

Клинические рекомендации

Acanthosis nigricans (сливной и сетчатый папилломатоз)

Кодирование по Международной L83
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: Дети\взрослые

Год утверждения: **2024**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общероссийская общественная организация «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов»**
- **Союз педиатров России**

Оглавление

Оглавление	12
Список сокращений	14
Термины и определения	15
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	15
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	16
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	17
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	17
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	17
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	18
2.1 Жалобы и анамнез	18
2.2 Физикальное обследование	18
2.3 Лабораторные диагностические исследования	18
2.4 Инструментальные диагностические исследования	19
2.5 Иные диагностические исследования	19
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	20
3.1 Консервативное лечение	20
3.2 Хирургическое лечение	22
3.3 Иное лечение	22
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	23
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	23
6. Организация оказания медицинской помощи	23
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	23

Критерии оценки качества медицинской помощи	23
Список литературы	24
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	31
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	33
НетПриложение Б. Алгоритмы действий врача	35
Приложение В. Информация для пациента	37
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	38

Список сокращений

АН – acanthosis nigricans (чёрный акантоз, сливной и сетчатый папилломатоз, дистрофия кожи пигментно-сосочковая)

IGF-1R – рецептор инсулиноподобного фактора роста 1

IGF-1 – Инсулиноподобный фактор роста 1

FGFR1, FGFR2, FGFR3 – рецепторы фактора роста фибробластов

Термины и определения

Acanthosis nigricans (сливной и сетчатый папилломатоз, дистрофия кожи пигментно-сосочковая) – это заболевание кожи, характеризующееся симметричными гиперкератозом, гиперпигментацией и папилломатозными разрастаниями (папилломоподобной гиперплазией), располагающимися преимущественно в крупных кожных складках.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Acanthosis nigricans (сливной и сетчатый папилломатоз, дистрофия кожи пигментно-сосочковая) – это заболевание кожи, характеризующееся симметричными гиперкератозом, гиперпигментацией и папилломатозными разрастаниями (папилломоподобной гиперплазией), располагающимися преимущественно в крупных кожных складках.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для АН характерна этиологическая и патофизиологическая вариабельность. Основной патофизиологии АН является многофакторная стимуляция пролиферации эпидермальных кератиноцитов и дермальных фибробластов. Точный механизм развития АН неизвестен, предполагается, что дерматоз является результатом высокого уровня связывания инсулина с рецепторами инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) на кератиноцитах и фибробластах. Это приводит к пролиферации обоих типов клеток, а также к клинически выраженным бляшкам и папилломатозу. Кроме того, высокие уровни инсулина увеличивают количество циркулирующего свободного IGF-1, что приводит к росту и дифференцировке кератиноцитов [1,2]. Тяжесть АН имеет положительную корреляцию с уровнем инсулина натощак. Черный акантоз (АН) чаще всего возникает в сочетании с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, на фоне эндокринных заболеваний, при некоторых генетических синдромах, и, реже, как паранеопластический синдром или ответная реакция на действие лекарственных препаратов. Доброкачественные типы Acanthosis nigricans развиваются с рождения и обусловлены мутацией гена рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR1, FGFR2, FGFR3), мутации гена FGFR3 ассоциируются с аномалиями скелета (синдром Крузона, ахондроплазия и гипохондроплазия) [3-10]. Доброкачественный синдромальный тип проявляется в детском и юношеском возрасте в ассоциации с различными эндокринными синдромами, наиболее частыми из которых является комплекс, включающий гиперандрогению,

инсулинорезистентность и Acanthosis nigricans, синдром Мишера (множественные пороки развития, инсулинрезистентный сахарный диабет, имбицильность), синдром Руда, синдром Блума, гипогонадный синдром с инсулинорезистентностью, овариальный поликистоз Штейна-Левенталя, болезнь Аддисона [11-16]. Злокачественная форма АН является результатом экспрессии опухолевыми клетками пептидов, которые усиливают клеточную пролиферацию, включая трансформацию фактора роста-альфа и эпидермального фактора роста. Клинические проявления паранеопластического АН описаны при многих видах рака. Злокачественная форма АН относится к облигатным параонкологическим дерматозам и предшествует клиническим признакам злокачественного образования внутренних органов, реже возникает на фоне уже имеющегося онкологического процесса. Наиболее распространенной основной злокачественной опухолью является аденокарцинома желудочно-кишечного происхождения, обычно аденокарцинома желудка, реже АН встречается при плоскоклеточном раке. Поражение кожи при злокачественных формах АН предшествует и\или сопутствует аденокарциномам молочной, поджелудочной желез, шейки матки, яичников, щитовидной железы, предстательной железы др. Также паранеопластический АН описан при лимфомах, шванномах, меланоммах, раке надпочечников, гепатобилиарном раке, опухоли Вильямса. При радикальном удалении опухоли изменения кожи регрессируют [17-25]. Ложный тип (pseudoacanthosis nigricans) возникает у тучных женщин с адреногенитальным синдромом, дисфункцией яичников, при сахарном диабете, метаболическом синдроме, ожирении [26-31]. Лекарственный тип развивается при приеме больших доз никотиновой кислоты, при длительном кортикостероидной терапии, или применении гормональных контрацептивов системного действия; у мужчин – при лечении диэтилстильбэстролом [32-41].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность не известна. В Российской Федерации статистический учет больных АН не ведется. Сообщается, что распространенность в обычной популяции составляет до 7%, у лиц европеоидной расы колеблется в пределах 1%-2,6%, у латиноамериканцев - 5,5%, у афроамериканцев -13,3% [42-44]. Встречается во всех возрастных группах, однако злокачественные формы отмечены у 80% больных в возрасте старше 40 лет. Заболеваемость АН одинакова как у мужчин, так и у женщин. Половой предрасположенности нет. АН часто встречается у детей и подростков с ожирением, с распространенностью от 49,2% до 58,2% [45].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Другие болезни кожи и подкожной клетчатки

L83 - Acanthosis nigricans

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятая классификация отсутствует, однако можно выделить следующие основные клинические разновидности (типы) [1, 46-48]:

1. Доброкачественный наследственный ювенильный.
2. Доброкачественный синдромальный, ассоциированный с эндокринопатиями.
3. Злокачественный (паранеопластический).
4. Псевдоакантоз (ложный акантоз, pseudoacanthosis nigricans).
5. Лекарственно-индуцированный.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Начальные клинические проявления общие для всех типов заболевания. Вначале появляются симметричные гиперпигментация, сухость и огрубение кожи, которая приобретает серовато-коричневый или черноватый оттенок, утолщается и покрывается мелкими папилломатозными разрастаниями. Складчатость кожи постепенно усиливается, появляются значительные бородавчато подобные участки. Наиболее часто поражаются подмышечные ямки, задняя и боковые поверхности шеи, аногенитальная область, реже-кожные складки под молочными железами, сгибательные поверхности (локтевые сгибы, область паха, коленей), дорсальные поверхности крупных суставов и фаланг пальцев и др. Высыпания могут быть локализованными или генерализованными. Изменения кожи при доброкачественных типах выражены умеренно, поражение прогрессирует медленно и наиболее выражено в пубертатном периоде; в постпубертатном периоде у некоторых больных отмечается небольшой регресс или процесс остается без изменений. Злокачественный тип развивается у взрослых (чаще после 30 лет), отличается наиболее резко выраженными изменениями кожи с особо интенсивной серо-черной пигментацией, уплотнением и огрубением рельефа, выраженными папилломатозными разрастаниями, достигающими высоты 0,5-0,8 см. Помимо кожных складок, поражение может захватывать тыл кистей, стоп, слизистые оболочки вульвы, рта, гортани, языка в виде розовых разрастаний, напоминающих остроконечные кондиломы. Папилломатозные разрастания могут локализоваться вокруг ротового отверстия, периорбитулярно. Ложный тип

(pseudoacanthosis nigricans) проявляется слабо выраженными небольшими участками гиперпигментации кожных складок с не резко выраженным огрублением кожи практически без (или со слабо выраженными) папилломатозных разрастаний. Обычно АН протекает без субъективных ощущений, но иногда он сопровождается зудом в области высыпаний и неприятным запахом.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния: на основании анализа жалоб, данных анамнеза, физикального обследования, оценке клинической картины заболевания, данных лабораторных исследований.

Важно дифференцировать доброкачественные типы поражений от злокачественного, учитывая, что злокачественный тип практически не встречается у детей, может отличаться выраженностью поражения и интенсивным прогрессированием с вовлечением слизистых оболочек.

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, общий (клинический) анализ мочи для оценки общего состояния и выявления противопоказаний к системной терапии [1,50-51,63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** перед назначением ретиноидов для лечения угревой сыпи и в процессе терапии этими лекарственными препаратами женщинам детородного возраста для выявления беременности исследование мочи на хорионический гонадотропин [50-51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение ДНК диагностики методом прямого автоматического секвенирования для выявления специфичного генетического дефекта патогномичного форме ювенильного АН с целью диагностики, планирования потомства и проведения пренатальной диагностики [3-10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Не применяется.

2.5 Иные диагностические исследования

Для установления типа АН требуется применение поэтапного междисциплинарного подхода.

- **Рекомендуется** всем пациентам с АН прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный для диагностики и лечения заболевания [1,2, 24, 45-48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам применение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала кожи из очага поражения при необходимости дифференциальной диагностики, а также для уточнения диагноза АН [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуются** пациентам консультации врачей-специалистов [1,2,11-16, 26-31, 45, 49, 53]:

- 1) прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога/детского эндокринолога первичный при подозрении на наличие эндокринопатии, включая инсулинорезистентность и метаболический синдром;
- 2) прием (осмотр, консультация) врача- акушера-гинеколога/детского акушера-гинеколога первичный при подозрении на наличие гормональной дисрегуляции.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам с паранеопластической формой АН прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный с целью выявления и радикального

лечения злокачественных новообразований внутренних органов [17-25, 28, 45, 49, 54-55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в случае отсутствия клинических признаков злокачественной опухоли пациенты должны состоять на диспансерном учёте с онкологическим контролем дважды в год.

- **Рекомендуется** пациентам с наследственной, ювенильной формой АН прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный с целью медико-генетического консультирования [3-10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-терапевта/врача-педиатра первичный для оценки общего состояния больного и выявления противопоказаний к системной терапии [1-2,28,45,49,50,54-56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение АН должно быть направлено на коррекцию процесса основного заболевания. Снижение веса при АН, связанной с ожирением, может разрешить гиперкератотические поражения, а коррекция гиперинсулинемии может уменьшить бремя поражений АН. Прекращение действия лекарственного средства при лекарственно-индуцированной АН часто приводит к разрешению АН, а хирургическое удаление опухолей является основой лечения злокачественно-ассоциированной АН [57].

3.1 Консервативное лечение

Наружное лечение

- **Рекомендуется** пациентам наносить на очаги высыпаний для нормализации процессов кератинизации и уменьшения потемнения кожи один из препаратов:
 - 1) ретиноиды для лечения угревой сыпи [59-65]и/или

- 2) другие препараты для лечения псориаза для наружного применения [66-68] и/или
- 3) косметическое средство (крем, лосьон) с 10% мочевиной 1 раз в день в течение 1-2 месяцев [62,69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: Местные ретиноиды для лечения угревой сыпи считаются одним из вариантов лечения первой линии при АН. У детей старше 2 лет кремы и мази с мочевиной применяются в концентрации 4-5%, их наносят на отдельные небольшие участки 1 раз в день, с возрастом концентрация мочевины увеличивается. Во избежание раздражения мази с мочевиной не наносят на эрозии, в кожные складки и на воспаленную кожу.

Системная терапия

- **Рекомендуется** пациентам при распространенных, торпидных к наружной терапии формах АН ретиноиды для лечения угревой сыпи перорально 2 месяца и/или до достижения клинического эффекта с постепенным снижением дозы [50-51,70-72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: Противопоказанием к назначению ретиноидов для лечения угревой сыпи является детский возраст до 12 лет. Проводится контроль функции печени и уровня печеночных ферментов в крови (Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови) до лечения, через 1 месяц после начала терапии, а затем каждые 3 месяца или по показаниям. Если уровень печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) превышает норму, необходимо уменьшить дозу препарата или отменить его.

Следует определять липидный профиль (Исследование уровня холестерина в крови, Исследование уровня триглицеридов в крови, Исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, Исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности) натощак до лечения, через 1 месяц после начала терапии, а затем каждые 3 месяца или по показаниям. Необходимо контролировать уровень триглицеридов в сыворотке крови, поскольку клинически

значимое повышение их уровня выше 800 мг/дл или 9 ммоль/л может сопровождаться развитием острого панкреатита, возможно с летальным исходом. При стойкой гиперлипидемии или симптомах панкреатита терапию следует отменить.

При сахарном диабете, ожирении, алкоголизме или нарушениях липидного обмена рекомендуется более частый контроль лабораторных показателей. При сахарном диабете или подозрении на него необходимо строго контролировать исследование уровня глюкозы в крови. Абсолютное противопоказание для терапии – беременность. У женщин должен быть получен отрицательный результат достоверного теста на беременность (Комплекс исследований по определению беременности/Исследование мочи на хорионический гонадотропин) в пределах 11 дней до начала приема препарата. Тест на беременность рекомендуется проводить ежемесячно во время лечения и через 5 недель после окончания лечения.

3.2 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано при наличии бородавчатых, папилломатозных образований, склонных к постоянной травматизации. Хирургическое лечение включает в себя иссечение и/или деструкцию единичных, склонных к травматизации папилломатозных разрастаний АН различными методами: острым путем, электрокоагуляцией, аблятивным лазером и т.д. [55, 62].

- **Рекомендуются** пациентам с АН физические методы деструктивной терапии с целью удаления бородавчатых, папилломатозных образований: электрокоагуляция, радиочастотная термоабляция или лазерная деструкция ткани кожи [70-75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

3.3 Иное лечение

- **Рекомендуется** пациентам с АН для уменьшения выраженности гиперпигментации и площади высыпаний при АН применение длинноимпульсного александритового лазера (5 мс) с длиной волны 755 нм, фракционного эрбиевого волоконного лазера с длиной волны 1550 нм. [76-81]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: при применении, в том числе у пациентов детского возраста, следует помнить, что возможны боль во время лечения, и после процедуры возможны эритема, отек, зуд (длятся несколько дней).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Не применяется.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Не применяются

6. Организация оказания медицинской помощи

Лечение в основном проводится амбулаторно в условиях медицинского учреждения дерматовенерологического и хирургического профиля.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога/первичный	Да/Нет
2.	Проведена наружная терапия (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

1. Higgins, S. P, Freemark, M., & Prose, N. S. (2008). Acanthosis Nigricans: A practical approach to evaluation and management. *Dermatology Online Journal*, 14(9).
2. Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(3):199–203.
3. Sinha S, Schwartz RA. Juvenile acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Sep;57(3):502-8. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.016. Epub 2007 Jun 25.
4. Berk D.R., Spector E.B., Bayliss S.J. Familial acanthosis nigricans due to K650T FGFR3 mutation. *Arch Dermatol*. 2007; 143(9):1153–1156 - DOI – PubMed
5. Fukuchi K, Tatsuno K, Matsushita K, Kubo A, Ito T, Tokura Y. Familial acanthosis nigricans with p. K650T FGFR3 mutation. *J Dermatol*. 2018; 45(2): 207-210.
6. Huang Y, Yang J, Li Y, et al. FGF21 Is Associated with Acanthosis Nigricans in Obese Patients. *Int J Endocrinol* 2016; 2016:1658062.
7. Das A, Bhattacharya S, Kumar P, et al. Unilateral nevoid acanthosis nigricans: Uncommon variant of a common disease. *Indian Dermatol Online J* 2014;5: S40–3. - PMC – PubMed
8. Fu J, Zhao Y, Wang T, Zhang Q, Xiao X. Acanthosis nigricans in a Chinese girl with FGFR3 K650 T mutation: a case report and literature review. *BMC Med. Genet*. 2019; 20(1): 8.
9. Muguet Guenot L, Aubert H, Isidor B, et al. Acanthosis nigricans, hypochondroplasia, and FGFR3 mutations: Findings with five new patients, and a review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2019; 36(2): 242-246.
10. Das A, Misra P, Panda S. Childhood acanthosis nigricans. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2019; 20(3): 199.
11. Degirmentepe EN, Gungor S, Kocaturk E, et al. Dermatologic manifestations of acromegaly: a case in point and a focused review. *Dermatol Online J*. 2017; 23(8): 13030/qt50s903qh.
12. Yaqub A, Yaqub N. Insulin-mediated pseudoacromegaly: a case report and review of the literature. *W V Med J*. 2008; 104(5): 12-15.
13. Shohat M, Shohat T, Rimoin DL, et al. Rearrangement of chromosome 15 in the region q11.2→q12 in an individual with obesity syndrome and her normal mother. *Am J Med Genet*. 1990; 37(2): 173-177.
14. Maldonado RR, Tamayo L, Carnevale A. Neuroichthyosis with hypogonadism (Rud's syndrome). *Int J Dermatol*. 1975; 14(5): 347-352.

15. HAIR-AN syndrome: a multisystem challenge - American Family Physician. <https://www.aafp.org/afp/2001/0615/p2385.html>. Accessed April 2, 2020.
16. Blanc F, Hillion B, Rass B, Vexiau P, Lazrak R, Civatte J. [Werner's syndrome with early onset with hyperandrogenism caused by ovarian hyperthecosis, acanthosis nigricans and peripheral neuropathy]. *Ann Dermatol Venereol*. 1990; 117(11): 785-786.
17. Ghosh S, Roychowdhury B, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Clearance of acanthosis nigricans associated with insulinoma following surgical resection. *QJM*. 2008;101(11):899–900.
18. Amjad M, Arfan-ul-Bari, Shah AA. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue. *J Coll Physicians S [Paraneoplastic acanthosis nigricans of the esophagus: a case report]*.
19. Sarbia M, Ringelhan M, Siveke J, Bettstetter M, Karimi D. Z. Paraneoplastic acanthosis nigricans of the esophagus: a case report *Gastroenterol*. 2012 Jul;50(7):680-3. doi: 10.1055/s-0031-1299503. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22760680 *German.urg Pak*. 2010 Feb;20(2):127-9.
20. Talsania N, Harwood CA, Piras D, Cerio R. Paraneoplastic Acanthosis Nigricans: The importance of exhaustive and repeated malignancy screening. *Dermatol Online J*. 2010 Aug 15;16(8):8. PMID: 20804685.
21. Piscoya Rivera A, de los Ríos Senmache R, Valdivia Retamozo J, Cedrón Cheng H, Huerta-Mercado Tenorio J, Bussalleu Rivera A. Malignant acanthosis nigricans: case report and literature review. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005 Jan-Mar;25(1):101-5.
22. Lai FY, Jordan E. Acanthosis Nigricans in a Patient with Urothelial Carcinoma Treated with PD-L1 Inhibitor Avelumab, and Secondary Adrenal Insufficiency. *Case Rep Oncol*. 2023 Oct 16;16(1):1107-1112.
23. Oppolzer G, Schwarz T, Zechner G, Gschnait F. Acanthosis nigricans in squamous cell carcinoma of the larynx. *Z Hautkr*. 1986 Sep 1;61(17):1229-37.
24. Бутов Ю.С., Азимова Т.В., Анисимова Т.В., Чумаков А.М. Злокачественная форма черного акантоза, развившаяся у больного раком мочевого пузыря. *Российский журнал кож ных и венерических болезней*. 2001; 2: 4–5.
25. Gorisek B, Krajnc I, Rems D, Kuhelj J. Malignant acanthosis nigricans and tripe palms in a patient with endometrial adenocarcinoma--a case report and review of literature. *Gynecol Oncol*. 1997. Jun;65(3):539-42.
26. Jeong K-H, Oh S-J, Chon S, Lee M-H. Generalized acanthosis nigricans related to type B insulin resistance syndrome: a case report. *Cutis*. 2010;86(6):299–302.

27. Tankova T, Koev D, Dakovska L, Kirilov G. Therapeutic approach in insulin resistance with acanthosis nigricans. *Int J Clin Pract.* 2002;56(8):578–581
28. Atabek ME, Pirgon O. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(4):339–48.
29. Lee P, Cranston I, Amiel S, Rahilly S, Green A. Effect of metformin on glucose disposal and hyperinsulinemia in a 14-year-old boy with acanthosis nigricans. *Horm Res.* 1997; 48:88–92.348.
30. Abraham C, Rozmus CL. Is acanthosis nigricans a reliable indicator for risk of type 2 diabetes in obese children and adolescents? A systematic review. *J Sch Nurs* 2012; 28:195–205.
31. Andreea-Maria Radu, Mara Carsote, Mihai Cristian Dumitrascu, Florica Sandru, Acanthosis Nigricans: Pointer of Endocrine Entities, *Diagnostics*, 10.3390/diagnostics12102519, 12, 10, (2519), (2022).
32. Coates P, Shuttleworth D, Rees A. Resolution of nicotinic acid-induced acanthosis nigricans by substitution of an analogue (acipimox) in a patient with type V hyperlipidemia. *Br J Dermatol.* 1992;126(4):412–414.
33. Sawatkar GU, Dogra S, Bhadada SK, et al. Acanthosis nigricans--an uncommon cutaneous adverse effect of a common medication: report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79:553.
34. Bomar L, Lewallen R, Jorizzo J. Localized acanthosis nigricans at the site of repetitive insulin injections. *Cutis.* 2020; 105(2): E20-E22.
35. Yahagi E, Mabuchi T, Nuruki H, et al. Case of exogenous insulin-derived acanthosis nigricans caused by insulin injections. *Tokai J Exp Clin Med.* 2014; 39(1): 5-9.
36. Manu P, Al-Dhaher Z, Dargani N, Correll CU. Acanthosis nigricans during treatment with aripiprazole. *Am J Ther.* 2014; 21(3): e90-e93.
37. Randle HW, Winkelmann RK. Steroid-induced acanthosis nigricans in dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 1979; 115(5): 587-588.
38. Curth HO. Acanthosis nigricans following use of oral contraceptives. *Arch Dermatol.* 1975; 111(8): 1069.
39. Banuchi SR, Cohen L, Lorincz AL, Morgan J. Acanthosis nigricans following diethylstilbestrol therapy. Occurrence in patients with childhood muscular dystrophy. *Arch Dermatol.* 1974; 109(4): 545-546.

40. Shuttleworth D, Weavind GP, Graham-Brown RAC. Acanthosis nigricans and diabetes mellitus in a patient with Klinefelter's syndrome: a reaction to methyltestosterone. *Clin Exp Dermatol.* 1987; 12(4): 288-290.
41. Mur A, Seidel V, Angeles L-VM, Bonet M, Gilaberte M. Acanthosis nigricans as an adverse effect of highly active antiretroviral therapy in an adolescent girl with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24(8): 742-743.
42. Fine RM. Acanthosis nigricans. *Int J Dermatol.* 1991; 30:17–18
43. Curth HO. Acanthosis nigricans. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971; 7:31–9
44. Kutlubay Z, Engin B, Bairamov O, Tüzün Y. Acanthosis nigricans: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin. Dermatol.* 2015 Jul-Aug;33(4):466-70.
45. Pollock S, Swamy MR, Tremblay ES, Shen L. Acanthosis nigricans in the pediatric population: a narrative review of the current approach to management in primary care. *Pediatr Med.* 2022; 5:42.
46. Потекаев Н.Н., Жуковский Р.О., Шнахова Л.М., Тихомолова М.М. Acanthosis nigricans. *Клиническая дерматология и венерология.* 2011;9(2):36-38.
47. Кожные и венерические болезни: Справочник/Под ред. О.Л. Иванова. – М.: Медицина, 1997. – С.6-8.
48. Снарская Е.С., Кочубеева П.А. Черный акантоз. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(5): 13-1
49. Leung AKC, Lam JM, Barankin B, Leong KF, Hon KL. Acanthosis Nigricans: An Updated Review. *Curr. Pediatr. Rev.* 2022;19(1):68-82.
50. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Клиническая эффективность и профиль безопасности системного изотретиноина в терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(5):730-736.
51. Nickle SB, Peterson N, Peterson M. Updated Physician's Guide to the Off-label Uses of Oral Isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014 Apr;7(4):22-34.
52. Elder D.E., Elenitsas R., Johnson B., Murphy G., eds. *Lever's histopathology of the skin.* Philadelphia: Lippincott; 2005: 456–7.
53. Andrea Crafa, Rosita A. Condorelli, Rossella Cannarella, Antonio Aversa, Aldo E. Calogero, Sandro La Vignera, Physical Examination for Endocrine Diseases: Does It Still Play a Role?, *Journal of Clinical Medicine*, 10.3390/jcm11092598, 11, 9, (2598), (2022).
54. Ali Al Bshabshe, Wesam F. Mousa, Nashwa Nor El-Dein, An Overview of Clinical Manifestations of Dermatological Disorders in Intensive Care Units: What Should Intensivists Be Aware of, *Diagnostics*, 10.3390/diagnostics13071290, 13, 7, (1290), (2023).

55. Das A, Datta D, Kassir M, Wollina U, Galadari H, Lotti T, Jafferany M, Grabbe S, Goldust M. Acanthosis nigricans: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Aug;19(8):1857-1865. doi: 10.1111/jocd.13544. PMID: 32516476.
56. Roger W. Byard, John Gilbert, Acanthosis nigricans – a potentially useful clue to the presence of significant occult disease at autopsy, *Forensic Science, Medicine and Pathology*, 10.1007/s12024-024-00815-6, (2024).
57. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis Nigricans: A practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J*. 2008; 14(9): 2.
58. Patel NU, Roach C, Alinia H, Huang WW, Feldman SR. Current treatment options for acanthosis nigricans. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018 Aug 7; 11:407-413.
59. Lahiri K, Malakar S [webpage on the Internet]. Topical tretinoin in acanthosis nigricans. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017. October 62(3):159–161.
60. Berger BJ, Gross PR. Another use for tretinoin – pseudoacanthosis nigricans. *Arch Dermatol*. 1973;108(1):133–134.
61. Darmstadt GL, Yokel BK, Horn TD. Treatment of acanthosis nigricans with tretinoin. *Arch Dermatol*. 1991;127(8):1139–1140.
62. Bitterman D, Patel P, Zafar K, Wang J, Kabakova M, Mineroff Gollogly J, Cohen M, Austin E, Jagdeo J. Systematic review of topical, laser, and oral treatments in acanthosis nigricans clinical trials. *Arch Dermatol Res*. 2024 Jun 21;316(7):424. doi: 10.1007/s00403-024-02931-3.
63. Schwartz RA. Efficacy of topical 0.1% adapalene gel for use in the treatment of childhood acanthosis nigricans: a pilot study. *Dermatol Ther*. 2015;28(4):266–266.
64. Treesirichod A, Chaithirayanon S, Wongjitrat N, Wattanapan P. The efficacy of topical 0.1% adapalene gel for use in the treatment of childhood acanthosis nigricans: a pilot study. *Indian J Dermatol*. 2015;60(1):103.
65. Treesirichod A, Chaithirayanon S, Wongjitrat N. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% adapalene gel and 0.025% tretinoin cream in the treatment of childhood acanthosis nigricans. *Pediatr Dermatol*. 2019 May;36(3):330-334. doi: 10.1111/pde.13799. Epub 2019 Mar 18.
66. Böhm M, Luger TA, Metze D. Treatment of mixed-type acanthosis nigricans with topical calcipotriol. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):932–934.
67. Lee H-W, Chang S-E, Lee M-W, Choi J-H, Moon K-C, Koh J-K. Hyperkeratosis of the nipple associated with acanthosis nigricans: treatment with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(3):529–530.

68. Gregoriou S, Anyfandakis V, Kontoleon P, Christofidou E, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Acanthosis nigricans associated with primary hypogonadism: successful treatment with topical calcipotriol. *J Dermatolog. Treat.* 2008;19(6):373–375.
69. Treesirichod A, Chaithirayanon S, Chaikul T, Chansakulporn S. The randomized trials of 10% urea cream and 0.025% tretinoin cream in the treatment of acanthosis nigricans. *J Dermatolog Treat.* 2021 Nov;32(7):837-842.
70. Katz RA. Treatment of acanthosis nigricans with oral isotretinoin. *Arch Dermatol.* 1980;116(1):110–111.
71. Walling HW, Messingham M, Myers LM, Mason CL, Strauss JS. Improvement of acanthosis nigricans on isotretinoin and metformin. *J Drugs Dermatol.* 2003;2(6):677–681.
72. Sriboonnark L, Arora H, Falto-Aizpurua L, Choudhary S, Connelly EA. Costello syndrome with severe nodulocystic acne: unexpected significant improvement of acanthosis nigricans after oral isotretinoin treatment. *Case Rep Pediatr.* 2015; 2015:1–4.
73. Бутов Ю.С., Ахтямов С.Н., Демина О.М., Мелконов Ю.В., Терехов С.В., Гуреев К.В. Возможности электрохирургии в дерматокосметологии. *РМЖ.* 2009; 17:1064.
74. Федоров И.В., Никитин А.Т. Клиническая электрохирургия. – ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1997.
75. Pollack S.V. *Electrosurgery of the skin.* – New–York: Chuchill Livingstone, 1991.
76. Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5:239-49.
77. Ehsani A, Noormohammadpour P, Goodarzi A, et al. Comparison of long-pulsed alexandrite laser and topical tretinoin-ammonium lactate in axillary acanthosis nigricans: A case series of patients in a before-after trial. *Caspian J Intern Med* 2016; 7:290-3.
78. Rosenbach A, Ram R. Treatment of acanthosis nigricans of the axillae using a long-pulsed (5-msec) alexandrite laser. *Dermatologic Surg.* 2004;30(8):1158–1160.
79. Ghane Y, Heidari N, Hosseini S, Heidari A, Pishraft-Sabet H, Eghbali S, Goodarzi A. Efficacy and safety of lasers versus topical medications for acanthosis nigricans and pseudo-acanthosis nigricans treatment: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2024 Jan 23;39(1):44.
80. Leerapongnan P, Jurairattanaporn N, Kanokkrungsee S, Udompataikul M. Comparison of the effectiveness of fractional 1550-nm erbium fiber laser and 0.05% tretinoin cream in the treatment of acanthosis nigricans: a prospective, randomized, controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2020 Jul;35(5):1153-1158.
81. Yekta Ghane, Nazila Heidari, SeyedAyin Hosseini, Amirhossein Heidari, Homayoun Pishraft-sabet, Sara Eghbali, Azadeh Goodarzi, Efficacy and safety of lasers versus topical

medications for acanthosis nigricans and pseudo-acanthosis nigricans treatment: a systematic review, *Lasers in Medical Science*, 10.1007/s10103-024-03986-4, 39, 1, (2024).

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Потееаев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, президент Общероссийской общественной организации «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», член Европейского союза по борьбе с ИППП (IUSTI/ВОЗ), Почетный президент Евро-Азиатской ассоциации дерматовенерологов (EAAD), член Совета директоров Европейской академии дерматовенерологии (EADV), член корреспондент Немецкого общества дерматовенерологов (DDG), Заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, директор ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

2. Доля Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, член Общероссийской общественной организации «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», член Европейского союза по борьбе с ИППП (IUSTI/ВОЗ), член Европейской Академии Дерматовенерологии (EADV), член Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ», заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии».....

3. Жукова Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», член Европейского союза по борьбе с ИППП (IUSTI/ВОЗ), член Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ», главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии ЦФО Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», заведующий кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

4. Гаджигороева Аида Гусейхановна – доктор медицинских наук, президент Межрегиональной общественной организации трихологов и специалистов в области исследования волос «Профессиональное общество трихологов», член Общероссийской общественной организации «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», член Европейского общества исследования волос (EHRS), руководитель отдела

клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»

5. Заварина Ирина Владиславовна – кандидат медицинских наук, член Общероссийской общественной организации «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», член Европейской академии дерматовенерологии (EADV), старший научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии».

6. Баранов Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по педиатрии Минздрава РФ, член Союза педиатров России. Конфликт интересов отсутствует.

7. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

8. Мурашкин Николай Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА Управделами Президента РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

9. Амбарчян Эдуард Тигранович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением дерматологии для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского» Минобрнауки России, член Союза педиатров России. Конфликт интересов отсутствует.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-дерматовенерологи, врачи-онкологи.
2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по специальности «Дерматовенерология», «Онкология».

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

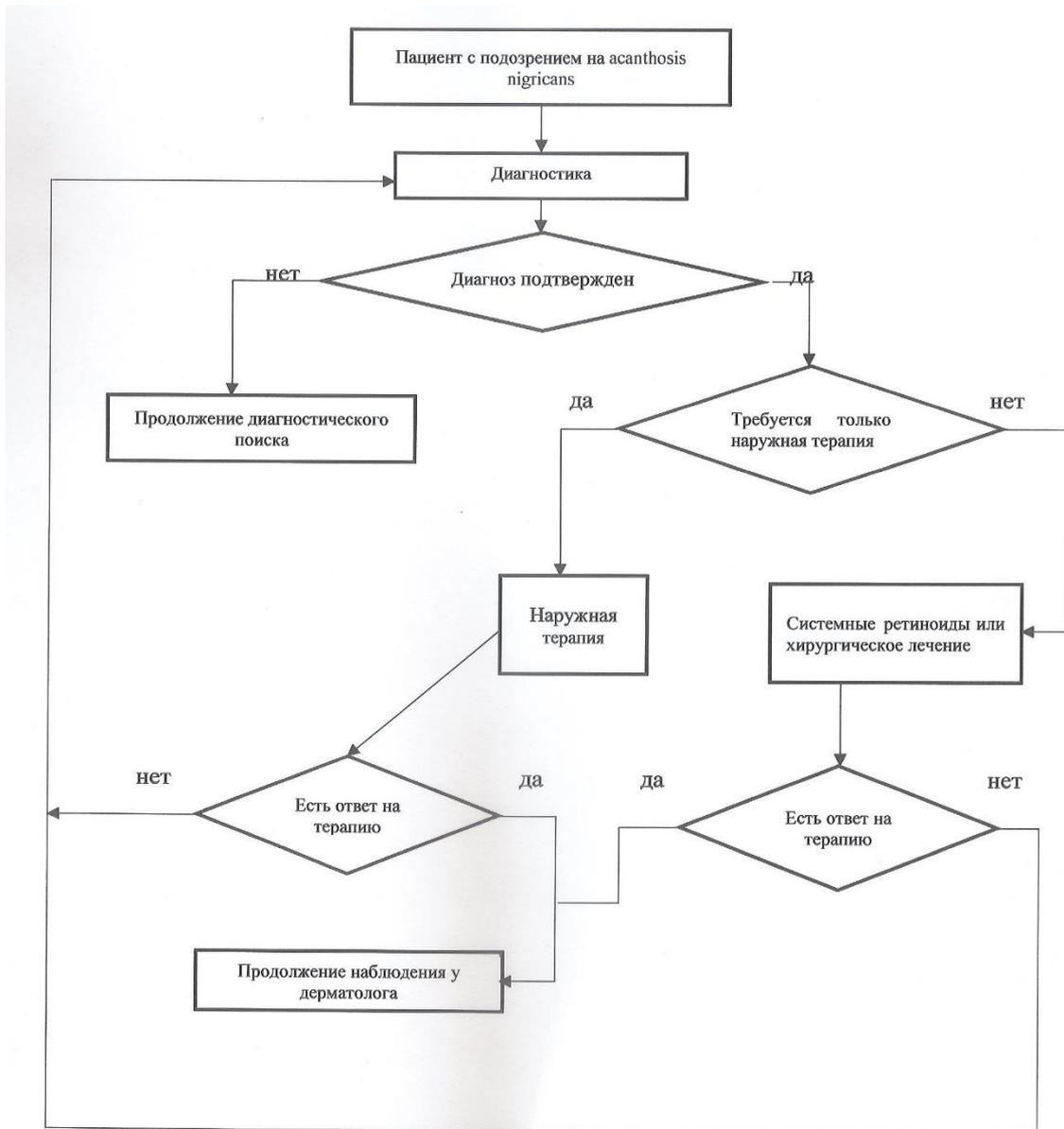
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Нет

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Ретиноиды для лечения угревой сыпи обладают тератогенным действием. В связи с этим при планирующейся терапии женщинам детородного возраста необходимо получить отрицательный результат достоверного теста на беременность в пределах 11 дней до начала приема препарата. Во время приема изотретиноина следует использовать противозачаточные средства, тест на беременность необходимо проводить ежемесячно во время лечения и через 5 недель после окончания лечения. Каждой женщине, способной к деторождению, абсолютно необходимо применять эффективные гормональные противозачаточные средства без перерывов в течение 4 недель до начала лечения, в процессе лечения и в течение шести месяцев после завершения лечения изотретиноином.

**Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

нет

