

УДК 616.24-002:616.98:578]"COVID-19":616-072.6

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-68-72

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ (COVID-19) ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

О.А.Абулдинова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Введение. В результате пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) почти 74,9 тысячи человек умерли от пневмонии в России в 2021 году. Внебольничная пневмония (ВП) сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани и нарушением микрогемодикуляции. Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) позволяет оценить общие параметры микроциркуляторного русла и определить состояние различных факторов регуляции нутритивного русла. **Цель.** Провести сравнительный анализ показателей ЛДФ у пациентов с COVID-19-ассоциированной и бактериальной ВП. **Материалы и методы.** Обследовано 140 пациентов, из них 100 с нетяжелой ВП (основная группа), и 40 больных с внелёгочной патологией (группа сравнения). В основную группу вошли 44 человека с бактериальной ВП и 56 человек с COVID-19-ассоциированной ВП. Проведены бактериологические исследования мокроты, выявление РНК SARS-CoV-2 в мазках из ротоглотки и носоглотки методом ПЦР, ЛДФ для оценки состояния периферического кровотока. **Результаты.** У пациентов с COVID-19-ассоциированной ВП по сравнению с больными бактериальной ВП установлено снижение показателя микроциркуляции в 1,26 раза ($p < 0,0005$), повышение коэффициента вариации в 1,11 раза ($p < 0,0005$). **Заключение.** У пациентов с COVID-19-ассоциированной ВП по сравнению с больными бактериальной ВП выявлены более значимые патологические изменения в показателях доплерограмм, что может свидетельствовать о более выраженных нарушениях в микроциркуляторном русле при COVID-19-ассоциированной ВП, вызванных воздействием вируса SARS-CoV-2 на организм. Возможно, установленный факт может привести к неблагоприятным исходам течения заболевания.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, COVID-19, лазерная доплеровская флоуметрия.

FEATURES OF LASER DOPPLER FLOWMETRY IN PATIENTS WITH BACTERIAL AND VIRAL (COVID-19) COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

О.А.Абулдинова

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. As a result of the coronavirus infection (COVID-19) pandemic, almost 74.9 thousand people died of pneumonia in Russia in 2021. Community-acquired pneumonia (CAP) is accompanied by a systemic response of the body to inflammation in the lung tissue and disorder of microhemocirculation. The method of laser Doppler flowmetry (LDF) allows assessing the general parameters of the microcirculatory bed and determining the state of various factors regulating the nutritive flow. **Aim.** To conduct a comparative analysis of LDF indices in patients with COVID-19-associated and bacterial CAP. **Materials and methods.** 140 patients were examined, 100 of them with non-severe CAP (main group), and 40 patients with extrapulmonary pathology (comparison group). The main group included 44 people with bacterial CAP and 56 people with COVID-19-associated CAP. Bacteriological studies of sputum were performed;

Контактная информация

Ольга Александровна Абулдинова, очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького 95. E-mail: abuldinova@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Olga A. Abuldinova, MD, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: abuldinova@mail.ru

Для цитирования:

Абулдинова О.А. Особенности показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.86. С.68–72. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-68-72

For citation:

Abuldinova O.A. Features of laser Doppler flowmetry in patients with bacterial and viral (covid-19) community-acquired pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):68–72 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-68-72

detection of SARS-CoV-2 RNA in swabs from the oropharynx and nasopharynx by PCR, LDF to assess the state of peripheral blood flow was carried out. **Results.** In patients with COVID-19-associated CAP, compared with patients with bacterial CAP, a decrease in the microcirculation index by 1.26 times ($p < 0.0005$), an increase in the coefficient of variation by 1.11 times ($p < 0.0005$) was found. **Conclusion.** In patients with COVID-19-associated CAP, compared with patients with bacterial CAP, more significant pathological changes in Dopplerograms were detected, which may indicate more pronounced disorders in the microcirculatory bed in COVID-19-associated CAP caused by exposure to the SARS-CoV-2 virus. Perhaps the established fact can lead to adverse outcomes of the course of the disease.

Key words: community-acquired pneumonia, COVID-19, laser Doppler flowmetry.

Внебольничная пневмония (ВП) является достаточно распространённым заболеванием органов дыхания. С каждым столетием его течение усугубляется, так как появляются всё больше новых штаммов вирулентных микроорганизмов, являющихся возбудителями пневмонии [1]. Действие антибиотиков слабеет, летальность увеличивается. Число больных с осложнённым течением болезни растёт из-за недостаточной оценки тяжести состояния пациентов, и остаётся одной из главных проблем здравоохранения в России [2].

Ежегодное число смертей, вызванных ВП, по всей стране снизилось в период с 2016 по 2019 гг. Однако в результате пандемии COVID-19 почти 74,9 тысячи человек умерли от пневмонии в России в 2021 году, что значительно больше, чем в предыдущие годы [3]. При этом особенностью COVID-19-ассоциированной пневмонии является ее возможная бессимптомность: в некоторых случаях она никак не проявляется, неожиданно перерастая в состояние, при котором без срочной госпитализации не обойтись [4].

В связи с этим актуальность проблемы комплексной оценки тяжести состояния больного ВП и прогнозирования течения заболевания на ранних сроках госпитализации возрастает [5]. Существует множество шкал оценки тяжести и прогноза течения пневмонии, однако в реальной клинической практике имеется опасность необъективной оценки тяжести состояния пациента в связи с недооценкой роли изменения состояния микроциркуляторного русла [6, 7]. С учетом того, что ВП сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, предполагается, что оценка состояния микроциркуляторного русла позволит прогнозировать течение заболевания [8].

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) позволяет не только оценить общие параметры микроциркуляторного русла, но и определить состояние различных активных и пассивных факторов регуляции нутритивного русла [9].

В связи с вышеизложенным, изучение особенностей микрогемоциркуляции у больных ВП методом ЛДФ является весьма актуальной задачей [10].

Цель исследования – провести сравнительный анализ показателей ЛДФ у пациентов с COVID-19-ассоциированной и бактериальной ВП.

Материалы и методы исследования

Обследовано 140 человек, проходивших стационарное лечение в профильных отделениях Амурской

областной клинической больницы и Благовещенской городской клинической больницы, из них с нетяжёлой ВП 100 человек (основная группа) и с внелёгочной патологией – 40 (группа контроля). Основная группа была разделена на подгруппы: с бактериальной ВП – 44 пациента (1 подгруппа) и с COVID-19-ассоциированной ВП – 56 участников исследования (2 подгруппа). Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,5$). В группу контроля вошли 11 женщин и 29 мужчин, в основной группе находились 32 женщины и 68 мужчин. Средний возраст пациентов основной группы составил $41,5 \pm 8,4$ года, группы контроля – $42,5 \pm 8,1$ года. Из исследования были исключены пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы, хроническими заболеваниями внутренних органов и имеющие привычные интоксикации (курильщики).

Для исследования состояния микроциркуляторного русла использовался лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛААК-02 (НПП «Лазма», Россия). При анализе доплерограмм оценивали следующие показатели: ПМ – параметр микрогемоциркуляции; σ – среднее квадратичное отклонение ПМ; K_v – коэффициент вариации. Все показатели вносились в протокол и электронную таблицу. Для повышения объективности получаемых данных нами соблюдались условия стандартизации ЛДФ, предложенные European Contact Dermatitis Society (1994):

- в помещении поддерживалась постоянная температура окружающего воздуха $21-24^\circ\text{C}$;
- все записи доплерограмм производили в одно и то же время суток, в утренние часы;
- за 12 часов до исследования у всех пациентов исключался прием пищи, вазоактивных препаратов, отменялись любые физиотерапевтические воздействия;
- эмоциональный покой у пациентов достигался проведением психологической беседы накануне и в день проведения исследования;
- топика расположения световодного зонда у всех обследуемых была одинаковой (для оценки состояния периферического кровотока использовалась интраназальная область).

При работе с участниками исследования соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами

«Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при Амурской государственной медицинской академии. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Ввод и анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 23.0 (США). Возраст участников, показатели лазерной доплеровской флоуметрии при нормальном распределении случайных величин и фиксированной дисперсии устанавливали с использованием непарного параметрического *t*-критерия Стьюдента. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Статистически значимые различия были определены как $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты записи доплерограмм у пациентов в исследуемых группах представлены в таблице.

У всех больных в интраназальной области регистрировались различные по характеру и степени выраженности нарушения микроциркуляторного кровообращения. Параметр микрогемодициркуляции (ПМ), измеряемый в перфузионных единицах (ПЕ) и характеризующий состояние перфузии тканей, достоверно уменьшался у всех больных ВП, как бактериальной, так и вирусной (COVID-19) этиологии: в подгруппе с нетяжелой COVID-19-ассоциированной ВП (подгруппа 2) установлено снижение показателя ПМ в 5,96 раза ($13,8 \pm 3,8$ ПЕ; $p < 0,0005$) относительно группы контроля (ПМ в интраназальной области у об-

следуемых лиц контрольной группы составил $82,3 \pm 5,3$ ПЕ). В подгруппе с нетяжелой ВП бактериальной этиологии (подгруппа 1) показатель ПМ был ниже в 4,73 раза ($17,4 \pm 5,2$ ПЕ; $p < 0,0005$) относительно группы контроля. При внутригрупповом сравнении, более выраженное снижение данного показателя отмечалось во 2 подгруппе – показатель ПМ был в 1,26 раза ниже ($p < 0,0005$), чем в 1 подгруппе.

Значения среднего квадратичного отклонения параметра микрогемодициркуляции (σ), отражающего состояние и функционирование механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле, у больных 1 подгруппы уменьшались до $10,2 \pm 0,7$ ПЕ, что в 1,05 раза меньше, чем у группы пациентов без лёгочной патологии ($10,7 \pm 0,5$; ПЕ $p = 0,0006$). Во 2 подгруппе наблюдалось ещё более выраженное снижение – $5,9 \pm 0,4$ ПЕ – в 1,81 раза меньше ($p < 0,0005$), чем в группе контроля. В подгруппе больных COVID-19-ассоциированной ВП данный показатель был в 1,73 раза ниже ($p < 0,0005$), чем в подгруппе пациентов с бактериальной ВП.

Коэффициент вариации (K_v), характеризующий зависимость перфузии ткани от модуляции кровотока, повышался в обеих подгруппах больных с ВП. В подгруппе больных COVID-19-ассоциированной ВП выявлено повышение показателя K_v в 3,28 раза ($45,2 \pm 5,4\%$; $p < 0,0005$) относительно группы контроля ($13,8 \pm 1,2\%$). В подгруппе пациентов с бактериальной ВП данный показатель был выше в 3,63 раза ($p < 0,0005$) относительно контрольной группы, и в 1,11 раза выше ($p < 0,0005$), чем в подгруппе больных COVID-19-ассоциированной ВП.

Таблица

Показатели записи доплерограмм у пациентов в исследуемых группах

Показатели	1 подгруппа (n=44)	p_1	2 подгруппа (n=56)	p_2	Контроль (n=40)
ПМ, ПЕ	$17,4 \pm 5,2$	$< 0,0005$	$13,8 \pm 3,8$	$< 0,0005$	$82,3 \pm 5,3$
σ , ПЕ	$10,2 \pm 0,7$	0,0006	$5,9 \pm 0,4$	$< 0,0005$	$10,7 \pm 0,5$
K_v , %	$50,1 \pm 6,1$	$< 0,0005$	$45,2 \pm 5,4$	$< 0,0005$	$13,8 \pm 1,2$

Примечание: ПЕ – перфузионные единицы; данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$); p_1 и p_2 – уровень достоверности различий между, соответственно, показателями 1 подгруппы и контрольной группы, показателями 2 подгруппы и контрольной группы.

Накопленные результаты исследований других авторов демонстрируют изменения в сосудах в виде развития дисфункции эндотелия в условиях активации воспалительных процессов, что может привести к нарушению свертываемости крови и развитию неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19-ассоциированной ВП [11]. На фоне воспалительных реакций развивается дисфункция эндотелия, что, по данным исследователей, указывает на неблагоприятный прогноз у пациентов с COVID-19 [12]. Полученные в настоящем исследовании данные

демонстрируют патологический тип микроциркуляции у пациентов с COVID-19-ассоциированной ВП, что в совокупности с повреждением на уровне эндотелия формирует негативный прогноз в отношении рисков тромбообразования. Впервые в представленной работе у пациентов с COVID-19-ассоциированной ВП на основании комплексного исследования с использованием метода ЛДФ изучено состояние микроциркуляторного русла по основным параметрам, установлено статистически достоверное снижение показателя микроциркуляции и повышение коэффициента вариации по

сравнению с больными бактериальной ВП. Необходимы дальнейшие исследования, включая проспективный этап наблюдения, для получения данных об информативности показателей ЛДФ при определении клинко-диагностических и прогностических критериев повреждений на уровне микроциркуляторного русла во взаимосвязи с протромботической активностью эндотелия у пациентов после COVID-19.

Заключение

У пациентов с COVID-19-ассоциированной ВП по сравнению с больными бактериальной пневмонией выявлены более значимые патологические изменения в показателях доплерограмм, что может свидетельствовать о более выраженных нарушениях в микроцирку-

ляторном русле при COVID-19-ассоциированной ВП, вызванных воздействием вируса SARS-COV-2 на организм. Возможно, установленный факт может привести к неблагоприятным исходам течения заболевания.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучмезова Ф.А., Шабатукова М.Я., Арамисова Р.М., Камбачокова З.А., Борукаева И.Х., Чочаева М.Ж., Габаева М.М., Сабанчиева Х.А. Региональные особенности течения пневмоний на современном этапе // Антибиотики и Химиотерапия. 2020. Т.65, №1-2. С.33–37. EDN: VPOJBA. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-33-37>
2. Авдеев С.Н., Белоцерковский Б.З., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Проценко Д.Н., Рачина С.А., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Ярощевский А.И. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. №3. С.27–46. EDN: XJQVZY. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-27-46>
3. Statista. Number of deaths caused by pneumonia in Russia from 2016 to 2021. URL: <https://www.statista.com/statistics/1103859/pneumonia-caused-deaths-in-russia/>
4. Синопальников А.И. COVID-19 и внебольничная пневмония // Consilium Medicum. 2021. Т.23, №3. С.269–274. EDN: KUOVEJ. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200816>
5. Ермакова О.А. Особенности внебольничной пневмонии у взрослых // Молодой ученый. 2019. №5(243). С.49–52. EDN: POCDBG
6. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Анализ заболеваемости пневмониями взрослого и детского населения Российской Федерации за 2010-2014 гг. // Пульмонология. 2017. Т.27, № 2. С.173–178. EDN: YZKJPL. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-173-178>
7. Титова О., Кузубова Н., Александров А., Перлей В., Шумилов А. Особенности гемодинамики при внебольничной пневмонии на фоне ХОБЛ // Врач. 2018. Т.29, №12. С.51–54. EDN: YQOQKD. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-12>
8. Овчинникова О.А. Использование дыхательной пробы при анализе микроциркуляции и механизмов ее регуляции методом ЛДФ в норме и при гипоксии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021. №3 (79). С.108–111. EDN: JCIHUR. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-3\(79\)-108-111](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-3(79)-108-111)
9. Федорович А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т.16, №4. С.11–26. EDN: ZXXXBT. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26>
10. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: ЛИБРОКОМ, 2013. 496 с. ISBN: 978-5-397-03942-0
11. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.10234. P.1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
12. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China // J. Clin. Virol. 2020. Vol.127. Article number: 104364. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>

REFERENCES

1. Kuchmezova F.A., Shabatukova M.Y., Aramisova R.M., Kambachokova Z.A., Borukaeva I.K., Chochaeva M.Z., Gabaeva M.M., Sabanchieva H.A. [Regional Features of the Course of Pneumonia at the Present Stage]. *Antibiotics and Chemotherapy* 2020; 65(1-2):33–37 (in Russian). <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-33-37>
2. Avdeev S.N., Belotserkovskiy B.Z., Dehnich A.V., Zaytsev A.A., Kozlov R.S., Protsenko D.N., Ratchina S.A., Si-

nopalnikov A.I., Yakovlev S.V., Yaroshetskiy A.I. [Modern approaches to the diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults: a review]. *Annals of Critical Care* 2021; 3:27–46 (in Russian). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-27-46>

3. Statista. Number of deaths caused by pneumonia in Russia from 2016 to 2021. Available at: <https://www.statista.com/statistics/1103859/pneumonia-caused-deaths-in-russia/>

4. Sinopalnikov A.I. [COVID-19 and community-acquired pneumonia]. *Consilium Medicum* 2021; 23(3):269–274 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200816>

5. Yermakova O.A. [Features of community-acquired pneumonia in adults]. *Molodoy uchenyy* 2019; (5):49–52 (in Russian).

6. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [An analysis of pneumonia morbidity in adults and children at Russian Federation, 2010–2014]. *Pulmonologiya* 2017; 27(2):173–178 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-173-178>

7. Titova O., Kuzubova N., Aleksandrov A., Perley V., Shumilov A. [Hemodynamic features in community-acquired pneumonia in the presence of chronic obstructive pulmonary disease]. *Vrach* 2018; 29(12):51–54 (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-12>

8. Ovchinnikova O.A. [The use of a respiratory sample in analysis of microcirculation and mechanisms of its regulation by LDF method in normal and in hypoxia]. *Journal of VolgSMU* 2021; (3):108–111 (in Russian). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-3\(79\)-108-111](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-3(79)-108-111)

9. Fedorovich A.A. [Microcirculation of the human skin as an object of research]. *Regional blood circulation and microcirculation* 2017; 16(4):11–26 (in Russian). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26>

10. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. [Functional diagnostics of the state of microcirculatory and tissue systems: fluctuations, information, non-linearity]. Moscow: Librokom; 2013 (in Russian). ISBN: 978-5-397-03942-0

11. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

12. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J. Clin. Virol.* 2020; 127:104364. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>

Информация об авторе:

Ольга Александровна Абулдинова, очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95; e-mail: abuldinova@mail.ru

Author information:

Olga A. Abuldinova, MD, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000; e-mail: abuldinova@mail.ru

Поступила 10.10.2022
Принята к печати 31.10.2022

Received October 10, 2022
Accepted October 31, 2022
