

Власний досвід комбінованої послідовної терапії актинічного кератозу

В.С. Глушок¹, Т.В. Святенко²

¹ Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер

² ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Резюме

У статті подано короткий огляд літератури і охарактеризовано сучасний стан проблем у лікуванні актинічного кератозу (АК). Визначено важливість проведення раннього ефективного лікування, що передбачає одужання пацієнта і запобігання прогресуванню АК у плоскоклітинний рак шкіри. Охарактеризовано патогенетичні аспекти запропонованої авторами комбінованої терапії АК, а також її ефективність на власних спостереженнях на прикладі проведеного лікування 80 пацієнтів у групах порівняння.

Ключові слова: актинічний кератоз, лікування, кріодеструкція, IPL, 5% саліцилова мазь.

Вступ

Необхідність проведення своєчасного ефективного лікування актинічного кератозу (АК) пояснюється неможливістю передбачення прогнозу і виключенням найменших ризиків прогресування у плоскоклітинний рак шкіри (ПКРШ).

Згідно з концепцією Dubreuilh, АК вважали передраковим новоутворенням шкіри, тобто таким, що характеризується високою схильністю до трансформації в злоякісну пухлину, і насамперед у інвазивний ПКРШ [12]. Низка авторів висловлюють припущення, що АК і ПКРШ є в одному ланцюгу захворювань від дисплазії епідермісу до інвазивної карциноми. Прихильниками уніфікованої теорії висловлюються переконання про те, що АК вже є ПКРШ *in situ* [2, 7]. Отримані результати досліджень, проведених в останні роки, дають переконливі підстави віднести АК до власне злоякісних новоутворень і стали приводом для перегляду і переоцінки концепції про АК як передрак шкіри. Згідно з цими даними, АК є все-таки інтраепітеліальним ПКРШ на ранніх стадіях свого розвитку [16]. На даний час не має пояснення лише той факт, що при дуже подібних даних гістологічної картини і молекулярної біології будь-якої форми АК і інтраепітеліальної карциноми еволюція клінічних проявів демонструє низькі ризики трансформації АК в інвазивний ПКРШ.

Довготривалі спостереження за перебігом АК дали підстави зробити висновки, що є три варіанти розвитку клінічних проявів АК: спонтанний регрес (за клінічними проявами), персистування без прогресування у інвазивний ПКРШ, прогресування у інвазивний ПКРШ [8, 12]. На даний час немає чіткого клінічного чи гістологічного критерію, який би можна було використовувати у прогнозуванні перебігу АК у пацієнтів, хоча й відомо, що більш схильними до малігнізації є гіперкератотичні вогнища [15]. Тому зростає важливість проведення своєчасної ефективною і адекватною терапії хворих на АК, необхідність перебування їх під ретельним спостереженням з метою раннього і своєчасного лікування нових вогнищ, запобігання малігнізації [8, 12, 16].

Лікування АК, вибір найефективніших методів були і є в даний час предметом численних наукових досліджень у різних країнах, проте залишаються актуальною проблемою в сучасній дерматології і дерматоонкології [12, 15, 16]. В Україні немає клінічного протоколу діагностики і лікування АК. Європейські клінічні настанови потребують адаптації до індивідуальних вимог і пристосування до реалізації на національному й регіональному рівнях.

Основною метою лікування АК, з урахуванням переконливих даних про можливість активної проліферації і злоякісної трансформації, є радикальне видалення вогнищ на ранніх стадіях, що дасть змогу

запобігти інвазивному росту [15, 18]. В даний час з метою елімінації вогнищ АК застосовується досить велика кількість методів терапії [8, 12, 17]. Але бажана й очікувана ефективність лікування залишається недостатньою, оскільки більшість застосовуваних у практиці методик не можуть забезпечити запобігання розвитку рецидивів захворювання, часто погано переносяться пацієнтами, призводять до виникнення рубців, гіпопігментацій, є довготривалими, що знижує прихильність пацієнтів до лікування.

Необхідність проведення ефективного лікування АК диктується не лише тим, що АК посідає особливе місце серед захворювань, які спричиняють підвищений ризик розвитку ПКРШ, а і його негативним впливом на якість життя пацієнтів [4], оскільки локалізація переважно в косметично значимих зонах спричиняє серйозні косметичні вади. При виборі методу терапії також необхідно враховувати, що на ранніх етапах своєї еволюції прояви АК є клінічно не видимими: атипові кератиноцити, які вже наявні в епідермісі, розсіяні в межах ушкодженої сонцем шкіри, але перебувають нижче умовного рівня клінічного виявлення. Лише з часом при таких ситуаціях розвинеться більш виражена і доступна для клінічного виявлення симптоматика [15]. А при проведенні лікування важливо видаляти не лише клінічно видимі вогнища АК, а й чинити вплив на оточуючу шкіру з ознаками хронічного фотоушкодження і еластозу. З огляду на це, відповідним було б лікування, яке позитивно впливає на всю ушкоджену сонцем шкіру, але наразі такі методи не мають широкого застосування в практиці, за виключенням окремих випадків проведення ротаційної терапії [16].

Для лікування фотоушкодження шкіри і множинних вогнищ АК («поля канцеризації») з сучасних методик може застосовуватись фотодинамічна терапія (ФДТ), яка впливає на основні ланки розвитку новоутворень: активує апоптоз, руйнує стромальні елементи, судини, котрі живлять пухлини, чинить безпосередню цитотоксичну дію на пухлинні клітини [3, 18]. Проведення раннього лікування уражених ділянок при АК з метою запобігання розвитку злоякісної пухлини чи локального рецидиву повинно забезпечуватись локально-спрямованим лікувальним підходом. Персоніфіковане локально-спрямоване лікування (candidate field-directed treatment) потребує механізму дій, сумісного з впливом на локальну канцеризацію, невідкладної та довготривалої ефективності на видимі ураження й ефективності щодо субклінічного АК [12]. Прикладом такого лікування є топічна терапія гелем 3% диклофенаку натрію у 2,5% гіалуронової кислоти. Застосування цього препарату ґрунтується на його впливі на основні патофізіологічні механізми розвитку АК, у тому числі індукцію апоптозу, інгібування ангиогенезу та зменшення запалення [18]. Лікування топічним гелем 3% диклофенаку натрію у 2,5% гіалуронової кислоти впливає також на локальну канцеризацію: забезпечує

довготривалу ефективність на видимих ураженнях і субклінічних проявах АК [12].

Очікуваного результату – очищення видимих полів канцеризації – безпечно можна досягнути впродовж 90-денного курсу лікування у пацієнтів з площею ураження до 50 см², що асоціюється з принаймні 75% зменшенням кількості уражень, на які була направлена терапія, у 85 і 91% пацієнтів відповідно через 30 днів і 1 рік після лікування [15].

При проведенні тривалої топічної терапії АК дуже важливим є досягнути максимізації комплаєнсу в пацієнтів, які отримують таке лікування. За підсумками 45-хвилинного огляду онлайн, який був виконаний і завершений лікарями у 8 країнах, топічна локальна терапія є суттєвою і співвідноситься з тривалістю лікування та місцевими реакціями шкіри [8]. Однак більше ніж 90% лікарів надавали б перевагу призначенню найкоротшого лікування для таких пацієнтів. Коротка тривалість лікування та швидке очищення шкіри є основним фактором, який враховується лікарями. Такі висновки повинні враховуватись для випрацювання рекомендацій для покращення ефективної топічної терапії з селективним впливом на аномальні клітини [4]. Крім 3% диклофенаку, за рекомендаціями Американської академії дерматології, першою лінією топічних препаратів для лікування АК є 5% 5-фторурацилова мазь, 5% іміквімод та інгенолу мebutат.

Французькі дерматологи забезпечені стратегією менеджменту та практичним лікувальним алгоритмом для щоденної практики щодо АК, складеними групою з 6 експертів-дерматологів. Цей практичний лікувальний алгоритм ґрунтується на кількості вогнищ АК, їх клінічних проявах та охоплює кріотерапію, кюретаж, електрокоагуляцію, застосування 5% 5-фторурацилу, 3% диклофенаку натрію, 5% іміквімоду, інгенолу мebutату, лазера, ФДТ і хірургічних методів [12].

До найбільш поширених традиційних методик лікування АК за кордоном відносять також кріодеструкцію, лазерне шліфування, тангенціальне висікання, електродсекацію. Неінвазивними методиками, що використовують найчастіше, є хімічні пілінги, апікації 5-фторурацилу. Останніми роками широко почали застосовувати топічну терапію імуномодулюючим препаратом іміквімодом [1, 9, 13, 17]. Загалом вважається, що ефективність зовнішніх хімічних препаратів в залежності від конкретного методу становить 50–75%. Результати проведених рандомізованих порівняльних досліджень ефективності щоденного одноразового застосування 0,5% 5-фторурацилу в комбінації з 10% саліциловою кислотою порівняно з кріохірургією переконливо свідчать про більше гістологічне очищення і нижчий рівень рецидивування при гіперкератотичних АК 2 і 3 ст., ніж після кріохірургії. Частота виникнення побічних реакцій, які були загалом м'якими або помірними при обох видах лікування, була відносно низькою [7].

Недоліками всіх вищевказаних методів є їх неспецифічність і розвиток рецидивів, перш за все, а також виникнення місцевих транзиторних реакцій – еритеми й набряку.

Метою нашої роботи було обґрунтування ефективної комбінованої сучасної терапії АК, доступної для пацієнтів в Україні.

Вибираючи з багаточисленних методів, які довготривало застосовуються у практиці в різних країнах світу для лікування АК, нами було враховано, що, за даними груп експертів, ефективність методики слід оцінювати щонайменше за 3 показниками: ступенем розрішення вогнищ АК, частотою виникнення рецидивів, профілем побічної дії. При формуванні терапевтичної стратегії для комбінованого лікування крім вищевказаних показників ми також брали до уваги механізм дії кожного методу зокрема, прогнозовану тривалість курсу лікування, вартість процедур, доступність для пацієнтів, їх індивідуальні потреби, від яких залежить прихильність пацієнтів до лікування. Патогенетичне обґрунтування пропонованого нами комбінованого лікування базувалось на результатах власних патоморфологічних та імуногістохімічних досліджень, які підтверджують високий проліферативний потенціал у вогнищах АК, в тому числі за рахунок судинного компоненту, який завжди демонструє стан трофіки новоутворення і можливості метастазування.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням було 80 пацієнтів з АК віком від 49 до 82 років, з них 58 – в основній групі і 22 – в групі порівняння. Діагноз встановлювали за характерними клінічними проявами, результатами дерматоскопії; визначали фототип шкіри, проводили фотодокументування. Пацієнтам основної групи лікування проводили за допомогою комбінованої методики, а групи порівняння – лише одноразову кріодеструкцію спреєм рідкого азоту тривалістю 10 с.

Результати та їх обговорення

З традиційних методик, які найчастіше використовуються для лікування АК, було обрано кріодеструкцію. Перевагами цього методу є доступність, простота, низька потреба в анестезії. Недоліки – виникнення болю під час виконання процедури і деякий час після неї, розвиток таких побічних ефектів після лікування, як утворення міхурів або ерозій, які вкриваються кірочками, часте формування таких косметичних дефектів після лікування, як депігментації та рубці [7, 10].

При визначенні тривалості кріодеструкції у разі комбінованої терапії наших пацієнтів ми керувались даними літератури про те, що тривалість кріовпливу на вогнища знаходиться у прямій залежності як зі ступенем розрішення патологічно змінених ділянок шкіри, уражених АК, так і з вираженістю таких побічних явищ, як депігментація і рубцювання. Так, при заморожуванні вогнища і 1 мм шкіри навколо впродовж менше 5 с, повна деструкція є очікуваною лише в 39% випадків,

при збільшенні тривалості заморожування до 6–20 с – у 69%, а при заморожуванні довше 20 с – відповідно, у 83% [9, 10]. Ми емпірично визначили оптимальною тривалістю заморожування у комбінованій терапії в інтервалі 10–15 с, розраховуючи на максимальний позитивний ефект і мінімальні побічні впливи. Оскільки вогнища з вираженим гіперкератозом потребують більш тривалого заморожування, для відшарування гіперкератотичних нашарувань ми застосували 5% саліцилову мазь напередодні кріотерапії.

Серед останніх сучасних методів, які знайшли своє застосування в лікуванні АК, нас зацікавила IPL-терапія. Дані про спроби використання цієї методики в лікуванні АК з'явилися порівняно недавно, а перші отримані результати дали змогу припустити, що IPL може бути ефективною як при самостійному використанні, так і комбінації з іншими методами, що потребує проведення наступних досліджень. Важливими є безпека цих процедур, здатність запобігати рубцюванню, спричинювати оклюзію стінок патологічних судин шляхом фотокоагуляції при збереженні цілісності і неушкодженні епідермісу. Під час процедури здійснюється вплив короткочасними світловими спалахами на приблизно 5 см² поверхні шкіри, який, за даними літератури, є позитивним для регенерації фотоушкодженої шкіри, що має місце при АК [6, 11, 14].

Ми склали 3-етапний алгоритм комбінованої терапії, спрямований на послідовне видалення ділянок атипичних проліферативних кератиноцитів, на зниження васкуляризації у наявних вогнищах АК і в потенційно можливих нових, ще невидимих на прилеглих ділянках шкіри, а також на покращення стану фотоушкодженої шкіри, на якій можуть виникати і прогресувати нові вогнища АК. Видалення проводили шляхом попереднього нанесення кератолітичного засобу – 5% саліцилової мазі впродовж 5–7 днів до відшарування лусочок і кірочок з наступними сеансами IPL № 3–5 у режимі, відповідному до фототипу шкіри пацієнта, 1 раз на 7–10 днів, в залежності від вираженості місцевої реакції в зоні впливу. Наступним у комбінованій терапії було проведення кріодеструкції спреєм рідкого азоту тривалістю 10–15 с одноразово. Курс лікування тривав 1–2 міс.

Контроль ефективності проводили, оцінюючи клінічно і за допомогою дерматоскопії ступінь регресування проявів АК через 3 міс і через 1 рік після початку проведення терапії. У 50 пацієнтів (86%), яким була проведена комплексна терапія, було зафіксовано клінічний ефект з відсутністю проявів АК через 3 міс, рецидиви через 1 рік було виявлено лише у 14 пацієнтів (24%) основної групи. У пацієнтів групи порівняння, яким було проведено монотерапію, видимий клінічний ефект був лише у 7 пацієнтів (32%), а рецидиви до року виникли у 10 пацієнтів (45%).

Висновки

При проведенні наших досліджень встановлено переваги комбінованої терапії АК, яка поєднує послідовне застосування кератолітичного засобу – 5% саліцилової

мазі, процедур інтенсивного імпульсного світла IPL і криодеструкції рідким азотом у досягненні клінічного ефекту і зменшенні частоти виникнення рецидивів.

Окрім того, запропонована комбінована терапія є малоінвазивною, простою у застосуванні, нетривалою і доступною для пацієнтів в Україні.

Список літератури

1. Жучков М.В. и др. Дерматоскопия как способ оценки эффективности 5% крема имикувимод у пациентов с базально-клеточной карциномой кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 3. С. 32–41.
2. Жилова М.Б., Смоляникова В.А. Плоскоклеточный рак кожи у больного псориазом, получающего многокурсовую фототерапию. Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 1. С. 92–98.
3. Кузнецов В.В. Применение лазерных технологий в отечественной дерматоонкологии (обзор литературы). Радиация и риск. 2015. Т. 24. № 1. С. 132–144.
4. Ошвалова О.О. Пациент-ориентированный подход в лечении пухлин шкіри. Вісник проблем біології і медицини. 2017. 4 (1). С. 232–239.
5. Шляхтунов Е.А. и др. Рак кожи: современное состояние проблемы. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т. 13. № 3. С. 20–28.
6. Wat H. et al. Application of Intense Pulsed Light in the Treatment of Dermatologic Disease: A Systematic Review. Dermatol Surg. 2014. 40. P. 359–377. doi:10.1111/dsu.12424
7. Simon J.-C. et al. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. JEADV. 2015. 29. P. 881–889.
8. de Berker D. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis. Br J Dermatol. 2017. 176. P. 20–43. doi:10.1111/bjd.15107
9. Tan J.K. et al. Efficacy of imiquimod as an adjunct to cryotherapy for actinic keratoses. J Cutan Med Surg. 2007. 11. P. 195–201.
10. Ianhez M., Miot H.A., Bagatin E. Liquid nitrogen for the treatment of actinic keratosis: a longitudinal assessment. Cryobiology. 2014. 69 (1). P. 140–143.
11. Ash C. et al. Lasers and intense pulsed light (IPL) association with cancerous lesions. Lasers Med Sci. 2017. 32. P. 1927.
12. Dréno B. et al. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014. 28. P. 1141–1149. doi:10.1111/jdv.12434
13. Waalboer-Spuij R. et al. Patient Perception of Imiquimod Treatment for Actinic Keratosis and Superficial Basal Cell Carcinoma in 202 Patients. Dermatology. 2015. 231. P. 56–62.
14. Raulin C., Greve B., Grema H. IPL technology: A review. Lasers Surg. Med. 2003. 32. P. 78–87. doi:10.1002/lsm.10145
15. Rigel D.S., Stein Gold L.F. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol. 2013. 68 (1 Suppl 1). P. 20–7.
16. Soyer H.P., Prow T.W., Jemec G.B.E. (eds): Actinic Keratosis. Curr Probl Dermatol. Basel: Karger. 2015. Vol. 46. P. 129–135.
17. Strunk T., Braathen L.R., Szeimies R. Actинический кератоз – обзор литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 5. P. 42–52.
18. Uhlenhake E.E. Optimal treatment of actinic keratoses. Clinical Interventions in Aging. 2013. 8. P. 29–35.

References

1. Zhuchkov MV, Sonin DB, Tarasova MA, Kosorukova SA. Dermatoskopiya kak sposob otsenki effektivnosti 5% krema imikvimod u patsientov s bazalno-kletочноy kartsinomoy kozhi (Dermatoscopy as method of evaluating the efficiency 5% cream imykvimod in patients with basale cell carcinoma of skin). Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;3:32–41.
2. Zhilova MB, Smolyannikova VA. Ploskokletochnyy rak kozhi u bolnogo psoriasisom, puchhavshogo mnogokursovuyu fototerapiyu (Squamous cell carcinoma in a patient by psoriasis after courses of phototherapy). Vestnik dermatologii i venerologii. 2015;1:92–98.
3. Kuznetsov VV. Primenenie lazernykh tekhnologiy v otechestvennoy dermatoonkologii (obzor literatury) (Application of laser technologies in home dermatooncology (review of literature). Radiatsiya i risk. 2015;24(1):132–144.
4. Oshivalova OO. Patsient-orientovaniy podhid v likuvanni puhlın shkiri (Patient-centered approach in treatment of skin tumors). Vsnik problem biologiyi i meditsini. 2017;4(1):232–239.
5. Shlyahyunov EA, et al. Rak kozhi: sovremennoe sostoyanie problemy (Cancer of skin: the modern state of problem). Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2014;13(3):20–28.
6. Wat H, Wu DC, Rao J, Goldman MP. Application of Intense Pulsed Light in the Treatment of Dermatologic Disease: A Systematic Review. Dermatol Surg. 2014;40:359–377. doi:10.1111/dsu.12424
7. Simon J-C, Dominicus R, et al. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. JEADV. 2015;29:881–889.
8. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis. Br J Dermatol. 2017;176:20–43. doi:10.1111/bjd.15107
9. Tan JK, Thomas DR, Poulin Y, Maddin F, Tang J. Efficacy of imiquimod as an adjunct to cryotherapy for actinic keratoses. J Cutan Med Surg. 2007;11:195–201.
10. Ianhez M, Miot HA, Bagatin E. Liquid nitrogen for the treatment of actinic keratosis: a longitudinal assessment. Cryobiology. 2014;69(1):140–143.
11. Ash C, Town G, Whittall R, et al. Lasers and intense pulsed light (IPL) association with cancerous lesions. Lasers Med Sci. 2017;32:1927.
12. Dréno B, Amici JM, Basset-Seguín N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:1141–1149. doi:10.1111/jdv.12434
13. Waalboer-Spuij R, Holterhues C, van Hattem S, Schuttelaar MLA, Gaastra MTW, Kuijpers DIM, Hollestein LM, Nijsten TEC. Patient Perception of Imiquimod Treatment for Actinic Keratosis and Superficial Basal Cell Carcinoma in 202 Patients. Dermatology. 2015;231:56–62.
14. Raulin C, Greve B, Grema H. IPL technology: A review. Lasers Surg. Med. 2003;32:78–87. doi:10.1002/lsm.10145
15. Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol. 2013;68(1):20–7.
16. Soyer HP, Prow TW, Jemec GBE (eds): Actinic Keratosis. Curr Probl Dermatol. Basel: Karger, 2015;46:129–135.
17. Strunk T, Braathen LR, Szeimies R. Actinic keratoses – a systemic review. Vestnik dermatologii i venerologii. 2014;5:42–52.
18. Uhlenhake EE. Optimal treatment of actinic keratoses. Clinical Interventions in Aging. 2013;8:29–35.

ЛИЧНЫЙ ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

В.С. Глушок¹, Т.В. Святенко²

¹ Тернопольский областной клинический кожно-венерологический диспансер
² ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме

В статье представлен краткий обзор литературы и характеристика современного состояния проблем в лечении актинического кератоза (АК). Обозначена важность проведения раннего эффективного лечения, предусматривающего выздоровление пациента и предупреждение прогрессирования АК в плоскоклеточный рак кожи. Описаны патогенетические аспекты предложенной авторами комбинированной терапии АК, а также ее эффективность на основании собственных наблюдений на примере проведенного лечения 80 пациентов в группах сравнения.

Ключевые слова: актинический кератоз, лечение, криодеструкция, IPL, 5% салициловая мазь.

PERSONAL EXPERIENCE OF THE COMBINED SEQUENTIAL THERAPY OF ACTINIC KERATOSIS

V. S. Hlushok¹, T. V. Sviatenko²

¹ Ternopil Regional Dermatovenereologic Dispensary
² SE «Dnipropetrovsk Medical Academy»

Abstract

A short literature overview is given in the article and a current state of a problem of actinic keratosis (AK) treatment. The importance of the early treatment focused on patient's recovery and prevention of AK progressing into squamous cell carcinoma of skin is shown. The pathogenetic aspects of the combination therapy, proposed by the authors, and its effectiveness, based on our own observations on the example of 80 patients treatment in the comparative groups are described.

Key words: actinic keratosis, treatment, cryosurgery, IPL, 5% salicylic ointment.

Відомості про авторів:

Глушок Віталій Степанович – лікар-дерматовенеролог, дерматоонколог, Тернопільський обласний клінічний шкірвендиспансер; асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: Hlushok_v@ukr.net

Святенко Тетяна Вікторівна – д-р мед. наук, професор кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; e-mail: tatsviatenko@gmail.com