

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS230840>

Динамика качества жизни, уровня тревоги и депрессии на фоне ранней физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретённого порока митрального клапана: клиническое проспективное рандомизированное исследование

И.Н. Ляпина, Ю.А. Аргунова, В.А. Шалева, Е.В. Дрень, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Активизация пациента с 1-х сут после хирургической коррекции порока митрального клапана (МК) с подключением к стандартной кардиореабилитации физических тренировок на раннем стационарном этапе при неосложнённом течении послеоперационного периода представляется перспективной с позиции улучшения не только функционального статуса, но и качества жизни (КЖ).

Цель. Изучить эффект ранней физической реабилитации на динамику показателей КЖ, уровня тревоги и депрессии у пациентов после хирургической коррекции порока МК.

Материалы и методы. В клиническое проспективное рандомизированное исследование включены 80 пациентов (медиана возраста 60,8 [47,5; 69,0] года) после хирургической коррекции приобретённого порока МК. Начиная с 7-х сут после операции пациентам проводили спirovelozergometriyu (СВЭМ) с целью оценки функционального статуса и подбора интенсивности нагрузки тренировок с повтором на 24-е сут после вмешательства. В эти же сроки оценивали параметры КЖ по шкале SF-36 и уровень тревоги и депрессии по шкале HADS. Пациентам группы контроля ($n=47$) с 1-х сут после операции осуществляли стандартную программу кардиореабилитации. В основной группе ($n=33$), помимо этого, начиная с 8-х сут после вмешательства инициировали физические тренировки на тредмиле длительностью 14 дней с персонализированным выбором программы тренировок по результатам СВЭМ.

Результаты. Помимо улучшения функционального состояния, проведение ранних физических тренировок отразилось на улучшении динамики показателей КЖ пациентов основной группы. Так, на фоне 14 дней тредмил-тренировок показатель физического компонента здоровья увеличился с медианы 35,1 до 64,4 ($p=0,03$), а показатель психического компонента здоровья — с медианы 49,1 до 82,1 ($p=0,03$). Кроме того, в основной группе отмечено значимое увеличение числа лиц с отсутствием тревоги и депрессии (с 9 до 27,3%; $p=0,04$) согласно шкале HADS, в то время как динамика КЖ, уровня тревоги и депрессии в группе контроля была незначимой.

Заключение. Проведение ранней физической реабилитации, включающей тренировки умеренной интенсивности с индивидуальным расчётом скорости / угла наклона беговой дорожки начиная с 8-х сут после хирургической коррекции приобретённого порока МК, продемонстрировало эффективность в отношении улучшения показателей КЖ, снижения уровня тревоги и депрессии уже спустя 24 дня после операции.

Ключевые слова: приобретённые пороки клапанов сердца; митральный клапан; операция на сердце; ранняя реабилитация; качество жизни; тревога и депрессия.

Как цитировать:

Ляпина И.Н., Аргунова Ю.А., Шалева В.А., Дрень Е.В., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Динамика качества жизни, уровня тревоги и депрессии на фоне ранней физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретённого порока митрального клапана: клиническое проспективное рандомизированное исследование // CardioСоматика. 2023. Т. 13, № 1. С. XXX-XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS230840>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS230840>

Dynamics of anxiety, depression, and quality of life after early physical rehabilitation of patients who underwent surgical correction of acquired mitral valve defect: A clinical prospective randomized study

Irina N. Lyapina, Yulia A. Argunova, Veronika A. Shaleva, Elena A. Dren', Svetlana A. Pomeschkina, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The activation of the patient from the day after an acquired mitral valve (MV) defect with standard cardiorehabilitation surgery and further physical training at an early uncomplicated inpatient stage of the postoperative period appears promising to improve not only the functional status but also the quality of life (QL).

OBJECTIVE: To examine the effect of early physical rehabilitation on the dynamics of anxiety, depression, and QL in patients after surgical correction of the MV defect.

MATERIALS AND METHODS: The study included 80 patients (median age 60.8 [47.5; 69.0] years) who underwent surgical correction of an acquired MV defect. Starting from the 7th day after the surgery, patients were assessed for functional status, and the intensity of the training load was selected, and this was done again on the 24th day after the surgery. Moreover, the QL parameters on the SF-36 scale and levels of anxiety and depression on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were evaluated. The control group ($n=47$) underwent a standard cardiac rehabilitation program from 1st day after surgery. In the main group ($n=33$), based on the results of the cardiopulmonary exercise testing, physical training on a treadmill was initiated for 14 days, from the 8th day after the surgery, in addition to a personalized training program.

RESULTS: In addition to improving the functional state, early physical training improved the dynamics of QL indicators in the main group. After 14 days of treadmill training, the physical health component increased from a median of 35.1 to 64.4 ($p=0.03$), and the mental health component from a median of 49.1 to 82.1 ($p=0.03$). In addition, after the early physical rehabilitation program in the main group, the number of people without anxiety and depression, according to the HADS scale, significantly increased from 9% to 27.3% ($p=0.04$), whereas the dynamics of the QL, anxiety, and depression levels in the control group were not significant.

CONCLUSION: Early physical rehabilitation, including moderate-intensity workouts with an individual calculation of the speed/angle of the treadmill, starting from 8 days after surgical correction of the acquired MV defect demonstrated efficacy in improving the QL and reducing anxiety and depression levels 24 days after surgery.

Keywords: acquired valvular heart defects; anxiety and depression; early rehabilitation; heart surgery; mitral valve; quality of life

To cite this article:

Lyapina IN, Argunova YuA, Shaleva VA, Dren' EA, Pomeschkina SA, Barbarash OL. Dynamics of anxiety, depression, and quality of life after early physical rehabilitation of patients who underwent surgical correction of acquired mitral valve defect: A clinical prospective randomized study. *Cardiosomatics*. 2023;13(4):XXX-XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS230840>

Received:

Accepted:

Published:

ОБОСНОВАНИЕ

Кардиологическая реабилитация подразумевает под собой мультидисциплинарный подход, состоящий из физических тренировок, психологической поддержки пациента, обучения правилам здорового образа жизни и его модификации, медикаментозного лечения, что в совокупности направлено на улучшение физического состояния и эмоционального фона, качества жизни (КЖ) и социального благополучия пациентов с сердечно-сосудистой патологией [1, 2]. Главным принципом реабилитации после операции на сердце является ранняя активизация больного, инициированная в 1-е сут после операции, с постепенным расширением режимов двигательной активности. Тем не менее до сих пор не разработана единая программа реабилитации для пациентов после хирургической коррекции приобретённых пороков сердца (ППС). Остаются спорными вопросы, связанные с обоснованием сроков начала физических тренировок, их интенсивности и длительности [3–5].

Проведённое ранее в НИИ КПССЗ (Кемерово) исследование продемонстрировало безопасность и эффективность разработанной программы ранней стационарной реабилитации пациентов с ППС, включающей физические тренировки умеренной интенсивности, начиная минимум с 8-х сут послеоперационного периода. Эффект разработанной программы ранней реабилитации выражался в виде увеличения толерантности к физической нагрузке (ТФН) и пикового потребления кислорода (VO_2 -peak) к концу 14-дневного курса тредмил-тренировок [6, 7].

Однако, помимо динамики физического состояния, крайне важен эмоциональный фон пациента, бесспорно меняющийся уже на предоперационном этапе — в период ожидания открытого хирургического вмешательства на сердце. Факт перенесённой операции на сердце в условиях искусственного кровообращения может оказывать негативный долгосрочный эффект на КЖ и эмоциональный фон пациентов. В течение 1-го мес после операции этому способствуют и физические ограничения, связанные с перенесённой стернотомией и сохраняющимся болевым синдромом. Развитие послеоперационных осложнений и продление срока пребывания пациента в стационаре, в свою очередь, также влияют на проявления депрессии и снижение комплаентности пациентов к реабилитации, что снижает её эффективность [8]. Показатель КЖ напрямую связан с толерантностью пациентов к физическим нагрузкам, что зависит от обратного ремоделирования сердца и нормализации внутрисердечной гемодинамики после операции на сердце [9]. Таким образом, раннее вовлечение пациента в процесс физической реабилитации может сказаться на улучшении не только его физического состояния, но и на изменении КЖ и эмоционального фона.

Цель исследования — изучить эффект ранней физической реабилитации на динамику КЖ, уровня тревоги и депрессии у пациентов после хирургической коррекции приобретённых пороков клапанов сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено клиническое проспективное рандомизированное исследование.

Описание процедуры рандомизации

Для рандомизации пациентов использовали метод последовательных номеров. Каждому пациенту на 7-е сут после операции присваивали номер, являющийся случайным числом из таблицы случайных чисел. При наличии чётного номера пациента распределяли в группу контроля (стандартная кардиореабилитация), при наличии нечётного — в основную группу (ранняя реабилитация с аэробными физическими тренировками, ФТ, на тредмиле).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- изолированная коррекция приобретённого порока митрального клапана (МК) или в сочетании с коррекцией порока аортального клапана (АК) / трикуспидального клапана (ТК) у пациентов с ППС, ассоциированным с ревматической болезнью сердца, соединительнотканной дисплазией или дегенеративным поражением;
- возраст пациента от 35 до 75 лет;
- письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- пациенты с ППС на фоне инфекционного эндокардита;
- гемодинамически значимые стенозы коронарных и периферических артерий, требующие реваскуляризации;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III стадии (по Василенко–Стражеско) после операции;
- выраженная дыхательная недостаточность II–III стадии;
- аневризма сердца и сосудов;
- стойко повышенное артериальное давление (систолическое давление >180 мм рт.ст. или диастолическое >120 мм рт.ст.);
- гипертермия в послеоперационном периоде;
- острый тромбофлебит;
- нарушения ритма и проводимости сердца — частая желудочковая экстрасистолия, стойкая синусовая тахикардия (>120 ударов/мин), фибрилляция или трепетание предсердий (тахисистолический вариант), атриовентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени, блокада левой ножки пучка Гиса;
- тяжёлые сопутствующие заболевания, препятствующие участию в программе тренировок (заболевания опорно-двигательного аппарата, онкологические заболевания, анемия средней / тяжелой степени);
- тромбоэмболия лёгочной артерии, развившаяся в течение последних 3 мес;
- резидуальный период острого нарушения мозгового кровообращения давностью менее 3 мес с остаточным неврологическим дефицитом.

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование проведено на базе НИИ КПССЗ (Кеморо). Включение пациентов в исследование проводили в период с декабря 2020 по июль 2022 года. Контрольные точки — стандартное клиничко-инструментальное обследование, спирометрия (СВЭМ), анкетирование пациентов с использованием опросников для оценки КЖ (SF-36) и уровня тревоги и депрессии (HADS) — на 7-е и 24-е сут после хирургического лечения ППС.

Описание медицинского вмешательства

Характеристика поражения клапанного аппарата сердца в изучаемой группе представлена в табл. 1.

Изолированная коррекция порока МК проведена 49 (61,25%), двухклапанная коррекция — 31 (38,75%) пациенту (коррекция порока МК и пластика ТК — $n=18$, коррекция митрально-аортального порока — $n=13$). Изолированная пластика МК была выполнена 4 (5%) пациентам с недостаточностью МК на фоне синдрома соединительнотканной дисплазии и 5 (6,25%) пациентам с частичным отрывом хорд МК, опорное кольцо Неокор установлено 28 (35%) пациентам с недостаточностью МК. Протезирование МК было выполнено 43 (53,75%) пациентам: использовали механические протезы «МЕДИНЖ-2» (МедИнж, Россия) и «St. Jude» (St. Jude Medical, Канада) — 29 и 5 пациентов соответственно; биологический протез «ЮниЛайн» (Неокор, Россия) — 9 человек. У 50% пациентов интраоперационно выполнено лигирование ушка левого предсердия, у 36,2% человек — радиочастотная абляция лёгочных вен по поводу фибрилляции предсердий, у 7,5% — биатриальная процедура MAZE IV.

После кардиохирургического вмешательства пациенты получали медикаментозную терапию в зависимости от клинического состояния. Реабилитационные мероприятия, такие как ранняя активизация (с первых часов после операции), занятия дозированной ходьбой и лечебной гимнастикой со 2-х сут после операции, проводили с постепенным расширением двигательного режима. После стандартного клиничко-лабораторно-инструментального обследования, начиная с 7-х сут после кардиохирургической коррекции ППС, всем пациентам выполняли нагрузочное тестирование (СВЭМ на аппарате «Schiller», Германия) с целью оценки функционального статуса и подбора интенсивности нагрузки. В эти же сроки оценивали параметры КЖ по шкале SF-36 и уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS. Пациентам группы контроля ($n=47$) с 1-х сут после операции проводили стандартную программу кардиореабилитации. В основной группе ($n=33$), помимо этого, начиная с 8-х сут после операции инициировали ФТ на тредмиле с персонализированным выбором программы тренировок по результатам СВЭМ.

Таблица 1. Характеристика поражения клапанного аппарата сердца в изучаемой выборке пациентов

Table 1. Characteristics of valvular lesion of the heart in the studied sample of patients

Характер поражения клапанного аппарата	Пациенты ($n=80$)
Стеноз МК, n (%)	25 (31,25)
Недостаточность МК, n (%)	24 (30,0)
Стеноз / недостаточность МК + недостаточность ТК, n (%)	18 (22,5)
Митрально-аортальный ППС, n (%)	13 (16,25)
Этиология ППС	
Ревматическая болезнь сердца, n (%)	42 (55,0)
Синдром соединительнотканной дисплазии, n (%)	26 (32,5)
Частичный отрыв хорд МК, n (%)	5 (6,25)
Дегенеративные изменения АК и вторичная митральная недостаточность, n (%)	7 (8,75)

Примечание. ТК — трикуспидальный клапан, АК — аортальный клапан.

Note. TK — tricuspid valve, AK — aortic valve.

Характер тренировок на тредмиле подразумевал нагрузку умеренной интенсивности с индивидуальным расчётом скорости / угла наклона беговой дорожки: значение целевого потребления кислорода — 60% $\dot{V}O_2$ -peak; тренирующий пульс не более 75% максимальной частоты сердечных сокращений при СВЭМ; воспринимаемое напряжение по шкале Борга — не более 13 баллов по 20-балльной шкале. Такая интенсивность нагрузки была выбрана в соответствии с рекомендациями по физическим тренировкам при ХСН [10], рекомендациями по реабилитации пациентов после коронарного шунтирования [11], а также исходя из собственного опыта ранней реабилитации пациентов после планового коронарного шунтирования [12]. Методика тренировок подробно описана в ранее опубликованных статьях [12].

Медиана пребывания пациента в стационаре после операции составила 10 [8; 13] сут. После выписки из отделения кардиохирургии всех пациентов основной и контрольной группы переводили на 2-й этап стационарной реабилитации продолжительностью 15–18 дней. На этом этапе тренировки в основной группе были продолжены наряду с другими мероприятиями кардиореабилитации: лечебной и респираторной гимнастикой, дозированной ходьбой, массажем, занятиями с психологом, посещением школы здоровья. Курс тренировок составил 14 дней. В группе контроля программа реабилитации на 2-м этапе выполнялась в том же объёме (за исключением тредмил-тренировок). На 24–26-е сут послеоперационного периода всем участникам исследования производили оценку вышеописанных параметров в динамике. У пациентов,

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики, характер поражения клапанного аппарата, функциональный статус и состояние гемодинамики на 7-е сут после хирургической коррекции приобретённых пороков сердца

Table 2. Clinical and demographic characteristics, features of valvular lesion of the heart, functional and hemodynamic status 7 day after surgical correction of valvular heart disease

Параметры	Основная группа (n=33)	Группа контроля (n=47)	p
Возраст на момент операции, лет	60,7 [47,5; 69,0]	61,3 [49,0; 67,6]	0,2
Пол (мужчины), n (%)	18 (54,5)	29 (61,7)	0,24
Индекс массы тела, кг/м ²	26,9 [24,7; 30,5]	27,2 [24,3; 31,6]	0,15
ФК ХСН, n (%):	0	0	
I	21 (63,64)	29 (61,7)	0,26
II	12 (36,36)	18 (38,3)	0,34
IV	0	0	0
Ритм фибрилляция / трепетание предсердий, n (%)	17 (51,5)	23 (48,9)	0,3
Гипертоническая болезнь, n (%)	27 (81,8)	41 (87,2)	0,25
<i>Структура поражения клапанного аппарата и объём вмешательства</i>			
Стеноз / недостаточность МК, n (%)	11 (33,3)/10 (30,3)	14 (29,8)/14 (29,8)	>0,05
ППС с поражением МК и недостаточностью ТК, n (%)	7 (21,2)	11 (23,4)	>0,05
ППС МК и АК, n (%)	5 (15,1)	8 (17)	>0,05
Одноклапанная коррекция (МК), n (%)	21 (63,6)	28 (59,6)	>0,05
Двухклапанная коррекция (МК + ТК/МК + АК), n (%)	7 (21,2)/5 (15,1)	11 (23,4)/8 (17)	>0,05
<i>Функциональные характеристики, параметры внутрисердечной гемодинамики</i>			
VO ₂ -peak, мл/кг в мин	11,7 [8,8; 12,5]	11,5 [10,0; 12,2]	0,1
ТФН, Ватт	50,0 [50,0; 50,0]	50,0 [50,0; 75,0]	0,2
ФВ ЛЖ, %	58,6 [48,4; 63,2]	56,9 [46,2; 62,8]	0,27
КДР ЛЖ, см	5,9 [5,2; 6,4]	5,7 [5,0; 6,1]	0,1
Систолическое ДЛА, мм рт.ст.	34,7 [31,5; 36,5]	32,3 [29,7; 35,8]	0,36

Примечание. VO₂-peak — пиковое потребление кислорода, АК — аортальный клапан, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ТК — трикуспидальный клапан, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ДЛА — давление в лёгочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note. VO₂-peak — peak oxygen consumption, АК — aortic valve, КДР ЛЖ — end-diastolic size of left ventricle, ТК — tricuspid valve, ТФН — physical exercise tolerance, ФВ ЛЖ — ejection fraction of left ventricle, ФК — functional class, ДЛА — pulmonary artery pressure, ХСН — chronic heart failure.

включённых в исследование, 3-й этап реабилитации проходил в амбулаторных условиях; кардиологом были даны рекомендации по домашним тренировкам, диете и образу жизни.

Анализ в подгруппах

Методом случайной рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: *группа контроля* (n=50) и *основная группа* (n=50). В группе контроля 3 пациента были исключены из исследования ввиду их отказа от прохождения 2-го этапа стационарной реабилитации и динамического наблюдения после выписки из стационара. В основной группе 13 пациентов не вошли в итоговый анализ по причине низкой комплаентности и 4 пациента — ввиду контакта с новой коронавирусной инфекцией. Таким образом, в итоговый анализ были включены 80 пациентов.

Соответствие принципам этики

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации; протокол исследования одобрен учёным советом и Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (заседание № 11 от 25.12.2020). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica v. 6.1 для Windows (StatSoft Inc., США). Распределение данных отличалось от нормального. Данные представлены в виде абсолютных значений (n) и их долей в процентах (%), а также медианы (Me) и интерквартильного размаха [IQR]. При оценке различий количественных показателей использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки различий

Таблица 3. Динамика параметров спировелоэргометрии пациентов основной и контрольной группы

Table 3. Dynamics of cardiopulmonary exercise test parameters in patients from the main and control groups

Параметр	Основная группа (n=33)			Группа контроля (n=47)			P _{2,4}
	1	2		3	4		
	7-е сут	24-е сут	P _{1,2}	7-е сут	24-е сут	P _{3,4}	
VO ₂ -peak, мл/кг в мин	11,7 [8,8; 12,5]	13,4 [12,0; 14,5]	0,001	11,5 [10,0; 12,2]	12,6 [10,4; 13,3]	0,09	0,04
ТФН, Ватт	50,0 [50,0; 50,0]	75,0 [65,0; 75,0]	0,002	50,0 [50,0; 75,0]	62,5 [50,0; 75,0]	0,08	0,03

Примечание. ТФН — толерантность к физической нагрузке, VO₂-peak — пиковое потребление кислорода.Note. ТФН — physical exercise tolerance, VO₂-peak — peak oxygen consumption.

качественных показателей применяли критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. Динамику показателей внутри группы оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Изначально в исследование были включены 100 пациентов после хирургической коррекции ППС, проведённой в условиях искусственного кровообращения. После выполнения СВЗМ на 7-е сут послеоперационного периода методом случайной рандомизации пациентов разделили на 2 группы: группа контроля ($n=50$) и основная группа ($n=50$). В группе контроля 3 пациентов исключили из исследования по причине их отказа от прохождения 2-го этапа стационарной реабилитации и динамического наблюдения после выписки из стационара. В основной группе 13 пациентов не вошли в итоговый анализ по причине низкой комплаентности и 4 пациента — ввиду контакта с новой коронавирусной инфекцией. Таким образом, в итоговый анализ вошли 80 пациентов (медиана возраста — 60,8 [47,5; 69,0] года).

За время стационарного лечения у включённых в исследование пациентов после хирургической коррекции ППС не было зарегистрировано жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, эпизодов коронарной недостаточности, нестабильности гемодинамики, диастаза грудины, развития синдрома полиорганной недостаточности.

Изучаемые группы были сопоставимы по структуре поражения клапанного аппарата сердца до операции, параметрам интраоперационного периода и объёму выполненного вмешательства, а также не различались по клинико-демографическим характеристикам, показателям трансторакальной эхокардиографии и функциональному статусу на 7-е сут после операции (табл. 2).

Основные результаты исследования

На 7-е сут пациенты обеих групп значимо не отличались по характеру принимаемой медикаментозной терапии: 100% пациентов в основной группе и группе контроля принимали варфарин под контролем значений международного нормализованного отношения, 29 (87,9%) пациентов

основной группы и 43 (91%) пациента группы контроля получали терапию β -блокаторами ($p=0,38$). Терапию ивабрадином получал 1 (3%) пациент в основной группе и 2 (4,25%) человека в группе контроля ($p=0,5$), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II — 27 (81,8%) и 41 (87,2%) пациентов основной и контрольной группы соответственно ($p=0,25$). Петлевые диуретики принимали 100% пациентов в обеих группах, терапию статинами по поводу имеющегося незначимого атеросклероза коронарных / периферических артерий — 14 (42,5%) пациентов основной и 23 (48,9%) человека контрольной группы ($p=0,3$).

Раннее начало аэробных тренировок негативно не отражалось на параметрах внутрисердечной гемодинамики с равнозначным обратным ремоделированием сердца в обеих группах пациентов. В течение тренировок на тредмиле не наблюдалось жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца, как и смены ритма, эпизодов ишемии, десатурации, не отмечено эпизодов гипотонии. Основным поводом для прекращения тренировки послужили слабость и усталость пациентов.

Более выраженная динамика функционального статуса с приростом VO₂-peak и ТФН к концу периода наблюдения после операции отмечалась в основной группе пациентов, включённых в программу ранней физической реабилитации, по сравнению с группой стандартной послеоперационной кардиореабилитации (табл. 3).

Проведение ранних физических тренировок оказалось эффективным в улучшении динамики показателей КЖ пациентов основной группы при отсутствии значимых межгрупповых различий на 7-е сут после операции. Так, показатель физического компонента здоровья в основной группе увеличился с 35,1 [33,2; 38,1] до 64,4 [53,4; 66,9] на фоне 14 дней тредмил-тренировок ($p=0,03$), а показатель психического компонента здоровья — с 49,1 [39,5; 63,4] до 82,1 [66,9; 88,1] ($p=0,03$). При этом динамика КЖ в группе контроля была незначимой ($p=0,1$ и $p=0,16$ соответственно; рис. 1).

На фоне 14 дней физических тренировок в основной группе отмечалось значимое увеличение числа лиц с отсутствием тревоги и депрессии — с 9 до 27,3% ($p=0,04$), в том числе за счёт тенденции к уменьшению клинически выраженной депрессии (с 30,3 до 15,2%; $p=0,07$) согласно шкале HADS (рис. 2).

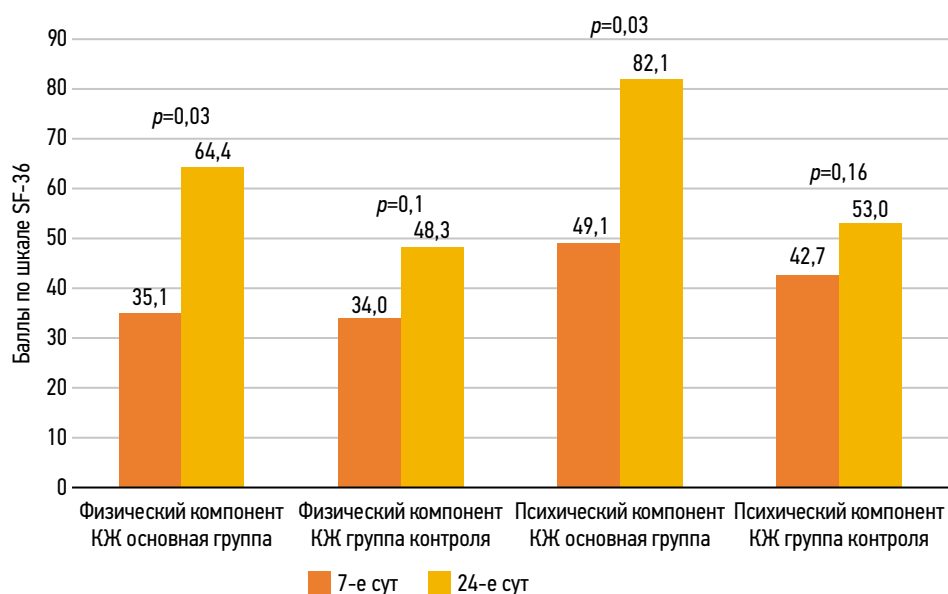


Рис. 1. Динамика качества жизни согласно опроснику SF-36 в зависимости от включения пациентов в программу ранней реабилитации.

Примечание. КЖ — качество жизни.

Fig. 1. Dynamics of quality of life according to the SF-36 questionnaire, depending on inclusion of patients in the early rehabilitation program.

Note. КЖ — quality of life.

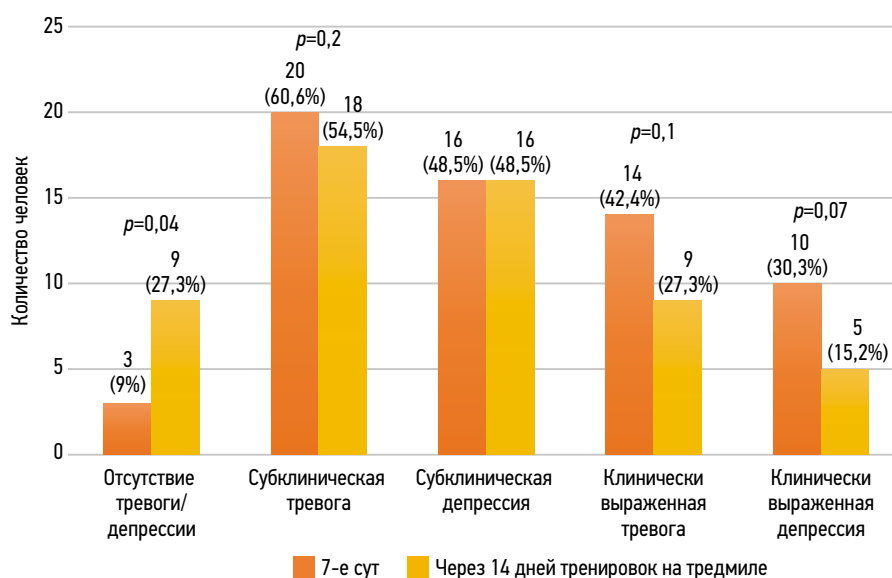


Рис. 2. Динамика уровня тревоги и депрессии у пациентов основной группы через 14 дней тренировок на тредмиле.

Fig. 2. Dynamics of anxiety and depression level in main group patients 14 days after treadmill exercise trainings.

В свою очередь, у пациентов группы контроля, проходивших стандартную программу послеоперационной кардиореабилитации, к 24-м сут наблюдения при оценке результатов шкалы HADS не установлено значимого уменьшения уровня тревоги и депрессии.

- Динамика числа лиц без тревоги / депрессии: 7-е сут — 7 (14,9%)/24-е сут — 10 (21,3%; $p=0,12$).
- Динамика числа пациентов с субклинической тревогой: 7-е сут — 22 (46,8%)/24-е сут — 26 (55,3%; $p=0,1$), с субклинической депрессией: 7-е сут — 24 (51,1%)/24-е сут — 23 (48,93%; $p=0,6$).

- Динамика числа лиц с клинически выраженной тревогой: 7-е сут — 18 (38,2%)/24-е сут — 12 (25,5%; $p=0,08$), с клинически выраженной депрессией: 7-е сут — 16 (34%)/24-е сут — 13 (27,7%; $p=0,16$).

Впервые на основании проведённого анализа установлено, что включение, начиная с 8-х сут послеоперационного периода, тредмил-тренировок умеренной интенсивности в программу реабилитации пациентов после неосложнённой хирургической коррекции ППС безопасно и эффективно с позиции улучшения функционального статуса, повышения показателей КЖ, снижения уровня тревоги и депрессии в раннем послеоперационном периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение основного результата исследования

Факт хирургической коррекции патологии клапанов сердца непосредственно сказывается на улучшении переносимости физических нагрузок, социализации пациента, а, следовательно, и на его КЖ при неосложнённом течении послеоперационного периода [13]. КЖ пациента определяется как объёмом оперативного вмешательства, типом имплантируемого протеза и характером реконструктивной операции на клапане, необходимостью приёма антикоагулянтной терапии и контроля международного нормализованного отношения [13], сроков пребывания в стационаре, так и исходным настроением пациента на операцию, наличием коморбидной патологии и возрастной группы, не позволяющей иметь высокий реабилитационный потенциал. Более того, эмоциональное состояние играет ключевую роль в темпе физического восстановления пациента и его приверженности мерам вторичной профилактики [14]. В то же время восстановление пациента как личности и его социальная интеграция в общество, то есть достижение удовлетворённости человека своим физическим, психическим состоянием и социальным статусом, не могут быть в полной мере достигнуты без комплексной реабилитации [15]. Всё большее внимание акцентируется на необходимости инициации аэробных ФТ на раннем стационарном этапе реабилитации при неосложнённом послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Это важно с точки зрения более быстрого восстановления физического статуса пациента, возвращения его к трудовой деятельности и уменьшения риска инвалидизации, что, в свою очередь, является отражением КЖ пациента.

Существуют исследования, демонстрирующие комплексный эффект программ кардиореабилитации, в том числе на КЖ пациентов после хирургической коррекции ППС. Однако эти работы включают в основном программы физической реабилитации, начатые не ранее 2 нед после вмешательства, с изучением динамики КЖ пациентов в отдалённом периоде наблюдения. Одним из первых рандомизированных клинических исследований, посвящённых изучению эффективности и безопасности программы комплексной реабилитации с применением аэробных ФТ после коррекции ППС в дополнение к стандартной кардиореабилитации, стало исследование CorenHeartVR [16]. Пациентам с патологией АК (62%), МК (36%) или ТК/лёгочного клапана (2%) в течение месяца после хирургической коррекции ППС инициировали программу ФТ интенсивностью 70–85% максимальной частоты сердечных сокращений (65–75% VO_2 -peak) и длительностью 45–60 мин. В рамках программы применяли различные виды аэробных нагрузок — тредмил, эллипс, греблю, велотренировки — которые чередовали с силовыми упражнениями на различные группы мышц; при этом тренировку мышц верхней части

тела начинали не ранее, чем через 3 мес после операции. Также проводили занятия с клиническим психологом. Длительность курса тренировок составила 12 нед. Применение вышеописанной программы комплексной кардиореабилитации по сравнению со стандартной реабилитацией (без структурированных ФТ и психологической поддержки) ассоциировалось со статистически значимым увеличением VO_2 -peak через 4 мес после операции (24,8 vs 22,5 мл/кг в мин, $p=0,045$), но не повлияло на показатель психологического компонента здоровья по шкале SF-36 спустя 6 мес после операции (53,7 vs 55,2 балла, $p=0,40$).

В другом исследовании, включавшем 85 пациентов с хронической ревматической болезнью сердца, которым была выполнена хирургическая коррекция ППС, оценивали влияние персонифицированных ФТ на показатели КЖ согласно модифицированному Миннесотскому опроснику КЖ для пациентов с ХСН — MLHFQ. Методом рандомизации были сформированы 2 группы пациентов: контрольная группа, которой назначали стандартную физическую реабилитацию, и основная группа, для которой была разработана индивидуальная программа тренировок, включавшая велотренировки начиная с 12–18-х сут после хирургического лечения. Авторами отмечено, что показатель КЖ через 3, 6 и 12 мес в основной группе был значимо лучше такового в группе контроля на всех указанных этапах обследования (в группе стандартной кардиореабилитации — $29,6 \pm 3,65$, $31,6 \pm 2,09$ и $31,25 \pm 3,86$, в основной группе — $17,9 \pm 2,85$, $20,9 \pm 4,46$ и $18,0 \pm 4,84$ балла соответственно; $p < 0,05$) [17].

Характер ФТ в рамках разработанной нами персонифицированной программы ранней реабилитации пациентов с ППС подразумевал нагрузки умеренной интенсивности с индивидуальным расчётом скорости / угла наклона беговой дорожки, начинающиеся уже с 8-х сут послеоперационного периода. Полученные на фоне 2-недельного курса тренировок результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности предложенной программы ранней реабилитации пациентов с ППС, проявляясь не только отсутствием ухудшения параметров внутрисердечной гемодинамики, но и значимым улучшением функционального состояния пациентов, а также физического и психического компонентов КЖ, уменьшением выраженности тревоги / депрессии уже в течение 3 нед после операции на сердце.

Ограничения исследования

Применявшиеся в настоящем исследовании критерии включения / невключения не позволяют распространять основные его выводы на всю популяцию пациентов, подвергающихся хирургической коррекции ППС. Расширение в последние годы спектра гибридных хирургических вмешательств на сердце и сосудах, наличие различного коморбидного статуса и характера нарушения внутрисердечной гемодинамики, расширение возрастной структуры пациентов определяют дальнейшую необходимость формирования и оценки эффективности персонифицированно-направленных программ реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение ранней физической реабилитации, включающей тренировки умеренной интенсивности с индивидуальным расчётом скорости / угла наклона беговой дорожки начиная с 8-х сут после хирургической коррекции приобретённого порока МК, продемонстрировало эффективность в отношении функционального состояния пациентов, улучшения показателей КЖ, снижения уровня тревоги и депрессии уже спустя 24 дня после операции. Такой подход может быть рекомендован на стационарном этапе реабилитации пациентов с неосложнённым течением послеоперационного периода. В рамках следующего этапа исследования планируется оценить отдалённые эффекты разработанной программы ранней послеоперационной реабилитации, а также прогноз пациентов с ППС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования — О.Л. Барбараш, С.А. Помешкина, И.Н. Ляпина; сбор и обработка материала — И.Н. Ляпина, В.А. Шалева, Е.В. Дрень; интерпретация и анализ данных, написание текста статьи — И.Н. Ляпина, Ю.А. Аргунова; редактирование и экспертиза рукописи — Ю.А. Аргунова, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш.

Источник финансирования. Исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учётом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири». Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

ADDITIONAL INFO

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

Author' contribution. Study design — O.L. Barbarash, S.A. Pomeschkina, I.N. Lyapina; collection and processing of the material — I.N. Lyapina, V.A. Shaleva, E.V. Dren'; interpretation and analysis of data, writing the text — I.N. Lyapina, Yu.A. Argunova; editing and exercise of manuscript — Yu.A. Argunova, S.A. Pomeschkina, O.L. Barbarash.

Funding source. The study was performed in Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases within fundamental topic № 0419-2022-0002 «Development of innovative models of risk management of circulatory system diseases, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in the industrial region of Siberia». The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 4. С. 3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
2. Ambrosetti M., Abreu A., Corrà U., et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology // Eur J Prev Cardiol. 2021. Vol. 28, N 5. P. 460–495. doi: 10.1177/2047487320913379
3. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur Heart J. 2022. Vol. 43, N 7. P. 561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395
4. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // Circulation. 2021. Vol. 143, N 5. P. e35–e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932
5. Бокерия Л.А., Какучая Т.Т., Джитавя Т.Г., и др. Ранняя физическая реабилитация у взрослых больных на стационарном этапе после операций на открытом сердце // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАН. 2018. Т. 19, № 4. С. 536–548. doi: 10.24022/1810-0694-2018-19-4-536-548
6. Шалева В.А., Ляпина И.Н., Теплова Ю.Е., и др. Особенности ранней реабилитации пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021. Т. 10, № 2S. С. 99–103. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-99-103
7. Ляпина И.Н., Шалева В.А., Теплова Ю.Е., и др. Эффект ранней послеоперационной реабилитации с аэробными нагрузками на динамику функционального статуса и ремоделирование сердца у пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22, № 1. С. 3381. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3381
8. Bermudez T., Bierbauer W., Scholz U, Hermann M. Depression and anxiety in cardiac rehabilitation: differential associations with changes in exercise capacity and quality of life // Anxiety Stress Coping. 2022. Vol. 35, N 2. P. 204–218. doi: 10.1080/10615806.2021.1952191
9. Роголина Н.В., Горбунова Е.В., Кондюкова Н.В., и др. Сравнительная оценка качества жизни реципиентов механических и биологических протезов при митральном пороке // Российский кардиологический журнал. 2015. № 7. С. 94–97. doi: 10.15829/1560-4071-2015-7-94-97
10. Pelliccia A., Sharma S., Gati S., et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in

patients with cardiovascular disease // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 1. P. 17–96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605

11. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика // *CardioSomatics*. 2016. Т. 7, № 3–4. С. 5–71. doi: 10.26442/CS45210

12. Таран И.Н., Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Влияние ранней программы реабилитации с аэробными нагрузками на течение послеоперационного периода у пациентов с коронарным шунтированием // *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24, № 1. С. 86–92. doi: 10.17116/profmed20212401186

13. Базылев В.В., Немченко Е.В., Абрамова Г.Н., и др. Качество жизни после хирургической коррекции митрального порока сердца // *CardioSomatics*. 2020. Т. 11, № 4. С. 30–35. doi: 10.26442/22217185.2020.4.200553

14. Бубнова М.Г. Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики // *Кардиоваску-*

лярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 6 С. 2649. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2649

15. Смычек В.Б. Медицинская реабилитация: история становления, современное состояние, перспективы развития // *Физическая и реабилитационная медицина*. 2020. Т. 2, № 2. С. 7–17. (In Russ). doi: 10.26211/2658-4522-2020-2-2-7-17

16. Sibilitz K.L., Berg S.K., Hansen T.B., et al. Effect of comprehensive cardiac rehabilitation after heart valve surgery (CopenHeartVR): study protocol for a randomised clinical trial // *Trials*. 2013. N 14. P. 104. doi: 10.1186/1745-6215-14-104

17. Губич Т.С., Суджаева С.Г., Казаева Н.А., и др. Качество жизни и переносимость теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца после хирургической коррекции клапанных пороков при использовании различных программ медицинской реабилитации // *Кардиология в Беларуси*. 2021. Т. 13, № 1. С. 31–39. doi: 10.34883/PI.2021.13.1.003

REFERENCES

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235

2. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(5):460–495. doi: 10.1177/2047487320913379

3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;43(7):561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395

4. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35–e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932

5. Bockeria LA, Kakuchaya TT, Dzhitava TG, et al. Early physical rehabilitation in adult patients at the stationary phase after open-heart surgery. *Bakoulev Journal for Cardiovascular Diseases*. 2018;19(4):536–548. (In Russ). doi: 10.24022/1810-0694-2018-19-4-536-548

6. Shaleva VA, Lyapina IN, Teplova YuE, et al. The features of early rehabilitation in patients after surgical repair of valvular heart disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2S):99–103. (In Russ). doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-99-103

7. Lyapina IN, Shaleva VA, Teplova YuE, et al. Effect of early postoperative rehabilitation with aerobic exercise on functional status and cardiac remodeling in patients after heart valve surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3381 (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3381

8. Bermudez T, Bierbauer W, Scholz U, Hermann M. Depression and anxiety in cardiac rehabilitation: differential associations with

changes in exercise capacity and quality of life. *Anxiety Stress Coping*. 2022;35(2):204–218. doi: 10.1080/10615806.2021.1952191

9. Rogulina NV, Gorbunova EV, Kondyukova NV, et al. Comparison of the life quality with mechanical and biological mitral prostheses. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(7):94–97. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2015-7-94-97

10. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(1):17–96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605

11. Bokeria LA, Aronov DM. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3–4):5–71. (In Russ). doi: 10.26442/CS45210

12. Taran IN, Argunova YuA, Pomeschkina SA, Barbarash OL. Influence of an early rehabilitation program with aerobic activity on the postoperative period in patients with coronary artery bypass grafting. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(1):86–92. (In Russ). doi: 10.17116/profmed20212401186

13. Bazylev VV, Nemchenko EV, Abramova GN, et al. Quality of life after surgical treatment of mitral heart disease. *Cardiosomatics*. 2020;11(4): 30–35. (In Russ). doi: 10.26442/22217185.2020.4.200553

14. Bubnova MG. Relevant problems of participation and education of patients in cardiac rehabilitation and secondary prevention programs. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2649. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2649

15. Smychek VB. Medical Rehabilitation: History of Formation, Modern Condition, Prospects of the Development. *Physical and Rehabilitation Medicine*. 2020;2(2):7–17 (In Russ). doi: 10.26211/2658-4522-2020-2-2-7-17

16. Sibilitz KL, Berg SK, Hansen TB, et al. Effect of comprehensive cardiac rehabilitation after heart valve surgery (CopenHeartVR): study protocol for a randomised clinical trial. *Trials*. 2013;14:104. doi: 10.1186/1745-6215-14-104

17. Gubich T, Sudzhaeva S, Kazayeva N, et al. The Quality of Life and Tolerability of the 6-Minute Walk Test in Patients with Chronic Rheumatic Heart Disease after Surgical Correction of Valve Defects in the Use of Various Medical Rehabilitation Programs. *Cardiology in Belarus*. 2021;13(1):31–39. (In Russ). doi: 10.34883/PI.2021.13.1.003

ОБ АВТОРАХ

*** Ляпина Ирина Николаевна**, к.м.н.;
адрес: ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4649-5921>;
eLibrary SPIN: 4741-6753;
e-mail: zaviirina@mail.ru

Аргунова Юлия Александровна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8079-5397>;
eLibrary SPIN: 5754-5353;
e-mail: argunua@kemcardio.ru

Шалева Вероника Александровна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3221-659>;
eLibrary SPIN: 4642-3126;
e-mail: v.shaleva@yandex.ru

Дрень Елена Владимировна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5469-7638>;
eLibrary SPIN: 7469-2856;
e-mail: e.tolpekina.v@mail.ru

Помешкина Светлана Александровна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3333-216X>;
eLibrary SPIN: 2018-0860;
e-mail: pomesa@kemcardio.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор,
академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>;
eLibrary SPIN: 5373-7620;
e-mail: olb61@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Irina N. Lyapina**, MD, Cand. Sci. (Med.); address: ;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4649-5921>;
eLibrary SPIN: 4741-6753;
e-mail: zaviirina@mail.ru

Yulia A. Argunova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8079-5397>;
eLibrary SPIN: 5754-5353;
e-mail: argunua@kemcardio.ru

Veronika A. Shaleva, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3221-659>;
eLibrary SPIN: 4642-3126;
e-mail: v.shaleva@yandex.ru

Elena V. Dren', graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5469-7638>;
eLibrary SPIN: 7469-2856;
e-mail: e.tolpekina.v@mail.ru

Svetlana A. Pomeshkina, MD, Dr. Sci. (Med.),
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3333-216X>;
eLibrary SPIN: 2018-0860;
e-mail: pomesa@kemcardio.ru

Olga L. Barbarash, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of RAS; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>;
eLibrary SPIN: 5373-7620;
e-mail: olb61@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author