Сравнительный анализ влияния бета-блокаторов и аналогов простагландинов на изменения глазной поверхности у больных глаукомой

М.М. Пупышева^{1,2}, О.Г. Гусаревич¹, А.А. Гусаревич^{1,2}, Т.Л. Полоз²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Клиническая больница «РЖД-Медицина»
630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2а

Резюме

Связь глаукомы и патологии глазной поверхности выявляется все отчетливее по мере возрастающего изучения этих хронических и прогрессирующих заболеваний. **Цель работы** – оценка влияния бета-блокаторов и аналогов простагландинов на глазную поверхность у больных первичной открытоугольной глаукомой. **Материал и методы.** Обследовано 25 пациентов (25 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой: группа I – 10 пациентов (10 глаз), применяющих для лечения бета-блокаторы (монотерапия тимолола малеатом); группа II – 15 пациентов (15 глаз), применяющих аналоги простагландинов (монотерапия); контрольная группа – 15 лиц (15 глаз) без глаукомы, не закапывающих капли. **Результаты.** По суммарной слезопродукции (тест Ширмера), стабильности слезной пленки (проба Норна), степени прокрашивания конъюнктивы и роговицы бенгальским розовым, величине индекса заболевания глазной поверхности пациенты I и II групп не различались, при этом отличаясь от лиц контрольной группы. Измерение высоты слезного мениска с помощью оптической когерентной томографии показало, что у больных I группы она была выше, чем у пациентов II группы, но в обоих случаях меньше, чем у лиц контрольной группы. В ходе цитологического исследования в группе I выявлены атрофия и дискератоз; в группе II отмечена пролиферация; в группе III – картина нормального эпителия конъюнктивы. **Заключение.** При цитологическом исследовании эпителия конъюнктивы наблюдаются атрофия и дискератоз, которые нарушают функции эпителия. Проллиферация может быть причиной усиленного кровоснабжения ткани, что проявляется гиперемией слизистой оболочки. Учитывая изменения эпителия конъюнктивы, отмеченные при цитологическом исследовании, предпочтительнее назначать аналоги простагландинов.

Ключевые слова: глаукома и изменения глазной поверхности, бета-блокаторы, аналоги простагландинов; ОКТ-менискометрия, цитология, эпителий конъюнктивы, атрофия, пролиферация.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Автор для переписки: Пупышева М.М., e-mail: maria6449@yandex.ru

Для цитирования: Пупышева М.М., Гусаревич О.Г., Гусаревич А.А., Полоз Т.Л. Сравнительный анализ влияния бета-блокаторов и аналогов простагландинов на изменения глазной поверхности у больных глаукомой. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (2): 61–67. doi: 10.15372/SSMJ20200208

Comparing the impact of beta-blockers and prostaglandin analogues on ocular surface change in glaucoma patients

M.M. Pupyshcheva^{1,2}, O.G. Gusarevich¹, A.A. Gusarevich^{1,2}, T.L. Poloz²

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

² Railway Clinical Hospital on the Station Novosibirsk-Glavniy
630003, Novosibirsk, Vladimirovskiy ramp, 2a

Abstract

The connection between glaucoma and ocular surface disease (OSD) is determined more distinct due to increasing research of these chronic and progressive diseases. **The purpose of research** – an assessment of an impact of beta-blockers and prostaglandin analogues on ocular surface in glaucoma patients. **Data and methods.** 25 patients (25 eyes) with primary open-angle glaucoma (POAG) were examined: group I – 10 patients (10 eyes) receiving antihypertensive therapy with beta-blocker timolol maleate (monotherapy); group II – 15 patients (15 eyes) receiving prostaglandin analogues (monotherapy); control group – 15 patients (15 eyes) without POAG not receiving eye drops). **Results.** Total tear production (Schirmer test), the stability of the tear film (Norn test), the degree of conjunctiva and cornea staining with the Bengal pink, ocular surface disease index were similar in patients of groups I and II, while differed from the control group. Measurement of the height of the tear meniscus using optical coherence tomography showed that in patients of group I it was higher than in patients of group II, but in both cases less than in individuals of the control group. Cytological results shows us atrophy, dyskeratosis in group I; proliferation in group II and no changes in normal conjunctival epithelium in group III. **Conclusion.** Atrophy and dyskeratosis are shown in conjunctival epithelium by using cytological method. These changes lead to abnormality of functioning of conjunctival epithelium. Proliferation may cause an increased blood supply and therefore a hyperemia of conjunctiva. Considering the changes of conjunctival epithelium PA therapy is preferable.

Key words: glaucoma and ocular surface changes, beta-blockers, prostaglandin analogues, tear meniscus by OCT, cytology, conjunctival epithelium, atrophy, proliferation.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Pupysheva M.M., e-mail: maria6449@yandex.ru

Citation: Pupysheva M.M., Gusarevich O.G., Gusarevich A.A., Poloz T.L. Comparing the impact of beta-blockers and prostaglandin analogues on ocular surface change in glaucoma patients. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (2): 61–67. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200208

Введение

Глаукома – ведущая причина необратимой слепоты в мире. Число страдающих ею пациентов (в возрасте от 40 до 80 лет) возрастет на 18,3 % (до 76 млн) к 2020 г. и на 74 % (до 111,8 млн) к 2040 г. в сравнении с 2013 г. [13]. Единственной доказанной эффективной стратегией лечения заболевания является местная гипотензивная терапия, нередко ассоциирующаяся с симптомами воспаления, аллергическими реакциями, нарушением стабильности прероговичной слезной пленки и другими разнообразными клиническими проявлениями синдрома «сухого глаза», объединяемыми в настоящее время термином «патология глазной поверхности» [1]. Эффективное лечение может приостановить или замедлить глаукомное повреждение, что позволит пациентам сохранить хорошие зрительные функции. По данным ряда исследований, большинство пациентов с глаукомой, находящихся на местной гипотензивной терапии, испытывают «жжение», «ощущение инородного тела», «ощущения сухости в глазу»; частота возникновения и выраженность симптомов возрастает при использовании большего числа препаратов и зависит от пола, возраста, продолжительности заболевания и лечения [9, 13].

Проводится немало исследований, изучающих вопрос о том, что потеря гомеостаза слез-

ной пленки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), которые длительное время находятся на лечении местными гипотензивными препаратами, происходит вторично, или ятрогенно (т.е. вследствие воздействия медицинского вмешательства – местного препарата). Ятрогенный (вторичный) синдром сухого глаза может возникать из-за аллергического, токсического, иммуновоспалительного эффектов местных гипотензивных препаратов, оказываемых ими на глазную поверхность [10].

Исследования по гистопатологии и импрессионной цитологии конъюнктивы и теноновой капсулы продемонстрировали увеличение числа макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток, фибробластов наряду с уменьшением количества бокаловидных клеток [12], а также плоскоклеточную метаплазию, субконъюнктивальный фиброз и фиброз теноновой капсулы, связанные с применением гипотензивных капель с консервантами [4–8, 11, 13, 14]. По данным импрессионной цитологии эпителиальной выстилки конъюнктивы выявлено снижение плотности бокаловидных клеток и выработки ими муцина, что способствует дестабилизации слезной пленки [4]. Эти изменения могут быть объединены в большую неоднородную группу реактивных изменений эпителия, что, в свою очередь, не может быть безоговорочно отнесено к изменениям эпителия, присущим только синдрому сухого глаза.

Вышеизложенное объясняет актуальность выявления эффекта продолжительной местной гипотензивной терапии на состояние переднего отрезка глаза, расширения методов диагностики его изменений, определения оптимальной комбинации местных гипотензивных препаратов с минимальным ощущением дискомфорта у пациентов во время инстилляций и после нее и минимальным отрицательным воздействием на структуру переднего отрезка глаза.

В научной литературе мы не нашли именно сравнительного исследования влияния различных групп гипотензивных препаратов на состояние глазной поверхности, в частности, на эпителий конъюнктивы с применением цитологического метода. Исследования касались изменений глазной поверхности в общем на фоне местного лечения гипотензивными препаратами. Также в литературе не встречалось использование цитологического метода, который был применен в данной работе, и подобные изменения эпителия конъюнктивы.

Цель нашей работы – выявление и сравнение особенностей влияния бета-блокаторов и аналогов простагландинов на глазную поверхность у больных ПОУГ, определение наиболее информативного метода обнаружения этих особенностей.

Материал и методы

Обследовано 25 пациентов (25 глаз) с ПОУГ, разделенных на две группы. I группу составили 10 пациентов (10 глаз), применяющих для лечения бета-блокаторы (тимолола малеат) в качестве монотерапии (консервант бензалкония хлорид 0,01 %). Из них 7 мужчин и 3 женщин, средний возраст $72,0 \pm 8,2$ года. Во II группу вошли 15 пациентов (15 глаз), применяющих аналоги простагландинов (траватан (травопрост 0,004 %) и ксалатан (латанопрост 0,005 %)) в качестве монотерапии (консервант бензалкония хлорид 0,015 %, 0,02 %). Из них 6 мужчин и 9 женщин, средний возраст $69,0 \pm 8,8$ года. Препараты у пациентов I и II групп использовались не менее двух лет. Контрольную группу (III) составили 15 человек (15 глаз) без ПОУГ, не закапывающих капли (10 мужчин и 5 женщин, средний возраст $65,2 \pm 8,4$ года). Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: автокераторефрактометрия, визометрия, ультразвуковая биометрия, пахиметрия, тонометрия по Маклакову, статическая периметрия, биомикроскопия, биомикроофтальмоскопия, микрогониоскопия.

Кроме того, выполнялось дополнительное обследование, включающее анкетирование по

опроснику OSDI (ocular surface disease index, индекс заболевания глазной поверхности), тест Ширмера, пробу Норна, окраску бенгальским розовым с последующей оценкой прокрашивания по шкале Брона, ОКТ-менискометрию (измерение высоты слезного мениска с помощью оптической когерентной томографии), цитологическое исследование бульбарной конъюнктивы. Материал для цитологического исследования бульбарной конъюнктивы у всех пациентов получали двумя методами. Первый метод: всем пациентам под местной инстилляционной анестезией препаратом проксиметакаин 0,5 % производили соскоб со слизистой бульбарной конъюнктивы предметным стеклом, высушивали и окрашивали азуром II и эозином. Второй метод: тем же пациентам в ходе глазных операций иссекали фрагмент ткани бульбарной конъюнктивы в нижневнутреннем квадранте размером $1 \times 1,5$ мм, делали отпечатки с фрагментов ткани слизистой оболочки на предметное стекло, высушивали и окрашивали азуром II и эозином. Полученные препараты исследовали методом световой микроскопии.

Пациенты получили информацию о целях, задачах и ходе исследования и дали информированное согласие на участие в нем. Переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), для оценки различий использовали критерий Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

По суммарной слезопродукции (тест Ширмера), стабильности слезной пленки (проба Норна), степени прокрашивания конъюнктивы и роговицы бенгальским розовым, величине индекса заболевания глазной поверхности пациенты I и II групп не различались, при этом отличаясь от лиц контрольной группы (таблица). Измерение высоты слезного мениска с помощью оптической когерентной томографии показало, что у больных I группы она была выше, чем у пациентов II группы, но в обоих случаях меньше, чем у лиц контрольной группы (см. таблицу).

В ходе цитологического исследования выявлены изменения эпителия бульбарной конъюнктивы в I и II группах по сравнению с нормальной цитологической картиной в группе контроля. По результатам первого и второго методов получена идентичная цитологическая картина. В I группе преобладали дискератоз и атрофия эпителия конъюнктивы (70 %), рис. 1. Во II группе отмечена пролиферация клеток цилиндрического сли-

Таблица. Величины исследуемых показателей у пациентов с ПОУГ групп I и II и лиц контрольной группы

Table. The values of the studied parameters in patients with POAG (groups I and II) and in control group

Показатель	Группа I, n = 10	Группа II, n = 15	Контрольная группа, n = 15
Тест Ширмера, мм	7,18 ± 3,54*	7,47 ± 3,89*	11,13 ± 2,72
Проба Норна, с	10,00 ± 2,58*	9,13 ± 2,17*	13,67 ± 274
Степень прокрашивания конъюнктивы и роговицы бенгальским розовым, баллов	3,60 ± 3,03*	5,13 ± 2,64*	0,20 ± 0,41
Индекс заболевания глазной поверхности, баллов	38,69 ± 21,49*	46,66 ± 20,00*	14,53 ± 3,11
Высота слезного мениска, мкм	199,10 ± 53,50*	160 ± 29,21*. [#]	331,00 ± 32,13

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – лиц контрольной группы, # – пациентов группы I.

зепродуцирующего эпителия (рис. 2). В группе контроля преобладает картина нормального плоского и железистого (цилиндрического) эпителия конъюнктивы (80 %), рис. 3.

Обсуждение

В ходе нашего исследования не выявлено убедительных преимуществ назначения бета-блокаторов или аналогов простагландинов в контексте изменения глазной поверхности по результатам дополнительного обследования (тест Ширмера, проба Норна, степень прокрашивания конъюнктивы и роговицы бенгальским розовым, индекс заболевания глазной поверхности). По данным

импрессионной цитологии, у больных ПОУГ, длительно получавших гипотензивное лечение, выявлено снижение плотности бокаловидных клеток, что проявлялось вторичной недостаточностью муцинового слоя, а также значительное снижение данных теста Ширмера и времени разрыва слезной пленки (недостаточность водного и липидного компонента) [2–4]. Достоверные различия при сравнении I и II групп выявлены только по данным ОКТ-менискометрии. Проведение ОКТ переднего отрезка глаза не доставляет пациенту дискомфорта, а также является неинвазивным, объективным, быстрым, количественным методом. Однако результаты ОКТ-менискометрии противостоят наиболее показательному методу выявления

Рис. 1. Группы клеток плоского эпителия с явлениями дискератоза (указаны стрелками). Ув. × 400

Fig. 1. Groups of squamous epithelium cells with dyskeratosis (indicated by arrows). Magnification × 400

Рис. 2. Пласт клеток пролиферирующего цилиндрического эпителия. Ув. $\times 400$

Fig. 2. Layer of proliferating cylindrical epithelium cells. Magnification $\times 400$

Рис. 3. Клетки цилиндрического эпителия (указаны стрелкой 1), продукция слизи (указано стрелкой). Ув. $\times 400$

Fig. 3. Cylindrical epithelium cells (indicated by arrow 1), mucus production (indicated by arrow). Magnification $\times 400$

изменений глазной поверхности в нашей работе – цитологическому исследованию слезистой. Цитологическая картина демонстрирует реактивные изменения эпителия конъюнктивы в виде атрофии, дискератоза в I группе. Дискератоз – патологические изменения в плоском эпителии, при которых происходит нарушение дифференцировки клеток и явления гиперкератоза. Во II группе отмечена регенерация с пролиферацией клеток цилиндрического слезепроизводящего эпителия. Проллиферация цилиндрического эпителия конъюнктивы может быть причиной усиленного кровоснабжения ткани.

Заключение

По результатам нашей работы наиболее объективные и информативные данные получены в ходе цитологического исследования слезистой. При применении бета-блокаторов в эпителии бульбарной конъюнктивы наблюдаются атрофия и дискератоз, не характерные для нормально функционирующего эпителия конъюнктивы. Результатом этих изменений являются снижение чувствительности, пониженная секреция слизи, угнетение барьерной функции. Регенерация с пролиферацией цилиндрического эпителия конъюнктивы, отмеченная на фоне применения аналогов простагландинов, может быть причиной усиленного кровоснабжения ткани, что, вероятно, проявляется гиперемией слезистой. В ходе регенерации, пролиферации незрелые клетки эпителия увеличиваются в объеме, одновременно происходит возрождение кровеносных, лимфатических сосудов и нервных элементов. По результатам первого и второго методов получена идентичная цитологическая картина. Соскоб со слезистой предметным стеклом прост в выполнении, доступен, поэтому может быть применим для выявления характера изменений глазной поверхности у пациентов с ПОУГ, закапывающих гипотензивные капли, и в том числе для выбора группы гипотензивных препаратов и перехода с одной группы препаратов на другую. Таким образом, учитывая изменения эпителия конъюнктивы, отмеченные при цитологическом исследовании, предпочтительнее назначать аналоги простагландинов.

Список литературы/References

1. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У., Бакунина Н.А., Баранова Н.А., Басинский А.С., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р., Галимова А.Б., Гапонько О.В., Гарькавенко В.В., Гетманова А.М., Городничий В.В., Гусаревич А.А., Дорофеев Д.А., Жаворонков С.А., Завадский П.Ч., Захарова М.А., Захидов А.Б., Зверева О.Г., Исаков И.Н., Каримов У.Р., Кондракова И.В., Куроедов А.В., Ланин С.Н., Ловпаче Дж.Н., Лоскутов И.А., Молчанова Е.В., Нагорнова З.М., Онуфрийчук О.Н., Петров С.Ю., Рожко Ю.И., Селезнев А.В., Таштитова Л.Б., Хохлова А.С., Шапошникова И.В., Шахалова А.П. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *Рус. мед. журн.* 2017; (2): 74–82. doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82
2. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У., Бакунина Н.А., Баранова Н.А., Басинский А.С., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р., Галимова А.Б., Гапонько О.В., Гарькавенко В.В., Гетманова А.М., Городничий В.В., Гусаревич А.А., Дорофеев Д.А., Жаворонков С.А., Завадский П.Ч., Захарова М.А., Захидов А.Б., Зверева О.Г., Исаков И.Н., Каримов У.Р., Кондракова И.В., Куроедов А.В., Ланин С.Н., Ловпаче Дж.Н., Лоскутов И.А., Молчанова Е.В., Нагорнова З.М., Онуфрийчук О.Н., Петров С.Ю., Рожко Ю.И., Селезнев А.В., Таштитова Л.Б., Хохлова А.С., Шапошникова И.В., Шахалова А.П. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2017; (2): 74–82. [In Russian]. doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82
3. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина А.Е. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме. *Глаукома*. 2009; (1): 23–26.
4. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина А.Е. Interleukin-17 and it's possible role in reparative processes in glaucoma. *Glaukoma = Glaucoma*. 2009; (1): 23–26. [In Russian].
5. Курешева Н.И., Винецкая М.И., Еричев В.П., Артамонов В.П., Успенская А.П. О проницаемости барьера кровь–водянистая влага при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестн. офтальмологии*. 1998; (1): 10–13.
6. Kurysheva N.I., Vinetskaya M.I., Elichev V.P., Artamonov V.P., Uspenskaya A.P. Permeability of blood-aqueous barrier in primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 1998; 1: 10–13. [In Russian]
7. Arici M.K., Arici D.S., Topalkara A., Güler C. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2000; 28 (2): 113–117. doi: 10.1046/j.1442-9071.2000.00237.x
8. Aritürk N., Öge İ., Baris S., Erkan D., Süllü Y., Koc F. The effects of antiglaucomatous agents on conjunctiva used for various durations. *Int. Ophthalmol.* 1996; 20: 57–62. doi 10.1007/BF00212947
9. Brandt J.D., Wittpen J.R., Katz L.J., Steinmann W.N., Spaeth G.L. Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long term topical

medication. *Am. J. Ophthalmol.* 1991; 112: 297–301. doi 10.1016/s0002-9394(14)76730-3

7. Baudouin C., Garcher C., Haouat N., Bron A., Gastaud P. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1994; 101: 454–460. doi: 10.1016/s0161-6420(94)31322-4

8. Becquet F., Goldschild M., Moldovan M.S., Etaiche M., Gastaud P., Baudouin C. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneconjunctival surface. *Curr. Eye Res.* 1998; 17: 419–425. doi: 10.1080/02713689808951223

9. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112: 1437–1445. doi: 10.1001/archophth.1994.01090230051020

10. Intersection of ocular surface disease and glaucoma. protecting ocular surface health in a glaucoma population. *Rev. Ophthalmol.* 2018; (Suppl.): 1–7. URL: https://www.reviewofophthalmology.com/CMSDocuments/2018/09/Akorn_RPi.pdf

11. Mietz H., Niesen U., Krieglstein G.K. The effect of preservatives and antiglaucomatous medication on the histopathology of the conjunctiva. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1994; 232: 561–565. doi 10.1007/BF00182000

12. Sherwood M.B., Grierson I., Millar L., Hitchings R.A. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology*. 1989; 96: 327–335. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32888-0

13. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–2090. doi 10.1016/j.ophtha.2014.05.013

14. Williams D.E., Nguyen K.D., Shapourifar-Tehrani S., Kitada S., Lee D.A. Effects of timolol, betaxolol, and levobunolol on human Tenon's fibroblasts in tissue culture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992; 33: 2233–2241.

Сведения об авторах:

Мария Михайловна Пупышева, e-mail: maria6449@yandex.ru

Ольга Геннадьевна Гусаревич, д.м.н., проф., e-mail: olga.gusarevich@gmail.com

Анна Аркадьевна Гусаревич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8206-7510, e-mail: annagusarevich@gmail.com

Татьяна Львовна Полоз, д.м.н., e-mail: dkbcyto@mail.ru

Information about the authors:

Mariya M. Pupysheva, postgraduate, e-mail: maria6449@yandex.ru

Olga G. Gusarevich, doctor of medical sciences, professor, e-mail: olga.gusarevich@gmail.com

Anna A. Gusarevich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8206-7510, e-mail: annagusarevich@gmail.com

Tatyana L. Poloz, doctor of medical sciences, e-mail: dkbcyto@mail.ru

Поступила в редакцию 29.09.2019

После доработки 16.12.2019

Принята к публикации 19.02.2020

Received 29.09.2019

Revision received 16.12.2019

Accepted 19.02.2020