

М.Е. Запольський<sup>1,2</sup>, М.М. Лебедюк<sup>1</sup>, Ю.В. Теплюк<sup>1</sup>, Л.М. Тимофеева<sup>1</sup><sup>1</sup>Одеський національний медичний університет<sup>2</sup>Клініка «Ренесанс-Медікал», Одеса

## Комплексне лікування актинічного кератозу з використанням вуглецевого лазера та іміквімоду

**Мета роботи** — підвищити ефективність лікування різних форм актинічного кератозу (АК) за допомогою топічного імунорегулятора іміквімоду в комбінації з вуглецевим (CO<sub>2</sub>) лазером у вигляді дермального оптичного термолізу (ДОТ).

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 95 хворих з різними формами АК, яких розділили на дві групи: основну (50 осіб) та контрольну (45). Пацієнти обох груп як основний метод лікування АК використовували іміквімод. В основній групі до нанесення іміквімоду проводили додаткову обробку зони АК на 1 см по периферії від неї CO<sub>2</sub>-лазером у вигляді ДОТ.

**Результати та обговорення.** Результати лікування пацієнтів обох груп оцінювали через 10, 20 та 60 днів після останнього нанесення іміквімоду. Аналізували такі параметри: болючість під час процедури та після неї, швидкість відновлення епідермісу, наявність або відсутність дерматоскопічних ознак АК, формування ускладнень (рубцевих або дисхромічних), відсутність або наявність рецидивів захворювання протягом 2 міс. Необхідно відзначити, що комплексна терапія з використанням іміквімоду та CO<sub>2</sub>-лазера завдяки збільшенню глибини та інтенсивності втручання уповільнювала епітелізацію зон ураження (до 20 днів у 37 (39,5 %) пацієнтів основної групи, в контрольній — лише у 19 (20 %)); незначною мірою посилювала ефект посттравматичної гіперпігментації (через 60 днів відзначено у 5 (5,2 %) пацієнтів основної групи і у 3 (3,1 %) — контрольної), але дала можливість зменшити кількість рецидивів АК (особливо при гіперкератотичній формі) на 3,2 % порівняно з показником за проведення монотерапії іміквімодом, позитивно вплинула на швидкість зникнення дерматоскопічних патернів АК (через 20 днів після закінчення лікування їх спостерігали лише у 2 (2,1 %) пацієнтів основної групи і у 7 (7,5 %) — контрольної).

**Висновки.** Використання комплексного методу лікування АК, що включає нанесення іміквімоду та застосування CO<sub>2</sub>-лазера, є перспективним, етіопатогенетично виправданим і має добру переносність.

### Ключові слова

Актинічний кератоз, іміквімод, дермальний оптичний термоліз.

Актинічний кератоз (АК) — поширене захворювання шкіри, що пов'язане з негативним впливом сонячного опромінення та порушенням процесів своєчасного апоптозу епідермоцитів. За результатами останніх досліджень встановлено, що АК має високий ризик неопластичної трансформації в плоскоклітинну карциному, а деякі автори навіть вважають його початковою стадією сквамозноклітинного раку шкіри. Саме тому особливе значення мають пошук та удосконалення сучасних методів лікування цієї патології. При цьому значну увагу приділяють не тільки усуненню безпосередніх вогнищ уражень, але й

виявленню та лікуванню субклінічних, скомпрометованих ділянок шкіри.

Незважаючи на досить широкий арсенал терапевтичних та хірургічних методів лікування АК (кріохірургія, кюретаж, хірургічне висічення, фотодинамічна терапія, застосування топічних засобів), ризик рецидивів захворювання залишається високим, особливо коли йдеться про тяжкодоступні для оперативного втручання ділянки [3, 6, 10, 13].

При виборі методу лікування важливим є детальний аналіз та, за можливості, усунення чинників ризику рецидиву АК, до яких відносять: постійне перебування на сонці, часте потрапляння хімічних речовин на шкіру, вік старше 60 років, чоловіча стать, світла шкіра (I—II фото-



Рис. 1. Схематичне зображення формування MEND-зони після впливу  $\text{CO}_2$ -лазера

тип за Фіцпатріком), рак шкіри в анамнезі тощо. До початку лікування важливо виключити наявність таких генетичних захворювань, як пігментна ксеродерма, синдром Блума та синдром Ротмунда—Томсана. Як свідчать результати нещодавно проведених досліджень, сонячне опромінення є не єдиним тригерним фактором АК, суттєвий вплив на розвиток захворювання також справляє вірус папіломи людини [1, 7, 11].

Вибір будь-якого методу лікування АК потребує попереднього дерматоскопічного дослідження новоутворення, що дає змогу встановити не тільки основні патерни цієї патології (псевдо-сітчастий малюнок, дискретні білі лусочки, «сунічний малюнок»), але й визначити глибину та ширину залягання [2, 3].

За даними більшості вчених, інтенсивність інвазійного впливу на зону АК залежить від стадії та глибини ураження шкіри. Так, за поверхневої форми АК (поверхневий червоний псевдо-сітчастий малюнок) доцільними є призначення засобів помірної активності, таких як 5-фторурицил і топічні ретиноїди, а також застосування кріотерапії. У випадку нашарування кератиноцитів з компонентами стійкої еритеми вдаються до більш інтенсивних методів лікування, до яких відносять лазерне, хірургічне видалення, кюретаж, застосування топічних імуномодуляторів. У разі появи перших ознак інвазивного росту, формування нестійких епідермальних лусочок та кровоточивості найоптимальнішим методом лікування АК є хірургічний [1, 6, 9].

Необхідно визнати, що основною проблемою, з якою стикається практикуючий лікар при лікуванні АК, є помірність, а іноді недостатня дія деяких топічних засобів, що призводить до підвищення частоти рецидивів і, як наслідок, до втрати довіри пацієнта до лікаря. Разом з тим використання більш агресивних, хірургічних методів лікування

АК потребує тривалої реабілітації, підвищує ризик формування шрамів, келоїдних рубців та розвитку інших ускладнень. Тому важливим аспектом, який необхідно враховувати при лікуванні АК, є ступінь проникнення топічного засобу у вогнище ураження, особливо за гіперкератотичних форм АК.

Отже, питання модифікації існуючих методів лікування АК залишається актуальним. Особливу зацікавленість викликають комплексні методики, що дають змогу впливати відразу на кілька етіопатогенетичних чинників захворювання [4, 12, 13].

До найбільш ефективних сучасних засобів лікування АК відносять імківмод, який, окрім місцевої деструктивної дії, виявляє низку додаткових ефектів: імуномодельований, апоптозорегулювальний, опосередкований противірусний та протипухлинний. Враховуючи можливий вплив папіломавірусної інфекції на перебіг АК, додаткова противірусна та протипухлинна активність препарату є доцільною та етіопатогенетично виправданою [8, 10, 11].

Привертають увагу результати досліджень, проведених протягом останніх років, що показали високу ефективність застосування регульованого лазерного енергетичного впливу у вигляді дермального оптичного термолізу (ДОТ) в низькоінтенсивних дозах ( $\text{CO}_2$ -випромінювання до  $13\text{--}15\text{ W/cm}^2$ ) для лікування атрофічних, гіпертрофічних, гіперкератотичних змін шкіри. Дія  $\text{CO}_2$ -лазера спрямована на формування дермо-епідермальної некротичної маси, так званої MEND-зони (mass epidermal necrotic), що поступово піднімається до поверхні шкіри та елімінується протягом 7–10 днів (рис. 1).

Зазначений метод забезпечує такі важливі додаткові ефекти: вапоризацію небажаних новоутворень, контракцію шкіри, карбонізацію в зоні енергетичного впливу з подальшою активацією

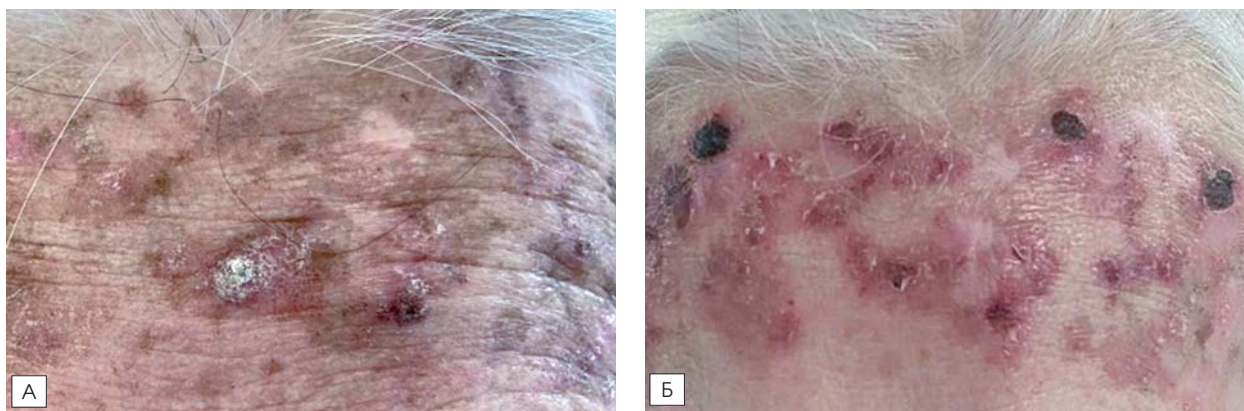


Рис. 2. Зовнішній вигляд зони актинічного кератозу

А — до комплексного лікування (формування MEND-зон); Б — через 7 днів після комплексного лікування.

дермальних фіброblastів, стимуляцію синтезу колагену, помірний антибактеріальний ефект (термічний вплив на тканини), активацію медіаторів клітинної проліферації та епідермальних факторів зростання (epidermal growth factors) – EGF (bFGF, PDGF-AA, KGF). При АК важливіми ефектами ДОТ є стимуляція активності фіброblastів, зниження ризику синтезу патологічних типів колагену і, як наслідок, виникнення рубцевих ускладнень [1, 5, 9].

Мета роботи — підвищити ефективність лікування різних форм АК за допомогою топічного імунорегулятора іміквімоду в комбінації з CO<sub>2</sub>-лазером у вигляді ДОТ.

### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням з 2018 р. до вересня 2022 р. перебували 95 хворих з різними формами АК, які проходили лікування на базі кафедри дерматології та венерології ОНМедУ і в клініці «Ренесанс-Медікал». Середній вік пацієнтів — 56 років, наймолодшому було 42 роки, найстаршому — 83. Гендерне співвідношення: 45 жінок та 50 чоловіків.

Критерії включення в групу спостереження:

- вік: не молодше 18 і не старше 85 років;
- наявність АК протягом більш як 6 міс;
- відсутність дерматоскопічних та цитологічних ознак неопластичної трансформації;
- відсутність онкологічної патології в активній фазі;
- дані про епізоди лікування АК протягом останніх 3 міс;
- відсутність аутоімунної патології та хронічних дерматозів у фазі загострення.

Пацієнтам проводили додаткове обстеження внутрішніх органів, шийних, пахових та пахових лімфатичних вузлів за допомогою УЗД. У разі виявлення лімфаденопатії призначали додаткове обстеження в онколога.

Усіх пацієнтів розділили на дві групи: основну (50 осіб) та контрольну (45). В основній групі еритематозну форму діагностовано у 29 (30,5 %) хворих, гіперкератотичну — у 17 (17,9 %), пігментну — у 4 (4,2 %), в контрольній — у 25 (26,3 %), 16 (16,8 %) та 4 (4,2 %) відповідно.

Пацієнти обох груп як основний метод лікування АК використовували іміквімод, який наносили безпосередньо на ділянку ураження та на 0,5 см ширше від видимого краю патологічно зміненої шкіри. Тривалість обробки становила 5 днів (один раз на добу), після чого робили перерву 5–7 днів залежно від індивідуальної переносності препарату, далі повторювали п'ятиденну обробку зони ураження іміквімодом. Усього проводили три курси лікування.

Пацієнтам основної групи до нанесення іміквімоду додатково обробляли зони АК та 1 см по периферії від неї застосовували CO<sub>2</sub>-лазер у вигляді ДОТ. Режим ДОТ-терапії не перевищував такі значення: енергія 13–15 W/cm<sup>2</sup>, відстань між проходами 500–700 мкм, затримка імпульсу 700–900 мкс, глибина проходу 1–2 стеки. Перед проведенням лазерної процедури на ділянки ураженої шкіри на 30 хв наносили крем з анестетиком, після чого проводили процедуру ДОТ. Через кілька хвилин після ДОТ-терапії наносили іміквімод. У подальшому обробки кремом іміквімод здійснювали без додаткового лазерного опромінення. Використання CO<sub>2</sub>-лазера у пацієнтів основної групи дало змогу поглибити дію топічного засобу та посилити його деструктивний вплив на уражену шкіру (рис. 2, 3).

### Результати та обговорення

Результати лікування пацієнтів обох груп оцінювали через 10, 20 та 60 днів після останнього нанесення іміквімоду. Аналізували такі параметри: болючість під час процедури та після неї, швидкість відновлення епідермісу, наявність або



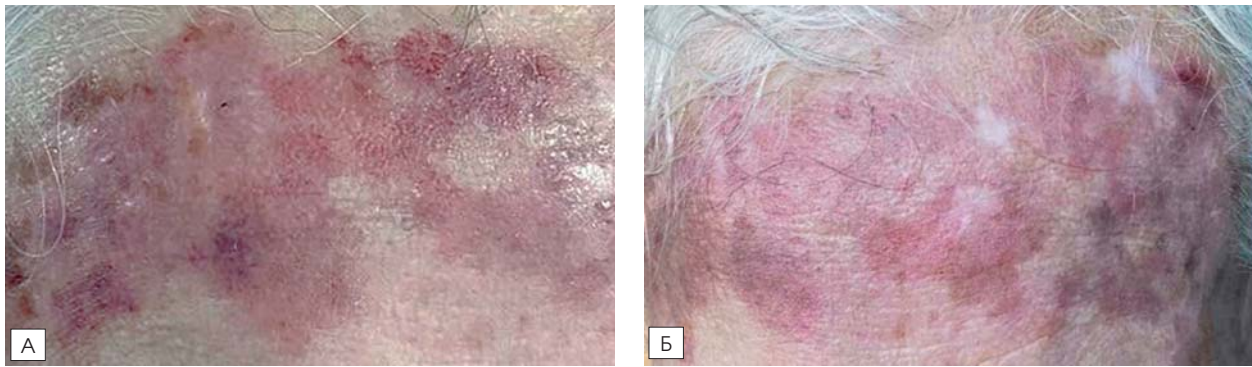


Рис. 3. Зовнішній вигляд шкіри після лікування з використанням комплексного методу (повне розршення зон актинічного кератозу, залишкові явища у вигляді посттравматичної гіперпигментації)

А — на 14-й день лікування; Б — 21-й день лікування.

відсутність дерматоскопічних ознак АК, формування ускладнень (рубцевих або дисхромічних), відсутність або наявність рецидивів захворювання протягом 2 міс (таблиця).

Для зручності та об'єктивності оцінки результатів терапії проводили фотодокументування зон уражень до та після лікування з використанням методу крос-поляризації, що дало змогу уникнути відблисків, розмитості та підвищити чіткість зображення рельєфних змін шкіри.

Необхідно відзначити, що пацієнти обох груп не відмічали значної болючості як безпосередньо в період проведення процедури, так і протягом усього періоду спостереження. Найчастішою скаргю було відчуття печіння та поколювання. Дискомфорт подібного характеру протягом 10 днів лікування відчували 11 (11,6 %) пацієнтів основної групи та 9 (9,5 %) — контрольної, а протягом 20 днів після закінчення лікування таке

ускладнення відзначали лише 2 (2,1 %) пацієнти основної групи. Симптоми зникли самостійно і не потребували використання знеболювальних засобів. До речі, подразнення шкіри та формування ерозивних зон з некротичними нашаруваннями є нормальною реакцією як при використанні імквімоду, так і під час проведення ДОТ-терапії.

Комбіноване використання вказаних методів у пацієнтів основної групи трохи сповільнило епітелізацію шкіри. Так, на 10-й день після завершення терапії повну епітелізацію зон ураження спостерігали лише у 13 (13,7 %) пацієнтів основної групи, тоді як у контрольній групі за цей період повна епітелізація відзначена у 21 (22,1 %). На 20-й день спостереження епітелізація завершилась повністю у 37 (39,5 %) осіб основної групи, в контрольній — у 19 (20 %). Проведення ДОТ-терапії завдяки збільшенню глибини та інтенсивності втручання уповільнило епітелізацію зон

Таблиця. Аналіз лікування хворих на АК з використанням ДОТ-терапії та без неї

Досліджуваний параметр	День спостереження після завершення лікування					
	10-й		20-й		60-й	
	Основна	Контрольна	Основна	Контрольна	Основна	Контрольна
Суб'єктивні відчуття	11 (11,6)	9 (9,5)	2 (2,1)	—	—	—
Швидкість епітелізації	13 (13,7)	21 (22,1)	37 (39,5)	19 (20,0)	—	—
Атрофічні ускладнення	—	—	1 (1,1)	2 (2,1)	2 (2,1)	1 (1,1)
Дисхромії	—	1 (1,1)	3 (3,1)	3 (3,1)	2 (2,1)	1 (1,1)
Посттравматична гіперпигментація	24 (25,3)	21 (22,1)	14 (14,7)	8 (8,4)	5 (5,3)	3 (3,1)
Наявність дерматоскопічних ознак АК	7 (7,4)	13 (13,7)	—	3 (3,1)	2 (2,1)	4 (4,2)
Рецидив АК	—	—	—	2 (2,1)	2 (2,1)	3 (3,2)

ураження до 20 днів у 37 (39,5 %) пацієнтів основної групи, в контрольній — лише у 19 (20 %).

До найчастіших ускладнень як в основній, так і в контрольній групі можна віднести посттравматичну гіперпігментацію, яку спостерігали через 10 днів після закінчення лікування у 24 (25,3 %) пацієнтів основної групи та у 21 (22,1 %) — контрольної. Через 20 днів після закінчення лікування посттравматичну гіперпігментацію відзначено у 14 (14,7 %) пацієнтів основної групи і у 8 (8,4 %) — контрольної, а вже через 60 днів — у 5 (5,2 %) і у 3 (3,1 %) відповідно. Очевидно, що ДОТ-терапія незначною мірою посилювала ефект посттравматичної гіперпігментації в ділянках ураження завдяки інтенсивності та глибині енергетичного впливу на тканини. Разом з тим глибоких атрофічних змін шкіри за період спостереження (60 днів) не спостерігали, відзначено лише поодинокі випадки поверхневої посттравматичної атрофії у 2 (2,1 %) пацієнтів основної групи та в 1 (1,1 %) — контрольної.

Проведення дерматоскопічного аналізу у 7 (7,4 %) пацієнтів основної групи та у 13 (13,7 %) — контрольної показало наявність патернів АК через 10 днів після завершення лікування, а вже через 20 днів їх не було виявлено в жодного пацієнта основної групи, хоча поодинокі вияви деструктивних змін в уражених ділянках шкіри залишались. За аналогічний період у 3 (3,1 %) пацієнтів контрольної групи виявлено дерматоскопічні ознаки АК у вигляді патерну «розетки», патологічної кератинізації, псевдосітки. Дерматоскопічні ознаки АК через 60 днів після закінчення лікування були у 2 (2,1 %) пацієнтів основної групи і у 4 (4,2 %) — контрольної. Отже, проведення ДОТ-терапії позитивно вплинуло на швидкість зникнення дерматоскопічних патернів АК. Через 20 днів від початку лікування їхня загальна кількість становила лише 2 (2,1 %) випадки в основній групі, 7 (7,5 %) — в контрольній.

Рецидиви АК після лікування (через 20 та 60 днів) спостерігали виключно в групі пацієнтів з гіперкератотичними формами захворювання і досягали 2 (2,1 %) випадки в основній групі та 5 (5,3 %) — в контрольній. Зменшення рецидивів до 2,1 % у пацієнтів основної групи порівняно з 5,3 % — в контрольній свідчить про стримувальний протирецидивний ефект ДОТ-терапії.

Загальна переносність лікування у пацієнтів обох груп була доброю, жодного незворотного ускладнення в ході лікування ми не спостерігали.

## Висновки

Використання CO<sub>2</sub>-лазера при лікуванні АК дає змогу поглибити дію топічних засобів та посилити їхній деструктивний ефект у скомпрометованих ділянках шкіри.

ДОТ-терапія завдяки інтенсивності та глибині енергетичного впливу на тканини сповільнює швидкість епітелізації зон ураження та посилює ефект посттравматичної гіперпігментації в ділянках АК. Вказані побічні ефекти допустимі, носять зворотний характер та не потребують додаткової терапевтичної корекції.

Комплексна терапія з використанням імквімоду та CO<sub>2</sub>-лазера дає можливість зменшити кількість рецидивів АК (особливо при гіперкератотичній формі) на 3,2 % порівняно з показником за проведення монотерапії імквімодом. Позитивний ефект комплексної терапії АК підтверджено і даними дерматоскопічного дослідження: патерни АК спостерігали лише у 2 (2,1 %) пацієнтів основної групи і у 7 (7,5 %) — контрольної.

Отже, використання комплексного методу лікування АК, що включає нанесення імквімоду та застосування CO<sub>2</sub>-лазера, є перспективним, етіопатогенетично виправданим і має добру переносність — впродовж усього періоду спостереження жодного незворотного ускладнення не було.

## Список літератури

1. Filosa A., Filosa G. Actinic keratosis and squamous cell carcinoma: clinical and pathological features // *G. Ital. Dermatol. Venereol.*— 2015.— Vol. 150, N 4.— P. 379–384.
2. Green A.C. Epidemiology of actinic keratoses // *Curr. Probl. Dermatol.*— 2015.— Vol. 46.— P. 1–7. doi: 10.1159/000366525.
3. Gupta A.K., Martin G., Renaud H.J. A Step Toward Standardizing Clinical Trials of Actinic Keratosis // *JAMA Dermatol.*— 2020.— Vol. 156, N 3.— P. 255–257. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4210.
4. Hampton S., Timmis J. Actinic keratosis and Bowen's disease: case of a Leg Club member // *Br. J. Community Nurs.*— 2020.— Vol. 25 (12).— S. 39–S40. doi: 10.12968/bjcn.2020.25.Sup12.S39.
5. Morton C.A., Birnie A.J., Eedy D.J. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) // *Br. J. Dermatol.*— 2014.— Vol. 170.— P. 245–260.
6. Reinehr C.P.H., Bakos R.M. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects // *An. Bras. Dermatol.*— 2019.— Vol. 94, N 6.— P. 637–657. doi: 10.1016/j.abd.2019.10.004.
7. Siegel J.A., Korgavkar K., Weinstock M.A. Current perspective on actinic keratosis: a review // *Br. J. Dermatol.*— 2017.— Vol. 177, N 2.— P. 350–358. doi: 10.1111/bjd.14852.
8. Szewczyk M., Pazdrowski J., Golusiński P. et al. Analysis of selected risk factors for nodal metastases in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*— 2015.— Vol. 272, N 10.— P. 3007–3012. doi: 10.1007/s00405-014-3261-6.

9. Valdés-Morales K.L., Peralta-Pedrero M.L., Cruz F.J., Morales-Sánchez M.A. Diagnostic Accuracy of Dermoscopy of Actinic Keratosis: A Systematic Review // *Dermatol. Pract. Concept.*— 2020.— Vol. 10, N 4.— P. e2020121. doi: 10.5826/dpc.1004a121.
10. Velter C. Épidémiologie des kératoses actiniques: Épidémiologie of actinic keratosis // *Ann. Dermatol. Venereol.*— 2019.— Vol. 146 (2).— P. IIS3–IIS9. French. doi: 10.1016/S0151-9638(19)30199-1.
11. Wessely A., Steeb T., Heppt F. et al. A Critical Appraisal of Evidence- and Consensus-Based Guidelines for Actinic Keratosis // *Curr. Oncol.*— 2021.— Vol. 19, N 28 (1).— P. 950–960. doi: 10.3390/curroncol28010093.
12. Wolner Z.J., Yélamos O., Liopyris K. et al. Enhancing Skin Cancer Diagnosis with Dermoscopy // *Dermatol. Clin.*— 2017.— Vol. 35, N 4.— P. 417–437. doi: 10.1016/j.det.2017.06.003.
13. Zhu J., May S., Ulrich C. et al. ROS Production by Celecoxib and Enhanced Sensitivity for Death Ligand-Induced Apoptosis in Cutaneous SCC Cell Lines // *Int. J. Mol. Sci.*— 2021.— Vol. 22, N 7.— P. 3622. doi: 10.3390/ijms22073622.

M.E. Zapolsky<sup>1,2</sup>, M.M. Lebediuk<sup>1</sup>, Yu.V. Tepliuk<sup>1</sup>, L.M. Tymofieieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Odesa National Medical University*

<sup>2</sup> *Clinic «Renaissance-Medical», Odesa*

## Combined treatment of actinic keratosis with carbon dioxide laser and imiquimod

**Objective** — to increase the effectiveness of treatment of various forms of actinic keratosis (AK) with application of topical immunoregulator imiquimod in combination with carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) laser in the form of dermal optical thermolysis (DOT).

**Materials and methods.** 95 patients with various forms of AK were under observation. They were divided into two groups: the main group (50 persons) and the control group (45 persons). Patients of both groups used imiquimod as the main method of treatment for AK. In the main group, before applying imiquimod, additional treatment of AK zone was carried out 1 cm along the peripheral area with a CO<sub>2</sub>-laser in the form of DOT.

**Results and discussion.** The results of treatment of patients of both groups were evaluated 10, 20 and 60 days after the last application of imiquimod. The following characteristics were analyzed: soreness during and after the procedure, speed of epidermis recovery, presence or absence of dermatoscopic signs of AK, formation of complications (scarring or dyschromic), absence or presence of disease recurrences within 2 months. It was noted that combined treatment with imiquimod and CO<sub>2</sub>-laser slowed down the epithelialization of the affected areas (up to 20 days in 37 (39.5 %) patients of the main group and only in 19 (20 %) patients of the control group), by increasing the depth and intensity of the intervention, but it slightly increased the effect of post-traumatic hyperpigmentation (after 60 days) in 5 (5.2 %) patients of the main group and in 3 (3.1 %) patients of the control group. This therapy reduced the number of AK recurrences (especially in the hyperkeratotic form) by 3.2 % compared to the imiquimod monotherapy and had a positive effect on the rate of disappearance of dermatoscopic signs of AK (20 days after the end of treatment, they were observed only in 2 (2.1 %) patients of the main group and in 7 (7.5 %) patients of the control group).

**Conclusions.** The combined treatment of AK that includes the application of imiquimod and the use of CO<sub>2</sub>-laser is promising, etiopathogenetically justified and well tolerated.

**Keywords:** actinic keratosis, imiquimod, dermal optical thermolysis.

### Дані про авторів:

**Запольський Максим Едуардович**, д. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології

<https://orcid.org/0000-0002-3896-5030>

65006, м. Одеса, вул. Академіка Воробйова, 5

E-mail: maksimz@3g.ua

**Лебедюк Михайло Миколайович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології

<https://orcid.org/0000-0001-5674-0196>

E-mail: ldipp90@ukr.net

**Теплюк Юлія Владиславівна**, аспірант кафедри дерматології та венерології

<https://orcid.org/0000-0003-4126-4232>

E-mail: onkokaf@gmail.com

**Тимофеева Людмила Миколаївна**, асистент кафедри дерматології та венерології

<https://orcid.org/0000-0002-8708-9460>

E-mail: timofeevaln1972@ukr.net