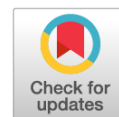


DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112268>

Оригинальное исследование



# Оценка эффективности комбинированного сопроводительного лечения паронихий и пиогенных гранулём, ассоциированных с таргетной противоопухолевой терапией

А.С. Полонская<sup>1</sup>, Е.А. Шатохина<sup>1, 2</sup>, Л.С. Круглова<sup>1</sup><sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Развитие паронихий и пиогенных гранулём отмечается в 10–50% наблюдений при терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Сопроводительное лечение поражений околоногтевых валиков представляет собой сложную задачу, поскольку данные нежелательные реакции склонны к торпидному течению и частым рецидивам.

**Цель исследования** — оценить эффективность схемы сопроводительного лечения паронихий и пиогенных гранулём — дерматологических нежелательных явлений ингибиторов EGFR, включающей наружную терапию комбинированным кремом бетаметазона дипропионата, клотримазола, гентамицина и раствором бетаксола.

**Материал и методы.** В 12-недельное открытое проспективное исследование было включено 16 пациентов с паронихиями и пиогенными гранулёмами на фоне терапии ингибиторами EGFR. Оценка тяжести нежелательных явлений проводилась с использованием шкалы CTCAE-NCI (версия 5.0) и разработанной 10-балльной шкалы тяжести паронихий и пиогенных гранулём. Выраженность болевого синдрома в области поражённых околоногтевых валиков оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Оценку качества жизни проводили с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

**Результаты.** С 1-й недели лечения отмечалась достоверная положительная динамика всех изучаемых показателей ( $p < 0,05$ ), что указывало на эффективное купирование объективных и субъективных симптомов нежелательных явлений, улучшение качества жизни онкологических пациентов. К концу исследования у 37,5% пациентов отмечалось полное разрешение эфлоресценций, у 62,5% пациентов сохранялась минимальная остаточная эритема. Достоверное разрешение болевых ощущений в области поражённых околоногтевых валиков сохранялось вплоть до конца исследования ( $p < 0,05$ ). ДИКЖ к концу исследования соответствовал «незначительному влиянию» паронихий и пиогенных гранулём на жизнь пациентов. В ходе исследования не было зарегистрировано нежелательных реакций на фоне проводимого сопроводительного лечения.

**Заключение.** Разработанная схема лечения паронихий и пиогенных гранулём, включающая наружную терапию комбинированным кремом бетаметазона дипропионата, клотримазола и гентамицина и раствором бетаксола 0,25% обладает высокой эффективностью в отношении объективных и субъективных симптомов, характеризуется хорошей переносимостью, способствует значимому улучшению качества жизни онкологических пациентов и позволяет продолжать лекарственную противоопухолевую терапию в полном объёме. Длительное сохранение болевых ощущений даже после разрешения клинических проявлений паронихий и пиогенных гранулём подчёркивает необходимость поиска дополнительных методов лечения, которые позволят повысить эффективность терапии в отношении болевого синдрома.

**Ключевые слова:** дерматологические нежелательные явления; таргетная противоопухолевая терапия; паронихии; пиогенные гранулёмы; поддерживающая терапия; ингибиторы EGFR.

## Для цитирования:

Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Оценка эффективности комбинированного сопроводительного лечения паронихий и пиогенных гранулём, ассоциированных с таргетной противоопухолевой терапией // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 6. С. 41–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112268>

Рукопись получена: 01.11.2022

Рукопись одобрена: 29.11.2022

Опубликована: 12.12.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112268>

Original Study

# Evaluation of effectiveness of combined supportive treatment for paronychia and pyogenic granulomas, associated with targeted anticancer therapy

Aleksandra S. Polonskaia<sup>1</sup>, Evgeniya A. Shatokhina<sup>1, 2</sup>, Larisa S. Kruglova<sup>1</sup><sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Medical Scientific and Educational Center, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Paronychia and pyogenic granulomas occur in 10–50% of patients treated with epidermal growth receptor (EGFR) inhibitors. Supportive therapy for periungual lesions is challenging, since these adverse reactions are prone to torpidity and frequent relapses.

**AIM:** to evaluate the effectiveness of supportive treatment for paronychia and pyogenic granulomas — dermatologic adverse events of EGFR inhibitors, with a combined cream with betamethasone dipropionate, clotrimazole, gentamicin, and betaxolol solution.

**MATERIALS AND METHODS:** 16 patients with paronychia and pyogenic granulomas associated with EGFR inhibitor therapy were included in a 12-week open-label prospective study. Paronychia and pyogenic granulomas severity assessment was performed with the NCI-CTCAE v. 5.0, a developed 10-point scale. The intensity of pain was assessed with a visual-analogue scale (VAS). The quality of life was assessed with the Dermatology Life Quality Index (DLQI).

**RESULTS:** A significant improvement of all parameters ( $p < 0.05$ ) was evaluated from week 1, indicating the effective reduction of dermatologic adverse event objective and subjective symptoms, improvement of patient's quality of life. By the end of the study, 37.5% of patients had complete resolution of lesions, 62.5% of patients had minimal residual erythema. Decrease of pain sensation in the affected periungual folds was observed throughout the study ( $p < 0.05$ ). DLQI score indicated the "small effect" of paronychia and pyogenic granulomas on patient's life by the end of the study.

**CONCLUSIONS:** Supportive treatment of paronychia and pyogenic granulomas with a combined cream with betamethasone dipropionate, clotrimazole and gentamicin and a betaxolol 0.25% solution is effective in the management of paronychia and pyogenic granulomas objective and subjective symptoms, has a high tolerability, allows to improve patient's quality of life and continue targeted therapy without dose reduction. Long-term maintenance of pain sensation after paronychia and pyogenic granulomas resolution underlines the need for additional treatment options that will improve the effectiveness of pain management.

**Keywords:** dermatologic adverse events; targeted cancer therapy; paronychia; pyogenic granulomas; supportive care; EGFR inhibitors.

## For citation:

Polonskaia AS, Shatokhina EA, Kruglova LS. Evaluation of effectiveness of combined supportive treatment for paronychia and pyogenic granulomas, associated with targeted anticancer therapy. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(6):41–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112268>

Received: 01.11.2022

Accepted: 29.11.2022

Published: 12.12.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

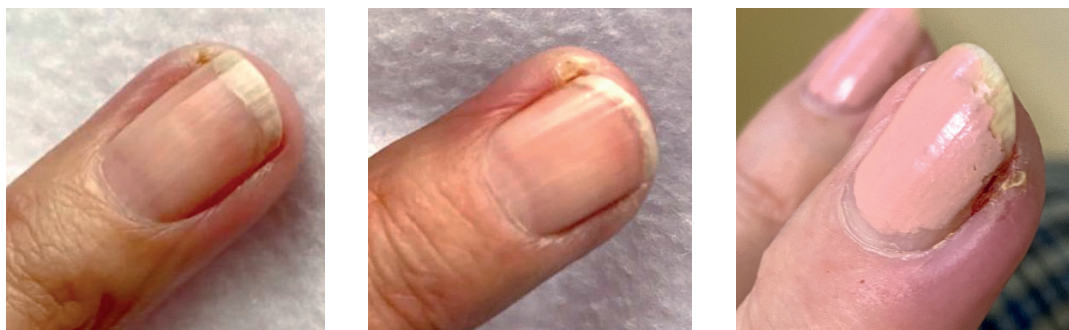
Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) — группа таргетных противоопухолевых препаратов, применяемых при немелкоклеточном раке лёгкого, колоректальном раке, опухолях головы и шеи, раке поджелудочной железы [1–4]. Развитие класс-специфических нежелательных явлений со стороны кожи при терапии ингибиторами EGFR обусловлено механизмом действия данных препаратов — блокадой сигнального пути EGFR, который играет важную роль в физиологии кожи и её придатков [5]. Поражение околоногтевых валиков встречается в 10–50% наблюдений при терапии ингибиторами EGFR [6].

Паронихии — островоспалительные изменения околоногтевых валиков, сопровождающиеся выраженной болезненностью (рис. 1), относятся к промежуточным дерматологическим нежелательным явлениям и развиваются в среднем через 1,5–3 месяца от начала таргетной терапии [7]. В отсутствие сопроводительной терапии, как правило, через 2 и более месяцев от начала терапии ингибиторами EGFR, паронихии осложняются формированием пиогенных гранулём — рыхлой грануляционной ткани, склонной к контактной кровоточивости (рис. 2) [7].

Сопроводительная терапия паронихий и пиогенных гранулём представляет собой сложную задачу, поскольку

данные нежелательные реакции склонны к торпидному течению и частым рецидивам. Высокая активность кожного патологического процесса при паронихиях и пиогенных гранулёмах приводит к частичному или полному ограничению самообслуживания, значимо снижает качество жизни онкологических пациентов, что может потребовать модификации режима противоопухолевой терапии вплоть до отмены таргетного препарата [7]. Таким образом, эффективное лечение паронихий и пиогенных гранулём является важной междисциплинарной проблемой. Новым направлением в лечении паронихий и пиогенных гранулём на фоне противоопухолевой терапии в течение последних 3 лет стало применение топических бета-адреноблокаторов — пропранолола, тимолола и бетаксолола [8–13]. Эффективность топических бета-адреноблокаторов при лечении паронихий и пиогенных гранулём может зависеть не только от выбранного препарата и его лекарственной формы, но и от режима его применения [11].

**Цель исследования** — оценить эффективность схемы сопроводительного лечения дерматологических нежелательных явлений ингибиторов EGFR — паронихий и пиогенных гранулём, включающей наружную терапию комбинированным кремом бетаметазона дипропионата, клотримазола, гентамицина и бета-адреноблокатором бетаксололом.



**Рис. 1.** Паронихии на фоне таргетной противоопухолевой терапии ингибитором EGFR.  
**Fig. 1.** EGFR inhibitor induced paronychia.



**Рис. 2.** Пиогенные гранулёмы на фоне таргетной противоопухолевой терапии ингибитором EGFR.  
**Fig. 2.** EGFR inhibitor induced pyogenic granulomas.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Открытое проспективное.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* пациенты с дерматологическими нежелательными явлениями ингибиторов EGFR — паронихиями и пиогенными гранулёмами; согласие пациентов на участие в исследовании; ожидаемая продолжительность жизни пациента более 3 месяцев; возраст пациентов от 18 лет и старше.

*Критерии не включения:* отказ пациентов от участия в исследовании; отягощённый аллергологический анамнез: аллергические реакции (сыпь, зуд, эозинофилия, анафилактический шок, ангионевротический отёк) хотя бы на один из лекарственных препаратов, входящих в схему сопроводительного лечения; обострение кожных патологических процессов менее чем за 6 месяцев до назначения противоопухолевой терапии; декомпенсированное соматическое заболевание; психические заболевания (диагнозы установлены врачом-специалистом, имеется соответствующая документация); пациенты с ВИЧ-инфекцией.

*Критерии исключения:* несоблюдение предписанной схемы лечения; изменение режима противоопухолевой терапии, подразумевающее отмену таргетного противоопухолевого препарата — ингибитора EGFR; развитие тяжёлых нежелательных реакций на фоне проводимого сопроводительного лечения.

### Условия проведения

Исследование выполнено на базах кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Университетской клиники Медицинского научно-образовательного центра ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

### Продолжительность исследования

Для оценки эффективности проводимого сопроводительного лечения контрольные осмотры проводились в 8 точках на протяжении 12 недель — на 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й неделях.

### Описание медицинского вмешательства

Все включённые в исследование пациенты ( $n=16$ ) получили сопроводительное лечение по поводу акнеподобной

сыпи (доксциклина моногидрат по 100 мг 2 раза/сут в интермиттирующем режиме — с 3-го дня введения таргетного препарата, в течение 7 дней, с последующим 7-дневным перерывом), что связано с временными особенностями развития дерматологических нежелательных явлений ингибиторов EGFR: акнеподобная сыпь развивается в течение первых недель таргетной терапии, в то время как паронихии и пиогенные гранулёмы являются более поздними нежелательными реакциями и развиваются в среднем не ранее чем через 1,5 месяца от начала лечения таргетным препаратом.

Наружная терапия включала использование комбинированного крема с бетаметазона дипропионатом 0,05%, клотримазолом 1% и гентамицина сульфатом 0,1% 2 раза/сут; раствор бетаксола 0,25% по 1 капле на каждый поражённый палец 1 раз/сут.

### Исходы исследования

Полное/практически полное разрешение паронихий и пиогенных гранулём: 0-я степень тяжести по СТАЕ-NCI v. 5.0<sup>1</sup>; 0–1 балл по шкале тяжести паронихий и пиогенных гранулём (штППГ). Полное купирование субъективных симптомов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ боли 0 баллов); отсутствие влияния паронихий и пиогенных гранулём на качество жизни онкологических пациентов (0–1 балл) по дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ).

### Методы регистрации исходов

Оценка тяжести дерматологических нежелательных явлений проводилась с использованием стандартизованной шкалы Национального института рака — Общих терминологических критериев нежелательных явлений, версия 5.0<sup>2</sup> (СТАЕ-NCI v 5.0, табл. 1). Важно отметить, что оценка нежелательных явлений по СТАЕ-NCI не всегда позволяет адекватно оценить степень тяжести нежелательной реакции. Так, данные критерии не учитывают клинические характеристики кожного патологического процесса, в частности интенсивность эритемы и болевых ощущений, наличие и характер отделяемого, количество вовлечённых околоногтевых валиков, наличие или отсутствие грануляционной ткани.

Для детальной оценки активности патологического процесса в области околоногтевых валиков при паронихиях и пиогенных гранулёмах были разработаны 10-балльные шкалы клинической оценки тяжести (табл. 2).

Интенсивность боли в области поражённых околоногтевых валиков пациенты оценивали с помощью

<sup>1</sup> Система СТАЕ-NCI (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США (National Cancer Institute) — система критериев для стандартизированной классификации побочных эффектов препаратов, используемых в терапии рака. Версия 5.0 (от 27.11.2017) использует диапазон оценок степени тяжести от 1 до 5 (1 — лёгкая; 2 — умеренная; 3 — тяжёлая; 4 — опасно для жизни; 5 — смерть).

<sup>2</sup> US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 (November 27, 2017). National Institute of Health, National Cancer Institute v. 5.0. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).

**Таблица 1.** Общие терминологические критерии нежелательных явлений согласно СТСАЕ-NCI, версия 5.0 (паронихии)

**Table 1.** Common terminology criteria for adverse events according to СТСАЕ-NCI, version 5.0 (paronychia)

Нежелательное явление	Степень тяжести				
	1	2	3	4	5
Паронихии	Отёк и эритема области околоногтевого валика; нарушение структуры кутикулы	Показано локальное медицинское вмешательство; показан приём пероральных препаратов (антибактериальных, противогрибковых, противовирусных); отёк и эритема околоногтевых валиков, сопровождающиеся болезненностью; присутствует отделяемое; возможно отторжение ногтевой пластины; ограничение повседневной деятельности	Показано оперативное лечение; показано лечение внутривенными антибактериальными препаратами; ограничение самообслуживания	-	-

**Таблица 2.** Разработанная шкала оценки тяжести паронихий и пиогенных гранулём (штППГ), 0–10 баллов

**Table 2.** Scoring system for paronychia and pyogenic granulomas (ssPPG), 0–10 points

Балл	Клинические проявления
0	Нет проявлений
1	Слабая эритема, слабая болезненность (до 3 баллов по ВАШ) в области одного пальца кисти/стопы
2	Слабая эритема, слабая болезненность (до 3 баллов по ВАШ) в области двух пальцев кисти/стопы
3	Слабая эритема, слабая болезненность (до 3 баллов по ВАШ), умеренная отёчность в области двух пальцев кисти/стопы, сопровождается слабым отделяемым в области одного из высыпаний — серозным/геморрагическим
4	Умеренная эритема, умеренная болезненность (3–5 баллов по ВАШ), умеренная отёчность в области двух пальцев кисти/стопы, сопровождается слабым отделяемым в области двух высыпаний — серозным/геморрагическим; или слабая эритема, слабая болезненность (до 3 баллов по ВАШ), умеренная отёчность в области трёх и более пальцев кисти/стопы
5	Умеренная эритема, умеренная болезненность (3–5 баллов по ВАШ), умеренная отёчность в области трёх и более пальцев кисти/стопы, сопровождается слабым отделяемым в области двух и более высыпаний — серозным/геморрагическим; или умеренная эритема, умеренная болезненность (3–5 баллов по ВАШ), умеренная отёчность в области двух пальцев кисти/стопы, сопровождается умеренным отделяемым в области одного из высыпаний
6	Умеренная эритема, умеренная болезненность (3–5 баллов по ВАШ), умеренная отёчность в области трёх и более пальцев кисти/стопы, сопровождается умеренным отделяемым в области двух высыпаний — серозным/геморрагическим
7	Выраженная эритема, выраженная болезненность (5–7 баллов по ВАШ), выраженная отёчность в области трёх и более пальцев кисти/стопы, сопровождается умеренным отделяемым в области трёх и более высыпаний — серозным/геморрагическим
8	Выраженная эритема, выраженная болезненность (5–7 баллов по ВАШ), выраженная отёчность в области трёх и более пальцев кисти/стопы, сопровождается выраженным отделяемым в области одного из высыпаний — серозным/геморрагическим, начальные проявления пиогенной гранулёмы в области одного из высыпаний
9	Выраженная эритема, выраженная болезненность (5–7 баллов по ВАШ), выраженная отёчность в области трёх и более пальцев кисти/стопы, сопровождается выраженным отделяемым в области одного из высыпаний — серозным/геморрагическим, начальные проявления пиогенной гранулёмы в области двух высыпаний, сформированная пиогенная гранулёма в области одного из пальцев
10	Крайне выраженная эритема, крайне выраженная болезненность (>7 баллов по ВАШ), выраженная отёчность в области более 5 пальцев кисти/стопы, сопровождается выраженным отделяемым в области трёх и более высыпаний — серозным/геморрагическим, сформированная пиогенная гранулёма в области двух и более околоногтевых валиков, неэффективность ранее проводимой системной и топической терапии в соответствии с рекомендациями RUSSCO (2021) <sup>3</sup>

<sup>3</sup> RosOncoWeb [интернет-портал Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)]. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. Режим доступа: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/>.

10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, рис. 3).

Оценка качества жизни онкологических пациентов проводилась с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ, табл. 3) [14, 15].

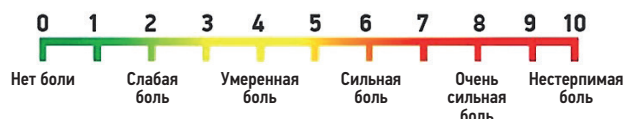


Рис. 3. Визуальная аналоговая шкала боли.

Fig. 3. Visual analog scale for pain.

Таблица 3. Интерпретация значений дерматологического индекса качества жизни

Table 3. Dermatological quality of life index interpretation

Значение индекса, балл	Интерпретация
0–1	Кожное заболевание не влияет на жизнь пациента
2–5	Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6–10	Заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11–20	Заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21–30	Заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

Таблица 4. Характеристика включённых в исследование пациентов с паронихиями и пиогенными гранулёмами

Table 4. Clinical data of patients with paronychia and pyogenic granulomas

Характеристика пациентов	Значение	
Число пациентов, <i>n</i>	16	
Возраст, лет, медиана (Q1–Q3)	65 (56–69)	
Пол	Муж., <i>n</i> (%)	8 (50)
	Жен., <i>n</i> (%)	8 (50)
Паронихии/пиогенные гранулёмы I степени тяжести, CTCAE NCI, <i>n</i> (%)	6 (37,5)	
Паронихии/пиогенные гранулёмы II степени тяжести, CTCAE NCI, <i>n</i> (%)	10 (62,5)	
шТППГ, медиана (Q1–Q3)	5 (4–6)	
ВАШ боли, медиана (Q1–Q3)	6 (6–6)	
ДИКЖ, медиана (Q1–Q3)	13 (10–18)	
Панитумумаб, <i>n</i> (%)	6 (37,5)	
Цетуксимаб, <i>n</i> (%)	10 (62,5)	
Колоректальный рак	12 (75)	
Плоскоклеточный рак головы и шеи	4 (25)	
Курс препарата, после которого развились поражения околоногтевых валиков, медиана (Q1–Q3)	7 (4–8)	

## Этическая экспертиза

Протокол проведения научного исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО ЦГМА (от 09.06.2020).

## Статистический анализ

Представление качественных признаков проводилось с использованием относительных показателей (проценты) с указанием абсолютных величин. Количественные данные после проверки нормальности распределения признака (критерий Шапиро-Уилка) были представлены при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Значимость изменений количественных признаков по интервалам исследования оценивалась критерием Вилкоксона для связанных выборок [16]. Уровень статистической значимости зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Статистический анализ данных проводился с помощью программ IBM SPSS Statistics v. 26, выпуск 26.0.0.0, StatTech v. 2.8.8 (разработчик ООО «Статех», Россия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследование включено 16 пациентов с диагнозами паронихий и пиогенных гранулём на фоне таргетной противоопухолевой терапии моноклональными антителами к EGFR. У 12 пациентов поражения околоногтевых валиков были представлены только паронихиями, у 4 — паронихиями и пиогенными гранулёмами. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 4.

До начала сопроводительного лечения отмечалось небольшое преобладание паронихий и/или пиогенных гранулём II степени тяжести по СТСАЕ-NCI, v. 5.0, не имевшее статистической значимости — 62,5% ( $n=10$ ). В соответствии с шТППГ, в среднем отмечались поражения трёх и более пальцев кистей и/или стоп, сопровождаемые умеренной эритемой, наличием слабого или умеренного серозного и/или геморрагического отделяемого. Интенсивность боли в области поражённых околоногтевых валиков соответствовала средней тяжести (боль существенно мешает повседневной деятельности, требует изменения образа жизни, но не мешает самообслуживанию), что оказывало выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов: медиана ДИКЖ соответствовала уровню «заболевание оказывает сильное влияние на жизнь пациента».

### Основные результаты исследования

С 1-й недели сопроводительной терапии отмечалось достоверное улучшение показателей шТППГ ( $p < 0,05$ ) с сохранением установленной динамики вплоть до 10-й недели ( $p < 0,05$ ). При этом уже к концу 2-й недели лечения медиана шТППГ, оценивающей клинические проявления поражения околоногтевых валиков, снизилась в 2 раза. К концу 10-й недели сопроводительной терапии наблюдалось замедление разрешения высыпаний ( $p=0,072$ ), что связано со значительным снижением степени тяжести поражений околоногтевых валиков вплоть до полного разрешения у части пациентов: медиана шТППГ на 8-й неделе 1 балл (1–1), на 10-й и 12-й неделях 1 балл (0–1) (рис. 4, 5). К концу исследования

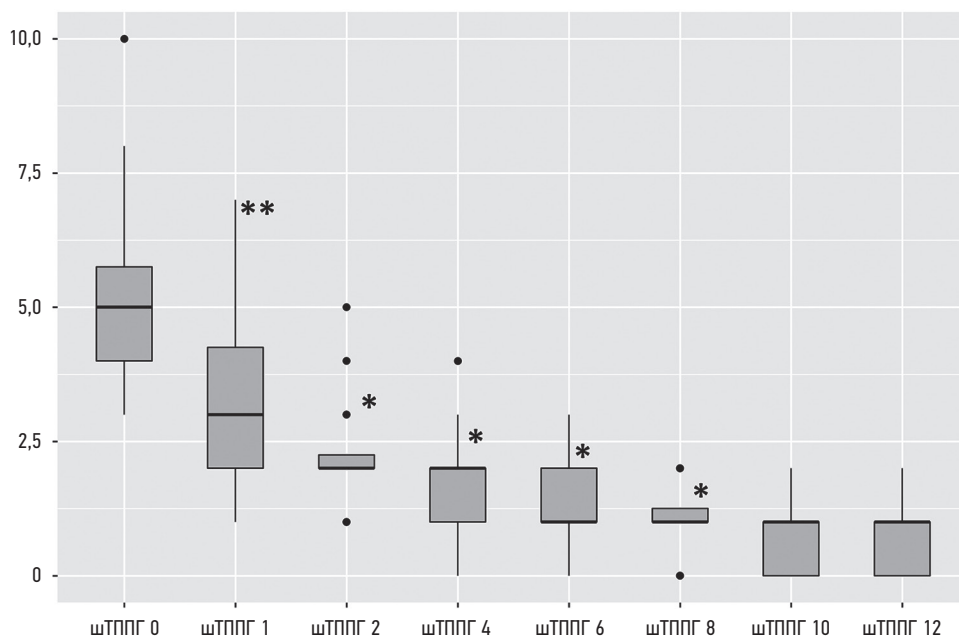
медиана степени тяжести по СТСАЕ-NCI v. 5.0 составила 0 баллов (0–0).

Статистически значимое снижение показателя ВАШ ( $p < 0,001$ ) отмечалось уже к концу 1-й недели сопроводительной терапии, что свидетельствует об эффективном купировании боли в области поражённых околоногтевых валиков. Достоверное снижение интенсивности болевых ощущений сохранялось вплоть до конца исследования ( $p < 0,05$  во всех контрольных точках), и к 12-й неделе терапии изучаемый индекс снизился до 1 балла (1–2), что соответствовало практически полному разрешению болевых ощущений у всех пациентов (рис. 6).



**Рис. 4.** Клинический пример: *a* — до лечения; *b* — через 4 нед от начала лечения.

**Fig. 4.** Clinical case: *a* — before treatment; *b* — 4 weeks after the beginning of treatment.



**Рис. 5.** Динамика показателя шкалы оценки тяжести паронихий и пиогенных гранулём (шТППГ).

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$  (критерий Вилкоксона).

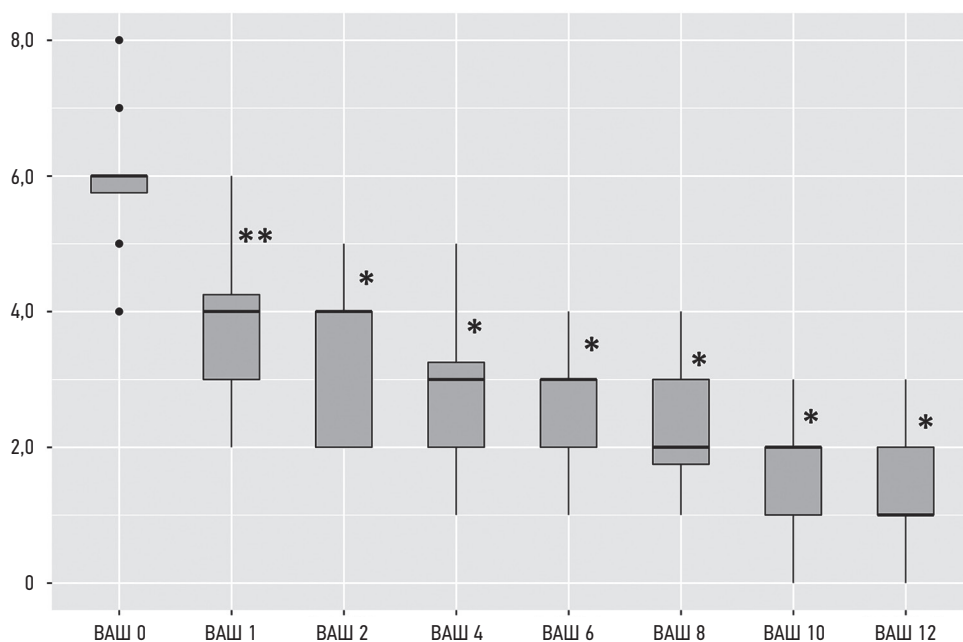
**Fig. 5.** ssPPG dynamics. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$  (Wilcoxon test).

К концу 1-й недели лечения отмечалось достоверное снижение ДИКЖ ( $p < 0,001$ ); стабильный достоверный регресс показателя ДИКЖ сохранялся на протяжении всего исследования ( $p < 0,05$ ). На 2-й неделе сопроводительной терапии медиана ДИКЖ снизилась до уровня «умеренного влияния» кожного процесса на жизнь пациента (8 баллов). К концу исследования медиана ДИКЖ соответствовала 4 баллам (3–5),

т.е. поражения околоногтевых валиков оказывали «незначительное влияние» на жизнь пациентов данных групп (рис. 7).

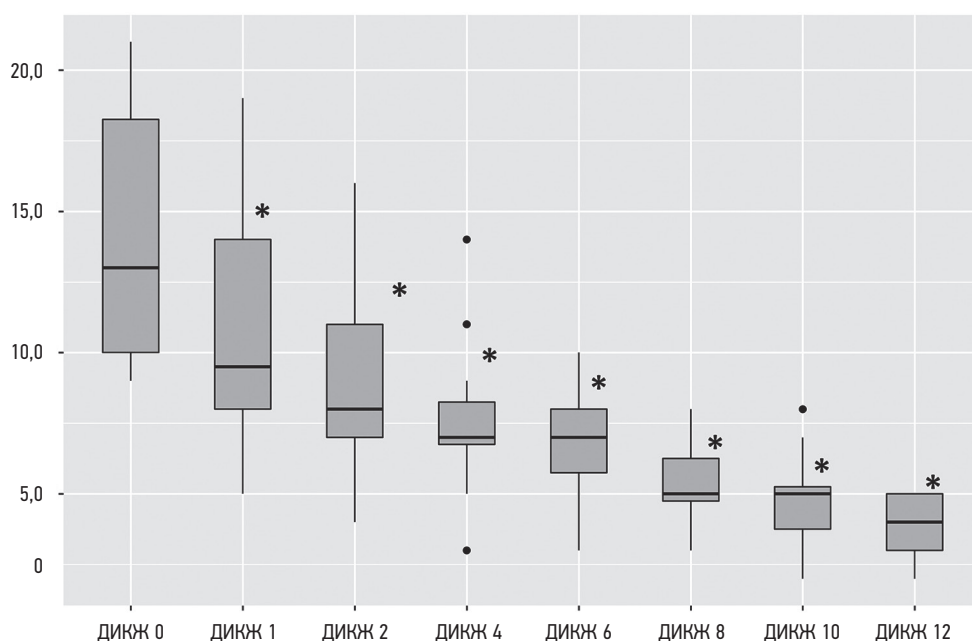
### Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных реакций на фоне проводимого сопроводительного лечения не зарегистрировано.



**Рис. 6.** Динамика показателя визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ). \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$  (критерий Вилкоксона).

**Fig. 6.** VAS dynamics. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$  (Wilcoxon test).



**Рис. 7.** Динамика показателя дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). \*  $p < 0,05$  (критерий Вилкоксона).

**Fig. 7.** DLQI dynamics. \*  $p < 0,05$  (Wilcoxon test).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Схема сопроводительного лечения паронихий и пиогенных гранулём, включающая комбинированный крем бетаметазона дипропионата, клотримазол, гентамицина сульфат и раствор бетаксола 0,25%, позволяет достигать быстрого разрешения высыпаний и эффективного купирования болевых ощущений, оказывает выраженное положительное влияние на качество жизни онкологических пациентов. Важно отметить, во всех наблюдениях таргетная противоопухолевая терапия ингибитором EGFR была продолжена в полном объёме.

### Обсуждение основного результата исследования

Лекарственная противоопухолевая терапия ассоциирована с развитием широкого спектра дерматологических нежелательных явлений, что обуславливает необходимость тесного взаимодействия онкологов и дерматовенерологов по вопросам сопроводительной терапии онкологических пациентов. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов EGFR представляют собой особый спектр патологических изменений кожи и её придатков, различающихся клиническими проявлениями и временем возникновения (табл. 5).

Из представленного спектра дерматологических нежелательных явлений ингибиторов EGFR наибольшее внимание небезосновательно уделяется акнеподобной сыпи — самому раннему и частому дерматологическому побочному эффекту ингибиторов EGFR. В то же время промежуточные и поздние нежелательные реакции ингибиторов EGFR представляют собой не менее важную проблему. Формирование паронихий и пиогенных гранулём всегда сопровождается болезненностью, приводит к ограничению повседневной деятельности вплоть до ограничения самообслуживания, что, безусловно, отрицательно сказывается на качестве жизни онкологических пациентов и может приводить к снижению комплаентности проводимой таргетной терапии [7].

До настоящего времени аспекты патогенеза паронихий и пиогенных гранулём, развивающихся на фоне таргетной терапии ингибиторами EGFR, остаются малоизученными. Предполагается, что в связи с истончением и изменением архитектоники рогового слоя эпидермиса, снижением регенераторного потенциала кожи, снижением скорости роста и повышенной ломкостью ногтевых пластин на фоне ингибирования EGFR в области латеральных околоногтевых валиков создаются благоприятные условия для формирования онихокриптоза с последующим развитием асептического воспалительного процесса по типу реакции на инородное тело. Патогенез пиогенных гранулём, вероятно, связан также с нарушением регенераторных процессов кожи на фоне ингибирования сигнального пути EGFR [6, 7]. В очагах пиогенных гранулём может иметь место повышенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) [17, 18], однако до настоящего времени не было проведено исследований, оценивающих влияние EGFR на активность экспрессии VEGF в периферических тканях, в частности в коже. Безусловно, недостаточное понимание патогенеза развития паронихий и пиогенных гранулём на фоне ингибирования EGFR препятствует разработке эффективных методов профилактики и лечения данных нежелательных реакций.

Существующие схемы сопроводительного лечения паронихий и пиогенных гранулём носят весьма ограниченный характер. В соответствии с актуальными рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO, 2020) и Европейского общества клинических онкологов (ESMO, 2021), наружное лечение основывается на использовании антисептических растворов (хлоргексидин, повидон йод 2–5%), топических глюкокортикостероидных (ГКС) и антибактериальных препаратов, аппликаций препаратов на основе нитрата серебра. При неэффективности наружной терапии и/или высокой активности кожного патологического процесса рекомендовано проведение частичной резекции ногтевой пластины, удаление пиогенных гранулём (радиоволновым методом, электрокоагуляцией, криодеструкцией)

**Таблица 5.** Классификация дерматологических нежелательных явлений ингибиторов EGFR [5]

**Table 5.** Classification of EGFR inhibitor’s dermatologic adverse events [5]

Дерматологические нежелательные явления ингибиторов EGFR		
Клинические проявления	Поражение сально-волосяного фолликула	Акнеподобная сыпь
	Изменение кожного барьера	Ксероз, трещины, зуд
	Поражение кожных придатков	Паронихия, пиогенная гранулёма, гипертрихоз, трихомегалия
Время возникновения	Ранние (в течение 1-го месяца лечения)	Акнеподобная сыпь
	Промежуточные (1–3 месяца от начала лечения)	Ксероз, трещины, зуд, паронихии
	Поздние (2 и более месяцев от начала лечения)	Пиогенная гранулёма, гипертрихоз, трихомегалия

[6, 19]. Данные процедуры являются крайне травматичными, характеризуются длительным периодом реабилитации, риском присоединения вторичной инфекции в послеоперационном периоде, высокой частотой рецидивов воспалительных изменений околоногтевых валиков [20]. Таким образом, разработка эффективных терапевтических схем лечения паронихий и пиогенных гранулём, ассоциированных с таргетной противоопухолевой терапией ингибиторами EGFR, остаётся актуальной междисциплинарной проблемой.

В 2018 г. X. Cubero и соавт. [8] сообщили об успешном применении геля тимолола 0,5% у пациентов с паронихиями и пиогенными гранулёмами на фоне терапии ингибиторами EGFR. В том же году С.Ф. Yen и соавт. [9] сообщили об эффективности офтальмологического раствора бетаксолола 0,25% при лечении поражений околоногтевых валиков на фоне противоопухолевого лечения ингибиторами тирозинкиназы EGFR. Авторы отмечали не только быстрое разрешение высыпаний, но и эффективное купирование болевых ощущений в области паронихий и пиогенных гранулём. Предполагается, что механизм действия топических бета-адреноблокаторов при лечении паронихий и пиогенных гранулём заключается в благоприятном влиянии ингибирования  $\beta$ -адренергических рецепторов кератиноцитов на процессы регенерации [9, 10], ингибировании проангиогенных факторов, стимуляции периферической вазоконстрикции, стимуляции апоптоза пролиферирующих эндотелиальных клеток в области пиогенных гранулём [11, 21]. В последующие годы был проведён ещё ряд исследований по эффективности топических бета-адреноблокаторов (тимолол, пропранолол, бетаксолол) у онкологических пациентов, страдающих паронихиями и пиогенными гранулёмами на фоне лечения ингибиторами EGFR [8–13], однако полученные результаты остаются противоречивыми, что может быть связано с различной эффективностью самих препаратов, возможным влиянием лекарственной формы и основы на биодоступность, режимом сопроводительной терапии [11].

В настоящем исследовании оценивалась эффективность сопроводительного лечения паронихий и пиогенных гранулём, включающего два топических препарата — комбинированный крем бетаметазона дипропионата, клотримазола и гентамицина и раствор бетаксолола 0,25%. Применение комбинированного крема бетаметазона дипропионата, клотримазола и гентамицина проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями RUSSCO и ESMO, было обусловлено наличием воспалительного процесса и высоким риском присоединения вторичной инфекции в области поражённых валиков. Добавление в схему сопроводительной терапии раствора бетаксолола 0,25% проводилось с целью повышения эффективности наружной терапии с учётом данных о положительном влиянии топических бета-адреноблокаторов при лечении паронихий и пиогенных

гранулём, в том числе в отношении болевого синдрома. Полученные результаты позволяют заключить, что предложенная схема лечения является высокоэффективной как в отношении объективных, так и субъективных симптомов поражений околоногтевых валиков. К концу исследования у 6 из 16 пациентов отмечалось полное разрешение эффоресценций (37,5%), у 10/16 сохранялась минимальная остаточная эритема (62,5%). Тем не менее в настоящем исследовании отмечено длительное сохранение минимальных болевых ощущений в области поражённых околоногтевых валиков (ВАШ боли 1–2 балла) даже после разрешения высыпаний.

Целесообразной видится дальнейшая оптимизация схем терапии поражений околоногтевых валиков на фоне таргетной терапии ингибиторами EGFR, направленной на более эффективное купирование болевого синдрома.

### Ограничения исследования

К ограничениям исследования относятся малый объём выборки; включение в исследование пациентов, получающих только моноклональные антитела к EGFR (анализ эффективности разработанной схемы лечения паронихий и пиогенных гранулём у пациентов, получающих ингибиторы тирозинкиназы EGFR не проводился); невозможность проведения «ослепления»; отсутствие группы сравнения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопроводительное лечение пациентов с дерматологическими нежелательными явлениями, развивающимися на фоне лекарственной противоопухолевой терапии, остаётся актуальной научно-практической проблемой. Эффективность современных схем лечения паронихий и пиогенных гранулём, ассоциированных с применением ингибиторов EGFR, носит ограниченный характер, что требует дальнейших исследований с целью оптимизации терапевтических подходов к коррекции данных нежелательных явлений.

Разработанная схема сопроводительного лечения, включающая наружную терапию комбинированным кремом бетаметазона дипропионата, клотримазола и гентамицина и раствором бетаксолола 0,25% обладает высокой эффективностью в отношении объективных и субъективных симптомов, характеризуется хорошей переносимостью, способствует значимому улучшению качества жизни онкологических пациентов и позволяет продолжать лекарственную противоопухолевую терапию в полном объёме. В то же время длительное сохранение болевых ощущений даже после разрешения клинических проявлений паронихий и пиогенных гранулём подчёркивает необходимость поиска дополнительных методов сопроводительной терапии, которые позволят повысить эффективность лечения в отношении болевого синдрома.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: *А.С. Полонская* — обзор публикаций по теме исследования, определение цели исследования, разработка дизайна исследования, набор и курация пациентов, анализ полученных данных, написание текста; *Е.А. Шатохина* — определение цели исследования, разработка дизайна исследования, утверждение содержания статьи; *Л.С. Круглова* — определение цели

исследования, разработка дизайна исследования, научное редактирование.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The research was carried out at the expense of the organization's budgetary funds.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors contribution.** The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. *A.S. Polonskaya* — review of publications on the research topic, determination of the research goal, development of the research design, recruitment and curation of patients, analysis of the data obtained, writing the text; *E.A. Shatokhina* — determination of the research goal, development of the research design, approval of the content of the article; *L.S. Kruglova* — determination of the research goal, development of the research design, scientific editing.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи // Злокачественные опухоли. 2020. Т. 10, № 3s2-1. С. 93–108. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06
2. Гордеев С.С., Бесова Н.С., Глебовская В.В., и др. Практические рекомендации по лечению рака анального канала и кожи перианальной области // Злокачественные опухоли. 2020. Т. 10, № 3s2-1. С. 440–449. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-24
3. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли. 2020. Т. 10, № 3s2-1. С. 40–59. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-02
4. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // Злокачественные опухоли. 2020. Т. 10, № 3s2-1. С. 350–391. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22
5. Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему // Опухоли головы и шеи. 2021. Т. 11, № 4. С. 97–109. doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109
6. Lacouture M.E., Sibaud V., Gerber P.A., et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann Oncol. 2021. Vol. 32, N 2. P. 157–170. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.005
7. Robert C., Sibaud V., Mateus C., et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16, N 4. P. e181–e189. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71133-7
8. Cubiro X., Planas-Ciudad S., Garcia-Muret M.P., Puig L. Topical timolol for paronychia and pseudopyogenic granuloma in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors and capecitabine // JAMA Dermatol. 2018. Vol. 154, N 1. P. 99–100. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.4120
9. Yen C.F., Hsu C.K., Lu C.W. Topical betaxolol for treating relapsing paronychia with pyogenic granuloma-like lesions induced by epidermal growth factor receptor inhibitors // J Am Acad Dermatol. 2018. Vol. 78, N 6. P. e143–e144. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.015
10. Sibaud V., Casassa E., D'Andrea M. Are topical beta-blockers really effective "in real life" for targeted therapy-induced paronychia // Support Care Cancer. 2019. Vol. 27, N 7. P. 2341–2343. doi: 10.1007/s00520-019-04690-8
11. Sollena P., Mannino M., Tassone F., et al. Efficacy of topical beta-blockers in the management of EGFR-inhibitor induced paronychia and pyogenic granuloma-like lesions: Case series and review of the literature // Drugs Context. 2019. N 8. P. 212613. doi: 10.7573/dic.212613
12. Olamiju B., Bhullar S., Coleman E.L., Leventhal J.S. Management of paronychia with pseudopyogenic granulomas secondary to epidermal growth factor receptor inhibitors: An assessment of topical timolol and the need for multiple medical and procedural therapies // J Am Acad Dermatol. 2021. Vol. 84, N 3. P. 806–808. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.010
13. Liu H.L., Chuang C.H., Chen C.L., et al. Combination of available topical beta-blockers and antibiotic ointment for epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-induced paronychia and pseudopyogenic granulomas in Taiwan // J Oncol Pharm Pract. 2022. Vol. 10781552221122051. doi: 10.1177/10781552221122051
14. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology life quality index (DLQI) — A simple practical measure for routine clinical use // Clin Experimental Dermatology. 1994. Vol. 19, N 3. P. 210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x

15. Кочергин Н.Г., Кочергин С.Н. Индексы шкалы симптомов и качества жизни в дерматологии // Тезисы научных работ VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов, 19–22 июня 2001 г. Часть 1. Москва, 2001. С. 148–149.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика, 1998. 460 с.
17. Segaeert S., Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors // *Ann Oncol*. 2005. Vol. 16, N 9. P. 1425–1433. doi: 10.1093/annonc/mdi279
18. Filoni A., Ambrogio F., De Marco A., et al. Topical beta-blockers in dermatologic therapy // *Dermatol Ther*. 2021. Vol. 34, N 4. P. e15016. doi: 10.1111/dth.15016

## REFERENCES

1. Bolotina LV, Vladimirova LY, Dengina NV, et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Malignant Tumors*. 2020;10(3s2-1):93–108. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06
2. Gordeev SS, Besova NS, Glebovskaya VV, et al. Practical recommendations for the treatment of cancer of the anal canal and skin of the perianal region. *Malignant Tumors*. 2020;10(3s2-1):440–449. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-24
3. Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, et al. Practical recommendations on drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors*. 2020;10(3s2-1):40–59. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-02
4. Fedyanin MY, Achkasov SI, Bolotina LV, et al. Practical recommendations for the drug treatment of colon cancer and rectosigmoid compound. *Malignant Tumors*. 2020;10(3s2-1):350–391. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22
5. Polonskaya AS, Shatokhina EA, Kruglova LS. Dermatological adverse events of epidermal growth factor receptor inhibitors: A modern view on an interdisciplinary problem // *Tumors Head Neck*. 2021;11(4):97–109. (In Russ). doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109
6. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021;32(2):157–170. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.005
7. Robert C, Sibaud V, Mateus C, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):e181–e189. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71133-7
8. Cubiro X, Planas-Ciudad S, Garcia-Muret MP, Puig L. Topical timolol for paronychia and pseudopyogenic granuloma in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors and capecitabine. *JAMA Dermatol*. 2018;154(1):99–100. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.4120
9. Yen CF, Hsu CK, Lu CW. Topical betaxolol for treating relapsing paronychia with pyogenic granuloma-like lesions induced by epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):e143–e144. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.015
10. Sibaud V, Casassa E, D'Andrea M. Are topical beta-blockers really effective “in real life” for targeted therapy-induced paronychia. *Support Care Cancer*. 2019;27(7):2341–2343. doi: 10.1007/s00520-019-04690-8
11. Sollena P, Mannino M, Tassone F, et al. Efficacy of topical beta-blockers in the management of EGFR-inhibitor induced

19. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию // *Злокачественные опухоли*. 2020. Т. 10, № 3s2-2. С. 88–101. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-42
20. Lu C.W., Wang T.Y., Yen C.F., et al. Using betaxolol for the prevention of paronychia induced by epidermal growth factor receptor inhibitors: A case-control cohort study // *Int J Dermatol*. 2021. Vol. 60, N 2. P. 179–184. doi: 10.1111/ijd.15099
21. Chisholm K.M., Chang K.W., Truong M.T., et al.  $\beta$ -adrenergic receptor expression in vascular tumors // *Mod Pathol*. 2012. Vol. 25, N 11. P. 1446–1451. doi: 10.1038/modpathol.2012
- paronychia and pyogenic granuloma-like lesions: Case series and review of the literature. *Drugs Context*. 2019;(8):212613. doi: 10.7573/dic.212613
12. Olamiju B, Bhullar S, Coleman EL, Leventhal JS. Management of paronychia with pseudopyogenic granulomas secondary to epidermal growth factor receptor inhibitors: An assessment of topical timolol and the need for multiple medical and procedural therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(3):806–808. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.010
13. Liu HL, Chuang CH, Chen CL, et al. Combination of available topical beta-blockers and antibiotic ointment for epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-induced paronychia and pseudopyogenic granulomas in Taiwan. *J Oncol Pharm Pract*. 2022;10781552221122051. doi: 10.1177/10781552221122051
14. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI) — A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Andexperimental Dermatology*. 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
15. Kochergin NG, Kochergin SN. Indices of the scale of symptoms and quality of life in dermatology. In: Abstracts of scientific papers of the VIII All-Russian Congress of Dermatovenereologists, June 19–22, 2001. Part 1. Moscow, 2001. P. 148–149. (In Russ).
16. Glanc S. Biomedical Statistics. Moscow: Praktika; 1998. 460 p. (In Russ).
17. Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16(9):1425–1433. doi: 10.1093/annonc/mdi279
18. Filoni A, Ambrogio F, De Marco A, et al. Topical beta-blockers in dermatologic therapy. *Dermatol Ther*. 2021;34(4):e15016. doi: 10.1111/dth.15016
19. Koroleva IA, Bolotina LV, Gladkov OA, et al. Practical recommendations on drug treatment of dermatological reactions in patients receiving antitumor drug therapy. *Malignant Tumors*. 2020;10(3s2-2):88–101. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-42
20. Lu CW, Wang TY, Yen CF, et al. Using betaxolol for the prevention of paronychia induced by epidermal growth factor receptor inhibitors: A case-control cohort study. *Int J Dermatol*. 2021;60(2):179–184. doi: 10.1111/ijd.15099
21. Chisholm KM, Chang KW, Truong MT, et al.  $\beta$ -adrenergic receptor expression in vascular tumors. *Mod Pathol*. 2012;25(11):1446–1451. doi: 10.1038/modpathol.2012

## ОБ АВТОРАХ

\* **Полонская Александра Сергеевна**, ассистент;  
адрес: Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19,  
стр. 1А;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>;  
eLibrary SPIN: 8039-4105;  
e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

**Шатохина Евгения Афанасьевна**, д.м.н., профессор, с.н.с.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>;  
eLibrary SPIN: 3827-0100;  
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

**Круглова Лариса Сергеевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;  
eLibrary SPIN: 1107-4372;  
e-mail: kruglovals@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS' INFO

\* **Aleksandra S. Polonskaia**, Assistant Lecturer;  
address: 19 build 1A Marshala Timoshenko street, Moscow  
121359, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>;  
eLibrary SPIN: 8039-4105;  
e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

**Evgeniya A. Shatokhina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior  
Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>;  
eLibrary SPIN: 3827-0100;  
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

**Larisa S. Kruglova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;  
eLibrary SPIN: 1107-4372;  
e-mail: kruglovals@mail.ru

\* The author responsible for the correspondence