Клиническая дерматология и венерология
2024, Т. 23, № 2, с. 181-192
https://doi.org/10.17116/klinderma202423021181

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology
2024, Vol. 23, No. 2, pp. 181-192
https://doi.org/10.17116/klinderma202423021181

Применение мази диглицидил метилфосфоната для лечения актинического кератоза, болезни Боуэна и базальноклеточного рака кожи под контролем дерматоскопии

© А.М. МИРОНЫЧЕВА, И.А. КЛЕМЕНОВА, О.Е. ГАРАНИНА, К.А. УСКОВА, Я.Л. СТЕПАНОВА, В.О. ТОМИЛОВ, И.Л. ШЛИВКО

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Среди злокачественных новообразований кожи (ЗНОК) лидирует немеланомный рак кожи (НМРК), в структуру которого входят в том числе базальноклеточный (БКРК) и плоскоклеточный (ПКРК) рак кожи. Среди мер профилактики инвазивных форм ЗНОК можно выделить выявление и лечение ранних форм, к которым для ПКРК можно отнести актинический кератоз (АК) и болезнь Боуэна (ББ). Применение топических препаратов является альтернативным методом при невозможности хирургического удаления и радиотерапии ЗНОК для лечения АК при наличии «полей канцеризации» и расположения в эстетически значимых зонах. По данным литературы, применение мази диглицидил метилфосфоната дает клинический положительный эффект при лечении НМРК. Описана серия случаев применения препарата диглицидил метилфосфоната для лечения АК, ББ и БКРК под контролем дерматоскопии.

Цель исследования. Определить эффективность применения мази диглицидил метилфосфоната для лечения АК, ББ и БКРК низкого риска рецидивирования при наличии противопоказаний или отказе пациента от лечения методом выбора в соответствии с действующими клиническими рекомендациям под контролем дерматоскопии.

Материал и методы. Исследование проведено на базе центра диагностики и лечения опухолей кожи ПИМУ. Описаны динамические клинические и дерматоскопические изменения 5 элементов АК, 3 элементов ББ, 1 элемента БКРК на фоне использования мази диглицидил метилфосфоната.

Результаты. Применение мази диглицидил метилфосфоната для лечения элементов АК, ББ и БКРК показало хороший клинический и косметический результат.

Заключение. Дерматоскопия является дополнительным объективным методом оценки эффективности топической терапии АК, ББ, БКРК. При выраженном клиническом эффекте от использования мази диглицидил метилфосфоната для лечения АК и ББ рекомендуется динамическое наблюдение при остаточных дерматоскопических признаках.

Ключевые слова: *злокачественные новообразования кожи (ЗНОК), мазь диглицидил метилфосфоната, актинический кератоз, болезнь Боуэна, базальноклеточный рак кожи.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Миронычева А.М. — https://orcid.org/0000-0002-7535-3025
Клеменова И.А. — https://orcid.org/0000-0003-1042-8425
Гаранина О.Е. — https://orcid.org/0000-0002-7326-7553
Ускова К.А. — https://orcid.org/0000-0002-1000-9848
Степанова Я.Л. — https://orcid.org/0009-0004-9228-7770
Томилов В.О. — https://orcid.org/0009-0001-7318-5048
Шливко И.Л. — https://orcid.org/0000-0001-7253-7091
Автор, ответственный за переписку: Миронычева А.М. — mironychevann@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Миронычева А.М., Клеменова И.А., Гаранина О.Е., Ускова К.А., Степанова Я.Л., Томилов В.О., Шливко И.Л. Применение мази диглицидил метилфосфоната для лечения актинического кератоза, болезни Боуэна и базальноклеточного рака кожи под контролем дерматоскопии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2024;23(2):181–192. https://doi.org/10.17116/klinderma202423021181

Application of diglycidyl methylphosphonate ointment for the treatment of actinic keratosis, Bowen's disease and basal cell carcinoma under the control of dermatoscopy

© A.M. MIRONYCHEVA, I.A. KLEMENOVA, O.E. GARANINA, K.A. USKOVA, YA.L. STEPANOVA, V.O. TOMILOV, I.L. SHLIVKO

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

Non-melanoma skin cancer (NMSC), which includes basal cell (BCC) and cutaneous squamous cell (cSCC) carcinomas in its structure, is the leading among malignant skin tumors (MST). Among the measures for the prevention of invasive forms of MST, the detection and treatment of early forms, which for cSCC include actinic keratosis (AK) and Bowen's disease (BD) can be mentioned. The use of topical drugs is an alternative method in case of impossibility of surgical removal and radiation therapy of MST for the treatment of AK in the presence of «carcerization fields» and location in esthetically demanding areas. According to the literature, the use of diglycidyl methylphosphonate

ointment gives a clinical positive effect in the treatment of MST. A series of cases of diglycidyl methylphosphonate drug use for the treatment of AK, BD and BCC under the control of dermatoscopy is described.
Objective. To determine the effectiveness of the diglycidyl methylphosphonate ointment application for the treatment of AK, BD and BCC with low risk of recurrence in the presence of contraindications or patient's refusal from treatment by method of choice in accordance with the current clinical guidelines under the control of dermatoscopy.
Material and methods. The study was conducted on the basis of the PRMU's center of diagnosis and treatment of skin tumors. Dynamic clinical and dermatoscopic changes of 5 elements of AK, 3 elements of BD and 1 element of BCC on the therapy with diglycidyl methylphosphonate ointment are described.
Results. The use of diglycidyl methylphosphonate ointment for the treatment of AK, BD and BCC elements has shown good clinical and cosmetic results.
Conclusion. Dermatoscopy is an additional objective method of evaluating the effectiveness of AK, BD and BCC topical therapy. Dynamic monitoring for residual dermatoscopic signs is recommended in case of pronounced clinical effect from the diglycidyl methylphosphonate ointment use for the treatment of AK and BD.

Keywords: *malignant skin tumors (MST), diglycidyl methylphosphonate ointment, actinic keratosis, Bowen's disease, basal cell carcinoma.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Mironycheva A.M. — https://orcid.org/0000-0002-7535-3025
Klemenova I.A. — https://orcid.org/0000-0003-1042-8425
Garanina O.E. — https://orcid.org/0000-0002-7326-7553
Uskova K.A. — https://orcid.org/0000-0002-1000-9848
Stepanova Ya.L. — https://orcid.org/0009-0004-9228-7770
Tomilov V.O. — https://orcid.org/0009-0001-7318-5048
Shlivko I.L. — https://orcid.org/0000-0001-7253-7091
Corresponding author: Mironycheva A.M. — mironychevann@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Mironycheva AM, Klemenova IA, Garanina OE, Uskova KA, Stepanova YaL, Tomilov VO, Shlivko IL. Application of diglycidyl methylphosphonate ointment for the treatment of actinic keratosis, Bowen's disease and basal cell carcinoma under the control of dermatoscopy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2024;23(2):181–192. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma202423021181

Введение

В настоящее время возрос интерес к профилактике злокачественных новообразований кожи (ЗНОК) ввиду увеличивающегося количества выявляемых случаев. В общей структуре заболеваемости ЗНО по данным за 2020 г. первое место в России занимает немеланомный рак кожи (НМРК), в том числе базальноклеточный (БКРК) и плоскоклеточный (ПКРК) рак кожи [1].

Основным провоцирующим фактором возникновения НМРК является кумулятивное ультрафиолетовое (УФ) облучение. Рост заболеваемости связывают с пролонгацией УФ-воздействия в связи с увеличением продолжительности жизни населения, изменением стиля одежды, уменьшением озонового слоя. К другим причинам относят некоторые генетические заболевания и иммуносупрессию. Не существует фоновых процессов для НМРК, и только в развитии ПКРК выделяют предопухолевые заболевания, в том числе актинический кератоз (АК) [2].

АК с течением времени может развиваться по 3 сценариям: спонтанно регрессировать, оставаться стабильным и трансформироваться в ПКРК. Оценка частоты каждого из сценариев затруднена, так как, например, в случае спонтанно регрессирующих очагов описан последующий их рецидив в 15–53% случаев [3]. По результатам метаанализа частота трансформации отдельно взятого АК в ПКРК в течение года оценена от 0,025 до 20% [4]. В случае множественных очагов АК (>5) вероятность малигнизации увеличивается [5].

В настоящее время к вероятным признакам злокачественной трансформации относят плотность АК при пальпации, кровоточивость, стремительный рост в диаметре, покраснение и изъязвление [4]. До сих пор клинические и дерматоскопические признаки начала трансформации АК в ПКРК сомнительны, что требует лечения всех очагов АК [6].

Среди мер вторичной профилактики ЗНОК можно выделить активное выявление и лечение ранних форм заболевания. Профилактика ЗНОК особенно актуальна в отношении инвазивных форм в связи с тем, что их развитие снижает качество и продолжительность жизни пациентов и сопряжено с экономическими затратами [7]. Таким образом, выявление и лечение АК и болезни Боуэна (ББ) относится к профилактике инвазивных форм ЗНОК.

Возможности терапии НМРК локальных стадий, согласно клиническим рекомендациям, включают в себя в первую очередь хирургическое лечение, а в случае противопоказаний к нему — лучевую терапию, применение топических средств и методов физического воздействия [8, 9].

При выборе метода лечения АК следует учитывать наиболее часто встречаемую локализацию этих новообразований — открытые участки кожного покрова: лицо, волосистая часть головы, зона декольте, предплечья. Это эстетически значимые зоны, где стоит отдавать предпочтение косметически щадящим методам воздействия.

В случае множественных очагов АК и/или ББ при выборе лечения необходимо учитывать теорию «поля канцеризации», согласно которой в эпителии по периферии от клинически очевидных проявлений существуют субклинические атипичные клетки, обладающие потенциалом к формированию ПКРК. В соответствии с этой теорией площадь воздействия при лечении должна быть больше, чем площадь видимых очагов [10, 11].

Методы физической деструкции (радиоволновая деструкция, лазерная, криодеструкция, электрокоагуляция и др.) оказывают влияние только непосредственно в месте прилагаемого воздействия, не вовлекая периферическую ткань. К методам, которые могут быть применены в лечении с учетом «поля канцеризации», можно отнести топическую и фотодинамическую терапию [12].

В Российской Федерации среди местных препаратов для лечения АК в соответствии с инструкцией к применению и с возможностью воздействия на окружающие ткани разрешен препарат *Глицифон*. Препарат выпускается в форме мази для наружного применения, действующее вещество ди(2,3-эпоксипропиловый) эфир метилфосфоновой кислоты. Препарат также зарегистрирован как лекарственное средство наружного применения для лечения ПКРК I стадии, БКРК (в том числе рецидивов после хирургического или лучевого лечения), ББ, регистрационное удостоверение ЛП-№(003693)-(РГ-RU) от 15.11.23.

По данным современной российской литературы, применение мази *Глицифон* дает выраженный клинический положительный эффект при лечении НМРК [13]. Дерматоскопия стала рутинным методом дополнительного обследования, позволяющим заподозрить ЗНОК. Приводим описание серии случаев применения препарата *Глицифон* для лечения АК, ББ и БКРК под контролем дерматоскопии.

Материал и методы

Исследование проведено на базе центра диагностики и лечения опухолей кожи ПИМУ.

Критерии включения пациентов в исследование:

— наличие клинических и дерматоскопических признаков АК;

— наличие клинических, дерматоскопических признаков и патоморфологического подтверждения ББ и БКРК;

— БКРК низкого риска рецидивирования при наличии противопоказаний или отказе пациента от лечения методом выбора в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и наличии регламентирующей документации (врачебного консилиума) из узкоспециализированного учреждения на основании приказа Минздрава России от 19.02.21 №116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» (с изменениями и дополнениями);

— отсутствие предшествующего лечения.

Критерии исключения пациентов из исследования:

— АК, ББ или БКРК в периорбитальной области.

В исследование включены 10 пациентов: 7 женщин и 3 мужчины. Возраст пациентов от 70 лет до 81 года, средний возраст 75,2 года. В статье продемонстрированы случаи лечения мазью *Глицифон* 5 элеменов АК, 3 элементов ББ, 1 элемента БКРК (у 4 женщин и 1 мужчины). Для фиксации клинической картины использовали цифровую зеркальную камеру Canon EOS 750D, а для фиксации дерматоскопической картины — дополнительно дерматоскоп Heine delta 20t в поляризованном режиме с использованием в качестве иммерсии геля для ультразвукового исследования и адаптер. Длительность наблюдения за пациентами на момент написания статьи составила 1 год.

Результаты

Клинический случай 1

Пациентка *А.*, 76 лет, предъявляла жалобы на появление новообразования кожи носа. Элемент существовал около 1 года, субъективно не беспокоил, не кровоточил. На момент первичного осмотра: на коже спинки носа пятно розового цвета диаметром 5 мм, на поверхности чешуйка серого цвета **(рис. 1, а)**. При дерматоскопическом исследовании визуализировалась бесструктурная область серого цвета, по периферии — розовая псевдосеть **(см. рис. 1, б)**.

Для повышения информативности дерматоскопического исследования наружно назначен препа-

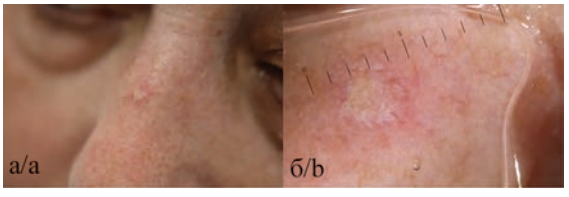


Рис. 1. **Пациентка *А.* до начала лечения.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 1. **Patient *A.* before initiation of treatment.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

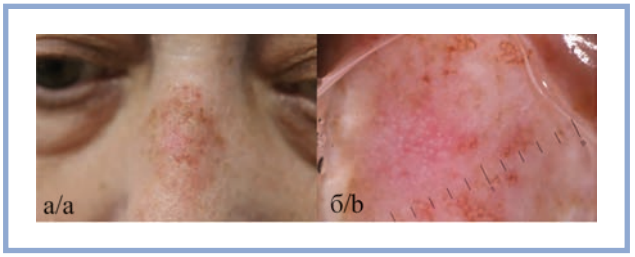


Рис. 2. **Пациентка *А.* через 10 дней лечения препаратом *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 2. **Patient *A.* after 10 days of treatment with *Glyciphon* drug.**
a — clinical, b —dermatoscopic picture.

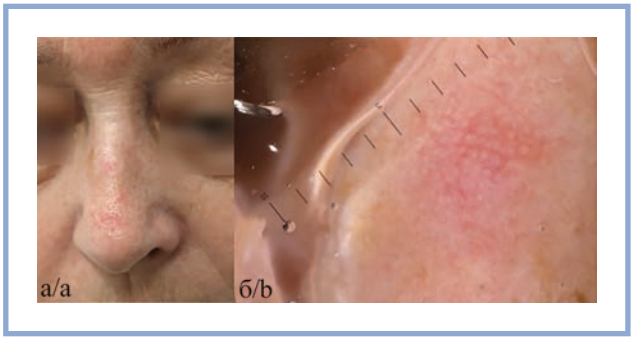


Рис. 3. **Пациентка *А.* через 1,5 мес после отмены препарата.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 3. **Patient *A.* 1.5 months after drug withdrawal.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

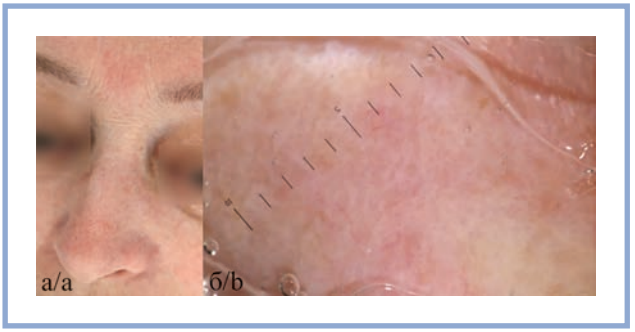


Рис. 4. **Пациентка *А.* через 1 год после лечения.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 4. **Patient *A.* 1 year after treatment.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

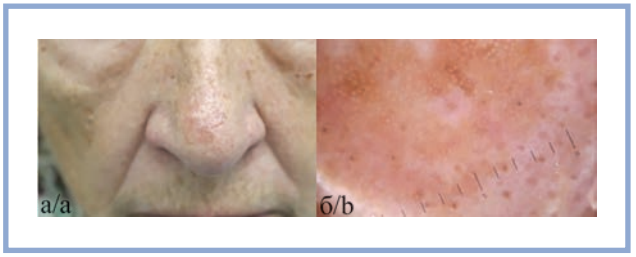


Рис. 5. **Пациентка *Б.* до начала терапии.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 5. **Patient *B.* before initiation of therapy.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

рат с кератолитическим эффектом — 5% салициловая мазь.

На основании клинических и дерматоскопических данных установлен диагноз АК. Рекомендовано использовать мазь *Глицифон* по схеме ежедневно под повязку.

С учетом сохраняющихся дерматоскопических признаков АК через 6 дней применения мази рекомендовано продолжить использовать мазь *Глицифон* по схеме 1 раз в день под повязку. При осмотре после 10 нанесений суммарно от первого дня терапии визуализировались эритема, единичные серозные корки и пигментация по периферии АК **(рис. 2, а)**, при осмотре с использованием дерматоскопа — увеличение площади пигментации розовой псевдосети **(см. рис. 2, б)**.

Согласно инструкции по применению мази *Глицифон* рекомендованный курс аппликаций при АК составляет 5–10 процедур, в связи с чем дальнейшее использование препарата было прекращено.

При осмотре через 1,5 мес после отмены препарата по данным клинической и дерматоскопической картины **(рис. 3)** наблюдалось сохранение признаков АК. Пациентка взята под динамическое наблюдение.

На контрольном осмотре через 1 год, в течение которого никаких дополнительных методов лечения не применялось, отсутствовали клинические и дерматоскопические признаки АК **(рис. 4)**.

Клинический случай 2

Пациентка *Б.*, 80 лет. Обратилась на прием с жалобами на появление новообразования на кончике носа. Длительность существования элемента назвать затруднилась. При осмотре на коже кончика носа справа пятно светло-коричневого цвета с четкими границами **(рис. 5, а)**. При дерматоскопическом исследовании зафиксированы признаки: коричневая псевдосеть, белые перифолликулярные области, кератотические пробки, кольцевидно-зернистые структуры **(см. рис. 5, б)**. На основании клинических и дерматоскопических данных установлен диагноз: пигментная форма АК.

Для лечения рекомендован наружно препарат *Глицифон* по схеме ежедневно под повязку. При осмотре через 1 нед — усиление яркости АК, развитие эритемы, а при дерматоскопическом исследовании — усиление пигментации и частичное разрушение псевдосети **(рис. 6)**. Через 10 дней ввиду сохранения дерматоскопических признаков АК по решению врачебного консилиума (Федеральный закон от 21.11.11 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»)

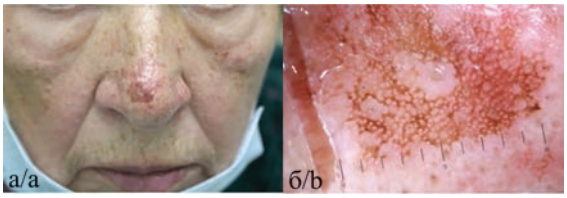


Рис. 6. **Пациентка *Б.* через 7 дней от начала терапии.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 6. **Patient *B.* after 7 days from initiation of therapy.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

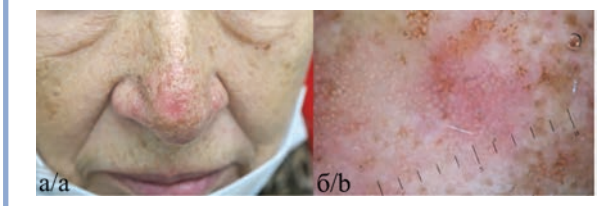


Рис. 7. **Пациентка *Б.* через 14 дней от начала терапии.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 7. **Patient *B.* after 14 days from initiation of therapy.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

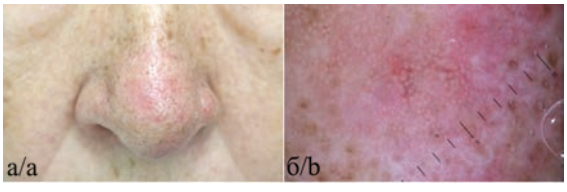


Рис. 8. **Пациентка *Б.* через 28 дней от начала терапии.**
а — клиническая, б —дерматоскопическая картина.

Fig. 8. **Patient *B.* after 28 days from initiation of therapy.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

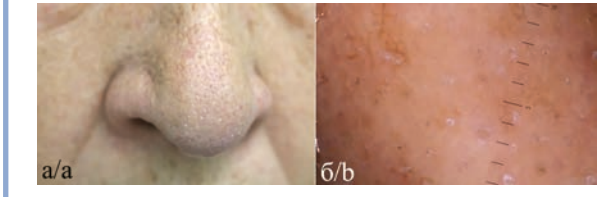


Рис. 9. **Пациентка *Б.* через 1 год после терапии.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 9. **Patient *B.* 1 year after the therapy.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

рекомендовано продолжить применение препарата офф-лейбл.

При повторном визите через 14 дней от начала лечения клинически наблюдался регресс АК, а дерматоскопические признаки сохранялись **(рис. 7)**.

С учетом этого принято решение о пролонгации лечения, но и через 21 день, и через 28 дней от начала терапии при дерматоскопическом исследовании визуализировался клубничный паттерн, в то время как по данным клинического осмотра наблюдался регресс АК **(рис. 8)**.

При осмотре через 1 год при визуальном и дерматоскопическом осмотре признаков АК не отмечено **(рис. 9)**. В течение последнего года пациентка использовала только солнцезащитные средства.

Клинический случай 3

Пациентка *И.*, 70 лет. Предъявляла жалобы на появление множественных высыпаний на коже верхних и нижних конечностей. На момент первичного осмотра на коже разгибательных поверхностей верхних конечностей множественные розово-красные пятна округлой/овальной формы с шелушением на поверхности, на коже передней поверхности левой голени пятно с нечеткими границами, с шелушением на поверхности. По клиническим, дерматоскопическим данным и на основании гистологического исследования установлены диагнозы: распространенный АК, ББ. Запланировано многоэтапное лечение, первым этапом которого явилось лечение очагов ББ. Пациентка отказалась от хирургического лечения. По решению консилиума из узкоспециализированного учреждения на основании приказа Минздрава России от 19.02.21 №116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» (с изменениями и дополнениями) назначен препарат *Глицифон* по схеме в соответствии с инструкцией. Динамические изменения клинической и дерматоскопической картины представлены не для всех элементов.

Очаг ББ №1 локализовался на коже в области пястно-фалангового сустава II пальца левой кисти **(рис. 10)**. Назначена наружно на элемент мазь *Глицифон* курсом 14 дней.

При повторном осмотре через 14 дней на поверхности элемента сформировалась корка **(рис. 11)**.

Через 1 мес после проведенного лечения сохранялось эритематозное пятно и бесструктурная область, соответствующая микроэрозии **(рис. 12)**.

Через 3 мес, а затем через 10 мес визуализировалось пятно розового цвета **(рис. 13, а)**, при дерматоскопии — линейные извитые сосуды на розовом фоне **(см. рис. 13, б)**.

Второй очаг ББ локализовался на тыльной поверхности левой кисти, представлен бляшкой синюшного цвета с шелушением на поверхности **(рис. 14, а)**, при дерматоскопическом исследова-

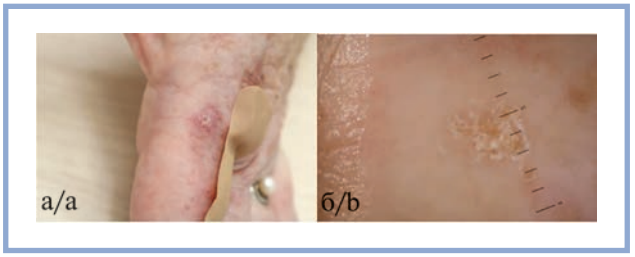


Рис. 10. **Пациентка *И.*, очаг ББ №1 до начала лечения очага ББ №1.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 10. **Patient *I.*, BD focus №1 before treatment initiation of BD focus №1.**
a —clinical, b — dermatoscopic picture.

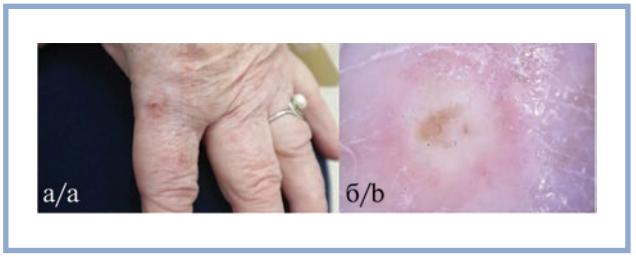


Рис. 11. **Пациентка *И.*, очаг ББ №1 через 14 дней использования мази *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 11. **Patient *I.*, BD focus №1 after 14 days of *Glyciphon* ointment use.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.



Рис. 12. **Пациентка *И.*, очаг ББ №1 через 1 мес после 2-недельного применения мази *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 12. **Patient *I.*, BD focus №1 1 month after 2-week application of *Glyciphon* ointment.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

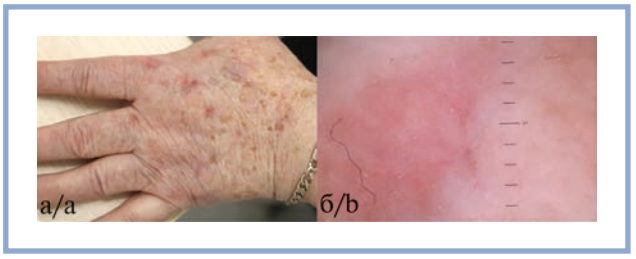


Рис. 13. **Пациентка *И.*, очаг ББ №1 через 10 мес после 2-недельного применения мази *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 13. **Patient *I.*, BD focus №1 10 months after 2-week application of *Glyciphon* ointment.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

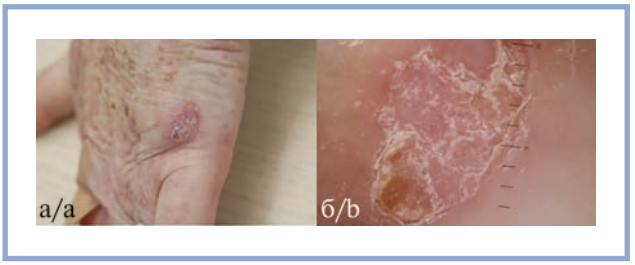


Рис. 14. **Пациентка *И.*, очаг ББ №2 до начала лечения.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 14. **Patient *I.*, BD focus №2 before initiation of treatment.**
a — clinical, b —dermatoscopic picture.

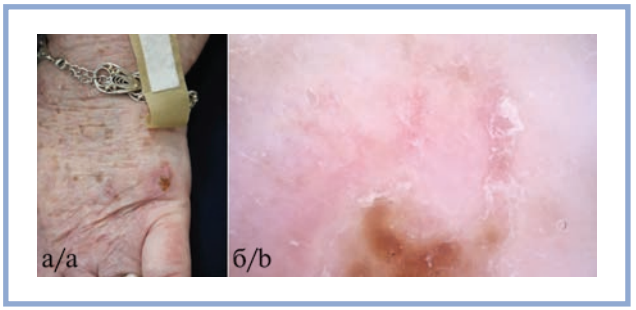


Рис. 15. **Пациентка *И.*, очаг ББ №2 через 14 дней применения мази *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 15. **Patient *I.*, BD focus №2 after 14 days of *Glyciphon* ointment application.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

нии — бесструктурные области, соответствующие чешуйкам и коркам, клубочковые сосуды на розовом фоне **(см. рис. 14, б)**.

Ввиду отказа пациентки от хирургического лечения рекомендована мазь *Глицифон* на ночь под повязку в течение 14 дней. При повторном осмотре — уменьшение шелушения и появление корки на поверхности бляшки **(рис. 15, а)**, на дерматоскопическом изображении — появление бесструктурной области **(см. рис. 15, б)**.

Через 3 мес наблюдалась эпителизация очага **(рис. 16, а)** с соответствующими дерматоскопическими признаками в виде радиально расположенных сосудов шпилек вокруг микрокорок **(см. рис. 16, б)**.

При повторном осмотре через 10 мес зафиксировано клиническое и дерматоскопическое отсутствие признаков ББ **(рис. 17)**.

Элемент ББ №3 локализовался на передней поверхности левой голени. Рекомендовано также использование мази *Глицифон* в течение 14 дней. Через 2 нед визуализировались эритема, корка в цен-



Рис. 16. **Пациентка *И.*, очаг ББ №2 через 3 мес применения мази *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 16. **Patient *I.*, BD focus №2 after 3 months of *Glyciphon* ointment application.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

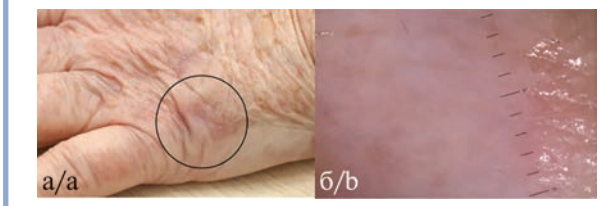


Рис. 17. **Пациентка *И.*, очаг ББ №2 через 10 мес двухнедельного применения мази *Глицифон*.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 17. **Patient *I.*, BD focus №2 after 10 months from two-week application of *Glyciphon* ointment.**
a — clinical, b —dermatoscopic picture.

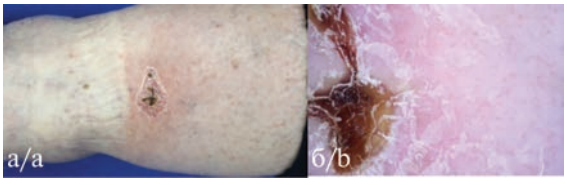


Рис. 18. **Пациентка *И.*, очаг ББ №3 через 14 дней применения мази *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 18. **Patient *I.*, BD focus №3 after 14 days of *Glyciphon* ointment application.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

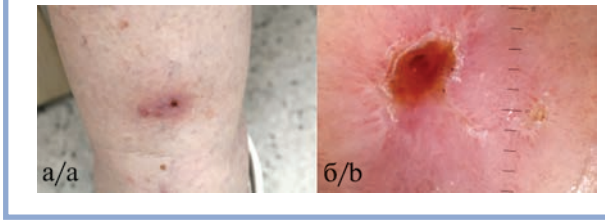


Рис. 19. **Пациентка *И.*, очаг №3 через 21 день применения мази *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 19. **Patient *I.*, BD focus №3 after 21 days of *Glyciphon* ointment application.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

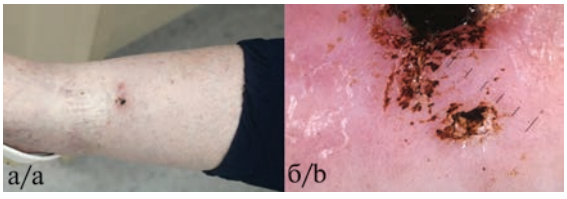


Рис. 20. **Пациентка *И.*, очаг №3 через 2 нед после трехнедельного применения мази *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 20. **Patient *I.*, BD focus №3 after 2 weeks from three-week application of *Glyciphon* ointment.**
a — clinical, b —dermatoscopic picture.

тре и шелушение по периферии с соответствующими дерматоскопическими проявлениями **(рис. 18)**.

С учетом сохранения клубочковых сосудов по данным дерматоскопического исследования решением консилиума рекомендовано продлить терапию до 21 дня.

Через 3 нед от начала терапии визуализировалось пятно синюшного цвета с коркой на левом полюсе **(рис. 19, а)**, при использовании дерматоскопа признаков ББ не отмечено **(см. рис. 19, б)**. Использование мази *Глицифон* прекращено.

Через 2 нед после трехнедельного курса мази *Глицифон* наблюдалось уменьшение площади эритемы, сохранение корки **(рис. 20, а)** и уменьшение сосудистого компонента при дерматоскопическом исследовании (корка черного цвета — результат обработки 5% раствором перманганата калия) **(см. рис. 20, б)**.

Через 2 нед, затем через 3 мес и через 1 год **(рис. 21)** наблюдалось клиническое и дерматоскопическое отсутствие признаков ББ.

Клинический случай 4

Пациентка *В.*, 70 лет. Предъявляла жалобы на появление новообразования на коже левого плеча. Элемент существовал около 5 лет, субъективно не беспокоил. Предшествующее лечение пациентка отрицала. При осмотре на коже верхней трети передней поверхности левого плеча 2 пятна розового цвета с неровным четкими границами **(рис. 22, а)**. С помощью поляризованного дерматоскопа визуализированы бесструктурные области молочно-розового цвета, линейные извитые сосуды и бесструктурные области красного цвета, соответствующие микроэрозиям **(см. рис. 22, б)**.

На основании данных визуального осмотра, дерматоскопического и гистологического исследований установлен диагноз: поверхностный БКРК верхней

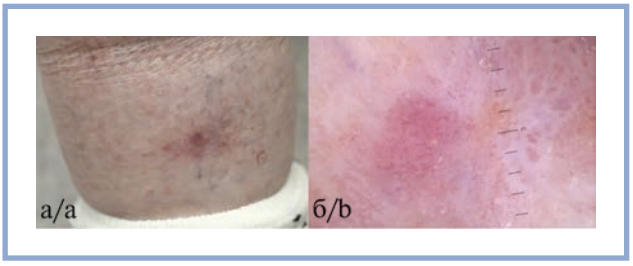


Рис. 21. **Пациентка *И.*, очаг №3 через 1 год после трехнедельного применения мази *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 21. **Patient *I.*, BD focus №3 1 year after three-weeks application of *Glyciphon* ointment.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

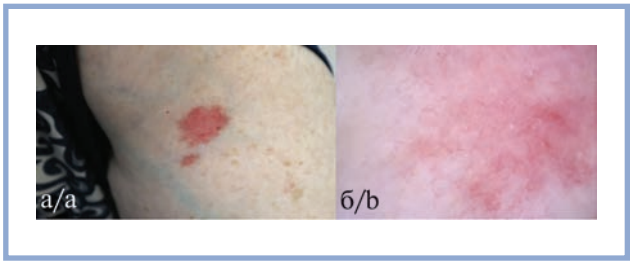


Рис. 22. **Пациентка *В.* до начала лечения.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 22. **Patient *V.* before initiation of treatment.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

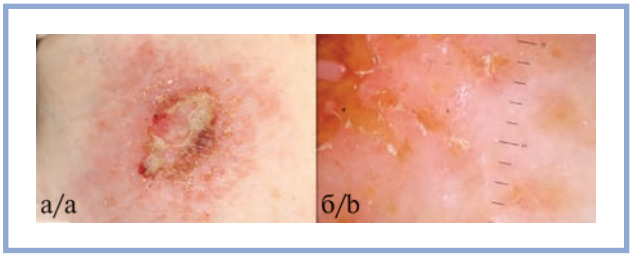


Рис. 23. **Пациентка *В.* через 10 дней от начала терапии.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 23. **Patient *V.* after 10 days from initiation of therapy.**
a — clinical, b —dermatoscopic picture.

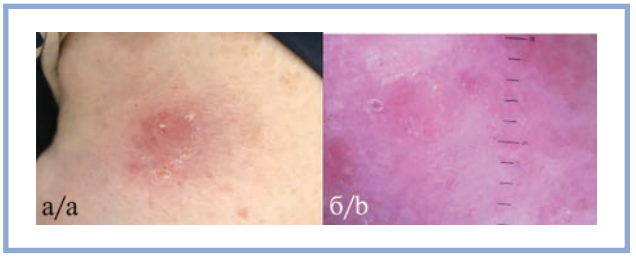


Рис. 24. **Пациентка *В.* через 18 дней после 10-дневного курса.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 24. **Patient *V.* 18 days after 10-day course.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

трети передней поверхности левого плеча. При оценке по поводу возможного рецидива данный очаг отнесен к низкому риску с учетом локализации, морфологии опухоли, отсутствия у пациентки иммуносупрессии и отсутствия предшествующей лучевой терапии. В соответствии с клиническими рекомендациями методом выбора при лечении БКРК низкого риска является хирургическое иссечение, от которого пациентка отказалась. Методом второй линии является лучевая терапия, от которой пациентка также отказалась. В соответствии с инструкцией к применению, клиническими рекомендациями и по решению врачебного консилиума из узкоспециализированного учреждения на основании приказа Минздрава России от 19.02.21 №116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» (с изменениями и дополнениями) назначено топическое средство с противоопухолевой активностью *Глицифон* ежедневно под повязку на элементы с захватом около 1 см окружающих тканей. При повторном осмотре через 10 дней применения средства обнаружена эрозия овальной формы, покрытая некротическими массами, расположенная на эритематозном отечном фоне с нечеткими неровными границами **(рис. 23, а)**. По данным дерматоскопии зафиксированы бесструктурные области розового и оранжевого (соответствие коркам) цвета, клубочковые сосуды **(см. рис. 23, б)**.

Препарат *Глицифон* отменили ввиду отсутствия дерматоскопических признаков БКРК, для заживления эрозии наружно назначен препарат на основе комплекса «медь—марганец—цинк». При повторном осмотре через 18 дней на месте БКРК визуализировалась поствоспалительная пигментация, сохранялись единичные серозные корки **(рис. 24, а)**, при дерматоскопическом исследовании — структура нормальной кожи с усиленным сосудистым рисунком, бесструктурные области, соответствующие коркам **(см. рис. 24, б)**.

Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение у врача-онколога в соответствии с клиническими рекомендациями. На приеме через 4 мес после 10-дневного курса лечения мазью *Глицифон* при визуальном осмотре сохранялось поствоспалительное гипопигментированное пятно **(рис. 25, а)**, при дерматоскопии признаков БКРК и локального рецидива не отмечено **(см. рис. 25, б)**.

При осмотре через 1 год сохранялось гипопигментированное пятно **(рис. 26, а)**, при дерматоскопическом исследовании кожный рисунок нормальной кожи без признаков локального рецидива **(см. рис. 26, б)**.

Клинический случай 5

Пациент *Р.*, 81 год. Обратился с жалобами на появление множественных высыпаний на коже лица,

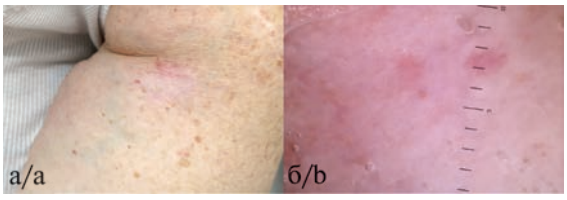


Рис. 25. **Пациентка *B.* через 4 мес после окончания лечения.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 25. **Patient *V.* 4 months after end of treatment.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

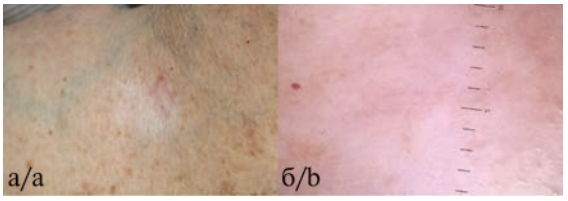


Рис. 26. **Пациентка *B.* через 1 год после лечения препаратом *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 26. **Patient *V.* 1 year after the treatment with *Glyciphon* drug.**
a — clinical, b —dermatoscopic picture.

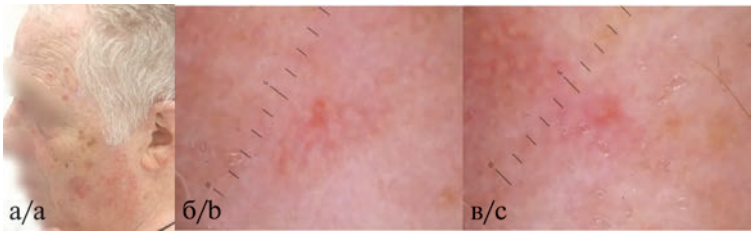


Рис. 27. **Пациент *P.*, множественные АК до начала лечения.**
а — клиническая, б, в — дерматоскопическая картина.

Fig. 27. **Patient *R.*, multiple AKs before initiation of treatment.**
a — clinical, b, c — dermatoscopic picture.

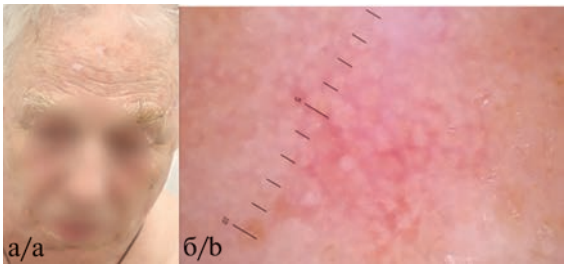


Рис. 28. **Пациент *P.*, множественные АК на коже лба до начала лечения.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 28. **Patient *R.*, multiple AKs on the forehead skin before treatment initiation.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

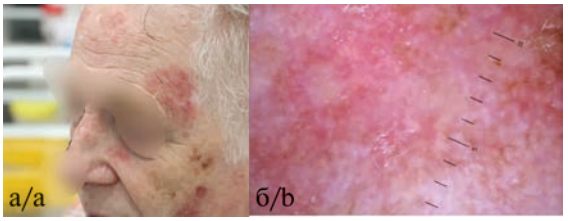


Рис. 29. **Пациент *P.* после 6 аппликаций мази *Глицифон.***
а — клиническая, дерматоскопическая картина.

Fig. 29. **Patient *R.* after 6 applications of *Glyciphon* ointment.**
a — clinical, dermatoscopic picture.

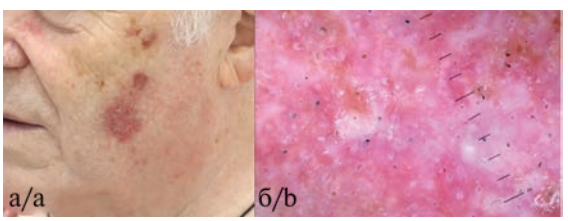


Рис. 30. **Пациент *P.* после 6 аппликаций мази *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 30. **Patient *R.* after 6 applications of *Glyciphon* ointment.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

туловища и конечностей. Со слов пациента, элементы существовали более 1 года, субъективно не беспокоили. В анамнезе профессиональная вредность — инфракрасное излучение. Ранее получал лечение и наблюдался у онколога по поводу БКРК. На основании клинической картины **(рис. 27, а, 28, а)**, дерматоскопического **(см. рис. 27, б, в, 28, б)** и гистологического исследований установлен диагноз: множественный АК. В данном случае при выборе



Рис. 31. **Пациент *Р.* после 6 аппликаций мази *Глицифон.***
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 31. **Patient *R.* after 6 applications of *Glyciphon* ointment.**
a — clinical, b —dermatoscopic picture.

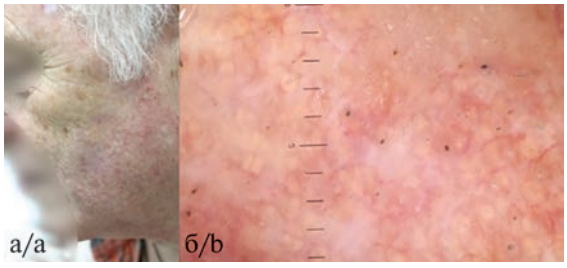


Рис. 32. Пациент Р. **через 11 мес после лечения.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 32. **Patient *R.* 11 months after treatment.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

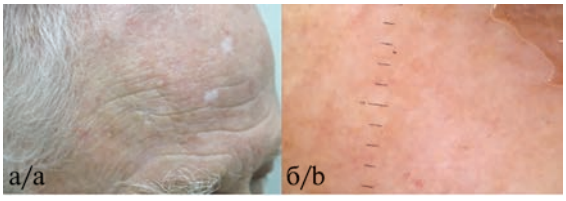


Рис. 33. **Пациент *Р.* через 11 мес после лечения.**
а — клиническая, б — дерматоскопическая картина.

Fig. 33. **Patient *R.* 11 months after treatment.**
a — clinical, b — dermatoscopic picture.

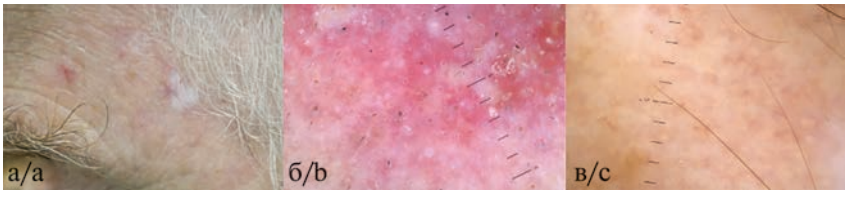


Рис. 34. **Пациент *Р.* через 11 мес после лечения.**
а — клиническая картина, визуализируется единичный очаг АК, б — дерматоскопические признаки АК, в — дерматоскопическая картина без признаков АК.

Rice. 34. **Patient *R.* 11 months after treatment.**
a — clinical picture, single AK focus is visualized, b — dermatoscopic signs of AK, c — dermatoscopic picture without signs of AK.

метода лечения учитывалась теория «полей канцеризации». Рекомендована мазь *Глицифон* на элементы с захватом окружающих тканей около 1 см на ночь под повязку в течение 6 дней. Динамические изменения на фоне лечения представлены не для всех элементов.

Через 6 дней в области элементов развилась эритема, большая по площади по сравнению с изначальной клинической картиной **(рис. 29, а, 30, а, 31, а)**. Субъективно в месте нанесения мази пациент испытывал чувство жжения. При проведении дерматоскопического исследования **(см. рис. 29, б, 30, б, 31, б)** сохранялись признаки АК одновременно с усилением сосудистого компонента. В соответствии с инструкцией к применению терапия была ограничена 6 аппликациями.

При осмотре через 11 мес в местах применения мази *Глицифон* зафиксирован полный регресс всех очагов АК **(рис. 32, а, 33, а)**, за исключением одного **(рис. 34, а)**, который визуализировался и при клини-

ческом осмотре, и при дерматоскопиии **(см. рис. 34, б)**. При дерматоскопическом исследовании других очагов признаков рецидива не выявлено **(см. рис. 32, б, 33, б 34, в,)**.

Обсуждение

Наш первый опыт использования мази *Глицифон* для лечения АК, ББ и БКРК позволяет сделать некоторые оценочные выводы, которые требуют дальнейшего подтверждения. При АК критерием эффективности может служить характерная эволюция псевдосети с появлением фрагментарной или полной пигментации с последующим снижением интенсивности окраски или появлением розового цвета. Мы обратили внимание, что вокруг некоторых элементов АК развивалась выраженная эритема. Можно предположить, что этот участок является «полем канцеризации». При ББ критерием эффективности может служить появление при дерматоскопическом исследовании бесструктурной области, соответствующей фибринозной пленке. При БКРК критерием эффективности может служить эрозирование и появление корки.

Из представленных случаев видна избирательная активность препарата *Глицифон* в отношении атипичных клеток, о чем свидетельствует, во-первых, более выраженная реакция в центральной части очагов по сравнению с периферией, где, согласно теории «поля канцеризации», могут существовать субклинически измененные клетки, во-вторых, более выраженная реакция в случае лечения БКРК по сравнению с ББ и АК.

С учетом возможного отсроченного положительного эффекта рекомендовано проведение динамического наблюдения за пациентами с использованием дерматоскопии как минимум в течение 12 мес. Дерматоскопическое исследование показано во всех случаях, включая ситуации с развитием положительного клинического эффекта. Дерматоскопия позволяет выявить недостаточный результат от проведенной терапии в тех случаях, когда сохраняющиеся проявления новообразований визуально определить не удается. При недостаточном клиническом эффекте пациентам стоит рекомендовать комбинированную терапию с последовательным воздействием и топических средств, оказывающих влияние на окружающие ткани, и средств с локальным действием.

Мазь *Глицифон* на настоящий момент является единственным топическим препаратом в России, разрешенным к применению в соответствии с инструкцией, для лечения множественных очагов АК и/или ББ, когда речь идет о «полях канцеризации».

В большинстве представленных случаев очаги располагались в эстетически значимых зонах, в результате лечения препаратом *Глицифон* получен хороший косметический эффект. При наблюдении в течение 1 года всех описанных пациентов с положительным эффектом от лечения только в 1 случае зафиксировано, что в месте использования препарата сохранялось поствоспалительное депигментированное пятно после лечения БКРК, у остальных пациентов полностью восстановлена структура нормальной кожи по данным клинического и дерматоскопического осмотра.

Выводы

1. Мазь *Глицифон* эффективна для лечения АК и ББ.
2. Мазь *Глицифон* эффективна для лечения БКРК низкого риска рецидивирования при наличии противопоказаний или отказе пациента от лечения методом выбора в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.
3. Дерматоскопия является объективным методом оценки эффективности топической терапии АК, ББ, БКРК.
4. При выраженном клиническом эффекте от использования мази *Глицифон* для лечения АК и ББ рекомендуется динамическое наблюдение при остаточных дерматоскопических признаках.

Всем пациентам, участвовавшим в данном исследовании, была предоставлена мазь Глицифон от официального представителя АО «Татхимфармпрепараты» на безвозмездной основе. Источник поддержки не принимал участие в разработке плана исследования, сборе, анализе и интерпретации данных; авторы имели доступ к данным исследования, с объяснением характера и объема доступа, включая сохранение доступа на данный момент.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure of information about financial and non-financial relationships and activities, and conflicts of interest: there is no conflict of interest among the authors; all patients who participated in this study were provided with Glyciphon ointment from an official representative of JSC Tathimpharmaceuticals free of charge. The support source was not involved in the development of the research plan, data collection, analysis and interpretation. The authors had access to the research data, with an explanation of the nature and scope of access, including maintaining access at the moment.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. М. 2021.
Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2020 godu. Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Shakhzadovoi A.O. Moskovskii nauchno-issledovatel'skii onkologicheskii institut im. P.A. Gertsena, filial Federal'nogo gosudarstvennogo byudzhetnogo uchrezhdeniya «Natsional'nyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr radiologii» Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii Rossiiskii Tsentr informatsionnykh tekhnologii i epidemiologicheskikh issledovanii v oblasti onkologii. M. 2021. (In Russ.).
2. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:120-140. PMID: 25207363.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0437-2_7
3. Sinclair R, Baker C, Spelman L, Supranowicz M, MacMahon B. A review of actinic keratosis, skin field cancerisation and the efficacy of topical therapies. *Australas J Dermatol*. 2021;62(2):119-123. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32840870; PMCID: PMC8247342.
https://doi.org/10.1111/ajd.13447
4. Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*. 2006;16(4):335-339. PMID: 16935787.
5. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988;1(8589):795-797. PMID: 2895318.
https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91658-3
6. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):5-7. PMID: 28263020.
https://doi.org/10.1111/jdv.14151
7. Aggarwal P, Knabel P, Fleischer AB Jr. United States burden of melanoma and non-melanoma skin cancer from 1990 to 2019. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):388-395. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33852922.
https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.109
8. Клинические рекомендации. *Плоскоклеточный рак кожи*. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
Klinicheskie rekomendatsii. *Ploskokletochnyi rak kozhi*. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2020. (In Russ.).
9. Клинические рекомендации. *Базальноклеточный рак кожи*. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
Klinicheskie rekomendatsii. *Bazal'nokletochnyi rak kozhi*. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2020. (In Russ.).
10. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):709-717. Epub 2020 May 7. PMID: 32387665.
https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.126
11. Stockfleth E, Bégeault N & Delarue A. The Overall Number of Actinic Keratosis Lesions Is Not Predictable by the Number of Visible Lesions: Consequences for Field-Directed Therapies. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2021;96:100661.
https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2021.100661
12. Cornejo CM, Jambusaria-Pahlajani A, Willenbrink TJ, Schmults CD, Arron ST, Ruiz ES. Field cancerization: Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(3):719-730. Epub 2020 May 6. PMID: 32387663.
https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.127
13. Орлов Е.В., Арсеньева А.А. Эффективность и безопасность применения мази, содержащей диглицидил метилфосфонат в терапии болезней Боуэна и эритроплазии Кейра. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(3):122-128.
Orlov EV, Arsen'eva AA. Efficacy and safety of the ointment containing diglycidyl methylphosphonate in the treatment of Bowen's disease and Keir's erythroplasia. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2021; 20(3):122-128. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma202120031122

Поступила в редакцию 30.01.2024
Received 30.01.2024
Отправлена на доработку 07.02.2024
Revision received 07.02.2024
Принята к печати 04.03.2024
Accepted 04.03.2024