

DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.003

Обзорная статья / Review article

## Кератодермии

Л. А. Юсупова, ORCID: 0000-0001-8937-2158, eLibrary SPIN: 5743-6872, yuluizadoc@hotmail.com

З. Ш. Гараева, ORCID: 0000-0001-9096-0563, eLibrary SPIN: 3156-8170, garaeva-zuhra@rambler.ru

Е. И. Юнусова, ORCID: 0000-0002-4550-9578, eLibrary SPIN: 8514-0058, elenaiu@mail.ru

Г. И. Мавлютова, ORCID: 0000-0002-4652-8869, eLibrary SPIN: 3427-8924, guzel.mavlyutova@yandex.ru

А. Р. Галимова, skinderma@rambler.ru

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4, корп. 2

**Резюме.** В статье освещены сведения о кератодермиях – гетерогенной группе состояний, характеризующихся аномальным утолщением кожи ладоней и подошв. Традиционно выделяют приобретенные и наследственные формы. В клинической практике наиболее часто встречается гиперкератоз ладоней и подошв как одно из проявлений псориаза, экземы, дерматомикозов и многих других заболеваний. К развитию гиперкератоза ладоней и подошв могут также привести механические и токсические факторы (в том числе прием лекарственных препаратов), поступление с пищей токсических веществ, приводящих к изменениям слизистой кишечника, современные требования моды и красоты могут способствовать развитию множественного дефицита витаминов. Значительно реже встречаются наследственные формы кератодермий, являющиеся самостоятельными заболеваниями. Раннее начало и семейный анамнез предполагают генетическую природу кератодермии. Отличительными особенностями наследственных форм служат характер наследования, степень поражения эпидермиса, наличие/отсутствие распространения очагов за пределы кожи ладоней и подошв, сопутствующая патология. В основе развития наследственных форм лежат мутации различных генов, кодирующих белки (например, кератин, десмосомы, лорикрин, катепсин С, белки щелевых контактов), которые принимают участие в процессе кератинизации. Наследственные ладонно-подошвенные кератодермии имеют большую генетическую и фенотипическую неоднородность, вследствие чего постановка точного диагноза на основе одних лишь клинических проявлений, когда нет возможности выполнить молекуллярно-генетическое исследование, является весьма сложной задачей. Благодаря секвенированию нового поколения был достигнут значительный прогресс в расшифровке генетической основы кератодермий. В данном обзоре рассмотрены патогенетические, клинические, диагностические особенности диффузных форм кератодермий, варианты симптоматической терапии, учитывая торpidность и резистентность патологического процесса.

**Ключевые слова:** кератодермии, наследственные дерматозы, диагностика, терапия.

**Для цитирования:** Юсупова Л. А., Гараева З. Ш., Юнусова Е. И., Мавлютова Г. И., Галимова А. Р. Кератодермии // Лечащий Врач. 2021; 11 (24): 18-22. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.003

## Keratodermia

Luiza A. Yusupova, ORCID: 0000-0001-8937-2158, eLibrary SPIN: 5743-6872, yuluizadoc@hotmail.com

Zukhra Sh. Garaeva, ORCID: 0000-0001-9096-0563, eLibrary SPIN: 3156-8170, garaeva-zuhra@rambler.ru

Elena I. Yunusova, ORCID: 0000-0002-4550-9578, eLibrary SPIN: 8514-0058, elenaiu@mail.ru

Guzel I. Mavlyutova, ORCID: 0000-0002-4652-8869, eLibrary SPIN: 3427-8924, guzel.mavlyutova@yandex.ru

Alina R. Galimova, skinderma@rambler.ru

Kazan State Medical Academy; 4 b. 2 Tolstoi str., Kazan, 420012, Russia

**Abstract.** The article covers information about keratodermia, a heterogeneous group of conditions characterized by abnormal thickening of the skin of the palms and soles. Traditionally, acquired and hereditary forms are distinguished. In clinical practice, the most common hyperkeratosis of the palms and soles, as one of the manifestations of psoriasis, eczema, dermatomycosis and many other diseases. Mechanical and toxic factors (including taking medications), intake of toxic substances with food that lead to changes in the intestinal mucosa can also lead to the development of hyperkeratosis of the palms and soles, modern fashion and beauty requirements can contribute to the development of multiple vitamin deficiencies. Much less common are hereditary forms of keratoderma, which are independent diseases. Early onset, the presence of a positive family history suggest a genetic nature. The distinctive features of hereditary forms are the nature of inheritance, the degree of damage to the epidermis, the presence/absence of the spread of foci beyond the skin of the palms and soles, and concomitant pathology. The development of hereditary forms is based on mutations of various genes encoding proteins (for example, keratin, desmosomes, loricrin, cathepsin C, gap junction proteins), which are involved in the process of keratinization. Hereditary palmoplantar keratoderma has a large genetic and phenotypic heterogeneity, as a result of which making an accurate diagnosis based on clinical manifestations alone, when it is not possible to perform molecular genetic research, is a very difficult task. Thanks to the next-generation sequencing, significant progress has been made in deciphering the genetic basis of keratoderms. This review examines the pathogenetic, clinical, and diagnostic features of diffuse forms of keratoderma, and options for symptomatic therapy, taking into account the torpidity and resistance of the pathological process.

**Keywords:** keratodermia, hereditary dermatoses, diagnosis, therapy.

**For citation:** Yusupova L. A., Garaeva Z. Sh., Yunusova E. I., Mavlyutova G. I., Galimova A. R. Keratodermia // Lechaschi Vrach. 2021; 11 (24): 18-22. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.003

**K**ератодермии – гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся стойким утолщением эпидермиса кожи ладоней и подошв. После ихтиозiformных поражений кожи кератодермии занимают второе место в общей структуре генодерматозов. Заболевание чаще встречается у женщин, наследственная отягощенность колеблется от 1:1000 до 1:4000-9000 [1]. Выделяют наследственные и приобретенные ладонно-подошвенные кератодермии. В клинической практике чаще всего встречаются приобретенные формы при псориазе, красном плоском лишае, птириазе, красном волосянном отрубевидном (болезни Девержи), экземе, ихтиозе, дерматомикозах, злокачественных новообразованиях и ряде других заболеваний. В ряде случаев при соединяется патологическая сухость кожи (чаще у женщин), нередко кератодермии имеют генетическое происхождение [2]. Также к развитию гиперкератоза ладоней и подошв могут привести механические и токсические факторы (в том числе прием лекарственных препаратов), поступление с пищей токсических веществ, приводящих к изменениям слизистой кишечника, современные требования моды и красоты могут способствовать развитию множественного дефицита витаминов, возможны и иные повреждающие факторы [3, 4]. Исключив вероятность развития приобретенной формы, необходимо задуматься о наследственной.

В настоящее время описано более 20 различных видов кератодермий, являющихся самостоятельными заболеваниями [3]. В основе развития наследственных форм лежат мутации различных генов, кодирующих белки (например, кератин, десмосомы, лорикрин, катепсин С, белки щелевых контактов), которые принимают участие в процессе кератинизации [5].

Варианты мутаций обуславливают клинический полиморфизм. Ряд кератодермий характеризуется лишь ограниченным поражением кожи ладоней и подошв, в то время как при других типах наблюдаются генерализованные нарушения кератинизации. Патологическим изменениям могут подвергаться придатки кожи (ногти и волосы), зубы, возможна потеря слуха, поражение глаз, развитие кардиомиопатии, злокачественных новообразований [6]. Вследствие хронического прогредиентного течения у пациентов формируется физический и психоэмоциональный дискомфорт.

Наследственные ладонно-подошвенные кератодермии имеют большую генетическую и фенотипическую неоднородность, вследствие чего постановка точного диагноза на основе одних лишь клинических проявлений, когда нет возможности выполнить молекулярно-генетическое исследование, является весьма сложной задачей для клиницистов [5].

Секвенирование нового поколения помогло обнаружить гены, неизвестные ранее. Выяснение механизмов развития заболевания открывает новые возможности для разработки альтернативных методов лечения, все больше вызывая интерес к данной патологии. Новые открытия стали предпосылкой к реклассификации некоторых ладонно-подошвенных кератодермий, которые учитывают не только клинические особенности, но и молекулярную основу.

**Кератодермия Унны – Тоста** (Unna – Thost palmoplantar keratoderma) наследуется по аутосомно-домinantному типу и является наиболее распространенной наследственной кератодермии с частотой развития 1:100 000 [6]. Описаны мутации в гене *KRT9*, расположенным на хромосоме 17q12-21, которые обуславливают тяжелый эпидермолиз. Ген *KRT9* специфичен только для кожи ладоней и подошв, поэтому патологический процесс при данной кератодермии не рас-

пространяется за пределы ладонно-подошвенной области. Реже обнаруживается мутация в гене *KRT1*, при этом явления эпидермолиза минимальны либо отсутствуют совсем. Считается, что нарушение целостности промежуточных филаментов в результате этих мутаций уменьшает устойчивость цитоскелета к незначительной внешней травме, что приводит к образованию пузырей, гиперкератозу, а также к эпидермолизу.

В 2002 г. Кюстер и другие исследователи обнаружили эпидермолитический гиперкератоз по данным гистологии, что характерно для эпидермолитической кератодермии Вернера [7]. Генетическое тестирование выявило мутацию *p.R162W* в *KRT9* в исходном семействе, отмеченную Унной и Тостом, и мутацию *p.N160I* в *KRT9* в исходном семействе, отмеченную Вернером. Обе мутации были расположены на одном сегменте *coli-1A* в начале домена центрального стержня *KRT9*. Согласно данному открытию стало очевидно, что данные кератодермии являются одним и тем же типом [8]. Клинически такой тип кератодермии характеризуется избыточным ороговением кожи ладоней и подошв, при этом не наблюдается перехода на другие области. У детей на первом году жизни можно заметить легкое утолщения кожи, далее отмечается постепенное нарастание гиперкератоза. Как правило, к 4-5 годам патологический процесс приобретает вид грубых, толстых гиперкератотических наслойений желтого цвета, с резко ограниченным краем, окружен эритематозным венчиком шириной 1-3 мм. Процесс сопровождается глубокими трещинами, болезненностью, локальным гипергидрозом, нередко появлением пузырей [1].

Ряд авторов выявили рентгенологическую картину остеопороза и атрофии фаланг, наличие подвыихов и деформирующего артрита межфаланговых суставов кистей и стоп [5]. Ногти обычно подвергаются незначительным изменениям, могут иметь деформацию в форме песочных часов. Часто встречаются грибковые суперинфекции.

При гистологическом исследовании выявляется эпидермолитический гиперкератоз (акантокератолизис и дегенерация гранулярного слоя) [3].

**Кератодермия Меледа** (болезнь острова Меледа (Млета), акрокератома врожденная прогрессирующая, наследственная преходящая ладонно-подошвенная кератодермия, кератоз наследственный трансгредиентный и прогредиентный) является редкой формой кератодермий с предполагаемой распространенностью 1:100 000 [9]. Большинство случаев происходит в родственных кланах, это семьи из Хорватии, Алжира, Израиля и Туниса. Заболевание распространено по всему миру, особенно в регионах, которые исторически были торговыми путями Дубровницкой республики. Мутация распространилась в результате миграции и сохранилась только потому, что она не смертельна и не влияет на воспроизведение потомства [10]. Впервые о данном заболевании стало известно от дубровницкого врача Луки Стули (Стулича), который описал его в итальянском журнале *Antologia* в 1826 г. Он наблюдал кератодермию у ряда своих островных пациентов, охарактеризовал ее как «ненатуральную структуру кожи». Незаразное наследственное кожное заболевание было названо *mal de Meleda* (мелетская болезнь) в честь острова Меледа (Млет) в Адриатическом море. Остров сотни лет использовался как изолятор для больных чумой и лепрой, что способствовало созданию условий для кровного родства [11].

Болезнь острова Меледа характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Кератодермия обусловлена

## Дерматовенерология

биаллельными мутациями в *ARS*-гене (расположен на хромосоме 8q24.3), кодирующем протеин *SLURP1* (секретируемый белок Ly-6/PLAUR 1) [3]. Ген *SLURP1* локализуется в зернистом слое эпидермиса и выполняет роль проаптотического белка. Арредондо и другие доказали, что белок *SLURP1* связывается через никотиновые рецепторы ацетилхолина с кератиноцитами и приводит к уменьшению количества этих клеток. Соответственно, мутация гена, кодирующего данный белок при кератодермии Меледа, приводит к нарушению его функции, регуляции апоптоза кератиноцитов меняется, и возникает гиперкератоз. Наличие хронического воспалительного инфильтрата можно объяснить еще одной функцией белка *SLURP1*. Считается, что он ингибирует высвобождение макрофагами и кератиноцитами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Из-за отсутствия функционального белка *SLURP1* процесс не регулируется должным образом. Высвобождение ФНО- $\alpha$  в эпидермисе в конечном итоге приводит к хемотаксису дендритных клеток и клеток памяти, поддерживающих воспаление [11]. Клинические признаки, как правило, включают двустороннюю ладонно-подошвенную кератодермию, развитие диффузного гиперкератоза в форме перчаток или носков с резкими границами и желтым оттенком. Начало болезни характеризуется появлением стойкой эритемы с шелушением кожи ладоней и подошв, как правило, в раннем детском возрасте. Далее, обычно к 15–20 годам, наблюдается усиление ороговения. Характерны участки желто-коричневого гиперкератоза, которые с возрастом переходят на тыльную поверхность кистей и стоп, область локтевых и коленных суставов. Края очага поражения очерчены каймой с фиолетовым оттенком, ширина которой составляет несколько миллиметров. Выражен локальный гипергидроз, в результате чего поверхность пораженных участков становится слегка влажной, с черными точками (выводные протоки потовых желез). В периоральной области наблюдаются стойкая шелушащаяся эритема, небольшая инфильтрация. Кератодермия часто сопровождается дистрофией ногтей (кйлонихия, подногтевой гиперкератоз, поперечная или продольная исчерченность, вдавления, онихографоз), характерны сочетания болезни острова Меледа с атопией, возможно присоединение бактериальной и грибковой инфекции. В некоторых случаях кератоз сочетается с умственным или физическим недоразвитием, у отдельных больных наблюдались изменения на электроэнцефалограмме [9]. Гистологически в эпидермисе выявляют гиперкератоз, иногда акантоз без признаков эпидермолиза. Может наблюдаться паракератоз, были описаны случаи с характерной картиной гипергранулеза. В сосочковом слое дермы – небольшой хронический воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов [11].

**Синдром Папийона – Лефевра** (ладонно-подошвенный гиперкератоз с периодонтитом) – редкое заболевание, впервые описанное в 1924 г. Считается, что синдром поражает от одного до четырех человек на миллион [12]. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Синдром Папийона – Лефевра обусловлен мутациями гена *CTSC* (расположен на хромосоме 11q14.2), кодирующего катепсин С (также известный как дипептидилпептидаза I). *CTSC* представляет собой олигомерную лизосомальную цистеиновую протеазу, которая играет важную роль в эпидермальной дифференцировке, а также активации серин-протеаз, вырабатываемых клетками иммунной системы. Мутации гена *CTSC* приводят к практически полной потере активности катепсина С, которая,

по всей видимости, является причиной восприимчивости к определенным вирулентным возбудителям. Сообщалось о других клеточных нарушениях (включая окислительный стресс с нарушением антиоксидантной активности), характеризующихся аномально высокими уровнями гидропероксида и измененным содержанием CoQ и витамина Е. Кроме того, снижается антимикробная активность нейтрофилов. Периодонтит обусловлен совокупностью факторов, таких как свободные радикалы, активные формы кислорода и митохондриальная дисфункция [9]. Развивается в возрасте от 1 до 4 лет, при этом проявления, как правило, сильнее на коже подошв, чем на ладонях. Начинается с эритемы, далее развивается гиперкератоз, который носит диффузный характер. В дальнейшем очаги гиперкератоза переходят трансгредиентно на тыльные кисти и стопы. На локтях и коленях появляются очаги, напоминающие псoriasisiformные элементы. Наряду с поражением кожи развивается выраженный гингивит, он с большой скоростью прогрессирует, переходит в пародонтит, который сопровождается лизисом костей альвеолярных отростков, приводит к преждевременной потере молочных зубов. На фоне переохлаждения, во время развития острого пародонтита наступает обострение кожного процесса. Отмечено несколько случаев синдрома Папийона – Лефевра с неострым пародонтитом и/или пародонтитом с поздним началом. То же самое происходит и с постоянными зубами, обычно к 14–15 годам пациенты с данным синдромом все беззубые [13].

Большая часть пациентов с синдромом Папийона – Лефевра имеет повышенную восприимчивость к генерализованным инфекциям и инфекциям кожи (пиодермии). Описаны случаи развития абсцесса печени. Первые данные об этом были опубликованы в 1988 г. Патогенные бактерии обычно достигают печени гематогенным путем. Наиболее частым этиологическим агентом является золотистый стафилококк. Следует учитывать риск развития гнойного абсцесса печени у пациентов с синдромом Папийона – Лефевра, ассоциированного с лихорадкой неясного генеза [14]. У пациентов может развиваться гипергидроз со зловонным запахом, фолликулярный гиперкератоз, дистрофия ногтей, обызвествление твердой мозговой оболочки. В редких случаях прослеживается связь синдрома Папийона – Лефевра со злокачественной меланомой или плоскоклеточным раком. Гистологически выявляют утолщение всех слоев эпидермиса, особенно рогового, в дерме – незначительные клеточные скопления лимфоцитов и гистиоцитов.

Дифференциальная диагностика диффузных форм наследственных кератодермий проводится со схожими по клинической картине заболеваниями. Для каждой формы кератодермии характерны свои отличительные особенности. При проведении дифференциальной диагностики учитывают характер наследования, генетический дефект, степень поражения эпидермиса, наличие/отсутствие распространения очагов за пределы кожи ладоней и подошв, сопутствующую патологию. Сравнительная характеристика представлена в табл.

Диагностика кератодермий включает сбор анамнеза (с особым вниманием к семейному), физикальный осмотр, включающий оценку поражения кожных покровов, ногтей, волос и зубов, а также клиническую картину. Диагноз устанавливают при наличии очагового или диффузного гиперкератоза на ладонях и подошвах. Дебют заболевания в детском возрасте, отягощенный семейным анамнезом, стойкая клиническая картина с небольшим изменением

Таблица

## Дифференциальная диагностика диффузных форм наследственных кератодермий / Differential diagnosis of diffuse forms of hereditary keratodermia

Кератодермии	Тип наследования	Генетический дефект	Клиника	Сопутствующая патология
Кератодермия Унны – Тоста	Аутосомно-доминантный	В гене <i>KRT9</i> (на хромосоме 17q12-21), реже в <i>KRT1</i>	Диффузный гиперкератоз ладоней и подошв, при этом не наблюдается перехода на другие области	Поражение костной системы
Кератодермия Меледа	Аутосомно-рецессивный	В гене <i>ARS</i> (расположен на хромосоме 8q24.3), кодирующим <i>SLURP1</i> (секретируемый белок Ly-6/PLAUR 1)	Диффузный гиперкератоз ладоней и подошв с переходом на тыльную поверхность кистей и стоп	Дистрофия ногтей
Синдром Папийона – Лефевра	Аутосомно-рецессивный	Мутация гена <i>CTSC</i> (расположен на хромосоме 11q14.2), кодирующего катепсин С	Диффузный гиперкератоз ладоней и подошв с переходом на тыльную поверхность кистей и стоп	Периодонтит, ранняя потеря зубов

симптомов, относительная резистентность к терапии – это признаки, как правило, свидетельствующие о наследственной форме кератодермии. Отрицательный семейный анамнез или начальные проявления во взрослом возрасте не исключают ее возможности. При необходимости проводится гистологическое исследование.

Помимо неспецифических проявлений, таких как гиперкератоз, гранулез и акантоз, можно выявить характерные признаки, такие как эпидермолитический гиперкератоз, нарушение адгезии кератиноцитов (свидетельствует о десмосомных дефектах) или паракератоз (характерный для лорикриновой кератодермии). Разграничение эпидермолитических и неэпидермолитических форм ладонно-подошвенных кератодермий имеет терапевтическое значение, учитывая, что эпидермолитические формы на фоне приема системных ретиноидов имеют тенденцию к ухудшению [15]. Генетическое тестирование позволяет установить точный диагноз. В случае пародонтоза при кератодермии Папийона – Лефевра пациент направляется на консультацию к стоматологу, где стоматологическая рентгенография позволяет выявить атрофию альвеолярной кости.

Современные методы лечения наследственных форм кератодермий представляют собой в основном симптоматическую терапию. Основными принципами терапии являются увлажнение, восстановление гидролипидной мантии и отшелушивание роговых наслойений. Даются общие рекомендации пациентам: регулярные ванны, очищение и увлажнение области ороговения; избегать длительной механической нагрузки на кожу ладоней и подошв; носить ортопедическую обувь, использовать стельки. В качестве местной терапии применяются кератолитические средства (мочевина, салициловая кислота, молочная кислота). Возможно применение данных лекарственных препаратов под окклюзионную повязку на ночь [16]. При системной терапии используют препараты ретинола (витамина А). Чаще всего это ацитритин (0,3-1,0 мг/кг в зависимости от тяжести процесса). Ретиноиды регулируют процессы роста и трансформации клеток, оказывают терапевтический эффект путем модуляции дифференцировки кератиноцитов, подавления гиперпролиферации и уменьшения инфильтрации воспалительными клетками. Для этого используются синтетические ретиноиды, фитоэстрогены. Клинический эффект наблюдается не сразу, а по истечении 5-6 месяцев после начала приема препаратов и прекращается после их отмены [17]. Ретиноиды обычно применяют для лечения тяжелых, приводящих к инвалидности ладонно-подошвенных кератодермий. Ограниченнность применения

обусловлена большим количеством побочных эффектов (тератогенность, сухость слизистых оболочек, головная боль, повышение уровня в сыворотке крови холестерина, триглицеридов, трансаминаз и др.). У пациентов с эпидермолитической кератодермии лечение ретиноидами может привести к усилению образования пузырей [16]. Дополнительно используется профессиональная гигиена полости рта, проводится системная антибактериальная терапия периодонита у пациентов с кератодермии Папийона – Лефевра. При присоединении бактериальной и грибковой флоры необходима наружная терапия антибактериальными и противогрибковыми средствами.

Исходя из вышеизложенного, при выявлении гиперкератоза ладоней и подошв важно разграничение приобретенных и наследственных форм. Грамотно собранный анамнез, анализ особенностей клинической картины, проведение дифференциальной диагностики являются ключом для постановки диагноза. Для его уточнения, прогноза течения заболевания, возможных рисков передачи по наследству, выбора правильной тактики лечения важное значение имеет генетическое консультирование пациента и его семьи. На сегодняшний день генетическое тестирование позволяет установить точный диагноз. При проведении дифференциальной диагностики наследственных форм учитываются характер наследования, генетический дефект, степень поражения эпидермиса, наличие/отсутствие распространения очагов за пределы кожи ладоней и подошв, сопутствующая патология [18-21]. Продолжительность жизни пациентов с наследственной кератодермией не страдает, однако у пациента создается физический и психологический дискомфорт. Целью терапии на сегодняшний день является улучшение качества жизни пациентов ввиду того, что методов этиотропной терапии данной патологии нет, лечение лишь симптоматическое. Местное лечение ладонно-подошвенных поражений с использованием кератолитиков и смягчающих средств должно выполняться на регулярной основе, длительно, только при соблюдении данных правил можно достигнуть желаемого результата. В данной ситуации важным является обучение пациента, так как зачастую больные разочаровываются незначительными терапевтическими эффектами, несмотря на ежедневное регулярное проведение процедур. В тяжелых случаях назначаются пероральные ретиноиды, эффективность которых достигается при их длительном применении. Следует регулярно проводить микологические исследования и назначать противогрибковую терапию при необходимости.

# Дерматовенерология

Таким образом, детальное изучение механизмов развития патогенетических, клинических, диагностических особенностей кератодермий открывает новые возможности для разработки методов лечения, повышая интерес к данной патологии.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Гончорова И. Л. Кератодермии. Ладонно-подошвенный гиперкератоз. М., 2016.  
[Gonchorova I. L. Keratodermii. Palmar-plantar hyperkeratosis. M., 2016.]
2. Юсупова Л. А., Мингазетдинова Н. И. Современное состояние проблемы сухой кожи // Лечебный Врач. 2014; 5: 41.  
[Yusupova L. A., Mingazetdinova N. I. The current state of the problem of dry skin // Lechashchi Vrach. 2014; 5: 41.]
3. Горланов И. А., Леина Л. М., Милявская И. Р., Кулкова С. Ю., Бражникова А. П. Врожденные нарушения кератинизации. Учебное пособие. СПб: СПбГПМУ, 2018.  
[Gorlanov I. A., Leina L. M., Milyavskaya I. R., Kulikova S. Yu., Brazhnikova A. P. Congenital disorders of keratinization. Tutorial. SPb: SPbGPMU, 2018.]
4. Юсупова Л. А. Современный взгляд на проблему старения кожи // Лечебный Врач. 2017; 6: 75.  
[Yusupova L. A. A modern look at the problem of skin aging // Lechashchi Vrach. 2017; 6: 75.]
5. Tanyi D., Vikram K., Gomathy S. 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.
6. Braun-Falco M. Hereditary Palmoplantar Keratodermas // Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2009; 7 (11): 971-984.
7. Hinterberger L., Pföhler C., Vogt T., Müller C. Diffuse epidermolytic palmoplantar keratoderma (Unna-Thost) // BMJ Case Rep. 2012; 9. bcr2012006443. DOI: 10.1136/bcr-2012-006443.
8. Tomo S., Akiharu K. Hereditary palmoplantar keratoderma «clinical and genetic differential diagnosis» // J Dermatol. 2016; 43 (3): 64-74. DOI: 10.1111/1346-8138.13219.
9. Чистякова И. А., Грishko Т. Н., Бассе Ф. Б. Болезнь острова Меледа (наследственная ладонно-подошвенная кератодермия) // Вестник дерматологии и венерологии. 2008; 1: 66-72.  
[Chistyakova I. A., Grishko T. N., Basse F. B. Meleda Island disease (hereditary palmoplantar keratoderma) // Vestnik dermatologii i venerologii 2008; 1: 66-72.]
10. Gjurasic M. Meleda disease (Mal de Meleda): historical shifts in perception // Acta Med Hist Adriat. 2010; 8 (1): 17-58.
11. Perez J C., Khachemoune A. Mal de Meleda: A Focused Review // Am J Clin Dermatol. 2016; 17 (1): 63-70. DOI: 10.1007/s40257-015-0157-1.
12. Iqtadar S., Mumtaz S., Abaidullah S. Papillon-Lèfeuvre syndrome with palmoplantar keratoderma and periodontitis, a rare cause of pyrexia of unknown origin: a case report // J Med Case Rep. 2015; 9: 288. DOI: 10.1186/s13256-015-0773-7.
13. Коталевская Ю. Ю. Синдром Папийона – Лефевра. 2013.  
[Kotalevskaya Yu. Yu. Papillon-Lefevre syndrome 2013.]
14. Dalgic B., Bukulmez A., Sari S. Eponym // European Journal of Pediatrics. 2010; 170 (6): 689-691.
15. Has C., Technau-Hafsi K. Palmoplantar keratodermas: clinical and genetic aspects // J Dtsch Dermatol Ges. 2016; 14 (2): 123-39. DOI: 10.1111/ddg.12930.
16. Bodemer C., Steijlen P., Hautier J., O'Toole E. Treatment of hereditary palmoplantar keratoderma: a review by analysis of the literature // British Journal of Dermatology. 2021; 184 (3): 393-400.
17. Силина Л. В., Харахордина Ю. Е., Есипова Е. А., Карпова А. В. Клиническая эффективность и перспективы использования в комбинированной терапии ладонно-подошвенных кератодермий «Ретинол пальмитата», мазей «Радевит® Актив» и «Уродерм» // Вестник последипломного медицинского образования. 2020; 1: 21-28.  
[Silina L. V., Kharakhordina Yu. E., Esipova E. A., Karpova A. V. Clinical efficacy and prospects of using Retinol palmitate, Radevit® Active and Uroderm ointments in combination therapy for palmar-plantar keratoderma // Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya. 2020; 1: 21-28.]
18. Болезни кожи: монография. Атлас / Под ред. Н. В. Кунгурова. Екатеринбург: УрНИИДВИИ, 2014. 176 с.  
[Diseases of the skin: monograph. Atlas / Ed. N. V. Kungurova. Yekaterinburg: UrNIIDViI, 2014. P. 176.]
19. Пашиян А. Г., Ильенко Л. И., Акопян А. Н. Клинический случай ладонно-подошвенной кератодермии Унны – Тоста // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 3 (20): 143-145.  
[Pashinyan A. G., Il'enko L. I., Akopyan A. N. Clinical case of palmoplantar keratoderma Unna – Thost // Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2017; 3 (20): 143-145.]
20. Schiller S., Seebode C., Hennies H., Giehl K., Steffen Emmert S. 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.
21. Beatriz C., Battino M., Jose L., Beatriz B. et al. Potential Role of the Mitochondria for the Dermatological Treatment of Papillon-Lefèvre, 2021 // Antioxidants. 2021; 10 (1): 95. <https://doi.org/10.3390/antiox10010095>.

## Сведения об авторах:

**Юсупова Луиза Афгатовна**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4, корп. 2; [yuluizadoc@hotmail.com](mailto:yuluizadoc@hotmail.com)

**Гараева Зухра Шамильевна**, к. м. н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4, корп. 2; [garaeva-zuhra@rambler.ru](mailto:garaeva-zuhra@rambler.ru)

**Юнусова Елена Ивановна**, к. м. н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4, корп. 2; [elenaiu@mail.ru](mailto:elenaiu@mail.ru)

**Мавлютова Гузель Ирековна**, к. м. н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4, корп. 2; [guzel.mavlyutova@yandex.ru](mailto:guzel.mavlyutova@yandex.ru)

**Галимова Алина Ришатовна**, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4, корп. 2; [skinderma@rambler.ru](mailto:skinderma@rambler.ru)

**Information about the authors:**  
**Luiza A. Yusupova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of Kazan State Medical Academy; 4 b. 2 Tolstoi str., Kazan, 420012, Russia; [yuluizadoc@hotmail.com](mailto:yuluizadoc@hotmail.com)  
**Zukhra Sh. Garaeva**, MD, Associate Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of Kazan State Medical Academy; 4 b. 2 Tolstoi str., Kazan, 420012, Russia; [garaeva-zuhra@rambler.ru](mailto:garaeva-zuhra@rambler.ru)  
**Elena I. Yunusova**, MD, Associate Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of Kazan State Medical Academy; 4 b. 2 Tolstoi str., Kazan, 420012, Russia; [elenaiu@mail.ru](mailto:elenaiu@mail.ru)  
**Guzel I. Mavlyutova**, MD, Associate Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of Kazan State Medical Academy; 4 b. 2 Tolstoi str., Kazan, 420012, Russia; [guzel.mavlyutova@yandex.ru](mailto:guzel.mavlyutova@yandex.ru)  
**Alina R. Galimova**, Resident of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of Kazan State Medical Academy; 4 b. 2 Tolstoi str., Kazan, 420012, Russia; [skinderma@rambler.ru](mailto:skinderma@rambler.ru)