

оказывающий противовоспалительное действие, обладающий комедонолитической активностью в отношении открытых и закрытых комедонов, нормализует процессы кератинизации и эпидермальной дифференциации. Клиндамицин – бактериостатический антибиотик из группы линкозамидов, обладает широким спектром действия, активен против стрептококков, *Corynebacterium diphtheria*, *Mycoplasma* spp., анаэробных и микроаэрофильных грамположительных кокков, а также эпидермальных стафилококков. Препарат хорошо себя зарекомендовал среди отечественных дерматологов и косметологов и может служить препаратом выбора в терапии акне средних папулопустулезных форм тяжести [19, 20].

Литература

1. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Testosterone metabolism to 5 α -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br J Dermatol* 2007; 156: 428–32.
2. Zouboulis CC. Sebaceous gland receptors. *Dermatoendocrinol* 2009; 1 (2): 77–80. PubMed PMID: 20224688; PubMed Central PMCID: PMC2835895.
3. Nagy I, Pivarcsi A, Kis K et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* 2006; 8: 2195–205.
4. Kim J, Ochoa MT, Krutzyk SR et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 1535–41.
5. Berbis P. [Retinoids: mechanisms of action] *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137 (Suppl. 3): S97–103. French.
6. Bikowski JB. Mechanisms of the comedolytic and anti-inflammatory properties of topical retinoids. *J Drugs Dermatol* 2005; 4 (1): 41–7.
7. Valins W, Amini S, Berman B. The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3 (9): 20–9.
8. DrOno B, Kaufmann R, Talarico S et al. Combination therapy with adapalene-benzoyl peroxide and oral lymecycline in the treatment of

moderate to severe acne vulgaris: a multicentre, randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2011. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10374.x.

9. Webster GF. Evidence-based review: fixed-combination therapy and topical retinoids in the treatment of acne. *J Drugs Dermatol* 2011; 10 (6): 636–44.
10. Leyden JJ, Preston N, Osborn C et al. In-vivo Effectiveness of Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel on Antibiotic-sensitive and Resistant Propionibacterium acnes. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4 (5): 22–6.
11. Feldman SR, Tan J, Poulin Y et al. The efficacy of adapalene-benzoyl peroxide combination increases with number of acne lesions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (6): 1085–9.
12. Kubota Y, Munehiro A, Shirabige Y et al. Effect of sequential application of topical adapalene and clindamycin phosphate in the treatment of Japanese patients with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2011. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21254867.
13. Munehiro A, Murakami Y, Shirabige Y et al. Combination effects of cosmetic moisturisers in the topical treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2011. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21756149.
14. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4 (2): 40–7.
15. Song M, Seo SH, Ko HC et al. Antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from acne vulgaris in Korea. *J Dermatol* 2010. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01109.x.
16. Draeos ZD, Potts A, Ali H Saenz AB; W0265-306 Study Group. Randomized tolerability analysis of clindamycin phosphate 1.2%-tretinoin 0.025% gel used with benzoyl peroxide wash 4% for acne vulgaris. *Cutis* 2010; 86 (6): 310–8.
17. Webster G, Thiboutot DM, Chen DM et al. Impact of a fixed combination of clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 2.5% aqueous gel on health-related quality of life in moderate to severe acne vulgaris. *Cutis* 2010; 86 (5): 263–7.
18. Tunca M, Akar A, Ozmen I et al. Topical nadifloxacin 1% cream vs. topical erythromycin 4% gel in the treatment of mild to moderate acne. *Int J Dermatol* 2010; 49 (12): 1440–4. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04601.x.
19. Масюкова С.А., Гладыко В.В., Бекмагомаева З.А. Опыт применения нового топического ретиноида – адапалена в лечении акне. *Клинич. дерматол. и венерол.* 2002; 2: 36–9.
20. Монахов С.А. «Sbift», или Комбинированно-последовательная терапия акне. *Совр. проблемы дерматовенерол., иммунол. и врачебной косметол.* 2010, 5 (12): 53–9.

Ладонно-подошвенные кератодермии наследственного и приобретенного характера

В.Г.Акимов

Консультативная поликлиника городской клинической больницы №14 им. В.Г.Короленко, Москва

Ладонно-подошвенные кератодермии представляют собой большую группу гетерогенных заболеваний, объединяемых общим признаком — повышенным ороговением ладоней и подошв за счет увеличения продукции кератиноцитов при уменьшении их нормальной десквамации. Кератозы могут быть инфекционной природы: при синдроме Рейтера, при сифилисе и других трепонематозах — пиане, беджеле, пинте. Они наблюдаются при некоторых дерматозах (псориазе ладоней и подошв, климактерической кератодермии, красном волосяном лишае Девержи, акрокератозе Базекса, эритродермиях различного генеза). Кератодермии наследственного характера могут быть изолированными, не выходящими за пределы ладоней и подошв, или поражать другие участки кожи и слизистых.

Диагноз «ладонно-подошвенная кератодермия» без уточнения ее нозологической принадлежности является неполным. Для дифференциальной диагностики сходных по клинике проявлений необходимо определить характер процесса (диффузный или ограни-

ченный), тип передачи (доминантный или рецессивный), возраст появления первых признаков, наличие высыпаний других локализаций, сочетание гиперкератоза ладоней и подошв с признаками эктодермальной дисплазии. Из множества ладонно-подошвенных кератодермий мы выбрали основные, с которыми можно встретиться на дерматологическом приеме.

Кератодермии с аутосомно-доминантным типом наследования

Кератодермия Тоста–Унны (Thost–Unna) – самая частая из диффузных кератодермий врожденного характера. Причиной дерматоза являются мутации в генах, кодирующих кератин I типа. Характеризуется сплошным массивным ороговением ладоней и подошв, которое развивается с рождения или в первые недели жизни. Начальные признаки выглядят как обычная эритема ладоней и подошв или как пластинчатое шелушение. Затем усиливается гиперкератоз, покрывающий симметрично ладони и подошвы. Поверхность желтоватая или серо-коричневая, гладкая или шероховатая.

Гиперкератоз значительный, в котором могут быть видны глубокие естественные складки кожи. Границы четкие, не переходящие на тыльную поверхность кистей и стоп. Нередко по периферии очагов определяется эритематозный ободок шириной не более 3–5 мм (рис. 1). Зубы и волосы не изменены, рост ногтей усилен, встречаются утолщенные, с гребешками на поверхности. Часто сопровождается гипергидрозом.

Ладонно-подошвенная кератодермия типа Greiter, также наследуемая по аутосомно-доминантному типу, имеет клиническое сходство с кератодермией Тоста–Унны, но первые признаки заболевания начинаются позже, в возрасте от 1 до 8 лет. Кератоз ладоней и подошв едва выражен, но процесс, в отличие от кератодермии Тоста–Унны, переходит на тыльную поверхность ладоней и подошв. Типично распространение кератоза на ахиллово сухожилие. Часто эритемато-сквамозные высыпания можно обнаружить на разгибательных поверхностях коленей и локтей. Еще одной клинической особенностью являются нередкие случаи самопроизвольного излечения в возрасте после 40–50 лет, что не встречается при других типах диффузных ладонно-подошвенных кератодермий.

Кератодермия типа Vörner представлена диффузным гиперкератозом, покрывающим всю поверхность ладоней и подошв. Высыпания могут локализоваться над межфаланговыми суставами пальцев. Кроме того, наблюдаются аномалии ногтей.

Кератодермия Бушке–Фишера (*keratodermia maculosa symmetrica disseminata palmaris et plantares Buschke–Fischer*) проявляется поздно, в возрасте 15–30 лет. Для нее характерны множественные плоские полусферические очажки ороговения, в центре которых определяется углубление. В процессе своего развития они значительно увеличиваются в размерах, приобретают веррукозный характер, выступают над поверхностью ладоней и подошв по всей их поверхности, а не только над местами давления (рис. 2). Ногти часто изменены, иногда отмечают гипергидроз и помутнение хрусталика. Этот тип кератодермии может сочетаться с нейropsychическими нарушениями (олигофренией, эпилепсией).

Ладонно-подошвенная нуммулярная кератодермия клинически сходна с кератодермией Бушке–Фишера. Также наследуется аутосомно-доминантно, развивается в детском или молодом возрасте. Отличается локализацией гиперкератотических очагов в местах давления, а не по всей поверхности ладоней и подошв (рис. 3).

Ладонно-подошвенная вариабельная кератодермия Wachters клинически проявляется разными вариантами. Изменения кожи, незаметные в первые месяцы жизни, в детском возрасте становятся похожими на пленку, тонким слоем покрывающую ладони.

Рис. 1. Кератодермия Тоста–Унны.



У взрослых кератоз ладоней может быть линейным, а на подошвах – в виде островков. Давление на пораженные участки кожи при ходьбе способствует их разрастанию и болезненности. Нередки онихии и перионихии.

Кератодермия Brünauer–Fuhs отличается от других видов кератодермий характером гиперкератоза ладоней. Очень четкий сетчатый рисунок, покрывающий всю ладонную поверхность, включая пальцы, образован линейными роговыми возвышениями в виде узких полосок или гребешков. Клиническая картина поражений на стопах выглядит иначе, в виде отдельных островков гиперкератоза. Дерматоз проявляется у взрослых, наследуется аутосомно-доминантно, хотя нередко спорадические случаи.

Мутилирующая кератодермия (синдром Vohwinkel) представлена гиперкератозом звездчатых очертаний и в виде пчелиных сот, а также кольцевидными перетяжками пальцев (псевдоаньом), что ведет к их спонтанной ампутации, если своевременно не была сделана хирургическая операция на фиброзном кольце-перетяжке. Мутилирующая кератодермия может сочетаться с ихтиозом, алопецией, глухотой и неврологическими нарушениями. Ногти обычно не изменены.

Синдром Olmsted включает диффузную ладонно-подошвенную кератодермию, периорифициальный дерматоз, алопецию и ониходистрофию. Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Синдром Naegeli–Franceschetti–Jadassohn, также аутосомно-доминантный, характеризуется сетчатой пигментацией, кератодермией с исчезновением папиллярных линий, дефектами зубной эмали и гипогидрозом. Кератодермия может быть как диффузной, так и очаговой, в виде очажков в кожных складках ладоней или линейного кератоза.

Ладонно-подошвенные кератодермии с аутосомно-доминантным типом наследования могут быть ассоциированы с другими кожными заболеваниями:

Рис. 2. Кератодермия Бушке–Фишера.



- с врожденной пахионихией (**синдром Jadassohn–Lewandowsky**), для которой характерны утолщения ногтей, ладонно-подошвенный кератоз, гипергидроз, лейкоплакия, возможна умственная отсталость;
- с кератитом, ихтиозом, глухотой (**KID-синдром**, рис. 4);
- с раком пищевода (**синдром Howel–Evans**). Ладонно-подошвенная кератодермия возникает в возрасте от 5 до 15 лет, а к 50 годам у 70% пациентов диагностируют рак пищевода. Частота сочетания ладонно-подошвенных кератодермий с онкологическими заболеваниями другой локализации не превышает обычную частоту их возникновения в популяции;
- ладонно-подошвенная кератодермия со склеродактилией (**тип Huriez**) – с плоскоклеточным раком на атрофичной коже.

Кератодермии с аутосомно-рецессивным типом наследования

Из диффузных форм с аутосомно-рецессивным типом наследования основными являются болезнь острова Меледа и синдром Papillon–Lefevre.

Кератодермия Меледа (кератодермия ладонно-подошвенная трансгредидентная и прогрессивная, болезнь острова Меледа) – редкая форма ладонно-подошвенной кератодермии. Диффузное ороговение ладоней и подошв проявляется с рождения или первых месяцев жизни (иногда с первых лет жизни) с признаками воспаления на коже тыльных поверхностей кистей и стоп в виде перчаток и носков, но без характерного для кератодермии Тоста–Унны периферического венчика (рис. 5). Иногда встречаются эритематозно-сквамозные бляшки на локтях и коленях, напоминающие псориаз или красный волосяной лишай. Гипергидроз и изменения ногтей (койлонихия, пахионихия,

онихогрифоз, подногтевой кератоз) выявляются часто. Отмечается укорочение фаланг V пальца. В отличие от кератодермии Тоста–Унны, которой не свойственна динамика клинической картины, гиперкератоз при болезни Меледа постепенно расширяет свои границы в течение всей жизни. При этом описаны редкие случаи сезонного (в летний период) или периодического (перед менструацией) улучшения. Сообщалось о случаях контрактуры пальцев и атрофии фаланг.

Кератодермия Papillon–Lefevre – сочетание диффузной ладонно-подошвенной кератодермии с гиперкератозом на дорзальных поверхностях кистей и стоп, псориазиформными высыпаниями на коже коленей и локтей, тяжелой одонтопатией с ранней потерей зубов. Кератоз ладоней и подошв, возникающий в период от 7 мес до 1 года после рождения, выражен незначительно. Ладони и подошвы красные, с неглубокими трещинами, иногда с мелкими очагами гиперкератоза и мелкопластинчатым шелушением. Границы очагов четкие, часто окружены эритематозным венчиком. Шелушение на ладонях особенно заметно в области тенара. Гипергидроз ладоней и подошв обычно сопутствует этой форме кератодермии.

Для **синдрома Richner–Hanhart** характерна ладонно-подошвенная кератодермия в виде болезненных островков или линий, возникающая в возрасте от 12 до 15 лет, дистрофия роговицы и умственная отсталость. Дефицит фермента тирозинаминотрансферазы, наследуемый аутосомно-рецессивно, ведет к повышению содержания тирозина в крови и тканях. Ультраструктурными исследованиями в цитоплазме клеток шиповатого слоя были выявлены включения кристаллов тирозина. Синдром Richner–Hanhart является единственным видом ладонно-подошвенных кератодермий, поддающимся успешному лечению при пищевом режиме с исключением тирозина и фенилаланина.

Дифференциальная диагностика ладонно-подошвенных кератодермий

Патогистология. Все ладонно-подошвенные кератодермии наследственного характера имеют общие гистологические признаки: акантоз, гиперкератоз, иногда очаговый паракератоз. Изменения в базальном слое эпидермиса и базальной мембране, а также воспаление в дерме обычно отсутствуют. Иногда встречаются небольшие периваскулярные инфильтраты в верхней ее части. Гиперкератоз и гранулез отмечаются при подавляющем большинстве диффузных и ограниченных ладонно-подошвенных кератодермий.

Приобретенные кератодермии могут являться частью клинической картины некоторых дерматозов или симптомом паранеоплазии.

Ладонно-подошвенный псориаз представлен эритематозно-сквамозными бляшками, занимающими

Рис. 3. Нуммулярная кератодермия.



Рис. 4. KID-синдром.



Рис. 5. Болезнь острова Меледа.



Рис. 6. Ладонно-подошвенный псориаз.



ми всю или почти всю поверхность ладоней и подошв, с четкими границами неправильной формы и плотными желтоватыми чешуйками, после насильственного удаления которых становится видна гиперемированная кожа (рис. 6). Гиперкератоз может быть более выражен на подошвах, чем на ладонях. В пользу псориаза свидетельствуют симметричность бляшек, их четкая граница, поражение ногтей, обильные трещины на пятках. Реже наблюдаются ограниченные поражения в виде округлых некрупных бляшек, покрытых беловатыми чешуйками.

Климактерическая кератодермия (синдром Хакстхаузена) возникает, как правило, у некоторых женщин после наступления климакса, но иногда и у молодых женщин с нарушенной овариальной функцией. Значительно реже диагностируется у мужчин после 50 лет. Вначале появляются мелкие розовые папулы, которые потом сливаются в бляшки, покрытые трещинами и чешуйками. На ладонях они локализируются в средней их части (рис. 7), на стопах – сначала на пятках, затем распространяются дальше, не выходя на тыльную поверхность кожи стоп. Климактерическая кератодермия имеет диффузный характер и часто сопровождается выраженным зудом, особенно в ночное время.

Тилогическая (роговая) экзема обычно начинается на одной ладони (чаще правой), но затем высыпания становятся симметричными. Очаги гиперкератоза не имеют четких границ. Выраженный кератоз отмечается только в центральной части очага, а не по всей его поверхности. Кроме того, в анамнезе у больных роговой экземой имеются указания на периоды появления везикул, а также на ремиссии при изменении условий жизни (отпуск, смена работы).

Красный волосяной лишай Девержи отличается существенными клиническими особенностями. Кератодермия диффузная, сплошная, покрывающая всю

поверхность ладоней и подошв, чаще гладкая, чем с трещинами, специфического желтовато-оранжевого цвета. Шелушение либо совсем отсутствует, либо представлено мелкими беловатыми чешуйками (рис. 8). Одновременно присутствуют другие признаки дерматоза: конические роговые папулы на фалангах пальцев, псориазиформные бляшки на локтях и коленях, высыпания на других участках тела.

Псориазиформный сифилид ладоней и подошв чаще встречается на 2–3-м году заболевания, но может возникнуть и позже. Среди его клинических разновидностей наибольшим сходством с ладонно-подошвенными кератодермиями обладают роговой и широкий типы. Роговой тип (*clavus syphiliticus*) отличается наличием очень плотных ороговевших крупных желтоватых папул округлых очертаний, как при очаговых ладонно-подошвенных кератодермиях. Широкий тип (*syphilis papulosa en nappe*) представлен бляшками округлых или неправильных очертаний диаметром до 5–6 см, четко отграниченных от здоровой кожи. Толстый роговой слой покрыт трещинами.

Поздний сифилис, в том числе врожденный, часто дебютирует на одной ладони или одной подошве кератотической бляшкой. Классическими признаками этой формы сифилиса являются унилатеральность, четкость границ, медно-красный цвет, инфильтрация в основании, едва заметный периферический бордюр. Анамнез, другие клинические проявления инфекции и серологические реакции помогают в диагностике сифилиса.

Бородавчатый акрокератоз Норф возникает с рождения, но его появление возможно в детском возрасте и даже у взрослых, чаще у женщин. Симметрично поражаются дистальные отделы конечностей, в том числе локти и колени, но преимущественно тыльные поверхности кистей (чаще) и стоп в виде плоских или слегка возвышающихся папул слегка розовых или цвета нормальной кожи, диаметром от 2 до 10 мм, сгруппирован-

Рис. 7. Климактерическая кератодермия (синдром Хакстхаузена).



Рис. 8. Красный волосяной лишай Девержи.



ных над суставами в очаги диаметром от 2 см и больше. Они напоминают плоские бородавки, тесно прижатые друг к другу. Поверхность элементов гранулированная, кератоз едва выражен. Возможна локализация папул на боковых поверхностях пальцев и на ладонях в области тенара и гипотенара, но они не сливаются между собой, оставляя участок неизменной кожи. Подошвенная поверхность стоп в отличие от кистей не поражается.

Верруциформная дисплазия Левандовско-го–Лутца возникает в раннем детстве, высыпания типа вульгарных бородавок локализуются над межфаланговыми суставами, на тыльной поверхности кистей и стоп, а также на других участках кожи туловища.

Лечение наследственных ладонно-подошвенных кератодермий представляет трудную задачу. С симптоматической целью применяются кератолитики – 10% салициловая кислота или 10–30% мочевины.

Салициловая кислота помимо влияния на роговой слой эпидермиса обладает бактериостатическим, фунгицидным и фотозащитным действием.

Мочевина в высокой концентрации денатурирует и растворяет белки, оказывая тем самым кератолитический эффект, улучшает гидратацию кожи и увеличивает десквамацию, уменьшает зуд кожи. Ее большим достоинством является отсутствие токсического и алергизирующего действия на организм.

Синтетические ретиноиды при приеме внутрь подавляют пролиферацию эпидермиса и дифференциацию кератиноцитов, тем самым уменьшая толщину рогового слоя при гиперкератозе. Однако для получения хороших результатов необходимо назначать высокие дозы ацитретина (1 мг/кг/сут), но

после прекращения лечения клиническая картина быстро возвращается к своему первоначальному состоянию.

Топические ретиноиды менее эффективны, чем системная терапия этими препаратами, но их назначение оправданно.

Витамин D₃ и его дериваты (кальципотриол) вызывают торможение пролиферации кератиноцитов и ускоряют их морфологическую дифференциацию, что ведет к уменьшению гиперкератоза.

Механические средства (дермабразия, лазер CO₂) способствуют снятию массивных гиперкератотических наслоений на ладонях и подошвах.

Список использованной литературы

1. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. М.: Наука, 2004.
2. Патология кожи. В 2 т. Под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. Т. 2. М.: Медицина, 1992.
3. Degos R. *Dermatologie*. Paris, Flammarion. 1981; 2: 657–64.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. Springer, 2000.
5. Hapler R, Van de Kerkof PCM, Traupe H. Retinoids in disorders of keratinization: their use in adults. *Dermatologica* 1987; 175 (Suppl): 107–24.
6. Iitin PH, Lautenschlager S. Palmoplantar keratoderma and associated syndromes. *Sem Dermatol* 1995; 14: 152–61.
7. Julia F, Pban A, Balme B, Thomas L. Severe palmoplantar keratoderma. *Arch Dermatol* 2010; 146: 667–72.
8. Oztas P, Alli N, Polat M et al. Punctate palmoplantar keratoderma (Brauer – Buschke – Fischer syndrome). *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 113–6.
9. Paller AS. The molecular bases for the palmoplantar keratodermas. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 483–6.
10. Tallab TM. Richner–Hanchart syndrome: importance of early diagnosis and early prevention. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 857–9.