

ISSN 0042-4609 (Print)  
ISSN 2313-6294 (Online)

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

*Научно-практический рецензируемый журнал*

# VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

*Peer-review medical journal*

Том 99, 2023, № 3  
Vol. 99, 2023, No. 3

[www.vestnikdv.ru/jour](http://www.vestnikdv.ru/jour)



# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал  
Т. 99, № 3, 2023

## УЧРЕДИТЕЛИ



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ  
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ  
И КОСМЕТОЛОГОВ»

### «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.  
Основан в 1924 году

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-60448 от 30.12.2014

#### Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6,  
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России  
Тел.: +7 (499) 785-20-96  
E-mail: vestnik@cnikvi.ru  
www.vestnikdv.ru

#### Менеджер по рекламе

Волкова А. Р.  
Тел.: +7 (499) 785-20-21  
E-mail: karapetyan@cnikvi.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы

Цена свободная

Издатель журнала: Акционерное общество  
«Финансовый издательский дом «Деловой экспресс»  
Адрес: 125167, Москва, ул. Восьмого Марта 4-я, д. 6а  
Тел.: +7 (495) 787-52-26

Тираж 4600 экз.

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»  
Адрес: 603104, Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, д. 7а

#### Подписка

АО «Почта России». Подписной индекс — ПС618  
ООО «Агентство «Книга-Сервис». Подписной индекс — Е33098  
ООО «Урал-Пресс Округ». Подписной индекс — 14074

#### Ответственный секретарь

Карамова А. Э., к.м.н. (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

#### Научные редакторы

Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>  
Соколовский Е. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

#### Главный редактор

Кубанов А. А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

#### Заместитель главного редактора

Самцов А. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

#### Члены редакционной коллегии

Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>  
Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>  
Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>  
Дерябин Д. Г., д.б.н., профессор (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>  
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>  
Знаменская Л. Ф., д.м.н. (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>  
Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>  
Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>  
Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>  
Плахова К. И., д.м.н. (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>  
Рахматулина М. Р., д.м.н., профессор (Москва)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>  
Рукша Т. Г., д.м.н., профессор (Красноярск)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>  
Соломка В. С., д.б.н. (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>  
Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>  
Andris Rubins (Латвия)  
Jacek Szepietowski (Польша)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>  
Jerry Tan (Канада)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>  
Torello Lotti (Италия)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

Электронная версия журнала «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» размещена на сайте журнала [www.vestnikdv.ru](http://www.vestnikdv.ru) и сайте Научной электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Журнал «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ),  
в базу данных Russian Science Citation Index на платформе Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science, Scopus

# VESTNIK

## DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal  
V. 99, No. 3, 2023

### FOUNDERS



STATE RESEARCH CENTER OF DERMATOVENEROLOGY  
AND COSMETOLOGY, MINISTRY OF HEALTHCARE  
OF THE RUSSIAN FEDERATION



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION  
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS  
AND COSMETOLOGISTS"

### VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.  
Established in 1924

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of  
Communications, Information Technologies and Mass Communications  
(Roskomnadzor)

Certificate of Mass Media Registration ПИ No. ФС77-60448 dated  
December 30, 2014

#### Editorial Address

3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia  
Tel.: +7 (499) 785-20-96  
E-mail: [vestnik@cnikvi.ru](mailto:vestnik@cnikvi.ru)  
[www.vestnikdv.ru](http://www.vestnikdv.ru)

#### Advertising Manager

Volkova A. R.  
Tel.: +7 (499) 785-20-21  
E-mail: [karapetyan@cnikvi.ru](mailto:karapetyan@cnikvi.ru)

#### Free price

Publisher Office of the Journal  
Financial Publishing House "Business Express"  
Address: 6a 4th street 8 March, 125167 Moscow, Russia  
Tel.: +7 (495) 787-52-2

#### Run: 4600 copies

Printed by "RIMMINI"  
Address: 7a Krasnozvezdnaya street, 603104 Nizhny Novgorod, Russia

#### Subscription

Catalog of the "Press of Russia". Subscription index — ПС618  
BOOK SERVICE agency. Subscription index — E33098  
Ural-Press Okrug directory. Subscription index — 14074

#### Executive Editor

Karamova A. E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

#### Science Editors

Zaslavsky D. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>  
Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

#### Editor-in-Chief

Kubanov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician  
of the Russian Academy of Sciences (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

#### Deputy Editor-in-Chief

Samtsov A. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

#### Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>  
Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>  
Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>  
Deryabin D. G., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>  
Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>  
Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>  
Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>  
Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>  
Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>  
Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>  
Rahmatulina M. R., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>  
Ruksha T. G., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>  
Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>  
Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>  
Andris Rubins (Latvia)  
Jacek Szepietowski (Poland)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>  
Jerry Tan (Canada)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>  
Torello Lotti (Italy)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is published on the website [www.vestnikdv.ru](http://www.vestnikdv.ru).

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is listed in the Russian Index of Scientific Quotes (RINTs), in the database of the Russian Science Citation Index on Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science, Scopus.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГОРОДНИЧЕВ П. В.

Роль рецептора ароматических углеводов в патогенезе атопического дерматита

ЕМЕЛЯНОВА О. О., ЗИКРИЯХОДЖАЕВ А. Д., САРИБЕКЯН Э. К., ФИЛОНЕНКО Е. В.

Современный консенсус относительно диагностики и лечения экстрамаммарного рака Педжета

## НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КОНДРАХИНА И. Н., ВЕРБЕНКО Д. А., ЗАТЕВАЛОВ А. М., ДЕРЯБИН Д. Г.  
Париетальный и окципитальный паттерны утраты волос при ранних стадиях андрогенной алопеции у мужчин

ОЛИСОВА О. Ю., СВИТИЧ О. А., ПОДДУБИКОВ А. В., ВАРТАНОВА Н. А., ПОТАПОВА М. Б.

Микробиологическая оценка эффективности стандартной терапии при атопическом дерматите

ШАГАБИЕВА Ю. З., НОСОВ Н. Ю., ШПИЛЕВАЯ М. В., ДЕРЯБИН Д. Г., ОБРАЗЦОВА О. А., НИКОНОРОВА Е. Р., СОЛОМКА В. С., КУБАНОВ А. А.

Анализ динамики устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в РФ за период 2005–2021 гг.

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

САМЦОВ А. В.

К вопросу о влиянии изотретиноина на нервно-психическое состояние больных акне

## НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ДРОЖДИНА М. Б., БОБРО В. А.

Фенотипический подход к терапии розацеа. Тактика ведения одного пациента

АРТАМОНОВА О. Г., МОНЧАКОВСКАЯ Е. С., КУБАНОВ А. А., РАХМАТУЛИНА М. Р., КУЗНЕЦОВ О. Е., СЫНКОВА Д. А., ВЕРБЕНКО Д. А.

Редкая форма кожного лейшманиоза, выявленная на территории Российской Федерации

## ЮБИЛЕЙ

БЕЛОУСОВА И. Э., ПАТРУШЕВ А. В., ЧЕРНЫШОВ Д. В.  
Алексею Викторовичу Самцову — 70 лет

## REVIEW

11

PAVEL V. GORODNICHEV

The role of the aromatic hydrocarbon receptor in the pathogenesis of atopic dermatitis

23

OLGA O. EMELYANOVA, AZIZ D. ZIKIRJAHODZHAEV, ERIK K. SARIBEKYAN, ELENA V. FILONENKO

The current consensus for the diagnostic and treatment of extramammary Paget's disease

## ORIGINAL STUDIES

33

IRINA N. KONDRACHINA, DMITRY A. VERBENKO, ALEXANDER M. ZATEVALOV, DMITRY G. DERYABIN

Parietal and occipital hair loss patterns in initial stages of androgenic alopecia in men

44

OLGA YU. OLISOVA, OXANA A. SVITICH, ALEXANDER V. PODDUBIKOV, NUNE A. VARTANOVA, MARIIA B. POTAPOVA

Microbiological assessment of the effectiveness of standard therapy in atopic dermatitis

53

JULIA Z. SHAGABIEVA, NIKITA Y. NOSOV, MARINA V. SHPILEVAYA, DMITRY G. DERYABIN, OLGA A. OBRAZTSOVA, EVGENIA R. NIKONOROVA, VICTORIA S. SOLOMKA, ALEXEY A. KUBANOV

Analysis of the dynamics of *Neisseria gonorrhoeae* resistance to antimicrobial drugs in the Russian Federation for the period 2005–2021

## GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

63

ALEXEY V. SAMTSOV

To the question of the effect of isotretinoin on the neuropsychic state of patients with acne

## CLINICAL CASE REPORTS

69

MARIANNA B. DROZHDINA, VARVARA A. BOBRO

Demonstration of a clinical case based on the phenotypic approach of rosacea therapy

79

OLGA G. ARTAMONOVA, EKATERINA S. MONCHAKOVSKAYA, ALEXEY A. KUBANOV, MARGARITA R. RAKHMATULINA, OLEG E. KUZNETSOV, DARYA A. SYNKOVA, DMITRY A. VERBENKO

A rare form of leishmaniasis, identified in the Russian Federation

## ANNIVERSARY

87

IRENA E. BELOUSOVA, ALEXANDER V. PATRUSHEV, DMITRY V. CHERNYSHOV

Alexey V. Samtsov is 70 years old

<https://doi.org/10.25208/vdv4775>

# Роль рецептора ароматических углеводов в патогенезе атопического дерматита

© Городничев П. В.

Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, Нижний Новгород, Россия

Рецептор ароматических углеводов (AhR) представляет собой цитоплазматический рецептор и фактор транскрипции, который, путем связывания со специфическими лигандами, регулирует широкий спектр биологических и токсикологических эффектов, включая детоксикацию ксенобиотиков, поддержание тканевого гомеостаза, регуляцию иммунного ответа. В этом обзоре рассматриваются структура и функции AhR. Подробно рассмотрены механизмы гомеостаза кожи с участием рецептора ароматических углеводов, в частности, влияние на окислительные реакции, участие в поддержании барьерной функции эпидермиса. Освещена его роль в патогенезе атопического дерматита, показано участие AhR в реализации иммунных механизмов этого заболевания, в регуляции выработки ключевых белков кожного барьера. Представлены данные о терапевтическом значении его фармакологической модуляции, в частности результатов клинических исследований топического лиганда AhR тапинарофа. Продемонстрирована роль рецептора ароматических углеводов в реализации эффекта фототерапии атопического дерматита.

**Ключевые слова:** рецептор ароматических углеводов; атопический дерматит; патогенез; фототерапия

**Конфликт интересов:** автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы автора.

**Для цитирования:** Городничев П. В. Роль рецептора ароматических углеводов в патогенезе атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):11–22. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv4775>



# The role of the aromatic hydrocarbon receptor in the pathogenesis of atopic dermatitis

© Pavel V. Gorodnichev

Nizhny Novgorod Branch of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Nizhny Novgorod, Russia

The aromatic hydrocarbon receptor (AhR) is a cytoplasmic receptor and transcription factor that regulates a wide range of biological and toxicological effects by binding to specific ligands. Among the effects there is detoxification of xenobiotics, maintenance of tissue homeostasis, regulation of the immune response. The structure and functions of AhR are described in the review. The mechanisms of skin homeostasis with the participation of the aromatic hydrocarbon receptor such as the effect on oxidative reactions and participation in maintaining the barrier function of the epidermis are demonstrated in details. The role of AhR in the pathogenesis of atopic dermatitis is discussed. The participation of AhR in the implementation of immune mechanisms of this disease as well as in the regulation of the production of key proteins of the skin barrier is shown. The data on the therapeutic value of its pharmacological modulation including the results of clinical studies of the topical ligand AhR Tapinarof are presented. The role of the aromatic hydrocarbon receptor in the realization of the effect of phototherapy of atopic dermatitis is demonstrated.

**Keywords:** aryl hydrocarbon receptor; atopic dermatitis; pathogenesis; phototherapy

**Conflict of interest:** the author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the author.

**For citation:** Gorodnichev PV. The role of the aromatic hydrocarbon receptor in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(3):11–22. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv4775>



## Введение

Атопический дерматит — хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением функции эпидермального барьера и сопровождающееся интенсивным зудом. Заболевание поражает около 15–20% детей и 3–10% взрослых [1, 2]. Распространенность атопического дерматита у взрослых в Российской Федерации остается на высоком уровне, составив в 2021 г. 390,4 на 100 тыс. населения [3]. Хроническое рецидивирующее течение заболевания существенно ухудшает качество жизни и снижает удовлетворенность лечением [4].

Кожа играет ведущую роль в механизмах защиты от внешних воздействий. Основным физическим барьером, препятствующим проникновению токсинов и аллергенов, является роговой слой. В физиологических условиях гомеостаз барьерной функции кожи регулируется экспрессией барьерных белков, межклеточных липидов и корнеодесмосом в зернистом и роговом слоях. Основными белками, участвующими в процессе терминальной дифференцировки кератиноцитов, являются инволюкрин (IVL), лорикрин (LOR) и филаггрин (FLG) [5].

Для поддержания гомеостаза клетками кожи экспрессируются ряд белков — химических сенсоров, основную роль среди которых играет рецептор ароматических углеводородов (син. рецептор арилуглеводорода) (AhR) [6, 7].

Арилуглеводородный рецептор (AhR) является лигандзависимым фактором транскрипции, который связывается со структурно разнообразными синтетическими и природными химическими веществами, включая диоксины, флавоноиды, фотопродукты триптофана и микробные биопродукты. После связывания со своими лигандами цитоплазматический AhR перемещается в ядро, соединяется с ядерным транслокатором рецептора арильных углеводородов (ARNT) и опосредует многочисленные биологические и токсикологические эффекты путем индуцирования транскрипции различных AhR-чувствительных генов. Лигирование AhR контролирует окисление/антиокисление, барьерную функцию эпидермиса, фотоиндуцированный ответ, меланогенез и врожденный иммунный ответ [8].

Природные или синтетические лиганды для арилуглеводородного рецептора являются мощными регуляторами экспрессии FLG, LOR и IVL, тем самым влияя на функционирование кожного барьера [9, 10]. AhR является неселективным рецептором и активируется множеством экзогенных и эндогенных лигандов. В физиологических условиях такие лиганды AhR, как фотопродукты триптофана и микробные биопродукты, могут повышать экспрессию генов комплекса эпидермальной дифференцировки (EDC) посредством активации ANR и поддерживать здоровый эпидермальный барьер [11–14].

Учитывая участие AhR в функционировании кожного барьера, целью данной статьи явилось изучение роли арилуглеводородного рецептора в патогенезе атопического дерматита и анализ данных литературы о возможном терапевтическом применении AhR путем модуляции патологических процессов специфической лиганд-зависимой активацией.

## Структура и функции AhR

### Структура

AhR принадлежит к семейству основных белков типа «спираль-петля-спираль» (bHLH)/PAS. Его первичную структуру можно разделить на три отдельных

домена, а именно: N-концевой домен bHLH, домены Per-ARNT-Sim (PAS) (A и B) и C-концевой домен трансактивации (TAD) [15]. Ось активации AhR включает ассоциацию с лигандом, дальнейшую ядерную транслокацию и связывание с элементом ксенобиотического ответа (XRE) генов-мишеней [16].

Хотя трехмерная структура AhR остается недоступной, кристаллическая структура комплекса AhR-ARNT-XRE определена [17]. С опорой на анализ сложной структуры, а также на изучение гомологичных белков семейства bHLH-PAS, предполагается, что стабильность взаимодействия между AhR и ARNT в основном контролируется доменами bHLH и PAS [18]. Домен PAS-B представляет собой участок, связывающий лиганд, основной его функцией является восприятие сигналов ксенобиотиков. В отличие от PAS-B, домен PAS-A в первую очередь контролирует специфичность и стабильность связывания с ARNT. Домен bHLH специфически распознает последовательность XRE (TTGCGTG) и взаимодействует с ней с помощью двух  $\alpha$ -спиралей на N-конце [15–18].

Свое название рецептор ароматических углеводородов получил ввиду участия в метаболизме ксенобиотиков, в частности, формирования соединений с ароматическими углеводородами [19]. Первоначально он обозначался именно как рецептор диоксина, и ранние исследования AhR были в основном сосредоточены на токсикологических аспектах, обусловленных его активацией диоксинами (токсинами окружающей среды) [20–22].

При отсутствии лигандов AhR находится в цитоплазме, где образует белковый комплекс с белком теплового шока 90 (HSP90), X-ассоциированным белком 2-го типа вируса гепатита В (XAP-2), p23 и протеинкиназой c-Src [8]. Основной сигнальный путь, по которому рецептор ароматических углеводородов AhR влияет на экспрессию генов, включает транслокацию AhR из цитоплазмы в ядро при связывании лиганда с последующей гетеродимеризацией с ядерным транслокатором рецептора ароматических углеводородов (ARNT), который необходим для связывания ДНК с диоксин-реагирующими элементами (DREs) [23]. Далее AhR активирует транскрипцию генов-мишеней, в частности, ферментов семейства цитохрома P450 (CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1), которые принимают активное участие в первой фазе метаболизма ксенобиотиков [21, 24].

В 1976 г. исследование, проведенное А. Poland и соавт., продемонстрировало, что одно из самых токсичных веществ антропогенного происхождения — 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*p*-диоксин (TCDD) — связывается с клеточной молекулой AhR с высоким сродством в клетках печени мыши, что было ключевым шагом, ведущим к определению печеночной абсорбции соединения [25]. Последующие исследования показали, что AhR эволюционно стабилен как в своих доменных структурах, так и в функциях, выраженных в различных тканях, и играет различные роли в гомеостазе [26]. Уровни экспрессии AhR особенно высоки в печени и в барьерных органах, включая легкие, кишечник и кожу [19].

AhR может связываться и активироваться лигандами с приблизительным размером трех бензольных колец [27]. Такие лиганды можно подразделить на три группы. Во-первых, экзогенные/синтетические, такие



как высокоактивный загрязнитель окружающей среды TCDD и другие полициклические ароматические углеводороды (например, бифенилы, 7,12-диметилбензантрацен, метилхолантрен или бензапирен). Второй группой являются экзогенные/природные соединения, которые содержатся в пищевых растениях или метаболизируются из них, такие как глюкозинолаты и флавоноиды. Эти вещества могут попадать в кожу либо через пищевую цепь, либо путем прямого контакта (например, если они присутствуют в косметике или солнцезащитных кремах). Кроме того, микрофлора кожи также может продуцировать лиганды. К третьей группе относят образующиеся в организме эндогенные лиганды AhR: кинуренины или 6-формилиндола[3,2-б]карбазол (FICZ), димер триптофана [27, 28]. Ряд исследователей относят FICZ к экзогенной группе, поскольку он образуется под воздействием УФВ-излучения или солнечного света, а не метаболическим путем. Поскольку воздействие различных лигандов приводит к разным результатам, то можно предположить, что природа лиганда определяет ответ AhR [29].

AhR также играет важную роль в развитии некоторых органов и тканей. Так, исследования на мышах показали, что дефицит AhR вызывает гипертрофию сердца и гиперплазию эпидермиса, подчеркивая, что AhR важен для нормального развития *in vivo* [30].

#### Влияние AhR на окислительные реакции в коже

Исследования, проведенные за последние два десятилетия, выявили множество экзогенных и эндогенных лигандов AhR и раскрыли многочисленные физиологические функции рецептора [8, 19, 31, 32]. Основные реализуемые эффекты AhR определяются связываемыми лигандами. Так, при связывании с полиароматическими углеводородами и диоксинами окружающей среды арилуглеводородный рецептор способен индуцировать окислительный стресс, генерируя образование избытка активных форм кислорода (АФК) [8, 19, 21].

Ряд лигандов AhR проявляют антиоксидантную активность, активируя антиоксидантный транскрипционный ядерный фактор, связанный с эритроидом 2 (NRF2) [20, 33]. NRF2 повышает экспрессию генов различных антиоксидантных ферментов, таких как гемоксигеназа 1 (HMOX1), NAD(P)H дегидрогеназа и хинон 1 (NQO1), и эти антиоксидантные ферменты нейтрализуют АФК [33].

Сигнальный путь AhR также может запускать путь отрицательной обратной связи посредством стимуляции репрессора AhR (AhRR). Экспрессия AhRR регулируется геном XRE и усиливается при активации лиганда AhR. AhRR структурно подобен AhR и образует гетеродимер с ARNT, подавляя тем самым транскрипционную активность AhR [18, 34].

Механизм развития избытка АФК в клетке реализуется по следующему пути: CYP1A1 пытается метаболизировать TCDD, однако данный механизм не срабатывает, поскольку TCDD структурно стабилен [35]. В процессе метаболизма CYP1A1 генерируется избыточное количество АФК, что индуцирует окислительное повреждение в клетке [29, 36].

В результате функционирования оси AHR-CYP1A1-ROS и повышения АФК стимулируется выработка провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6 и IL-8 [37, 38]. В дальнейшем эта активация может подав-

ляться ингибитором AhR, подавлением CYP1A1/1A2 и активацией антиоксидантного фактора транскрипции NRF2, который в свою очередь стимулирует экспрессию антиоксидантных ферментов фазы II, т.е. глутатион S-трансфераз, гемоксигеназы 1 (HMOX1), NAD(P)H дегидрогеназы, хинон 1 (NQO1) и уридин 5-ифосфоглюкуронозилтрансфераз [39, 40].

В отличие от провоспалительной индукции AHR-CYP1A1-ROS, предполагается, что ось AHR-NRF2 является противовоспалительной и снижает выработку провоспалительных цитокинов [41, 42].

#### Участие AhR в терминальной дифференцировке кератиноцитов

Многие молекулы, связанные с поддержанием барьерной функции кожи, экспрессируются в зернистом слое и генетически связаны с локусом хромосомы 1q21.3, который называется комплексом эпидермальной дифференцировки (EDC). Так, гены, ответственные за синтез белков филаггрина, лорикрина и инволюкрина (FLG, LOR и IVL соответственно), расположены в гене EDC [43].

J. Loertscher и соавт. (2001) были первыми, кто продемонстрировал, что воздействие 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксина (TCDD) вызывает преждевременную или ускоренную терминальную дифференцировку эпидермальных кератиноцитов с повышенной экспрессией IVL, LOR и FLG в модели трехмерного кожного эквивалента и модели *in vivo* [44, 45].

В настоящее время доказано, что активация системы AHR/ARNT с помощью TCDD усиливает экспрессию генов IVL, LOR, FLG и FLG2, а также других генов EDC [44, 46]. Активация продуктов генов EDC посредством активации AHR/ARNT подчеркивает существенное участие системы AHR/ARNT в терминальной дифференцировке эпидермиса и барьерной функции кожи.

Были идентифицированы лиганды AhR, которые действуют либо как полные антагонисты, либо как селективные модуляторы AhR. Было показано, что антагонисты AhR GNF351 и CH223191 ингибируют экспрессию FLG и IVL [47]. Также TCDD-индуцированная активация AHR/ARNT увеличивала экспрессию 75% генов, необходимых для биосинтеза керамидов *de novo*, что приводило к перепроизводству керамидов 1–7 и 9, не влияя на уровни холестерина и свободных жирных кислот [46].

AhR может активироваться многими другими лигандами, такими как биопродукты комменсальных или симбиотических микроорганизмов (малассезия и эпидермальный стафилококк) [12, 13], косметические средства [48], различные фитохимические вещества [49, 50] и лекарственные средства [40, 51]. Все эти лиганды AhR, как известно, усиливают экспрессию FLG, IVL, LOR [13, 40, 48–51].

Кроме того, возможно повышение экспрессии FLG и LOR посредством стимуляции AhR через другой фактор транскрипции — OVO-like1 (OVOL1), универсальный консервативный ген, участвующий в развитии эпителиальной ткани [49, 50]. В то же время OVOL1 относительно необязателен для AHR-индуцированной активации IVL [51]. При этом гены, кодирующие FLG, OVOL1 и IL-13, считаются тремя генами, обуславливающими предрасположенность к atopическому дерматиту [52].



### Участие AhR в патогенезе atopического дерматита

В настоящее время существуют две гипотезы, объясняющие патофизиологические механизмы, лежащие в основе atopического дерматита: «наружу-внутри» (нарушение барьерной функции кожи) и «наружу-изнутри» (иммунная дисрегуляция) [7]. Согласно первой модели — «наружу-внутри» — развитие atopического дерматита обусловлено нарушением целостности эпидермального барьера кожи, которое приводит к проникновению антигенов (в том числе аллергенов), активации клеток иммунной системы и последующему развитию Th2-пути воспалительной реакции. Напротив, в модели «наружу-изнутри» atopический дерматит рассматривается как заболевание, связанное с иммунными нарушениями, при которых активация Th2-лимфоцитов, врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ВЛК2) и других клеток иммунной системы и продукция ими Th2-цитокинов, включая ИЛ-4 и ИЛ-13, приводят к поражению кожи и дальнейшему поддержанию Th2-воспаления [53].

Хотя преимущественными генетическими факторами риска развития atopического дерматита являются мутации гена FLG, они не были обнаружены у всех пациентов с atopическим дерматитом, реже встречались, например, у пациентов, проживающих на юге Европы, отсутствовали у больных atopическим дерматитом из некоторых африканских стран [52, 54, 55]. Можно предположить, что мутации гена FLG лишь частично объясняют подавление синтеза белка FLG при atopическом дерматите.

Th2-цитокины, характерные для данного типа воспаления, активируют сигнальные и эффекторные пути, опосредующие патологические изменения кожи. Особо важную роль в патогенезе atopического дерматита играют ИЛ-4 и ИЛ-13, не только опосредующие иммунную дисрегуляцию посредством направления дифференцировки наивных Т-хелперов в Th2-клетки и переключения В-клеток на синтез IgE, но и стимулирующие утолщение эпидермиса, снижение продукции антимикробных пептидов, барьерных белков (в том числе филагрина) и липидов кожи, включая церамиды, тем самым обуславливая характерные для atopического дерматита симптомы [5, 56].

Показано, что ИЛ-4 и ИЛ-13 снижали уровень экспрессии FLG [9, 57, 58] *in vitro*. Таким образом, Th2-путь при atopическом дерматите может иметь большее влияние на подавление экспрессии FLG, чем мутация гена FLG [59, 60].

Одним из механизмов в развитии дисфункции кожного барьера при atopическом дерматите является снижение выработки белков терминальной дифференцировки: FLG, LOR и IVL [61]. Ключевые цитокины Th2-воспаления ИЛ-4 и ИЛ-13 ингибируют экспрессию этих молекул путем активации преобразователя сигнала и активатора транскрипции STAT3 [62]. Существенное значение в нарушении барьерной функции при atopическом дерматите отводят трансэпидермальную потерю воды как в пораженных, так и в непораженных участках кожного покрова, следствием чего являются сухость, зуд и шелушение [52, 63]. Наряду с нарушением целостности кожного барьера при atopическом дерматите отмечается повышенная колонизация микроорганизмов, преимущественно золотистым стафилококком, что еще больше усугубляет Th2-опосредованное воспаление кожи [64]. Повышается уро-

вень интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-13, которые подавляют экспрессию антимикробных пептидов [65]. Кроме того, хроническая колонизация кожи золотистым стафилококком может привести к повышению уровня ИЛ-17, вызывая высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8 [66, 67]. Длительное хроническое воспаление приводит к дисбалансу соотношения Th1, Th2 и Th17-лимфоцитов. В результате инфильтрации клеток Th17 эпителиальные клетки продуцируют ИЛ-22 и ИЛ-17А, что приводит к фиброзу тканей и хроническому воспалению [68, 69].

Е. Lee и соавт. (2022) изучали потенциальные терапевтические микробиомы кожи, подавляющие иммунные реакции, вызванные золотистым стафилококком, и повышающие регуляцию генов, связанных с барьерной функцией кожи через сигнальный путь AhR. Полученные результаты свидетельствовали о том, что потенциальные терапевтические микробиомы кожи могут предотвращать нарушение кожного барьера, индуцированное ИЛ-4/ИЛ-13 подавлением FLG, LOR и IVL, вызванным колонизацией золотистого стафилококка, путем двойной активации AhR/NRF2. Кроме того, экспрессия OVOL1 также может модулироваться функциональными микробиомами посредством двойной активации AhR/ NRF2 [70].

По данным Z.Z. Li и соавт. (2019) было установлено, что полиморфизмы гена *AhR* rs10249788 и rs2066853 обнаружены у пациентов с atopическим дерматитом, псориазом и здоровых лиц контрольной группы, но не было обнаружено существенных различий в частотах генотипов или аллелей между тремя группами. При этом было показано, что генотипы AhR rs2066853 (AG + AA) или rs10249788 (CT + TT) являются фактором риска развития выраженной сухости кожи в китайской популяции пациентов с atopическим дерматитом [71]. Следует отметить, что rs10249788 существует в промоторной области AhR, где ядерный фактор 1C (NF1C) связывается и подавляет транскрипцию и экспрессию белка AhR. Примечательно, что ядерный фактор 1C (NF1C) чаще ассоциируется с аллелем С по сравнению с аллелем Т в rs10249788. Таким образом, субъекты с аллелем rs10249788 (CC) экспрессируют меньше AhR, чем субъекты с аллелем rs10249788 (TT) [72]. Фактически уровни мРНК AhR для генотипа TT в 1,7 раза выше, чем для генотипа CC. Не было получено существенных различий в продукции AhR между генотипами CC и CT [73].

При atopическом дерматите сообщалось об иммуногистохимических исследованиях и ПЦР-анализе в реальном времени на AhR [74, 75]. С. Н. Hong и соавт. (2016) показали повышенную экспрессию как AhR, так и ARNT без индукции CYP1A1 в пораженной коже пациентов с atopическим дерматитом по сравнению со здоровой кожей [74]. Альтернативно, Н. О. Kim и соавт. (2014) продемонстрировали повышенную экспрессию ARNT и CYP1A1, но не AhR в пораженной коже при atopическом дерматите [75].

Поскольку Th2-воспаление снижает выработку филагрина и других белков, связанных с кожным барьером, повышенная регуляция AhR/ARNT может быть компенсаторной для ослабления Th2-опосредованного снижения продукции филагрина. Недавнее исследование продемонстрировало возможность того, что в условиях Th2-воспаления уменьшается выработка эндогенного лиганда AhR, такого как индол-3-альде-

гид, комменсальной микробиотой кожи [13]. Эти результаты в совокупности предполагают, что большинству молекул AhR, вероятно, недостаточно физиологических лигандов в среде, подверженной Th2-воспалению при atopическом дерматите. Следовательно, быстро-метаболизирующиеся лиганды AhR, такие как FICZ и индол-3-альдегид, соответствующим образом активируют ось AhR/ARNT/FLG, что может быть использовано в терапевтических целях [13, 14]. При этом продолжительная активация оси AhR/ARNT/FLG медленно метаболизирующимися диоксинами и загрязнителями окружающей среды может усилить барьерную дисфункцию и усугубить течение atopического дерматита [74].

### Роль AhR в реализации эффекта фототерапии atopического дерматита

Методы фототерапии нашли широкое применение в лечении хронических заболеваний кожи. УФ-излучение способно модифицировать врожденный и адаптивный иммунный ответ, опосредуя механизмы воздействия на цитокины, Т-лимфоциты, белки кожного барьера, комменсальный микробиом кожи. Это послужило основой для терапевтического применения спектральных диапазонов УФА и УФВ для лечения воспалительных аутоиммунных заболеваний, включая atopический дерматит [76–78].

Воздействие УФ-излучения на клетки-мишени и ткани запускается путями молекулярного и клеточного повреждения, которые индуцируются, когда ультрафиолет поглощается хромофорами, находящимися в коже. Урокановая кислота (UCA) в роговом слое и ядерная ДНК в эпидермальных кератиноцитах и клетках Лангерганса являются наиболее хорошо изученными хромофорами в фотоиммунологических исследованиях [79]. Однако УФ-излучение также оказывает влияние на другие хромофоры, которые запускают сигнальные события, очень важные для иммунных процессов в коже. E. Fritsche и соавт. (2007) предоставляют убедительные доказательства того, что ведущее событие, которое приводит в действие путь передачи сигнала УФВ-излучения, происходит в цитоплазме и состоит из лиганд-зависимой активации рецептора арильных углеводов (AhR) [11].

Важно отметить, что исследования *ex vivo* с AhR-фибробластами дикого типа или нулевыми фибробластами показали, что сыворотка мышей, кожа которых подвергалась 15-минутному воздействию УФВ, но не контрольная сыворотка, поддерживала активность агониста AhR в течение 30 минут после УФ-облучения, индуцируя экспрессию AhR-зависимого гена. Более того, 15-минутное воздействие ультрафиолетового излучения на кожу индуцировало специфичное для AhR связывание ДНК и регуляцию генов-мишеней *in vivo* в течение 3–6 часов после облучения в крови и периферических тканях, включая кишечник. Эти результаты показывают, что воздействие на кожу мышей одной минимальной эритемной дозы УФВ индуцирует быструю передачу сигналов AhR во многих периферических органах, представляя убедительные доказательства того, что умеренное воздействие ультрафиолета может осуществлять эндокринный контроль иммунитета через AhR [80].

Чтобы проверить влияние однократных доз умеренного ультрафиолетового облучения на передачу сигналов AhR в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, при-

веденных ниже, использовали протокол облучения, который генерировал 1,2 или 2,5 кДж/м<sup>2</sup> после 15- или 30-минутного воздействия, что эквивалентно примерно 1–2 минимальным эритемным дозам у мышей. Также показано, что используемый уровень облучения не вызывает вовсе или вызывает только умеренное увеличение циркулирующих уровней метаболитов витамина D *in vivo* и, таким образом, представляет собой низкую физиологическую дозу. Были проведены эксперименты *in vitro*, чтобы проверить кинетику УФ-индуцированной ядерной транслокации AhR. Использовали узкополосный (311 нм) источник ультрафиолетового УФВ излучения для исследований *in vitro*, поскольку широкополосный УФВ индуцирует повышенные уровни гибели клеток *in vitro* даже при ограниченном воздействии. В этих условиях однократное воздействие в течение 10–30 минут индуцировало ядерную транслокацию AhR в хорошо дифференцированных клетках плоскоклеточной карциномы SCC25 и клеток THP-1 в степени, сходной с индуцированной AhR. Аналогичная степень ядерной транслокации AhR также наблюдалась в кератиноцитах HaCaT после однократного 15-минутного воздействия УФВ. Активируемая светом AhR передача сигналов наблюдалась в различных культивируемых клетках со времени первого отчета Пейна в 1976 г. [80, 81].

Таким образом, в совокупности приведенные выше эксперименты *in vitro* показывают, что умеренное воздействие УФВ индуцирует передачу сигналов AhR внутри клетки.

Арилуглеводородный рецептор сам по себе не является хромофором, а выступает в качестве лиганд-активируемого фактора транскрипции. Профиль индуцированной экспрессии генов и, следовательно, клеточный исход заметно варьируются в зависимости от типа клеток и уровня экспрессии AhR [24].

В эпидермальных клетках передача сигналов AhR, как было продемонстрировано, может активироваться в ответ на воздействие УФ-излучения. Поглощение УФВ-излучения цитоплазматическим триптофаном, который, таким образом, функционирует как хромофор, приводит к образованию фотопродуктов, в частности, 6-формилиндола[3,2-6]карбазол (FICZ). Тот в свою очередь с высокой аффинностью связывается с AhR и активирует нижестоящие сигнальные пути: экспрессию различных генов, таких как ферменты цитохрома P450 (CYP1A1) и ЦОГ-2, что может способствовать иммуносупрессии, вызванной УФ-излучением [11]. FICZ обнаруживается в коже человека *in vivo* [82], и его метаболиты присутствуют в моче лиц, подвергшихся воздействию УФ-излучения [83]. Местное применение антагониста AhR было использовано, чтобы показать, что воздействие УФ-излучения индуцирует экспрессию AhR-зависимого гена в коже человека *in vivo* [84].

Ряд экспериментальных исследований продемонстрировал, что иммуномодулирующие эффекты фототерапии реализуются через модифицированную экспрессию цитокинов со снижением IL-5, IL-13 и IL-31, индукцией апоптоза Т-лимфоцитов и уменьшением количества дендритных клеток. Отмечалось снижение экспрессии генов, кодирующих Th2-ассоциированные хемокины и цитокины (IL-13, CCL11, CCL17, CCL18, CCL22). Было показано, что экспрессия гена IL-22, значительно увеличенная в сравнении с содержанием

в нормальной коже, достоверно снижалась после воздействия УФВ-311 ( $p < 0,05$ ) [85–88]. В модели дерматита у мышей местное применение FICZ активировало AhR и значительно уменьшило выраженность дерматита и гистологические признаки воспаления со снижением экспрессии гена IL-22 при хроническом дерматите, вызванном антигеном клеща [14].

Известно, что AhR присутствует во всех клетках кожи и высоко экспрессируется в Т-хелперах 17-го типа. AhR участвует также в индукции регуляторных Т-клеток (Tregs) и в поддержании их подавляющей активности [24]. Это имеет решающее значение для баланса между регуляторными Т-клетками (Tregs) и провоспалительными Т-клетками. Действительно, убедительные данные свидетельствуют о том, что AhR способствует дифференцировке и пролиферации Tregs [89].

Кроме того, местное применение FICZ восстанавливало вызванную дерматитом пониженную регуляцию филагрина [14], по-видимому, по механизмам, подробно описанным выше в данной статье.

Поскольку FICZ является эндогенным фотопродуктом УФВ [14], продемонстрированные выше эффекты FICZ на кожный барьер и иммунную регуляцию в коже могут объяснить, по крайней мере частично, почему фототерапия УФВ эффективна для лечения atopического дерматита [78, 90].

В то же время, хотя антиоксидантные лиганды AhR оказывают терапевтическое влияние при дерматите,

чрезмерная активация AhR путем генетических манипуляций у трансгенных мышей или лечения диоксином вызывает проявления дерматита, сопровождавшегося зудом, скорее всего, из-за аномально ускоренного процесса кератинизации, эпидермального акантоза, удлинения нервных волокон и выработки артемина, ответственного за зуд [46, 91, 92].

Таким образом, AhR можно отнести к списку молекулярных мишеней, которые УФ использует для оказания иммуносупрессивного действия.

### Возможности AhR-таргетной терапии atopического дерматита

На основании данных о патогенетическом значении AhR и полиморфизма его гена при atopическом дерматите были проведены клинические исследования atopического лиганда AhR тапинарофа, показавшие его эффективность в лечении atopического дерматита [93, 94].

Тапинароф (5-[(E)-2-фенилэтинил]-2-[пропан-2-ил]бензол-1,3-диол, WBI-1001, GSK2894512 или бентивимод) представляет собой природный (но в настоящее время полностью синтетический) гидроксигированный стильбен, продуцируемый бактериальными симбионтами энтомопатогенных нематод [93, 94].

Тапинароф представляет собой высокоаффинный AhR-лиганд с антиоксидантной активностью за счет активации NRF2 и структуры, поглощающей АФК [95] (рис. 1). Тапинароф активирует ось AHR/CYP1A1

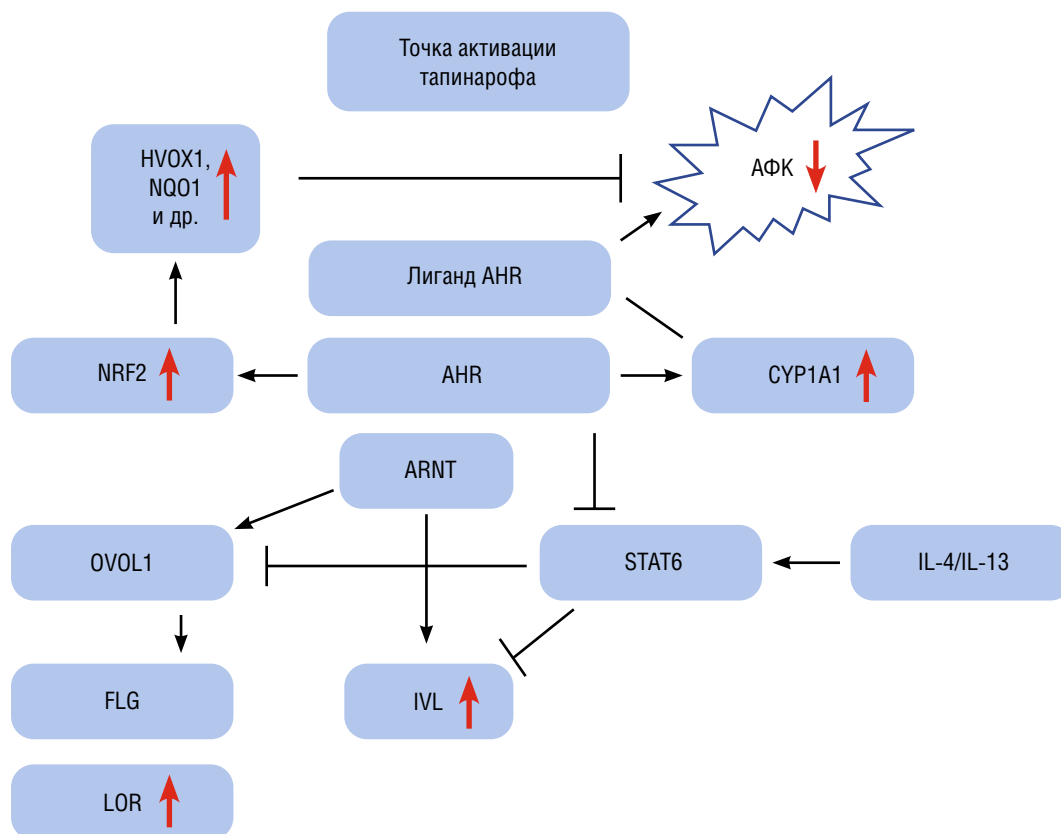


Рис. 1. Метаболические эффекты арилуглеводородного рецептора (AhR) и точки действия тапинарофа (красные стрелки)

Fig. 1. Aryl-carbohydrate receptor (AhR) metabolic effects and tapinarof action points (red arrows)

и увеличивает экспрессию филаггрина и инволюкрина [94]. По данным S. H. Smith (2017), тапинароф подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов в стимулированных CD4+ Т-клетках периферической крови и коже человека *ex vivo* и влияет на экспрессию барьерных генов в первичных кератиноцитах человека. Оба эти процесса, вероятно, происходят после активации AhR.

Противовоспалительные свойства тапинарофа обусловлены агонизмом AhR, убедительно продемонстрированы на мышинной модели псориазоподобных поражений кожи, вызванных имиквимодом. Местное лечение мышей с достаточным уровнем AhR тапинарофом приводило к обусловленному соединениями уменьшению эритемы, толщины эпидермиса и снижению уровня тканевых цитокинов. Напротив, тапинароф не оказывает влияния на вызванное имиквимодом воспаление кожи у мышей с дефицитом AhR [94].

В 2021 г. было проведено двойное слепое контролируемое исследование эффективности 1% крема тапинароф у пациентов с атопическим дерматитом. Пациенты получали наружно крем тапинароф в концентрации 0,5%, либо 1%, либо плацебо один или два раза в день в течение 12 недель с последующим 4-недельным наблюдением. Результаты включали глобальную оценку исследователя (IGA), индекс площади и тяжести экземы (EASI), площадь пораженной поверхности тела, баллы по числовой шкале оценки зуда, оценку пациентами тяжести симптомов атопического дерматита и зуда, а также баллы по шкале оценки экземы, ориентированной на пациента (РОЕМ). Исследование состояло из трех оценочных периодов: от 1 до 4 недель скрининга, 12 недель двойного слепого лечения и 4 недели наблюдения без лечения. Из 247 больных, включенных в исследование, 191 (77%) завершил исследование, включая последующее посещение на 16-й неделе. В целом исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были сопоставимы между группами лечения. У большинства испытуемых (91%) базовый показатель IGA составлял 3 (умеренный). 30% рандомизированных испытуемых ( $n = 73$ ) были подростками. Применение других методов терапии, которые могли бы существенно повлиять на реакцию на крем тапинароф, было запрещено. По результатам данного исследования показатели IGA на 12-й неделе были выше в группах, получавших тапинароф, по сравнению с группой, получавшей плацебо, достигая статистической значимости при использовании крема тапинароф 1% дважды в день. Показатели EASI на  $\geq 75\%/90\%$  от исходного уровня были статистически выше в группах, получавших тапинароф 1%, по сравнению с плацебо и дозой 0,5% один раз в день, и 0,5% два раза в день. Площадь пораженной поверхности тела была значительно уменьшена в группах тапинарофа (за исключением 0,5% дважды в день).

Все пациенты сообщали о том, что тяжесть симптомов атопического дерматита и зуда значительно/умеренно уменьшилась в группах тапинарофа. Большинство побочных эффектов были легкими или умеренными. Большинство испытуемых практически не испытывали раздражения в месте нанесения, оцененного исследователем, или самостоятельно сообщали о жжении/покалывании и зуде в месте нанесения в течение всего периода исследования, без видимых различий между кремом тапинароф и средствами для ухода за кожей.

Улучшение констатировалось уже на 1-й неделе терапии и сохранялось в течение 4 недель после последнего применения препарата. Первичный анализ фазы IIb данного исследования показал, что крем тапинароф эффективен и хорошо переносится взрослыми и подростками с атопическим дерматитом, может представлять собой перспективный метод топической терапии. Результаты исследования подтверждают гипотезу, что крем тапинароф представляет собой важное достижение в разработке топических средств терапии атопического дерматита и требует дальнейшего изучения на этапе III клинических исследований [96].

### Заключение

В последние годы опубликовано значительное число исследований, подчеркивающих регулирующую роль AhR в физиологии кожи. Доказано участие AhR в реализации иммунных механизмов патогенеза атопического дерматита, в том числе регуляции функции кожного барьера. Представлены доказательства как физиологических, так и патологических эффектов передачи сигналов AhR в зависимости от воздействующего лиганда. Действительно, измененная функция AhR, по-видимому, может быть связана как с нарушением кожного барьера, так и с высвобождением провоспалительных цитокинов — двух ключевых факторов в развитии атопического дерматита.

В настоящее время агонист AhR тапинароф в ходе II фазы клинических исследований показал свою эффективность при лечении атопического дерматита. Однако часть реализуемых механизмов арилуглеводородного рецептора недостаточно изучена, ввиду чего требуются дальнейшие исследования по установлению участия AhR как в физиологических, так и в патологических процессах в коже, а также определения эффективности и безопасности тех или иных методов терапии, реализующих свое действие через влияние на AhR.

В связи с этим представляется перспективным проведение дальнейших исследований по изучению роли AhR в терапевтической эффективности методов фототерапии у больных атопическим дерматитом, используемых в настоящее время для лечения данного заболевания. Полученные данные позволяют оценить взаимосвязь уровня экспрессии AhR с эффективностью и безопасностью фототерапии у данных больных. ■



## Литература/References

- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
- Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):283–289. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002
- Кубанов А.А., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022; 98(5):18–33 [Kubanov AA, Bogdanova EV. Performance results of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in 2019–2021 in the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(5):18–33. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1337
- Igarashi A, Fujita H, Arima K, Inoue T, Dorey J, Fukushima A, et al. Health-care resource use and current treatment of adult atopic dermatitis patients in Japan: A retrospective claims database analysis. *J Dermatol*. 2019;46(8):652–661. doi: 10.1111/1346-8138.14947
- Furue M, Ulzii D, Vu YH, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm. *Iran J Immunol*. 2019;16(2):97–107. doi: 10.22034/IJI.2019.80253
- Furue K, Mitoma C, Tsuji G, Furue M. Protective role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  agonists in skin barrier and inflammation. *Immunobiology*. 2018;223(3):327–330. doi: 10.1016/j.imbio.2017.10.047
- Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Antioxidative Phytochemicals Accelerate Epidermal Terminal Differentiation via the AHR-VOL1 Pathway: Implications for Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(10):918–923. doi: 10.2340/00015555-3003
- Furue M, Takahara M, Nakahara T, Uchi H. Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(9):769–779. doi: 10.1007/s00403-014-1481-7
- van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IM, Hato SV, van der Valk PG, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2013;123(2):917–927. doi: 10.1172/JCI65642
- Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S, Uchi H. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci*. 2015;80(2):83–88. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.011
- Fritsche E, Schäfer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T, Wurm M, et al. Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(21):8851–8856. doi: 10.1073/pnas.0701764104
- Magiatis P, Pappas P, Gaitanis G, Mexia N, Melliou E, Galanou M, et al. Malassezia yeasts produce a collection of exceptionally potent activators of the Ah (dioxin) receptor detected in diseased human skin. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):2023–2030. doi: 10.1038/jid.2013.92
- Yu J, Luo Y, Zhu Z, Zhou Y, Sun L, Gao J, et al. A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2108–2119.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.036
- Kiyomatsu-Oda M, Uchi H, Morino-Koga S, Furue M. Protective role of 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ), an endogenous ligand for arylhydrocarbon receptor, in chronic mite-induced dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2018;90(3):284–294. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.02.014
- Nebert DW. Aryl hydrocarbon receptor (AHR): "pioneer member" of the basic-helix/loop/helix per-Arnt-sim (bHLH/PAS) family of "sensors" of foreign and endogenous signals. *Prog Lipid Res*. 2017;67:38–57. doi: 10.1016/j.plipres.2017.06.001
- Swanson HI. DNA binding and protein interactions of the AHR/ARNT heterodimer that facilitate gene activation. *Chem Biol Interact*. 2002;141(1-2):63–76. doi: 10.1016/s0009-2797(02)00066-2
- Seok SH, Lee W, Jiang L, Molugu K, Zheng A, Li Y, et al. Structural hierarchy controlling dimerization and target DNA recognition in the AHR transcriptional complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(21):5431–5436. doi: 10.1073/pnas.1617035114
- Corrada D, Denison MS, Bonati L. Structural modeling of the AhR:ARNT complex in the bHLH-PASA-PASB region elucidates the key determinants of dimerization. *Mol Biosyst*. 2017;13(5):981–990. doi: 10.1039/c7mb00005g
- Stevens EA, Mezrich JD, Bradfield CA. The aryl hydrocarbon receptor: a perspective on potential roles in the immune system. *Immunology*. 2009;127(3):299–311. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03054.x
- Esser C, Bargon I, Weighardt H, Haarmann-Stemmann T, Krutmann J. Functions of the aryl hydrocarbon receptor in the skin. *Semin Immunopathol*. 2013;35(6):677–691. doi: 10.1007/s00281-013-0394-4
- Furue M, Fuyuno Y, Mitoma C, Uchi H, Tsuji G. Therapeutic agents with AHR inhibiting and NRF2 activating activity for managing chloracne. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(7):90. doi: 10.3390/antiox7070090
- Mimura J, Fujii-Kuriyama Y. Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1619(3):263–268. doi: 10.1016/s0304-4165(02)00485-3
- Beischlag TV, Luis Morales J, Hollingshead BD, Perdew GH. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2008;18(3):207–250. doi: 10.1615/critreveukargeneexpr.v18.i3.20
- Esser C, Rannug A. The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):259–279. doi: 10.1124/pr.114.009001
- Poland A, Glover E, Kende AS. Stereospecific, high affinity binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by hepatic cytosol. Evidence that the binding species is receptor for induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. *J Biol Chem*. 1976;251(16):4936–4946.
- Tian J, Feng Y, Fu H, Xie HQ, Jiang JX, Zhao B. The Aryl Hydrocarbon Receptor: A Key Bridging Molecule of External and Internal Chemical Signals. *Environ Sci Technol*. 2015;49(16):9518–9531. doi: 10.1021/acs.est.5b00385
- Denison MS, Nagy SR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003;43:309–334. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.135828
- Nguyen LP, Bradfield CA. The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(1):102–116. doi: 10.1021/tx7001965
- Denison MS, Soshilov AA, He G, DeGroot DE, Zhao B. Exactly the same but different: promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. *Toxicol Sci*. 2011;124(1):1–22. doi: 10.1093/toxsci/krf218
- Carreira VS, Fan Y, Kurita H, Wang Q, Ko CI, Naticchioni M, et al. Disruption of Ah Receptor Signaling during Mouse Development Leads to Abnormal Cardiac Structure and Function in the Adult. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142440. doi: 10.1371/journal.pone.0142440
- Stockinger B, Di Meglio P, Gialitakis M, Duarte JH. The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:403–432. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120245
- Fujii-Kuriyama Y, Kawajiri K. Molecular mechanisms of the physiological functions of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor,

- a multifunctional regulator that senses and responds to environmental stimuli. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(1):40–53. doi: 10.2183/pjab.86.40
33. Furue M, Uchi H, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Chiba T, Ito T, et al. Antioxidants for Healthy Skin: The Emerging Role of Aryl Hydrocarbon Receptors and Nuclear Factor-Erythroid 2-Related Factor-2. *Nutrients.* 2017;9(3):223. doi: 10.3390/nu9030223
34. Mimura J, Ema M, Sogawa K, Fujii-Kuriyama Y. Identification of a novel mechanism of regulation of Ah (dioxin) receptor function. *Genes Dev.* 1999;13(1):20–25. doi: 10.1101/gad.13.1.20
35. Baron JM, Höller D, Schiffer R, Frankenberg S, Neis M, Merk HF, et al. Expression of multiple cytochrome p450 enzymes and multidrug resistance-associated transport proteins in human skin keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2001;116(4):541–548. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.01298.x
36. Kopf PG, Walker MK. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases reactive oxygen species production in human endothelial cells via induction of cytochrome P4501A1. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;245(1):91–99. doi: 10.1016/j.taap.2010.02.007
37. Tanaka Y, Uchi H, Hashimoto-Hachiya A, Furue M. Tryptophan Photoproduct FICZ Upregulates IL1A, IL1B, and IL6 Expression via Oxidative Stress in Keratinocytes. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:9298052. doi: 10.1155/2018/9298052
38. Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y, et al. An environmental contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *J Dermatol Sci.* 2011;62(1):42–49. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.10.017
39. Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Uchi H, et al. Antioxidant *Opuntia ficus-indica* Extract Activates AHR-NRF2 Signaling and Upregulates Filaggrin and Loricrin Expression in Human Keratinocytes. *J Med Food.* 2015;18(10):1143–1149. doi: 10.1089/jmf.2014.3396
40. Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, et al. Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. *J Invest Dermatol.* 2012;132(1):59–68. doi: 10.1038/jid.2011.194
41. Yeager RL, Reisman SA, Aleksunes LM, Klaassen CD. Introducing the "TCDD-inducible AhR-Nrf2 gene battery". *Toxicol Sci.* 2009;111(2):238–246. doi: 10.1093/toxsci/ktf115
42. Takei K, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara T, Furue M. Cynaropicrin attenuates UVB-induced oxidative stress via the AhR-Nrf2-Nqo1 pathway. *Toxicol Lett.* 2015;234(2):74–80. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.02.007
43. Kyriotes M, Huber M, Hohl D. The human epidermal differentiation complex: cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. *Exp Dermatol.* 2012;21(9):643–649. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01472.x
44. Loertscher JA, Sattler CA, Allen-Hoffmann BL. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters the differentiation pattern of human keratinocytes in organotypic culture. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001;175(2):121–129. doi: 10.1006/taap.2001.9202
45. Loertscher JA, Lin TM, Peterson RE, Allen-Hoffmann BL. In utero exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes accelerated terminal differentiation in fetal mouse skin. *Toxicol Sci.* 2002;68(2):465–472. doi: 10.1093/toxsci/68.2.465
46. Kennedy LH, Sutter CH, Leon Carrion S, Tran QT, Bodreddigari S, Kensicki E, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated production of reactive oxygen species is an essential step in the mechanism of action to accelerate human keratinocyte differentiation. *Toxicol Sci.* 2013;132(1):235–249. doi: 10.1093/toxsci/ks325
47. van den Bogaard EH, Podolsky MA, Smits JP, Cui X, John C, Gowda K, et al. Genetic and pharmacological analysis identifies a physiological role for the AHR in epidermal differentiation. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1320–1328. doi: 10.1038/jid.2015.6
48. Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara T, et al. Galactomyces fermentation filtrate prevents T helper 2-mediated reduction of filaggrin in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(7):786–793. doi: 10.1111/ced.12635
49. Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Antioxidative Phytochemicals Accelerate Epidermal Terminal Differentiation via the AHR-OVOL1 Pathway: Implications for Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(10):918–923. doi: 10.2340/00015555-3003
50. Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Murai M, Yan X, Furue M. Upregulation of FLG, LOR, and IVL Expression by *Rhodiola crenulata* Root Extract via Aryl Hydrocarbon Receptor: Differential Involvement of OVOL1. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1654. doi: 10.3390/ijms19061654
51. Jin UH, Karki K, Kim SB, Safe S. Inhibition of pancreatic cancer Panc1 cell migration by omeprazole is dependent on aryl hydrocarbon receptor activation of JNK. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;501(3):751–757. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.061
52. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015;47(12):1449–1456. doi: 10.1038/ng.3424
53. Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1067–1070. doi: 10.1038/jid.2008.88
54. Cascella R, Foti Cuzzola V, Lepre T, Galli E, Moschese V, Chini L, et al. Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association. *J Invest Dermatol.* 2011;131(4):982–984. doi: 10.1038/jid.2010.398
55. Thawer-Esmail F, Jakasa I, Todd G, Wen Y, Brown SJ, Kroboth K, et al. South African amaXhosa patients with atopic dermatitis have decreased levels of filaggrin breakdown products but no loss-of-function mutations in filaggrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):280–282.e1–2. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.053
56. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017;66(3):398–403. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.002
57. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):150–155. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.031
58. Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, et al. Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol.* 2015;42(2):171–180. doi: 10.1111/1346-8138.12717
59. Jurakic Toncic R, Kezic S, Jakasa I, Ljubojevic Hadzavdic S, Balic A, Petkovic M, et al. Filaggrin loss-of-function mutations and levels of filaggrin degradation products in adult patients with atopic dermatitis in Croatia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):1789–1794. doi: 10.1111/jdv.16232
60. Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, et al. The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology.* 2019;158(4):281–286. doi: 10.1111/imm.13120
61. Trzeciak M, Sakowicz-Burkiewicz M, Wesslering M, Dobaczewska D, Gleń J, Nowicki R, et al. Expression of Cornified Envelope Proteins in Skin and Its Relationship with Atopic Dermatitis Phenotype. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(1):36–41. doi: 10.2340/00015555-2482
62. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):667–677.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.051



63. Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WH, Campbel LE, Barker J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1333–1336. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x
64. Furue M, Iida K, Imaji M, Nakahara T. Microbiome analysis of forehead skin in patients with atopic dermatitis and healthy subjects: Implication of *Staphylococcus* and *Corynebacterium*. *J Dermatol*. 2018;45(7):876–877. doi: 10.1111/1346-8138.14486
65. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1151–1160. doi: 10.1056/NEJMoa021481
66. Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, Oguma R, Wakabayashi S, Nygaard T, et al. *Staphylococcus aureus* Virulent PSM $\alpha$  Peptides Induce Keratinocyte Alarmin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2017;22(5):667–677.e5. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.008
67. Sugaya M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1314. doi: 10.3390/ijms21041314
68. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1254–1264. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015
69. Mulcahy ME, Leech JM, Renauld JC, Mills KH, McLoughlin RM. Interleukin-22 regulates antimicrobial peptide expression and keratinocyte differentiation to control *Staphylococcus aureus* colonization of the nasal mucosa. *Mucosal Immunol*. 2016;9(6):1429–1441. doi: 10.1038/mi.2016.24
70. Lee E, Min K, Ahn H, Jeon BN, Park S, Yun C, et al. Potential Therapeutic Skin Microbiomes Suppressing *Staphylococcus aureus*-Derived Immune Responses and Upregulating Skin Barrier Function-Related Genes via the AhR Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9551. doi: 10.3390/ijms23179551
71. Li ZZ, Zhong WL, Hu H, Chen XF, Zhang W, Huang HY, et al. Aryl hydrocarbon receptor polymorphisms are associated with dry skin phenotypes in Chinese patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(6):613–619. doi: 10.1111/ced.13841
72. Li D, Takao T, Tsunematsu R, Morokuma S, Fukushima K, Kobayashi H, et al. Inhibition of AHR transcription by NF1C is affected by a single-nucleotide polymorphism, and is involved in suppression of human uterine endometrial cancer. *Oncogene*. 2013;32(41):4950–4959. doi: 10.1038/onc.2012.509
73. Liu G, Asanoma K, Takao T, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, et al. Aryl hydrocarbon receptor SNP -130 C/T associates with dioxins susceptibility through regulating its receptor activity and downstream effectors including interleukin 24. *Toxicol Lett*. 2015;232(2):384–392. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.11.025
74. Hong CH, Lee CH, Yu HS, Huang SK. Benzopyrene, a major polyaromatic hydrocarbon in smoke fume, mobilizes Langerhans cells and polarizes Th2/17 responses in epicutaneous protein sensitization through the aryl hydrocarbon receptor. *Int Immunopharmacol*. 2016;36:111–117. doi: 10.1016/j.intimp.2016.04.017
75. Kim HO, Kim JH, Chung BY, Choi MG, Park CW. Increased expression of the aryl hydrocarbon receptor in patients with chronic inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol*. 2014;23(4):278–281. doi: 10.1111/exd.12350
76. Ullrich SE. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res*. 2005;571(1-2):185–205. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.06.059
77. Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG, Lowes MA. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. *J Invest Dermatol*. 2010;130(11):2654–2663. doi: 10.1038/jid.2010.166
78. Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(11):1205–1214. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672537
79. Walterscheid JP, Nghiem DX, Kazimi N, Nutt LK, McConkey DJ, Norval M, et al. Cis-urocanic acid, a sunlight-induced immunosuppressive factor, activates immune suppression via the 5-HT<sub>2A</sub> receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(46):17420–17425. doi: 10.1073/pnas.0603119103
80. Memari B, Nguyen-Yamamoto L, Salehi-Tabar R, Zago M, Fritz JH, Baglolle CJ, et al. Endocrine aryl hydrocarbon receptor signaling is induced by moderate cutaneous exposure to ultraviolet light. *Sci Rep*. 2019;9(1):8486. doi: 10.1038/s41598-019-44862-4
81. Paine AJ. Induction of benzo[a]pyrene Mono-oxygenase in liver cell culture by the photochemical generation of active oxygen species. Evidence for the involvement of singlet oxygen and the formation of a stable inducing intermediate. *Biochem J*. 1976;158(1):109–117. doi: 10.1042/bj1580109
82. Schallreuter KU, Salem MA, Gibbons NC, Maitland DJ, Marsch E, Elwary SM, et al. Blunted epidermal L-tryptophan metabolism in vitiligo affects immune response and ROS scavenging by Fenton chemistry, part 2: Epidermal H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ONOO(-)-mediated stress in vitiligo hampers indoleamine 2,3-dioxygenase and aryl hydrocarbon receptor-mediated immune response signaling. *FASEB J*. 2012;26(6):2471–2485. doi: 10.1096/fj.11-201897
83. Wincent E, Amini N, Luecke S, Glatt H, Bergman J, Crescenzi C, et al. The suggested physiologic aryl hydrocarbon receptor activator and cytochrome P4501 substrate 6-formylindolo[3,2-b]carbazole is present in humans. *J Biol Chem*. 2009;284(5):2690–2696. doi: 10.1074/jbc.M808321200
84. Tigges J, Haarmann-Stemann T, Vogel CFA, Grindel A, Hübenal U, Brenden H, et al. The new aryl hydrocarbon receptor antagonist E/Z-2-benzylindene-5,6-dimethoxy-3,3-dimethylindan-1-one protects against UVB-induced signal transduction. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):556–559. doi: 10.1038/jid.2013.362
85. Schade N, Esser C, Krutmann J. Ultraviolet B radiation-induced immunosuppression: molecular mechanisms and cellular alterations. *Photochem Photobiol Sci*. 2005;4(9):699–708. doi: 10.1039/b418378a
86. Novák Z, Bérces A, Rontó G, Pállinger E, Dobozy A, Kemény L. Efficacy of different UV-emitting light sources in the induction of T-cell apoptosis. *Photochem Photobiol*. 2004;79(5):434–439. doi: 10.1562/ra-003r.1
87. Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M, et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med*. 1997;186(10):1763–1768. doi: 10.1084/jem.186.10.1763
88. Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):583–593.e1–4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.042
89. Quintana FJ, Murugaiyan G, Farez MF, Mitsdoerffer M, Tukup AM, Burns EJ, et al. An endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand acts on dendritic cells and T cells to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(48):20768–20773. doi: 10.1073/pnas.1009201107
90. Ortiz-Salvador JM, Pérez-Ferriols A. Phototherapy in Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:279–286. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5\_23
91. Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat Immunol*. 2017;18(1):64–73. doi: 10.1038/ni.3614
92. Edamitsu T, Taguchi K, Kobayashi EH, Okuyama R, Yamamoto M. Aryl Hydrocarbon Receptor Directly Regulates Artemin Gene Expression. *Mol Cell Biol*. 2019;39(20):e00190–e00199. doi: 10.1128/MCB.00190-19
93. Bissonnette R, Poulin Y, Zhou Y, Tan J, Hong HC, Webster J, et al. Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to severe atopic dermatitis: results from a 12-week, multicentre, randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2012;166(4):853–860. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10775.x

94. Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, Nicodeme E, Bui T, Simmons C, et al. Tapinarof Is a Natural AhR Agonist that Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans. *J Invest Dermatol.* 2017;137(10):2110–2119. doi: 10.1016/j.jid.2017.05.004

95. Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, Wu S, Robbins K, Gallagher K, et al. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):89–98.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.047

96. Paller AS, Stein Gold L, Soung J, Tallman AM, Rubenstein DS, Gooderham M. Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):632–638. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.135

---

### Информация об авторе

---

**Павел Викторович Городничев** — адрес: Россия, 603006, Нижний Новгород, ул. Ковалихинская, д. 49Г; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: [gorpav@icloud.com](mailto:gorpav@icloud.com)

---

### Information about the author

---

**Pavel V. Gorodnichev** — address: 49G Kovalikhinskaya street, 603006 Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: [gorpav@icloud.com](mailto:gorpav@icloud.com)

---

Статья поступила в редакцию: 13.02.2023

Принята к публикации: 14.04.2023

Дата публикации онлайн: 11.05.2023

Submitted: 13.02.2023

Accepted: 14.04.2023

Published online: 11.05.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1400>

## Современный консенсус относительно диагностики и лечения экстрамаммарного рака Педжета

© Емельянова О. О.<sup>1\*</sup>, Зикиряходжаев А. Д.<sup>1,2,3</sup>, Сарибекян Э. К.<sup>1</sup>, Филоненко Е. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>3</sup> Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Экстрамаммарный рак Педжета — медленно растущая кожная внутриэпителиальная аденокарцинома апокринных желез в аногенитальной и подмышечных областях. Заболевание встречается крайне редко, преимущественно у женщин постменопаузального возраста и характеризуется неспецифической клинической картиной, в связи с чем от момента первых клинических признаков до постановки диагноза может пройти 2–10 лет.

Чаще всего поражаются вульва и перианальная зона, при этом клинически заболевание проявляется в виде четко очерченных эритематозных бляшек со вторичными изменениями, такими как шелушение, изъязвление и даже кровотечение.

Дифференциальная диагностика проводится между первичными и вторичными формами экстрамаммарного рака Педжета, кандидозом, контактным дерматитом, болезнью Крона, экземой, эрозивным красным плоским лишаем, гнойным гидраденитом, гистиоцитозом из клеток Лангерханса, склероатрофическим лихеном, псориазом, плоскоклеточной карциномой *in situ*, амеланотической меланомой и грибовидным микозом.

Лечение в основном включает хирургический компонент, также возможно применение фотодинамической терапии, цитостатических агентов, в зависимости от стадии — системной химиотерапии.

**Ключевые слова:** экстрамаммарный рак Педжета; диагностика рака Педжета; патогенез рака Педжета; фотодинамическая терапия

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Для цитирования:** Емельянова О. О., Зикиряходжаев А. Д., Сарибекян Э. К., Филоненко Е. В. Современный консенсус относительно диагностики и лечения экстрамаммарного рака Педжета. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):23–32. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1400>



# The current consensus for the diagnostic and treatment of extramammary Paget's disease

© Olga O. Emelyanova<sup>1\*</sup>, Aziz D. Zikirjahodzhaev<sup>1,2,3</sup>, Erik K. Saribekyan<sup>1</sup>, Elena V. Filonenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> RUDN University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Extramammary Paget's disease is a slow-growing cutaneous intraepithelial adenocarcinoma of the apocrine glands in the anogenital and axillary regions. The disease is extremely rare, affects predominantly postmenopausal women, and has nonspecific clinical characteristics, so that it can take 2–10 years from the first clinical signs to diagnosis.

The vulva and the perianal region are the most affected zones. Extramammary Paget's disease is clinically manifested as well-defined erythematous plaques with secondary changes, such as scaling, ulceration and even bleeding.

Differential diagnosis is made between primary and secondary forms of Extramammary Paget's disease, candidiasis, contact dermatitis, Crohn's disease, eczema, erosive lichen planus, hidradenitis suppurativa, Langerhans cell histiocytosis, sclerosing lichen, psoriasis, squamous cell carcinoma *in situ*, amelanotic melanoma and mycosis fungoide.

Treatment mainly includes the surgical component, as well as the use of photodynamic therapy, cytostatic agents, and, depending on the stage, systemic chemotherapy.

**Keywords:** extramammary Paget's disease; diagnosis of Paget's disease; pathogenesis of Paget's disease; photodynamic therapy

**Conflict of interest:** the author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the author.

**For citation:** Emelyanova OO, Zikirjahodzhaev AD, Saribekyan EK, Filonenko EV. The current consensus for the diagnostic and treatment of extramammary Paget's disease. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(3):23–32. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1400>



■ Экстрамаммарный рак Педжета (ЭРП) является редким заболеванием, представляющим собой медленно растущую кожную интраэпителиальную аденокарциному апокринных желез в аногенитальной и подмышечных областях и проявляющуюся нехарактерной клинической картиной, что создает сложности в постановке диагноза [1]. Заболевание в основном встречается у людей старше 60–80 лет, при этом среди женщин ЭРП чаще встречается в европеоидной расе, а среди мужчин — в азиатской расе [2, 3].

Выделяют первичный рак (тип I), который рассматривается как внутриэпидермальная апокринная карцинома потовых желез, вторичный или «колоректальный» рак (тип II) и урогенитальный рак Педжета (тип III). Заболеваемость низкая: 0,1–2,4 на 1 000 000 жителей в год. Соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составляет 3–4,5:1 [4–6].

К. Ohaga и соавт. в 2016 г. разработали систему стадирования заболевания ЭРП согласно международной номенклатуре TNM [7]. Исходя из результатов, полученных авторами на 301 пациенте, предлагается следующая система стадирования: I стадия, при которой наблюдается размер первичной опухоли T1, но нет распространения в регионарные лимфоузлы и отдаленных метастазов (N0M0); II стадия характеризуется размером первичной опухоли не менее T2 и отсутствием распространения в регионарные лимфоузлы и отдаленных метастазов (N0M0); III стадия предполагает любое значение показателя T, но распространение в регионарные лимфоузлы (N1 в стадии IIIa и N2 в стадии IIIb); при IV стадии может быть любое значение T и N и присутствуют отдаленные метастазы (M1).

### Клиническая картина

ЭРП в основном поражает участки с высокой концентрацией апокринных желез, такие как кожа гениталий, подмышечных впадин и ануса/периаанальной зоны [4, 5, 8]. Чаще всего поражается вульва, на долю которой приходится приблизительно 65% всех случаев ЭРП. 4–17% вульварных ЭРП связаны с симультанным раком соседних органов, пятая доля которых попадает на рак влагалища, других урогенитальных структур, прямой и толстой кишки [8, 9] (рис. 1).

Периаанальная зона — вторая по частоте поражения ЭРП, составляет приблизительно 20% случаев [10]. ЭРП периаанальной зоны связан с раком близлежащих зон (ректальный, тубоовариальный) в 33–86% случаев [11, 12].

Мужские половые органы поражаются ЭРП в 14% случаев, 11% из которых связаны с симультанным раком простаты, яичек и мочевого пузыря [9].

Первичные поражения ЭРП мимикрируют под различные дерматозы, как, например, экзема, псориаз, кандидоз кожных складок или другие кожные микозы. Клинически эти очаги проявляются как четко очерченные эритематозные бляшки с кровоизлияниями и вторичными изменениями, в виде шелушения и изъязвления [13–15] (рис. 2). Следует обратить внимание на то, что ЭРП часто может иметь мультифокальный рост в пределах «клинически здоровых» тканей, что создает определенные сложности при планировании резекции в пределах чистых границ [16].

Очаги ЭРП могут быть совершенно бессимптомными, или, наоборот, сопровождаться зудом, жжением или высокой чувствительностью [17, 18]. В связи



Рис. 1. Экстрамаммарный рак Педжета вульварной зоны  
Fig. 1. Extra-mammary Paget cancer of the vulvar zone



Рис. 2. Экстрамаммарный рак Педжета паховой области в виде очерченной эритематозной бляшки с участками эрозии и мацерации кожи  
Fig. 2. Extra-mammary Paget cancer of the inguinal region in the form of a delineated erythematous plaque with areas of erosion and maceration of the skin

с этими неспецифическими симптомами в клинической практике их чаще принимают за кожные заболевания и пытаются применить кортикостероиды или противогрибковые препараты, которые неэффективны в случае ЭРП [17].



При наличии симптомов и отсутствии эффективности эмпирического лечения следующим диагностическим шагом является биопсия кожи. К сожалению, с момента первых клинических признаков до верификации диагноза проходит в среднем 2–10 лет [19].

Лечебно-диагностический алгоритм, применяемый у пациентов с подозрением на ЭРП, представлен на рис. 3.

### Патогенез

Несмотря на то что при иммуногистохимическом окрашивании клетки Педжета в основном похожи на клетки железистого эпителия, точное происхождение ЭРП до сих пор не выяснено [5, 9].

Согласно одной из распространенных теорий патогенеза ЭРП, клетками-предшественниками этого рака являются так называемые клетки Токера. Последние являются внутриэпителиальными клетками со светлой, бледно окрашенной цитоплазмой, которые были связаны с «молочноподобными железами» (mammary-like glands) в пределах вульвы [20, 21].

По результатам целого ряда гистологических исследований биоптатов при ЭРП было выделено две группы патологий [3]:

- наиболее распространенный тип первичного ЭРП, при котором клетки Педжета имели эпидермальное происхождение и распространялись через эпидермис и придатки, с потенциальной инвазией в дерму на поздней стадии;
- более редкий тип вторичного ЭРП, возникавший в результате внутреннего злокачественного новообразования с эпидермальной инвазией клеток злокачественной аденокарциномы.

При вторичном ЭРП предполагается, что злокачественное новообразование, скорее всего, является результатом эпидермотропного распространения злокачественных клеток другого рака, локализованного в соседних органах [22]. В настоящее время считается, что многие случаи, о которых ранее сообщалось как о сопутствующей карциноме придатков, на самом деле были вызваны нисходящей инвазией клеток Педжета в придатки [3].

### Диагностика ЭРП: Гистологическое исследование

Как было сказано выше, ключевым этапом диагностики ЭРП является биопсия кожного образования. Биоптат далее окрашивается гематоксилином и эозином либо подвергается иммуногистохимическим методам исследования с определением специфических антигенных маркеров заболевания. Клетки Педжета являются крупными, круглыми, атипичными внутриэпителиальными клетками со слабо окрашенной вакуолизированной цитоплазмой (обильное содержание муцина) и выраженными ядрами при окраске гематоксилин-эозином [23, 24].

Дифференциальная диагностика проводится между первичными и вторичными формами ЭРП, кандидозом, контактным дерматитом, болезнью Крона, экземой, эрозивным плоским лишаем, гнойным гидраденитом, гистиоцитозом из клеток Лангерханса, склерозирующим лишаем, псориазом, плоскоклеточной карциномой *in situ*, амеланоцитной меланомой и грибковидным микозом [24–26].

При иммуногистохимическом исследовании тканей биоптата для первичного ЭРП, как правило, обнару-

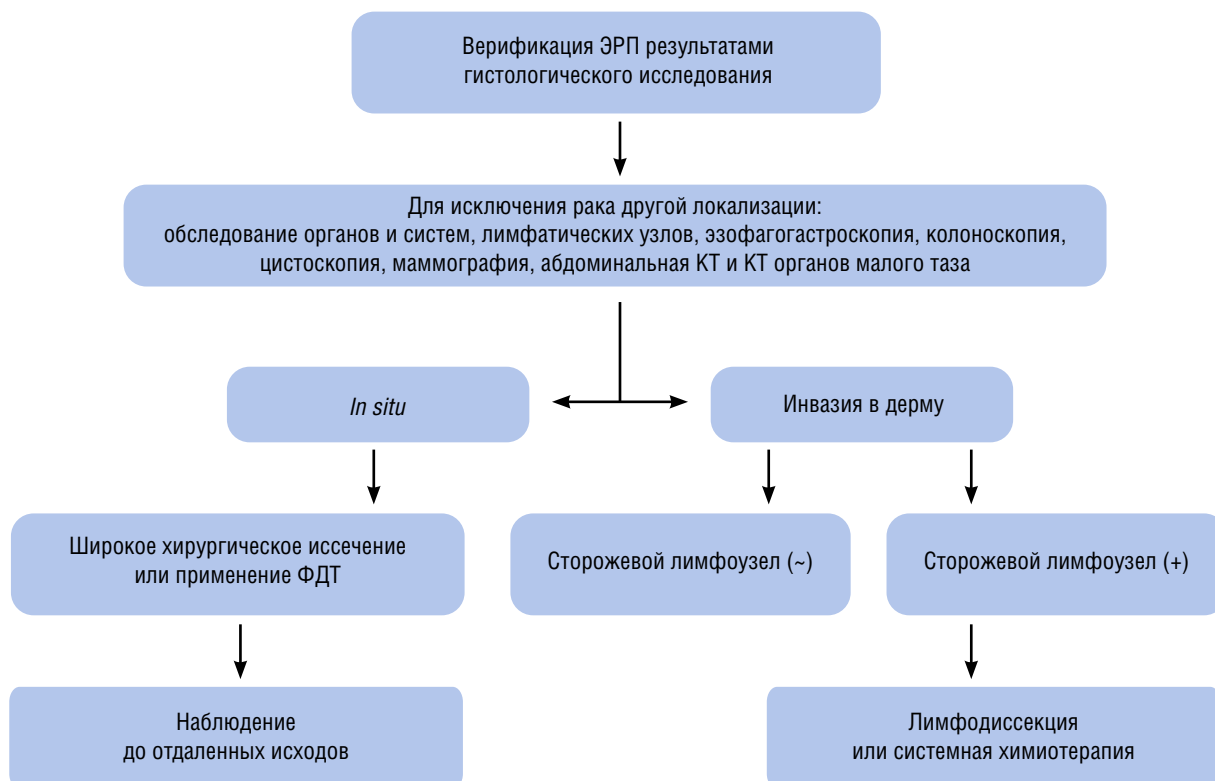


Рис. 3. Диагностический алгоритм ЭРП  
Fig. 3. Diagnostic algorithm of EPD



живается наличие цитокератина-7 (СК7) и отсутствие цитокератина-20 (СК20), в то время как при вторичном ЭРП присутствуют оба этих маркера [27] (табл. 1).

При ЭРП определенной диагностической чувствительностью обладают также раково-эмбриональный антиген (СЕА) и антиген эпителиальной мембраны (ЕМА), которые обнаруживаются как при первичном, так и при вторичном ЭРП [28].

### Диагностика ЭРП: молекулярно-генетическое профилирование

Молекулярно-генетические характеристики ЭРП существенно влияют на прогноз заболевания [27–28]. Основные маркеры, связанные с ЭРП, представлены в сводной табл. 1.

В некоторых молекулярных исследованиях было продемонстрировано, что мутации гена, кодирующего синтез фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В (PIK3CA/Akt1), сопровождаются эпигеномными изменениями, что ведет к потере или к снижению экспрессии Е-кадгерина, что в свою очередь связано с прогрессией первичного ЭРП в инвазивный рак. В активации сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы В (Akt1) определенную роль играет гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER-2/neu), высокий уровень которого коррелирует с инвазией в нижележащие ткани и с метастазированием в лимфоузлы [29]. Помимо этого, также были выявлены мутации в генах MLH1 (mutL homolog 1), MLH3 (mutL homolog 3), MSH2 (mutS homolog 2), MSH6 (mutS homolog 6) и PMS2 (PMS1 homolog 2, mismatch repair system component), которые могут привести к микросателлитной нестабильности. Единичные нуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих структуру репарационного перекрестно-комплементирующего белка 1 (XRCC1, X-ray repair cross-complementing protein 1), сопряжены с более агрессивным течением ЭРП [28].

### Диагностика ЭРП: стратификация риска и наблюдение

У пациентов с диагнозом ЭРП целесообразно проводить стратификацию риска [17]. Если у пациентов с аденокарциномой близлежащих органов все предельно ясно — ЭРП развивается как вторичная карцинома, то относительно первичного ЭРП считается, что он начинается в виде *in situ* карциномы, а далее начинается процесс инвазии в глубокие слои дермы [9]. Следовательно, оценка инвазии опухолевых клеток в дерму является ключевым этапом для планирования адекватного лечения.

В связи с высоким риском рецидива при неинвазивном ЭРП рекомендуется тщательное и частое наблюдение пациентов — 2 раза в год в течение первых трех лет и далее ежегодно, в течение 10 лет. При инвазивном ЭРП или вторичном ЭРП наблюдение за пациентами проводится с еще большей частотой и обязательной биопсией всех подозрительных образований [14].

При инвазивном ЭРП все более популярной становится процедура определения и изучения сторожевых лимфоузлов, которая имеет важное прогностическое значение [17].

### Прогностические факторы

При ЭРП общая 5-летняя выживаемость составляет 94,9%, при наличии локорегионарных метастазов — 84,9% и при отдаленном метастазировании — 52,5%. Некоторые авторы даже отмечают, что общая 5-летняя выживаемость при отдаленных метастазах составляет всего 7% [30].

Прогноз зависит от локализации образования: у пациентов с вагинальным раком более высокий риск смертности по сравнению с пациентами с ЭРП вульвы [17]. К неблагоприятным прогностическим признакам относят пожилой возраст, мужской пол и светлый цвет кожи [30]. Некоторые исследования показали, что пациенты с 2 и более метастазами в лимфатические узлы имели худшие показатели выживаемости по сравнению

Таблица 1. Экспрессия маркеров в зависимости от типа ЭРП при иммуногистохимическом исследовании  
Table 1. Expression of markers depending on the type of EPD during immunohistochemical examination

Название маркера	ЭРП I ТИП	ЭРП II ТИП
СК20	Отрицательный	Положительный
СК7	Положительный	Положительный
Цитокератин-5/6 (СК5/6)	Отрицательный	Положительный
HER-2/neu	Отрицательный/Положительный	Отрицательный/Положительный
S-100	Отрицательный	Отрицательный
HMB-45	Отрицательный	Отрицательный
MART	Отрицательный	Отрицательный
CEA	Положительный	Положительный
EMA	Положительный	Положительный
GCDFP	Положительный	Отрицательный
MUC1	Положительный	Не выяснено
MUC5AC	Положительный	Не выяснено

с теми, у которых был поражен всего один лимфатический узел [31]. Также было обнаружено, что пациенты без метастазов в лимфатические узлы, но с толщиной опухоли более 4 мм имели худшую выживаемость [30].

Роль биопсии сторожевого лимфатического узла при ЭРП до сих пор неясна. В одном из ретроспективных исследований метастазы в сторожевом лимфоузле были обнаружены у 107 из 151 пациента с лимфаденопатией. При этом 15% пациентов без лимфаденопатии имели положительный сторожевой лимфатический узел по сравнению с 80% пациентов с лимфаденопатией. Статус сторожевых лимфоузлов не оказывал влияния на общую выживаемость пациентов [30].

### Лечение

Из-за низкой заболеваемости и отсутствия рандомизированных контролируемых исследований данные, касающиеся лечения ЭРП, основаны преимущественно на частных наблюдениях. Хотя до сих пор не разработана единая стратегия лечения, в большинстве случаев применяется хирургический метод.

Классическое хирургическое широкое иссечение в пределах здоровых границ постепенно уступает место микрографической хирургии Мос, при которой внутриоперационно исследуются границы иссечения до достижения «чистых» от опухоли границ [32, 33].

### Широкое иссечение

Несмотря на выбор метода лечения — расширенное иссечение, широкое иссечение или хирургия Мос, в литературе отмечается высокая частота рецидивов (30–60%) [33], что в основном связано с микроскопическим распространением опухолевых клеток за пределы макроскопических границ очага и мультифокальным ростом. При обычном широком иссечении удаляется большой объем тканей, в связи с чем часто возникает необходимость закрытия раневого дефекта с помощью комплексных реконструктивных операций, что снижает риск рецидива, но повышает риски послеоперационных осложнений и неудовлетворенность эстетическим результатом [33].

При этом в литературе нет единого мнения относительно границ «широкого иссечения» при ЭРП [34]. Часть авторов считают достаточным отступ на 1 см [35], другие настаивают, что необходим отступ как минимум на 3–5 см от видимых границ опухоли [36].

Систематический обзор согласно критериям Кокрейна продемонстрировал, что размеры «чистых границ» не влияют на частоту рецидивирования [37]. С другой стороны, только в 57% рассмотренных исследований проводилось внутриоперационное исследование границ иссечения. В результате авторы обзора пришли к выводу, что не существует доказательной базы для составления рекомендаций относительно хирургических вмешательств при ЭРП [37].

### Микрографическая операция Мооса (МММ)

При МММ проводится 100%-я оценка границ иссечения, при котором удаётся иссечь только пораженные ткани и уменьшить частоту рецидивирования [38]. Во время данной операции за один раз удаляется один слой ткани вокруг видимой опухоли и проверяется под микроскопом на наличие раковых клеток. Для этого выполняется интраоперационное гистологическое исследование свежзамороженных секций, которое по-

зволяет исследовать края с точностью до менее 0,1 мм [38]. Процесс повторяется до тех пор, пока не будет удалена вся атипичная ткань. При этом виде операции удаляется как можно меньше нормальной ткани [39]. Когортное исследование, проведенное S.J. Kim и соавт., продемонстрировало частоту рецидивирования 11% после МММ по сравнению с 31% после широкого иссечения [40].

В связи с низкой распространенностью ЭРП доказать эффективность МММ крайне сложно [33]. Частота рецидивов при использовании МММ остается на существенном уровне, что, возможно, также связано с мультифокальным ростом заболевания и сложностью микроскопического распознавания ЭРП. Одним из возможных путей улучшения внутриоперационной диагностики являются более тонкие секции, качественное окрашивание и применение интраоперационного иммуноокрашивания на такие маркеры, как цитокератин 7 (СК7) [25] и раково-эмбриональный антиген (СЕА) [41].

Применение МММ для лечения больших по объему очагов ЭРП нецелесообразно в плане расхода временных и других ресурсов, поэтому для подобных случаев разработана модифицированная МММ. Так называемая периферическая модификация МММ включает иссечение центральной части с опухолью до верхней половины подкожно-жирового слоя с применением МММ для определения периферических краев [42].

Для повышения эффективности хирургической резекции J.N. Ye и соавт. предложили местное применение 5-фторурациловой мази перед хирургическим лечением для подавления субклинических очагов, локализованных в отдаленности от первичного очага, чтобы увеличить шансы на полное излечение. Было показано, что периодическое применение 5-фторурацила после лечения для профилактики ранних или субклинических рецидивов является многообещающим методом [43].

### Лимфаденэктомия при ЭРП

Эффективность регионарной лимфаденэктомии у пациентов с инвазивным ЭРП является спорной [17]. A. Tsutsumida и соавт. предлагают лимфаденэктомию для пациентов с любым из следующих признаков: наличие лимфаденопатии, метастазирование в лимфоузлы, опухоли, проникающие глубже сетчатой дермы [44]. Во всех остальных случаях отсутствуют убедительные данные об эффективности регионарной лимфаденэктомии при отсутствии клинических признаков метастазирования. У пациентов с инвазивным ЭРП после хирургического лечения рекомендуется тщательное клиническое наблюдение вместо лимфаденэктомии [17].

### Фотодинамическая терапия

Консервативные методы лечения подходят для пациентов, которым противопоказаны хирургические методы лечения в связи с сопутствующими заболеваниями или пожилым возрастом, высоким риском наркоза и послеоперационных осложнений, множеством очагов, а также в случае отказа пациента от операции [44].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) успешно применяется для лечения поверхностных эпидермальных новообразований, таких как актинический кератоз и поверхностные базалиомы, в том числе для ЭРП *in situ*. ФДТ также применяют в сочетании с хирургическим лечением для лечения инвазивного ЭРП [17].

ФДТ является менее инвазивным лечением, помогает вылечить очаги во время единой сессии и потенциально захватывает клинически сомнительные очаги [45].

С точки зрения доказательной медицины эффективность ФДТ при лечении ЭРП неубедительна. Все же отдельные исследования на данную тему демонстрируют эффективность данного метода лечения. Одно из недавних исследований показало, что при ФДТ неинвазивного ЭРП в 78% (7 из 9 очагов) были достигнуты полный ответ и безрецидивный период от 12 до 96 месяцев [46].

### Местная лекарственная терапия

Для лечения ЭРП в качестве местных агентов чаще всего используются мази и кремы на основе 5-фторурацила, блеомицина и имиквимод.

Мази, содержащие 5-фторурацил и блеомицин, продемонстрировали посредственную эффективность в клинических исследованиях, в которых пациенты также отмечали серьезные побочные эффекты, в том числе сильную боль, избыточное шелушение кожи и аллергические реакции [17].

Некоторые клинические исследования продемонстрировали, что у пациентов на фоне местного лечения 5-фторурацилсодержащими препаратами наблюдается клиническое улучшение, но последующее гистологическое исследование биоптатов кожи показывает сохранение патологического процесса [47]. При этом исследования показывают, что применение 5-фторурациловой мази в сочетании с хирургическим лечением является эффективной комбинацией [44].

Интересными представляются данные M. Sawada и соавт., которые показали эффективность использования 5% крема имиквимод в качестве средства для местного лечения ЭРП [48]. Однако в этом же исследовании у препарата наблюдались побочные эффекты в виде местного раздражения, которые устранялись временной отменой лечения.

### Лучевая терапия

Лучевая терапия как первичная, так и адъювантная, является потенциально перспективным вариантом лечения ЭРП с частотой ответа в диапазоне от 62 до 100% [49]. Как и в случае с другими методами лечения при ЭРП, относительно эффективности лучевой терапии отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие ее с хирургическим иссечением, также отсутствуют исследования с применением различных режимов радиотерапии (включая дистанционную терапию, интрацистиальную брахитерапию и плезиотерапию) [17].

M. Tolia и соавт. опубликовали Кокрановский обзор клинических испытаний, в которых применялась лучевая терапия у пациентов с ЭРП в диапазоне доз 49–63 Гр [50]. Согласно заключению авторов лучевая терапия может применяться у пожилых пациентов и/или при наличии медицинских противопоказаний, а также может быть рассмотрена при наличии факторов риска, связанных с локальным рецидивом, и при неоперабельном местно-регионарном рецидиве. M. Nata и соавт. приводят данные о 22 пациентах с ЭРП, у которых была применена дистанционная лучевая терапия с общей дозой облучения от 59,4 до 70,2 Гр и сроком наблюдения от 0,6 до 11 лет [51]. У 13 из 22 пациентов наблюда-

ся рецидив в сроки от 3 до 43 месяцев после лучевой терапии, из них у 3 было местное прогрессирование в пределах поля облучения, а у 10 развились метастазы в лимфатических узлах или отдаленные метастазы за пределами поля облучения.

С другой стороны, лучевая терапия часто сопровождается кожными осложнениями, а хирургическое лечение рецидивов у пациентов, ранее уже перенесших лучевую терапию, сопровождается нарушением заживления [50].

### Системная химиотерапия

При прогрессирующем ЭРП с отдаленными метастазами большинство методов лечения основаны только на отдельных сообщениях о клинических случаях.

Данные о результатах применения химиотерапии в виде монотерапии при диссеминированном метастатическом ЭРП были неутешительными. Однако некоторые исследователи доказали эффективность применения комбинированной химиотерапии [52, 53].

K. Oashi и соавт. опубликовали результаты эффективного применения комбинированной химиотерапии (эпирубицин, митомицин С, винкристин, карбоплатин, 5-фторурацил) у 7 пациентов с метастатическим ЭРП [54]. У пациентов медиана общей выживаемости составила 9,4 месяца, выживаемости без прогрессирования — 6,6 месяца, а показатель годичной выживаемости наблюдался у 43% пациентов.

В исследовании H. Cai и соавт. отмечено, что при применении интермитентной комбинированной химиотерапии доцетакселом и цисплатином у 8 пациентов с метастатическим ЭРП частота общей 5-летней выживаемости составила 87,5% [55].

### Лазерное лечение

Ряд исследователей отмечают лазерную деструкцию при ЭРП в качестве перспективного метода для изучения [56–58]. Однако, несмотря на методические преимущества и простоту в выполнении, достоверных различий по частоте рецидивов/осложнений и общей выживаемости для лазерного лечения, в сравнении с традиционным хирургическим методом, не было отмечено [56]. Кроме того, использование лазерной деструкции в виде монотерапии показало более частое развитие рецидивов ЭРП (67%) по сравнению с комбинацией с широким иссечением (33%) [58].

### Другие методы лечения

В литературе о лечении ЭРП имеются данные о возможности использования в качестве альтернативы хирургическому методу ингибиторов фактора роста эпидермиса 2 (HER-2/neu) [59, 60], а также описание позитивных клинических случаев применения антагонистов стероидных гормонов [61] и эстрогенных рецепторов [62].

Важно отметить, что полученные недавно данные о потенциально хорошей эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек (Ипилимумаба и Ниволумаба) представляются многообещающими для дальнейшего изучения возможностей применения этих препаратов при метастазирующей форме ЭРП [63, 64].

### Заключение

Экстрамаммарный рак Педжета является относительно редким заболеванием с недостаточно изу-

ченным патогенезом. Именно поэтому очень сложно исследовать эффективность того или иного метода лечения или разработать единые протоколы на основании контролируемых рандомизированных исследований. Диагностика заболевания должна основываться на гистопатологическом исследовании и цитогенетическом анализе. Важной составляющей лечебных мероприятий является мониторинг рецидивов заболевания, которые возникают с высокой

частотой, в связи с чем появляется необходимость повторных курсов лечения и комбинирования различных методов лечения, с учетом их возможных побочных эффектов. Самыми важными прогностическими факторами при ЭРП являются уровень инвазии и степень поражения лимфоузлов. Для метастатического заболевания до настоящего момента не предложены эффективные методы лечения, что требует дальнейшего изучения данной темы. ■

## Литература/References

1. Simonds RM, Segal RJ, Sharma A. Extramammary Paget's disease: a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2019;58(8):871–879. doi: 10.1111/ijd.14328
2. O'Kelly F, Lunden D, Hegarty PK. Extramammary Paget's disease. In: Pagliaro L, editor. *Rare Genitourinary Tumors*. Vol. 44. Cham: Springer International Publishing; 2016. P. 379.
3. Morris CR, Hurst EA. Extramammary Paget Disease: A Review of the Literature—Part I: History, Epidemiology, Pathogenesis, Presentation, Histopathology, and Diagnostic Work-up. *Dermatol Surg*. 2020;46(2):151–158. doi: 10.1097/DSS.0000000000002064
4. St Claire K, Hoover A, Ashack K, Khachemoune A. Extramammary Paget disease. *Dermatol Online J*. 2019;25(4):13030/qt7qg8g292.
5. Lam C, Funaro D. Extramammary Paget's disease: Summary of current knowledge. *Dermatol Clin*. 2010;28(4):807–826. doi: 10.1016/j.det.2010.08.002
6. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG*. 2005;112(3):273–279. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00438.x
7. Ohara K, Fujisawa Y, Yoshino K, Kiyohara Y, Kadono T, Murata Y, et al. A proposal for a TNM staging system for extramammary Paget disease: Retrospective analysis of 301 patients with invasive primary tumors. *J Dermatol Sci*. 2016;83(3):234–239. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.06.004
8. Konstantinova AM, Kazakov DV. Extramammary Paget disease of the vulva. *Semin Diagn Pathol*. 2021;38(1):50687. doi: 10.1053/j.semdp.2020.09.007
9. Kibbi N, Owen JL, Worley B, Wang JX, Harikumar V, Downing MB, et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Extramammary Paget Disease. *JAMA Oncol*. 2022;8(4):618–628. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.7148
10. Wang YC, Li AF, Yang SH, Ma HH, Liang WY. Perianal Paget's Disease: The 17-Year-Experience of a Single Institution in Taiwan. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:2603279. doi: 10.1155/2019/2603279
11. Guidi GJ, Pinto de Sousa J, Marques R, Ferreira C. Perianal Paget's disease: one century later and still a challenge. *BMJ Case Rep*. 2021;14(2):e240435. doi: 10.1136/bcr-2020-240435
12. Cassol OS, Pastorello J, de Oliveira B, Montagna S, Pietrobello VL. Perianal Paget's disease. *J Coloproctol*. 2019;39(3):262–264. doi: 10.1016/j.jcol.2019.05.011
13. Merritt BG, Degeys CA, Brodland DG. Extramammary Paget Disease. *Dermatol Clin*. 2019;37(3):261–267. doi: 10.1016/j.det.2019.02.002
14. Ishizuki S, Nakamura Y. Extramammary Paget's Disease: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment with Focus on Recent Developments. *Curr Oncol*. 2021;28(4):2969–2986. doi: 10.3390/currenol28040260
15. Damavandy AA, Terushkin V, Zitelli JA, Brodland DG, Miller CJ, Etzkorn JR, et al. Intraoperative Immunostaining for Cytokeratin-7 During Mohs Micrographic Surgery Demonstrates Low Local Recurrence Rates in Extramammary Paget's Disease. *Dermatol Surg*. 2018;44(3):354–364. doi: 10.1097/DSS.0000000000001355
16. Adashek JJ, Leonard A, Nealon SW, Krishnan A, Mosiello GC, Dhillon J, et al. Extramammary Paget's disease: what do we know and how do we treat? *Can J Urol*. 2019;26(6):10012–10021.
17. Morris CR, Hurst EA. Extramammary Paget's Disease: A Review of the Literature. Part II: Treatment and Prognosis. *Dermatol Surg*. 2020;46(3):305–311. doi: 10.1097/DSS.0000000000002240
18. Wollina U, Goldman A, Bieneck A, Abdel-Naser MB, Petersen S. Surgical Treatment for Extramammary Paget's Disease. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(6):27. doi: 10.1007/s11864-018-0545-x
19. Padrnos L, Karlin N, Halfdanarson TR. Mayo Clinic Cancer Center Experience of Metastatic Extramammary Paget Disease 1998–2012. *Rare Tumors*. 2016;8(4):6804. doi: 10.4081/rt.2016.6804
20. Willman JH, Golitz LE, Fitzpatrick JE. Vulvar clear cells of Toker: precursors of extramammary Paget's disease. *Am J Dermatopathol*. 2005;27(3):185–188. doi: 10.1097/01.dad.0000158291.20440.13
21. Belousova IE, Kazakov DV, Michal M, Suster S. Vulvar toker cells: the long-awaited missing link: a proposal for an origin-based histogenetic classification of extramammary paget disease. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(1):84–86. doi: 10.1097/01.dad.0000194052.65695.f1
22. Kajtezovic S, Walker AR, Hjalmarsson B, Bell SG, Everett E, Wong C. Management of secondary Paget's disease of the vulva associated with transitional cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(7):1697–1702. doi: 10.1007/s00432-022-04007-z
23. Preti M, Micheletti L, Borella F, Cosma S, Marrazzo A, Gallio N, et al. Vulvar Paget's disease and stromal invasion: Clinico-pathological features and survival outcomes. *Surg Oncol*. 2021;38:101581. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101581
24. Nitecki R, Davis M, Watkins JC, Wu YE, Vitonis AF, Muto MG, et al. Extramammary Paget Disease of the Vulva: A Case Series Examining Treatment, Recurrence, and Malignant Transformation. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(3):632–638. doi: 10.1097/IGC.0000000000001189
25. Urano-Takaoka M, Sumida H, Miyagawa T, Awaji K, Nagai K, Omatsu J, et al. Serum Cytokeratin 18 as a Metastatic and Therapeutic Marker for Extramammary Paget's Disease. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00636. doi: 10.2340/actadv.v101.866
26. Kozera EK, Kossard S, Frew JW. Extramammary Paget's disease: Harbinger of internal malignancy. *Aust J Gen Pract*. 2022;51(5):351–352. doi: 10.31128/AJGP-05-21-5981
27. Kang Z, Xu F, Zhang QA, Wu Z, Zhang X, Xu J, et al. Oncogenic mutations in extramammary Paget's disease and their clinical relevance. *Int J Cancer*. 2013;132(4):824–831. doi: 10.1002/ijc.27738
28. Gatalica Z, Vranic S, Krušlin B, Poorman K, Stafford P, Kacerovska D, et al. Comparison of the biomarkers for targeted therapies in primary extra-mammary and mammary Paget's disease. *Cancer Med*. 2020;9(4):1441–1450. doi: 10.1002/cam4.2820
29. Angelico G, Santoro A, Inzani F, Straccia P, Arciuolo D, Mulè A, et al. Hormonal Environment and HER2 Status in Extra-Mammary Paget's Disease (eMPD): A Systematic Literature Review and Meta-Analysis



- with Clinical Considerations. *Diagnostics* (Basel). 2020;10(12):1040. doi: 10.3390/diagnostics10121040
30. Ito T, Kaku-Ito Y, Furue M. The diagnosis and management of extramammary Paget's disease. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(6):543–553. doi: 10.1080/14737140.2018.1457955
31. Weston GK, Murphy MJ. Aberrant Melan-A Expression in Extramammary Paget Disease. *Am J Dermatopathol*. 2021;43(11):845–846. doi: 10.1097/DAD.0000000000001943
32. Zhao Y, Gong X, Li N, Zhu Q, Yu D, Jin X. Primary extramammary Paget's disease: a clinicopathological study of 28 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019;12(9):3426–3432.
33. Hatta N, Yamada M, Hirano T, Fujimoto A, Morita R. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br J Dermatol*. 2008;158(2):313–318. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08314.x
34. van Delft LCJ, Nelemans PJ, van Loo E, Abdul Hamid M, Kelleners-Smeets NWJ. The illusion of conventional histological resection margin control. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1240–1241. doi: 10.1111/bjd.17510
35. Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*. 2000;142(1):59–65. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03242.x
36. Wang Z, Lu M, Dong GQ, Jiang YQ, Lin MS, Cai ZK, et al. Penile and scrotal Paget's disease: 130 Chinese patients with long-term follow-up. *BJU Int*. 2008;102(4):485–488. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07575.x
37. Edey KA, Allan E, Murdoch JB, Cooper S, Bryant A. Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD009245. doi: 10.1002/14651858.CD009245.pub3
38. Lam C, Funaro D. Extramammary Paget's disease: Summary of current knowledge. *Dermatol Clin*. 2010;28(4):807–826. doi: 10.1016/j.det.2010.08.002
39. Bae JM, Choi YY, Kim H, Oh BH, Roh MR, Nam K, et al. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):632–637. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.960
40. Kim SJ, Thompson AK, Zubair AS, Otley CC, Arpey CJ, Baum CL, et al. Surgical Treatment and Outcomes of Patients With Extramammary Paget Disease: A Cohort Study. *Dermatol Surg*. 2017;43(5):708–714. doi: 10.1097/DSS.0000000000001051
41. Sroa N, Campbell S, Ravitskiy L. Immunohistochemistry in mohs micrographic surgery: a review of the literature. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009;2(7):37–42.
42. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(5):767–773. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.004
43. Ye JN, Rhew DC, Yip F, Edelstein L. Extramammary Paget's disease resistant to surgery and imiquimod monotherapy but responsive to imiquimod combination topical chemotherapy with 5-fluorouracil and retinoic acid: a case report. *Cutis*. 2006;77(4):245–250.
44. Tsutsumida A, Yamamoto Y, Minakawa H, Yoshida T, Kokubu I, Sugihara T. Indications for lymph node dissection in the treatment of extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg*. 2003;29(1):21–24. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29001.x
45. Filonenko EV. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010–2020. *Biomedical Photonics*. 2021;10(4):4–22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-4-22
46. Filonenko EV, Grigoryevykh NI, Ivanova-Radkevich VI. Photodynamic therapy for facial skin cancer developed in the zone of previous radiotherapy (clinical case). *Biomedical Photonics*. 2021;10(2):42–50. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-42-50
47. Stasenko M, Jayakumar G, Cowan R, Broach V, Chi DS, Rossi A, et al. Genomic Alterations as Potential Therapeutic Targets in Extramammary Paget's Disease of the Vulva. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:PO.20.00073. doi: 10.1200/PO.20.00073
48. Sawada M, Kato J, Yamashita T, Yoneta A, Hida T, Horimoto K, et al. Imiquimod 5% cream as a therapeutic option for extramammary Paget's disease. *J Dermatol*. 2018;45(2):216–219. doi: 10.1111/1346-8138.14117
49. Tagliaferri L, Casà C, Macchia G, Pesce A, Garganese G, Gui B, et al. The Role of Radiotherapy in Extramammary Paget Disease: A Systematic Review. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):829–839. doi: 10.1097/IGC.0000000000001237
50. Tolia M, Tsoukalas N, Sofoudis C, Giaginis C, Spyropoulou D, Kardamakis D, et al. Primary extramammary invasive Paget's vulvar disease: what is the standard, what are the challenges and what is the future for radiotherapy? *BMC Cancer*. 2016;16:563. doi: 10.1186/s12885-016-2622-5
51. Hata M, Omura M, Koike I, Wada H, Miyagi E, Tayama Y, et al. Role of radiotherapy as curative treatment of extramammary Paget's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):47–54. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.073
52. Hirai I, Tanese K, Nakamura Y, Ishii M, Kawakami Y, Funakoshi T. Combination Cisplatin-Epirubicin-Paclitaxel Therapy for Metastatic Extramammary Paget's Disease. *Oncologist*. 2019;24(6):e394–e396. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0856
53. Nakamura K, Nakamura M, Kato H, Morita A. Low-dose 5-fluorouracil/cisplatin therapy as conversion chemotherapy for advanced extramammary Paget's disease. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(4):287–288. doi: 10.1002/kjm2.12168
54. Oashi K, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanaka R, Omata W, Yamamoto Y, et al. Combination chemotherapy for metastatic extramammary Paget disease. *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1354–1357. doi: 10.1111/bjd.12788
55. Cai H, Xu W, Yu B, Li X, Zhu L, Xu Z, et al. Docetaxel Combined With Cisplatin for Metastatic Extramammary Paget Disease. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(4):e899–e901. doi: 10.1016/j.clgc.2018.03.004
56. Ziyao L, Deyong Y, Xiangyu C, Huafeng Z, Hafeez A, Jianbo W, et al. Clinical research of holmium laser therapy in extramammary Paget's disease. *Laser Med Sci*. 2014;29(6):1907–1912. doi: 10.1007/s10103-014-1599-z
57. Choi JB, Yoon ES, Yoon DK, Kim DS, Kim JJ, Cho JH. Failure of carbon dioxide laser treatment in three patients with penoscrotal extramammary Paget's disease. *BJU Int*. 2001;88(3):297–298. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02326.x
58. Louis-Sylvestre C, Haddad B, Paniel BJ. Paget's disease of the vulva: results of different conservative treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;99(2):253–255. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00394-3
59. Bartoletti M, Mazzeo R, De Scordilli M, Del Fabro A, Vitale MG, Bortol L, et al. Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) is a potential therapeutic target in extramammary Paget's disease of the vulva. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2020;30(11):1672–1677. doi: 10.1136/ijgc-2020-001771
60. Karam A, Berek JS, Stenson A, Rao J, Dorigo O. HER-2/neu targeting for recurrent vulvar Paget's disease A case report and literature review. *Gynecol Oncol*. 2008;111(3):568–571. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.12.014
61. Yoneyama K, Kamada N, Kinoshita K, Kawashima T, Otani M, Endo H, et al. Androgen-deprivation regimen for multiple bone metastases of extramammary Paget disease. *Br J Dermatol*. 2005;153(4):853–855. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06865.x
62. Iijima M, Uhara H, Ide Y, Sakai S, Onuma H, Muto M, et al. Estrogen-receptor-alpha-positive extramammary Paget's disease treated with hormonal therapy. *Dermatology*. 2006;213(2):144–146. doi: 10.1159/000093854
63. Guercio BJ, Iyer G, Kidwai WZ, Lacouture ME, Ghafoor S, Rossi AM, et al. Treatment of Metastatic Extramammary Paget Disease with Combination Ipilimumab and Nivolumab: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2021;14(1):430–438. doi: 10.1159/000514345
64. Borella F, Preti M, Bertero L, Collemi G, Castellano I, Cassoni P, et al. Is There a Place for Immune Checkpoint Inhibitors in Vulvar Neoplasms? A State of the Art Review. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):190. doi: 10.3390/ijms22010190

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи — О. О. Емельянова, А. Д. Зикиряходжаев, Э. К. Сарибекян, Е. В. Филоненко; сбор и обработка материала — О. О. Емельянова, А. Д. Зикиряходжаев, Э. К. Сарибекян, Е. В. Филоненко; написание текста — О. О. Емельянова, А. Д. Зикиряходжаев, Э. К. Сарибекян, Е. В. Филоненко; редактирование — О. О. Емельянова.

**Authors' participation:** all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Olga O. Emelyanova, Aziz D. Zikirjahodzhaev, Erik K. Saribekyan, Elena V. Filonenko; collection and processing of material — Olga O. Emelyanova, Aziz D. Zikirjahodzhaev, Erik K. Saribekyan, Elena V. Filonenko. Text writing — Olga O. Emelyanova, Aziz D. Zikirjahodzhaev, Erik K. Saribekyan, Elena V. Filonenko; editing — Olga O. Emelyanova.

### Информация об авторах

**\*Емельянова Ольга Олеговна** — адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>; e-mail: [yemelyanova-olya@list.ru](mailto:yemelyanova-olya@list.ru)

**Зикиряходжаев Азиз Дильшодович** — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>; eLibrary SPIN: 8421-0364; e-mail: [azizz@mail.ru](mailto:azizz@mail.ru)

**Сарибекян Эрик Карлович** — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0827-7998>; eLibrary SPIN: 3491-0586; e-mail: [mammolog3@yandex.ru](mailto:mammolog3@yandex.ru)

**Филоненко Елена Вячеславовна** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8506-7455>; eLibrary SPIN: 6868-9605; e-mail: [derkul23@yandex.ru](mailto:derkul23@yandex.ru)

### Information about the authors

**\*Olga O. Emelyanova** — адрес: 2nd Botkinsky proezd, 3, 125284 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>; e-mail: [yemelyanova-olya@list.ru](mailto:yemelyanova-olya@list.ru)

**Aziz D. Zikirjahodzhaev** — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>; eLibrary SPIN: 8421-0364; e-mail: [azizz@mail.ru](mailto:azizz@mail.ru)

**Erik K. Saribekyan** — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0827-7998>; eLibrary SPIN: 3491-0586; e-mail: [mammolog3@yandex.ru](mailto:mammolog3@yandex.ru)

**Elena V. Filonenko** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8506-7455>; eLibrary SPIN: 6868-9605; e-mail: [derkul23@yandex.ru](mailto:derkul23@yandex.ru)

Статья поступила в редакцию: 31.10.2022

Принята к публикации: 14.04.2023

Дата публикации онлайн: 11.05.2023

Submitted: 31.10.2022

Accepted: 14.04.2023

Published online: 11.05.2023



<https://doi.org/10.25208/vdv1409>

# Parietal and occipital hair loss patterns in initial stages of androgenetic alopecia in men

© Kondrakhina I.N.<sup>1\*</sup>, Verbenko D.A.<sup>1</sup>, Zatevalov A.M.<sup>2</sup>, Deryabin D.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Research Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

**Background.** The initial stages of androgenetic alopecia in men are characterized by a variety of clinical manifestations in the parietal or occipital scalp regions. However, the differences in the pathogenesis of hair loss patterns are not well understood; no selective treatment has been developed.

**Objectives.** To assess the trichological characteristics of patients with initial stages of androgenetic alopecia, identify the genetic and non-genetic factors being responsible for hair loss in different scalp regions, and assess patients' response to conservative therapy.

**Materials and Methods.** Trichograms were photodocumented using an AramoSG microcamera (Republic of Korea). The genetic factor was analyzed by minisequencing of single nucleotide polymorphisms rs929626, rs5919324, rs1998076, rs12565727, and rs756853. The study of non-genetic factors involved assessment of the hormonal status (total and free testosterone, dihydrotestosterone, 17OH-progesterone, dehydroepiandrostenone, and SHBG) and blood contents of trace elements (Mg, Ca, Zn, Cu, Se, Fe) and vitamins (B12, D, E, folic acid). Conservative treatment consisted of topical application of 5% minoxidil (twice daily, 4 months) and personalized correction of micronutrient deficiencies.

**Results.** The study involved 47 males with initial stages of androgenetic alopecia. Their trichological examination showed two patterns consisting in a predominant decrease in hair density and diameter in the parietal and occipital scalp regions, which were the criteria for patient allocation into subgroups. Intergroup comparison revealed similar genetic risk, while hormonal parameters (increased dihydrotestosterone levels and decreased free testosterone) characterized the subgroup with the parietal hair loss pattern. Multiple deficiency of Zn, Cu, Se and vitamins B12, D, and folic acid was also detected in all the patients. Subsequent conservative treatment had a positive effect in patients with the parietal hair loss pattern, while no significant response was observed in patients with the occipital pattern.

**Conclusions.** The study develops ideas about differences between the androgen-dependent parietal and androgen-independent occipital hair loss patterns in the initial stages of androgenetic alopecia, requiring different approaches to their conservative therapy.

**Keywords:** androgenetic alopecia, hair loss patterns, pathogenesis, conservative therapy

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**Acknowledgment:** the authors thank the patients and healthy volunteers who gave informed consent to participate in the study.

For citation: Kondrakhina IN, Verbenko DA, Zatevalov AM, Deryabin DG. Parietal and occipital hair loss patterns in initial stages of androgenetic alopecia in men. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(3):33–43. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1409>



<https://doi.org/10.25208/vdv1409>

## Париетальный и окципитальный паттерны утраты волос при ранних стадиях андрогенной алопеции у мужчин

© Кондрахина И. Н.<sup>1\*</sup>, Вербенко Д. А.<sup>1</sup>, Затевалов А. М.<sup>2</sup>, Дерябин Д. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, Москва, Россия

**Обоснование.** Ранние стадии андрогенной алопеции характеризуются разнообразием вариантов течения, неравномерно затрагивающих париетальную или окципитальную области кожи головы. Однако различия в патогенезе данных состояний изучены недостаточно, а протоколы их терапии не обоснованы.

**Цель исследования.** Анализ трихологических характеристик пациентов с ранними стадиями андрогенной алопеции с идентификацией генетических и негенетических факторов, определяющих утрату волос в париетальной и окципитальной зонах скальпа, а также выраженность отклика на консервативную терапию данного заболевания.

**Методы.** Характеристики трихограмм проанализированы с использованием микрокамеры Aramo SG (Республика Корея). Роль генетического фактора оценена на основе однонуклеотидных полиморфизмов rs929626, rs5919324, rs1998076, rs12565727, rs756853. Исследование негенетических факторов включало показатели гормонального фона (общий и свободный тестостерон, дигидротестостерон, 17ОН-прогестерон, дегидроэпиандростенон, ГСПГ), а также содержание в плазме крови микроэлементов (Mg, Ca, Zn, Cu, Se, Fe) и витаминов (B12, D, E, фолиевой кислоты). Использованный вариант консервативной терапии предусматривал местное применение 5% раствора миноксидила (2 раза в день в течение 4 месяцев), дополняемое персонализированной коррекцией выявленных микронутриентных дефицитов.

**Результаты.** В исследование включены 47 пациентов с ранними стадиями андрогенной алопеции. Их трихологическое обследование показало два варианта течения данного заболевания, заключающиеся в неравномерном уменьшении плотности и диаметра волос в париетальной и окципитальной зонах скальпа, что явилось обоснованием для формирования соответствующих подгрупп. Сравнительный анализ в подгруппах показал сходный уровень генетического риска, в то время как параметры гормонального фона (повышенный уровень дигидротестостерона при снижении свободного тестостерона) статистически значимо выделяли пациентов с париетальным паттерном утраты волос. На этом фоне множественные дефициты Zn, Cu, Se и витаминов B12, D, фолиевой кислоты были характерны для всех пациентов с ранними стадиями андрогенной алопеции. Последующая консервативная терапия позволила достичь выраженного клинического эффекта у пациентов с париетальным паттерном утраты волос, в то время как пациенты с окципитальным паттерном не демонстрировали значимого улучшения параметров трихограмм.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования формируют представления об андроген-зависимом париетальном и андроген-независимом окципитальном паттернах утраты волос при ранних стадиях андрогенной алопеции, требующих разных терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** андрогенная алопеция; паттерны утраты волос; патогенез; консервативная терапия

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Выражение признательности:** авторы выражают искреннюю благодарность пациентам и здоровым добровольцам, принявшим участие в проведении исследования.

**Для цитирования:** Кондрахина И. Н., Вербенко Д. А., Затевалов А. М., Дерябин Д. Г. Париетальный и окципитальный паттерны утраты волос при ранних стадиях андрогенной алопеции у мужчин. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):33–43. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1409>



## Background

Androgenetic alopecia (ICD-10 code L64) is the most common type of pathological hair loss [1], whereas alopecia areata, cicatricial alopecia, and other types of alopecia are much rarer in modern clinical practice. This disease is characterized by well-discernible stages of progressive hair loss, which is represented in most of the proposed classification systems, the Hamilton–Norwood scale being the most popular one [2]. Early stages (I–IV) of androgenetic alopecia are characterized by a broad variety of hair loss patterns in different scalp regions, which should be regarded as specific types of the disease preferentially affecting the parietal or occipital regions [3]. The current position on importance of biophysical and physiological parameters in these scalp regions, which are considered to be androgen-dependent and androgen-independent, are another argument in favor of analyzing these patterns individually [4].

The contemporary views on the mechanisms of the onset and development of androgenetic alopecia indicate that this disease has a multifactorial pathogenesis, which is determined by combined action of a number of genetic and non-genetic factors [5]. Thus, the modern DNA analysis techniques have made it possible to identify genetic polymorphisms associated with the risk of developing androgenetic alopecia [6] and predominantly related to loci encoding cellular development and cytodifferentiation. In turn, elevated levels of male sex hormones (androgens), and dihydrotestosterone (whose effect consists in reduction of the phase of active hair growth (anagen), lengthening of the regression phase (telogen), miniaturization and fewer total number of hair follicles) in particular, have conventionally been regarded as the key non-genetic factor responsible for the development of androgenetic alopecia [7]. Individual vitamins and micronutrients whose deficiency presumably has a negative effect on the trophism of skin appendages have been identified as other non-genetic factors [8]. Integral consideration of these factors within a unified multi-parametric model has made it possible to elaborate a theoretically substantiated system for predicting the onset and development of androgenetic alopecia in men [9], whereas their role in identification of different hair loss patterns at early disease stages has remained beyond the scope of the conducted analysis.

Due to the progress in understanding the pathogenesis of androgenetic alopecia, there has been interest in developing conservative therapy modalities for this disease, which aim to restore the structure and function of hair follicles. A very extensive range of tools has currently been proposed for this purpose [10], including finasteride (an inhibitor of 5 $\alpha$ -reductase catalyzing testosterone to dihydrotestosterone conversion), minoxidil (a vasodilator acting as an agonist of nitric oxide receptors and an adenosin-5'-triphosphate-sensitive potassium channel opener), as well as various nutraceuticals and folk remedies [11]. Meanwhile, the gold standard of therapy for early-stage androgenetic alopecia still needs to be elaborated; there are no Russian clinical guidelines for this problem, while the existing international guidelines do not involve information on restoration of hair growth in individual scalp regions.

**Objective:** To assess the pattern of hair loss in the parietal and occipital scalp regions in patients with early-stage androgenetic alopecia, analyze the key pathogenetic factors responsible for the preferential hair loss in the

investigated scalp regions, and assessing the effectiveness of conservative treatment of this disease.

## Methods

### *Study design*

The study was conducted in compliance with the principles of evidence-based medicine. Case–control study was performed for the part where genetic and non-genetic factors responsible for different hair loss patterns were identified, while prospective cohort study design was used to analyze effectiveness of conservative therapy of early-stage androgenetic alopecia.

### *Eligibility criteria*

Examination of patients in the study and control groups, as well as treatment in study subgroups, were conducted in compliance with the standards of primary medical care for patients with androgenetic alopecia (approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 25, 2013; registration number 27867).

The inclusion criteria for the study group were as follows: males with verified clinical diagnosis of androgenetic alopecia (ICD-10 code L64), hair loss corresponding to stages I–IV according to the Hamilton–Norwood scale. Other types of alopecia, as well as cases when hair loss was a complication of another disease, were the non-inclusion criteria. The criteria for including patients in the control group were normal parameters of scalp trichogram and no signs of alopecia in subject's parents or close relatives.

### *Study conduct*

Clinical examination and analysis of the parameters of trichograms and phototrichograms were conducted at the Consultative and Diagnostic Department of the State Research Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation. The genetic markers of the risk of developing androgenetic alopecia were studied at the Department of Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections and Dermatoses; the non-genetic markers were analyzed at the laboratory center of the same medical institution.

### *Study duration*

Allocation of patients into the study and control groups was performed during the period between January 2017 and December 2018. Conservative treatment of patients in subgroups and instrumented assessment of its effectiveness was carried out during the period between July 2017 and June 2019.

### *Description of medical intervention*

Quantitative characteristics of hair (separately in the parietal and occipital scalp regions) were assessed by analyzing trichograms and phototrichograms recorded using an Aramo SG (Aram HUVIS Co. Ltd., Republic of Korea) and processing the resulting images using the professional hair and scalp diagnostic software Trichoscience PRO v.1.4. The following parameters were assessed: hair density (HD) characterized by number of hairs per cm<sup>2</sup>; hair diameter (D) expressed in  $\mu$ m; and the proportion of anagen and telogen hair expressed as a percentage with respect to the total number of pigmented hair shafts. Details of the method were described earlier [9].

During the same period, venous blood samples (5–10 mL) were collected from each study subject into Vacuette K3 tubes containing EDTA (Greiner Bio-One, Austria) and subsequently separated into the cellular and plasma fractions by centrifugation in an Allegra X-14 centrifuge (Beckman Coulter, USA) at 3000 g during 10 min.

The cellular fraction was used to isolate total DNA, which was analyzed by minisequencing to identify A/G single-nucleotide polymorphisms (SNPs) at rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727, and rs756853 loci according to the procedure described previously [9].

Blood plasma was separated into aliquots; some of them were used to analyze the hormonal status (total and free testosterone, dihydrotestosterone, 17-OH-progesterone, dehydroepiandrosterone, and SHBG levels) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using test kits (DRG Instruments GmbH, Germany) on a Multiscan Ascent microplate photometer (Thermo Scientific, USA).

The remaining aliquots were provided for measuring concentrations of trace elements and vitamins. The contents of Mg, Ca, Zn, Cu, Se, and Fe were analyzed by direct colorimetry on a KONELAB 20XTi biochemistry analyzer (Thermo Scientific, USA) or by atomic absorption spectrometry on the AA-7000 platform (Shimadzu, Japan). Concentrations of vitamins B12, D, E and folic acid were determined by ELISA, luminescence immunoassay, and high-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry on the EVOQ TQ MS platform (Bruker Daltonik GmbH, Germany).

Once examination had been completed, all the study group patients received basic conservative treatment with 5% minoxidil solution (applied topically, twice daily) during four months; personalized correction of the revealed micronutrient and vitamin deficiencies was also performed within the first two months. This correction included administration of one or more available dosage forms of magnesium orotate dihydrate (500 mg twice daily), zinc sulfate (124 mg twice daily), copper chelate (400 mg once daily), selenium (50 µg twice daily), iron (III)-hydroxide polymaltose complex (357 mg once daily), vitamin B12 (1 mg IM every other day N = 10), vitamin D3 (5000 IU once daily), vitamin E (400 mg once daily), and folic acid (5 mg once daily).

#### *Study outcomes*

**Primary outcome:** The effectiveness of conservative therapy of early-stage androgenetic alopecia was assessed according to the direct objective criterion: changes in quantitative characteristics of hair with calculated difference ( $\Delta$ ) of each analyzed parameter in each individual patient before and after completion of therapy course.

#### *Subgroup analysis*

Subgroups of patients with preferential hair loss in the parietal and occipital scalp regions were formed from the overall study group of patients with early-stage androgenetic alopecia based on comprehensive consideration of trichogram and phototrichogram data documented during initial examination. Association of each patient with a certain hair loss pattern was determined using the highest value of the respective score calculated by factor analysis (see below). During further subgroup analysis, patients were compared to the control group according to the genetic risk of developing androgenetic alopecia, hormonal characteristics, as well

as the micronutrient and vitamin status. Subgroup analysis was also conducted when assessing the effectiveness of conservative treatment.

#### *Ethical expertise*

The study conduct was approved by the Local Ethics Committee of the State Research Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 7 dated October 31, 2017) and was found to comply with the standards of Good Clinical Practice and evidence-based medicine.

#### *Statistical analysis*

##### **Principles of sample size calculation:**

Sample size calculation was not preliminarily calculated.

##### **Statistical analysis methods:**

The data were analyzed using the STATISTICA 13.0 software package (StatSoft Inc., USA). The threshold values  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , and  $p < 0.001$  were statistical criteria used to prove differences between groups and subgroups. Algorithms of multiple correlation and factor analysis were employed for analyzing trichogram parameters significant for identifying the parietal and occipital hair loss patterns.

#### **Results**

##### *Study participants (subjects)*

A total of 47 patients with early manifestations of androgenetic alopecia (ICD-10 code L64) corresponding to stages I–IV of the disease according to the Hamilton–Norwood scale were included in the study. Their baseline trichological examination provided a thorough quantitative description of hair in the parietal and occipital scalp regions; further statistical analysis of the resulting data gave an idea about the key relationships and factors characterizing the hair loss patterns in the scalp regions being compared.

The strongest inverse correlations were observed for the proportion of telogen (T) and anagen (A) hair in the parietal ( $r = -1.00$ ;  $p < 0.001$ ) and occipital ( $r = -0.91$ ;  $p < 0.001$ ) regions, which was supplemented by existence of statistically significant positive coefficients of correlation between the proportion of hair that were in the anagen ( $r = 0.66$ ;  $p < 0.001$ ) or telogen phases simultaneously in both scalp regions. The integral consideration of these parameters in accordance with the factor analysis algorithm demonstrated that the proportion of anagen and telogen hair played a crucial role in the development of androgenetic alopecia (factor F1 = 3.65; explained variance 45.6%), which was consistent with the views on the universal mechanisms of the pathogenesis of this disease consisting in shortening of the active growth phase and lengthening of the resting phase followed by hair loss [12].

On the other hand, the second (F2) and third (F3) most important factors revealed by multiparametric analysis of trichograms perfectly correlated with hair density (HD) and diameter (D) in individual scalp regions (Fig. 1a). Thus, the structure of factor F2 (value 1.47; explained variance 18.4%) was composed of the high factor loading of the variables hair diameter (0.827) and density (0.787) in the parietal region, which was typical of 27 out of 47 subjects in the analyzed sample. In turn, the remaining 20 patients were associated with factor F3 (value 1.22; explained variance 15.2%); its feature depended on the high factor loading for the variable hair diameter (0.804) in the occipital region, supplemented by a somewhat less significant value (0.554)

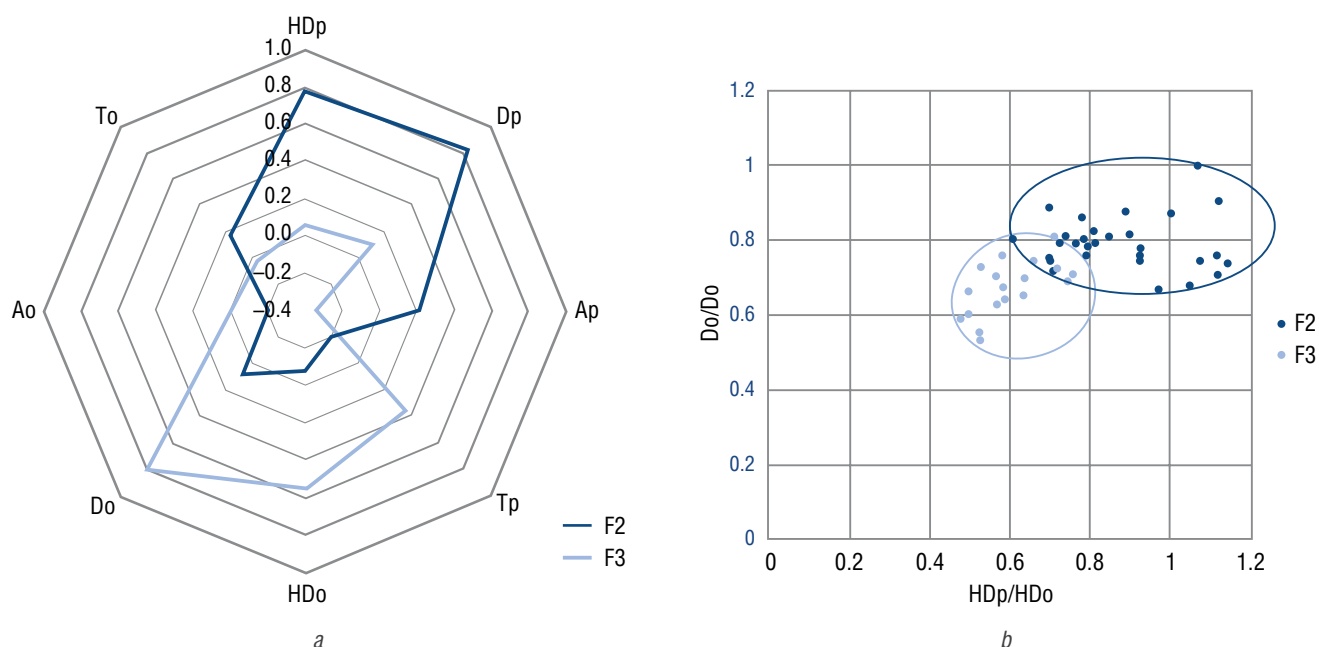


Fig. 1. Trichogram parameters characteristic of the parietal (F2) and occipital (F3) hair loss patterns in early-stage androgenetic alopecia in men; (a) the structure F2 and F3 factors including significance of trichogram parameters (from +1.0 to -1.0); (b) the distribution of hair diameter (D) and hair density (HD) ratios in the parietal and occipital zones in patients associated with F2 and F3 factors

Рис. 1. Параметры трихограмм, дифференцирующие парietальный (F2) и окципитальный (F3) паттерны утраты волос при ранних стадиях андрогенной алопеции: а — структура факторов F2 и F3 с определяющими их факторными нагрузками отдельных параметров трихограммы (от +1,0 до -1,0); б — распределение соотношений диаметра (D) и плотности волос (HD) в парietальной и окципитальной зонах у пациентов, ассоциированных с факторами F2 и F3

of factor loading for the variable hair density in the same scalp region.

Calculation of secondary variables proposed by Vecchio et al. [13; 14], which showed the relationship between hair diameter and density in the parietal and occipital regions in individual patients with their representation in the respective coordinate system ( $x = HDp/HDo$ ;  $y = Dp/Do$ ), proved that two alternative hair loss patterns detected in subgroups consisting of 27 and 20 patients do objectively exist (Fig. 1b).

Hence, the results obtained gave grounds for continuing the in-depth study of our sample aiming to identify genetic and non-genetic factors responsible for preferential hair loss in the parietal and occipital scalp areas at early stages of androgenetic alopecia in men.

#### Primary findings

Further analysis in subgroups consisting of 27 and 20 patients was supplemented by comparison with the control group consisting of 25 age- and sex-matched volunteers who had no objective signs of hair loss when the study was conducted.

Genetic risk factors were analyzed by studying five single nucleotide polymorphisms (SNPs): rs929626, rs5919324, rs1998076, rs12565727, and rs756853, whose role in the development of androgenetic alopecia has been previously proved [15]. For individual SNPs, statistically significant differences in frequencies were demonstrated for homozygous carriers of the high-risk GG alleles in the rs12565727, rs756853, and rs929626 loci (Table 1). Thus, in the rs12565727 locus residing in the *TARDBP* gene (encoding the DNA-binding protein, transcription suppressor TDP-43), no homozygous GG genotype was found in subgroup F2, which was important for ensuring its

difference with the control group ( $p < 0.05$ ); contrariwise, it was most frequently observed in subgroup F3 ( $p < 0.001$ ). Another case of the homozygous GG genotype responsible for differences in subgroups F2 and F3 was related to the rs756853 locus in the *HDAC9* gene (encoding histone deacetylase 9): its frequency in patients with the occipital hair loss pattern was 2.5-fold higher than that in patients with the parietal hair loss pattern and 3.25-fold higher than that in the control group ( $p < 0.01$ ). The third observation was the high frequency of the GG allele in the rs929626 locus in intron of the *EBF1* gene (encoding early B-cell factor 1) that was typical of subgroups F2 and F3, which made these patients differ qualitatively from the control group in terms of this SNP. Therefore, these data suggested that significance of the genetic factor was somewhat higher in the subgroup of patients with the occipital hair loss pattern (F3) compared to the other subgroup having the parietal hair loss pattern (F2); however, calculation of the integral parameter in accordance with the previously elaborated algorithm [9] demonstrated that proportions of patients with a high genetic risk of developing alopecia were nearly equal in subgroups F2 (66%) and F3 (61%).

An analysis of the hormonal status of patients with androgenetic alopecia (Table 2) revealed oppositely directed changes in total testosterone and dihydrotestosterone levels in subgroup F2. Whereas plasma level of dihydrotestosterone in subgroup F2 subjects was elevated to  $1132.2 \pm 664$  pg/mL vs  $627.6 \pm 192.8$  pg/mL in the control group ( $p < 0.001$ ), the total testosterone level was decreased:  $19.9 \pm 11.9$  nmol/L vs  $27.1 \pm 13.9$  nmol/L in the control group ( $p < 0.05$ ). Therefore, this finding was consistent with the long-held views on the role of increased activity of 5 $\alpha$ -reductase, which has conventionally been considered one of the mechanisms



Table 1. Expression of markers depending on the type of EPD during immunohistochemical examination  
Таблица 1. Экспрессия маркеров в зависимости от типа ЭРП при иммуногистохимическом исследовании

Analyzed SNP and its position in the genome	Genotype	Control group (n = 25)	Subgroup F2 (n = 27)	Subgroup F3 (n = 20)
rs12565727, the <i>TARDBP</i> gene	AA	64	58	63
	AG	32	42	26
	GG	4	0*	11***
rs756853, the <i>HDAC9</i> gene	AA	36	31.5	33
	AG	56	58	41
	GG	8	10.5	26**
rs929626, the <i>EBF1</i> gene	AA	32	26	22
	AG	64	53	44
	GG	4	21***	33***
rs1998076, located between the <i>PAX1</i> and <i>FOXA2</i> genes	AA	24	15.8	14.9
	AG	40	52.6	44.4
	GG	36	31.6	40.7
rs5919324, located upstream of the androgen receptor gene	A	88	84.2	89
	G	12	15.8	11

The differences are significant: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

Различия достоверны: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Table 2. The blood levels of hormones, trace elements and vitamins in patients with early-stage androgenetic alopecia (F2 and F3 subgroups) vs the control group  
Таблица 2. Содержание гормонов, микроэлементов и витаминов в плазме крови пациентов с ранними стадиями андрогенной алопеции (подгруппы F2 и F3) относительно контрольной группы

Parameters analyzed	Control group (n = 25)	Subgroup F2 (n = 27)	Subgroup F3 (n = 20)
Total testosterone (nmol/L)	27.1 ± 13.9	19.9 ± 11.9*	25.8 ± 16.5
Free testosterone (pg/mL)	20.0 ± 10.0	21.1 ± 12.6	17.2 ± 9.2
Dihydrotestosterone (pg/mL)	627.6 ± 192.8	1132.2 ± 664***	828.9 ± 551.6
17-OH-progesterone (ng/mL)	1.2 ± 0.5	1.4 ± 0.6	1.7 ± 0.9**
Androstenedione (ng/mL)	1.9 ± 0.8	2.3 ± 1.2	2.1 ± 1.6
SHBG (nmol/mL)	38.4 ± 20	31.7 ± 12.3	40.6 ± 21.5
Mg (mmol/L)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.2***
Ca (mmol/L)	2.4 ± 0.1	2.4 ± 0.1	2.3 ± 0.1
Zn (μmol/L)	13.5 ± 2	11.6 ± 3.2*	11.3 ± 3.4*
Cu (μmol/L)	18.1 ± 2.7	12.2 ± 3.9***	12.7 ± 4.7***
Se (μg/L)	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.3**	0.7 ± 0.2***
Fe (μmol/L)	24.4 ± 4.9	21.0 ± 6.7*	24.0 ± 7.3
Vitamin B12 (pg/mL)	501.0 ± 273.1	366.7 ± 194.6*	331.7 ± 247.9*
Vitamin D (ng/mL)	47.2 ± 14.5	29.2 ± 12.2***	24.6 ± 13.4***
Vitamin E (μg/mL)	10.8 ± 3.9	6.8 ± 4*	8.8 ± 4.4
Folic acid (ng/mL)	10.8 ± 2.6	5.3 ± 3.0***	7.8 ± 4.9*

The differences are significant: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

Различия достоверны: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .



of developing androgenetic alopecia [16]; as a result, testosterone is actively converted to dihydrotestosterone that strongly binds to androgen receptor and triggers transcription of target genes when migrating to the nucleus of hair follicle cells. Meanwhile, these hormonal shifts were not observed in subgroup F3 subjects; the only finding was the elevated level of 17-OH-progesterone ( $1.7 \pm 0.9$  ng/mL vs  $1.2 \pm 0.5$  ng/mL in the control group;  $p < 0.01$ ), which is a precursor for cortisol and regulates the catabolic processes, blood pressure, and activity of the immune system through it. Nonetheless, our findings prove the canonical androgen-dependent mechanism of the development of androgenetic alopecia in the parietal scalp region, thus indicating that there are other reasons for occipital hair loss, which may be partially related to altered adrenal function and metabolic disorders caused by it.

The third group of parameters analyzed involved micronutrients: minerals and vitamins playing a crucial role in the normal hair follicle cycle [8]. The present study has proved it as it has been demonstrated that a number of parameters in subgroups F2 and F3 were statistically significantly changed with respect to the control group (Table 2). Synchronous decline in the levels of Zn, Cu, and Se minerals as well as vitamins B12, D, and folic acid was observed in all the patients with androgenetic alopecia; patients in subgroup F2 also had Fe and vitamin E deficiency, while patients in subgroup F3 had reduced Mg level. In turn, differences between the subgroups of patients with androgenetic alopecia preferentially characterized by parietal or occipital hair loss patterns were much less pronounced and referred to the parameters mentioned previously: profound folic acid deficiency in subgroup F2 and reduced Mg level in subgroup F3. In combination with the data obtained earlier [16] and demonstrating that hair density and diameter depend on the plasma level of some minerals and vitamins in patients with androgenetic alopecia, the results of this study broaden the views on the multifactorial nature of this disease and evaluate the prospects of personalized correction of micronutrient deficiencies as an additional tool for conservative therapy.

### Secondary findings

Basic conservative therapy of early-stage androgenetic alopecia involved topical application of 5% minoxidil solution twice daily during four months in combination with two-month personalized correction of mineral and vitamin deficiencies detected at baseline examination. Objective assessment of the outcomes was based on comparative analysis of trichograms (calculating  $\Delta$ ) before and immediately after the full therapy course had been completed.

The analysis in subgroups F2 and F3 revealed significant differences in success of the therapy regimen used, as well as features of response to therapy in the parietal and occipital scalp regions (Table 3). The statistically significant progress in hair regeneration was observed in subgroup F2 (the oppositely directed changes in the proportion of anagen ( $\Delta = 10.03\%$ ;  $p < 0.01$ ) and telogen ( $\Delta = -9.80\%$ ;  $p < 0.01$ ) hair in the parietal region; increased hair density ( $\Delta = 21.50$  hairs per  $\text{cm}^2$ ;  $p < 0.05$ ) and diameter ( $\Delta = 5.90$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0.001$ ) in this scalp region. Positive changes in the ratio between anagen ( $\Delta = 6.09\%$ ;  $p < 0.01$ ) and telogen ( $\Delta = -5.04\%$ ;  $p < 0.05$ ) hair in the occipital region was documented for the same subgroup; however, it was insufficient for to statistically significantly increase hair diameter and density. On the other hand, while the overall dynamics in trichograms were similar, no statistically significant changes in analyzed parameters were observed in subgroup F3, being indicative of insufficient response of patients preferentially having the occipital hair loss pattern to the conservative treatment regimen used in this study.

Hence, the results of this study refine the system of indications for conservative treatment of early-stage androgenetic alopecia [17], including identifying the types of treatment course when this approach is most effective.

### Adverse events

No adverse events were documented.

### Discussion

#### Summary of the primary outcome of the study

A combination of findings demonstrates that two alternative hair loss patterns objectively exist in males

Table 3. The dynamics in trichograms and phototrichograms in patients with different hair loss patterns (F2 and F3) after conservative therapy with topical minoxidil in combination with personalized micronutrient correction  
Таблица 3. Изменение трихограмм и фототрихограмм у пациентов с различными паттернами утраты волос (F2 и F3) после проведения консервативной терапии

Scalp region	Parameter analyzed ( $\Delta$ before and after completion of the therapy course)	Subgroup F2 ( $n = 27$ )	Subgroup F3 ( $n = 20$ )
Parietal	Hair density [number of hairs per $\text{cm}^2$ ]	+21.50*	+15.61
	Hair diameter [ $\mu\text{m}$ ]	+5.90***	+2.83
	Proportion of anagen hair, %	+10.03**	+8.06
	Proportion of telogen hair, %	-9.80**	-7.89
Occipital	Hair density [number of hairs per $\text{cm}^2$ ]	+18.87	+9.56
	Hair diameter [ $\mu\text{m}$ ]	+3.00	+0.94
	Proportion of anagen hair, %	+6.09**	+1.39
	Proportion of telogen hair, %	-5.04*	-1.33

The differences are significant: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

Различия достоверны: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

with early-stage androgenetic alopecia, which differ in terms of their trichogram characteristics, mechanisms of pathogenesis, and response to conservative treatment.

#### *Discussion of the primary outcome of the study*

Analysis of the trichogram and phototrichogram data recorded during primary examination of patients with early-stage androgenetic alopecia showed that there are two variants of this disease consisting in nonuniform changes in hair density and diameter in the parietal and occipital scalp regions detected in 57.4% and 42.6% of the analyzed sample, respectively. Calculation of the relative HDp/HDo [14] and Dp/Do [13] values is an informative tool for differentiating these conditions providing additional information to macroscopic follow-up of the pattern of changes in patient's hair that identifies these ratios in partially overlapping ranges 0.61–1.14 and 0.67–1.00 for patients with the parietal hair loss pattern and 0.46–0.76 and 0.53–0.81 for patients with the occipital hair loss pattern.

The subsequent analysis of the pathogenetic mechanisms responsible for hair loss in individual scalp regions revealed that the hormonal factor plays a key role. It was most significant in the parietal region, where the presence of 5 $\alpha$ -reductase and androgen receptor in hair follicles is considered to be most pronounced [18]. In turn, the results of the study demonstrating that the dihydrotestosterone level is simultaneously accompanied by a decline in total testosterone level as a result of its conversion by 5 $\alpha$ -reductase in patients with parietal hair loss pattern strengthen the views on the androgen-dependent mechanism of this condition, while the occipital pattern proved to be androgen-independent and was associated with a slight increase in 17-OH-progesterone level only. Therefore, our findings make it possible to recommend measuring the dihydrotestosterone level as a laboratory test discerning the different types of disease course: when it exceeds the reference range (250–990 pg/mL), it can be considered an additional criterion for classifying the patient as belonging to the subgroup of patients with androgen-dependent alopecia with preferential involvement of the parietal scalp region.

In this context, the numerous changes in the micronutrient and vitamin status were not associated with isolated variants of androgenetic alopecia course, but were characteristic of all the observed cases of early-stage disease, which simultaneously was an indication for personalized correction of these deficiencies and using 5% minoxidil in combination with the basic topical treatment. Our earlier findings suggest that supplements containing Fe, vitamin E and folic acid, whose normalization in plasma directly correlates with hair restoration, are the most effective correction tools [17].

In the context of this study, it is fundamentally important that response to conservative therapy was significantly different in patients with the parietal and occipital hair loss patterns and developed nonuniformly in the scalp regions being compared. The strongest positive effect of treatment, which consisted in statistically significant

increase in hair density and diameter, was observed for the parietal region for patients with the parietal hair loss pattern at baseline; for them, favorable changes in the ratio between anagen and telogen hair were also detected both in the parietal and occipital scalp regions. Hence, our data attest to the pathogenetic adequacy and well-proved clinical effectiveness of this approach; at early stages of androgenetic alopecia in men, indications for its use include the parietal hair loss pattern with the characteristic HDp/HDo and Dp/Do values, as well as an elevated dihydrotestosterone level, in addition to the previously identified positive predictor of conservation therapy: plasma level of Zr being > 10  $\mu$ mol/L [19]. Meanwhile, the same response in patients with the occipital hair loss pattern was obviously insufficient, thus necessitating deeper analysis of the mechanisms of development of this condition and search for pathogenetically justified tools for its conservation treatment.

#### *Study limitations*

The study into the genetic factors was confined to five SNPs whose role in the development of androgenetic alopecia had been proved previously, which did not allow us to identify their role in identifying the parietal or occipital hair loss patterns at early stages of this disease. This problem can be solved by conducting large-scale screening of SNPs aiming to identify genomic associations that are characteristic of pathological hair loss in separate scalp regions and are possibly related to the androgen-dependent and androgen-independent mechanisms of development and differentiation of hair follicle cells.

#### **Conclusions**

The findings obtained in this study indicate that there are two variants of the course of early-stage androgenetic alopecia in men, which consist in preferential hair loss in the parietal or occipital scalp regions. The hormonal factor (increased dihydrotestosterone level and simultaneous decline in total testosterone level as a result on 5 $\alpha$ -reductase activity) was shown to play a role for patients with the parietal hair loss pattern, whereas changes in the hormonal status in patients with the occipital hair loss status were confined to moderate elevation of 17-OH-progesterone level. Furthermore, multiple mineral and vitamin deficiencies have been proved to be important non-genetic factors for the development of androgenetic alopecia, which justified their personalized correction in addition to conservative treatment of this disease. The therapy course (topical application of minoxidil) in combination with micronutrient supplementation led to effective hair restoration in patients with the androgen-dependent parietal hair loss pattern. Meanwhile, patients with androgen-independent occipital hair loss pattern were resistant to this treatment, which makes it necessary to continue research into the pathogenetic mechanisms of this variant of androgenetic alopecia as well as search for tools for hair restoration in the occipital scalp region. ■

## References/Литература

1. Аравийская Е.Р., Михеев Г.Н., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии. СПб.: СОТИС; 2003. с. 91–94 [Aravijskaja ER, Miheev GN, Moshkalova IA, Sokolovskij EV. Oblysenie. Differencial'nyj diaznoz. Metody terapii. (Alopecia. Differential diagnosis. Therapy methods.) Saint-Petersburg: SOTIS; 2003. p. 91–94. (In Russ.)]
2. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J*. 1975;68(11):1359–1365. doi: 10.1097/00007611-197511000-00009
3. Lee WS, Ro BI, Hong SP, Bak H, Sim WY, Kim DW, et al. A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(1):37–46. doi: 10.1016/j.jaad.2006.12.029
4. Chanprapaph K, Sutharaphan T, Suchonwanit P. Scalp Biophysical Characteristics in Males with Androgenetic Alopecia: A Comparative Study with Healthy Controls. *Clin Interv Aging*. 2021;16:781–787. doi: 10.2147/CIA.S310178
5. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Вертиева Е.Ю. Андрогенная алоpecia: патогенетические механизмы и подходы к лечению. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;(3):53–57 [Olisova OJu, Kochergin NG, Vertieva EJu. Androgenetic alopecia: pathogenetic mechanisms and approaches to treatment. *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2013;(3):53–57. (In Russ.)]
6. Marcińska M, Pośpiech E, Abidi S, Andersen JD, van den Berge M, Carracedo Á, et al. Evaluation of DNA variants associated with androgenetic alopecia and their potential to predict male pattern baldness. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127852. doi: 10.1371/journal.pone.0127852
7. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*. 2017;57(1):9–17. doi: 10.1007/s12020-017-1280-y
8. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(1):51–70. doi: 10.1007/s13555-018-0278-6
9. Кондрахина И.Н., Вербенко Д.А., Затевалов А.М., Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Значение генетических и негенетических факторов в возникновении и развитии андрогенной алопеции у мужчин: многопараметрический анализ. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019;74(3):167–175 [Kondrahina IN, Verbenko DA, Zatevalov AM, Kubanov AA, Derjabin DG. Meaning genetic and non-genetic factors in the occurrence and development of androgenic alopecia in men: a multivariate analysis. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2019;74(3):167–175. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn1141
10. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(3):217–230. doi: 10.1007/s40257-014-0077-5
11. Rondanelli M, Perna S, Peroni G, Guido D. A bibliometric study of scientific literature in Scopus on botanicals for treatment of androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(2):120–130. doi: 10.1111/jocd.12198
12. Ho CH, Sood T, Zito PM. Androgenetic Alopecia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
13. Vecchio F, Guarrera M, Rebora A. Parietal/occipital ratio of the hair diameter as a measure of baldness severity in men. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(6):466–467. doi: 10.1080/00015550310005870
14. Vecchio F, Guarrera M, Rebora A. Perception of baldness and hair density. *Dermatology*. 2002;204(1):33–36. doi: 10.1159/000051807
15. Kaufman KD. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin*. 1996;14(4):697–711. doi: 10.1016/s0733-8635(05)70396-x
16. Kondrahina IN, Verbenko DA, Zatevalov AM, Gatiatulina ER, Nikonorov AA, Deryabin DG, et al. A Cross-sectional Study of Plasma Trace Elements and Vitamins Content in Androgenetic Alopecia in Men. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(9):3232–3241. doi: 10.1007/s12011-020-02468-2
17. Кондрахина И.Н., Затевалов А.М., Гатиатулина Е.П., Никоноров А.А., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Оценка эффективности персонализированной коррекции микроэлементного и витаминного статуса при консервативной терапии начальных стадий андрогенной алопеции у мужчин. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(6):604–611 [Kondrahina IN, Zatevalov AM, Gatiatulina ER, Nikonorov AA, Derjabin DG, Kubanov AA. Evaluation of the effectiveness of personalized treatment of trace element and vitamin status in men with initial stages of androgenic alopecia treated with conservative therapy. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2021;76(6):604–611. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn1617
18. Khunkhet S, Chanprapaph K, Rutnin S, Suchonwanit P. Histopathological Evidence of Occipital Involvement in Male Androgenetic Alopecia. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:790597. doi: 10.3389/fmed.2021.790597
19. Kondrahina IN, Verbenko DA, Zatevalov AM, Gatiatulina ER, Nikonorov AA, Deryabin DG, et al. Plasma Zinc Levels in Males with Androgenetic Alopecia as Possible Predictors of the Subsequent Conservative Therapy's Effectiveness. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(5):336. doi: 10.3390/diagnostics10050336

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept development: formulation and development of key goals and objectives; conducting the study: data collection, analysis and interpretation of the data obtained — Irina N. Kondrahina, Dmitry G. Deryabin; analysis of correlations of genetic characteristics with risk factors for the development of alopecia with the interpretation of the results obtained — Dmitry A. Verbenko; drawing up a draft of the manuscript, its critical revision with the introduction of a valuable comment of intellectual content — Alexander M. Zatevalov; editing — Dmitry A. Verbenko, Alexander M. Zatevalov; approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article its final version — Dmitry G. Deryabin.

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Разработка концепции: формулировка и развитие ключевых целей и задач; проведение исследования: сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных — И. Н. Кондрахина, Д. Г. Дерябин; анализ корреляций генетических особенностей с факторами риска развития алопеции с интерпретацией полученных результатов — Д. А. Вербенко; составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания — А. М. Затевалов; редактирование — Д. А. Вербенко, А. М. Затевалов; утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи, ее окончательный вариант — Д. Г. Дерябин.

---

### Information about the authors

**\*Irina N. Kondrakhina** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: [kondrakhina77@gmail.com](mailto:kondrakhina77@gmail.com)

**Dmitry A. Verbenko** — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: [verbenko@cnikvi.ru](mailto:verbenko@cnikvi.ru)

**Alexander M. Zatevalov** — Chief Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>; eLibrary SPIN: 3718-6127; e-mail: [zatevalov@gabrich.ru](mailto:zatevalov@gabrich.ru)

**Dmitry G. Deryabin** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-7947>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: [dgderiyabin@yandex.ru](mailto:dgderiyabin@yandex.ru)

---

### Информация об авторах

**\*Кондрахина Ирина Никифоровна** — д.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: [kondrakhina77@gmail.com](mailto:kondrakhina77@gmail.com)

**Вербенко Дмитрий Анатольевич** — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: [verbenko@cnikvi.ru](mailto:verbenko@cnikvi.ru)

**Затевалов Александр Михайлович** — г.н.с.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>; eLibrary SPIN: 3718-6127; e-mail: [zatevalov@gabrich.ru](mailto:zatevalov@gabrich.ru)

**Дерябин Дмитрий Геннадиевич** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-7947>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: [dgderiyabin@yandex.ru](mailto:dgderiyabin@yandex.ru)

---

Submitted: 30.12.2022  
Accepted: 14.04.2023  
Published online: 11.05.2023

Статья поступила в редакцию: 30.12.2022  
Принята к публикации: 14.04.2023  
Дата публикации онлайн: 11.05.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1364>

# Микробиологическая оценка эффективности стандартной терапии при атопическом дерматите

© Олисова О. Ю.<sup>1</sup>, Свитич О. А.<sup>1,2</sup>, Поддубиков А. В.<sup>2</sup>, Вартанова Н. А.<sup>2</sup>, Потапова М. Б.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва, Россия

**Обоснование.** Атопический дерматит — воспалительное заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующим течением и интенсивным зудом. В настоящее время тактика ведения пациента определяется степенью тяжести заболевания, а также наличием осложнений, например, присоединением вторичной инфекции. Однако не всегда выбранный метод лечения дает ожидаемые результаты, что может быть обусловлено не только изменениями со стороны различных звеньев иммунной системы, но и измененным составом микробного сообщества кожи.

**Цель исследования.** Изучить изменение бактериального состава микробиома на пораженных и видимо неизмененных участках кожи на фоне проведения комплексной терапии при атопическом дерматите.

**Методы.** В исследование были включены 20 пациентов с атопическим дерматитом и 26 здоровых добровольцев старше 18 лет. Для изучения микробиома кожи был использован метод посева на стерильные бакпечатки однократного применения. Взятие материала у больных атопическим дерматитом осуществлялось до и после терапии как на пораженных, так и на видимо неизмененных участках сгибательной поверхности верхних конечностей. Посев микроорганизмов с кожи здоровых людей был выполнен однократно с внутренней поверхности плеча. Видовая идентификация клинических изолятов проводилась с использованием метода масс-спектрометрии на приборе MALDI Biotyper Sirius.

**Результаты.** На исходном уровне у пациентов с атопическим дерматитом доля *S. aureus* от всех выделенных бактерий в области очагов поражения составила 34,20% и на видимо неизмененных участках кожного покрова — 32,50%. После проведенной терапии отмечалось достоверное снижение частоты обнаружения *S. aureus* на пораженных и видимо неизмененных участках кожи ( $p < 0,05$ ). Для других стафилококков была выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости микроорганизмов данного рода бактерий ( $p < 0,1$ ). Важно отметить, что *S. aureus* в группе сравнения не был обнаружен.

**Заключение.** Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что проведение комплексной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями способствует изменению микробного состава как на пораженных участках кожного покрова, так и вне очагов поражения.

Ключевые слова: микробиом; атопический дерматит; золотистый стафилококк

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследование выполнено с использованием научного оборудования центра коллективного пользования «НИИВС им. И. И. Мечникова» при финансовой поддержке проекта Российской Федерацией в лице Минобрнауки России, Соглашение № 075-15-2021-676 от 28.07.2021.

Для цитирования: Олисова О. Ю., Свитич О. А., Поддубиков А. В., Вартанова Н. А., Потапова М. Б. Микробиологическая оценка эффективности стандартной терапии при атопическом дерматите. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):44–52. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1364>





# Microbiological assessment of the effectiveness of standard therapy in atopic dermatitis

© Olga Yu. Olisova<sup>1</sup>, Oxana A. Svitich<sup>1,2</sup>, Alexander V. Poddubikov<sup>2</sup>, Nune A. Vartanova<sup>2</sup>, Mariia B. Potapova<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

**Background.** Atopic dermatitis is an inflammatory skin disease characterized by recurrent lesions and intense pruritus. Nowadays there is a stepwise approach to the treatment of atopic dermatitis, which is defined by disease intensity and complications such as secondary skin infections. However, the current management of atopic dermatitis may not always lead to the expected outcome due to not only immune dysregulation of both adaptive and innate immunity but also imbalance of the skin microbiome.

**Aims.** The aim of the study was to evaluate changes in the composition of the skin microbiome in both lesional and non-lesional skin in patients with atopic dermatitis during standard treatment.

**Materials and methods.** Twenty patients with atopic dermatitis and twenty six healthy controls over 18 years old were included into the study. All microbiome samples were obtained from lesional and non-lesional skin sites of atopic dermatitis patients before and after therapy. Whereas samples from healthy controls were taken once from a flexor surface of the elbow. Species identification of clinical isolates were identified using MALDI Biotyper Sirius (Bruker Daltonics).

**Results.** At baseline, the prevalence of *S. aureus* colonization among patients with atopic dermatitis was 34.20% in lesional skin and 32.50% in non-lesional skin. After treatment, there was a significant decrease in the prevalence of *S. aureus* carriage in both lesional and non-lesional skin areas ( $p < 0.05$ ). However, no significant difference was observed in the proportion of all other staphylococci ( $p < 0.1$ ). Interestingly, *S. aureus* was not found in healthy controls.

**Conclusions.** The results of the study demonstrated the effectiveness of standard therapy for managing patients with atopic dermatitis as it had a positive impact on the skin microbial community and showed a decrease in *S. aureus* proportion after the treatment.

**Keywords:** microbiome; atopic dermatitis; staphylococcus aureus

**Conflict of interest:** the authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of funding:** the scientific equipment was provided by the Resource Sharing Center of the Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; the project was funded by the Ministry of Education and Science of Russia (Agreement No. 075-15-2021-676 of 28/7/2021).

**For citation:** Olisova OYu, Svitich OA, Poddubikov AV, Vartanova NA, Potapova MB. Microbiological assessment of the effectiveness of standard therapy in atopic dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(3):44–52.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1364>



## Обоснование

Атопический дерматит — воспалительное заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующим течением и интенсивным зудом. Индустриализация и высокие темпы урбанизации способствуют росту распространенности заболевания, которая достигает до 15–30% среди детей и до 10% среди взрослого населения повсеместно [1, 2]. При этом заболевание значительно ухудшает качество жизни пациента, препятствуя нормальному течению повседневной жизни и вызывая психоэмоциональный стресс [3].

Чаще всего атопический дерматит развивается в раннем детском возрасте и имеет широкий спектр клинических проявлений. Характер и локализация кожных проявлений меняются в зависимости от возраста. Как правило, у детей грудного возраста поражение кожи носит острый характер, нередко с явлениями экссудации, и наиболее выражено на лице, разгибательных поверхностях конечностей и ягодицах. Однако во взрослом возрасте кожный процесс приобретает хронический характер и может быть представлен различными морфологическими элементами: от папул и небольших локализованных бляшек до распространенных очагов лихенификации, сопровождающихся интенсивным зудом, и эритродермии в тяжелых случаях [4, 5].

Атопический дерматит представляет собой гетерогенное заболевание. На развитие заболевания влияет совокупность факторов, включающая генетическую предрасположенность, нарушение целостности кожного барьера, дефекты иммунной системы, а также воздействие окружающей среды [6].

В последние десятилетия появление новых методов идентификации бактерий позволяет проводить исследования на уровне видов и штаммов. Это, в свою очередь, способствует более детальному изучению влияния различных микроорганизмов на течение и степень тяжести различных заболеваний, в том числе атопического дерматита.

В норме условно-патогенные микроорганизмы кожного барьера участвуют в защите организма от проникновения патогенов, а также в поддержании баланса между про- и противовоспалительными реакциями иммунитета [7]. Большинство условно-патогенных бактерий, обнаруживаемых на коже здорового человека, относятся к четырем типам: *Firmicutes* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*), *Actinobacteria* (*Micrococcus*, *Cutibacterium*, *Brevibacterium*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Actinomyces*), *Proteobacteria* (*Haemotobacter*, *Paracoccus*) и *Bacteroidetes* (*Chryseobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*) [8]. При этом *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) является доминирующим грамположительным видом нормальной микрофлоры кожи человека [9].

Обострения атопического дерматита ассоциированы с нарушением баланса микробиома кожи. У большинства пациентов происходит резкое снижение микробного разнообразия, сопровождаемое избыточной колонизацией кожи *Staphylococcus*, преимущественно *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) [7, 10].

В настоящее время подход к лечению атопического дерматита, согласно действующим клиническим рекомендациям, определяется степенью тяжести заболевания, а также наличием осложнений, например, присоединением вторичной инфекции [11]. Однако не всегда

выбранная тактика лечения дает ожидаемые результаты, что может быть обусловлено не только изменениями со стороны различных звеньев иммунной системы, но и измененным составом микробного сообщества кожи. Следовательно, целесообразно исследование влияния терапии на микробиом кожи.

**Цель исследования:** изучить изменение бактериального состава микробиома на пораженных и видимо неизмененных участках кожи на фоне проведения комплексной терапии при атопическом дерматите.

## Методы

### Основная группа

В исследование были включены 20 пациентов с диагнозом «Атопический дерматит» («Другие атопические дерматиты» L20.8 по МКБ-10), находившихся на стационарном лечении в клинике кожных и венерических болезней им. Рахманова (Сеченовский университет). Критерием включения в исследование являлось:

- верифицированный диагноз «Атопический дерматит» в соответствии с международными диагностическими критериями Hanifin J. M. и Rajka G. [12];
- стадия болезни: стадия обострения или выраженных клинических проявлений;
- распространенность кожного процесса: распространенная или диффузная формы.

Для оценки степени тяжести заболевания был использован индекс SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), согласно которому значения SCORAD от 25 до 50 соответствуют средней, а значения SCORAD > 50 — тяжелой степени тяжести атопического дерматита [13]. Обязательным условием включения являлось отсутствие проведения системной и/или местной антибактериальной терапии в течение последнего месяца. Все пациенты получали комплексную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Атопический дерматит» (утверждены Минздравом РФ 26.08.2021) по ведению пациентов с данной патологией с учетом степени тяжести заболевания, включая системную антигистаминную и десенсибилизирующую терапию, местную (топические глюкокортикостероидные препараты и ингибиторы кальциневрина) и системную противовоспалительную терапию, а также узкополосную УФВ-терапию 311 нм [11].

### Группа сравнения

Группа сравнения состояла из 26 добровольцев старше 18 лет, не имеющих в анамнезе аллергических заболеваний кожи и системных хронических воспалительных процессов.

### Микробиологические методы

Для изучения микробиома кожи был использован метод посева на стерильные бакпечатки однократного применения с площадью рабочей поверхности 4,5 см<sup>2</sup> (Медполимер, Россия), проводимый по методическим рекомендациям «Определение кокковой и дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией» [14]. Предварительно бакпечатки были заполнены селективными средами: желточно-солевой агар (ЖСА) — для выделения стафилококков, и кровяной агар — для изоляции более требовательных к питательной среде микроорганизмов, таких как *Neisseria* и *Streptococcus* [14, 15].

После открытия бакпечатки стерильным пинцетом поверхность с питательной средой аккуратно, без дополнительного давления, прикладывалась к коже на 20 секунд. Взятие материала у больных atopическим дерматитом осуществлялось до и после терапии (на 14-й день), проводимой в условиях стационара, как на пораженных, так и на видимо неизмененных участках сгибательной поверхности верхних конечностей. Посев микроорганизмов с кожи условно здоровых людей был выполнен однократно с внутренней поверхности плеча.

Бакпечатки помещались в термостат при температуре +37 °С. Через 24–48 часов визуально оценивались вид и количество выросших колоний. Затем с каждой бакпечатки отбирались однотипные характерные колонии для посева на чашки Петри с ЖСА и кровяным агаром для получения чистых культур. Видовая идентификация клинических изолятов проводилась с использованием метода масс-спектрометрии на приборе MALDI Biotyper Sirius (Bruker Daltonics GmbH & Co. KG, Германия).

*Хранение и статистическая обработка данных*

Хранение и обработка данных осуществлялись с помощью электронной базы данных REDCap (Research Electronic Data Capture). Для проведения статистического анализа данных, а также для формирования таблиц использованы пакеты программ EXCEL 2003 и STATISTICA 7.0.

При проведении статистического анализа данных, полученных в группе исследования, признаки описывались с использованием абсолютной и относительной частоты их обнаружения. В группе исследования попарное сравнение значений признаков, измеренных до и после проведенного курса лечения, проводилось с использованием биномиального критерия, который оценивает достоверность различий в количестве пациентов с разным характером изменения (количество пациентов, у которых после лечения бактерии повторно не обнаружались или появились впервые). Пороговыми значениями для выявления статистически значимых различий или тенденций считались общепринятые уровни значимости 0,05 и 0,1 соответственно.

**Результаты**

По результатам исследования средний возраст пациентов с atopическим дерматитом варьировал от 18 до 58 лет. При этом средний возраст составил 31,85 года, с медианой — 31 год. В основной группе из 20 человек 75,0% были женщины (n = 15) и 25,0% — мужчины (n = 5). Согласно значению индекса SCORAD у 60,0% пациентов с atopическим дерматитом была выявлена средняя степень тяжести заболевания, у 40,0% — тяжелая степень.

При анализе всего спектра выделенных микроорганизмов были выделены 3 показателя, которые являются наиболее значимыми в патогенезе atopического дерматита: *S. aureus*, другие стафилококки и другие бактерии. На рис. 1 представлены результаты идентификации микроорганизмов методом масс-спектрометрии, отражающие частоту встречаемости микроорганизмов среди пациентов с изучаемой патологией и группы сравнения.

На исходном уровне у пациентов с atopическим дерматитом доля *S. aureus* от всех выделенных бактерий в области очагов поражения составила 34,20% и на видимо неизмененных участках кожного покро-



ва — 32,50%. После проведенной терапии численность *S. aureus* в очагах поражения уменьшилась в 1,6 раза (21,60%), в то время как на непораженных участках — в 2 раза (15,6%). Важно отметить, что *S. aureus* в группе сравнения не был обнаружен.

В приведенной таблице представлена динамика изучаемых показателей у пациентов с atopическим дерматитом до и после терапии (табл. 1). По результатам можно отметить достоверное снижение частоты обнаружения *S. aureus* на пораженных и непораженных участках кожи (p < 0,05). Для других стафилококков была выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости микроорганизмов данного рода бактерий (p < 0,1).

На следующем этапе проводился анализ распределения стафилококков по видам (рис. 2). В первый день стафилококковая составляющая микробиома кожи характеризовалась доминированием *S. aureus* как на пораженных, так и на неизмененных участках кожи: 53,6 и 48,0% соответственно. Через 14 дней от начала терапии частота выделения *S. aureus* в очагах поражения составила 28,6% и на видимо неизменной коже — 20,8%.

В первый день частота выделения других стафилококков на пораженных участках составила 46,4%, среди которых преобладали *S. hominis* — 14,3%, *S. capitis* — 10,7% и *S. epidermidis* — 10,7%. На видимо неизменной коже на долю комменсальных стафилококков пришлось 46,4%, с преобладанием *S. epidermidis* — 16,0%, *S. capitis* — 12,0% и *S. haemolyticus* — 12,0%. На 14-й день удельный вес других стафилококков составил 71,4% на пораженных и 79,2% на неизмененных участках кожного покрова. При этом на измененных участках

Таблица 1. Динамика показателей пациентов с атопическим дерматитом до и после лечения  
Table 1. Changes in skin microbiome in patients with atopic dermatitis before and after treatment

Показатели	Количество пациентов, у которых до лечения бактерии были обнаружены	Количество пациентов, у которых после лечения бактерии повторно не обнаружались или появились	p-значения (биномиальный критерий)
Пораженные участки (n = 20)			
<i>S. aureus</i>	15 (75%)	-9/2	0,046
Другие стафилококки	10 (50%)	-4/11	0,072
Другие бактерии	8 (40%)	-6/3	0,274
Неизменные участки (n = 20)			
<i>S. aureus</i>	12 (60%)	-7/0	0,02
Другие стафилококки	11 (55%)	-3/9	0,09
Другие бактерии	9 (45%)	-5/3	0,377

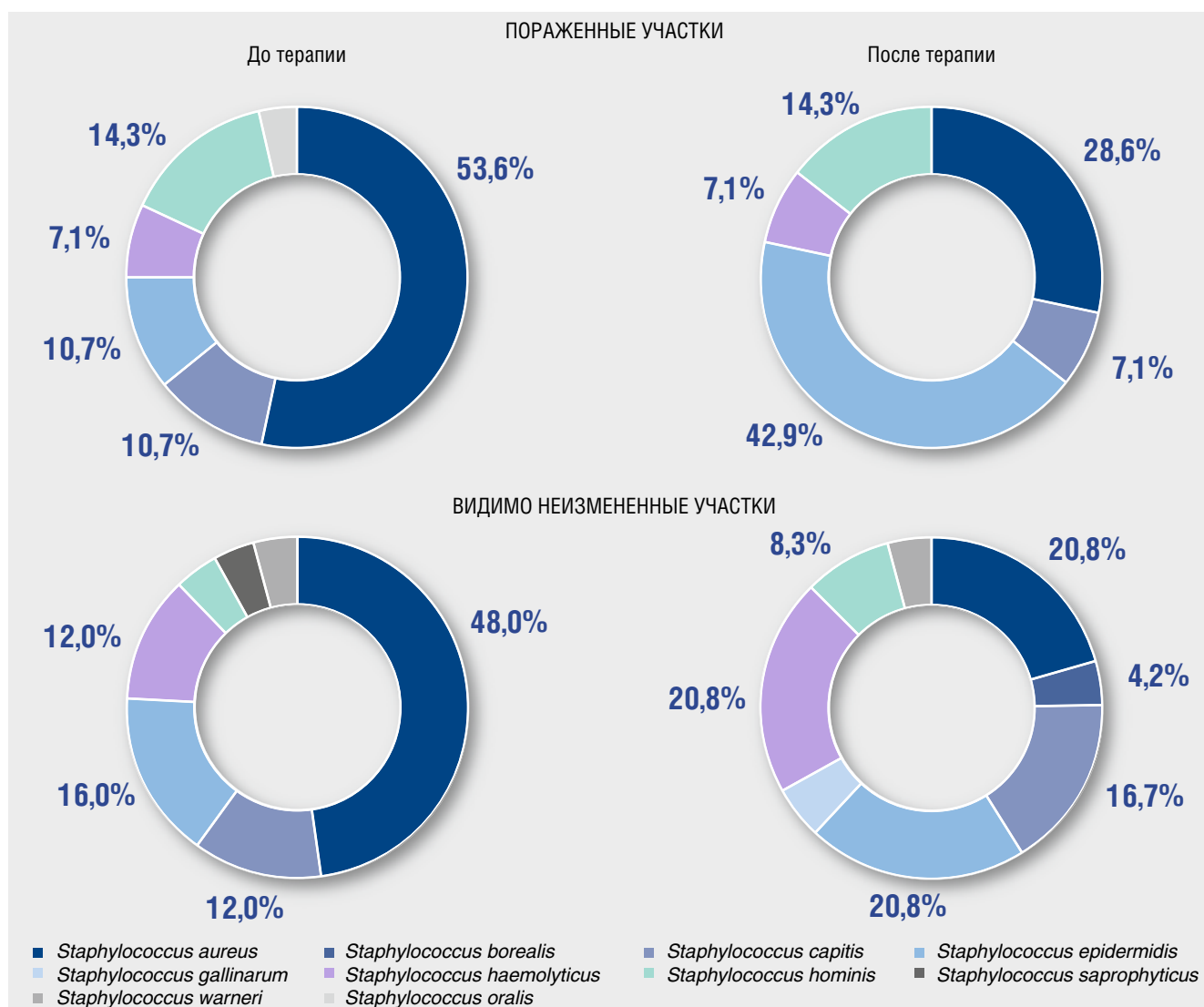
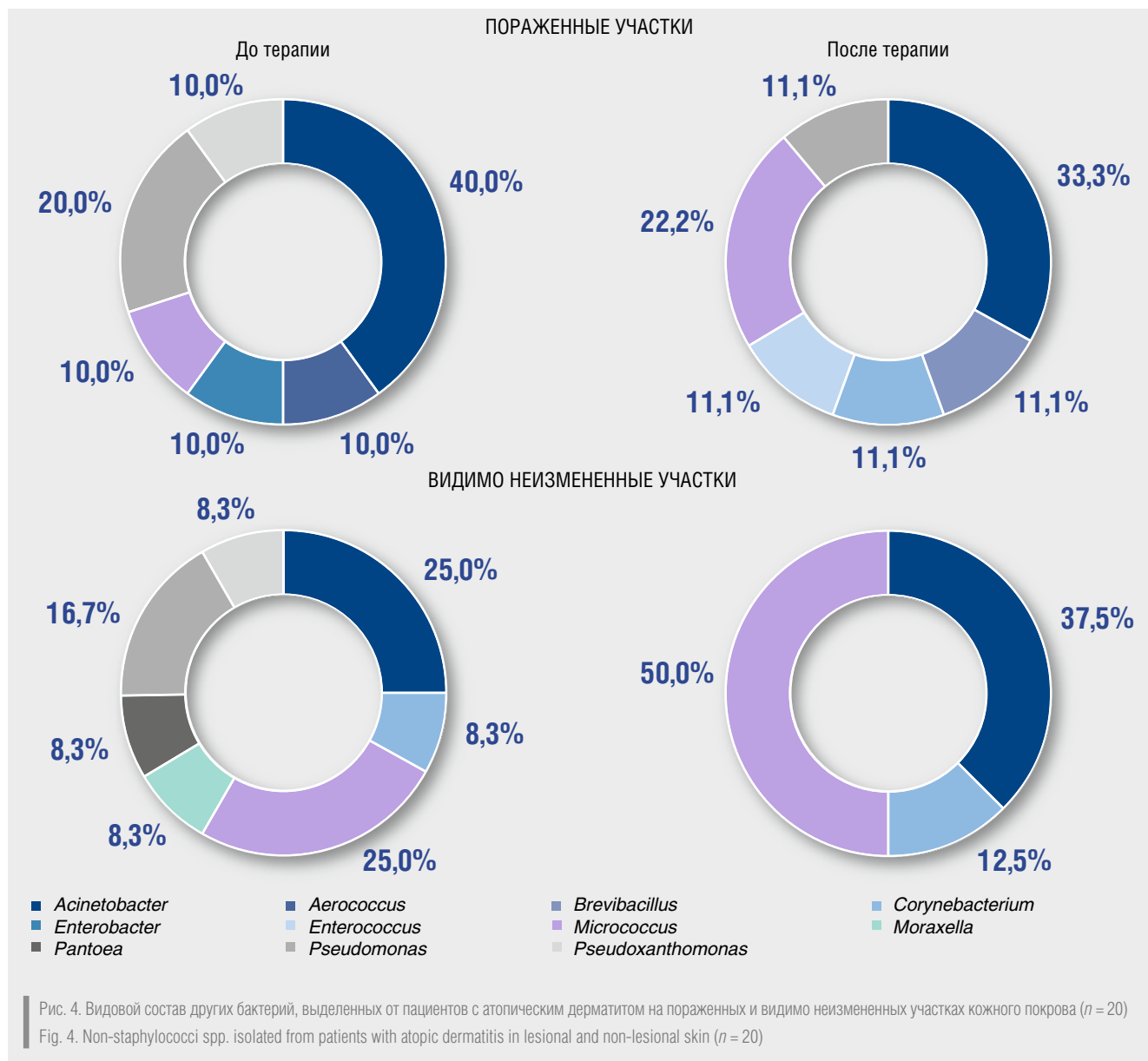


Рис. 2. Видовой состав *Staphylococcus spp.*, выделенных от пациентов с атопическим дерматитом на пораженных и видимо неизменных участках кожного покрова (n = 20)  
Fig. 2. *Staphylococcus spp.* isolated from patients with atopic dermatitis in lesional and non-lesional skin (n = 20)





преобладал *S. haemolyticus* — 42,9%, а на неизменных — *S. epidermidis* — 20,8% и *S. haemolyticus* — 20,8%.

Стафилококковая часть микробиома кожи группы сравнения была представлена 6 видами *Staphylococcus* (рис. 3). Среди выделенных стафилококков преобладали *S. epidermidis* — 35,5%, *S. hominis* — 29,0%, *S. capitis* — 19,4%.

При распределении выделенных штаммов других бактерий по родам у пациентов с атопическим дерматитом были получены следующие результаты (рис. 4). На момент поступления на пораженных участках кожи преобладали бактерии рода *Acinetobacter* с удельным весом 40,0%. На видимо неизменных участках кожи наиболее часто встречались бактерии рода *Acinetobacter* — 25,0%, *Micrococcus* — 25,0% и *Pseudomonas* — 16,7%.

После проведенной терапии в очагах поражения частота встречаемости *Acinetobacter spp.* составила 33,3%, *Micrococcus luteus* — 22,2%, представители других родов бактерий встречались реже. На неизменных участках кожи было выделено 3 рода бактерий: *Acinetobacter*, *Micrococcus* и *Corynebacterium*, удельный вес которых составил 37,5, 50,0 и 12,5% соответственно.

На рис. 5 представлены результаты по частоте выделения других бактерий в группе сравнения. Чаще всего встречались бактерии рода *Acinetobacter*, *Cytobacillus* и *Micrococcus* и в 2 раза реже — *Enterococcus*, *Moraxella* и *Neisseria*.

Следует отметить, что среди *Acinetobacter spp.*, выделенных от пациентов с атопическим дерматитом, встречались *Acinetobacter radioresistens*, *Acinetobacter townneri*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter schindleri*, *Acinetobacter ursingii* и *Acinetobacter variabilis*, в то время как в группе сравнения был идентифицирован лишь *Acinetobacter lwoffii*.

### Обсуждение

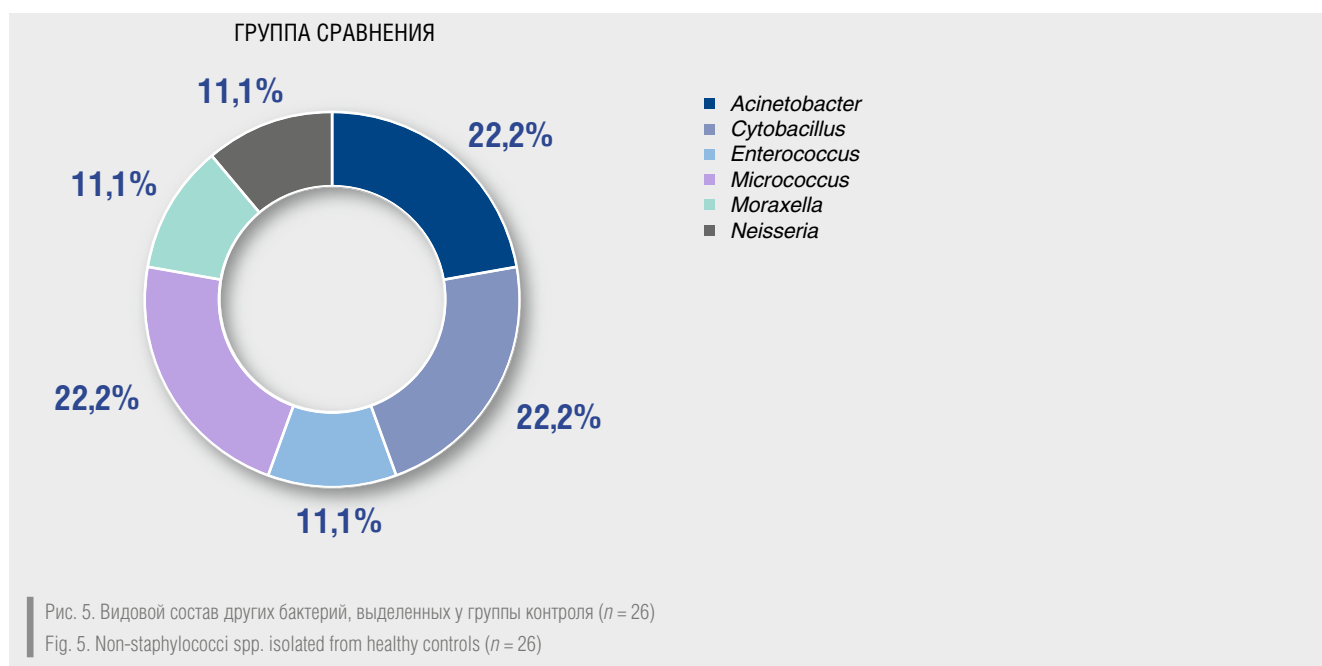
Микробиом кожи у здоровых людей находится в относительном балансе, который поддерживает нор-

мальное состояние кожи. Однако во время обострений атопического дерматита наблюдается выраженный дисбаланс микробиома кожи, который выражается в существенном уменьшении микробного разнообразия и чрезмерной колонизации *S. aureus*. Так, по данным научной литературы, частота носительства *S. aureus* у пациентов с атопическим дерматитом варьирует от 30 до 100%, тогда как среди здоровых добровольцев составляет около 20% [16, 17].

На настоящий момент микробиом кожи считается ключевым звеном патогенеза атопического дерматита [17]. Повышенная колонизация *S. aureus* у больных атопическим дерматитом приводит к нарушению целостности эпидермального барьера за счет выделения экзотоксинов и энтеротоксинов, которые нарушают нормальную регуляцию дифференцировки кератиноцитов и активируют тучные клетки, приводя к развитию и/или поддержанию Th2-опосредованного иммунного ответа [10, 16, 19]. Следовательно, уменьшение доли *S. aureus* в процессе лечения способствует восстановлению как микробного состава кожи, так и целостности кожного барьера.

В ходе нашего исследования были получены результаты, подтверждающие наличие различий в микробном составе между пациентами с атопическим дерматитом и группой сравнения. До начала терапии доля *S. aureus* от всех выделенных микроорганизмов пациентов составила 34,20% на пораженных и 32,50% на неизменных участках. По мере того как состояние кожи пациентов на фоне проводимой терапии восстанавливалось, отмечалось статистически достоверное снижение доли *S. aureus* на пораженных и видимо неизменных участках ( $p < 0,05$ ), а также смещение микробного состава кожи в сторону нормы, выражающееся в виде тенденции к увеличению частоты встречаемости других стафилококков ( $p < 0,1$ ). При этом в группе сравнения *S. aureus* не был обнаружен.

Следует отметить, что коагулазонегативные стафилококки, включая *S. epidermidis* и *S. hominis*, выделяют противомикробные пептиды, которые, в свою очередь,



ограничивают рост *S. aureus* и формирование биопленки [19]. Поэтому тенденция к увеличению доли других стафилококков на фоне терапии может свидетельствовать о восстановлении баланса между стафилококковой составляющей микробиома кожи.

**Заключение**

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что проведение комплексной

терапии в соответствии с клиническими рекомендациями способствует изменению микробного состава как на пораженных участках кожного покрова, так и вне очагов поражения. Дальнейшее изучение влияния терапии на микробиом кожи позволит не только оценить ее эффективность, но и разработать новые методы лечения, направленные непосредственно на коррекцию микробиома кожи, который является важным звеном в патогенезе атопического дерматита. ■

**Литература/References**

1. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol.* 2021;12:720393. doi: 10.3389/fimmu.2021.720393
2. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):324–338. doi: 10.1007/s12016-021-08880-3
3. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606–613. doi: 10.20344/amp.11963
4. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1
5. Pothmann A, Illing T, Wiegand C, Hartmann AA, Elsner P. The Microbiome and Atopic Dermatitis: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):749–761. doi: 10.1007/s40257-019-00467-1
6. Nakatsuji T, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):263–269. doi: 10.1016/j.anai.2018.12.003
7. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med.* 2019;8(4):444. doi: 10.3390/jcm8040444
8. Pistone D, Meroni G, Panelli S, D'Auria E, Acunzo M, Pasala AR, et al. A Journey on the Skin Microbiome: Pitfalls and Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9846. doi: 10.3390/ijms22189846
9. Gavrilova T. Immune Dysregulation in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Dermatitis.* 2018;29(2):57–62. doi: 10.1097/DER.0000000000000340
10. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):39–46. doi:10.1111/bjd.18088
11. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. М.; 2020 [Atopicheskiy dermatit. Klinicheskie rekomendacii. (Atopic dermatitis. Clinical guidelines.) Moscow, 2020. (In Russ.)] [https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic\\_dermatitis\\_2020.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf) (28 March 2023).
12. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol (Stockholm).* 1980;(Suppl 92):44–47.
13. Faye O, Meledie N'Djong AP, Diadie S, Coniquet S, Niamba PA, et al. Validation of the Patient-Oriented SCORing for Atopic Dermatitis tool for black skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(4):795–799. doi: 10.1111/jdv.15999
14. Арзуманян В.Г., Зайцева Е.В., Темпер Р.М., Баснакьян И.А., Столярова Л.Г. Определение кокковой и дрожжевой микрофлоры у больных с кожной патологией: пособие для врачей. Москва; 2004. С. 7 [Arzumanjan VG, Zajceva EV, Temper RM, Basnak'jan IA, Stoljarova LG. Opredelenie kokkovoј i drozhzhevoј mikroflory u bol'nyh s kozhnoj patologiej: posobie dlja vrachej. (The study of coccal and yeast microflora in patients with skin pathology: a guideline for physicians.) Moscow, 2004. P. 7. (In Russ.)]
15. Арзуманян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И., Темпер Р.М. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева. Вестник дерматологии и венерологии. 2004;(6):3–6 [Arzumanjan VG, Zajceva EV, Kabaeva TI, Temper RM. Evaluation of staphylococcal and non-lipophilic yeast microflora of the skin in patients with skin pathology with contact seeding method. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2004;(6):3–6. (In Russ.)]
16. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):26–35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015
17. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2022;71(1):31–39. doi: 10.1016/j.allit.2021.11.001
18. Seiti Yamada Yoshikawa F, Feitosa de Lima J, Notomi Sato M, Álefe Leuzzi Ramos Y, Aoki V, Leao Orfali R. Exploring the Role of *Staphylococcus Aureus* Toxins in Atopic Dermatitis. *Toxins (Basel).* 2019;11(6):321. doi: 10.3390/toxins11060321
19. Aguilera AC, Daughter IS, Kloepper KM. Role of the Microbiome in Allergic Disease Development. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(9):44. doi: 10.1007/s11882-020-00944-2

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — О.Ю. Олисова, О.А. Свитич; сбор и обработка материала — Н.А. Вартанова, М.Б. Потапова; написание текста — М.Б. Потапова; редактирование — А.В. Поддубиков.

**Authors' participation:** all authors: approved the final version of the article and take responsibility for the integrity of all its parts. Concept and design of the study — Olga Yu. Olisova, Oxana A. Svitich; collection and processing of material — Nune A. Vartanova, Mariia B. Potapova; text writing — Mariia B. Potapova; editing — Alexander V. Poddubikov.

---

---

**Информация об авторах**

---

**\*Потапова Мария Борисовна** — аспирант; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9647-1322>; e-mail: [ptpv.msh@gmail.com](mailto:ptpv.msh@gmail.com)

**Олисова Ольга Юрьевна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

**Свитич Оксана Анатольевна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>; eLibrary SPIN: 8802-5569; e-mail: [svitichoa@yandex.ru](mailto:svitichoa@yandex.ru)

**Поддубиков Александр Владимирович** — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8962-4765>; eLibrary SPIN: 9658-1553; e-mail: [poddubikov@yandex.ru](mailto:poddubikov@yandex.ru)

**Вартанова Нунэ Оганесовна** — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6372-9910>; eLibrary SPIN: 6795-0835; e-mail: [labmicr@mail.ru](mailto:labmicr@mail.ru)

---

**Information about the authors**

---

**\*Mariia B. Potapova** — Postgraduate Student; address: 8 bldg 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9647-1322>; e-mail: [ptpv.msh@gmail.com](mailto:ptpv.msh@gmail.com)

**Olga Yu. Olishova** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

**Oxana A. Svitich** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>; eLibrary SPIN: 8802-5569; e-mail: [svitichoa@yandex.ru](mailto:svitichoa@yandex.ru)

**Alexander V. Poddubikov** — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8962-4765>; eLibrary SPIN: 9658-1553; e-mail: [poddubikov@yandex.ru](mailto:poddubikov@yandex.ru)

**Nune O. Vartanova** — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6372-9910>; eLibrary SPIN: 6795-0835; e-mail: [labmicr@mail.ru](mailto:labmicr@mail.ru)

---

Статья поступила в редакцию: 05.09.2022

Принята к публикации: 21.04.2023

Дата публикации онлайн: 20.06.2023

Submitted: 05.09.2022

Accepted: 21.04.2023

Published online: 20.06.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1410>

# Analysis of *Neisseria Gonorrhoeae* Resistance Dynamics to Antimicrobial Drugs in The Russian Federation (2005–2021)

© J.Z. Shagabieva<sup>1\*</sup>, N.Y. Nosov<sup>1</sup>, M.V. Shpilevaya<sup>1</sup>, D.G. Deryabin<sup>1</sup>, O.A. Obratsova<sup>1</sup>, E.R. Nikonorova<sup>2</sup>, V.S. Solomka<sup>1</sup>, A.A. Kubanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

**Background.** Using its innate mechanisms for resistance gene acquisition, *Neisseria gonorrhoeae* can rapidly develop resistance to antimicrobial agents increasing the risk the incurable forms of the disease will appear during gonococcal therapy. The purpose of the present study was to summarize the results of the Russian Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (RU-GASP) over a 16-year period and assess *N. gonorrhoeae* resistance to the antimicrobials used in gonococcal treatment regimens in Russia.

**Materials and methods.** The study included 5356 isolates of *N. gonorrhoeae* obtained under RU-GASP (January 2005 to December 2021) by State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology (SRCDC) from specialized dermatology and venerology hospitals in 37 regions of the Russian Federation. Primary identification of *N. gonorrhoeae* was performed using bacterioscopic and bacteriological methods. The cultures identified as *N. gonorrhoeae* were frozen in a cryogenic medium and transported to SRCDC. Received cultures were verified by biochemical criteria on a VITEK 2 Compact analyzer. For the cultures identified as *N. gonorrhoeae* with less than 99% probability, mass spectrometric analysis was performed on a time-of-flight ionization mass spectrometer MALDI Microflex (Bruker Daltonics GmbH, Germany).

**Antimicrobial susceptibility testing.** Sensitivity tests of *N. gonorrhoeae* to six antimicrobials (penicillin, spectinomycin, ceftriaxone, tetracycline, azithromycin and ciprofloxacin) included serial dilution in agar to detect the minimum antibiotic concentration (MAC) that inhibits microbial growth. *N. gonorrhoeae* sensitivity to antibacterial agents was evaluated as per EUCAST criteria (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2022, <http://www.eucast.org>).

**Results.** The study has shown the absence of significant changes in the ratio of sensitive and resistant *N. gonorrhoeae* strains and proved the effectiveness of RU-GASP which allowed excluding drugs with a high proportion of identified resistant strains from therapeutic use.

**Conclusion.** Analysis of RU-GASP results over a 16-year period has confirmed III-generation of cephalosporin (Ceftriaxone, Cefixime) as the drug of choice for gonococcal therapy, and spectinomycin as its effective alternative. The ongoing evolution of *N. gonorrhoeae* molecular mechanisms of antibiotic resistance dictates the need for extending RU-GASP.

**Keywords:** *Neisseria gonorrhoeae*, antibiotic resistance, antimicrobial agents, monitoring

**Conflict of interest:** The authors declare no potential conflicts of interest with respect to research, authorship and/or publication of this article.

**Source of funding:** The research was funded by the Ministry of Health of the Russian Federation, Government Assignment No. 056-00002-23-00.

**For citation:** Shagabieva JZ, Nosov NY, Shpilevaya MV, Deryabin DG, Obratsova OA, Nikonorova ER, SolomkaVS, Kubanov AA. Analysis of *Neisseria Gonorrhoeae* resistance dynamics to antimicrobial drugs in the Russian Federation (2005–2021). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(3):53–62. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1410>



<https://doi.org/10.25208/vdv1410>

## Анализ динамики устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в РФ за период 2005–2021 гг.

© Шагабиева Ю. З.<sup>1\*</sup>, Носов Н. Ю.<sup>1</sup>, Шпилевая М. В.<sup>1</sup>, Дерябин Д. Г.<sup>1</sup>, Образцова О. А.<sup>1</sup>, Никонорова Е. Р.<sup>2</sup>, Соломка В. С.<sup>1</sup>, Кубанов А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Россия

**Обоснование.** *Neisseria gonorrhoeae* может быстро развить резистентность к противомикробным агентам благодаря врожденным механизмам приобретения генов устойчивости к антибиотикам. Вследствие быстрого формирования механизмов резистентности *N. gonorrhoeae* к используемым в схемах терапии гонококковой инфекции антимикробным препаратам высок риск возникновения неизлечимых форм заболевания.

**Цель исследования.** Обобщить результаты RU-GASP за 16-летний период и оценить тенденции устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, используемым в схемах антибиотикотерапии гонококковой инфекции в России.

**Методы. Объект исследования.** В исследование включены 5356 изолятов *N. gonorrhoeae*, поступивших с января 2005 г. по декабрь 2021 г. в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (далее — ГНЦДК) в рамках программы RU-GASP из специализированных медицинских организаций дерматовенерологического профиля 37 субъектов Российской Федерации. Первичную идентификацию *N. gonorrhoeae* проводили бактериоскопическим и бактериологическим методами. Идентифицированные как *N. gonorrhoeae* культуры замораживали в криосреде и транспортировали в ГНЦДК. Поступившие культуры верифицировали по биохимическим критериям на анализаторе VITEK 2 Compact. Для культур, определенных как *N. gonorrhoeae* с менее чем 99% вероятностью, проводили масс-спектрометрическое исследование на времяпролетном масс-спектрометре с ионизацией MALDI Microflex (Bruker Daltonics GmbH, Германия).

**Тестирование чувствительности к исследуемым антимикробным препаратам.** Тестирование чувствительности *N. gonorrhoeae* к шести антимикробным препаратам — пенициллину, спектиномицину, цефтриаксону, тетрациклину, азитромицину и ципрофлоксацину осуществляли методом серийных разведений в агаре с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК, мг/л). Оценку чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам проводили в соответствии с критериями EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2022, <http://www.eucast.org>).

**Результаты.** Проведенное исследование показало отсутствие значимых изменений в соотношении чувствительных и устойчивых к действию антимикробных препаратов штаммов *N. gonorrhoeae*, что является следствием эффективности реализации программы RU-GASP, позволившей своевременно исключить из терапевтического применения препараты, в отношении которых наблюдалась высокая доля выявленных устойчивых штаммов.

**Заключение.** Анализ результатов RU-GASP за 16-летний период подтверждает использование в качестве препаратов выбора для терапии гонококковой инфекции цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефиксим), а в качестве альтернативного препарата — аминциклитольный антибиотик спектиномицин. Продолжающаяся эволюция молекулярных механизмов антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* диктует необходимость продолжения программы RU-GASP.

**Ключевые слова:** *Neisseria gonorrhoeae*; антимикробная резистентность; антимикробные препараты; мониторинг

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** исследование выполнено за счет средств государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 056-00002-23-00.

**Для цитирования:** Шагабиева Ю. З., Носов Н. Ю., Шпилевая М. В., Дерябин Д. Г., Образцова О. А., Никонорова Е. Р., Соломка В. С., Кубанов А. А. Анализ динамики устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в РФ за период 2005–2021 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):53–62. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1410>





## Introduction

Internationally, gonorrhea caused by *Neisseria gonorrhoeae*, Gram-negative bacteria remains one of the most common sexually transmitted infections [1] and a significant public health threat due to its rapidly increasing incidence and antibiotic resistance [2]. The growing risk the incurable forms of gonorrhea would appear was the reason the WHO included the disease into the draft of its Global Health Strategy for 2016-2021 as one of the strategic priorities [3]. In the Russian Federation, the disease is combated through the Russian Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (RU-GASP) that was established in 2004 after the European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP) had been initiated [4]. RU-GASP is also a part of a worldwide network of laboratories coordinated by the WHO European Collaborating Center for Gonorrhea and Other Sexually Transmitted Infections [5]. The program's main objectives are annual monitoring of the emergence and spread of antimicrobial resistance (AMR) in *N. gonorrhoeae* and identification of genetic AMR determinants in order to improve gonorrhea surveillance in the Russian Federation and timely revise national guidelines on gonorrhea treatment [6].

In this respect, the present study intended to summarize RU-GASP results of over a 16-year period and evaluate the trends in *N. gonorrhoeae* resistance to the antimicrobials used for gonococcal therapy in Russia.

## Materials and methods

The study included 5356 isolates of *N. gonorrhoeae* obtained under RU-GASP (January 2005 to December 2021) by Federal State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology (SRCDC) from specialized dermatology and venerology hospitals in 37 regions of the Russian Federation. Primary identification of *N. gonorrhoeae* was performed using the bacterioscopic and bacteriologic methods described in Standard Operating Procedures (SOPs) for Conducting Gonorrhea Species Identification (SOP # 003/04 GON, SOP # 004/04 GON, SOP # 005/04 GON [https://cnikvi.ru/upload/files/369\\_SOP\\_ident\\_gonorei.pdf](https://cnikvi.ru/upload/files/369_SOP_ident_gonorei.pdf)). The isolated cultures were frozen in the medium

containing 20% glycerol and transported to SRCDC as per SOP for Transportation and Delivery of Biological Material and Isolated Gonorrhea Cultures (SOP No. 001/03 GON, [https://cnikvi.ru/upload/files/369\\_SOP\\_transp\\_dostavka.pdf](https://cnikvi.ru/upload/files/369_SOP_transp_dostavka.pdf)). Upon arrival, they were spread on chocolate agar plates supplemented with 1% ISOVitalax growth additive and 1% VCAT selective additive (Becton Dickinson, USA) to be tested for biochemical parameters using NH cards on a VITEK 2 Compact analyzer (bioMérieux, France). For the cultures identified as *N. gonorrhoeae* with less than 99% probability, mass spectrometric analysis was performed on a time-of-flight ionization mass spectrometer MALDI Microflex (Bruker Daltonics GmbH, Germany).

## Antimicrobial susceptibility testing

For the microorganisms identified as *N. gonorrhoeae*, their sensitivity to six antimicrobial agents (penicillin, spectinomycin, ceftriaxone, tetracycline, azithromycin and ciprofloxacin) was investigated. For that purpose, serial dilutions in agar were performed as required by SOP for Methods for Determining Gonococcus Sensitivity to Antibacterial Drugs (SOP No. 006/03 GON, 2008, [https://cnikvi.ru/files/369\\_SOP\\_chustv\\_gonokok\\_antibakt.pdf](https://cnikvi.ru/files/369_SOP_chustv_gonokok_antibakt.pdf)) to detect the minimum antibiotic concentration (MAC) that inhibits microbial growth. The sensitivity was assessed using the ATCC 49226 strain from a collection of typical *N. gonorrhoeae* cultures as a control as per EUCAST criteria (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2022, <http://www.eucast.org>) (Table 1).

## Statistical analysis

Statistical analysis of the obtained data was performed using R and the RStudio (v. 4.2.2) software. The data were distributed using the Shapiro-Wilk test and presented as graphs of relative occurrence frequencies (%) of sensitive, sensitive to increased exposure to antibiotics, and resistant strains by years to draw a local polynomial regression trend line at CI 95%. Polynomial trend analysis performed for the strains with different sensitivity to antibiotics, enabled us to estimate the dynamics of *N. gonorrhoeae* antibiotic

Table 1. EUCAST 2022 AMR criteria of *N. gonorrhoeae*  
Таблица 1. Критерии чувствительности *N. gonorrhoeae* к АМР (EUCAST 2022 г.)

Antimicrobial (mg/l)	S	I	R	ATCC 4922 reference strain
Penicillin	≤0.06	0.12–1	>1	0.25–1
Ceftriaxone	≤0.125	–	>0.125	0.004–0.015
Tetracycline	≤0.5	1	>1	0.25–1
Spectinomycin	≤64	–	>64	8–32
Azithromycin*	–	–	–	–
Ciprofloxacin	≤0.03	0.06	>0.06	0.001–0.008

Note. S — susceptible, standard dosing regimen; I — susceptible, increased exposure; R — resistant.

\*Azithromycin is always used in combination with another effective agent. For testing purposes, to identify acquired resistance mechanisms, ECOFF has been 1 mg/L since 2019.

Примечание: S — чувствительный при стандартном режиме дозирования; I — чувствительный при увеличенной экспозиции; R — резистентный.

\*Азитромицин всегда используется в сочетании с другим эффективным средством. В целях тестирования с целью выявления механизмов приобретенной резистентности с 2019 г. ECOFF составляет 1 мг/л.

resistance over the period under study. Due to the non-Gaussian distribution of the data, MAC indices by years were compared using the Kruskal-Wallis Criterion with Dunn's posterior test and the Bonferroni correction for multiple comparisons. The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## Results

### *N. gonorrhoeae* resistance dynamics to penicillin

Figure 1 shows the relative frequencies of penicillin sensitivity/resistance for gonococcal strains categorized as S, I and R by years. The data show that although the frequency rose to 61% in 2016, there was a decline to 41% by 2021 (levels of 2009, 2014 and 2015). Comparative analysis of the MAC values obtained for different years found significant differences: in 2008, MAC was the lowest and significantly different from those in 2005 ( $p < 0.0001$ ), 2006 ( $p = 0.0012$ ), 2007 ( $p < 0.0001$ ), 2016 ( $p = 0.0045$ ), and 2017 ( $p = 0.0011$ ). Despite some changes between absolute MAC values within the studied period, no significant differences were found between 2005 and 2021.

When analyzing the MAC values of penicillin-resistant strains, it was found that the highest MAC values recorded in 2016 were significantly different from those in 2005, 2006, 2007, 2009, 2010, 2011, 2013, and 2019 ( $p < 0.001$ ). However, just as in the case of sensitive strains, no significant differences were found between 2005 and 2021. The frequencies obtained for the resistant strains showed a downward trend from 2012 to 2021 (albeit with a small jump to 14% in 2019). The maximum of penicillin-resistant strains (44 %) was observed in 2008.

### *N. gonorrhoeae* resistance dynamics to spectinomycin

Analysis of the absolute MAC values showed that the highest of them were observed in 2006, 2008, 2013–2015. Figure 2 displays the occurrence frequencies for sensitive and resistant *N. gonorrhoeae* strains to spectinomycin. Analysis of the relative frequencies trend for sensitive strains over the studied period found no significant fluctuations, except for 2008. As for the resistant strains, their frequency in 2008 was 45% and only 10% in 2011. It should be noted that no resistant strains (0%) were recorded between 2013 and 2020, and no significant differences were found when analyzing absolute MAC indices between 2005 and 2021.

### *N. gonorrhoeae* resistance dynamics to ceftriaxone

Fig. 3 shows the relative frequencies of the strains sensitive and resistant to ceftriaxone over the entire study period. Polynomial trend analysis of sensitive strain frequencies showed no significant fluctuations in their dynamics. As for the resistant strains, their trend showed no pronounced fluctuations, the highest (9%) being 2009.

### *N. gonorrhoeae* resistance dynamics to tetracycline

The relative frequencies of tetracycline-sensitive strains (Fig. 4) show the peak of occurrence was between 2014 and 2019 (over 70%, with a drop in 2021 (34%), and even below the baseline (47%) in 2005). Meanwhile, the relative frequencies of resistant strains were the lowest in 2018 and 2019 (7 and 16%, respectively), and the highest in 2008 and 2021 (66 and 46%, respectively). The strains classified as category I had no significant trend, so their relative frequency was 15% in 2005 and 20% in 2021, with a slight drop to 8% in 2014–2015.

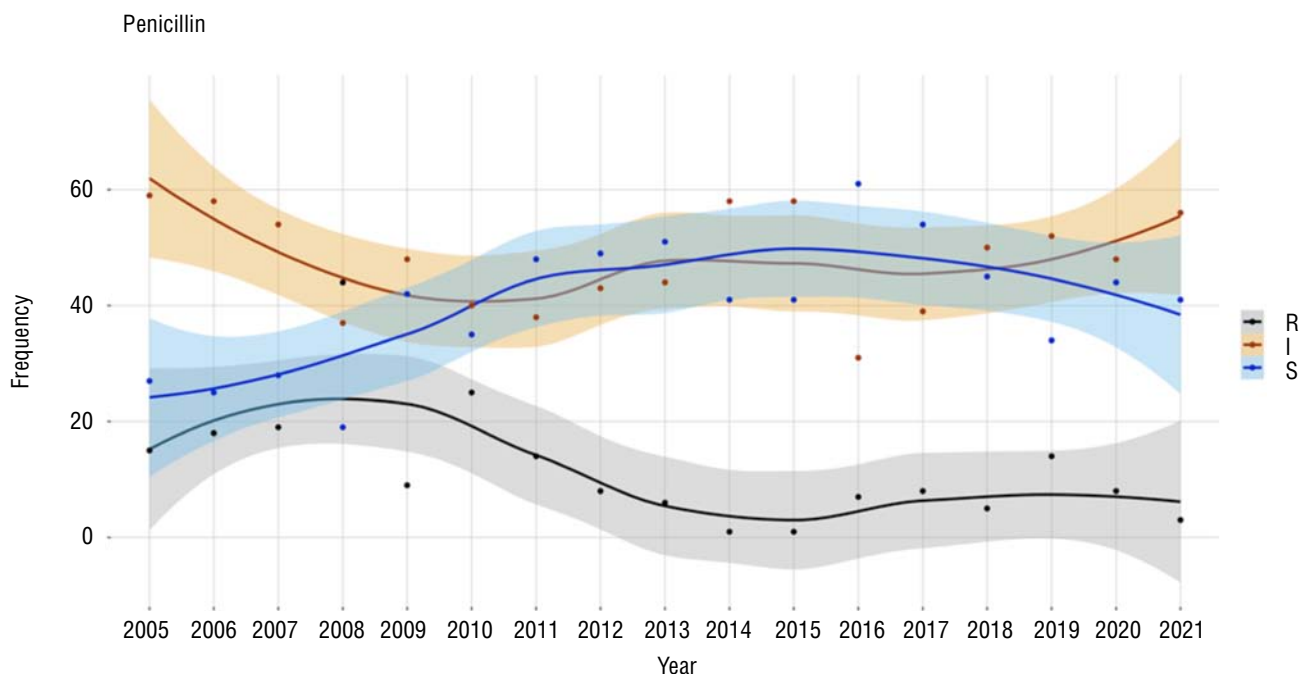


Fig. 1. Relative frequency of penicillin sensitivity/resistance (%) for different *N. gonorrhoeae* strains between 2005 and 2021: R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen

Рис. 1. Относительная частота (в %) различных штаммов в период 2005–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования

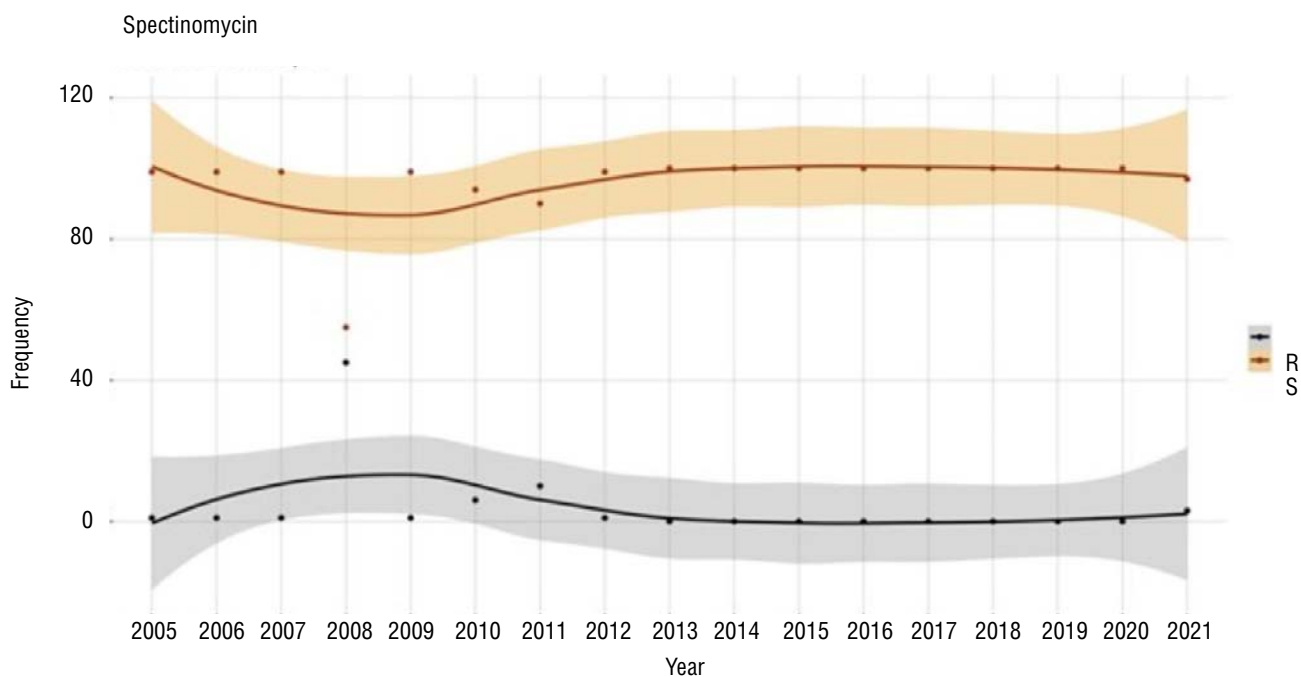


Fig. 2. Relative frequency of spectinomycin sensitivity/resistance (%) for different *N. gonorrhoeae* strains between 2005 and 2021: R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen.

Рис. 2. Относительная частота (в %) различных штаммов в период 2005–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования

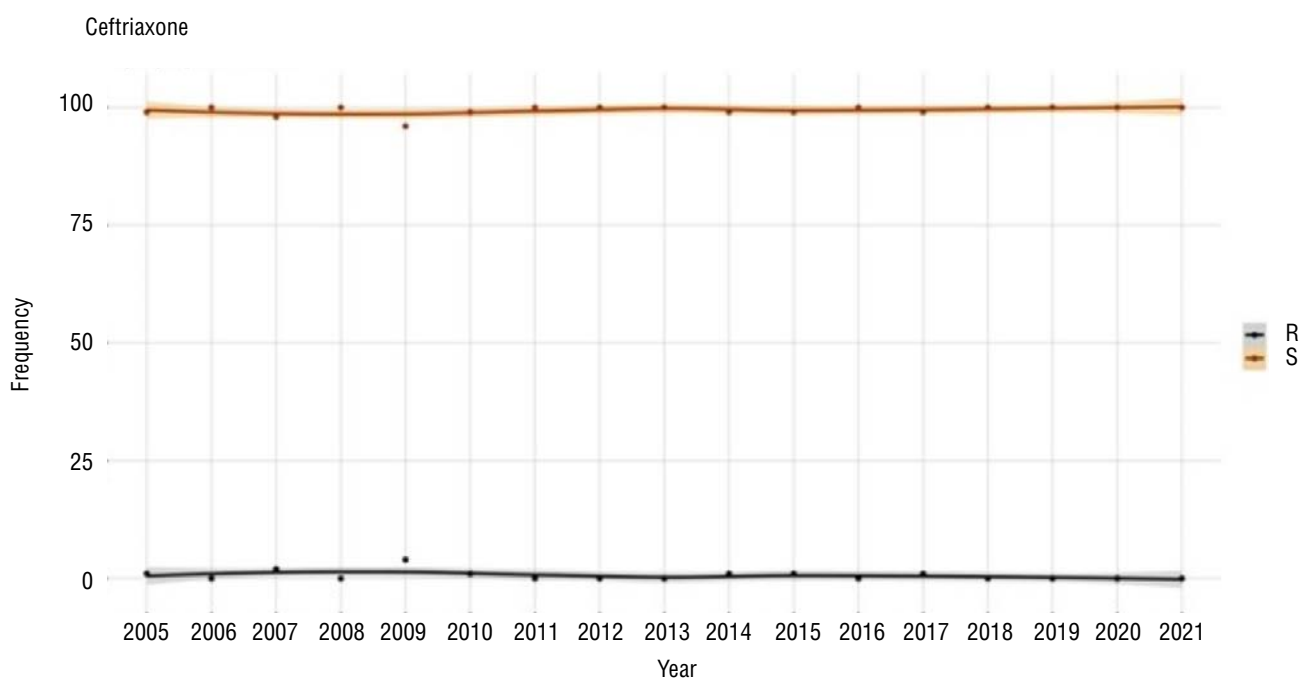


Fig. 3. Relative frequency of ceftriaxone sensitivity/resistance (%) for different *N. gonorrhoeae* strains between 2005 and 2021: R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen.

Рис. 3. Относительная частота (в %) различных штаммов в период 2005–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования

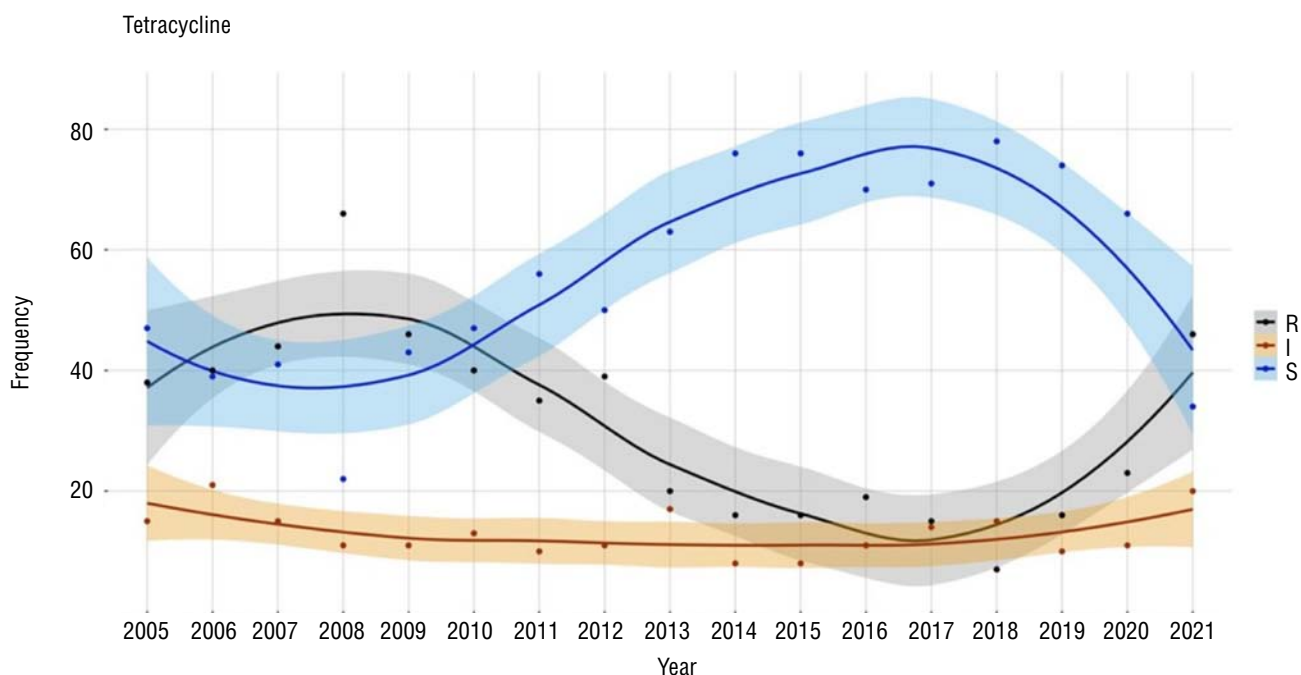


Fig. 4. Relative frequency of tetracycline sensitivity/resistance (%) for different *N. gonorrhoeae* strains between 2005 and 2021: R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen.

Рис. 4. Относительная частота (%) различных штаммов в период 2005–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования

#### *N. gonorrhoeae* resistance dynamics to azithromycin

Analysis of the MAC values for azithromycin showed the highest absolute values were observed in 2008, 2009, 2016, 2018, 2020 and 2021, and the lowest in 2014 and 2015. Trend analysis for the relative frequencies of azithromycin-sensitive strains (Fig. 5) revealed that, despite fluctuations over the study period, they did not differ significantly between 2007 and 2021, being 89 and 83%, respectively. The highest frequency (more than 90%) for azithromycin-sensitive strains was observed between 2013 and 2019. As for azithromycin-resistant strains, their highest frequency was observed in 2008 and 2009 (57 and 51%, respectively) and the lowest in 2017 and 2018 (8%). However, despite the above fluctuations, in general, the frequency values observed in 2021 were similar to those in 2007.

#### *N. gonorrhoeae* resistance dynamics to ciprofloxacin

Analysis of the polynomial trend for the relative frequencies of ciprofloxacin-sensitive strains (Fig. 6) revealed that the highest ones (>60%) were observed between 2011 and 2020, with peaks in 2013 (75%) and 2019 (72%) and a pronounced decline (29%) in 2021. At the same time, no pronounced fluctuations were detected for the strains included in category I, their frequency peak being 7% in 2021. As for the relative frequencies, they were the lowest between 2011 and 2020 (40% or less) with an uptick in 2021 (up to 64%).

#### Discussion

The obtained results have demonstrated that, despite the observed fluctuations in occurrence frequencies of the strains sensitive to the studied antibiotics, the ratio of antimicrobial-resistant and antimicrobial-sensitive strains

did not change significantly from 2005 over the 16-year observation period. An interesting finding of this study is the persisting high levels of resistance to penicillins, tetracyclines, and fluoroquinolones despite they have long been excluded from recommended treatment regimens for gonorrhea. Another interesting finding is the steady trend towards *N. gonorrhoeae* had been gradually restoring its sensitivity to penicillins, tetracyclines and fluoroquinolones since 2010. As shown previously [6], this is due to the gradual elimination of genetic resistance determinants (D345a in *penA* gene; L421P in *ponA* gene; V57M in *rpsJ* gene; S91Y and D95G in *gyrA* gene) to these antimicrobials. However, starting from 2017, the sensitivity began a decreasing trend to the values it had had at the start of the monitoring program in 2005. This fact may be explained by *N. gonorrhoeae* accumulating plasmid determinants *bla(TEM-1)* and *tet(M)* during this time that spread rather quickly by “horizontal” transfer and significantly change the resistance level to the three groups of antibacterial drugs [7].

The obtained data on *N. gonorrhoeae* resistance dynamics have shown that only ceftriaxone (III-generation cephalosporin) and spectinomycin (aminocyclitol) meet the WHO criterion stating that the total proportion of gonococcal strains sensitive to an antibiotic drug should not be lower than 95% (WHO, 2012). For that reason, ceftriaxone is currently the drug of choice for treating of gonococcal infection in Russia. Our study substantiates this position as no strains resistant to this drug were identified in 2021. Moreover, our earlier studies had shown that the level of sensitivity of *N. gonorrhoeae* to ceftriaxone in the Russian Federation and its constituent entities amounted to 100% [8]. At the same time, we cannot ignore the fact that foreign scientific publications often mention the *N. gonorrhoeae*

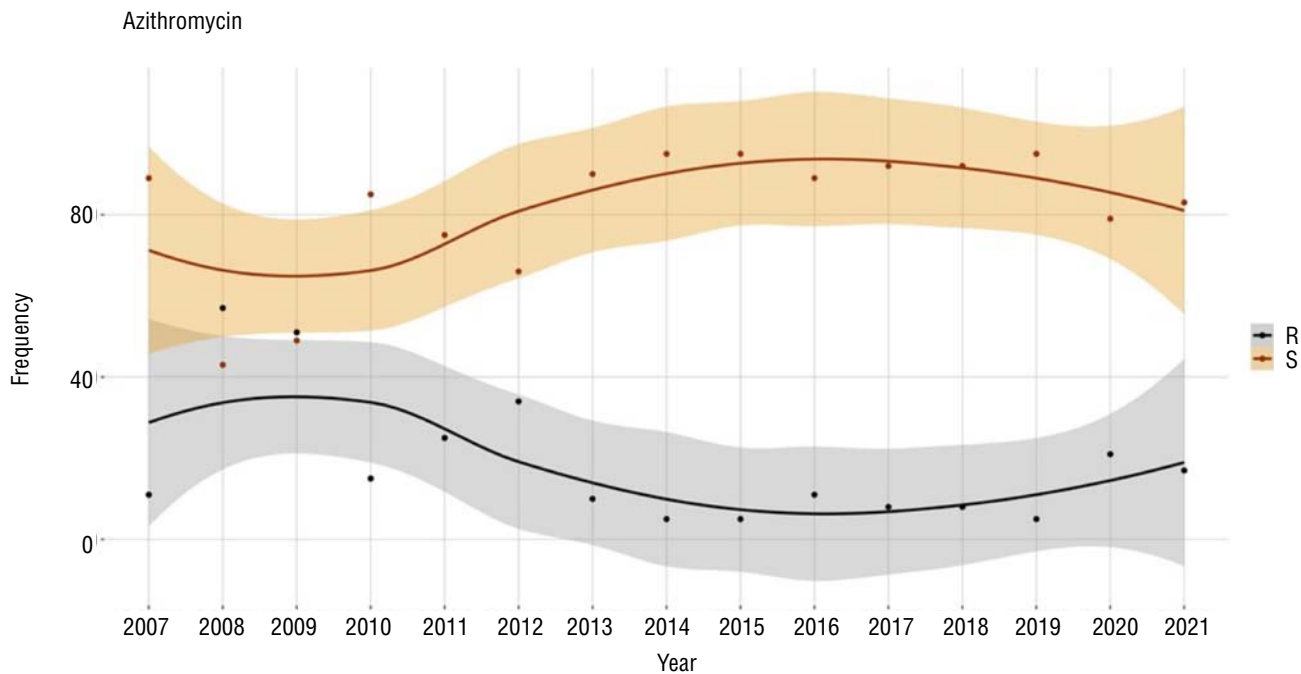


Fig. 5. Relative frequency of azithromycin sensitivity/resistance (%) for different *N. gonorrhoeae* strains between 2005 and 2021: R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen.

Рис. 5. Относительная частота (в %) различных штаммов в период 2007–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования

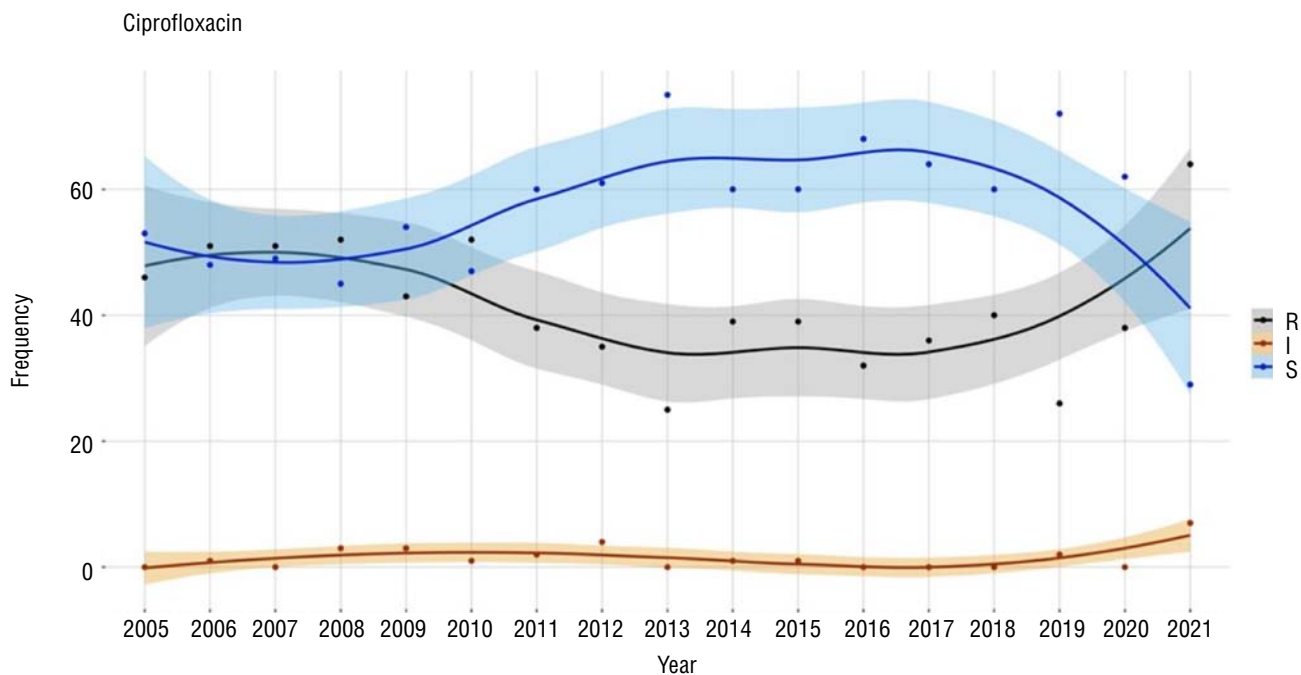


Fig. 6. Relative frequency of ciprofloxacin sensitivity/resistance (%) for different *N. gonorrhoeae* strains between 2005 and 2021: R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen.

Рис. 6. Относительная частота (в %) различных штаммов в период 2005–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования



strains resistant to ceftriaxone that come from such countries as China (Wang et al., 2020), Brazil [9], etc. For instance, during 2012-2017 in South Korea, a surge (from 1.1 to 23.9%) in the cephalosporin-resistant isolates containing the *penA* mosaic allele was observed (Lee et al., 2019). Another reason for such resistance might have been the SNPs of the *penA* and *porB1b* genes and the *mtrR* gene mutations [10]. Spreading of the strains resistant to ceftriaxone, as well as the patients who can possibly develop hypersensitivity to cephalosporins to the degree of anaphylactic shock [11], make searching for candidate drugs for alternative gonorrhoea therapy a relevant task.

Analysis of *N. gonorrhoeae* spectinomycin-sensitivity trend has confirmed the drug's previously proven high efficacy in the treatment of this infection [8]. Moreover, in 2021, only 3% of strains resistant to spectinomycin were detected, which is within the 5-percent limit set by the WHO for an effective antibacterial therapy (WHO, 2012). At the same time, this threshold is currently being debated, both toward increasing the upper limit for resistant strains [12] and lowering it to 1–3% for “the key population groups with the potential for more frequent transmission to many sexual partners, such as sex workers and men who have sex with men” [13]. Although spectinomycin as an alternative treatment is administered only after testing the sensitivity of a particular clinical isolate, it remains the most promising alternative drug for the treatment of gonococcal infection.

Azithromycin, as a potential reserve drug to treat gonococcal infection, was included in RU-GASP in 2007. It was known to be used for gonorrhoea therapy outside Russia, but it was not included in the regimens for our country, because there was no data either on its effect on the domestic strains or its optimal dosage [14]. The results of this study have demonstrated that in 2021 16% of the total number of analyzed *N. gonorrhoeae* strains were resistant to azithromycin, which removes the question of its possible use for gonorrhoea treatment. At the same time, the drug is widespread abroad and prescribed in combination with ceftriaxone for combined therapy of gonococcal

infection to improve treatment efficacy and reduce the likelihood gonococcus becoming resistant to each of these drugs individually. However, the first strain resistant to this combination that emerged in 2018 calls for revising this regimen [15].

Due to its cross-resistance, ciprofloxacin is used as an indicator drug to study *N. gonorrhoeae* resistance to all the drugs of fluoroquinolone group, so the strains resistant to ciprofloxacin are also resistant to other fluoroquinolones. In the Russian Federation, the drug is not recommended for gonococcal therapy. Our study has shown the drug had its lowest resistance frequencies between 2011-2020 (40% or less) with an uptick in 2021 (up to 64%) that is generally consistent with literature data, e.g., Unemo et al. who in 2017-2018 found more than 90% of strains to be resistant to ciprofloxacin in 100% of the Southeast Asian countries and 50% of the African countries participating in the study, a level to be called nothing but extreme [16].

Thus, our study has found no significant phenotypic changes in the antimicrobial resistance of *N. gonorrhoeae* strains in the Russian Federation. Undoubtedly, this is a consequence of the effective implementation of RU-GASP, which over the given time, allowed for significant reduction of gonorrhoea incidences in Russia from 71.7 cases per 100,000 population in 2005 to 6.7 cases in 2020 [17], despite the incidence of gonorrhoea in Europe has been noticeably and gradually increasing [18]. This fact, of course, significantly increases the likelihood of resistant strains entering the territory of Russia with migration and tourist flows, which calls for continuation of RU-GASP and expansion of the list of tested antimicrobials.

### Conclusion

Our analysis of RU-GASP results over a 16-year period has confirmed the use of III-generation cephalosporins (ceftriaxone, cefixime) as the drugs of choice for gonococcal therapy, and that of spectinomycin (aminocyclitol) as an alternative antimicrobial drug. The ongoing evolution of molecular mechanisms of *N. gonorrhoeae* antibiotic resistance dictates the need to continue RU-GASP. ■

## References/Литература

- Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143304. doi: 10.1371/journal.pone.0143304
- Ma KC, Mortimer TD, Hicks AL, Wheeler NE, Sánchez-Busó L, Golparian D, et al. Adaptation to the cervical environment is associated with increased antibiotic susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae*. *Nat Commun*. 2020;11(1):4126. doi: 10.1038/s41467-020-17980-1
- Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016–2021. World Health Organization; 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-16.09> (4 April 2023)
- Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, Ison CA, van de Laar MJ. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. *Euro Surveill*. 2011;16(42):19995.
- Unemo M, Ison CA, Cole M, Spiteri G, van de Laar M, Khotenashvili L. Gonorrhoea and gonococcal antimicrobial resistance surveillance networks in the WHO European region, including the independent countries of the former Soviet Union. *Sex Transm Infect*. 2013;89(Suppl 4):iv42–iv46. doi: 10.1136/sextrans-2012-050909
- Kubanov A, Solomka V, Plakhova X, Chestkov A, Petrova N, Shaskolskiy B, et al. Summary and Trends of the Russian Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme, 2005 to 2016. *J Clin Microbiol*. 2019;57(6):e02024-18. doi: 10.1128/JCM.02024-18
- Warner PF, Zubrzycki LJ, Chila M. Polygenes and modifier genes for tetracycline and penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Gen Microbiol*. 1980;117(1):103–110. doi: 10.1099/00221287-117-1-103
- Лесная И.Н., Соломка В.С., Фриго Н.В., Кубанов А.А., Полевщикова С.А., Сидоренко С.В. Выбор препаратов для лечения гонококковой инфекции на основании результатов мониторинга антибиотикорезистент-

ности *N. gonorrhoeae*. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;(5):65–73 [Lesnaja IN, Solomka VS, Frigo NV, Kubanov AA, Polevshnikova SA, Sidorenko SV. Selection of drugs for treatment of gonococcal infection based on the results of the monitoring of *N. gonorrhoeae* antibiotic resistance. Vestnik dermatologii i venerologii. 2010;(5):65–73. (In Russ.)]

9. Golparian D, Bazzo ML, Golfetto L, Gaspar PC, Schörner MA, Schwartz Benzaken A, et al. Genomic epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* elucidating the gonococcal antimicrobial resistance and lineages/sublineages across Brazil, 2015–16. J Antimicrob Chemother. 2020;75(11):3163–3172. doi: 10.1093/jac/dkaa318

10. Unemo M, Golparian D, Eyre DW. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and Treatment of Gonorrhoea. Methods Mol Biol. 2019;1997:37–58. doi: 10.1007/978-1-4939-9496-0\_3

11. Азизова Р.А., Юнусова Ш.Э., Дадамухамедова Х.Э., Бобоев Х.Н., Раимкулов Р.С. Анафилактический шок — последствия цефалоспоринов. Science and innovation. 2022;1(8):373–378 [Azizova RA, Junusova ShJe, Dadamuhamedova HJe, Boboev HN, Raimkulov RS. Anaphilactic shock — consequences of cephalosporins. Science and innovation. 2022;1(8):373–378. (In Russ.)] doi: 10.5281/zenodo.739213

12. Yaesoubi R, Cohen T, Hsu K, Gift TL, St Cyr SB, Salomon JA, et al. Evaluating spatially adaptive guidelines for the treatment of gonorrhoea to reduce the incidence of gonococcal infection and increase the effective lifespan of antibiotics. PLoS Comput Biol. 2022;18(2):e1009842. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009842

13. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. World

Health Organization; 2016. <https://www.who.int/publications/item/9789241503501> (4 April 2023)

14. Shaskolskiy B, Dementieva E, Kandinov I, Filippova M, Petrova N, Plakhova X, et al. Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates to beta-lactam antibiotics (benzylpenicillin and ceftriaxone) in Russia, 2015–2017. PLoS One. 2019;14(7):e0220339. doi: 10.1371/journal.pone.0220339

15. Unemo M, Ross J, Serwin A, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2020; 956462420949126. doi: 10.1177/0956462420949126

16. Unemo M, Lahra MM, Escher M, Eremin S, Cole MJ, Galarza P, et al. WHO global antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* 2017–2018: a retrospective observational study. Lancet Microbe. 2021;2(11):e627–e636. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00171-3

17. Кубанов А.А., Соломка В.С., Рахматулина М.Р., Дерябин Д.Г. Устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам и средства терапии гонококковой инфекции: вчера, сегодня, завтра. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):15–23 [Kubanov AA, Solomka VS, Rahmatulina MR, Derjabin DG. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and gonococcal infection therapy: yesterday, today, tomorrow. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022;98(3):15–23. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1317

18. Gonorrhoea: Annual Epidemiological Report for 2018. European Centre for Disease Prevention and Control; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/gonorrhoea-annual-epidemiological-report-2018.pdf> (4 June 2023).

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Julia Z. Shagabieva, Nikita Y. Nosov, Dmitry G. Deryabin; collection and processing of material — Julia Z. Shagabieva, Marina V. Shpilevaya, Olga A. Obraztsova, Evgenia R. Nikonorova; text writing — Julia Z. Shagabieva; editing — Victoria S. Solomka, Aleksey A. Kubanov.

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Ю.З. Шагабиева, Н.Ю. Носов, Д.Г. Дерябин; сбор и обработка материала — Ю.З. Шагабиева, М.В. Шpileвaya, О.А. Образцова, Е.Р. Никонорова; написание текста статьи — Ю.З. Шагабиева; редактирование рукописи — В.С. Соломка, А.А. Кубанов.

## Information about the authors

\***Julia Z. Shagabieva** — Cand. Sci. (Chem.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7595-0276>; eLibrary SPIN: 7270-5113; e-mail: shagabieva1412@mail.ru

**Nikita Y. Nosov** — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nosovnj@mail.ru

**Marina V. Shpilevaya** — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru

**Dmitry G. Deryabin** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderjabin@yandex.ru

**Olga A. Obraztsova** — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2139>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: valeeva19@gmail.com

**Evgenia R. Nikonorova** — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com

**Victoria S. Solomka** — Dr. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>; eLibrary SPIN: 1486-3284; e-mail: solomka@cniikvi.ru

**Alexey A. Kubanov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cniikvi.ru

## Информация об авторах

\***Шагабиева Юлия Зинуровна** — к.х.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7595-0276>; eLibrary SPIN: 7270-5113; e-mail: shagabieva1412@mail.ru

**Носов Никита Юрьевич** — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nosovnj@mail.ru

**Шpileвaya Марина Валентиновна** — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru

**Дерябин Дмитрий Геннадьевич** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderyabin@yandex.ru

**Образцова Ольга Анатольевна** — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2139>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: valeeva19@gmail.com

**Никонорова Евгения Рамильевна** — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com

**Соломка Виктория Сергеевна** — д.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>; eLibrary SPIN: 1486-3284; e-mail: solomka@cnikvi.ru

**Кубанов Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

---

Submitted: 29.12.2022

Accepted: 22.05.2023

Published online: 06.06.2023

Статья поступила в редакцию: 29.12.2022

Принята к публикации: 22.05.2023

Дата публикации онлайн: 06.06.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1414>

## К вопросу о влиянии изотретиноина на нервно-психическое состояние больных акне

© Самцов А. В.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

У больных акне часто развиваются различной степени выраженности нервно-психические нарушения, коррелирующие, как правило, с тяжестью дерматоза. Для лечения среднетяжелых форм акне наиболее широко применяется изотретиноин. В связи с тем, что в ряде работ изотретиноин рассматривали как триггер развития различных нервно-психических нарушений, были проведены многочисленные исследования с целью доказательства такой возможности или ее опровержения. Анализ литературы показал, что, по данным подавляющего большинства исследований, изотретиноин не приводит к нервно-психическим нарушениям. Однако, учитывая противоположное мнение некоторых авторов, целесообразно проводить активное выявление, в том числе в анамнезе, каких-либо психоэмоциональных расстройств и их мониторинг в процессе терапии. В этих случаях показано начинать лечение с малых доз (рекомендации не разработаны).

**Ключевые слова:** акне; нервно-психические нарушения; изотретиноин

**Конфликт интересов:** А.В. Самцов получал гонорары и являлся консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых ООО «Ядран».

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования ООО «Ядран».

**Для цитирования:** Самцов А. В. К вопросу о влиянии изотретиноина на нервно-психическое состояние больных акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):63–68. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1414>



# To the question of the effect of isotretinoin on the neuropsychic state of patients with acne

© Alexey V. Samtsov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Patients with acne often develop neuropsychiatric disorders of varying severity, correlating, as a rule, with the severity of dermatosis. Isotretinoin is the most commonly used drug for the treatment of moderate acne. Due to the fact that in a number of studies isotretinoin was considered as a trigger for the development of various neuropsychiatric disorders, numerous studies were conducted to prove this possibility or to refute it. An analysis of the literature showed that, according to the vast majority of studies, isotretinoin does not lead to neuropsychiatric disorders. However, given the opposite opinion of some authors, it is advisable to actively identify, including in the anamnesis, any psycho-emotional disorders, and monitor them during therapy. In these cases, it is indicated to start treatment with small doses (recommendations have not been developed).

**Keywords:** acne; neuropsychiatric disorders; isotretinoin

**Conflict of interest:** Alexey V. Samtsov received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by “Jadran” LLC.

**Source of funding:** prospecting and analytical work supported by the “Jadran” LLC.

**For citation:** Alexey V. Samtsov. To the question of the effect of isotretinoin on the neuropsychic state of patients with acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(3):63–68. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1414>





### Нервно-психические изменения у больных акне

Акне — хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1]. Акне являются одним из самых распространенных дерматозов и находятся на 8-м месте среди наиболее часто встречающихся заболеваний в мире [2–4].

Акне оказывают значительное психологическое воздействие на больного, могут влиять на его нервно-психическое состояние, а также быть триггером депрессии, тревоги, соматизации, психоза, что требует эффективного лечения для улучшения состояния кожи и самооценки пациента [5]. Акне, особенно при локализации на лице и шее, могут приводить к психологическим дистрессам. У больных с акне в большей степени существует вероятность развития тревоги и депрессии, чем у здоровых лиц [5], а суицидальные идеи встречаются в 2 раза чаще, чем в общей популяции [6].

Акне вызывают тяжелые нервно-психические расстройства, статистически сопоставимые с таковыми у больных псориазом. Выраженная депрессия встречается у 14–15% пациентов [7, 8]. Симптомы депрессии, по сообщению Sa и соавт., были выявлены у 3,3% больных акне [9], а у больных с тяжелыми формами дерматоза — у 23% [10]. Крайним проявлением депрессивных расстройств может стать самоубийство [11]. При тяжелых формах акне риск развития суицидальных идей в 1,8 раза выше, чем при легкой степени [7].

По данным F. Özyu и соавт. (2018), по крайней мере один психиатрический диагноз был установлен у 37,5% подростков с акне, что достоверно отличалось от контрольной группы (здоровые подростки), в которой хотя бы одно расстройство диагностировали только в 15% ( $p < 0,001$ ). Частыми диагнозами были генерализованное тревожное расстройство, большое депрессивное расстройство, расстройство вследствие травматического стресса, невротическая булимия. Различные варианты самоповреждений были выявлены у 47% подростков с акне по сравнению с 21% здоровых лиц. Среди них описаны экскориации, срезание элементов кожной сыпи, разрушение кожи с помощью иглы, самоповреждение волос и др. [12].

Различные тяжелые нервно-психические нарушения чаще встречаются у женщин, особенно с тяжелыми формами акне или поздними акне, разрешающимися с формированием рубцов и обезображиванием лица, приводящими к ежедневному стрессу [13]. Чем тяжелее акне, тем большее влияние они оказывают на самооценку, отношения с окружающими и в итоге — на качество жизни [14].

Таким образом, не вызывает сомнения, что акне существенно влияют на нервно-психическое состояние больных, причем наиболее выражены изменения в этой сфере при среднетяжелых акне, часто требующих назначения системного изотретиноина. По данным R. J. Lasek и M. M. Chren, важность устранения психологического дискомфорта у больных акне подчеркивает тот факт, что от 25 до 58% пациентов считают эмоциональный компонент основным фактором ухудшения качества жизни [8].

В настоящее время получены данные, свидетельствующие о связи между нейротрофическим фактором мозга (пептид, стимулирующий и поддерживающий

развитие нейронов) и большой депрессией на генетическом уровне. Согласно этим исследованиям, психиатрические расстройства ассоциированы со сниженным уровнем нейротрофического фактора мозга (НФМ). Mikhael и соавт. установили, что у больных акне статистически достоверно снижен уровень НФМ по сравнению с контролем, что обуславливает высокий риск развития депрессивных состояний [15]. Polyakova и соавт. считают, что показатель уровня НФМ может стать неинвазивным биомаркером при скрининге депрессий у молодых людей, страдающих акне [16].

### Влияние изотретиноина на развитие нервно-психических нарушений у больных акне — за и против

Предположение о возможности развития депрессивных симптомов на фоне лечения изотретиноином было выдвинуто в 1983 г. [17]. В 1987 г. Rubinow и соавт. опубликовали статью, в которой отметили выраженное улучшение психосоциального состояния у больных тяжелыми формами акне, получавших изотретиноин. Тем не менее выявленный случай депрессии у одного из 72 пациентов послужил поводом для многолетней дискуссии о возможной роли препарата в развитии различных нервно-психических нарушений [18]. В 1998 г. FDA выпустило предостережение о возможной ассоциации изотретиноина с депрессией, психозом, суицидальными идеями и суицидом [19].

Большой обзор доказательств связи ретиноевой кислоты с аффективными расстройствами опубликовали Bremner и соавт. в 2012 г. в журнале "Journal of Clinical Psychiatry". Обзор включал анализ клинических случаев, ассоциации начала депрессии и длительности приема препарата, нейропсихиатрических эффектов, наблюдаемых при гипервитаминозе, влияние дозы. Примерно 500 случаев депрессии было выявлено среди миллионов пациентов, получавших изотретиноин. Авторы отметили, что депрессия, по данным крупных исследований, встречается в 1–11% случаев у лиц, получающих лечение изотретиноином по поводу акне, причем эти показатели варьировали в зависимости от дозы (в некоторых случаях развитие депрессии дозозависимо) и схемы терапии [20]. В ретроспективном исследовании 300 пациентов с биполярным расстройством, проведенном Schaffer и соавт. в 2010 г., установили, что у 9 из 10 пациентов, принимавших изотретиноин, определялось ухудшение настроения, 3 больных высказывали суицидальные мысли. Настроение восстанавливалось у 8 из 10 пациентов после отмены препарата. Несмотря на эти данные, авторы отмечают, что нет убедительных доказательств о механизмах развития депрессии или суицида при приеме изотретиноина [21]. Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии позволили высказать предположение, что у больных, принимающих изотретиноин, снижена активность в орбитофронтальной зоне коры головного мозга — области, с которой ассоциированы симптомы депрессии [22].

Психиатрические/психосоматические побочные эффекты, по данным Rademaker и соавт., составили 4,3% от всех побочных эффектов, выявленных при приеме изотретиноина, и наблюдались примерно на 50% чаще, чем у здоровых лиц. В большинстве случаев они проявлялись усталостью или заторможенностью. Только у 0,5% пациентов были диагностированы депрессия, инсомния и галлюцинации. В контрольной группе был один случай депрессии [23, 24].

Thiboutot и Zaenglein высказали категоричное мнение, основанное на анализе литературы, о том, что связи между приемом изотретиноина и депрессией нет и не может быть [25]. Существование такой ассоциации также было опровергнуто многочисленными доказательствами в исследованиях этой проблемы [27–30]. Magin и соавт. установили, что уровень суицидов выше среди подростков, страдающих акне, чем среди здоровых лиц, при этом доказательств связи приема изотретиноина с суицидными попытками, по мнению авторов, нет [31].

Ramrakha и соавт. на основании 23-летнего наблюдения сделали вывод, что изотретиноин не является причиной депрессии [32]. Эти данные были подтверждены на примере трансгендеров, у которых уровень депрессии и суицидов выше [33]. Metekoglu и соавт. (2019) сообщают о том, что нет причинной связи у больных акне между приемом изотретиноина и развитием депрессивных состояний [34]. Huang и Cheng опубликовали большой обзор литературы и метаанализ, в котором показали, что нет связи приема изотретиноина с увеличением риска депрессии, более того, лечение изотретиноином приводит к улучшению психического состояния больных акне [35]. Тем не менее следует отметить, что в систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Li и соавт. в 2019 г., ассоциация между приемом изотретиноина и риском развития депрессивных расстройств была статистически значима в ретроспективных исследованиях, однако она была неочевидна в проспективных исследованиях [36]. Daunton и соавт. считают, что надо с осторожностью назначать изотретиноин больным с депрессивными симптомами, хотя нет никаких рекомендаций по тактике ведения таких больных [37].

В исследовании Brzezinski и соавт. приняли участие 3525 больных в возрасте от 13 до 35 лет со среднетяжелой степенью акне, получавших изотретиноин (5 лет наблюдения). При этом лишь в одном случае была отмечена попытка суицида [38]. Метаанализ, основанный на 4 контролируемых сравнительных исследованиях по оценке риска развития депрессии на фоне лечения изотретиноином, показал, что нет статистической разницы по сравнению с группой контроля. Более того, было установлено, что препарат уменьшал симптомы депрессии, как было отмечено в ранних работах [35].

В исследовании во Франции, в котором приняли участие 328 018 человек, получавших изотретиноин с 2010 по 2014 г., было установлено, что только 0,05% больных госпитализировали по поводу суицидальных попыток [39]. По данным Kridin и соавт., эта цифра составила 0,5% [19]. Отсутствие риска суицида также подтверждалось исследованиями в Турции [40].

Kridin и соавт. показали, что у больных акне, получающих изотретиноин, риск развития депрессии снижается и сравним с риском у больных, принимавших оральные антибиотики, риск суицида также был сравним с таковым при приеме антибиотиков. Изотре-

тиноин уменьшал риск развития тревоги, биполярных расстройств, шизофрении [19]. Halvorsen и соавт. на основании анализа исследований сделали вывод о том, что нервно-психические нарушения объясняются тяжелыми формами акне, а не приемом изотретиноина [7].

При оценке психиатрических нарушений, связанных с приемом изотретиноина, представленных в Кохрановском систематическом обзоре [42], выявлено только одно исследование, в котором была установлена такая ассоциация [43]. Однако в последующих исследованиях и систематических обзорах, в том числе и в работах психиатров, не отмечено увеличения риска развития психиатрических нарушений на фоне приема изотретиноина [44–49]. Кроме того, снижение симптомов депрессии было более выражено при приеме изотретиноина по сравнению с топической терапией [29].

Вместе с тем следует отметить, что Abedelmaksoud и соавт. не исключают существования подгруппы пациентов с повышенной восприимчивостью к нейропсихиатрическим проявлениям, которые могут индуцироваться изотретиноином посредством идиосинкразического механизма, однако рекомендаций по выявлению лиц с генетической предрасположенностью в настоящее время нет [52]. Указание в анамнезе на депрессию не является противопоказанием для назначения изотретиноина, как нет и психиатрических противопоказаний для назначения изотретиноина [37, 53]. В настоящее время объяснения гипотезы, согласно которой изотретиноин может воздействовать на нервную систему, не существует.

### Заключение

Акне — хронический воспалительный дерматоз, при котором часто развиваются различной степени выраженности нервно-психические нарушения, коррелирующие, как правило, с тяжестью акне. Для лечения среднетяжелых форм акне наиболее широко применяются изотретиноин и изотретиноин-LIDOSE. В связи с тем, что в ряде работ 80-х гг. XX в. изотретиноин рассматривали как триггер развития различных нервно-психических нарушений, были проведены многочисленные исследования с целью доказательства такой возможности или ее опровержения. Анализ литературы показал, что, по данным подавляющего большинства исследований, изотретиноин не вызывает нервно-психических нарушений, а, наоборот, улучшает психоэмоциональное состояние больных акне, эффективно влияя на патологический процесс на коже. Вместе с тем следует отметить, что в ряде работ рассматривается возможность воздействия изотретиноина на нервно-психическое состояние больных акне, несмотря на то что объяснений этому эффекту нет. В связи с этим в случае выявления, в том числе в анамнезе, каких-либо психоэмоциональных расстройств следует начинать лечение с малых доз (рекомендации не разработаны) и регулярно проводить мониторинг этих состояний. ■

## Литература/References

1. Strauss J, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):651–663. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.048
2. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology.* 2003;206(1):7–10. doi: 10.1159/000067817
3. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(Suppl 1):3–12. doi:10.1111/bjd.13462
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
5. Stamu-O'Brien C, Jafferany M, Carniciu S, Abdelmaksoud A. Psychodermatology of Acne: Psychological Aspects and Effects of Acne Vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(4):1080–1083. doi: 10.1111/jocd.13765
6. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol.* 2011;131(2):363–370. doi: 10.1038/jid.2010.264
7. Barankin B, DeKoven J. Psychosocial effect of common skin diseases. *Can Fam Physician.* 2002;48:712–716.
8. Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol.* 1998;134(4):454–458. doi: 10.1001/archderm.134.4.454
9. Sa A, Y A, Am A, Sa A, L P, Na A. Prevalence and associated risk factors of acne relapse among Saudi acne vulgaris patients using isotretinoin. *Saudi Pharm J.* 2020;28(3):374–379. doi: 10.1016/j.jsps.2020.01.019
10. Lukaviciute L, Navickas P, Navickas A, Ganceviciene J, Zouboulis CC. Quality of life, anxiety prevalence, depression symptomatology and suicidal ideation among acne patients in Lithuania. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1900–1906. doi: 10.1111/jdv.14477
11. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol.* 2005;141(5):557–560. doi: 10.1001/archderm.141.5.557
12. Özyay Ero lu F, Aktepe E, Erturan I. The evaluation of psychiatric comorbidity, self-injurious behavior, suicide probability, and other associated psychiatric factors (loneliness, self-esteem, life satisfaction) in adolescents with acne: A clinical pilot study. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(3):916–921. doi: 10.1111/jocd.12708
13. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(10):1185–1194. doi: 10.1111/ddg.13664
14. Tasoula E, Gregoriou S, Chalikiak J, Lazarou D, Danopoulou I, Katsambas A, et al. The impact of acne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in Greece. Results of a population survey. *An Bras Dermatol.* 2012;87(6):862–869. doi: 10.1590/s0365-05962012000600007
15. Mikhael NW, Hamed AM, Mansour AI, Abdelrahman ES. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(6):1998–2003. doi: 10.1111/jocd.12940
16. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015;174:432–440. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044
17. Hetzen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ. Depression—a side effect of 13-cis-retinoic acid 313 therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(2):278–279. doi: 10.1016/S0190-9622(83)80154-6
18. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(1):25–32. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70166-2
19. Kridin K, Ludwig RJ. Isotretinoin and the risk of psychiatric disturbances: A global study shedding new light on a debatable story. *J Am Acad Dermatol.* 2022;88(2):388–394. doi: 10.1016/j.jaad.2022.10.031
20. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(1):37–50. doi: 10.4088/JCP.10r05993
21. Schaffer LC, Schaffer CB, Hunter S, Miller A. Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2010;122(3):306–308. doi: 10.1016/j.jad.2009.09.005
22. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry.* 2005;162(5):983–991. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.983
23. Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris—a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(6):747–754. doi: 10.1111/jdv.12170
24. Tan J, Humphrey S, Vender R, Barankin B, Gooderham M, Kerrouche N, et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1508–1516. doi: 10.1111/bjd.13191
25. Thiboutot D, Zaenglein A. Isotretinoin and affective disorders: thirty years later. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):675–676. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.023
26. Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):424–432. doi: 10.1067/S0190-9622(03)02087-5
27. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol.* 2000;136(10):1231–1236. doi: 10.1001/archderm.136.10.1231
28. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol.* 2005;141(5):557–560. doi: 10.1001/archderm.141.5.557
29. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(6):701–706. doi: 10.2340/00015555-1638
30. Suarez B, Serrano A, Cova Y, Baptista T. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. *World J Psychiatry.* 2016;6(1):136–142. doi: 10.5498/wjp.v6.i1.136
31. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract.* 2005;55(511):134–138.
32. Ramrakha S, Fergusson DM, Horwood LJ, Dalgard F, Ambler A, Kokaua J, et al. Cumulative mental health consequences of acne: 23-year follow-up in a general population birth cohort study. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):1079–1081. doi: 10.1111/bjd.13786
33. Veale JF, Watson RJ, Peter T, Saewyc EM. Mental health disparities among Canadian transgender youth. *J Adolesc Health.* 2017;60(1): 44–49. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.09.014
34. Metekoglu S, Oral E, Ucar C, Akalin M. Does isotretinoin cause depression and anxiety in acne patients? *Dermatol Ther.* 2019;32(2):e12795. doi: 10.1111/dth.12795
35. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1068–1076.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.028

36. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e021549. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021549
37. Daunton A, Oyebo F, Goulding JMR. Depression and the dermatologist: a critical analysis of contemporary isotretinoin prescribing practices. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(8):903–905. doi: 10.1111/ced.13971
38. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther*. 2017;30(4):e12483. doi: 10.1111/dth.12483
39. Droitcourt C, Poizeau F, Kerbrat S, Balusson F, Drezen E, Happe A, et al. Isotretinoin and risk factors for suicide attempt: a population-based comprehensive case series and nested case-control study using 2010–2014 French Health Insurance Data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):1293–1301. doi: 10.1111/jdv.16005
40. Erdoğan Y, Erturan İ, Aktepe E, Akyıldız A. Comparison of Quality of Life, Depression, Anxiety, Suicide, Social Anxiety and Obsessive-Compulsive Symptoms Between Adolescents with Acne Journal Pre-proof Receiving Isotretinoin and Antibiotics: A Prospective, Non-randomised, Open-Label Study. *Paediatr Drugs*. 2019;21(3):195–202. doi: 10.1007/S40272-019-00340-Y
41. Droitcourt C, Nowak E, Rault C, Happe A, Le Nautout B, Kerbrat S, et al. Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. *Int J Epidemiol*. 2019;48(5):1623–1635. doi: 10.1093/ije/dyz09325
42. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD009435. doi: 10.1002/14651858.CD009435.pub2
43. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Béard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):526–532. doi: 10.4088/jcp.v69n0403
44. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol*. 2007;14(2):e227–233.
45. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24(2):92–102. doi: 10.1016/j.sder.2005.04.003
46. Oliveira JM, Sobreira G, Velosa J, Telles Correia D, Filipe P. Association of isotretinoin with depression and suicide: a review of current literature. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(1):58–64. doi: 10.1177/1203475417719052
47. Sundstrom A, Alfredsson L, Sjolín-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ*. 2010;341:c5812. doi: 10.1136/bmj.c5812
48. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry*. 2015;5(2):222–227. doi: 10.5498/wjp.v5.i2.222
49. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol*. 2009;48(1):41–46. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03806.x
50. Bertha EA, Balázs J. Subthreshold depression in adolescence: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(10):589–603.
51. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1323–1329. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10060.x
52. Abedelmaksoud A, Vojvodic A, Ayhan E, Dönmezdi S, Jovicevic TV, Vojvodic P, et al. Depression, isotretinoin, and folic acid: a practical review. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13104134. doi: 10.1111/dth.13104
53. Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Manolache L, Svensson A, Marron SE, Evers AWM, et al. Which acne treatment has the best influence on health-related quality of life? Literature review by the European academy of dermatology and venereology task force on quality of life and patient oriented outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1410–1419. doi: 10.1111/jdv.15048

---

## Информация об авторе

**Самцов Алексей Викторович** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

---

## Information about the author

**Alexey V. Samtsov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

Статья поступила в редакцию: 09.01.2023  
 Принята к публикации: 10.06.2023  
 Дата публикации онлайн: 04.07.2023

Submitted: 09.01.2023  
 Accepted: 10.06.2023  
 Published online: 04.07.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1401>

## Фенотипический подход к терапии розацеа. Тактика ведения одного пациента

© Дрождина М. Б., Бобро В. А.

Кировский ГМУ, Киров, Россия

Розацеа — хронический воспалительный дерматоз преимущественно центрофациальной области, имеющий гендерные и возрастные корреляции. В настоящее время накапливается все больше данных об анализе фенотипов розацеа, ведутся научные дискуссии о целесообразности перехода с классификации, основанной на выделении подтипов розацеа, на фенотипическую для обоснования индивидуализированных подходов к терапии. Фенотипическая классификация опирается на проявления розацеа и отличает диагностические признаки от основных и второстепенных симптомов. Так, фиматозные изменения и персистирующая центрально-лицевая эритема являются единственными диагностическими признаками (критериями) розацеа, а эритема, телеангиэктазии и воспалительные папулы/пустулы — основными симптомами и только в сочетании могут свидетельствовать о диагнозе розацеа. Вторичными признаками розацеа считаются приливы, жжение, боль, отек и ощущение сухости. В основе симптомов розацеа лежат различные патофизиологические механизмы, поэтому терапия в большинстве случаев должна состоять из комбинации топических средств с системными препаратами или физиотерапией. В статье представлен клинический случай розацеа, основанный на фенотипическом подходе к терапии.

**Ключевые слова:** розацеа; фенотипическая классификация; генетическая детерминированность; изотретиноин; Lidose; метронидазол

**Конфликт интересов:** М. Б. Дрождина получала гонорары консультанта/спикера/участника мероприятий, спонсируемых компанией «ЯДРАН» (Jadran).

В. А. Бобро получала гонорары консультанта/участника мероприятий, спонсируемых компанией «ЯДРАН» (Jadran).

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена при финансовой поддержке ООО «ЯДРАН» (Jadran).

**Согласие пациента:** пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (в журнале «Вестник дерматологии и венерологии»).

**Для цитирования:** Дрождина М. Б., Бобро В. А. Фенотипический подход к терапии розацеа. Тактика ведения одного пациента. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):69–78. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1401>





# Demonstration of a clinical case based on the phenotypic approach of rosacea therapy

© Marianna B. Drozhdina, Varvara A. Bobro

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Rosacea is a chronic inflammatory disease of the skin mainly of the central facial region, having gender and age correlations. Currently, more and more data is accumulating on the analysis of rosacea phenotypes, scientific discussions are underway on the feasibility of switching from subtype classification to phenotypic classification to justify individualized approaches to therapy. The phenotypic classification is based on the manifestations of rosacea and distinguishes diagnostic signs from the main and secondary symptoms. Thus, phymatous changes and persistent central facial erythema are the only diagnostic signs (criteria) of rosacea, and erythema, telangiectasia and inflammatory papules/pustules are the main symptoms and only in combination can indicate the diagnosis of rosacea. Secondary signs of rosacea are hot flashes, burning, pain, swelling and a feeling of dryness. The symptoms of rosacea are based on various pathophysiological mechanisms, so therapy in most cases will consist of a combination of topical agents with systemic drugs or physiotherapy. The article presents a clinical case of rosacea based on a phenotypic approach to therapy.

**Keywords:** rosacea; phenotypic classification; genetic determination; isotretinoin; Lidose; metronidazole

**Conflict of interest:** Marianna B. Drozhdina received fees and appeared as an consult/speaker/partaker in medical enents sponsored by Jadran.

Varvara A. Bobro received fees and appeared as an consult/partaker in medical enents sponsored by Jadran.

**Source of funding:** the work was done with the financial support of Jadran.

**Patient consent:** the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form (in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii").

**For citation:** Drozhdina MB, Bobro VA. Demonstration of a clinical case based on the phenotypic approach of rosacea therapy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(3):69–78. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1401>



■ Стандартизированные критерии диагностики и классификации розацеа, основанные в настоящее время на выделении подтипов заболевания, позволяющие осуществить постановку диагноза на основании любого из следующих основных признаков: центрофациальная, непреходящая эритема, папулы/пустулы, эритематозные бляшки или телеангиэктазии. Вторичные признаки включают жжение/покалывание, сухость, отек, фиматозные изменения и глазные проявления. В соответствии с классификацией подтипов розацеа выделяют эритемато-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный, глазной и гранулематозный варианты заболевания. Несмотря на несомненные достоинства данной классификации, которые в первую очередь касаются возможности систематизировать имеющуюся симптоматику розацеа, имеется и ряд недостатков, влекущих за собой определенные ограничения в дальнейшей терапевтической тактике. К таким недостаткам относится например то, что некоторые первичные признаки являются неспецифичными. Это касается приливов, папуло-пустулезных элементов, телеангиэктазий. В классификации на основе подтипов выделяют эритематозно-телеангиэктатический (включает стойкую центральную эритему лица с телеангиэктазиями или без них) и папуло-пустулезный (включает стойкую центрофациальную эритему, на фоне которой представлены папулы и/или пустулы) подтипы. Таким образом, оба подтипа имеют стойкую центрофациальную эритему как общий признак. Данная классификация не учитывает пациентов с единственным диагностическим критерием и отсутствием других, определяющих конкретный подтип. Например, сложно классифицировать пациента только с персистирующей центрофациальной эритемой, но без телеангиэктазий. Кроме того, каждый признак может различаться по индивидуальной степени тяжести.

В последнее время все больше и больше экспертных групп по всему миру рекомендуют отказаться от подхода в классификации розацеа, основанного на выделении подтипов заболевания. Международный консенсус по розацеа (ROSCO), обновленное руководство Американского национального экспертного общественного комитета по розацеа (NRSEC) в 2017 г. рекомендовали согласованные диагностические критерии и подходы к диагностике и терапии данного заболевания, основанные на фенотипе [1, 2]. В руководстве Американского национального экспертного комитета по розацеа выделяют 2 диагностических фенотипа — стойкую эритему лица и фимы, а также большие фенотипы и вторичные фенотипы. При этом диагноз устанавливается при наличии 1 диагностического или 2 больших фенотипов. В классификации ROSCO рассматривают первичные и вторичные симптомы заболевания [2, 3].

Фенотипический подход к ведению пациента с розацеа предполагает и тщательный анализ генетической составляющей. В настоящее время эти исследования не являются рутинными, однако регулярно обновляющаяся база получаемых данных о генетической детерминированности тех или иных симптомов розацеа дает потенциальную возможность расширить качество оказываемой помощи пациентам, прогнозировать развитие тех или иных симптомов заболевания. В проведенном в 2016 г. А. Egeberg и соавт. популяционном исследовании было выявлено, что розацеа имеет об-

щие локусы генетического риска с различными аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, глютеновая непереносимость и ревматоидный полиартрит. Это наблюдение подчеркивает важность тщательной оценки риска для отдельного пациента с розацеа с риском развития других аутоиммунных заболеваний, чтобы можно было осуществить профилактику и оградить пациента от воздействия всего комплекса триггерных факторов, способных спровоцировать дебют не только розацеа, но и других системных заболеваний [7]. В последние десятилетия расширяется база данных о связи антигенов гистосовместимости системы HLA с возникновением ряда заболеваний, в том числе дерматозов и генетически детерминированной чувствительности к ряду инфекций [8–10]. Небезынтересным представляется получить корреляцию тех или иных проявлений розацеа и доказать генетическую детерминированность ряда симптомов с целью последующего прогнозирования развития заболевания у конкретных пациентов.

На основании вышеописанной информации приводим пример клинического наблюдения за пациенткой, сочетающей фенотип персистирующей центрофациальной эритемы с телеангиэктазиями и папуло-пустулезных проявлений розацеа.

Большая М., 34 года. Обратилась с жалобами на появление множественных высыпаний в области средней 1/3 лица, с частичным переходом на лоб, ощущение «приливов» при нахождении в душных помещениях, приеме горячей пищи, при воздействии ультрафиолетового облучения, ухудшение качества жизни.

Заболела 8 месяцев назад, когда впервые появилось постоянно присутствующее покраснение в средней 1/3 лица, отек, ощущение покалывания, дебют которых ни с чем не связала. Обратилась к дерматологу, установлен диагноз, который пациентка не запомнила, документацию не предоставила. Местно был назначен препарат, содержащий в своем составе адапален и бензоилпероксид, 1 раз в сутки 3 месяца, клинические проявления заболевания усугубились присоединением гнойничков и жжения. Самостоятельно применяла крем с мометазоном, клиническая картина ненадолго разрешилась, но спустя неделю появилась вновь и распространилась со средней 1/3 лица на лоб, покраснение приняло постоянный характер. Пациентке был назначен препарат, сочетающий в своем составе амоксициллин и клавулановую кислоту, — без стойкого эффекта, затем — доксициклин в течение 10 дней. Ремиссия после приема доксициклина длилась в течение 1 месяца, после чего пациентка отметила рецидив заболевания. Пациентка обследована у гастроэнтеролога, произведена фиброгастродуоденоскопия, не выявившая какой-либо патологии.

Из анамнеза: наследственность по кожным заболеваниям не отягощена. Работа не связана с воздействием профессиональных вредностей (веб-дизайнер). Привычные интоксикации отрицает. Аллергологический анамнез без особенностей.

Локальный статус: патологический процесс хронический, в стадии обострения, симметричный, преимущественно расположен в средней 1/3 лица с переходом на лоб и виски, представлен множественными, сливающимися папуло-пустулезными элементами, до 0,5 см в диаметре, расположенными на гиперемированной основе, местами склонными к слианию. В очагах присут-

ствуют единичные телеангиэктазии, застойная эритема. На коже надбровной и височных областей — менее многочисленные, не склонные к слиянию гиперемированные папуло-пустулезные элементы до 0,3 см в диаметре, незначительно выступающие над окружающими тканями, умеренно болезненные при пальпации, с незначительным гнойным отделяемым (рис. 1). В области очагов комедоны не выявляются, симптомы «дамского каблук», Бенье–Мещерского — отрицательные. Инфильтрация отсутствует. Кожный покров туловища, конечностей свободен от высыпаний. Дермографизм красный.

Подчелюстные лимфоузлы не увеличены, эластичные, умеренно-болезненные, не спаяны с кожей, подкожно-жировой клетчаткой, между собой, кожа над ними не изменена.

Оценка основных показателей жизнедеятельности и лабораторных показателей не выявила клинически значимых изменений. При проведении типирования антигенов гистосовместимости HLA I и II классов были выявлены следующие корреляции: HLA A02,19; B08,17; DRB1 11,13; DQB1 0301, 0602-8; DQA1 0103, 0501. В настоящее время установлено, что HLA-комплекс обуславливает генетическую предрасположенность к ряду заболеваний или, наоборот, связан с устойчивостью к определенным заболеваниям, широкое применение получает направление «HLA и болезни» [11–13]. В дан-

ном случае у пациентки были исследованы антигены HLA с целью выявления генетической предрасположенности к заболеванию, прогнозирования форм его развития и вероятности появления у последующих поколений, включая особенности клинического течения (в том числе и тяжелых форм заболевания).

Основываясь на данных анамнеза и клинической картины, пациентке был поставлен диагноз: L71. Розацеа. Проведенная дифференциальная диагностика исключила такие диагнозы, как акне (отсутствие избыточного салоотделения, комедонов, присутствие телеангиэктазий и характерной субъективной симптоматики, первоначально появившаяся эритема), дискоидная красная волчанка (отсутствие признаков фолликулярного гиперкератоза, атрофии, отрицательные патогномоничные симптомы: «дамского каблук» и Бенье–Мещерского), фотодерматоз (отсутствие поражения других участков кожного покрова, процесс не разрешался в осенне-зимнее время), себорейный дерматит (отсутствие эритемато-сквамозных элементов на в/ч головы, в складках, на груди и межлопаточной области), лимфоцитарная инфильтрация Джесснера–Каноффа (отсутствие преимущественной локализации в скуловых областях, превалирование пустулезных элементов, а не застойных отечных пятен, присутствие телеангиэктазий), розацеаподобный дерматит (дебют заболевания до начала применения мометазона фуората).



а



б

Рис. 1. Пациентка М. Розацеа: множественные, сливающиеся папуло-пустулезные элементы на фоне эритемы в средней трети лица с переходом на лоб и виски. Вид спереди (а), вид сбоку (б)

Fig. 1. Patient M. Rosacea: multiple, merging papulo-pustular elements on the background of erythema in the middle third of the face with a transition to the forehead and temples. Front view (a), side view (b)

Учитывая характерные клинические проявления (наличие персистирующей центрофациальной эритемы, симметричных воспалительных папул и пустул, телеангиэктазий в средней 1/3 лица, приливы при воздействии провоцирующих факторов), длительный характер патологического процесса, тяжелую степень розацеа (множество папуло-пустулезных элементов, наличие инфильтрированных бляшек), отсутствие стойкого эффекта от проведенной ранее терапии, имеются показания к назначению системной антибиотикотерапии с последующим переходом на изотретиноин (предпочтительно формула LIDOSE), топической поддержкой препаратом на основе метронидазола.

Пациентка получила следующую терапию: доксицилин по 100 мг/сут, в течение 21 дня. По окончании приема доксицилина — системный изотретиноин LIDOSE из расчета 0,6 мг/кг/сут. Продолжительность лечения составила 6 месяцев, курсовая доза — 8640 мг. В целях контроля безопасности проводимой терапии производился мониторинг основных лабораторных показателей, которые регламентированы инструкцией по применению препарата изотретиноин LIDOSE. В качестве сопутствующей местной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК при терапии папуло-пустулезных проявлений розацеа от легкой до умеренной степени тяжести рекомендован метронидазол, который у данной пациентки был использован

в составе 1% крема (Розамет) 2 раза в сутки на протяжении всего курса терапии доксициклином и изотретиноином LIDOSE. В последующем был осуществлен переход на поддерживающую терапию 1% кремом метронидазола (Розамет) 1 раз в сутки 3 раза в неделю в течение 3 месяцев в качестве поддерживающей терапии для профилактики рецидивов заболевания. Назначение комбинированной терапии пациентам с торпидными формами розацеа одобрено консенсусным соглашением ROSCO в отношении умеренных и тяжелых проявлений данного заболевания. Для купирования побочных эффектов в виде ксероза кожи на фоне приема системной терапии пациентка наносила ежедневно крем с эктоином (Перфэктоин), а для предотвращения синдрома «сухого глаза» применяла глазные капли, содержащие в своем составе гиалуронат натрия.

Для профилактики приливов и устранения покраснения лица во время значимых для пациентки событий был назначен топический бримонидин по мере необходимости.

По окончании курса препарата изотретиноин LIDOSE пациентке для устранения гиперемии и телеангиэктазий было назначено 6 процедур PDL (импульсного лазера на красителе) с интервалом между процедурами в 14 дней.

Динамика клинических изменений и результат терапии представлены на рис. 2, 3. По окончании курса



а



б

Рис. 2. Пациентка М. Розацеа, 4-й месяц терапии. Значительное побледнение высыпаний, регресс большей части папуло-пустул, уплощение сохраняющихся папул. Вид спереди (а) и сбоку (б)

Fig. 2. Patient M. Rosacea, 4th month of therapy. Significant paling of rashes, regression of most of the papulo-pustules, flattening of the remaining papules. Front view (a) and side view (b)





Рис. 3. Пациентка М. Розацеа, 6-й месяц терапии. Значительное побледнение высыпаний, уплощение папул. Вид справа (а), спереди (б), слева (в)  
 Fig. 3. Patient M. Rosacea, 6th month of therapy. Significant paling of rashes, flattening of papules. View from the right (a), front (b), left (v)



Рис. 4. Пациентка М. спустя 12 месяцев после терапии розацеа. Зудящие узелковые высыпания в области надбровных дуг (а, б) и в периорбитальной области (в)  
 Fig. 4. Patient M., 12 months after rosacea therapy. Itchy nodular rashes in the region of the brow arches (a, б) and in the periorbital region (v)

лечения пациентка отметила полный регресс высыпаний, стойкую ремиссию на протяжении 12 месяцев.

Спустя 12 месяцев пациентка обратилась повторно с появившейся иной клинической картиной дерматоза фациальной локализации. Пациентка предъявляла жалобы на зудящие узелковые высыпания в периорбитальной области и в области надбровных дуг (рис. 4). Самостоятельно принимала антигистаминные препараты, мембраностабилизаторы, энтеросорбенты, местно — крем с мометазоном. Эффект практически отсутствовал. В ходе осмотра обращала на себя внимание избыточная мышечная масса, появившаяся у пациентки за последний год. Пациентка пояснила, что готовилась к соревнованиям по бодибилдингу, активно занималась

спортом и принимала биологически активные добавки и лекарственные препараты. Тщательный анализ принимаемых препаратов выявил следующее: пациентка ежедневно принимала витамин D3 — суммарная доза 11 300 МЕ/сут (рекомендованные дозировки для спортсменов 5000–10 000 МЕ/сут), йод — суммарная доза 475 мкг/сут (рекомендованные дозы 150–300 мкг/сут), L-тироксин — суточный прием 50 мкг (усиливает биодоступность йода), омега-3 — суммарная суточная дозировка 4000 мг (препарат противопоказан при передозировке витамина D3), витамин С — суммарная доза 250 мг/сут (рекомендованные дозы до 150–200 мг/сут).

Хотя в литературе и отсутствуют убедительные данные о побочных эффектах принимаемых пациенткой



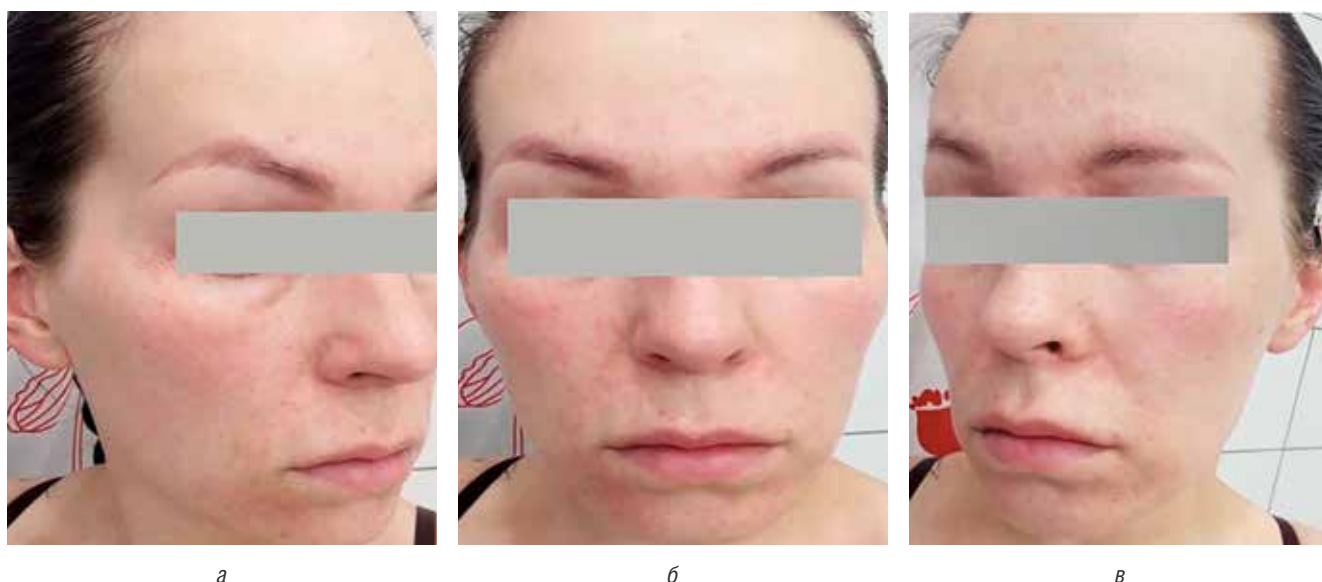


Рис. 5. Пациентка М. спустя 14 дней топической терапии такролимусом 0,1% и отказа от принимаемых ранее внутрь лекарственных препаратов и БАДов. Отсутствие регресса высыпаний, распространение процесса на щеки, кожу крыльев носа, периоральную область. Вид справа (а), спереди (б), слева (в)  
 Fig. 5. Patient M. after 14 days of topical therapy with tacrolimus 0.1% and refusal of previously ingested medications, vitamins and dietary supplements. The absence of regression of rashes, the spread of the process on the cheeks, the skin of the wings of the nose, the perioral area. View from the right (a), front (b), left (c)



Рис. 6. Пациентка М. спустя 1 месяц топической терапии такролимусом 0,1% и отказа от принимаемых ранее внутрь лекарственных препаратов и БАДов. Полный регресс высыпаний  
 Fig. 6. Patient M. after 1 month of topical therapy with tacrolimus 0.1% and refusal of previously ingested medications and dietary supplements. Complete regression of rashes

биоактивных добавок, витаминов и лекарственных препаратов в виде формирования зудящих узелковых высыпаний фациальной локализации, в данном случае сочетание применения вышеуказанных препаратов могло спровоцировать кожную реакцию на лице. Пациентке была рекомендована полная отмена приема биологически активных добавок, микроэлементов и прочих лекарственных препаратов. В течение 14 дней пациентка не принимала лекарственные препараты и биологически активные добавки, местно использовала мазь с такролимусом 0,1% и увлажняющий нейтральный крем. Спустя 14 дней на повторном приеме у пациентки отсутствовал регресс высыпаний, наблюдалось распространение процесса на щеки, крылья носа, периоральную область (рис. 5). Было принято решение наблюдать пациентку еще 14 дней с продолжающейся местной терапией такролимусом. Через месяц после отмены вышеуказанных препаратов пациентка явилась на повторную консультацию с полным регрессом высыпаний без применения каких-либо системных препаратов (рис. 6). В течение 14 месяцев после последней консультации у пациентки сохраняется ремиссия, повторные высыпания не появлялись.

### Обсуждение

Лечение розацеа остается сложной задачей, особенно при наличии многих симптомов заболевания у одного пациента. Терапевтическая тактика, ограниченная рамками классификации на основе выделения подтипов заболевания, затрудняет получение должного результата в ряде случаев. Комбинированная терапия розацеа является ключом к успеху проводимого лечения этого полисимптоматического заболевания. Направленная на конкретные особенности, особенно у пациентов с тяжелыми проявлениями розацеа или множественными признаками, она необходима для достижения эффективного результата. В этом, без-

условно, заключаются преимущества фенотипического подхода к классификации розацеа, когда у одного пациента, на основании индивидуальной симптоматики, мы можем применить методики, регламентированные для устранения тех или иных проявлений розацеа в соответствии с принципами доказательной медицины.

У данной пациентки, благодаря фенотипическому подходу, удалось совместить регламенты лечения эритемато-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов ввиду сочетанной симптоматики у конкретно взятого больного. Так, при постановке диагноза папуло-пустулезного подтипа розацеа действующие клинические рекомендации регламентируют назначение местной терапии, дополненной в тяжелых случаях системной терапией доксициклином или изотретиноином. Однако у данной пациентки были выявлены также телеангиэктазии, требующие дополнительного назначения лазерных технологий, не предусмотренных регламентом ведения пациента с папуло-пустулезным подтипом розацеа. Интерес представленного клинического случая заключается еще и в том, что грамотный собранный анамнез и взвешиваемый подход к терапевтической тактике зачастую не требуют назначения системных препаратов, а позволяют добиться достойных результатов, лишь исключив воздействие тех или иных провоцирующих факторов, как это произошло при повторном обращении пациентки после 12-месячной ремиссии заболевания.

В 1994 г. J. Gajardo опубликовал статью о серии случаев применения изотретиноина при тяжелой форме розацеа в течение 3–6 месяцев с быстрой ремиссией папул и пустул, улучшением офтальморозацеа, небольшим количеством побочных эффектов и сохранением результатов в среднем 14,8 месяца [14]. В 2010 г. немецкое многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование под руководством профессора Н. Gollnick, включающее 573 пациента с папуло-пустулезной и фиматозной розацеа, сравнило различные дозы изотретиноина (0,5; 0,7; 1 мг/кг/сут) с доксициклином 100 мг/сут в течение 14 дней, а затем 50 мг/сут и плацебо. Было замечено, что изотретиноин 0,5 мг/кг/сут был более эффективным, чем плацебо, и был таким же или даже более эффективным, чем доксициклин, с меньшим количеством побочных эффектов, чем при более высоких дозах. Чтобы лучше контролировать рецидивы, исследователи предложили схему лечения изотретиноином 10–20 мг/сут в течение 4–6 месяцев с последующей поддерживающей терапией непрерывными микродозами (0,03–0,17 мг/кг/сут — в среднем: 0,07 мг/кг/сут) на срок до 33 месяцев, что, по мнению авторов, является лучшим вариантом, чем несколько циклов антибиотикотерапии [15]. В другом исследовании использовались промежуточные дозы, т.е. начальная суточная доза 20 мг/день в течение 4 месяцев с быстрым уменьшением эритемы и воспалительных поражений и последующим медленным и прогрессивным снижением дозы в течение 6 месяцев до 20 мг/нед, с частотой рецидивов 45% при последующем наблюдении через 11 месяцев [16].

Таким образом, нет однозначно директивных схем ведения пациента с розацеа с использованием изотретиноина. Дозировка препарата и методика применения составляются на основании клиники, степени тяжести процесса и анамнестических данных. В данном случае была выбрана методика применения изотретиноина в средней дозировке с поддерживающей наружной терапией метро-

нидазолом для минимизации рисков побочных эффектов, возможностью скорейшей реализации фертильных функций (пациентка планировала беременность по окончании курса изотретиноина) и с целью профилактики рецидивов розацеа. В этой связи стойкая ремиссия в течение 12 месяцев после окончания терапии является показателем хорошего результата проведенного лечения.

Предпочтение в выборе препарата изотретиноин LIDOSE у пациентки было обусловлено повышенной биодоступностью изотретиноина в данном препарате благодаря использованию запатентованной технологии LIDOSE, в результате чего рекомендованный диапазон суточных и курсовых доз при лечении данным препаратом меньше на 20% относительно изотретиноина в обычной форме выпуска, с полным сохранением терапевтической эффективности и потенциальным улучшением переносимости лечения [17, 18]. Именно поэтому этой форме препарата так часто отдается предпочтение при назначении изотретиноина для терапии тяжелых, рецидивирующих и торпидных к ранее проводимому лечению форм акне (например, при фульминантных, конглобатных и инверсных формах) [19–21].

Метронидазол — противомикробное средство, широко применяемое в терапии многих заболеваний, в том числе розацеа. Эффективность наружной терапии пациентов с розацеа метронидазолом характеризуется уровнем достоверности доказательств I [22]. Он принадлежит к классу антибиотиков, называемых нитроимидазолами, используется для лечения анаэробных и протозойных инфекций. Метронидазол хорошо проникает внутрь бактерий, нарушая синтез белка, препятствует репликации ДНК.

Метронидазол уменьшает воспаление кожи, в результате клинически наблюдается уменьшение гиперемии, отека и пустул [23]. Препарат обладает антиоксидативным действием, помогая защищать кожу от окислительного стресса и последующего повреждения. Окислительный стресс возникает, когда активные формы кислорода вырабатываются в коже вследствие воспаления. Помимо вышеописанных эффектов, метронидазол, снижая окислительный стресс, оказывает омолаживающее действие на кожу [12, 24].

По данным К. Pelle, наличие в клинических проявлениях розацеа эритемы, папул и пустул обуславливает необходимость тщательного подбора топической терапии ввиду повышенной чувствительности кожи таких пациентов. Автор рекомендует использовать метронидазол для местного применения с последующим нанесением фотозащитных средств в утреннее время [25]. Назначение пациентке сопутствующей местной терапии в виде препарата метронидазола (1% крем Розамет) было уместным в связи с присутствием эритемы и папуло-пустулезных элементов, позволило ускорить эффект системной терапии, предотвратить реакцию обострения, которая нередко сопровождает начало лечения изотретиноином, а также облегчить субъективную симптоматику.

Британская ассоциация дерматологов (BAD-2021) рекомендует топическое нанесение метронидазола в качестве одного из препаратов первой линии при розацеа наряду с азелаиновой кислотой или ивермектином [2].

Национальный институт здравоохранения и переносимости опыта США (NICE) рекомендует использовать метронидазол местного действия при терапии розацеа от легкой до умеренной степени у беременных или матерей, осуществляющих грудное вскармливание [2].

В настоящее время ни одно исследование не ответило на вопрос о необходимой кратности нанесения метронидазола при розацеа. По мнению А. В. Самцова, Е. Р. Аравийской и ряда других авторов, кратность топического нанесения данного препарата должен определять врач, исходя из оценки остроты воспалительного процесса и количества элементов [12, 24].

Препарат метронидазола в форме 1% крема (Розамет) был назначен в данном случае, т. к. содержит в своем составе должную концентрацию метронидазола и обладает комфортностью в применении. Наш опыт работы с этой лекарственной формой говорит о ее предпочтительности для пациентов в сравнении с формой геля. Препарат удобен в нанесении, не оставляет ощущения пленки на коже, хорошо переносится.

Начиная с 80-х гг. XX в. и по настоящее время была собрана убедительная доказательная база по применению метронидазола в качестве тонического средства в терапии розацеа, проведено более 20 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, доказавших эффективность и безопасность метронидазола в терапии эритематозно-телеангиэктатического и папулопустулезного подтипов розацеа [24, 26, 27].

Стоит заострить внимание на недопустимости назначенной топической терапии мометазона фурао-том при розацеа ввиду неизбежного формирования розацеаподобного дерматита и синдрома отмены глюкокортикостероида при топическом применении, как это произошло у нашей пациентки.

Кроме того, предшествующая местная терапия комбинированным препаратом на основе бензоилпероксида и адалалена в данном случае не была показана, т. к. в соответствии с инструкцией препарат предназначен для лечения угревой сыпи с комедонами, папулами и пустулами.

Лечение розацеа остается в настоящее время сложной задачей, требующей учета множества факторов. Новые данные о механизмах патогенеза заболевания, фенотипический подход к классификации розацеа, накапливающаяся доказательная база по наиболее изученным лекарственным препаратам могут сделать выбор лечения более рациональным и обоснованным, с учетом конкретных проявлений у каждого пациента, что обеспечивает персонализированный терапевтический подход в каждом случае. ■

## Литература/References

1. Tan J, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):431–438. doi: 10.1111/bjd.15122
2. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):148–155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037
3. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):465–471. doi: 10.1111/bjd.15173
4. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(6):1548–1555. doi: 10.1038/jid.2015.53
5. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1562. doi: 10.3390/ijms17091562
6. van Steensel MA, Badeloe S, Winnepenninckx V, Vreeburg M, Steijlen PM, van Geel M. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. *Exp Dermatol.* 2008;17(12):1057–1058. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00753.x
7. Egeberg A, Hansen PR, Gislasen GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):667–672.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.004
8. Рябова В. В., Кошкин С. В., Зайцева Г. А., Евсеева А. Л. Характер распределения антигенов HLA II класса у пациентов со средне-тяжелыми и тяжелыми формами акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(2):33–40 [Rjabova VV, Koshkin SV, Zajceva GA, Evseeva AL. Distribution of HLA class II antigens in patients with moderate-severe and severe forms of acne. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94(2):33–40 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-2-33-40
9. Захур И. И., Кошкин С. В., Бобро В. А. Варианты распределения антигенов HLA II класса у пациентов с красным плоским лишаем. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021;20(2):40–43 [Zakhur II, Koshkin SV, Bobro VA. Variants of HLA class II antigens distribution in patients with lichen planus. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2021;20(2):40–43. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20212002140
10. Дрожжина М. Б. Клинико-иммуногенетическая характеристика больных с замедленной серонегативацией после лечения сифилитической инфекции: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.; 2009. [Drozhzhina MB. Kliniko-immunogeneticheskaja harakteristika bol'nyh s zamedlennoj seronegativaciej posle lechenija sifiliticheskoj infekcii: avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. (Clinical and immunogenetic characteristics of patients with delayed seronegativation after treatment of syphilitic infection: abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences.) Moscow; 2009. (In Russ.)]
11. Сергеева И. Г., Криницына Ю. М. Тактика ведения пациентов с тяжелым розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;(5):72–78 [Sergeeva IG, Krinicyna JuM. Tactics of management of patients with severe rosacea. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2016;(5):72–78. (In Russ.)]
12. Дрожжина М. Б., Бобро В. А. Ринофима: тактика ведения пациента. Краткий обзор литературы и описание клинического случая. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022;98(1):64–71 [Drozhzhina MB, Bobro VA. Rhinophyma: patient management. A brief review of the literature and a description of the clinical case. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2022;98(1):64–71. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv12
13. Зарецкая Ю. М., Леднев Ю. А. HLA 50 лет: 1958–2008: монография. М.: Триада; 2008. 152 с. [Zareckaja JuM, Lednev JuA. HLA 50 let: 1958–2008: monografija. (HLA 50 years: 1958–2008: monography.) Moscow: Triada; 2008. 152 p. (In Russ.)]
14. Gajardo J. Rosácea severa tratada con isotretinoína oral. *Rev Med Chil.* 1994;122(2):177–179 [Gajardo J. Severe rosacea treated with oral isotretinoin. *Rev Med Chil.* 1994;122(2):177–179. (In Spanish)]

15. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea — doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(7):505–515. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07345.x

16. Hofer T. Continuous 'microdose' isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(2):204–205. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01472.x

17. Tan J, Knezevic S. Improving bioavailability with a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose). *Skin Therapy Lett.* 2013;18(6):1–3.

18. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):762–767. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.036

19. Дрождина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):79–86 [Drozhkina MB. Fulminant acne. Modern solution to the problem. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2019;95(4):79–86. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86

20. Дрождина М.Б., Бобро В.А. Подрывающий фолликулит Гоффмана — состояние проблемы, подходы к терапии, демонстрация клинических случаев. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(2):35–43 [Drozhkina MB, Bobro VA. Hoffman's recalcitrant dissecting folliculitis — state of the problem, approach to therapy, demonstration of clinical cases. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(2):35–43. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1139

21. Дрождина М.Б. Применение Акнекутана для лечения фульминантных акне. *Консилиум. Дерматовенерология.* 2019;2(171):25

[Drozhkina MB. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. Consultation. *Dermatovenerologija.* 2019;2(171):25. (In Russ.)]

22. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1269–1276. doi: 10.1111/bjd.18420

23. Заславский Д.В., Егорова Ю.С., Оловянишников О.В., Волкова Н.С. К вопросу об истории и комплексном лечении розацеа. *Клиническая дерматология и венерология.* 2009;7(3):80–84 [Zaslavskij DV, Egorova JuS, Olovjanishnikov OV, Volkova NS. On the history and combined therapy of rosacea. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2009;7(3):80–84. (In Russ.)]

24. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа: монография. М.: Фармтек; 2021. 400 с. [Samcov AV, Aravjiskaja ER. Akne i rozacea: monografija. (Acne and rosacea: monography.) Moscow: Farmtec; 2021. 400 p. (In Russ.)]

25. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea. II. Therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):499–512. doi: 10.1016/j.jaad.2004.03.033

26. Молочков А.В., Овсянникова Г.В. Метронидазол в наружном лечении розацеа. *Клиническая дерматология и венерология.* 2010;8(2):82–84 [Molochkov AV, Ovsjannikova GV. Metronidazole in the treatment of rosacea. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2010;8(2):82–84. (In Russ.)]

27. Дрождина М.Б., Бобро В.А. Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022;98(5):90–97 [Drozhkina MB, Bobro VA. Mechanisms of rosacea pathogenesis. A phenotypic approach to therapeutic tactics. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2022;98(5):90–97. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1310

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — М.Б. Дрождина; сбор и обработка материала — М.Б. Дрождина, В.А. Бобро; написание текста — М.Б. Дрождина; редактирование — В.А. Бобро.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Marianna B. Drozhkina; collection and processing of material — Marianna B. Drozhkina, Varvara A. Bobro. Text writing — Marianna B. Drozhkina; editing — Varvara A. Bobro.

## Информация об авторах

\*Дрождина Марианна Борисовна — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Бобро Варвара Андреевна — аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; eLibrary SPIN: 2534-4480; e-mail: bobro.va@inbox.ru

## Information about the authors

\*Marianna B. Drozhkina — MD, Cand Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 112 K. Marx street, 610027 Kirov, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Varvara A. Bobro — Aspirant; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; eLibrary SPIN: 2534-4480; e-mail: bobro.va@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 01.11.2022

Принята к публикации: 14.04.2023

Дата публикации онлайн: 20.06.2023

Submitted: 01.11.2022

Accepted: 14.04.2023

Published online: 20.06.2023



<https://doi.org/10.25208/vdv1408>

## Редкая форма кожного лейшманиоза, выявленная на территории Российской Федерации

© Артамонова О. Г., Мончаковская Е. С., Кубанов А. А., Рахматулина М. Р., Кузнецов О. Е., Сынкова Д. А., Вербенко Д. А.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Россия, Москва

Диффузный кожный лейшманиоз — редко встречающаяся форма кожного лейшманиоза, характеризующаяся неадекватным иммунным ответом клеток хозяина на паразитарную инвазию (слабым ответом Т-хелперов (Th)1 или реакцией Th2 с выработкой интерлейкина ИЛ-4 и ИЛ-10). К характерным особенностям заболевания относят распространенные высыпания, представленные бугорками, большую схожесть с лепроматозной формой лепры и частую ассоциацию с иммуносупрессией. Российская Федерация является страной неэндемичной по лейшманиозу, однако данное заболевание может быть завезено в страну туристами, иммигрантами, беженцами и военнослужащими. Представлено наблюдение клинического случая диффузного кожного лейшманиоза у ВИЧ-инфицированного больного. Пациент являлся гражданином Узбекистана, страны, эндемичной по лейшманиозу. Авторам не удалось найти отечественных научных публикаций, описывающих случаи диффузного кожного лейшманиоза, выявленного на территории Российской Федерации. Представляемый клинический случай диффузного кожного лейшманиоза у больного ВИЧ-инфекцией является первым в отечественной литературе.

**Ключевые слова:** лейшманиоз; диффузный кожный лейшманиоз; тропические болезни; ВИЧ-инфекция

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Согласие пациента:** пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

**Для цитирования:** Артамонова О. Г., Мончаковская Е. С., Кубанов А. А., Рахматулина М. Р., Кузнецов О. Е., Сынкова Д. А., Вербенко Д. А. Редкая форма кожного лейшманиоза, выявленная на территории Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):79–86. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1408>





# A rare form of leishmaniasis, identified in the Russian Federation

© Olga G. Artamonova, Ekaterina S. Monchakovskaya, Alexey A. Kubanov, Margarita R. Rakhmatulina, Oleg E. Kuznetsov, Darya A. Synkova, Dmitry A. Verbenko

Federal State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Diffuse cutaneous leishmaniasis is a rare form of cutaneous leishmaniasis characterized by an inadequate immune response of the host cells to parasitic invasion (weak T-helper (Th)1 response or Th2 response with the production of interleukin IL-4 and IL-10). The characteristic features of the disease include diffuse nodular eruption, masquerading as leprosy and a frequent association with immunosuppression (HIV co-infection, for example). The Russian Federation is a non-endemic country for leishmaniasis, but this disease can be brought into the country by tourists, immigrants, refugees and military personnel. A clinical case of diffuse cutaneous leishmaniasis and HIV co-infection is presented. The patient was a citizen of Uzbekistan, a country endemic for leishmaniasis. The authors were unable to find domestic scientific publications describing cases of diffuse cutaneous leishmaniasis detected in the Russian Federation. The presented clinical case of diffuse cutaneous leishmaniasis in a patient with HIV is the first in the Russian literature.

**Keywords:** leishmaniasis; diffuse cutaneous leishmaniasis; tropical diseases; HIV infection

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**Patient consent:** the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

**For citation:** Artamonova OG, Monchakovskaya ES, Kubanov AA, Rakhmatulina MR, Kuznetsov OE, Synkova DA, Verbenko DA. A rare form of leishmaniasis, identified in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(3):79–86. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1408>



### ■ Актуальность

Лейшманиоз — трансмиссивное заболевание, вызываемое облигатными внутримикрофагальными простейшими паразитами рода *Leishmania* (*L.*) [1]. Заболевание передается при укусах инфицированных самок москитов рода *Phlebotomus* в Старом Свете и рода *Lutzomyia* — в Новом Свете.

Лейшманиоз эндемичен более чем для 90 стран в мире. Ежегодно регистрируется около 1 миллиона новых случаев заболевания, которые главным образом приходятся на Бразилию, Эфиопию, Индию, Кению, Сомали, Южный Судан и Судан [2, 3]. Смертность от лейшманиоза составляет от 20 000 до 40 000 случаев в год [4].

На территории Российской Федерации регистрируются только завозные случаи лейшманиоза [1]. Однако описаны спорадические вспышки висцерального лейшманиоза в Дагестане и на Крымском полуострове [5, 6]. Из стран постсоветского пространства заболевание распространено в Узбекистане, Туркменистане, Таджикистане [1, 5]. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека за период с 2019 по 2021 г. зарегистрировано 11 случаев лейшманиоза, в том числе 3 случая кожного и 8 случаев висцерального лейшманиоза [7].

Клинически выделяют кожный лейшманиоз, диффузный кожный лейшманиоз, кожно-слизистый лейшманиоз и висцеральный лейшманиоз (кала-азар) [4, 8].

Кожный лейшманиоз вызывают более 20 видов *Leishmania*. В странах Старого Света (Средиземноморский регион, Азия, Ближний Восток, Африка) распространены: *L. major* (зоонозная форма), *L. tropica* (антропонозная форма), *L. aethiopica* и *L. infantum* (редко выявляемые); в странах Нового Света (Центральная и Южная Америка) встречаются *L. mexicana*, *L. braziliensis* и *L. guyanensis* [2, 9, 10]. Возбудителями диффузного кожного лейшманиоза в странах Старого Света являются *L. aethiopica* и *L. major* [11], Нового Света — *L. amazonensis* и *L. mexicana* [12].

Диффузный кожный лейшманиоз является крайне редким заболеванием. Так, в эндемичной по лейшманиозу Бразилии ежегодно диагностируется не более 1–2 случаев [13].

Кожные высыпания при диффузном кожном лейшманиозе представлены множественными бугорками, которые не изъязвляются и медленно распространяются по всему кожному покрову, за исключением волосистой части головы, подмышечных и паховых складок [14–16]. К характерным особенностям диффузного кожного лейшманиоза относят большую схожесть с лепроматозной формой лепры и частую ассоциацию с иммуносупрессией, в том числе на фоне ВИЧ-инфекции [11, 17–19].

Также у больных диффузным кожным лейшманиозом наблюдаются слабый ответ Т-хелперов (Th)1 и реакция Th2 на паразитарную инвазию с выработкой интерлейкина ИЛ-4 и ИЛ-10 [20, 21].

### ■ Описание случая

Пациент Р., 1980 г. р., обратился к врачу-дерматовенерологу ГБУЗ КО «КОККВД» (г. Калуга) в августе 2021 г. с жалобами на множественные высыпания на коже лица, шеи, туловища, конечностей, не вызывающие каких-либо неприятных субъективных ощу-

щений. Предварительно установлен диагноз: лепра, лепроматозный тип. Направлен на консультацию в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Дальнейшее обследование пациента для уточнения диагноза проводилось на базе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Считает себя больным с декабря 2020 г., когда впервые отметил появление высыпаний на коже тыльной поверхности стоп. Процесс медленно прогрессировал, высыпания распространились на область лица, туловища, верхних и нижних конечностей, половые органы.

Из анамнеза известно, что пациент — гражданин Узбекистана, родился и проживал в Кашкадарьинской области. Нелегальный мигрант. Прибыл на территорию Российской Федерации через Республику Беларусь в марте 2021 г. С марта 2021 г. находился на территории г. Обнинска Калужской области, где работал разнорабочим. Контакт с больными лепрой категорически отрицал.

При осмотре кожный патологический процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались на коже ушных раковин, лица, шеи, туловища, половых органов, ягодиц, верхних и нижних конечностей и были представлены множественными бугорками от 0,3 до 2,0 см в диаметре, округлой формы, розовато-телесного, местами буроватого цвета, плотной консистенции (рис. 1). При пальпации высыпаний болезненности не отмечалось. Признак Поспелова отрицательный. При проведении диаскопии цвет высыпаний не изменялся, отделяемого не определялось.

В области лица отмечались множественные высыпания, диффузная инфильтрация и выраженная складчатость, за счет чего была сформирована «морда льва» (*facies leopina*) (рис. 2). В области усов и бороды отмечалось поредение волос. На волосистой части головы, в области бровей рост волос был сохранен.

Кожные покровы волосистой части головы, область подмышечных складок, локтевых и подколенных ямок, паховых складок были свободны от высыпаний (рис. 3). Ногтевые пластинки кистей и стоп изменены: отмечались дистрофические изменения всех ногтевых пластинок.

На коже левого плеча на месте, доступном для укуса насекомого, визуализировался плотный гипертрофический рубец до 5 см в диаметре (рис. 4).

Температурная, болевая, тактильная чувствительность сохранены. Со стороны периферической нервной системы: при пальпации утолщения нервных стволов не определялось.

### ■ Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Проведено лабораторное исследование для выявления сифилиса, гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции: антикардиолипиновый тест, определение антител к *Treponema pallidum* методом РПГА, суммарных антител к вирусу гепатита С методом ИФА, HbS-антигена методом ИФА, антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2 и антигена р-24 методом ИФА (производитель тест-систем: АО «Вектор-Бест», Россия). Получен положительный результат на ВИЧ-инфекцию, подтвержденный в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИДом. Результаты остальных исследований отрицательные.



а



б

Рис. 1. Диффузный кожный лейшманиоз. Множественные бугорки от 0,3 до 2,0 см в диаметре  
 Fig. 1. Diffuse cutaneous leishmaniasis. Diffuse nodular eruption 0.3 to 2 cm sized



а



б

Рис. 2. Диффузный кожный лейшманиоз, «морда льва» (facies leonina)  
 Fig. 2. Diffuse cutaneous leishmaniasis. Facies leonina





а



б

Рис. 3. Диффузный кожный лейшманиоз. Область подколенных ямок (а), подмышечных складок (б) — свободны от высыпаний  
 Fig. 3. Diffuse cutaneous leishmaniasis. There were no eruptions on the popliteal fossae (a) and axillary (b) regions



Рис. 4. Гипертрофический рубец на левом плече  
 Fig. 4. Hypertrophic scar on the left shoulder

Для гистологического и микроскопического исследований получены образцы пораженной кожи.

При микроскопическом исследовании (окраска по Романовскому–Гимзе) в мазке выявлено большое количество лейшманий (амастиготы) как внутриклеточно в макрофагах, так и внеклеточно (рис. 5). При окраске по Цилю–Нильсену кислотоустойчивых микобактерий не обнаружено.

При гистологическом исследовании: дерму субтотально заполняет плотный инфильтрат, представленный крупными гистиоцитами, в цитоплазме которых содержатся множественные паразиты в виде округло-овальных базофильных включений (рис. 6). Также среди инфильтрата присутствует скудное количество лимфоцитов и плазмочитов. В верхней части дермы инфильтрат располагается диффузно, в нижней трети приобретает нодулярный вид, концентрируясь вокруг волосяных фолликулов и протоков эккринных желез. При окраске по Цилю–Нильсену кислотоустойчивых микобактерий не обнаружено. Заключение: признаков лепры в пределах присланного материала не обнаружено. Выявленные изменения наиболее соответствуют лейшманиозу.

На основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины, данных лабораторных, в том числе микроскопического и гистологического методов исследования, установлен диагноз: диффузный кожный лейшманиоз.

Дальнейшее наблюдение и терапия пациента были невозможны в связи с тем, что пациент являлся нелегальным мигрантом с запретом на въезд на территорию



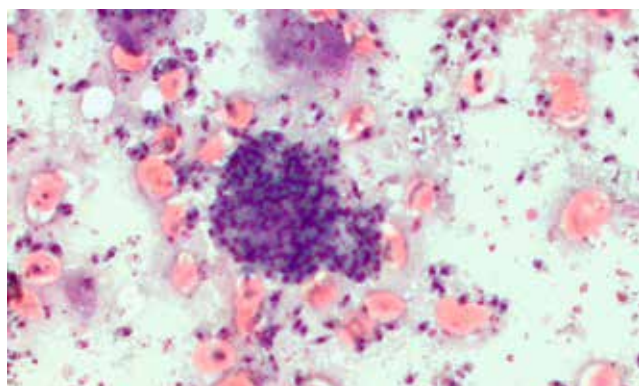


Рис. 5. Микроскопическое исследование мазка кожи, окраска по Романовскому–Гимзе (увеличение  $\times 1000$  с иммерсией)  
Fig. 5. Microscopy of the stained smears from the skin lesion, Giemsa stain ( $\times 1000$ )

Российской Федерации. Был депортирован сотрудником Федеральной миграционной службы.

### Обсуждение

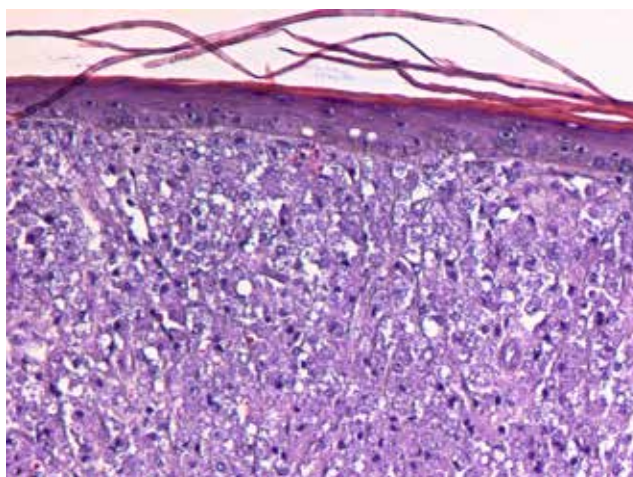
Несмотря на то что Российская Федерация является страной неэндемичной по лейшманиозу, по данным литературы за период с 1991 по 2014 г. в стране было зарегистрировано 89 случаев заболевания: 31 случай антропонозного кожного лейшманиоза, 20 — зоонозного кожного лейшманиоза, 37 — висцерального лейшманиоза и 1 случай кожно-слизистого лейшманиоза; из указанных 89 случаев 83 являлись завозными [6]. По данным за период с 2019 по 2021 г. зарегистрировано 11 случаев лейшманиоза, в том числе 3 случая кожного и 8 случаев висцерального лейшманиоза [7].

Лейшманиоз является третьей по распространенности паразитарной инфекцией после токсоплазмоза и криптоспоридиоза у ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 22]. Однако из-за длительного латентного периода лейшманиоз часто упускается из виду в пользу других оппортунистических инфекций, связанных с иммуносупрессией [23].

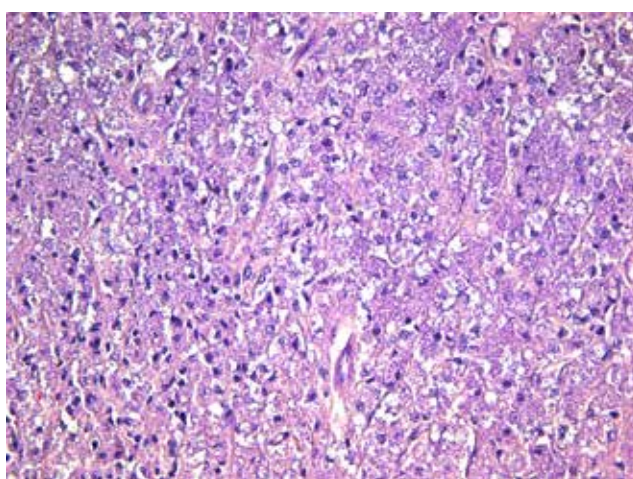
Описанный авторами клинический случай диффузного кожного лейшманиоза у больного ВИЧ-инфекцией является первым, представленным в отечественной литературе.

Широкая распространенность заболевания в мире, высокий риск завоза инфекции на территорию Российской Федерации туристами, иммигрантами, беженцами, военнослужащими, сложность ранней и дифференциальной диагностики указывают на необходимость тщательного анализа эпидемиологического анамнеза пациентов, пребывавших в странах, эндемичных по лейшманиозу [18, 23].

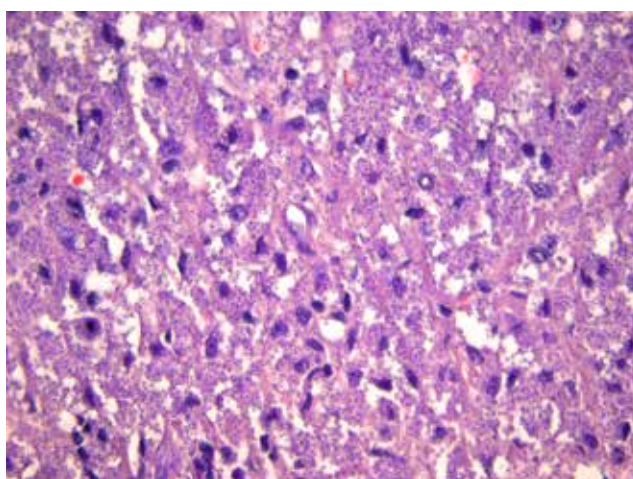
Учитывая высокую устойчивость диффузного кожного лейшманиоза к существующим лекарственным препаратам, необходимо диагностировать заболевание на ранней стадии, однако низкая настороженность врачей в отношении данной инфекции приводит к диагностическим ошибкам [6, 24]. Без вовремя начатой терапии прогноз у больных диффузным кожным лейшманиозом неблагоприятный [18, 21].



a



b



в

Рис. 6. Гистологическое исследование. Дерму субтотально заполняет плотный инфильтрат, представленный крупными гистиоцитами и макрофагами, в цитоплазме которых содержатся множественные паразиты в виде округло-овальных базофильных включений (a — увеличение  $\times 10$ , б — увеличение  $\times 20$ , в — увеличение  $\times 40$ )

Fig. 6. Histology. Diffuse dermal infiltration of histiocytes and macrophages filled with plenty of round-oval basophilic inclusions (a —  $\times 10$ , б —  $\times 20$ , в —  $\times 40$ )



**Заключение**

Появление на территории Российской Федерации такой редкой формы заболевания является результатом миграции населения, что подтверждает актуаль-

ность проблемы лейшманиоза даже для неэндемичных стран и требует формирования диагностической настороженности у врачей. ■

**Литература/References**

1. Gradoni L, López-Vélez R, Mokni M. Manual on case management and surveillance of the leishmaniases in the WHO European Region. World Health Organization. Regional Office for Europe. 2017. (Accessed 28 December, 2022) <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344118>
2. de Souza ML, Dos Santos WM, de Sousa ALMD, Ferraz LRM, da Costa LAG, Silva EO, et al. Cutaneous leishmaniasis: new oral therapeutic approaches under development. *Int J Dermatol*. 2022;61(1):89–98. doi: 10.1111/ijd.15902
3. Mokni M. Cutaneous leishmaniasis. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146(3):232–246. doi: 10.1016/j.annder.2019.02.002
4. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012;7(5):e35671. doi: 10.1371/journal.pone.0035671
5. Понировский Е.Н., Стрелкова М.В., Завойкин В.Д., Тумольская Н.И., Мазманян М.В., Баранец М.С., и др. Эпидемиологическая ситуация по лейшманиозам в Российской Федерации: первые достоверные случаи местной передачи. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2015;(3):3–7 [Ponirovskij EN, Strelkova MV, Zavojkin VD, Tumor'skaja NI, Mazmanjan MV, Baranec MS, et al. The epidemiological situation of leishmaniasis in the Russian Federation: the first valid cases of local transmission. *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni*. 2015;(3):3–7. (In Russ.)]
6. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Покровский В.В., Андреев А.В. Кожный и висцеральный лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией в России. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1363–1367 [Ermak TN, Kravchenko AV, Pokrovskij VV, Andreev AV. Cutaneous and visceral leishmaniasis in patients with HIV infection in Russia. *Klinicheskoe nabljudenie. Terapevticheskij arhiv*. 2021;93(11):1363–1367. (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2021.11.201167
7. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях [Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Information about infectious and parasitic diseases (In Russ.)] (Accessed February 21, 2023). [https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_detail.php?ID=4215](https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php?ID=4215)
8. Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95(3):239–243. doi: 10.1016/s0035-9203(01)90223-8
9. Baghdad B, Razanapinaritra R, Maksouri H, El Bouri H, Outlioua A, Fellah H, et al. Possible introduction of *Leishmania tropica* to urban areas determined by epidemiological and clinical profiles of patients with cutaneous leishmaniasis in Casablanca (Morocco). *Parasite Epidemiol Control*. 2020;9:e00129. doi: 10.1016/j.parepi.2019.e00129
10. Bemani E, Oryan A, Bahrami S. Effectiveness of amiodarone in treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *Exp Parasitol*. 2019;205:107747. doi: 10.1016/j.exppara.2019.107747
11. Develoux M, Diallo S, Dieng Y, Mane I, Huerre M, Pralong F, et al. Diffuse cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major* in Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996;90(4):396–397. doi: 10.1016/s0035-9203(96)90520-9
12. Azeredo-Coutinho RB, Conceição-Silva F, Schubach A, Cupolillo E, Quintella LP, Madeira MF, et al. First report of diffuse cutaneous leishmaniasis and *Leishmania amazonensis* infection in Rio de Janeiro State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(7):735–737. doi: 10.1016/j.trstmh.2007.01.005
13. Lainson R. The American leishmaniases: some observations on their ecology and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1983;77(5):569–596. doi: 10.1016/0035-9203(83)90185-2
14. Bryceson AD. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. 3. Immunological studies. IV. Pathogenesis of diffuse cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1970;64(3):380–393. doi: 10.1016/0035-9203(70)90174-4
15. Volpedo G, Pacheco-Fernandez T, Holcomb EA, Cipriano N, Cox B, Satoşkar AR. Mechanisms of immunopathogenesis in cutaneous leishmaniasis and post kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:685296. doi: 10.3389/fcimb.2021.685296
16. Convit J, Ulrich M, Fernández CT, Tapia FJ, Cáceres-Dittmar G, Castés M, et al. The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993;87(4):444–448. doi: 10.1016/0035-9203(93)90030-t
17. Niamba P, Gombri-Lompo O, Traoré A, Barro-Traoré F, Soudré RT. Diffuse cutaneous leishmaniasis in an HIV-positive patient in western Africa. *Australas J Dermatol*. 2007;48(1):32–34. doi: 10.1111/j.1440-0960.2007.00323.x
18. Hashiguchi Y, Gomez EL, Kato H, Martini LR, Velez LN, Uezato H. Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis: clinical cases experienced in Ecuador and a brief review. *Trop Med Health*. 2016;44:2. doi: 10.1186/s41182-016-0002-0
19. Goto H, Lindoso JA. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(4):419–433. doi: 10.1586/eri.10.19
20. Corrêa Soares GH, Silva ABSD, Ferreira LSS, Ithamar JS, Medeiros GA, Pereira SRF, et al. Case Report: Coinfection by *Leishmania amazonensis* and HIV in a Brazilian Diffuse Cutaneous Leishmaniasis Patient. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(3):1076–1080. doi: 10.4269/ajtmh.20-0131
21. Scorza BM, Carvalho EM, Wilson ME. Cutaneous Manifestations of Human and Murine Leishmaniasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1296. doi: 10.3390/ijms18061296
22. Kassardjian AA, Yim KM, Rabi S, Liang TZ, Kim GH, Ochoa MT, et al. Diffuse cutaneous leishmaniasis and HIV co-infection: A case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2021;48(6):802–806. doi: 10.1111/cup.13993
23. Заславский Д.В., Андриенко Е.М., Александрова И.Ю., Матвеева Е.Л., Семенова С.Е., Зуев М.Е., и др. Верификация лейшманиоза кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;(5):91–95 [Zaslavskij DV, Andrienko EM, Aleksandrova IJu, Matveyeva EL, Semyonova SE, Zuyev ME, et al. Verification of Cutaneous Leishmaniasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014;(5):33–47. (In Russ.)]
24. Ермакова Л.А., Головченко Н.В., Нагорный С.А., Пшеничная Н.Ю., Аванесова Л.А., Журавлев А.С. Аутохтонный случай кожного лейшманиоза у больного с ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019;11(1):75–80 [Ermakova LA, Golovchenko NV, Nagornyj SA, Pshenichnaja NJu, Avanesova LA, Zhuravlev AS. Autochthonous Case Of Cutaneous Leishmaniasis In HIV Infected Patient. *VICH-infekcija i immunosupressii*. 2019;11(1):75–80. (In Russ.)] doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-1-75-80

**Участие авторов:** все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — О.Г. Артамонова; сбор и обработка материала, написание текста статьи — Е.С. Мончаковская; концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов; концепция и дизайн статьи, редактирование, одобрение окончательной версии статьи — М.Р. Рахматулина; проведение исследования, концепция и дизайн статьи, редактирование, одобрение окончательной версии статьи — О.Е. Кузнецов; проведение исследования, написание текста статьи — Д.А. Сынкова; проведение исследования, редактирование текста статьи — Д.А. Вербенко.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Analysis of literary data, collection and processing of material, preparation the text — Olga G. Artamonova; collection and processing of material, preparation the text — Ekaterina S. Monchakovskaya; concept and design of the study, final approval for submission of the manuscript — A.A. Kubanov, concept and design of the study, editing — Margarita R. Rakhmatulina; collection of material, concept and design of the study, editing — Oleg E. Kuznetsov, collection of material, preparation the text — Darya A. Synkova; collection of material, editing — Dmitry A. Verbenko.

### Информация об авторах

**\*Артамонова Ольга Григорьевна** — адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: [artamonova\\_olga@list.ru](mailto:artamonova_olga@list.ru)

**Мончаковская Екатерина Сергеевна** — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6402-0962>; eLibrary SPIN: 9859-1912; e-mail: [monchakovskaya@cnikvi.ru](mailto:monchakovskaya@cnikvi.ru)

**Кубанов Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: [alex@cnikvi.ru](mailto:alex@cnikvi.ru)

**Рахматулина Маргарита Рафиковна** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: [rahmatulina@cnikvi.ru](mailto:rahmatulina@cnikvi.ru)

**Кузнецов Олег Евгеньевич** — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-7108>; eLibrary SPIN: 8600-3098; e-mail: [kuznetsov@cnikvi.ru](mailto:kuznetsov@cnikvi.ru)

**Сынкова Дарья Александровна** — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2228-756X>; e-mail: [dashasin@gmail.com](mailto:dashasin@gmail.com)

**Вербенко Дмитрий Анатольевич** — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: [verbenko@gmail.com](mailto:verbenko@gmail.com)

### Information about the authors

**\*Olga G. Artamonova** — address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: [artamonova\\_olga@list.ru](mailto:artamonova_olga@list.ru)

**Ekaterina S. Monchakovskaya** — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6402-0962>; eLibrary SPIN: 9859-1912; e-mail: [monchakovskaya@cnikvi.ru](mailto:monchakovskaya@cnikvi.ru)

**Alexey A. Kubanov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: [alex@cnikvi.ru](mailto:alex@cnikvi.ru)

**Margarita R. Rakhmatulina** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: [rahmatulina@cnikvi.ru](mailto:rahmatulina@cnikvi.ru)

**Oleg E. Kuznetsov** — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-7108>; eLibrary SPIN: 8600-3098; e-mail: [kuznetsov@cnikvi.ru](mailto:kuznetsov@cnikvi.ru)

**Darya A. Synkova** — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2228-756X>; e-mail: [dashasin@gmail.com](mailto:dashasin@gmail.com)

**Dmitry A. Verbenko** — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: [verbenko@gmail.com](mailto:verbenko@gmail.com)

Статья поступила в редакцию: 22.12.2022

Принята к публикации: 14.04.2023

Дата публикации онлайн: 11.05.2023

Submitted: 22.12.2022

Accepted: 14.04.2023

Published online: 11.05.2023

# Алексею Викторовичу Самцову — 70 лет

© Белоусова И. Э., Патрушев А. В., Чернышов Д. В.

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

# Alexey V. Samtsov is 70 years old

© Irena E. Belousova, Alexander V. Patrushev, Dmitry V. Chernyshov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia



Профессор А. В. Самцов

■ 10 мая отметил свой юбилей вице-президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, заместитель главного редактора журнала «Вестник дерматологии и венерологии», доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, главный дерматовенеролог Министерства обороны Российской Федерации Алексей Викторович Самцов.

Алексей Викторович родился в Ленинграде 10 мая 1953 г. После окончания Военно-медицинской академии в 1976 г. служил в войсковом звене. В 1979 г. поступил на кафедру кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, где прошел путь от адъюнкта до профессора, начальника кафедры кожных и венерических болезней — главного дерматовенеролога Министерства обороны Российской Федерации.

Учителями А. В. Самцова были яркие представители Санкт-Петербургской школы дерматовенерологов, блестящие клиницисты и дерматопатологи — академик АМН СССР О. К. Шапошников, профессор И. М. Разнатовский, профессор А. Н. Родионов и, конечно, отец — профессор В. И. Самцов. Именно благодаря этим ученым Алексей Викторович сформировался как клиницист, исследователь и преподаватель.

Для цитирования: Белоусова И. Э., Патрушев А. В., Чернышов Д. В.

Алексею Викторовичу Самцову — 70 лет. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):87–88.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14138>

For citation: Belousova IE, Patrushev AV, Chernyshov DV.

Alexey V. Samtsov is 70 years old. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(3):87–88.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14138>



В 1982 г. под руководством академика АМН СССР О.К. Шапошникова Алексей Викторович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-морфологические критерии дифференциальной диагностики угревидных сыпей лица», а в 1991 г. — докторскую диссертацию на тему: «Саркоидоз и саркоидные реакции кожи». В 1992 г. ему присвоено ученое звание профессор.

В настоящее время Алексей Викторович Самцов — вице-президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, председатель Санкт-Петербургского общества дерматовенерологов имени В.М. Тарновского, почетный член Московского научного общества дерматовенерологов имени А.И. Поспелова, заместитель председателя диссертационного совета.

Алексей Викторович успешно сочетает активную повседневную деятельность руководителя кафедры кожных и венерических болезней с многолетней педагогической и научно-исследовательской деятельностью. Основные направления в научных исследованиях касаются изучения саркоидоза, диагностики лимфопрлиферативных и буллезных заболеваний кожи, совершенствования патогистологической диагностики дерматозов, акне и акнеформных дерматозов, исследования иммуногенетических аспектов псориаза, роли очаговой инфекции в патогенезе иммуновоспалительных дерматозов, создания экспертных систем в дерматопатологии (компьютерная гистологическая диагностика заболеваний кожи), развития и совершенствования теледерматологии.

Алексей Викторович в соавторстве с профессором кафедры И.Э. Белоусовой впервые в стране описал линейный IgA/IgG дерматоз, паранеопластическую и IgA пузырчатку, амиопатический дерматомиозит, доброкачественную лимфангиоэндотелиому, лимфоматоидный папулез тип E, синдром гранулематозной вялой кожи, первичную кожную агрессивную эпидермотропную CD8+ Т-клеточную лимфому.

Под руководством профессора А.В. Самцова защищено 14 докторских и 51 кандидатская диссертация. Алексей Викторович — автор и соавтор 490 печатных работ, из которых более 40 опубликовано в зарубежной печати, в том числе в ведущих американских и европейских журналах, трех изданий учебника по кожным и венерическим болезням, девяти монографий, трех справочников, атласа по сифилису и более 20 учебно-методических пособий, инструкций и методических указаний.

Как главный дерматовенеролог Министерства обороны Российской Федерации профессор А.В. Самцов внес значительный вклад в организацию оказания дерматовенерологической помощи в Вооруженных Силах Российской Федерации и разработку вопросов профессиональных заболеваний кожи у военнослужащих. Алексей Викторович принимал участие в контртеррористической операции на Северном Кавказе, является ветераном боевых действий.

Заслуги профессора А.В. Самцова высоко оценены государством и Военно-медицинской академией, он награжден орденом Почета, благодарностью Президента РФ, благодарностью Комитета Государственной Думы по науке и наукоемким технологиям за успешную разработку научных проблем, а также 18 ведомственными медалями. Алексей Викторович — почетный доктор Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, член Ученого совета академии.

Добросовестное отношение к своим обязанностям, любовь к своей профессии и заботливое отношение к больным, доброжелательное отношение к людям, строгий научный подход к решаемым вопросам снижали ему заслуженный авторитет и глубокое уважение со стороны руководства академии, профессорско-преподавательского состава, учеников, а также в кругу медицинской общественности страны. ■

*Коллектив кафедры и клиники кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и редакция журнала «Вестник дерматологии и венерологии» с искренним уважением и теплотой поздравляют юбиляра и желают ему крепкого здоровья, благополучия и активного творческого долголетия!*

---

## Информация об авторах

**Белоусова Ирена Эдуардовна** — д.м.н., профессор; Санкт-Петербург, Россия  
**Патрушев Александр Владимирович** — д.м.н., доцент; Санкт-Петербург, Россия  
**Чернышов Дмитрий Владимирович** — преподаватель; Санкт-Петербург, Россия

---

## Information about the authors

**Irena E. Belousova** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; Saint Petersburg, Russia  
**Alexander V. Patrushev** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; Saint Petersburg, Russia  
**Dmitry V. Chernyshov** — Teacher; Saint Petersburg, Russia