

Длительная терапия саркомы Капоши с применением проспидия хлорида и ингибиторов mTOR-рецепторов у пациента в отдаленном периоде после трансплантации почки

Е.В. Парабина^{*1}, Б.И. Яремин², М.М. Каабак³

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89;

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3;

³ ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

*Контактная информация: Елена Валерьевна Парабина, руководитель Центра по оказанию амбулаторно-поликлинической медицинской помощи и рациональному назначению лекарственных средств после трансплантации органов и (или) тканей МЗ Самарской области, Самарский государственный медицинский университет, e-mail: ev-parabina@protonmail.com

Приведено описание случая длительного ведения пациента с саркомой Капоши, развившейся на фоне «стандартной» иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. Конверсия на иммуносупрессивную терапию ингибиторами mTOR-рецептора в сочетании с химиотерапией проспидия хлоридом позволила обеспечить длительную ремиссию заболевания и удовлетворительный клинический результат.

Ключевые слова: саркома Капоши, ингибиторы пролиферативного сигнала, иммуносупрессивная терапия

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Парабина Е.В., Яремин Б.И., Каабак М.М. Длительная терапия саркомы Капоши с применением проспидия хлорида и ингибиторов mTOR-рецепторов у пациента в отдаленном периоде после трансплантации почки. Трансплантология. 2020;12(3):213–219. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-213-219>

Long-term therapy of Kaposi's sarcoma with the use of prospidium chloride and mTOR receptor inhibitors in a patient after kidney transplantation

E.V. Parabina*¹, B.I. Yaremin², M.M. Kaabak³

¹ Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya Str., Samara 443099 Russia;

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

³ National Health Medical Research Center for Children,
2 Bldg. 1 Lomonosovskiy Ave., Moscow 119991 Russia

* Correspondence to: Elena V. Parabina, Head of the Center for Rendering an Outpatient Medical Care and Rationally Prescribing Medicines After Organ and/or Tissue Transplantation, Ministry of Health of the Samara Region, Samara State Medical University, e-mail: ev-parabina@protonmail.com

A case of a long-term management of a patient with Kaposi's sarcoma developed as presumably related to a "standard" immunosuppressive therapy after kidney transplantation has been described. Immunosuppressive therapy conversion to mTOR receptor inhibitors and administering chemotherapy with prospidium chloride allowed for a long-term remission of the disease and a satisfactory clinical outcome.

Keywords: Kaposi's sarcoma, proliferative signal inhibitors, immunosuppressive therapy

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

Parabina EV, Yaremin BI, Kaabak MM. Long-term therapy of Kaposi's sarcoma with the use of prospidium chloride and mTOR receptor inhibitors in a patient after kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2020;12(3):213–219. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-213-219>

ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр
СК – саркома Капоши
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ЦДК – центральное доплеровское картирование
ЦМВ – цитомегаловирус
HHV-8 – вирус герпеса человека 8-го типа

Введение

Трансплантация почки является перспективным способом лечения больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, существенно улучшая качество жизни пациентов, но связана с риском развития осложнений иммуносупрессивной терапии [1]. Одним из грозных осложнений является саркома Капоши (СК) – системное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза с преимущественным поражением кожи, лимфатических узлов и внутренних органов, впервые описанная в 1872 г. венгерским дерматологом Морицем Капоши [2–4]. Ятрогенная СК вызвана иммуносупрессивной терапией при хронических системных заболеваниях после пересадки органов и тканей [5, 6]. Этиологическим агентом иммуносупрессивного типа СК, как и при других типах этого заболевания, является вирус герпеса человека 8-го типа (HHV-8) [7, 8].

Под наблюдением авторов в течение 9 лет находился пациент с тяжелой формой СК, прогрессирование которой удавалось сдерживать проводимой терапией mTOR-ингибиторами. Настоящий клинический пример приведен для демонстрации возможности эффективного лечения даже запущенных форм СК, ассоциированной с иммуносупрессивной терапией.

Клинический случай

Пациент К., 70 лет. Заболел в возрасте 30 лет, когда после ангины появились изменения в анализах мочи (белок, эритроциты). Диагностирован хронический гломерулонефрит (нефробиопсию не проводили). С 48 лет (1998) – постепенное нарастание уровня креатинина крови. К 2003 г. утрачена функция почек, развилась терминальная хроническая почечная недостаточность, начато лечение программным гемодиализом через нативную артериовенозную фистулу. Диализную терапию переносил удовлетворительно, отмечалось умеренное повышение артериального давления, максимально до 180/100

мм рт.ст. Включен в лист ожидания трансплантации почки. Оперирован 15.08.2008 г., выполнена аллотрансплантация трупной почки. Посмертный донор в возрасте 37 лет, погибший в результате тяжелой черепно-мозговой травмы, с остановкой кровообращения, длительность холодной ишемии составила 6 ч, количество несовпадений по HLA-фенотипированию 3/6. Функция трансплантата немедленная. Ранний послеоперационный период без особенностей, реципиент выписан через 42 сут, с показателями уровня креатинина 100 мкмоль/л, скорости клубочковой фильтрации 62 мл/мин·м². Анализ мочи без особенностей. Получал трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: преднизолон, циклоспорин А до 300 мг/сут, микофеноловая кислота – в дозе 1440 мг/сут. В течение 7 мес поводов для госпитализации не было. В феврале 2009 г. – госпитализация в связи с репликацией цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции и клиникой энтероколита. Вирусная нагрузка – 6000 копий ЦМВ в мл, также в крови определялись копии вируса простого герпеса, вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). Данное состояние расценено как избыточная иммуносупрессия, выполнена ее редукция – уменьшена доза микофеноловой кислоты до 720 мг/сут, внутривенно назначена противовирусная терапия ганцикловиром 500 мг/сут. При выписке креатинин на уровне 110 мкмоль/л, в анализах мочи изменений не было. В крови определялась ДНК ВЭБ, вирусемия HHV-8 отсутствовала. Амбулаторно пациент продолжил принимать валганцикловир в дозе 900 мг/сут. В мае 2009 г. впервые отметил багрово-синюшное образование на 1-м пальце правой стопы с последующим прогрессированием до верхней трети бедра и развитием множественных высыпаний (рис. 1). В сентябре 2009 г. выполнена биопсия участка кожи 1-го пальца стопы, подтвержден гистологически диагноз СК (рис. 2), в связи с чем выполнена конверсия иммуносупрессии (отменен циклоспорин А, назначен сиролимус – 2,5 мг/сут, микофеноловая кислота – 720 мг/сут). 26.11.2010 г. выполнена биопсия почечного трансплантата, при световой микроскопии патологии трансплантата не выявлено. Принято решение отменить микофеноловую кислоту. С ноября 2010 г. получал иммуносупрессивную терапию – преднизолон 10 мг/сут. В связи с недоступностью терапии сиролимусом, назначен эверолимус 1,5 мг/сут, а терапия преднизолоном прекращена. Отмечалось постепенное нарастание распространенности высыпаний на всю правую нижнюю конечность, нарастание отека правой нижней конечности. В связи с этим проведены курсы цитостатической терапии проспидия гидрохлоридом (проспидин) в течение 6 мес. После завершения химиотерапии была достигнута ремиссия заболевания с удовлетворительной функцией трансплантата. На фоне лечения состояние пациента значительно улучшилось, уменьшился отек правой нижней конечности, местами также

несколько уменьшилась интенсивность высыпаний. Концентрация эверолимуса при выписке – 7,7 нг/мл. В отделении проводили метаболическую, антимикробную, инфузионную терапию, при обследовании признаков активного воспалительного процесса в трансплантате не выявлено. Пациент наблюдается коллективом авторов в настоящее время. Явной прогрессии СК с 2011 г. по настоящее время нет. В 02.2012 г. наложена эпицистостома в связи с рефлюкс-нефропатией трансплантата с последующим развитием рецидивирующего пиелонефрита. В связи с ухудшением функции трансплантата дальнейшего курса химиотерапии не проводили. При посеве мочи выделена *Klebsiella pneumoniae* 10⁶ КОЕ/мл. Тогда же по результатам ультразвукового исследования размер трансплантата составил 103×44 мм, паренхима – 17 мм. Кортиково-мозговая дифференцировка сохранена. Эхогенность коры не изменена. Эхоструктура коры однородная. Толщина коркового слоя – 6,7 мм. Пирамидка: высота – 9,5 мм, ширина – 6,7 мм. Кровоток коркового слоя по ЦДК (центральное доплеровское картирование): до субкапсулярных отделов. Количество потоковых сигналов по ЦДК сохранено. Почечный синус – 17 мм. Мочевыводящие пути пациента не расширены. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)_{MDRD} – 40,0 мл/мин. Концентрация эверолимуса – 7–8 нг/мл. Продолжена иммуносупрессивная терапия эверолимусом – 1,5 мг/сут, с учетом уровня его концентрации метилпреднизолон отменен. С 2011 г. на фоне рецидивирующей инфекции мочевых путей, на фоне постоянной антибактериальной терапии отмечалось постепенное нарастание уровня креатинина. На протяжении 5 лет уровень креатинина оставался стабильным и составлял порядка 200 мкмоль/л. С 2018 г. пациент принимает кетостерил, функция трансплантата стабилизировалась на уровне СКФ 18 мл/мин. Прогрессии СК не отмечается.

В настоящее время отмечается повышение уровня креатинина до 370 мкмоль/л, мочевины – до 25 ммоль/л, диурез сохранен в объеме 2 л, пациент получает монотерапию эверолимусом – 1,75 мг/сут. Несмотря на явления хронической дисфункции почечного трансплантата, в настоящее время удается воздержаться от возврата на диализ.

Обсуждение

Данному пациенту была выполнена успешная трансплантация почки, что значительно улучшило качество его жизни. Через год развилось грозное осложнение в виде СК. Причиной возникновения опухолевого процесса могла стать избыточная иммуносупрессия, проводившаяся по шаблонным схемам, спровоцировавшая активацию вирусной инфекции, вызванной группой герпесвирусов [5, 6, 11]. Характерным для вирус-



Рис. 1. Кожные проявления саркомы Капоши у пациента К. Публикуется с согласия пациента
 Fig. 1. Cutaneous manifestations of Kaposi's sarcoma in patient K. Published on patient's consent

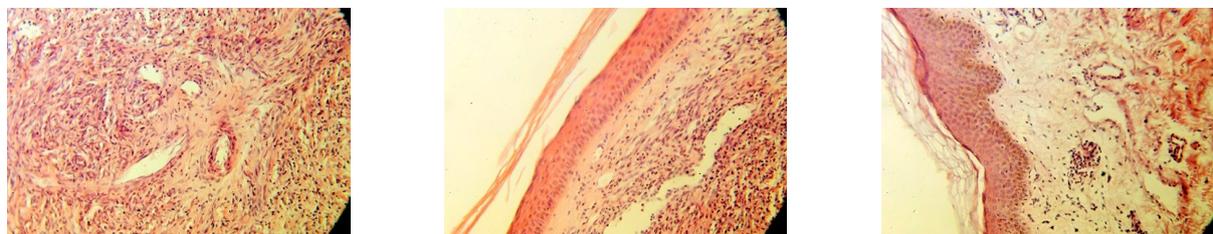


Рис. 2. Гистологическая картина поражения кожи у пациента К.
 Fig. 2. Histological pattern of skin lesions in patient K.

ных инфекций у пациентов после трансплантации почки является неудовлетворительный ответ на снижение дозы антипролиферативных препаратов [4, 6]. В данном случае двукратное снижение дозы микофеноловой кислоты через год после выполнения трансплантации по причине выявления репликации условно патогенных вирусов ВЭБ и ЦМВ не привело к улучшению клинической ситуации. Более того, спустя 3 мес, в мае 2009 г., у пациента появились первые клинические проявления СК. Эффективная функция В-клеток вызывает интенсивную пролиферацию, в связи с чем оправдано назначение антипролиферативных препаратов и лекарственных средств из группы антиметаболитов, снижающих В-клеточный иммунитет. В то же время, как указывают большинство авторов, В-клеточный иммунитет необходим прежде всего для противостояния бактериальным инфекциям [1, 6, 9, 10]. Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус, подавляют в основном Т-клеточный иммунитет, необходимый для противодействия инфекциям вирусной, грибковой и туберкулезной природы. Прогрессирование вирус-ассоциированной СК остановилось после перевода пациента с циклоспорина на сиролимус. В 2003 г. эффективность замены циклоспорина на сиролимус вместо популярной сегодня схемы совместного

применения низких доз ингибиторов кальциневрина и ингибиторов пролиферативного сигнала была продемонстрирована в работе, выполненной в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского [11]. Ингибиторы пролиферативного сигнала представлены двумя препаратами – сиролимусом и эверолимусом. Эффективность в отношении СК и PTLD-ассоциированных с ВЭБ первоначально была установлена в отношении сиролимуса [12]. С появлением в клинической практике второго препарата в группе ингибиторов пролиферативного сигнала эффективность сиролимуса в отношении вирус-ассоциированных онкологических заболеваний была экстраполирована и на эверолимус. Однако одинаковая эффективность сиролимуса и эверолимуса в отношении влияния на прогрессирование СК и ВЭБ-ассоциированных PTLD не доказана и, по нашим наблюдениям, вызывает сомнение. В частности, в нашем случае, вынужденная замена сиролимуса на эверолимус через год после начала терапии привела к прогрессированию заболевания и потребовала химиотерапии проспидия хлоридом.

В представленном случае достаточно ранняя диагностика и своевременная конверсия иммуносупрессивной терапии на ингибиторы пролиферативного сигнала, а также проведение курса химиотерапии с использованием проспидия

хлорида позволили достичь замедления распространения опухолевого процесса и сохранить функцию трансплантированной почки. В настоящее время у пациента имеет место прогрессия дисфункции почечного трансплантата, обусловленная рецидивирующей инфекцией мочевых путей на фоне рефлюкс-нефропатии. Срок после трансплантации составляет в настоящее время 11,5 года.

Выводы

1 Своевременная коррекция иммуносупрессивной терапии со снижением дозировок ингибиторов кальциневрина и отказ от шаблонных схем позволят избежать избыточной супрессии и развития осложнений иммуносупрессивной терапии.

2. Ранняя конверсия на ингибиторы пролиферативного сигнала способствует регрессу саркомы Капоши у пациентов после трансплантации

почки и сохраняет функцию почечного трансплантата.

3. В схеме иммуносупрессивной терапии сиролимус является более предпочтительным лекарственным средством из группы ингибиторов пролиферативного сигнала у пациентов с саркомой Капоши, развившейся после трансплантации почки. Важной организационной задачей представляется обеспечение доступности для пациентов этого препарата, в настоящее время не включенного в программу «15 высокотратных нозологий».

4. Проведение химиотерапии с использованием проспидия хлорида у пациентов с саркомой Капоши после трансплантации почки обеспечивает высокую клиническую эффективность и достижение длительной ремиссии заболевания.

Литература

1. Levy JA. A new human herpesvirus: KSHV or HHV8? *Lancet*. 1995;346(8978):786. PMID: 7674737 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91611-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91611-3)
2. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Мальцева А.П., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Давтян А.А. и др. Гемофагоцитарный синдром и саркома Капоши после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2018;10(2):126–141. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-2-126-141>
3. Ватазин А.В., Молочков В.А., Казанцева И.А., Щербакова Е.О., Прокопенко Е.И., Пасов С.А. и др. Саркома Капоши у больных после трансплантации почки (опыт одного центра). *Нефрология и диализ*. 1999;1(2-3):155–163.
4. Сапожников А.Д., Перлина А.Д., Дымков И.Н. Регрессия саркомы Капоши после длительного лечения ингибиторами m-TOR и полной отмены иммуносупрессии у реципиента после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(2):121–124. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-2-121-124>
5. Александров И.В., Молочков В.А., Перлина А.Д., Сапожников А.Д., Жиркова О.В., Перлин Д.В. Применение сиролимуса при лечении саркомы Капоши после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;17(2):60–63. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-60-63>
6. Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients – the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(1):17–22. PMID: 17456614 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm089>
7. Moosa MR. Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: a 23-year experience. *QJM*. 2005;98(3):205–214. PMID: 15728402 <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci028>
8. Raeisi D, Payandeh M, Madani SH, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH. Kaposi's sarcoma after kidney transplantation: a 21-years experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7(4):29–33. PMID: 24505540
9. Ercan Z, Demir ME, Merhametsiz O, Yayar O, Ulas T, Ayli MD. Kaposi's sarcoma in the early post-transplant period in a kidney transplant recipient. *Nefrologia*. 2013;33(6):861–872. PMID: 24241380 <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Jul.12178>
10. Карташова М.Г., Кильдюшевский А.В., Молочков А.В., Федулкина В.А. Трансляционная клеточная иммунотерапия идиотипического и иммуносупрессивного типов саркомы Капоши. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;(3):13–18.
11. Каабак М.М., Самсонов Д.В., Бабенко Н.Н., Шереметьева Г.Ф., Морозова М.М., Куракина Ж.И. и др. Рациональное использование рапамицина (сиролимуса) в современной многокомпонентной иммуносупрессии при трансплантации почки. *Нефрология и диализ*. 2003;5(4):379–387.
12. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1317–1323. PMID: 15800227 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042831>

References

1. Levy JA. A new human herpesvirus: KSHV or HHV8? *Lancet*. 1995;346(8978):786. PMID: 7674737 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91611-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91611-3)
2. Voskanyan SE, Syutkin VE, Maltseva AP, Rudakov VS, Svetlakova DS, Davtyan AA, et al. Hemophagocytic syndrome and Kaposi sarcoma after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(2):126–141. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-2-126-141>
3. Vatazin AV, Molochkov VA, Kazantseva IA, Shcherbakova EO, Prokopenko EI, Pasov SA, et al. Kaposi's sarcoma in kidney graft recipients (single center experience). *Nephrology and Dialysis*. 1999;1(2–3):155–163. (In Russ.).
4. Sapozhnikov AD, Perlina AD, Dymkov IN. Kaposi's sarcoma regression after long term treatment of m-TOR inhibitors and cancellation of immunosuppressive therapy in patient after kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019;21(2):121–124. (In Russ.). doi.org/10.15825/1995-1191-2019-2-121-124
5. Alexandrov IV, Molochkov VA, Perlina AD, Sapozhnikov AD, Zhirkova OV, Perlin DV. Everolimus for kaposi's sarcoma treatment after kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015;17(2):60–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-60-63>
6. Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients – the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(1):17–22. PMID: 17456614 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm089>
7. Moosa MR. Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: a 23-year experience. *QJM*. 2005;98(3):205–214. PMID: 15728402 <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci028>
8. Raeisi D, Payandeh M, Madani SH, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH. Kaposi's sarcoma after kidney transplantation: a 21-years experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7(4):29–33. PMID: 24505540
9. Ercan Z, Demir ME, Merhametsiz O, Yayar O, Ulas T, Ayli MD. Kaposi's sarcoma in the early post-transplant period in a kidney transplant recipient. *Nefrologia*. 2013;33(6):861–872. PMID: 24241380 <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Jul.12178>
10. Kartashova MG, Kildyushevsky AV, Molochkov AV, Fedulkina VA. Transplantation cellular immunotherapy of idiopathic and immunosuppressive Kaposi's sarcoma. *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh bolezne. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013;(3):13–18. (In Russ.).
11. Kaabak MM, Samsonov DV, Babenko NN, Sheremetyeva GF, Morozova MM, Kurakina ZhI, et al. Rational use of rapamycin (sirolimus) in modern multicomponent immunosuppression after kidney transplantation. *Nephrology and Dialysis*. 2003;5(4):379–387. (In Russ.).
12. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1317–1323. PMID: 15800227 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042831>

Информация об авторах

**Елена Валерьевна
Парабина**

руководитель Центра по оказанию амбулаторно-поликлинической медицинской помощи и рациональному назначению лекарственных средств после трансплантации органов и(или) тканей МЗ Самарской области, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0003-4520-8705>

50% – получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи

**Борис Иванович
Яремин**

канд. мед. наук, доцент, врач-хирург операционного блока для трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-5889-8675>

25% – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

**Михаил Михайлович
Каабак**

проф., д-р мед. наук, руководитель отдела трансплантации органов детям ФГАУ НМИЦ Здоровья детей МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-7566-2330>

25% – анализ полученных данных, написание текста рукописи

Information about authors**Elena V. Parabina**

Head of the Center for Rendering an Outpatient Medical Care and Rationally Prescribing Medicines After Organ and/or Tissue Transplantation, Ministry of Health of the Samara Region, Samara State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4520-8705>;

50% – collection of data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript

Boris I. Yaremin

Cand. Med. Sci., Associate Professor, Surgeon of the Operating Suite for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-5889-8675>;

25% – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript

Mikhail M. Kaabak

Prof., Dr. Med. Sci., Head of Organ Transplantation Department for Children, National Health Medical Research Center for Children, <https://orcid.org/0000-0001-7566-2330>;

25% – analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript

Статья поступила: 25.05.2020

Статья принята в печать: 18.06.2020

Received: May 25, 2020

Accepted for publication: June 18, 2020