

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111752>

Обзор



Наследственные кератодермии. Кератодермия Унны–Тоста и кератодермия Бушке–Фишера–Брауэра: клинические случаи

О.В. Грабовская, Н.П. Теплюк, Ю.В. Колесова, Д.В. Игнатъев

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Ладонно-подошвенные кератодермии — группа заболеваний наследственного или приобретённого характера, поражающих, как правило, кожу ладоней и подошв в виде очаговых или диффузных гиперкератотических наслоений. Патогенетически для наследственных форм заболевания характерен дефект генов, кодирующих те или иные структурные компоненты кератиноцитов, что и приводит к соответствующим клиническим проявлениям. Современный метод геномного секвенирования позволил выявить локализацию дефектов в определённых генах для конкретных видов наследственных ладонно-подошвенных кератодермий. Однако, несмотря на большой шаг в диагностике, терапия данного состояния по-прежнему остаётся сложной задачей для клиницистов и позволяет лишь снизить активность проявлений заболевания и улучшить качество жизни, но не излечить от него полностью.

В статье продемонстрирован клинический случай кератодермии Унны–Тоста у молодой пациентки с длительной историей лечения заболевания, у которой отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса на фоне использования местных средств, а также применения такого физиотерапевтического метода, как локальная ПУВА-терапия. Дополнительно в статье приводится клинический случай наследственной кератодермии Бушке–Фишера–Брауэра как пример случайно выявленного заболевания на приёме у врача-дерматолога.

Ключевые слова: ладонно-подошвенная кератодермия; наследственные кератодермии.

Для цитирования:

Грабовская О.В., Теплюк Н.П., Колесова Ю.В., Игнатъев Д.В. Наследственные кератодермии. Кератодермия Унны–Тоста и кератодермия Бушке–Фишера–Брауэра: клинические случаи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 303–312. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111752>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111752>

Review

Hereditary keratoderma. Clinical case: Unna–Toast keratoderma and Buschke–Fischer– Brauer keratoderma

Olga V. Grabovskaya, Natalya P. Teplyuk, Yuliya V. Kolesova, Dmitry V. Ignatyev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Palmoplantar keratoderma is a heterogeneous group of diseases, both hereditary and acquired, affecting, as a rule, the skin of the palms and soles in the form of focal or diffuse hyperkeratotic layers. Hereditary forms are characterized by a defect in the genes encoding certain structural components of keratinocytes, which leads to the corresponding clinical manifestations. The actual method of genomic sequencing has made it possible to identify the localization of defects in certain genes for specific types of hereditary palmoplantar keratoderma, however, despite the big step in diagnosis, therapy still remains complex and can only reduce the manifestations of the disease and improve the quality of life, and not cure it completely.

The authors demonstrate a clinical case of Unna–Toast keratoderma in a young patient with a long history of treatment of the disease, who showed a pronounced positive dynamics from the skin process against the background of the use of local agents, as well as the use of such a physiotherapeutic method as local PUVA therapy. In addition, the article provides a clinical case of hereditary keratoderma Buschke–Fischer–Brauer as an example of an accidentally diagnosed disease at a dermatologist's appointment.

Keywords: palmoplantar keratoderma; hereditary keratoderma.

For citation:

Grabovskaya OV, Teplyuk NP, Kolesova YuV, Ignatyev DV. Hereditary keratoderma. Clinical case: Unna–Toast keratoderma and Buschke–Fischer–Brauer keratoderma. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):303–312. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111752>

Received: 12.07.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 09.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ладонно-подошвенные кератодермии (ЛПК) — группа заболеваний наследственного или приобретённого характера, клинически проявляющихся диффузными или очаговыми утолщениями рогового слоя эпидермиса преимущественно в области ладоней и подошв [1].

Генетически обусловленные ЛПК являются гетерогенной группой редких дерматозов, которые наследуются как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно, или же могут возникать спорадически. Механизмы наследования ЛПК заключаются в изменении строения генов, кодирующих структуру компонентов кератиноцитов (промежуточные филаменты, десмосомы и др.), что приводит к нарушению этапов дифференцировки клеток в ходе кератинизации [2].

Известно, что кожа ладоней и подошв имеет особую структуру, отличающуюся от кожи остальных участков тела большей толщиной как эпидермиса, так и дермы, более выраженным кожным рисунком, отсутствием волосяных фолликулов, а следовательно, и сальных желёз [2, 3]. Указанные особенности строения кожи на ладонях и подошвах обусловлены интенсивным механическим воздействием на кожу данных участков. Локализованная ладонно-подошвенная гипертрофия (мозоль) является примером физиологической реакции клеток кожи на повышенное и продолжительное трение и давление на участок кожи в результате механического воздействия (ношение неправильно подобранной обуви, длительная ручная работа и др.), в то время как избыточное утолщение эпидермиса при наследственных формах ЛПК является результатом широкого спектра патогенетических механизмов [3, 4].

В норме эпидермис кожи содержит определённый набор клеток: кератиноциты, меланоциты, внутриэпителиальные макрофаги (клетки Лангерганса), осязательные клетки Меркеля. Кератиноциты — основной вид клеток эпидермиса — составляют не менее 85% клеточного состава эпидермиса и обнаруживаются во всех слоях эпидермиса на различных стадиях дифференцировки. Их название обусловлено высоким и всё возрастающим от слоя к слою содержанием кератиновых тонофиламентов (промежуточные филаменты). Кератиноциты различных слоёв эпидермиса — клетки, проходящие последовательные стадии терминальной дифференцировки (кератинизации). В данный процесс регулярно вступает определённая часть стволовых клеток базального слоя [5]. Постепенно видоизменяясь и перемещаясь от базального слоя к поверхности, эти клетки со временем трансформируются в роговые чешуйки (корнеоциты). Продолжительность дифференцировки клеток кожи зависит от локализации. Так, на коже стоп этот процесс идет быстрее, чем на ладонях и других участках кожного покрова [5, 6]. В процессе кератинизации постепенно увеличивается количество

кератиновых тонофиламентов в клетках (вплоть до полного заполнения ими всего объёма клетки); редуцируются все органеллы, включая ядро; синтезируется и накапливается белок кератоллин (локализуется под плазмалеммой клетки и формирует толстую оболочку корнеоцитов), а также в специальных органеллах — кератиносоме — синтезируются липиды, скрепляющие между собой кератиноциты в блестящем и роговом слоях [2, 3, 5].

Наследственные ЛПК ассоциированы именно с дефектами в структуре генов, кодирующих строение различных компонентов цитоскелета кератиноцитов. Чаще всего дефект в строении основной структурной единицы кератиноцитов — промежуточных тонофиламентов — является причиной развития клинической картины кератодермии. Данная структура цитоскелета построена из кератинов, представляющих собой семейство палочкообразных белков, которые экспрессируются в клетках парами и дифференцируются особым образом: сначала образуются димеры, затем формирующиеся в группы многомерные промежуточные филаменты [2, 3, 7].

Следует также обратить внимание, что клиническая картина заболевания зависит от дефекта в структуре того или иного типа белка кератина, находящегося в клетке. Например, кератин 1 (K1) и кератин 9 (K9) содержатся в клетках кожи ладоней и подошв, однако K1 производится в кератиноцитах и других участках кожи, что в клинической картине проявляется как гиперкератоз не только ладонно-подошвенной локализации. К другим типам кератина в коже области ладоней и стоп относятся кератин 16 (K16 присутствует также в эпидермисе слизистых оболочек, волосяных фолликулов и ногтевого ложа), кератин 17 (K17 — волосяные фолликулы, ногтевое ложе) и различные изоформы кератина 6 (K6a, K6b, K6c) [5, 8].

В типичных случаях именно дефекты строения белка кератина приводят к нарушению цитоскелета промежуточных филаментов. Однако это не единственный механизм развития ЛПК. Известно также, что сеть промежуточных филаментов прикреплена к десмосомам, т.е. к межклеточным контактам кератиноцитов. Дефекты десмосомальных белков, таких как десмоглеин 1, также приводят к развитию ЛПК [8, 9]. Ещё одна причина ЛПК может быть заложена в дефектах коннексинов — белков, которые образуют коммуникационные каналы щелевых контактов между кератиноцитами [8, 9].

Основным методом, позволяющим выявить причину развития именно наследственной формы ЛПК, является секвенирование, определяющее нарушение кератинизации на генетическом уровне [4, 9, 10].

Следует отметить, что ЛПК является не только самостоятельным заболеванием, но может быть частью синдромов или ассоциироваться с другими системными аномалиями, такими как кардиомиопатия, нарушение

слуха, невропатиями и др. [1]. К тому же существует ряд ЛПК симптоматического характера [1, 2, 8, 11].

ЛПК наследственного типа классифицируются в зависимости от типа наследования на аутосомно-доминантные (кератодермия Унны–Тоста, кератодермия мутилирующая Фовинкеля, кератодермия Бушке–Фишера–Брауэра) и аутосомно-рецессивные (болезнь острова Меледы, кератодермия Папийона–Лефевра) [1].

Существует клиническая классификация в зависимости от распространённости процесса ЛПК: диффузная и очаговая формы. В настоящее время активно проводятся пилотные исследования, которые на основании метода секвенирования пытаются выявить корреляцию между клиническими формами и изменёнными генами [4, 9, 10].

При постановке диагноза в первую очередь следует обратить внимание на следующие отличительные клинические признаки, характерные именно для наследственной формы ЛПК: начало заболевания в раннем детском возрасте, торпидное течение без выраженной положительной динамики, резистентность к проводимой терапии. Манифестация в более позднем возрасте, положительная динамика при устранении этиологического фактора наблюдаются чаще у больных с приобретённой формой ЛПК; у таких пациентов в анамнезе отсутствуют данные о наличии подобного заболевания у родственников [1, 2].

Аутосомно-доминантные наследственные ладонно-подошвенные кератодермии

Распространённость наследственных форм ЛПК зависит от многих факторов, таких как климатические условия или этническая вариабельность популяции. В странах Европы распространённость кератодермии составляет 1:2500, а наследственная отягощённость — до 1:9000 [2].

Кератодермия Унны–Тоста является наиболее часто встречающейся в практике врача-дерматолога формой наследственной ЛПК. Для неё характерно возникновение массивных роговых наслоений исключительно на коже ладоней и подошв, сочетающихся с локальным гипергидрозом и гиперонихией [1, 2, 12]. Механизм развития заключается в дефекте гена *KRT1*, кодирующего синтез кератина 1. Заболевание манифестирует в первые годы жизни с лёгкого и зачастую очагового утолщения кожи в области ладоней и подошв. Со временем гиперкератоз становится более обширным и выраженным, на коже появляются массивные, гладкие гиперкератотические наслоения жёлтого цвета, по периферии которых отмечается венчик гиперемии. В некоторых случаях заболевание может ассоциироваться с множественными липомами, дистрофией роговицы и олигофренией. При кератодермии Унны–Тоста возможно также развитие остеопороза и остеолита фаланг, деформирующего артроза межфаланговых суставов [1, 2, 12].

Кератодермия мутилирующая Фовинкеля — форма диффузной наследственной кератодермии, сопровождающаяся развитием контрактур и мутиляцией пальцев. Проявления заболевания развиваются в течение первых двух лет жизни. Клинически отмечаются диффузный гиперкератоз, напоминающий пчелиные соты, кольцевидные перетяжки, контрактуры. Очаги гиперкератоза отмечаются не только на коже ладоней и подошв, но и на коже в области коленных и локтевых суставов, спины, ягодиц и бёдер. С течением времени контрактуры могут приводить к спонтанной мутиляции пальцев. Редко заболевание может сочетаться с рубцовой алопецией, потерей слуха, изменением ногтей по типу часовых стёкол [1, 2, 12].

Кератодермия Бушке–Фишера–Брауэра — форма очаговой кератодермии, для которой характерно начало проявления заболевания в более старшем возрасте (15–30 лет). Клинически для данного заболевания характерным является наличие очагов гиперкератоза, не склонных к слиянию, на коже ладоней, подошв и сгибательной поверхности пальцев. Следует отметить симметричность очагов, а также отсутствие гипергидроза у таких пациентов [2, 12].

Аутосомно-рецессивные наследственные ладонно-подошвенные кератодермии

Болезнь острова Меледы (кератодермия трансгредидетная) — форма ЛПК, возникающая в раннем детском возрасте, часто у детей от близкородственных браков. Клинически характеризуется гиперкератозом кистей и стоп в виде перчаток и носков, а также поражением кожи в области локтевых и коленных суставов (трансгредидетный гиперкератоз). Характерен гипергидроз; поверхность очагов часто влажная, что приводит к выраженной мацерации, размягчению гиперкератотических наложений и развитию многочисленных болезненных трещин. У ряда пациентов отмечается также поражение ногтевых пластинок [2].

Кератодермия Папийона–Лефевра — сочетание ладонно-подошвенного гиперкератоза и поражения дёсен в виде пародонтоза. Начало заболевания отмечается в раннем детском возрасте. Первично на коже ладоней и подошв отмечаются эритема и гиперкератоз, представленный лишь мелкими очагами. Далее очаги гиперкератоза переходят на тыльную поверхность кистей и стоп, появляются псориазиформные высыпания на коже в области локтей и коленей. Параллельно с этим уже в раннем возрасте развивается тяжёлый пародонтоз молочных, а затем и постоянных зубов с последующей дистрофией альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей, а затем и полным выпадением зубов [2].

Для диагностики данной группы заболеваний необходим полный осмотр всех кожных покровов с целью выявления участков гиперкератоза вне типичной локализации [1, 2, 8]. Необходимо обращать внимание

на состояние ногтей и волос, видимых слизистых оболочек, а также остроту слуха и другие внекожные проявления заболевания [2, 8, 9].

Биопсия кожи также имеет важное значение для диагностики. При всех типах кератодермий в процессе гистологического обследования выявляются значительный гиперкератоз, акантоз разной степени выраженности, отсутствие признаков воспалительных явлений в коже [1, 3, 6].

Терапия наследственных форм ЛПК до настоящего времени остаётся сложным процессом. Применение комплексного лечения с использованием современных методов позволяет повысить уровень качества жизни лишь за счёт временного улучшения состояния кожи, но не полного излечения данного заболевания.

Местное симптоматическое лечение ЛПК включает три компонента: использование кератолитиков, эмоленов и механическую обработку области высыпаний (пемза, лезвие или скальпель). Кератолитические препараты применяют регулярно под окклюзионную повязку (например, под пищевую плёнку на 5–8 ч для смягчения кожи) с целью уменьшения выраженности гиперкератоза [13]. Препараты для местного лечения должны включать в себя 5–10% салициловую кислоту или мочевины, применяемую в концентрациях около 10–30% [1, 2, 13]. Регулярное использование ванночек для рук и ног также способствует механическому удалению участков гиперкератоза [13, 14]. Топические глюкокортикоиды, местные ретиноиды и кальципотриол могут способствовать улучшению состояния кожи у данных пациентов [2, 13, 14]. Целесообразно также использование ортопедических стелек для обуви, ношение вентилируемой обуви и влаговпитывающих носков: эти мероприятия могут облегчить симптомы ЛПК, поэтому крайне важно привлекать таких смежных специалистов, как врачей-подологов [2, 13].

Для контроля процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов используют системные ретиноиды (ацитретин). Ретиноиды особенно эффективны при гиперкератозе, однако воспалительный компонент реагирует на это лечение менее выражено [13]. Препарат используют в дозе не более 1 мг/1 кг массы тела в сутки в течение до 2 мес. Возможно назначение длительных курсов Ретинола ацетата или Ретинола пальмитата в дозировке по 100–150 тыс. МЕ/сут в течение 1,5–2 мес [2].

При присоединении вторичной грибковой и/или бактериальной инфекции показано назначение соответствующих препаратов как системно, так и на очаги в составе комбинированных топических средств [2].

В комплексе с наружной терапией с успехом применяют физиотерапевтическое лечение. Положительный эффект отмечается при использовании локальной ПУВА-терапии, ультрафонофореза витаминов А и Е или топических глюкокортикоидов, криотерапии [2]. Имеются сведения об эффективном применении низкоинтенсивного гелий-неонового лазера, углекислотного лазера, воздействие

которыми проводится после предварительного удаления роговых масс [2].

В связи с распространённостью данной группы генодерматозов, обширным дифференциально-диагностическим поиском, сложностью постановки диагноза и подбором лечения хотим представить на примере двух разных случаев ЛПК, как выявляется данное заболевание, а также продемонстрировать вариант терапевтической тактики у таких пациентов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Пациентка А., 22 года, обратилась в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова (УКБ № 2 Клинического центра Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова) с жалобами на высыпания на коже ладоней и подошв, сопровождающиеся умеренным зудом при контакте с водой. Следует отметить, что перечисленные жалобы вызывали крайнюю обеспокоенность у пациентки.

Из анамнеза известно, что высыпания появились в возрасте 3 мес, диагностирована кератодермия Унны–Тоста. Наследственность отягощена: подобное заболевание наблюдается у родной сестры.

При осмотре отмечается симметричное поражение кожи ладоней и стоп. На гиперемизированном фоне ладоней и подошв имеются выраженные гиперкератотические восковидные наслоения жёлтого цвета, в меньшей степени на тыльной стороне пальцев; границы поражения чёткие. Ногтевые пластинки кистей и стоп утолщены, напоминают вид часовых стёкол. Под ногтями и вокруг них участки гиперкератоза (рис. 1). На других участках кожных покровов и видимых слизистых оболочек подобных высыпаний нет.

Пациентка неоднократно проходила лечение в различных клиниках. Терапия включала топические средства (топические глюкокортикоиды в комбинации с салициловой кислотой, эмоленты с мочевиной), многочисленные курсы системных ретиноидов с применением Неотигафона до полугода, а также лечение методами традиционной китайской медицины. Все вышеперечисленные методики давали лишь кратковременный положительный эффект, и через месяц после прекращения лечения состояние кожных покровов становилось прежним.

Известно, что постоянный длительный приём системных ретиноидов для молодых женщин, особенно у планирующих беременность, не всегда может быть вариантом постоянной терапии. В связи с этим на консилиуме было принято решение проводить лечение с применением топических средств (глюкокортикоидные мази в комбинации с салициловой кислотой для уменьшения выраженности гиперемии по периферии высыпаний), а с учётом тяжести и торпидности процесса рекомендован курс локальной



Рис. 1. Пациентка А., 22 года, ладонно-подошвенная кератодермия, тип Унны–Тоста до начала лечения: характерные высыпания на коже кистей (а) и стоп (b).

Fig. 1. Patient A., 22 years old, Unna-Thost palmoplantar keratoderma, before treatment: specific lesions on the skin of the hands (a) and feet (b).



Рис. 2. Тот же пациент: клиническая картина на коже кистей (а) и стоп (b) в процессе лечения.

Fig. 2. The same patient: clinical picture on the skin of the hands (a) and feet (b) during treatment.

ПУВА-терапии с 0,3% раствором Аммифурина по методике 4-разового облучения в неделю (начальная доза УФА-излучения — 0,5 Дж/см²), которая данной пациентке ранее никогда не проводилась. После проведённых рутинных анализов (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий клинический анализ мочи) никаких противопоказаний к проведению ПУВА-терапии не выявлено. Уже после 10 процедур (доза УФА-излучения составила 3,0 Дж/см²) отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения гиперкератотических наложений на коже в области ладоней и подошв (рис. 2). Суммарная доза УФА составила 18 Дж/см². Следует отметить, что такой побочный эффект, как фотодерматит, после проведённых процедур у пациентки не наблюдался благодаря корректному нанесению фотосенсибилизатора, а в связи с применением именно локальной терапии все побочные эффекты, связанные с системным применением фотосенсибилизатора, отсутствовали. Рекомендовано продолжить курс локальной ПУВА-терапии до 30 процедур.

В вышеописанном случае мы наблюдали активные жалобы со стороны пациента, беспокойство своим состоянием, неоднократные попытки стабилизировать кожный процесс, сложность в подборе приемлемой терапии, снижение уровня качества жизни. Однако наследственная форма ЛПК может оказаться и случайной находкой на приёме у врача-дерматолога.

Клинический случай 2

Пациент 3., 42 года, обратился в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова с жалобами на распространённые пятнисто-папулёзные высыпания на коже кистей, предплечий, туловища, сопровождающиеся зудом. Высыпания возникли после применения парацетамола на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Выставлен диагноз токсикодермии. Кроме того, в ходе осмотра на коже ладоней обнаружены единичные очаги гиперкератоза серо-жёлтого цвета размером до 1,5 см в диаметре, на коже подошв — очаги гиперкератоза серо-жёлтого цвета размером до 5 см в диаметре с чёткими границами. Очаги не склонны к слиянию. Ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены (рис. 3). На других участках тела подобных высыпаний нет.

Из анамнеза известно, что дебют высыпаний на коже ладоней и подошв отмечался в возрасте 25 лет, элементы появились спонтанно, без видимой причины, и никогда не регрессировали. Наследственность отягощена: подобные высыпания отмечаются у отца, брата и дочери пациента, у которых очаги гиперкератоза появились в возрасте 15 и 18 лет. Диагноз «Кератодермия Бушке–Фишера–Брауэра» выставлялся его отцу; сам пациент никакого обследования по этому заболеванию и лечения не получал, так как данный кожный процесс не вызывал



Рис. 3. Пациент 3., 42 года, ладонно-подошвенная кератодермия, тип Бушке–Фишера–Брауэра: характерные проявления на коже кистей (а) и стоп (b).

Fig. 3. Patient Z., 42 years old, palmoplantar keratoderma, Buschke–Fischer–Brauer type: characteristic manifestations on the skin of the hands (a) and feet (b).

у него никакой обеспокоенности и не влиял на качество жизни.

Учитывая отсутствие выраженных жалоб и лёгкую степень тяжести течения кожного процесса, пациенту было рекомендовано применение лишь топических средств (кератолитиков и эмоленов), использование которых привело к постепенному уменьшению гиперкератотических наложений на коже в области ладоней и подошв.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЛПК представляют собой обширную группу заболеваний наследственного либо приобретённого характера, в клинической картине которых присутствуют диффузные или очаговые утолщения рогового слоя эпидермиса преимущественно в области ладоней и подошв [2, 4]. Данные состояния являются наиболее распространёнными среди кератозов и занимают 2-е место в структуре наследственных заболеваний кожи (генодерматозов). В клинической практике врача-дерматолога данное состояние — не редкость, учитывая широкое разнообразие не только наследственных, но и приобретённых форм ЛПК [2]. На это указывает большое количество описанных клинических случаев как в зарубежной, так и отечественной литературе.

Имеются данные не только об изолированных формах ЛПК, но и проявлениях кератодермии при генетических синдромах [15]. Ряд авторов обсуждает проявления наследственных форм ЛПК с целью привлечения внимания не только дерматологов, но и неонатологов к проблеме врождённых и наследуемых кожных заболеваний, так как установление генной природы заболевания может иметь значение с точки зрения медико-генетического консультирования семьи по поводу прогнозирования здорового потомства [16]. Важно отметить, что ЛПК нередко сочетаются с другими тяжёлыми или системными заболеваниями. Описаны случаи наследственной формы ЛПК, ассоциированной с ревматоидным артритом [7], а также сочетания врождённой формы ЛПК и гипоталамической глиомы со значительным улучшением состояния кожи на фоне лечения глиомы траметинибом и рецидиве высыпаний после прекращения лечения [17].

Авторы зачастую на клинических примерах демонстрируют разнообразные терапевтические подходы к стабилизации кожного процесса. Имеются данные о различных схемах лечения ацитретином или алитретиноном [9, 18].

К тому же следует помнить, что такие пациенты могут испытывать выраженные психоэмоциональные расстройства, что приводит к снижению качества жизни и социального статуса, оказывает негативное влияние на материальное благосостояние, а в особо тяжёлых случаях следствием заболевания может стать инвалидность [2]. Этот аспект хорошо показан на наших клинических примерах. В первом описанном случае мы наблюдали

активные жалобы со стороны пациента, обеспокоенность своим состоянием, неоднократные попытки стабилизировать кожный процесс, сложность с подбором приемлемой терапии, выраженное снижение уровня качества жизни, что коррелирует со степенью тяжести течения заболевания в данной ситуации. Однако наследственная форма ЛПК может оказаться и случайной находкой на приёме у врача-дерматолога, как показано во втором клиническом примере, что лишь подтверждает факт абсолютной необходимости полноценного осмотра пациента. Несмотря на отсутствие выраженных жалоб со стороны пациента на кожный процесс, лёгкую степень тяжести состояния и отсутствие снижения качества жизни, таким пациентам необходимо проводить диагностику заболевания в связи с генетической природой состояния и рекомендовать соответствующее лечение.

Учитывая, что на данный момент все способы терапии дают лишь кратковременный положительный эффект в стабилизации кожного процесса и не избавляют пациентов полностью от заболевания, в нашей статье описан вариант успешной терапевтической тактики (ПУВА-терапия). Необходимо дальнейшее наблюдение представленной в клиническом описании пациентки, а также применение метода на большей группе исследуемых с целью оценки перспективности локальной ПУВА-терапии в качестве монолечения данного состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие клинических форм, сложности диагностики, обширный дифференциально-диагностический поиск, потребность пациентов в лечении в связи с выраженным снижением уровня качества жизни и трудности с подбором адекватной терапии заставляют исследователей во всём мире искать новые подходы к сдерживанию данного заболевания. Приведённые клинические случаи представляют интерес по нескольким критериям: наличие у пациентов наследственных форм ЛПК с подтверждённым семейным анамнезом, яркость и типичность клинической картины заболевания, выраженный ответ на проводимое лечение (у пациентки с ЛПК по типу Унны–Тоста). Таким пациентам необходим строго индивидуальный подбор терапии с учётом клинической картины, сопутствующих заболеваний и ответа на те или иные методы лечения. Следует помнить, что даже комплексный подход не позволяет полностью избавиться от проблемы, но значительно улучшает качество жизни таких пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы). Наибольший вклад распределён следующим образом: *О.В. Грабовская, Н.П. Теплюк* — концепция исследования, внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; *Ю.В. Колесова* — получение и анализ данных, интерпретация результатов, существенный вклад в написание статьи; *Д.В. Игнатьев* — получение данных и интерпретация результатов, существенные правки с целью повышения научной ценности статьи.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

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

Authors' contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. *O.V. Grabovskaya, N.P. Teplyuk* — research concept, making significant edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article; *Yu.V. Kolesova* — obtaining and analyzing data, interpreting results; significant contribution to the writing of the article; *D.V. Ignatiev* — obtaining data and interpreting results, significant edits in order to increase scientific value articles.

Patients permission. The patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal “Russian journal of skin and venereal diseases”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаева Д.Р., Халдин А.А. К вопросу о дифференциальной диагностике гиперкератотических дерматозов ладонно-подошвенной локализации // Клиническая дерматология и венерология. 2016. Т. 15, № 6. С. 120–126. doi: 10.17116/klinderma2016156120-126
2. Круглова Л.С., Жукова О.В., Финешина Е.И. Патогенетические аспекты, лежащие в основе ладонно-подошвенных кератодермий. Современные методы терапии // Клиническая дерматология и венерология. 2015. Т. 14, № 2. С. 17–23. doi: 10.17116/klinderma201514217-22
3. Dev T., Mahajan V.K., Sethuraman G. Hereditary palmoplantar keratoderma: a practical approach to the diagnosis // Indian Dermatol Online J. 2019. Vol. 10, N 4. P. 365–379. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_367_18
4. Thomas B.R., O'Toole E.A. Diagnosis and management of inherited palmoplantar keratodermas // Acta Derm Venereol. 2020. Vol. 100, N 7. P. adv00094. doi: 10.2340/00015555-3430
5. Harjama L., Karvonen V., Kettunen K., et al. Hereditary palmoplantar keratoderma — phenotypes and mutations in 64 patients // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021. Vol. 35, N 9. P. 1874–1880. doi: 10.1111/jdv.17314
6. Juratli H.A., Jäggle S., Happel R., et al. A family with palmar and plantar hyperkeratosis: a quiz // Acta Derm Venereol. 2020. Vol. 100, N 4. P. adv00064. doi: 10.2340/00015555-3419
7. Ефанова Е.Н., Русак Ю.Э., Улитина И.В., Гатиятуллин Р.Т. Случай кератодермии Бушке–Фишера, ассоциированной с ревматоидным артритом // Клиническая дерматология и венерология. 2016. Т. 15, № 1. С. 15–17. doi: 10.17116/klinderma201615115-17
8. Sakiyama T., Kubo A. Hereditary palmoplantar keratoderma “clinical and genetic differential diagnosis” // J Dermatol. 2016. Vol. 43, N 3. P. 264–274. doi: 10.1111/1346-8138.13219
9. Yilmaz P., Medvecz M., Kohlhasse J., et al. Alitretinoin in punctate palmoplantar keratoderma // Br J Dermatol. 2019. Vol. 180, N 4. P. 931–932. doi: 10.1111/bjd.17336
10. Hickman G., Bodemer C., Bourrat E., et al. Palmoplantar keratoderma: creating a disease burden questionnaire // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019. Vol. 33, N 8. P. e291–e293. doi: 10.1111/jdv.15563
11. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грабовская О.В., и др. Кератодермии как паранеопластический синдром // Русский медицинский журнал. 2016. № 10. С. 654–656.
12. Guerra L., Castori M., Didona B., et al. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part I. Non-syndromic palmoplantar keratodermas: classification, clinical and genetic features // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. Vol. 32, N 5. P. 704–719. doi: 10.1111/jdv.14902
13. Bodemer C., Steijlen P., Mazereeuw-Hautier J., O'Toole E.A. Treatment of hereditary palmoplantar keratoderma: a review by analysis of the literature // Br J Dermatol. 2021. Vol. 184, N 3. P. 393–400. doi: 10.1111/bjd.19144
14. Schiller S., Seebode C., Hennies H.C., et al. Palmoplantar keratoderma (PPK): acquired and genetic causes of a not so rare disease // J Dtsch Dermatol Ges. 2014. Vol. 12, N 9. P. 781–788. doi: 10.1111/ddg.12418
15. Zhang L.W., Wang W.J., Chen T., et al. Palmoplantar keratoderma and perioral keratotic plaques with hypotrichosis in a child // Pediatr Dermatol. 2019. Vol. 36, N 6. P. 942–943. doi: 10.1111/pde.13928
16. Пашинян А.Г., Ильенко Л.И., Акопян А.Н. Клинический случай ладонно-подошвенной кератодермии Унны–Тоста // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 3. С. 143–145. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-143-145
17. Song H., Dzuali F., Chi S.N., et al. Improvement of hereditary palmoplantar keratoderma with oral trametinib // Pediatr Dermatol. 2019. Vol. 36, N 1. P. e48–e49. doi: 10.1111/pde.13731
18. Hinterberger L., Pföhler C., Vogt T., Müller C.S. Diffuse epidermolytic palmoplantar keratoderma (Unna–Thost) // MJ Case Rep. 2012. Vol. 2012. P. bcr2012006443. doi: 10.1136/bcr-2012-006443

REFERENCES

1. Isaeva DR, Khaldin AA. On the issue of differential diagnosis of hyperkeratotic dermatoses of palmar-plantar localization. *Clin Dermatol Venereol*. 2016;15(6):120–126. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma2016156120-126
2. Kruglova LS, Zhukova OV, Fineshina EI. Pathogenetic aspects underlying palmar-plantar keratoderma. Modern methods of therapy. *Clin Dermatol Venereol*. 2015;14(2):17–23. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma201514217-22
3. Dev T, Mahajan VK, Sethuraman G. Hereditary palmoplantar keratoderma: a practical approach to the diagnosis. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(4):365–379. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_367_18
4. Thomas BR, O'Toole EA. Diagnosis and management of inherited palmoplantar keratodermas. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(7):adv00094. doi: 10.2340/00015555-3430
5. Harjama L, Karvonen V, Kettunen K, et al. Hereditary palmoplantar keratoderma — phenotypes and mutations in 64 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1874–1880. doi: 10.1111/jdv.17314
6. Juratli HA, Jäggle S, Happle R, et al. A family with palmar and plantar hyperkeratosis: a quiz. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(4):adv00064. doi: 10.2340/00015555-3419
7. Efanova EN, Rusak YE, Ulitina IV, Gatiyatullin RT. The case of Buschke–Fischer keratoderma associated with rheumatoid arthritis. *Clin Dermatol Venereol*. 2016;15(1):15–17. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma201615115-17
8. Sakiyama T, Kubo A. Hereditary palmoplantar keratoderma «clinical and genetic differential diagnosis». *J Dermatol*. 2016;43(3):264–274. doi: 10.1111/1346-8138.13219
9. Yilmaz P, Medvecz M, Kohlhasse J, et al. Alitretinoin in punctate palmoplantar keratoderma. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):931–932. doi: 10.1111/bjd.17336
10. Hickman G, Bodemer C, Bourrat E, et al. Palmoplantar keratoderma: creating a disease burden questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(8):e291–e293. doi: 10.1111/jdv.15563
11. Olisova OY, Teplyuk NP, Grabovskaya OV, et al. Keratoderma as paraneoplastic syndrome. *Russ Med J*. 2016;10(1):654–656. (In Russ).
12. Guerra L, Castori M, Didona B, et al. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part I. Non-syndromic palmoplantar keratodermas: classification, clinical and genetic features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):704–719. doi: 10.1111/jdv.14902
13. Bodemer C, Steijlen P, Mazereeuw-Hautier J, O'Toole EA. Treatment of hereditary palmoplantar keratoderma: a review by analysis of the literature. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):393–400. doi: 10.1111/bjd.19144
14. Schiller S, Seebode C, Hennies HC, et al. Palmoplantar keratoderma (PPK): acquired and genetic causes of a not so rare disease. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(9):781–788. doi: 10.1111/ddg.12418
15. Zhang LW, Wang WJ, T Chen T, et al. Palmoplantar keratoderma and perioral keratotic plaques with hypotrichosis in a child. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(6):942–943. doi: 10.1111/pde.13928
16. Pashinyan AG, Ilyenko LI, Hakobyan AN. Clinical case of palmar-plantar keratoderma of Unna-Toast. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2017;20(3):143–145. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-143-145
17. Song H, Dzuali F, Chi SN, et al. Improvement of hereditary palmoplantar keratoderma with oral trametinib. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):e48–e49. doi: 10.1111/pde.13731
18. Hinterberger L, Pfohler C, Vogt T, Müller CS. Diffuse epidermolytic palmoplantar keratoderma (Unna-Thost). *MJ Case Rep*. 2012;2012:bcr2012006443. doi: 10.1136/bcr-2012-006443

ОБ АВТОРАХ

* **Колесова Юлия Владимировна**, аспирант;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3617-2555>;
e-mail: kolesovamsmu@gmail.com

Грабовская Ольга Валентиновна, к.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>;
eLibrary SPIN: 1843-1090;
e-mail: olgadoctor2013@yandex.ru

Теплюк Наталия Павловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
e-mail: teplyukn@gmail.com

Игнатьев Дмитрий Владимирович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8751-3965>;
eLibrary SPIN: 6743-7960;
e-mail: dmitrywork@list.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Yuliya V. Kolesova**, Graduate Student;
address: 8 bul. 2 Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3617-2555>;
e-mail: kolesovamsmu@gmail.com

Olga V. Grabovskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>;
eLibrary SPIN: 1843-1090;
e-mail: olgadoctor2013@yandex.ru

Natalya P. Teplyuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
e-mail: teplyukn@gmail.com

Dmitry V. Ignatiev, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8751-3965>;
eLibrary SPIN: 6743-7960;
e-mail: dmitrywork@list.ru

* The author responsible for the correspondence