

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84>

COVID-19 В ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ

ЛЕБЕДЕВА И.Б.^{1*}, ОСИНЦЕВА И.Ю.², БОНДАРЕНКО Т.Е.³, ПЬЯНЗОВА Т.В.¹, БРУСИНА Е.Б.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Кемерово, Россия

²ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический центр им. И.Ф. Копыловой», г. Кемерово, Россия

³ГАУЗ «Кузбасская клиническая инфекционная больница», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучить риск заболевания COVID-19 и выявить клинико-эпидемиологические особенности в популяции больных туберкулезом.

Материалы и методы. В период с 13.03.2020 г. (дата появления первого пациента с COVID-19) по 31.12.2020 г. изучена заболеваемость COVID-19 и реализованный риск инфекции в различных группах населения Кемеровской области–Кузбасса. Группу наблюдения составили 3929 больных туберкулезом, из которых к окончанию исследования COVID-19 заболело 113 человек. В группе сравнения (лица, не болеющие на момент исследования туберкулезом) COVID-19 заболело 25774 человек. Для изучения особенностей влияния туберкулеза на клиническое течение COVID-19 среди пациентов с коронавирусной инфекцией методом случайной выборки по принципу связанных пар и равной медианы возраста были сформированы группа наблюдения (I, больные COVID-19 и туберкулезом, n=71), группа сравнения (II, n=71), которую составили пациенты с COVID-19 без туберкулеза. При поступлении в инфекционное отделение всем пациентам проводились: определение ПНК SARS-CoV-2, исследование общего анализа крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма.

Результаты. Заболеваемость COVID-19 в популяции больных туберкулезом была в 2,96 раза выше, чем среди населения, не болеющего туберкулезом. (2876,05‰ и 971,17‰ соответственно). Выявлены различия в сравниваемых группах по возрасту: в группе больных

туберкулезом самая высокая заболеваемость COVID-19 зарегистрирована у лиц 18–29 лет и 65 и старше. Гендерные различия между группами были значимы. В группе больных туберкулезом в 1,4 раза чаще болели мужчины, в группе сравнения в 1,3 раза чаще болели женщины. Заболевание COVID-19 у больных туберкулезом протекало преимущественно в легкой форме. Вирусная пневмония развивалась в 9,2 раза реже, оксигенотерапия потребовалась только в 1,41% случаев (16,9% в группе сравнения), необходимость в антибиотикотерапии была в 11,8 раза реже. В группе больных туберкулезом гипертермия, кашель и слабость встречались значительно реже. Большую роль, чем туберкулез, играли артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз аорты и периферических артерий и ожирение, которые в группе сравнения встречались чаще. На этапе поступления в стационар в обеих группах были выражены метаболические нарушения. Нарушение почечного гомеостаза (снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение молярной концентрации креатинина), нейтрофилия, лимфопения выявлены в группе сравнения. Параметр коагуляционного гомеостаза (фибриноген), уровень печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза) были выше в группе больных туберкулезом.

Заключение. Активный туберкулез является фактором, повышающим риск заболевания COVID-19 без влияния на тяжесть инфекционного процесса.

Для цитирования:

Лебедева И.Б., Осинцева И.Ю., Бондаренко Т.Е., Пьянзова Т.В., Брусина Е.Б. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристика. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 71-84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84>

*Корреспонденцию адресовать:

Лебедева И.Б., 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, e-mail:lib_2008@mail.ru

© Лебедева И.Б. и др.

Ключевые слова: COVID 19, туберкулез, распространенность, факторы риска, коморбидность, гомеостаз.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и

потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

COVID-19 IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES

IRINA B. LEBEDEVA^{1**}, IRINA YU. OSINTSEVA², TATIANA E. BONDARENKO³, TATIANA V. PYANZOVA¹, ELENA B. BRUSINA¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Kopylova Kuzbass Clinical Phthiopulmonology Center, Kemerovo, Russian Federation

³Kuzbass Clinical Infectious Diseases Hospital, Kemerovo, Russian Federation

English ▶

Abstract

Aim. To study the epidemiological and clinical features of COVID-19 among patients with tuberculosis.

Materials and Methods. We studied the incidence of COVID-19 in various population groups in Kemerovo Region in 2020 (from March, 13 to December, 31). The study cohort consisted of 3929 tuberculosis patients, including 113 with a verified COVID-19 diagnosis. The control cohort included tuberculosis-free subjects with COVID-19 (25,774 individuals). Out of these subjects, we enrolled 71 patients with tuberculosis and 71 age- and gender-matched controls. All patients underwent complete blood count, urinalysis, biochemical analysis, and coagulation testing.

Results. The incidence of COVID-19 in patients with tuberculosis was 2.96-fold higher than in the tuberculosis-free population (2876.05 and 971.17 per 100,000 population, respectively). In patients with tuberculosis, the highest incidence of COVID-19 was recorded in two age categories: from 18 to 29 years and ≥ 65 years of age. In tuberculosis patients, COVID-19 was mostly mild, was characterised by a 9.2-fold lower fre-

quency of pneumonia, 11.8-fold less use of antibiotics, and oxygen therapy was required only in 1.41% of cases in comparison with 16.9% in the tuberculosis-free subjects. In addition, patients with tuberculosis less often suffered from hyperthermia, cough and weakness. Regarding the comorbid conditions, patients with tuberculosis showed lower prevalence of arterial hypertension, chronic heart failure, peripheral artery disease, and obesity. Further, patients with tuberculosis generally had higher glomerular filtration rate and rarely had neutrophilia or lymphopenia when compared with the control individuals with COVID-19, although having higher fibrinogen and aspartate aminotransferase serum levels.

Conclusion. Tuberculosis is a risk factor of COVID-19 but not a predictor of morbidity and mortality from this disease.

Keywords: COVID-19, tuberculosis, prevalence, risk factors, comorbid conditions, homeostasis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Irina B. Lebedeva, Irina Yu. Osintseva, Tatiana E. Bondarenko, Tatiana V. Pyanzova, Elena B. Brusina. COVID-19 in patients with tuberculosis: epidemiological and clinical features. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2021;6(3):71-84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84>

****Corresponding author:**

Dr. Irina B. Lebedeva, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: lib_2008@mail.ru
© Dr. Irina B. Lebedeva et al.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), треть населения в мире инфицирована *Mycobacterium tuberculosis*, около 10 млн человек ежегодно заболевают туберкулезом и почти 2 миллиона умирают [1].

В конце декабря 2019 года случилось событие, повлиявшее на все сферы жизни человечества: в городе Ухань провинции Хубэй центрального Китая у местных жителей, связанных с рынком животных и морепродуктов Хуанань, были зарегистрированы случаи пневмонии неизвестного происхождения. Позднее возбудитель был идентифицирован как SARS-CoV-2, заболевание получило официальное название COVID-19. Через месяц ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение, а 11 марта 2020 г. — пандемию [2].

В настоящее время пандемия COVID-19 угрожает обратить вспять достигнутый к концу 2019 года прогресс в борьбе с туберкулезом [3-6]. По мнению экспертов, COVID-19 может оказать среднесрочное воздействие на число людей, ежегодно заболевающих туберкулезом [7].

Туберкулез, также как и коронавирусная инфекция, преимущественно поражает органы дыхания, что дает повод предполагать взаимное отягочающее влияние этих заболеваний [8]. К настоящему времени особенности эпидемиологии и клиники туберкулеза в сочетании с COVID-19 недостаточно изучены. Данные мета-анализа свидетельствуют о том, что туберкулез может утяжелять течение и ухудшать прогноз COVID-19 [9].

Цель исследования

Изучить риск заболевания COVID-19 и выявить клинико-эпидемиологические особенности в популяции больных туберкулезом.

Материалы и методы

В период с 13.03.2020 г. (дата появления первого пациента с COVID-19) по 31.12.2020 г. изучена заболеваемость COVID-19 и реализованный риск инфекции в различных группах населения Кемеровской области–Кузбасса. На начало исследования никто из участников не был инфицирован SARS-CoV-2. Группа больных туберкулезом – 3929 человек, из которых к окончанию исследования COVID-19 заболе-

ло 113 человек. Из 113 пациентов 87 (77,00%) были больны туберкулезом до установления диагноза COVID-19, у 26 человек (23,00%) оба заболевания были диагностированы одновременно. Для диагностики COVID-19 производилось выделение РНК при помощи соответствующего набора компании Вектор-Бест «РеалБест экстракция 100» (каталожный номер С-8896), обратная транскрипция и детекция продуктов реакции при помощи набора (D-5580, «РеалБест РНК SARS-CoV-2», Вектор-Бест) на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad). В группе (2629517 человек), где туберкулез не был выявлен (у взрослых – инструментальными диагностическими исследованиями: рентгенографией органов грудной клетки цифровой или аналоговой, спиральной компьютерной томографией, у детей – иммунодиагностикой (специфическими диагностическими тестами с применением антигенов микобактерий туберкулеза: пробой Манту с 2ТЕ с аллергена туберкулезного очищенного в стандартном разведении (очищенный туберкулин), аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении (белок CFP-10-ESAT-6 0,2 мкг), заболели COVID-19 25774 человек.

Для изучения особенностей влияния туберкулеза на клиническое течение COVID-19 методом случайной выборки были сформированы группа наблюдения (I), в которую вошел 71 больной туберкулезом, заболевший COVID-19, и группа сравнения (II), которую составил 71 больной COVID-19 без туберкулеза. Включение пациентов в подгруппы осуществлялось из регистра больных COVID-19 по принципу связанных пар и равной медианы возраста (38 и 39 лет) с близким межквартильным интервалом (33–44 года в группе наблюдения (I) и 34–44 года в группе сравнения (II)). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета (дата заседания 11 ноября 2020 года, протокол №255/к). До включения в исследование от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Данные о подгруппах представлены в **таблице 1**.

Таблица 1.

Характеристика под-
групп клинического
наблюдения.

Table 1.

Age and gender of the
study groups.

Характеристика <i>Feature</i>	группа I (больные COVID-19 и туберкулезом) <i>group I</i> <i>COVID-19 with tuberculosis</i>	группа II (больные COVID-19 без туберкулеза) <i>group II</i> <i>COVID-19 without tuberculosis</i>
Общее число пациентов <i>Patients, total</i>	71	71
Средний возраст <i>Age (median ± interquartile range)</i>	39,8 ± 11,3	40,0 ± 11,3
Возраст min-max <i>Age (minimum and maximum values)</i>	17-83	17-84
Мужчины <i>Male gender</i>	58	58
Женщины <i>Female gender</i>	13	13

Клинические формы в группе наблюдения были представлены преимущественно инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких (таблица 2).

Таблица 2.

Характеристика под-
групп клинического
наблюдения.

Table 2.

Age and gender of the
study groups.

Клиническая форма <i>Clinical form</i>	Абсолютное число <i>n</i>	%
Туберкулома легких <i>Pulmonary tuberculoma</i>	7	9,86
Инфильтративный туберкулез легких <i>Infiltrative pulmonary tuberculosis</i>	27	38,03
Диссеминированный туберкулез легких <i>Disseminated tuberculosis</i>	32	45,07
Очаговый туберкулез легких <i>Focal pulmonary tuberculosis</i>	1	1,41
Казеозная пневмония <i>Caseous pneumonia</i>	1	1,41
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких <i>Fibrous cavernous tuberculosis</i>	2	2,81
Цирротический туберкулез легких <i>Cirrhotic pulmonary tuberculosis</i>	1	1,41
Всего <i>Total</i>	71	100

Сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, сахарный диабет и ожирение) были диагностированы согласно соответствующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи, разработанных экспертными медицинскими сообществами (European Society of Cardiology, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Initiative for Asthma, Kidney Disease: Improving Global Outcomes, American Diabetes Association и European Association for the Study of Obesity). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали в соответствии с уравнением Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Минимальное насыщение крови кислородом (сатурацию)

определяли с помощью портативного пульсоксиметра (пульсоксиметр ARMED YX300).

Лабораторная диагностика в группах проводилась в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 и включала параметры системного, почечного и метаболического гомеостаза: определение уровня эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ на автоматизированном гематологическом анализаторе (Medonic M20); определение мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина, альбумина, С-реактивного белка (СРБ) – на автоматизированном биохимическом анализаторе (Indiko Plus, Miura). Параметры гемостаза (фибриноген, протромбиновое время (ПТИ)) определяли

на автоматическом анализаторе системы гемостаза (КС 4 Delta). Сравнение показателей в двух группах (I и II) проводилось среди пациентов с благоприятным исходом заболевания.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (корпорации Microsoft), GraphPadPrism 8.0.2 для Windows (GraphPadSoftware, Сан-Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com). Сравнения между двумя группами проводили по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность при анализе качественных признаков. В силу недостаточного для оценки нормальности распределения объема выборки данные описывали непараметрическими критериями (медиана и межквартильное расстояние), межгрупповое сравнение проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты

Эпидемиологическая характеристика

Эпидемический процесс туберкулеза на территории Кемеровской области–Кузбасса характеризуется высокой интенсивностью проявлений с умеренной тенденцией к снижению (темп снижения за 2015–2020 гг. – 35,10%). Заболеваемость в 2020 году составила 63,90 ‰, превалентность – 149,19 ‰. Заболеваемость COVID-19 – 983,00 ‰, что определило ее 80-е ранговое место среди других 85 субъектов Российской Федерации. Заболеваемость COVID-19 в популяции больных туберкулезом была в 2,96 раза выше, чем среди населения, не болеющего туберкулезом (2876,05 ‰ и 971,17 ‰ соответственно, $p < 0,001$), при этом заболеваемость COVID-19 в группе бактериовыделителей составила 4815,62 ‰, в то время как в группе больных туберкулезом без бактериовыделения – 123,15 на 100 тысяч населения, OR=41,03 [ДИ 10,12–166,28] $p < 0,0001$.

Заболеваемость COVID-19 в группе пациентов, где *Mycobacterium tuberculosis* характеризовалась множественной и широкой лекарственной устойчивостью, была в 1,8 раза ниже, чем у пациентов с чувствительностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам (3786,82 ‰ и 6826,34 ‰ соответственно, $p < 0,001$). В группе ВИЧ-инфицированных заболеваемость COVID-19 составила 3088,8 ‰ (рисунок 1).

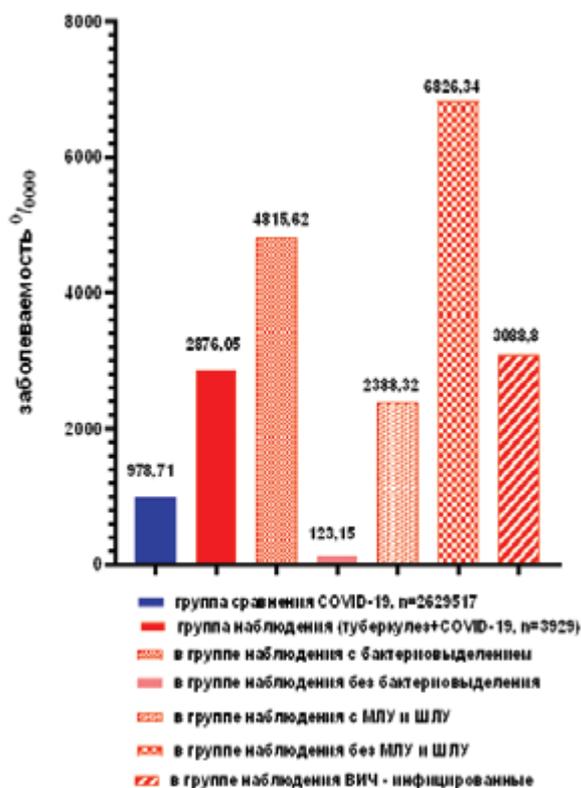


Рисунок 1.

Заболеваемость COVID-19 в группах наблюдения в Кемеровской области–Кузбассе в 2020 году

Figure 1.

Incidence of COVID-19 (per 100,000 population) in patients with and without tuberculosis in Kemerovo Region in 2020

Выявлены различия в сравниваемых группах по возрасту: в группе больных туберкулезом самая высокая заболеваемость COVID-19 зарегистрирована у лиц 18–29 лет и 65 и старше (3404,25 ‰ и 3864,73 ‰ $p < 0,001$), а в группе сравнения – у лиц 50–64 года и 65 и старше (1598,64 ‰ и 1444,44 ‰) (рисунок 2).

Показатель заболеваемости COVID-19 у больных туберкулезом среди неработающих трудоспособного возраста составил 2557,05 ‰, что в 8,45 раза выше, чем в группе работающих (302,44 ‰, $p < 0,001$).

Гендерные различия между группами были значимыми. В группе сравнения женщины болели COVID-19 в 1,3 раза чаще мужчин (1067,21 ‰ и 858,08 ‰, $p < 0,001$). В группе больных туберкулезом COVID-19 в 1,4 раза встречался чаще у мужчин 3139,66 ‰, чем у женщин 2245,25 ‰ (рисунок 3). Во всех случаях рассчитывались стратифицированные показатели.

Клиническая характеристика

В группе больных туберкулезом (группа I) COVID-19 сопровождался развитием пневмонии только в 9,86% случаев, кислородная поддержка потребовалась лишь одному пациен-

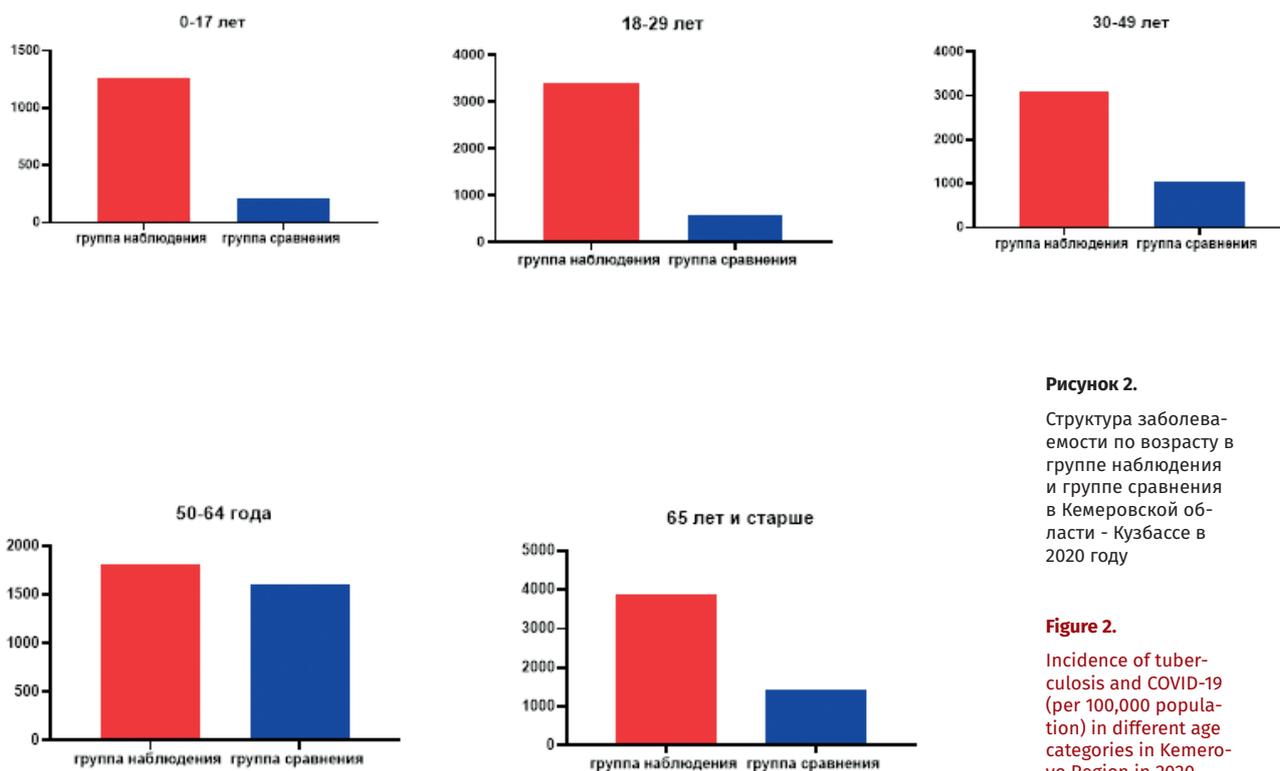


Рисунок 2.

Структура заболеваемости по возрасту в группе наблюдения и группе сравнения в Кемеровской области - Кузбассе в 2020 году

Figure 2.

Incidence of tuberculosis and COVID-19 (per 100,000 population) in different age categories in Kemerovo Region in 2020

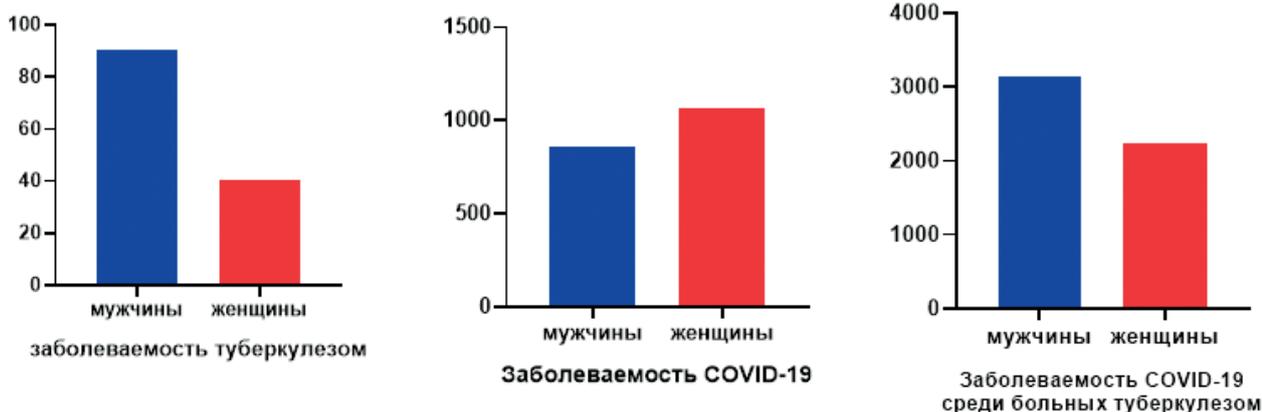


Рисунок 3.

Структура заболеваемости туберкулезом и COVID-19 мужчин и женщин в Кемеровской области - Кузбассе в 2020 году

Figure 3.

Incidence of tuberculosis and COVID-19 (per 100,000 population) in men and women in the Kemerovo Region in 2020

ту (1,41%), а антибиотикотерапия¹ – 5 (7,04%), **таблица 3.**

Различия были выявлены и в клинических проявлениях COVID-19.

В группе больных туберкулезом гипертермия, кашель, слабость, встречались достоверно реже (**таблица 4**).

¹ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

Анализ коморбидного статуса выявил значимые различия в группе сравнения по сердечно-сосудистой коморбидности (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз аорты и периферических артерий) и ожирению (**таблица 5**).

В обеих изучаемых группах было выявлено существенное превышение уровня С-реактивного белка и протромбинового времени, но различия по данному параметру в группе на-

	Группа I COVID-19 with tuberculosis n = 71		Группа II COVID-19 without tuberculosis n = 71		p
	n	%	n	%	
Вирусная пневмония <i>Viral pneumonia</i>	7	9,86	64	90,14	<0,001
Оксигенотерапия <i>Oxygen therapy</i>	1	1,41	12	16,90	0,004
Антибиотикотерапия <i>Antibiotic therapy</i>	5	7,04	59	83,09	<0,001

Таблица 3.

Тяжесть клинического течения в группе сравнения.

Table 3.

Severity of the clinical course in the study groups.

Клинические проявления <i>Clinical manifestations</i>	COVID-19 with tuberculosis n = 71		COVID-19 without tuberculosis n = 71		p
	n	%	n	%	
Кашель <i>Cough</i>	17	23,94	46	64,78	<0,001
Одышка <i>Dyspnea</i>	10	14,08	17	23,94	0,200
Аносмия <i>Anosmia</i>	6	8,45	14	19,72	0,092
Озноб <i>Chills</i>	8	11,27	3	4,22	0,210
Головная боль <i>Headache</i>	10	14,08	4	5,63	0,160
Головокружение <i>Dizziness</i>	2	2,81	1	1,41	1,000
Слабость <i>Weakness</i>	28	39,44	62	87,32	<0,001
Тошнота <i>Nausea</i>	4	5,63	2	10,75	0,677
Диарея <i>Diarrhea</i>	1	1,41	1	1,41	0,477
Повышение температуры <i>Hyperthermia</i>	27	38,03	41	57,75	0,029

Таблица 4.

Клинические симптомы COVID-19 в группах наблюдения.

Table 4.

Clinical symptoms of COVID-19 in the study groups.

Коморбидные патологии <i>Comorbid conditions</i>	COVID-19 with tuberculosis n = 71		COVID-19 without tuberculosis n = 71		p
	n	%	n	%	
Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность <i>Arterial hypertension, chronic heart failure</i>	2	2,82	15	21,12	0,002
Острое нарушение мозгового кровообращения <i>Stroke</i>	1	1,41	2	2,82	1,000
Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i>	0		1	1,41	
Хроническая обструктивная болезнь легких (средней или тяжелой степени тяжести), бронхиальная астма <i>Moderate to severe chronic obstructive lung disease or asthma</i>	1	1,41	5	7,04	0,211
Ожирение <i>Obesity</i>	1	1,41	8	11,27	0,039

Таблица 5.

Коморбидные патологии включенных в исследование пациентов.

Table 5.

Comorbid conditions of the patients included in the study.

Рисунок 4.

Параметры гемостаза, медиатора воспаления и общего белка в группе наблюдения и группе сравнения. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения p приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы

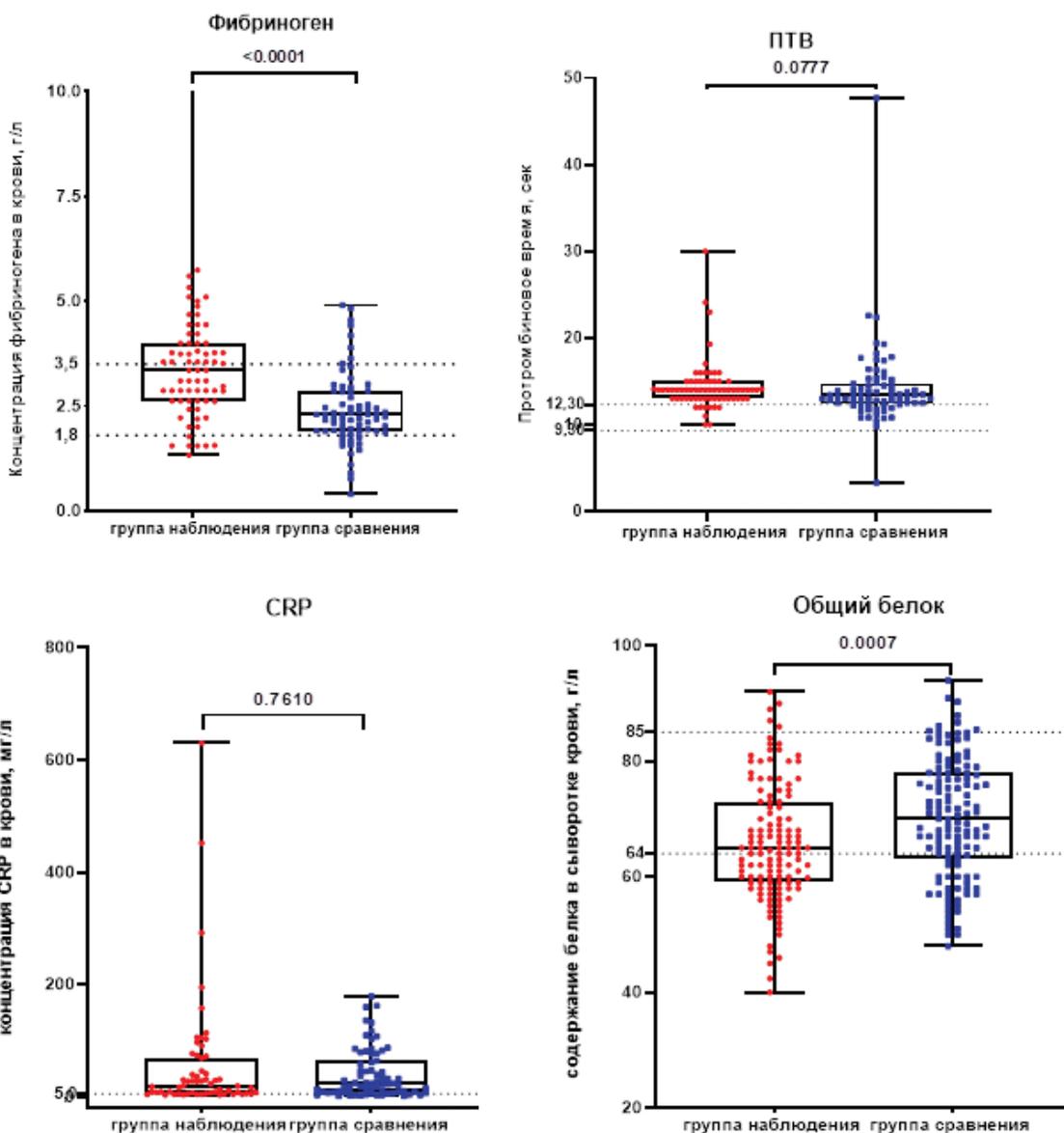


Figure 4.

Parameters of haemostasis, inflammatory mediators, and total protein in the study groups. Each dot represents a measurement from one patient. Mann-Whitney U-test, p values are provided above the graphs. The dotted lines reflect the upper and lower boundaries of physiological values. In the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper limit of the physiological range.

блюдения и группе сравнения не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Анализ параметров коагуляционного гомеостаза выявил повышение концентрации фибриногена в группе наблюдения ($p < 0,0001$) (рисунок 4).

При оценке уровней маркеров повреждения печени в группе наблюдения и группе сравнения различий выявлено не было по уровню общего билирубина ($p = 0,05$), превышение границ нормы наблюдалось только в единичных случаях. При изучении уровней трансаминаз в сравниваемых группах статистически значимые различия выявлены в группе наблюдения по аспаратаминотрансферазе ($p < 0,05$) (рисунок 5).

Анализ параметров почечного гомеостаза выявил повышение молярной концентрации креатинина и снижение скорости клубоч-

ковой фильтрации (СКФ) в группе сравнения ($p < 0,0001$) (рисунок 6).

При изучении параметров системного гомеостаза с целью оценки интенсивности системного воспаления были определены параметры гемограммы. В сравниваемых группах не было выявлено статистически значимых различий в отношении абсолютного количества лейкоцитов, но при этом у пациентов из группы сравнения были более выражены нейтрофилия и лимфопения ($p < 0,0001$). Различий в процентном содержании моноцитов в крови выявлено не было. Гендерного различия параметров системного гомеостаза выявлено не было (рисунок 7).

Обсуждение

Согласно нашему наблюдению, популя-

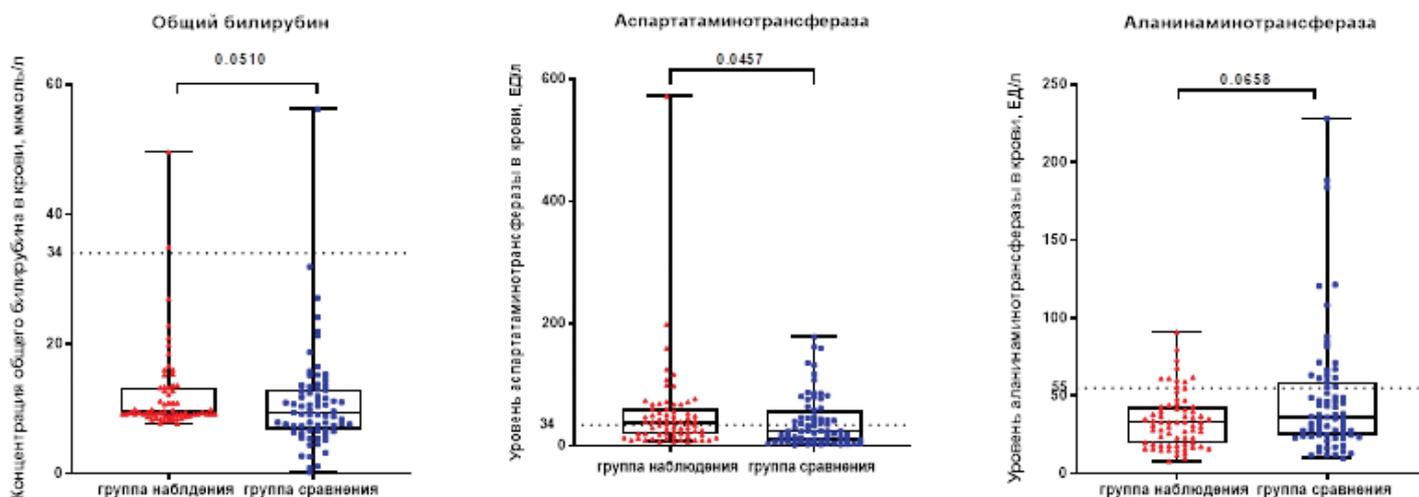


Рисунок 5.

Уровни трансаминаз и общего билирубина в группе наблюдения и группе сравнения. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения p приведены над графиками. Пунктирная линия на графике отражают верхнюю границу нормы.

Figure 5.

Levels of transaminases and total bilirubin in the study groups. Each dot represents a measurement from one patient. Mann-Whitney U-test, p values are provided above the graphs. The dotted line on the graph reflects the upper limit of the physiological range.

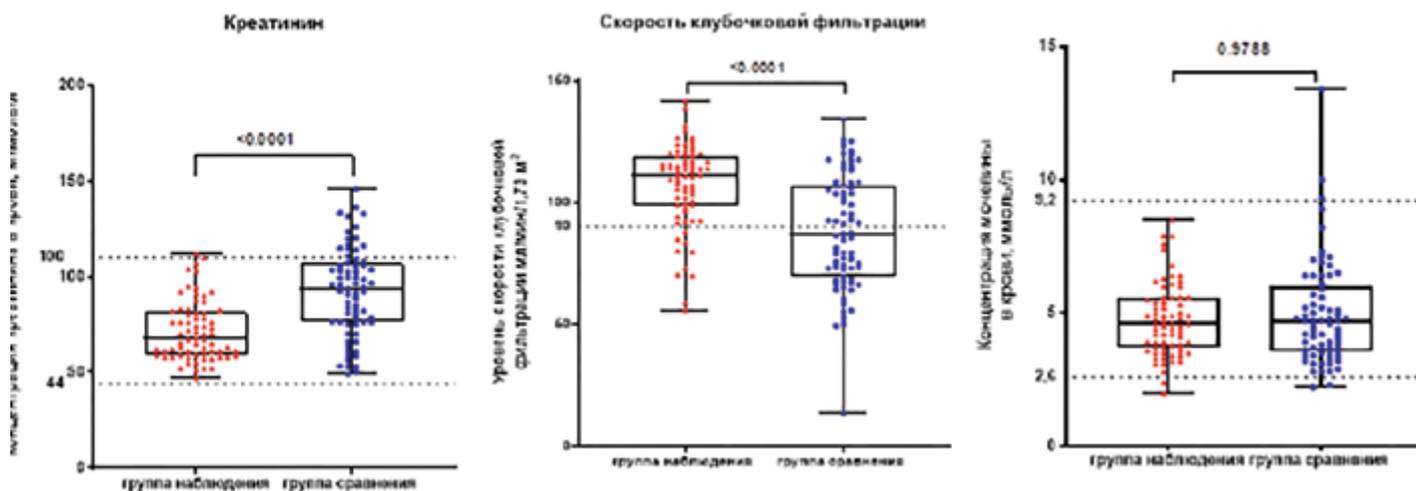


Рисунок 6.

Параметры почечного гомеостаза в группе наблюдения и группе сравнения. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения p приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

Figure 6.

Parameters of kidney homeostasis in the study groups. Each dot represents a measurement from one patient. Mann-Whitney U-test, p values are provided above the graphs. The dotted lines reflect the upper and lower boundaries of physiological values. In the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper limit of the physiological range.

ция больных туберкулезом людей имеет почти трехкратно более высокий риск заболеть COVID-19, чем популяция людей без туберкулеза (OR=2,96 95% ДИ [2,35-3,40]). К настоящему времени имеются немногочисленные косвенные сведения о частоте COVID-19 у больных с туберкулезом. В первом когортном исследовании, включившем 49 пациентов с активным туберкулезом и COVID-19, M. Tadolini et al. предположили, что COVID-19 может по-

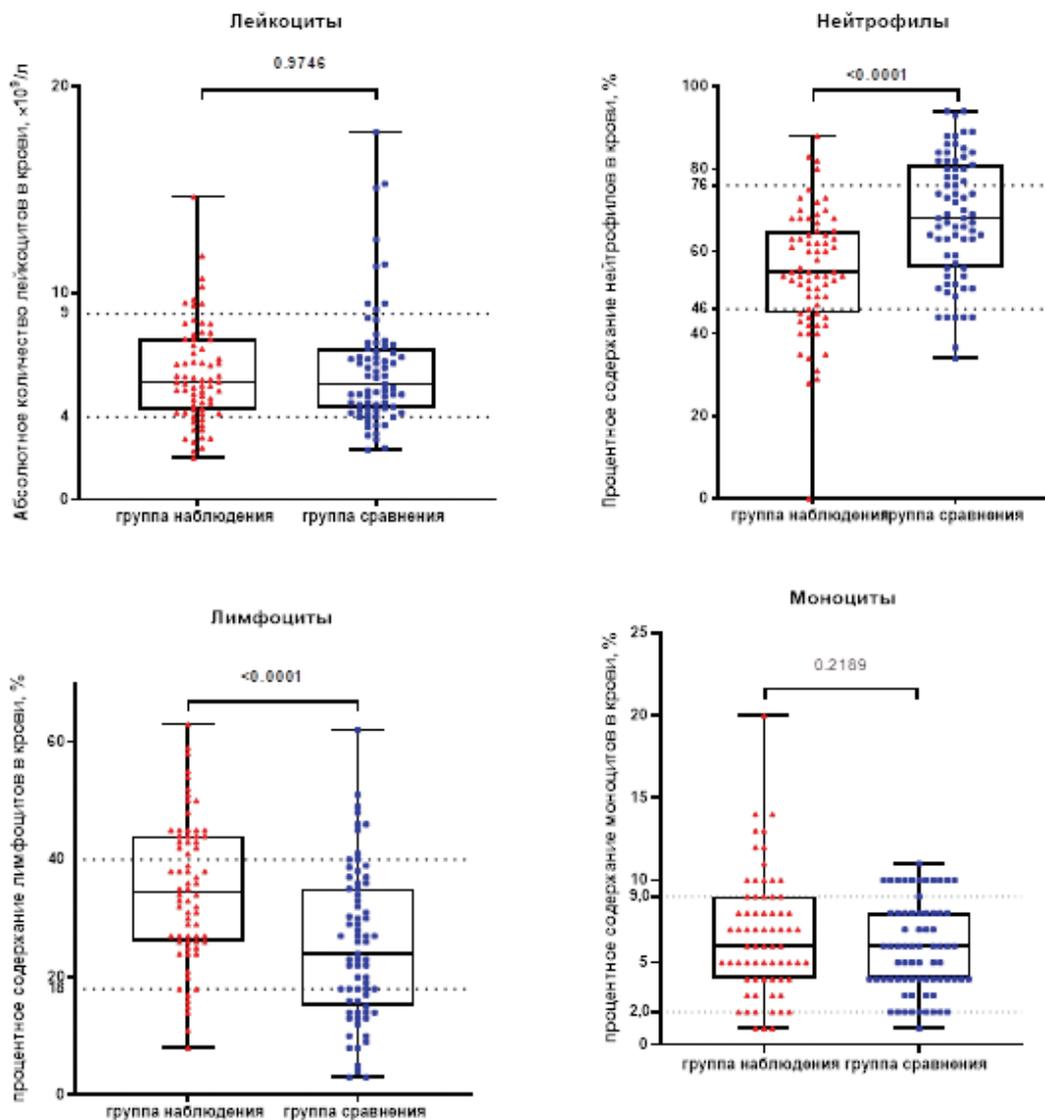
высить риск развития туберкулеза, однако риск COVID-19 в популяции больных туберкулезом не оценивали [10]. Inoue et al., исследуя связь между эпидемиями туберкулеза прошлого и COVID-19, приходят к выводу, что в странах, где ранее были эпидемии туберкулеза, распространенность COVID-19 была ниже [11]. Найденный нами факт более высокого риска заболевания COVID-19 может быть обусловлен длительным периодом госпитализации у этих

Рисунок 7.

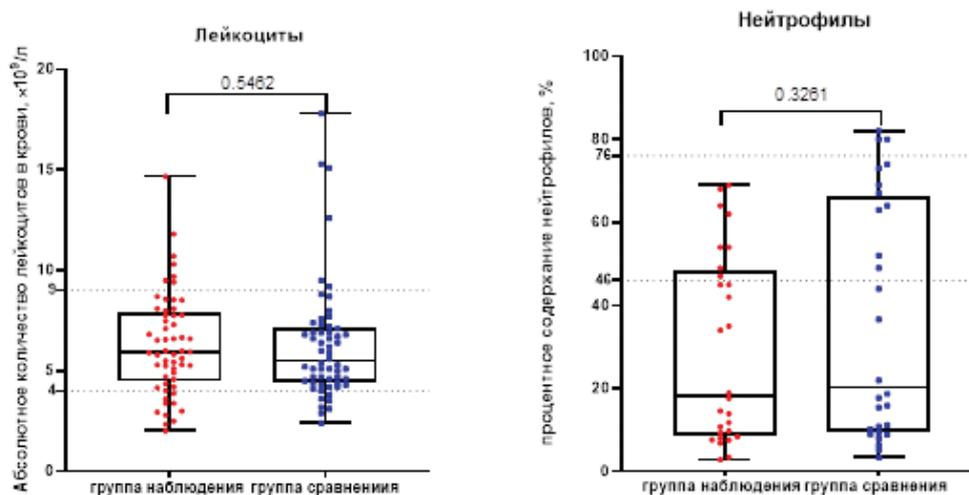
Параметры системного гомеостаза в группе наблюдения и группе сравнения. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения p приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений.

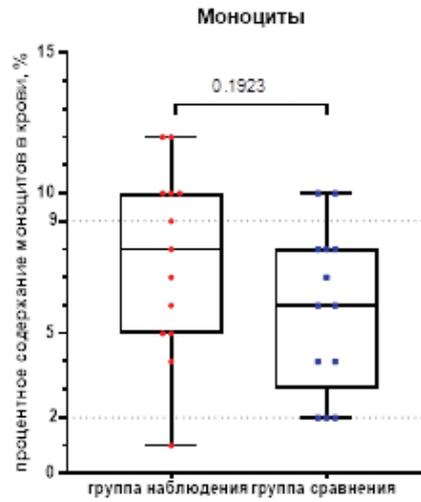
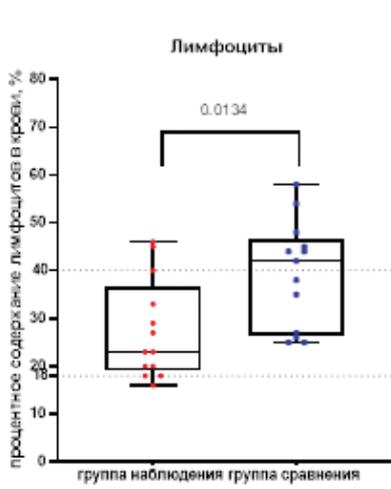
Figure 7.

Parameters of systemic homeostasis in the study groups. Each dot represents a measurement from one patient. Mann-Whitney U-test, p values are provided above the graphs. The dotted lines reflect the upper and lower boundaries of physiological values.

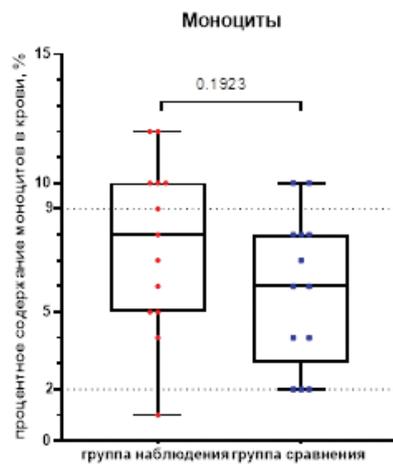
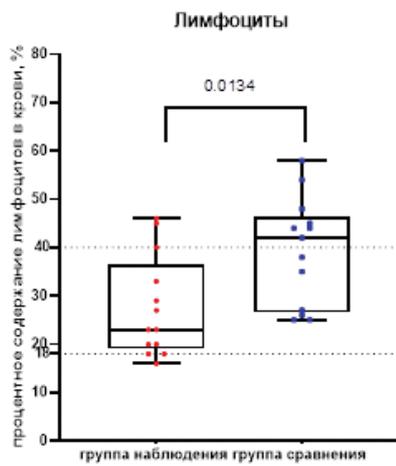
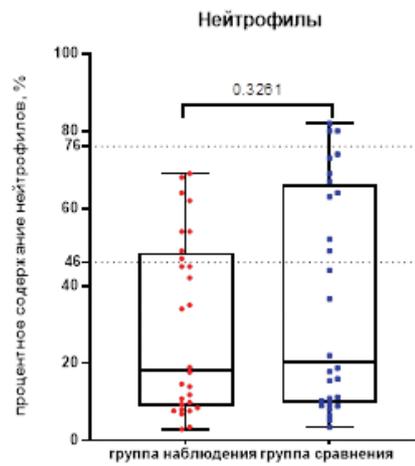
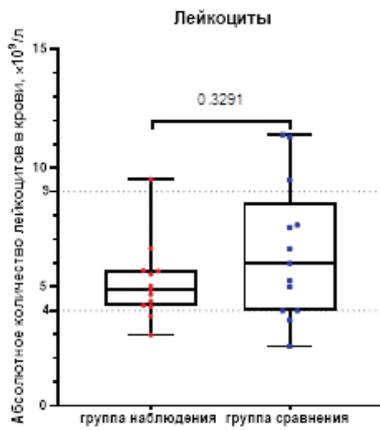


Мужчины





Женщины



пациентов и большим риском внутрибольничного инфицирования. С другой стороны, низкий социальный статус определенной части больных туберкулезом (реализованный риск заболевания COVID-19 в 8,45 раза выше в группе неработающих трудоспособного возраста с туберкулезом в сравнении с работающими), ассоциация с ВИЧ-инфекцией, несомненно, вносят вклад в высокий риск инфицирования.

Самый высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 (OR=41) выявлен у бактериовыделителей *Mycobacterium tuberculosis*, что, вероятно, связано с состоянием иммунной системы в период активной инфекции. Требуют дополнительного исследования причины более низкого риска инфицирования у пациентов с множественной и лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. Однако, по мнению исследователей, у больных с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*, можно ожидать более высоких показателей смертности [12]. Как и в основной популяции, среди популяции больных туберкулезом чаще болели лица старших возрастных групп, что согласуется с исследованиями других авторов. Так, исследования Visca D et al. свидетельствуют о том, что у пожилых людей старше 70 лет с сопутствующими заболеваниями с большей вероятностью присоединится COVID-19, а у людей с туберкулезом, ко-инфекцией ТБ-ВИЧ или хроническим заболеванием легких, кроме того, с большей вероятностью разовьются тяжелые последствия в отдаленной перспективе [13]. При проведении одноцентрового исследования авторы пришли к выводу, что среди больных туберкулезом наиболее подвержены COVID-19 возрастная группа от 18 до 60 лет (86%), чаще заболевают мужчины (71,2%) [14]. В нашем исследовании заболеваемость COVID-19 в группе больных туберкулезом 18-29 лет была также высока, как и в группе старше 65 лет (3404,25%₀₀₀₀). Исследователи считают, что женщины менее восприимчивы к вирусной инфекции, чем мужчины, возможно, из-за защиты X-хромосомы и половых гормонов, которые играют важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете [15]. В нашем исследовании в группе больных туберкулезом COVID-19 в 1,4 раза встречался чаще у мужчин, чем у женщин. В группе сравнения женщины болели COVID-19 в 1,3 раза чаще мужчин.

Интересен тот факт, что заболевание COVID-19 у больных туберкулезом протекало преимущественно в легкой форме (90,14% слу-

чаев). Вирусная пневмония развивалась в 9,2 раза реже ($p < 0,001$), оксигенотерапия потребовалась только в 1,41% случаев (16,9% в группе сравнения), необходимость в антибиотикотерапии была в 11,8 раза реже ($p < 0,001$). Значительно большую роль, чем туберкулез, играли такие факторы, как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз аорты и периферических артерий и ожирение, которые в группе сравнения встречались существенно чаще. Данные по коморбидности согласуются с исследованиями других авторов [16–17].

Проведенное исследование показало выраженность метаболических нарушений у пациентов с COVID-19 в обеих группах на этапе поступления в стационар. Изменения почечного гомеостаза (креатинин и скорость клубочковой фильтрации) были более выражены в группе сравнения ($p < 0,0001$), что обусловлено коморбидностью в этой группе.

При оценке параметров системного гомеостаза в группе сравнения выявлена выраженная нейтрофилия и лимфопения ($p < 0,0001$).

Параметры коагуляционного гомеостаза различались между группами по фибриногену ($p < 0,0001$), и были выше в группе наблюдения. Уровни печеночных трансаминаз различались по аспартатаминотрансферазе ($p < 0,005$) и также были выше в группе наблюдения, что может быть следствием синдрома системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, а также гепатотоксическим влиянием противотуберкулезной терапии. В то же время, проведенный метаанализ Y. Gao et al. показал, что туберкулез не был связан с повышенным риском смертности у пациентов с COVID-19 (OR = 1,40, 95% ДИ: от 0,10 до 18,93, $P = 0,80$; $I^2 = 31%$) [18].

Заключение

Активный туберкулез является фактором, повышающим риск развития COVID-19: заболеваемость COVID-19 среди больных туберкулезом в 2,95 раза превышает аналогичный показатель среди населения региона в целом.

Риск заболевания COVID-19 в 1,4 раза был выше у мужчин, существенно возрастал в возрасте 18–29 лет (3404,25 на 100 тысяч населения) и в группе лиц 65 и старше (3864,73 на 100 тысяч населения), в группе бактериовыделителей был в 41 раз выше, чем у больных туберкулезом без бактериовыделения. Клиническое

течение COVID-19 у больных туберкулезом характеризовалось преимущественно легкими формами (90,14% случаев), с меньшим реализованным риском развития вирусной пневмонии (в 9,2 раза), чем в основной популяции и значительно меньшей частотой потребности в кислородотерапии (1,41% случаев). Выявленные

различия показателей гомеостаза были обусловлены коморбидностью в группе сравнения и туберкулезным процессом как основным заболеванием. Подтверждено влияние на тяжесть течения COVID-19 таких факторов риска, как гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ожирение.

Литература:

1. WHO. *Global tuberculosis report 2020*. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> Accessed: 31 July, 2021.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
3. Adepoju P. Tuberculosis and HIV responses threatened by COVID-19. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e319-e320. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30109-0)
4. Amimo F, Lambert B, Magit A. What does the COVID-19 pandemic mean for HIV, tuberculosis, and malaria control? *Trop Med Health*. 2020;48:32. <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00219-6>
5. Togun T, Kampmann B, Stoker NG, Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00363-1>
6. Dara M, Sotgiu G, Reichler MR, Chiang CY, Chee CBE, Migliori GB. New diseases and old threats: lessons from tuberculosis for the COVID-19 response. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(5):544-545. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0151>
7. Chen H, Zhang K. Insight into the impact of the COVID-19 epidemic on tuberculosis burden in China. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2002710. <https://doi.org/10.1183/13993003.02710-2020>
8. Wenzhong liu, hualan L. *COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism*. ChemRxiv. Cambridge Open Engage; 2020. Available at: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c74fa50f50db305139743d>. Accessed: 31 July, 2021.
9. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>
10. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alfenaar JW, Andréjak C, Bachez P, Bart PA, Belilovski E, Cardoso-Landivar J, Centis R, D'Ambrosio L, Luiza De Souza-Galvão M, Dominguez-Castellano A, Dourmane S, Fréchet Jachym M, Froissart A, Giacomet V, Goletti D, Grard S, Gualano G, Izadifar A, Le Du D, Marín Royo M, Mazza-Stalder J, Motta I, Ong CWM, Palmieri F, Rivière F, Rodrigo T, Silva DR, Sánchez-Montalvá A, Saporiti M, Scarpellini P, Schlemmer F, Spanevello A, Sumarokova E, Taberner E, Tambyah PA, Tiberi S, Torre A, Visca D, Zabaleta Murguiondo M, Sotgiu G, Migliori GB. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
11. Inoue K, Kashima S. Association of the past epidemic of Mycobacterium tuberculosis with mortality and incidence of COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253169>
12. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Aroora S, Southern WN, Mantzoros CS. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
13. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, Mueller J, Mueller P, Duarte R, Dalcolmo M, Sotgiu G, Migliori GB, Goletti D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021;27(2):151-165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
14. Зубань О.Н., Решетников М.Н., Устинов А.В. COVID-19 у больных туберкулезом: одноцентровое исследование. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2020;4:58-63.
15. Freites Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodriguez-Rodriguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, Colomer JJ, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Abasolo L. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1393-1399. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217984>
16. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулькарнаев А.Б., Лучихина Е.Л., Макарова И.В., Семенов Д.Ю. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(S1):1-10. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>
17. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
18. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>

References:

1. WHO. *Global tuberculosis report 2020*. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> Accessed: 31 July, 2021.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
3. Adepoju P. Tuberculosis and HIV responses threatened by COVID-19. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e319-e320. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30109-0)
4. Amimo F, Lambert B, Magit A. What does the COVID-19 pandemic mean for HIV, tuberculosis, and malaria control? *Trop Med Health*. 2020;48:32. <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00219-6>
5. Togun T, Kampmann B, Stoker NG, Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00363-1>
6. Dara M, Sotgiu G, Reichler MR, Chiang CY, Chee CBE, Migliori GB. New diseases and old threats: lessons from tuberculosis for the COVID-19 response. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(5):544-545. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0151>
7. Chen H, Zhang K. Insight into the impact of the COVID-19 epidemic on tuberculosis burden in China. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2002710. <https://doi.org/10.1183/13993003.02710-2020>
8. Wenzhong liu, Hualan L. *COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism*. ChemRxiv. Cambridge Open Engage; 2020. Available at: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c74fa50f50db305139743d>. Accessed: 31 July, 2021.

9. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>
10. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, Andréjak C, Bachez P, Bart PA, Belilovski E, Cardoso-Landivar J, Centis R, D'Ambrosio L, Luiza De Souza-Galvão M, Dominguez-Castellano A, Dourmane S, Fréchet Jachym M, Froissart A, Giacomet V, Goletti D, Grard S, Gualano G, Izadifar A, Le Du D, Marín Royo M, Mazza-Stalder J, Motta I, Ong CWM, Palmieri F, Rivièrè F, Rodrigo T, Silva DR, Sánchez-Montalvá A, Saporiti M, Scarpellini P, Schlemmer F, Spanevello A, Sumarokova E, Taber-nero E, Tambyah PA, Tiberi S, Torre A, Visca D, Zabaleta Murguiondo M, Sot-giu G, Migliori GB. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
11. Inoue K, Kashima S. Association of the past epidemic of Mycobacterium tuberculosis with mortality and incidence of COVID-19. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253169>
12. Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Aroora S, Southern WN, Mantzoros CS. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108:154262. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
13. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, Mueller J, Mueller P, Duarte R, Dalcolmo M, Sotgiu G, Migliori GB, Goletti D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology.* 2021;27(2):151-165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
14. Zuban ON, Reshetnikov MN, Ustinov AV. Covid-19 in tuberculosis patients: single center experience. *Tuberkulez i sotsial'no-zhivaya zabolevaniya.* 2020;4:58-63.
15. Freitas Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodriguez-Rodriguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, Colomer JI, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Abasolo L. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1393-1399. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217984>
16. Molochkov AV, Karateev DE, Ogneva EYU, Zulkarnaev AB, Luchikhina EL, Makarova IV, Semenov DYU. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: The treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow region. *Almanac of clinical medicine.* 2020;48(S1):1-10. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>
17. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Ab-osalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
18. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>

Сведения об авторах

Лебедева Ирина Борисовна, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: сбор и анализ полученных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3848-9206

Осинцева Ирина Юрьевна, главный врач ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический центр им. И.Ф. Копыловой» (650036, Россия, г. Кемерово, пр. Химиков, д. 5).

Вклад в статью: сбор и анализ данных.

ORCID: 0000-0002-7427-1693

Бондаренко Татьяна Евгеньевна, заместитель главного врача ГАУЗ «Кузбасская клиническая инфекционная больница» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 43б).

Вклад в статью: сбор и анализ данных.

ORCID: 0000-0001-5274-1407

Пьянзова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фтизиатрии, проректор по научной и лечебной работе ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: анализ результатов клинических исследований, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-4854-5734

Брусина Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения работы, анализ результатов.

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Статья поступила: 02.08.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Irina B. Lebedeva, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed a data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3848-9206

Dr. Irina Yu. Osintseva, MD, Head of the Kopylova Kuzbass Clinical Phthisiopulmonology Center (5, Khimikov Prospekt, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed a data analysis.

ORCID: 0000-0002-7427-1693

Dr. Tatyana E. Bondarenko, MD, Deputy Chief Physician, Kuzbass Clinical Infectious Diseases Hospital (43B, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed a data analysis.

ORCID: 0000-0001-5274-1407

Prof. Tatiana V. Pyanzova, MD, DSc, Head of the Department of Phthisiology, Deputy Chief Executive Officer for Research and Clinical Expertise, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed a data analysis.

ORCID: 0000-0002-4854-5734

Prof. Elena B. Brusina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed a data analysis.

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Received: 02.08.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.