, Konev AV, Zotov AS, Khabazov RI, Troitskiy AV. Objective and Subjective Assessment of the Recurrence of Atrial Fibrillation After Cryoballoon Ablation of the Pulmonary Veins. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):47–53. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract63082>

Submitted 10.03.2021

Revised 12.04.2021

Published 30.06.2021

Нами проведен сравнительный анализ объективной и субъективной верификации развития рецидива фибрилляции предсердий после применения методики криобаллонной аблации устьев легочных вен. Обоснованием исследования является необходимость понимания количественных и качественных различий результатов операции, что позволит выработать оптимальную тактику выявления рецидива аритмии в постоперационном периоде.

Цель исследования — провести сравнительный анализ результатов субъективной и объективной оценки рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной аблации устьев легочных вен и выработать тактику эффективного выявления рецидива фибрилляции предсердий.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое открытое проспективное наблюдательное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: симптомный характер течения фибрилляции предсердий, а именно наличие до операции жалоб, ассоциированных с данным видом аритмии; фибрилляция предсердий, подтвержденная инструментальными методами диагностики.

Критерии исключения: сочетание фибрилляции и трепетания предсердий на момент операции; перенесенные операции на «открытом» сердце и операции, направленные на купирование фибрилляции предсердий; наличие тяжелой сопутствующей патологии; наличие сопутствующей кардиальной и «аритмогенной» патологии (дисфункция желез внутренней секреции, патология клапанного аппарата сердца, ишемия миокарда на момент операции и др.).

Методы регистрации исходов

В исследование включены пациенты ($n=301$), которым в период с октября 2016 по ноябрь 2019 года выполнена операция на устьях легочных вен методом криобаллонной аблации. В послеоперационном периоде характер жалоб на нарушение ритма сердца изучался путем очной консультации или телефонного опроса. Как очный, так и телефонный опрос проведены по разработанному алгоритму, который включал выяснение характера жалоб в дооперационном периоде и их изменение в послеоперационном периоде.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФНКЦ (№ 14.11.16 от 12 октября 2016 г.).

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании и использование в научных целях анонимизированных данных о состоянии их здоровья в течение дооперационного и послеоперационного периода.

Статистический анализ

Полученные данные, касающиеся описания клинических и демографических характеристик, были представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значения диапазона. Тем пациентам, у которых были выявлены жалобы, ассоциированные с рецидивом фибрилляции предсердий, рекомендовали инструментальное обследование (электрокардиографию) и суточное мониторирование электрокардиограммы. Сравнительный анализ свободы от рецидива фибрилляций предсердий, заподозренного на основании предъявляемых пациентом жалоб и выявленного инструментально, произведен методом Каплана–Мейера. Принятый критический уровень статистической значимости (p) <5%. Анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics, v. 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Клинико-демографическая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Характеристика особенностей течения аритмического синдрома у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

В послеоперационном периоде всем пациентам назначались антиаритмические препараты, рекомендованная длительность их приема — не менее 3 мес. Кроме того, для постоянного пожизненного приема пациентам назначались антикоагулянтные препараты.

Контролем результата операции у всех пациентов, включенных в исследование, было инструментальное подтверждение достижения электрической изоляции устьев легочных вен и восстановление синусового ритма. Все включенные в исследование пациенты были выписаны из стационара с синусовым ритмом.

В период 01–30 мая 2020 года методом целенаправленного опроса было обследовано 100%

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=301; 100%) /
Clinical and demographic characteristics of patients included in the study (n=301; 100%)**

Характеристика	Число пациентов (%); Me (мин; макс)
Мужской пол, n	189 (63)
Возраст на момент операции, лет	60 (22; 77)
Индекс массы тела, кг/м ²	30 (17; 44)
Ожирение, n	152 (50)
Атеросклероз коронарных артерий, n	66 (22)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	5 (2)
Атеросклеротическое поражение периферических артерий, n	96 (32)
Гипертоническая болезнь, n	243 (81)
ОНМК в анамнезе, n	25 (8)
Сахарный диабет, n	27 (9)
Дисфункция щитовидной железы, n	18 (6)

Примечание. * В том числе пациенты со стенозом коронарных артерий <50%; ** определено как «ассоциированное с фибрилляцией предсердий», поскольку иные причины были исключены; *** в стадии ремиссии; не связана с приемом амиодарона в анамнезе; Me — медиана; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Note. * Including patients with coronary artery stenosis <50%; ** defined as “associated with atrial fibrillation”, since other causes were excluded; *** in remission; not associated with a history of amiodarone therapy; Me is the median; ОНМК — acute cerebrovascular accident (ischemic stroke).

(n=301) включенных в исследование больных. Медиана длительности послеоперационного периода к моменту окончания опроса пациентов составила 21 (3; 43) мес. В результате опроса было установлено, что 136 (45%) пациентов отметили у себя в послеоперационном периоде появление субъективного ощущения «аритмического синдрома»:

- из них 56 (19%) отметили улучшение: приступы аритмии стали короче, дискомфорт вследствие

Таблица 2 / Table 2

Клиническая характеристика аритмического синдрома у пациентов, включенных в исследование (n=301; 100%) /

Clinical characteristics of arrhythmic syndrome in patients included in the study (n=301; 100%)

Характеристика	Число пациентов (%); Me (мин; макс)
Пароксизмальная форма ФП, n	256 (85)
Возраст пациента на момент манифестации ФП, лет	53 (14; 75)
Длительность анамнеза ФП, лет	5 (0; 25)
Риск ТЭО CHA2DS2-VASc, балл	2 (0; 7)
Сочетание ФП и ТП в анамнезе (РЧА КТИ в анамнезе), n	63 (21)
Тромбоз ушка левого предсердия в анамнезе, n	8 (3)
Амиодарониндуцированные осложнения в анамнезе, n	31 (10)
Переднезадний размер левого предсердия, мм	42 (29; 87)

Примечание. * По данным трансторакальной эхокардиографии; Me — медиана; ФП — фибрилляция предсердий; ТЭО — тромбоэмболические осложнения; ТП — трепетание предсердий; РЧА — радиочастотная абляция; КТИ — каватрикуспидальный истмус.

Note. * According to transthoracic echocardiography; Me — median; ФП — atrial fibrillation; ТЭО — thromboembolic complications; ТП — typical atrial flutter; РЧА — radiofrequency ablation; КТИ — cavatricuspid isthmus.

их возникновения — меньше; исчезла потеря работоспособности по причине возникновения пароксизма;

- 67 (22%) отметили возврат к дооперационному статусу;
- 13 (4%) расценили свое состояние как ухудшение: трансформация фибрилляции предсердий из пароксизмальной в персистирующую форму; учащение и увеличение длительности приступов; уменьшение переносимости пароксизмов; нарушения ритма сердца.

При этом было установлено, что лишь 47 (35%) пациентов, отметив у себя появление жалоб, ассоциированных с рецидивом «аритмического синдрома», обратились за помощью в различные медицинские учреждения. В результате инструментального обследования у них был подтвержден возврат фибрилляции предсердий.

В результате устной консультации всем пациентам с подозрением на рецидив было рекомендовано проведение контрольного обследования, в частности суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы. Дополнительно рецидив фибрилляции предсердий зарегистрирован у 12 пациентов (рис. 1).

Таким образом, инструментально рецидив фибрилляции предсердий подтвержден у 59 человек,

или у 20% всех включенных в исследование пациентов ($n=301$); см. рис. 1.

Кроме того, в результате опроса была выявлена отчетливая тенденция к снижению общего количества больных с жалобами на клинические проявления рецидива заболевания в зависимости от времени, прошедшего с момента операции (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, успех криобаллонной абляции устьев легочных вен по результатам инструментальной диагностики достигается у 50–70% больных, впервые перенесших операцию. Такой широкий диапазон положительной оценки результата связан с тем, что критерии «успешности» варьируют в широком диапазоне от «длительной ремиссии» до «частичного улучшения» [5, 6]. Именно поэтому мы поставили перед собой задачу установить, какое количество больных должно подвергаться инструментальному обследованию, и определить необходимые сроки послеоперационного наблюдения.

Проведенный целенаправленный опрос показал, что не менее 40% больных (в нашем исследовании 45%) нуждаются в проведении инструментальной диагностики в послеоперационном периоде.

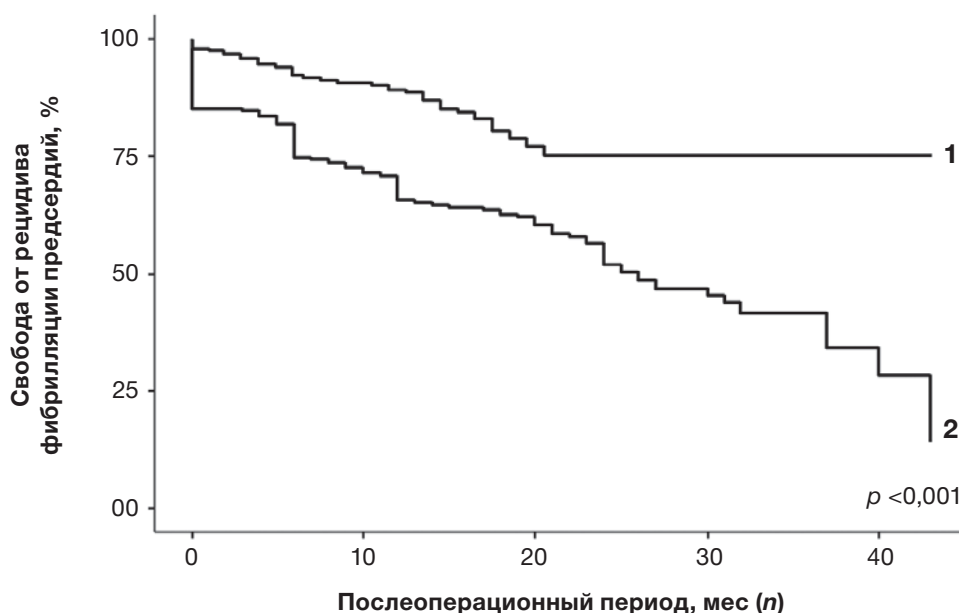


Рис. 1. Свобода от фибрилляции предсердий в отдаленном периоде после криобаллонной абляции.

Fig. 1. Long term fibrillation-free period after cryoballoon ablation

Примечание. 1 — инструментально подтвержденный рецидив; 2 — жалобы, ассоциированные с рецидивом фибрилляции предсердий.

Note. 1 — instrumentally confirmed relapse; 2 — complaints associated with recurrence of atrial fibrillation.

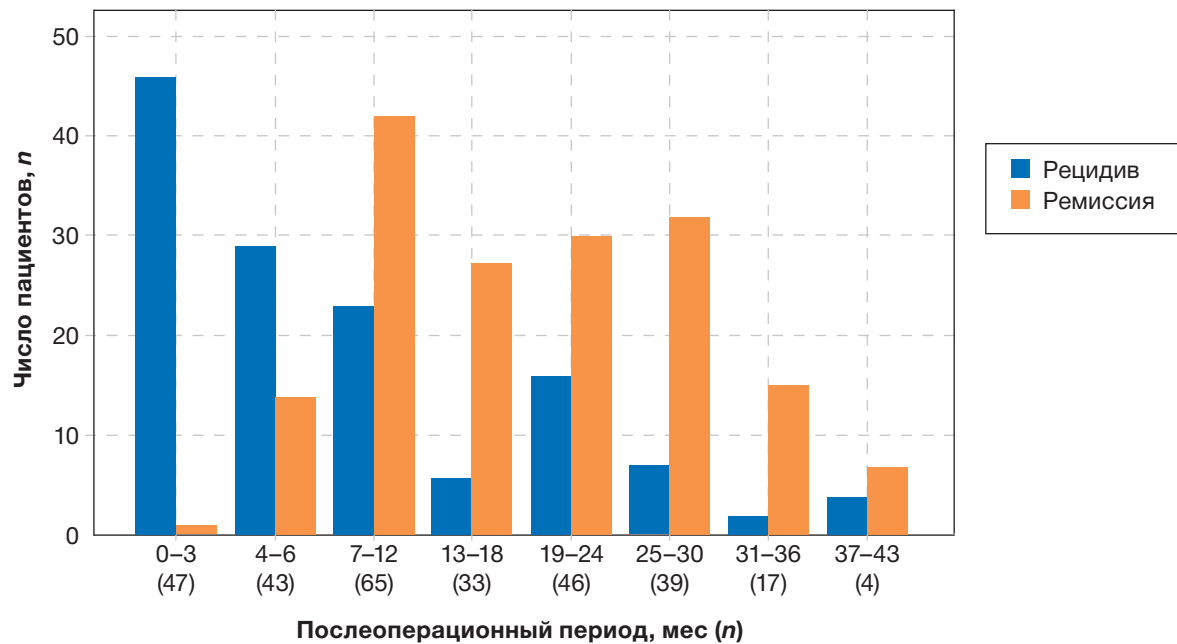


Рис. 2. Частота рецидива жалоб, ассоциированных с фибрилляцией предсердий, в различные периоды после криобаллонной абляции устьев легочных вен.

Fig. 2. The frequency of complaints associated with atrial fibrillation in different times after the procedure of cryoballoon ablation of the pulmonary veins.

Необходимый период наблюдения — 3–12 мес после операции. При этом инструментально подтвержденный рецидив фибрилляции предсердий зарегистрирован лишь у 20% пациентов.

Проведенный анализ позволил выявить статистическую значимость несоответствия между клинической картиной и результатом инструментальных методов обследования ($p < 0,001$). Такой большой разброс между субъективной и объективной оценкой рецидива фибрилляции предсердий можно объяснить тем, что у многих пациентов жалобы после операции не соответствуют дооперационным — они трансформируются в другие клинические проявления. Именно поэтому многие больные не в состоянии отличить, какие из субъективных ощущений указывают на рецидив фибрилляции предсердий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для установления истинного количества рецидивов фибрилляции предсердий после криобаллонной абляции устьев легочных вен следует признать необходимым проведение целенаправленного опроса прооперированных больных в период от 3 до 12 мес после операции. Больные, у которых при этом выявляются жалобы, ассоциированные с рецидивом фибрилляции предсердий, должны быть обязательно приглашены для инструментальной

диагностики рецидива аритмии, даже если эти жалобы не соответствуют дооперационным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.А. Вачев — дизайн работы, сбор материала, написание текста, статистическая обработка; С.В. Королёв — сбор материала, лечение пациентов, редактирование текста; Н.В. Дупик — дизайн работы, сбор материала, лечение пациентов, поисково-аналитическая работа, редактирование текста; А.В. Конев — сбор материала, лечение пациентов, редактирование текста; А.С. Зотов — обсуждение и редактирование текста; Р.И. Хабазов, А.В. Троицкий — обсуждение и редактирование текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. S.A. Vachev — research design, material collection, text writing, statistical processing; S.V. Korolev — collecting material, treating patients, editing text; N.V. Dupik — research design, collection of material, treatment of patients, search and analytical work, text editing; A.V. Konev — collection of material, treatment of patients, text editing;

A.S. Zotov — discussion and text editing; R.I. Khabazov, A.V. Troitskiy — discussion and text editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Вачев Сергей Алексеевич, к.м.н.;
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,
Ореховый бульвар, д. 28;
e-mail: s.a.vachev@mail.ru; eLibrary SPIN: 4940-0634;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2747-3057>

Соавторы:

Королёв Сергей Владимирович, к.м.н.;
e-mail: sergejkorolev@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 4545-3450;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5513-2332>

Дупик Николай Васильевич;
e-mail: dnv-74@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-4265>

Конев Алексей Васильевич, к.м.н.;
e-mail: konevalexv@mail.ru; eLibrary SPIN: 7559-8450;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1762-6822>

Зотов Александр Сергеевич, к.м.н.;
e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

Хабазов Роберт Иосифович, д.м.н.;
e-mail: khabazov119@gmail.com; eLibrary SPIN: 8264-7791;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6801-6568>

Троицкий Александр Витальевич, д.м.н.;
e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–e444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
2. Gareth JW, Derick MT, Matthew W, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965–972. doi: 10.1093/europace/eut395
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50.e1–e84. doi: 10.1016/j.rec.2016.11.033
4. Corrigendum to: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(13):1109. doi: 10.1093/eurheartj/ehx039
5. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for atrial fibrillation assessed by continuous monitoring: a randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140(22):1779–1788. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042622
6. Georgiopoulos G, Tsiachris D, Manolis AS. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation: a practical and effective approach. *Clin Cardiol*. 2017;40(5):333–342. doi: 10.1002/clc.22653

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Sergey A. Vachev, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 28 Orechovy boulevard, Moscow,
115682, Russia; e-mail: s.a.vachev@mail.ru;
eLibrary SPIN: 4940-0634;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2747-3057>

Co-authors:

Sergey V. Korolev, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: sergejkorolev@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 4545-3450;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5513-2332>

Nikolay V. Dupik;
e-mail: dnv-74@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-4265>

Alexey V. Konev, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: konevalexv@mail.ru; eLibrary SPIN: 7559-8450;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1762-6822>

Aleksandr S. Zotov, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

Robert I. Khabazov, MD, Dr. Sci. (Med.);
e-mail: khabazov119@gmail.com; eLibrary SPIN: 8264-7791;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6801-6568>

Aleksandr V. Troitskiy, MD, Dr. Sci. (Med.);
e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>