

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ГЕМАТОЛОГА

А.Д. Махмудова, Ж.Д. Хужахмедов, И.В. Бергер

Республиканский специализированный научно-практический центр гематологии Минздрава
Республики Узбекистан

CLINICAL CASES OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN THE PRACTICE OF A HEMATOLOGIST

A.D. Makhmudova, Zh.D. Khuzhakhmedov, I.V. Berger

Republican Specialized Scientific and Practical Center of Hematology, Ministry of Health of the
Republic of Uzbekistan

В статье рассмотрены 2 клинических случая пациентов с проблемами гемостаза. 1 случай на фоне беременности, с подтвержденным антифосфолипидным синдромом (АФС) и полученной терапией. Патология системы гемостаза врожденного или приобретенного генеза на фоне беременности может привести к неблагоприятному исходу в виде неразвивающейся беременности и выкидыши, материнской смертности. 2 случай с аутоиммунным характером АФС, диагностированным на поздних стадиях. Сделан вывод, что избыточное обследование на неинформативные показатели могут привести к неправильной трактовке показателей крови и, как следствие, к полипрагмазии и затяжному течению заболевания с развитием угрожающих для жизни осложнений.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт, тромбофилия, Д-Димер, беременность, тромбоз.

In this article, 2 clinical cases of patients with hemostatic problems are considered. 1 case during pregnancy, with confirmed APS and received therapy. The pathology of the hemostasis system of congenital or acquired genesis against the background of pregnancy can lead to an unfavorable outcome in the form of non-developing pregnancy and miscarriage, and maternal mortality. 2 case with autoimmune nature of APS diagnosed at late stages. It is concluded that excessive examination for non-informative indicators can lead to an incorrect interpretation of blood parameters and, as a consequence, to polypharmacy and a protracted course of the disease with the development of life-threatening complications.

Keywords: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant, thrombophilia, D-Dimer, pregnancy, thrombosis.

https://doi.org/10.54185/TBEM/vol14_iss3/a14

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это приобретенный аутоиммунный гиперкоагуляционный синдром, характеризующийся венозными и/или артериальными тромбозами и/или осложнениями беременности, а также наличием антифосфолипидных антител. Антифосфолипидные антитела (АФА) – это разнообразная группа аутоантител, направленных против собственных белков, связанных с мембранными фосфолипидами. В группу АФА входят анткардиолипиновые антитела (АКА); антитела к бета-2-гликопротеину; волчаночный антикоагулянт (ВА); антитела к аннексину V; антитела к фосфа-

тидилсерин-протромбиновому комплексу и другие [1].

Диагностика АФС довольно сложна и носит комплексный характер. Самым диагностически распространённым методом исследования при АФС является изучение параметров системы гемостаза, которая несет в себе следующие основные функции – сохранение жидкого состояния крови в сосудах, остановку кровотечения при травме, лизис образовавшихся сгустков [9].

Зачастую стандартная коагулограмма включает один, два показателя – время свертывания и протромбиновый индекс (ПТИ), рутинно вы-

полняемые в лабораториях первичного звена, где впервые и можно обнаружить маркеры, указывающие на наличие антифосфолипидного синдрома у пациента. В специализированных клинических лабораториях свертывания крови Центра гематологии количество исследуемых параметров достигает более десятка. Необходимо отметить, что благодаря бурному развитию компаний, выпускающих лабораторное оборудование и постоянному совершенствованию параметров диагностики, ценность некоторых тестов, выполняемых ручным методом меняется, а некоторые показатели коагулограммы становятся менее значимыми для диагностики. К примеру, мало информативными показали себя и в настоящее время не рекомендуются для использования в диагностическом алгоритме ранее широко использовавшиеся тесты рекальцификации плазмы, толерантность плазмы к гепарину, фибриноген В, тромботест, так как не являются специфичными и указывают лишь на обобщенные сдвиги [2].

Проблема диагностики и коррекции нарушений свертывания очень актуальна в практике врачей всех направлений, в том числе и гематологов, хирургов, гинекологов, ревматологов [2]. Известно, что беременность и послеродовой период характеризуются склонностью к развитию гиперкоагуляции. По данным Момот А.П. с соавт., при физиологической беременности уровень фибриногена может колебаться от 4,5 до 9,1 г/л, концентрация D-димера от 135 до 771 нг/мл в зависимости от срока беременности [3,4]. Однако наличие имеющейся патологии системы гемостаза врожденного или приобретенного характера на фоне беременности может проявиться в виде венозной тромбоэмболии, привести к неразвивающейся беременности и/или повторяющимся выкидышам и к материнской смертности.

Первичный и вторичный АФС обнаруживают почти с одинаковой частотой. По данным литературы, частота обнаружения различных антител к кардиолипину (АКА) и ВА – в крови здоровых людей варьирует от 0 до 14% (в среднем 1–5%; в высокой концентрации – менее чем у 0,2%) и увеличивается у лиц пожилого возраста, особенно с хроническими заболеваниями [3, 9, 11, 13].

Как и другие аутоиммунные заболевания, АФС чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1), обычно развивается в среднем возрасте (20-40 лет). При вторичном АФС соотношение женщин и мужчин составляет 7,5:1, а при первичном – 3,5:1. [10, 13]. Венозная тромбоэмболия может возникнуть в любом возрасте,

но чаще проявляется у лиц старше 45 лет, может проявиться на любом сроке беременности, однако время наибольшего риска – это послеродовой период, когда по статистическим данным венозная тромбоэмболия может встречаться до 15 случаев на 1000 рожениц [6, 12]. Клиническими проявлениями при беременности с тромбозом вен либо в послеродовом периоде являются боль в ногах, отек (обычно односторонний – на стороне поражения), боль в нижней абдоминальной области, одышка, боль в груди, кровохарканье [15].

Группами пациентов, подлежащих на исследование АФС, являются пациенты молодого возраста (менее 50 лет) с необъяснимой и неспровоцированной венозной тромбоэмболией и/или артериальным тромбозом, тромбозом необычной локализации, случаи потери беременности на поздних сроках или любой тромбоз, или осложнения беременности у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия) [11, 14].

АФС может быть достоверно диагностирован, если у пациентов в анамнезе имелись клинически подтвержденные венозные или артериальные тромбозы различной локализации, осложнения беременности в виде привычного невынашивания до 10-й недели. Если у пациента имеется два или более раз лабораторно подтвержденных позитивных теста (с промежутком между исследованиями не менее 12 недель) на волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (АКА), антитела к $\beta 2$ гликопротеину, это говорит о склонности к образованию тромбоза [5, 7, 8].

Даже позитивные результаты выявления антифосфолипидных антител требуют исключения других причин тромбоза, особенно в случае наличия таких факторов риска, как курение, гиперлипидемия, атеросклероз, варикозная болезнь, прием пероральных контрацептивов. Прием некоторых лекарственных средств и инфекционные заболевания могут приводить к появлению АКА, что, однако, носит транзиторный характер и не связано с повышенным риском тромбоза. По этой причине необходимо проводить не менее 2 анализов с интервалом в двенадцать недель [7].

Из лабораторных данных у пациентов с АФС может наблюдаться: ускорение СОЭ, умеренная тромбоцитопения, гипергаммаглобулинемия; если АФС сопровождается поражением почечных сосудов – увеличение содержания креатинина, мочевины; при поражении пе-

чены – увеличение щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение содержания аминотрансфераз. При иммунологическом исследовании определяются антитела к кардиолипину, причем наибольшее диагностическое значение имеют антитела класса IgG, особенно если они выявляются в высокой концентрации. У некоторых пациентов с несомненными классическими проявлениями АФС могут и не определяться антитела к кардиолипину, но выявляется волчаночный антикоагулянт [13].

Исследователями нашей республики до сих пор не изучена распространенность антифосфолипидного синдрома в узбекской популяции. Пациенты с АФС зачастую получают лечение у разных специалистов, в связи с чем не представляется возможным сделать единый регистр пациентов.

В настоящее время нет рекомендаций по идеальной стратегии диагностики и лечения АФС. В Российской Федерации, согласно клиническим протоколам Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова и Ассоциации флебологов России (2014), пациентам с АФС и беременностью обычно рекомендуются препараты гепарина и/или низкие дозы аспирина для предотвращения выкидыша [7]. Однако у трети беременных женщин с АФС протоколы, указанные выше, а также дополнительные методы лечения, включая внутривенные иммуноглобулины, низкие дозы преднизолона, или процедуры афереза, такие как плазмаферез и иммуноадсорбция оказались малоэффективными либо совсем неэффективными [7].

Цель

Ознакомление практических врачей с клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома и необходимости его ранней диагностики и лечения.

Пациентка С.Х. 36 лет обратилась в РСНПМЦ гематологии по направлению от гинеколога ЛПУ на консультацию. Из анамнеза пациентки: первые 3 беременности закончились самопривольными выкидышами на сроке до 10-й недели, на момент обращения имела 4-ю беременность, срок 12 недель. Во время обращения были жалобы на боль и отечность правой ноги. Была направлена на консультацию к сосудистому хирургу, который диагностировал тромбоз глубоких вен левой нижней конечности.

Консилиумом врачей из гинекологов и гематологов был оценен риск развития венозной тромбоэмболии. При обследовании на общий развернутый анализ крови – патологические изменения не выявлены. При исследовании системы гемостаза у пациентки определялось укорочение активированного парциального тромбопластинового времени – 24 секунды (при норме от 26 до 38 секунд) и уровень фибриногена достиг 6 г/л. Волчаночный антикоагулянт у обследуемой – 1,8 (отношение в норме $\leq 1,2$), выявлены антифосфолипидные антитела. Учитывая три потери беременности на сроке до 10-11 недель, эпизоды тромбоза и наличие антифосфолипидных антител, выставлен клинический диагноз АФС. Решено с 13 недели начать терапию низкомолекулярным гепарином в профилактической дозе, также были добавлены препараты фолиевой кислоты (800 мкг/сут). В течение месяца клиника тромбоза глубоких вен разрешилась, через 3 месяца терапии инъекции лекарственных препаратов были прекращены. Родовой период на сроке 39-40 недель прошел без осложнений. В послеродовом периоде низкомолекулярный гепарин (Эноксапарин натрия) вводили в течение 1 недели.

Следующий случай поздней диагностики АФС. Пациент Р.Т, 36 лет, был консультирован гематологом в терапевтическом отделении Ташкентской медицинской академии, где он находился с диагнозом кардиомиопатия; хронический гепатит, посттромбофлебитический синдром нижних конечностей. При поступлении жаловался на сухой кашель, одышку при небольшой физической нагрузке, сердцебиение, отеки на ногах. Состояние при поступлении – средней степени тяжести. Отмечались отеки голеней, больше правой, кожа голеней гиперемирована с синюшным оттенком. В легких – дыхание везикулярное. Границы сердца расширены: правая – на 3 см от правого края грудины, левая – на 2 см. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 96, выслушивался акцент II тона над легочной артерией, sistолический шум на верхушке, АД – 110/70 мм рт. ст. Печень болезненная при пальпации, плотная, увеличена, выступает из под края реберной дуги на 4 см.

Общий анализ крови без патологии, тромбоциты – $187 \times 10^9/\text{л}$. В ОАМ: белок – 0,33 г/л, эр. – 3-5, лейкоциты – 8-10. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение билирубина до 48 мкмоль/л, а показатель свертывания крови – МНО (международное нормализованное отношение) был в нормальном диапазоне – 1,2. Протромбиновый индекс – 0,8, фибриноген

крови – 3,1 г/л, Д-димер – 0,3 мг/л. Кровь на С реактивный белок, ревмофактор, антистреполизин 0, ИФА HBSAg – отрицательные результаты.

Рентгенография легких: легочный рисунок усилен, корни расширены; дуга левой легочной артерии выбухает, сердце умеренно расширено во всех отделах.

На электрокардиограмме: резкое отклонение ЭОС вправо, атриовентрикулярная блокада I ст., полная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии правого желудочка, выраженные изменения в миокарде перегородки, верхушки, нижней и боковой стенки левого желудочка.

УЗИ органов брюшной полости: печень – увеличена, КВР – 17,8 см; паренхима почек плотна, признаки хронического пиелонефрита; селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь – без особенностей.

Из анамнеза выясниено, что с детства профессионально занимался борьбой (кураш). В 26-лет впервые заметил, что правая голень увеличена в объеме, слегка болезнена и спустя еще некоторое время кожа над местом отека приобрела синеватый оттенок. К врачам не обращался, так как свое состояние связывал с большими нагрузками во время тренировок. Еще через год также отекла левая голень и периодически ощущались распирающие боли, уже в обеих ногах. Спустя некоторое время появились сильные, уже нестерпимые боли в правой ноге, она увеличивалась в размерах, и пациент обратился в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени В. Вахидова, где был поставлен следующий диагноз: правосторонний илео-феморальный флеботромбоз. Пациенту был назначен варфарин в низких дозах, но через 2 недели, после улучшения общего состояния, он перестал принимать данный препарат. Еще через год, пациент поступает в терапевтическое отделение с ухудшением состояния, сопровождающееся одышкой при незначительной физической нагрузке, с диагнозом: тромбоэмболия (ТЭЛА) мелких ветвей легочной артерии, острая дыхательная недостаточность I-II ст.; постфлебитический синдром нижних конечностей с трофическими поражениями справа, хронический лимфозастой.

Гематолог был вызван на консультацию для коррекции лечения препаратами гепарина и нормализации коагулограммы. Таким образом, можно сделать вывод, что у пациента имеется весь симптомокомплекс, характерный для аутоиммунного АФС с венозными тромбозами мел-

ких сосудов всех внутренних органов (легких, сердца, печени, почек) и нижних конечностей. Для подтверждения диагноза было проведено исследование крови на антитела к фосфолипидам и выявлено увеличение их в крови более чем в 6 раз от нормативных значений.

Пациенту была назначена терапия в виде кардио- и гепатопротекторов, калийсберегающих диуретиков и антикоагулянтов непрямого действия под контролем МНО.

Обсуждение

Согласно современным представлениям, для диагностики АФС требуется наличие одного из характерных клинических признаков в анамнезе (тромбоз или выкидыш) и одного из лабораторных критериев, которые выявляются при двух последовательных обращениях больного.

Эти случаи приведены нами, так как врачи многих специальностей (хирурги, терапевты, ревматологи, кардиологи и т.д.) не вполне знакомы с диагнозом АФС и устанавливаемые диагнозы лечатся по факту, упуская этиопатологию. К примеру, инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы нижних конечностей и др. этиологией считают атеросклероз сосудов. А избыточное обследование на неинформативные показатели приводят к неправильной трактовке показателей крови и, как следствие, к полипрагмазии, когда стараются назначить терапию для коррекции каждого незначительно измененного показателя.

В первом клиническом случае имеются все компоненты для установления диагноза АФС, в дальнейшем пациентке необходимо будет постоянно принимать антикоагулянты, а в случае наступления беременности – наблюдать у гинеколога и гематолога, получая терапию низкомолекулярными гепаринами.

При впервые возникающих артериальных или венозных тромбозах конечностей или висцеральных органов необходимо исследовать кровь на наличие антител к фосфолипидам, чтобы назначить постоянную антикоагулянтную терапию и предупредить развитие дальнейших тромбозов.

При подозрении на АФС следует включать в перечень обследования количество тромбоцитов, АЧТВ, протромбиновое время, волчаночный антикоагулянт, Д-димер и фибриноген. Но, следует иметь в виду, что уровень фибриногена и Д-димера при беременности могут быть увеличены и не являются абсолютными признаками для назначения антикоагулянтов [2].

Литература/ References

1. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний. М Медицина. 2001:576. [Okorokov, A.N. Diagnostika bolezney vnutrennikh organov: T.2. Diagnostika revmaticheskikh i sistemnykh zabolevaniy soedinitel'noy tkani. Diagnostika endokrinykh zabolevaniy. M Meditsina 2001:576. In Russ.]
2. Махмудова А.Д., Турсунова Н.А., Бергер И.В. Тромбозы в гематологической практике. Монография. Ташкент ИПТД Узбекистан. 2020:120. [Makhmudova A.D., Tursunova N.A., Berger I.V. Trombozy v gematologicheskoy praktike. Monografiya. Tashkent IPTD Uzbekistan. 2020:120. In Russ.]
3. Момот А.П. Особенности поведения системы гемостаза при беременности. Российский форум по тромбозу и гемостазу «Клинические и правовые аспекты проблем тромбозов и кровотечений» Ч 1. 22.02.2020. /<https://www.hemostas.ru>. [Momot A.P. Osobennosti povedeniya sistemy gemostaza pri beremennosti. Rossiyskiy forum po trombozu i gemostazu «Klinicheskie i pravovye aspekty problem trombozov i krovotecheniy» Ch 1. 22.02.2020. /<https://www.hemostas.ru>. In Russ.]
4. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Мамаев А.Н., Романов В.В., Кудинова И.Ю., Белозеров Д.Е., Трухина Д.А., Максимова Н.В., Вахлова Ж.И. Оценка системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Алгоритмы обследования в группах риска. Ж. Тромбоз, гемостаз, реология. 2019;4:80-130. DOI: <https://doi.org/10.25555/THR.2019.4.0903>; [Momot A.P., Nikolaeva M.G., Serdyuk G.V., Mamaev A.N., Romanov V.V., Kudinova I.Yu., Belozerov D.E., Trukhina D.A., Maksimova N.V., Vakhlova Zh.I. Otsenka sistemy gemostaza pri fiziologicheski protekayushchey beremennosti. Algoritmy obsledovaniya v gruppakh riska. Zh. Tromboz, gemostaz, reologiya. 2019;4:80-130. DOI: <https://doi.org/10.25555/THR.2019.4.0903>; In Russ.]
5. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. Москва. Литтерра. 2004:424. [Nasonov E.L. Antifosfolipidnyy sindrom. Moskva. Litterra. 2004:424. In Russ.]
6. Папаян К.А., Капустин С.И., Федотова Е.П. Клиническое наблюдение синдрома антифосфолипидных антител и тромбофилии у пациента с волчаночным нефритом. Нефрология. 2012;16(3):90-94. [Papayan K.A., Kapustin S.I., Fedotova E.P. Klinicheskoe nablyudenie sindroma antifosfolipidnykh antitel i trombofilii u patsienta s volchanochnym nefritom. Nefrologiya. 2012;16(3):90-94. In Russ.]
7. Профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (Протокол) МЗ Российской Федерации. Москва. 2014:1-34. [Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy v akusherstve i ginekologii. Klin rek (Protokol) MZ Rossiiyskoy Federatsii. Moskva. 2014:1-34. In Russ.]
8. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практ ревматол. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antifosfolipidnyy sindrom: diagnostika i klinicheskie proyavleniya (lektsiya). Nauchno-prakt revmatol. 2014;52(1):56-71. In Russ.]
9. Asherson R.A. The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis. Thromb Haemost. 2006;4:295-306.
10. Asherson R.A., Cervera R., Piette J-Ch., Shoenfeld Y., editors. The antiphospholipid syndrome II: Autoimmune thrombosis. New York: Elsevier. 2002:443-445.
11. Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum. 2002;46(4):1019-1027. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10187>.
12. Erkan D., Pierangeli S.S., editors. Antiphospholipid syndrome: insights and highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. New York: © Springer Science+Business Media. 2012. DOI 10.1007/978-1-4614-3194-7_17.
13. Lim W. Antiphospholipid syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013:675-680.
14. Rand J.H., Wolgast L.R. Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipid syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012:455-459.
15. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management Green-top Guideline. 2015 No. 37b RCOG 1-32.

GEMATOLOG SHIFOKOR AMALIYOTIDA ANTIFOSFOLIPID SINDROMINING KLINIK HOLATLARI

A.D. Maxmudova, Zh.D. Xujahmedov, I.V. Berger

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Respublika ixtisoslashtirilgan hematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

Ushbu maqolada gemostatik muammolari bo'lgan bemorlarning 2 ta klinik holatlari ko'rib chiqilgan. Homiladorlik paytida 1 ta holat, tasdiqlangan APS va terapiya. Homiladorlik paytida tug'ma yoki orttirilgan geneznning gemostaz tizimining patologiyasi rivojlanmagan homiladorlik va tushish hamda onalar o'limi ko'rinishida noxush oqibatlarga olib kelishi mumkin. Keyingi bosqichlarda tashxis qo'yilgan APS ning oto-immun xususiyatiga ega bo'lgan 2-holat. Xulosa qilinishicha, informatsion bo'limgan ko'rsatkichlar bo'yicha ortiqcha tekshiruvlar qon parametrlarini noto'g'ri talqin qilishga va natijada polifarmatsiyaga va hayotning xavfli asoratlari rivojlanishi bilan kasallikning uzoq davom etishiga olib kelishi mumkin.

Kalit so'zlar: antifosfolipid sindromi, antifosfolipid antikorlari, lupus antikoagulyant, trombofilit, D-Dimer, homiladorlik, tromboz.

Сведения об авторах:

Махмудова Азиза Джумановна –
доктор медицинских наук заместитель
директора по научной части Республиканского
специализированного научно-практического центра
гематологии МЗ РУз; e-mail – Aziza.makhmudova@
gmail.com.

Хужахмедов Жамол Джалилдинович –
доктор философии (PhD), врач-гематолог,
директор молекулярно-генетической лаборатории
«GenoTexnologiya»; e-mail: 5420256@rambler.ru.

Бергер Инна Викторовна –
доктор философии (PhD), врач-гематолог
Республиканского научно-практического
медицинского центра гематологии. Тел.: +99890-
9876100; e-mail: innaberger@mail.ru (корреспондент).

Поступила в редакцию: 11.03.2021

Information about authors:

Makhmudova Aziza Dzhumanovna –
Doctor of Medicine, Deputy Director of Science,
Republican Specialized Scientific and Practical
Center of Hematology of the Ministry of Health of the
Republic of Uzbekistan; e-mail - Aziza.makhmudova@
gmail.com.

Khuzhakhmedov Zhamol Jaloliddinovich –
Doctor of Philosophy (PhD), hematologist, director of
the molecular genetic laboratory "GenoTexnologiya";
e-mail: 5420256@rambler.ru.

Berger Inna Viktorovna –
Doctor of Philosophy (PhD), hematologist of the
Republican Scientific and Practical Medical Center of
Hematology of the Ministry of Health of the Republic of
Uzbekistan.

Received: 11.03.2021