

Синдром Киндлер — редкий тип врожденного буллезного эпидермолиза

В.И. Альбанова¹, В.А. Смольяникова^{1,2}, В.А. Гольченко¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, корп. 2

Синдром Киндлер представляет собой один из типов врожденного буллезного эпидермолиза, возникновение которого связано с мутациями гена *KIND1*. Приводится описание семьи, три члена которой страдают этим редким заболеванием. Все представленные пациенты имеют типичные клинические проявления синдрома Киндлер, такие как образование пузырей с рождения на коже и слизистых оболочках, рубцевание с формированием контрактур, псевдосиндактилии, микростомия и анкилоглоссия, прогрессирующая пойкилодермия, фоточувствительность, поражение желудочно-кишечного тракта — дисфагия, сужение пищевода, нарушение стула, патология зубо-челюстной системы, у женщин — сужение влагалища.

Ключевые слова: **синдром Киндлер, Киндлин-1, пойкилодермия, псевдосиндактилия, врожденный буллезный эпидермолиз.**

Контактная информация: albanova@rambler.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (4): 95—104.

Kindler syndrome — a rare type of hereditary epidermolysis bullosa

V.I. Albanova¹, V.A. Smolyannikova^{1,2}, V.A. Golchenko¹

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

The Kindler syndrome is one of the types of hereditary epidermolysis bullosa with its onset related to mutations of the *KIND1* gene. The authors describe a case of a family with three members suffering from this rare disease. All of these patients have typical clinical manifestations of the Kindler syndrome such as the formation of blisters on the skin and mucous membranes right after the birth, scarring with the formation of contractures, pseudosyndactyly, microstomia and ankyloglossia, progressive poikiloderma, photosensitivity, affections of the gastrointestinal tract — dysphagia, esophagostenosis, stool disorders, dental pathology, phimosis vaginalis in women.

Key words: **Kindler syndrome, Kindlin-1, poikiloderma, pseudosyndactyly, hereditary epidermolysis bullosa.**

Corresponding author: albanova@rambler.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 4: 95—104.

■ Синдром Киндлер представляет собой очень редкий тип врожденного буллезного эпидермолиза. Основными клиническими признаками заболевания являются образование пузырей с момента рождения, генерализованная прогрессирующая пойкилодермия, фоточувствительность, псевдосиндактилия, стенозирующие процессы желудочно-кишечного и урогенитального тракта [1—6]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и развивается вследствие мутаций в гене *KIND1*, который локализуется в хромосоме 20p12.3 и отвечает за синтез белка Киндлин-1. Киндлин-1 — фосфопротеин локальной адгезии, его обнаруживают преимущественно в базальных кератиноцитах [7—9]. Данный белок обеспечивает взаимодействие актиновых филаментов цитоскелета клетки с интегринами, регулируя таким образом полярность, пролиферацию и подвижность эпидермальных кератиноцитов [10—14].

Впервые синдром был описан Терезой Киндлер в 1954 г., с тех пор в мире зарегистрировано не более 150 клинических случаев [1]. До настоящего момента в России описаний синдрома представлено не было. Приводим наше наблюдение семьи, члены которой страдают синдромом Киндлер.

В ФГБУ «ГНЦДК» обратилась пациентка В.А. 1974 г. рождения с жалобами на высыпания на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей, не сопровождавшиеся субъективными ощущениями. Пациентка не работает, инвалид II группы. Имеет здорового сына (беременность без особенностей, роды в срок, родоразрешение путем кесарева сечения).

Родилась в многодетной семье от 12-й нормально протекавшей беременности, роды в срок, без осложнений, масса тела при рождении 3000 г. (родословная — рис. 1). В семье 10 детей, трое страдают синдромом Киндлер. Еще два брата с проявлениями буллезного эпидермолиза с рождения умерли в возрасте 40 и 30 дней. Непосредственную причину смерти установить не удалось, вскрытия не проводилось. У родителей проявлений кожных заболеваний не было.

При рождении у пациентки на коже внутренней поверхности обеих голеней имелись пузыри. При вскрытии пузырей образовались эрозии, которые длительно не заживали из-за постоянного трения ноги об ногу. Через 1—2 мес. пузыри появились на коже пальцев обеих рук. В последующем отмечалось появление пузырей как после незначительной травмы, так и спонтанно, преимущественно на коже кистей.

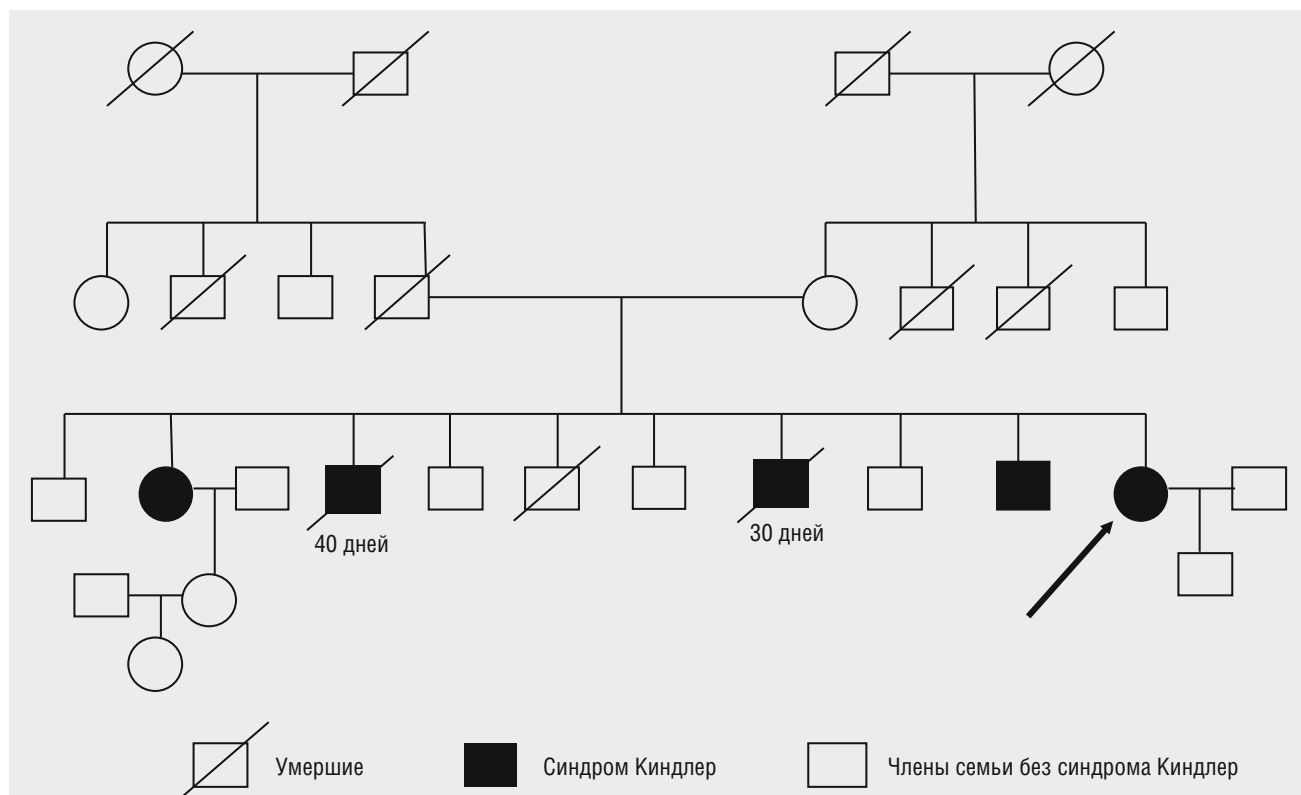


Рис. 1. Родословная семьи

С первого года жизни появилось утолщение ногтевых пластин. С раннего возраста отмечаются запоры, болезненность при дефекации. Со слов пациентки, в каловых массах постоянно была примесь свежей крови.

В возрасте 5 лет пузыри стали появляться не только на коже кистей, но и на других участках кожи. Постоянно наблюдались эрозии на слизистой оболочке полости рта, а также кровоточивость десен, по ночам — слюнотечение. В дошкольном возрасте произошла утрата части ногтевых пластин на пальцах рук. В возрасте 7 лет началось сращение пальцев кистей с развитием псевдосиндактилии. Позднее сформировались сгибательные контрактуры пальцев кистей. Со школьного возраста отмечаются микростомия и анкилоглоссия.

С 10-летнего возраста пузыри перестали возникать. В местах травмирования и натяжения кожи, где в прошлом часто возникали пузыри, она стала тонкой и легкоранимой. После травмирования этих участков кожного покрова стали сразу образовываться эрозии, которые существовали длительное время, кровоточили. На коже подмышечных впадин и сгибательной поверхности локтевых суставов в подростковом возрасте появились пигментные пятна. На подошвенной поверхности стоп постоянно возникали трещины. С этого же возраста замечено появление головокружения, сердцебиения и усиленного потоотделения при облучении солнцем.

В возрасте 16 лет пациентка стала отмечать патологическую подвижность зубов с последующим их безболезненным выпадением. При обследовании стоматологом был поставлен диагноз кариеса жевательных поверхностей премоляров и моляров, на резцах были выявлены множественные дефекты зубной эмали.

Постепенно увеличивалась выраженность сращения пальцев кистей, и к 16-летнему возрасту были сращены до средних фаланг и фиксированы в положении сгибания II—V пальцы левой кисти и II—III и IV—V пальцы правой кисти. В связи со сращением пальцев кистей больной дважды проводилось хирургическое разделение пальцев кистей, однако в течение 1—2 лет после операции наступали рецидивы. Это потребовало проведения операции по устранению синдактилий и контрактур с пересадкой кожи последовательно на обеих кистях, которые дали длительный положительный эффект — пальцы кистей были подвижны, хотя сгибание пальцев несколько ограничено.

С 16-летнего возраста наблюдалась в отделении наследственных болезней кожи ЦНИКВИ Минздрава России. В 1991 г. в возрасте 17 лет были проведены гистологическое и электронно-микроскопическое исследования кожи больной. Для гистологического исследования кожи был получен биоптат кожи локтевого сгиба, в котором пятиминутным трением ватным тампоном было вызвано образование пузыря. Выявлено, что эпидермис имеет обычную толщину, ме-

стами истончен, эпидермальные выросты сглажены. В отдельных участках имеется пластинчатый гиперкератоз с частичной отслойкой рогового слоя. Зернистый слой в 2—3 ряда с хорошо выраженной зернистостью. В шиповатом слое перинуклеарный отек, в базальном слое вакуолизация клеток с участками образования субэпидермальных щелей. В базальных и супрабазальных клетках неравномерное скопление меланина, под зонами скопления в дерме свободно лежащий меланин. В верхней части дермы умеренный отек, несколько увеличено количество мелких сосудов и фибробластов, явлений воспаления нет. Волосные фолликулы в препарате единичны, потовые железы не выявляются. Сделано заключение: буллезный эпидермолиз, гистологические признаки пойкилодермии.

В результате электронно-микроскопического исследования кожи были обнаружены субэпидермальные щели, базальная мембрана выявлялась в виде фрагментов в верхней части щелей. Крепящие фибриллы не прослеживались.

На основании типичных для синдрома Киндлер клинических признаков (появление пузырей на коже с рождения, пойкилодермия, поражение слизистых оболочек мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта, псевдосиндактилия, контрактуры кистей, ониходистрофия, эктропион нижнего века, периодонтит, фоточувствительность) и данных морфологического исследования, проведенного в 1991 г., был поставлен диагноз: синдром Киндлер.

В возрасте 22 лет больная была консультирована гинекологом в связи с диспареунией (болезненность при половом акте): выявлены аномалия строения наружных половых органов (узкое влагалище) и синехии половых губ. Несколько раз делались попытки разделить хирургическим путем синехии половых губ, но всегда наступал рецидив.

Со временем прогрессировало поражение зубов. К 25 годам развилась полная адентия (все зубы выпали), в связи с чем проводилось протезирование. Однако ношение протеза затруднено из-за болезненности, связанной с постоянным эрозированием слизистой оболочки полости рта.

С 2000 г., когда больной было 26 лет, на красной кайме и слизистой оболочке верхней и нижней губ стали появляться множественные длительно незаживающие эрозии, что продолжалось до 2008 г. По этому поводу дважды (в 2000 и 2006 гг.) обследована у онколога, проводилось цитологическое исследование, онкологического заболевания не обнаружено.

Периодически нарушалось глотание (дисфагия), в пищеводе застревали небольшие кусочки пищи. При рентгенологическом исследовании было выявлено циркулярное сужение глоточно-пищеводного перехода. В 27-летнем возрасте производилось хирургическое удаление инородного тела из пищевода (со слов пациентки, кусочек пищи).

В возрасте 35 лет снова отметила развитие синдактилий и контрактур пальцев кистей.

При обследовании больной терапевтом, оториноларингологом, эндокринологом, хирургом были диагностированы: гидронефроз правой почки, хронический пиелонефрит, стриктура мочеточника справа; стриктуры пищевода, хронический холецистит, гепатоспленомегалия; пневмофиброз нижней доли правого легкого, хроническая обструктивная болезнь легких; аутоиммунный тиреоидит; нейросенсорная тугоухость; хроническая железодефицитная анемия 1-й степени; контрактуры кистей, псевдосиндактилия.

В связи с непроходимостью правого мочеточника в 2012 г. был установлен стент. Наблюдалось появление камней в мочевом пузыре, стент был сменен 6 раз.

В 2013 г. после пятилетней ремиссии, длившейся с 2008 г., на нижней губе слева появилась небольшая язва, которая периодически на короткое время заживала, в апреле 2015 г. на месте язвы образовался атрофический рубец, но затем на нижней губе слева возникла неглубокая язва.

Для системной терапии в течение жизни использовались витамины (А и Е, В₆ и В₁₂), регенеранты и репаранты (метилурацил, актовегин, солкосерил), антианемические средства (феррум лек). Для наружной терапии использовались препараты, содержащие витамины А, D и Е (радевит), цинка гиалуронат (куриозин), кортикостероиды, антисептики. Отмечено заживление эрозий при системной терапии солкосерилом и витамином Е в сочетании с наружной терапией препаратами радевит и куриозин. Избыточное ороговение устранялось регулярным применением мази радевит и смягчающих кремов, но возобновлялось после прекращения лечения.

В сентябре 2014 г. больная была госпитализирована в отделение клинической дерматологии ГНЦДК. При осмотре: кожа всего тела сухая, тонкая, атрофичная, легко собирается в складки, что особенно выражено на тыльной поверхности кистей и стоп. На ладонях кожа сухая, гладкая, с умеренно выраженным шелушением, кожные складки слабо выражены. На правой ладони — мокнущая эрозия со скудным гнойным отделяемым и венчиком гиперемии по периферии. Отмечается уплотнение кожи и побеление кончиков всех пальцев рук, папиллярный рисунок слабо выражен. На разгибательных поверхностях конечностей фолликулярный гиперкератоз. На животе имеются множественные мелкие слабо пигментированные пятна коричневатого цвета. На открытых участках тела и на коже подмышечных впадин наблюдаются явления пойкилодермии — пестрый сетчатый рисунок кожи за счет чередования эритемы, пигментации, очагового гиперкератоза и атрофии (рис. 2—4). В области межъягодичной складки имеется эрозия неправильной формы до 2 см в диаметре.



Рис. 2. Пойкилодермия сгибательной поверхности локтевого сустава. Синдром Киндлер у больной В.А., 40 лет



Рис. 3. Пойкилодермия подмышечной области, отсутствие роста волос, эрозия кожи. Синдром Киндлер у больной В.А., 40 лет



Рис. 4. Пойкилодермия задней поверхности шеи. Синдром Киндлер у больной В.А., 40 лет

На задней поверхности бедер располагаются кровавые корочки размером до 0,5 см, при попытке их удаления обнажаются поверхностные эрозии, легко и длительно кровоточащие. Кожа подошв сухая, тонкая, по краю стоп и в пяточной области обильное шелушение, мелкие трещины, а также единичные эрозии размером до 0,6 см. На левой подошве эрозия овальных очертаний в диаметре до 3 см, с ровными краями, без явлений мокнутия.

На красной кайме и слизистой оболочке нижней губы слева ближе к центру язва размером 1 см, покрытая желтоватой коркой. На слизистой оболочке полости рта имеются множественные эрозии неправильных очертаний с ровными краями, на слизистой оболочке щек и десен — единичные пузыри с вялой тонкой покрывкой, на слизистой оболочке твердого

неба крупная (до 3 см) неглубокая язва. Эрозии кровоточат при самой незначительной травме.

Ногтевые пластины I и II пальцев на кистях рук дистрофически изменены по гиперкератотическому типу, на III, IV и V пальцах — дорсальный птеригиум, на V пальцах ногтевые пластины отсутствуют (рис. 5). Ногтевые пластины пальцев стоп изменены по гиперкератотическому типу. Наблюдается псевдосиндактилия пальцев кистей (рис. 6) и стоп. Волосы густые, светлые, сухие, слегка вьются.

Глазные щели маленькие, отмечается нерезко выраженный двусторонний эктропион, носовые ходы сужены (рис. 7). Ротовое отверстие сужено (микростомия) (рис. 8). Голос высокий, слегка хрипловатый. Отмечается полная адентия, обе вестибулярные складки зарощены, нижняя уздечка отсутствует, язык с огра-



Рис. 5.

Сращение проксимальных фаланг, дорсальный птеригиум, уплотнение и побеление кончиков пальцев. Атрофия кожи тыльной поверхности кистей. Синдром Киндлер у больной В.А., 40 лет



Рис. 6.

Атрофия кожи правой ладони, сглаживание кожных линий, контрактура. Синдром Киндлер у больной В.А., 40 лет

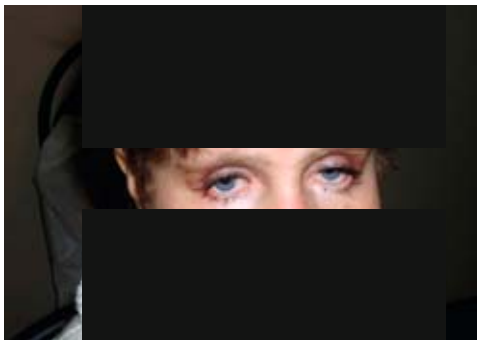


Рис. 7.

Эктропион. Синдром Киндлер у больной В.А., 40 лет



Рис. 8.

Микростомия, адентия, анкилоглоссия, сглаживание сосочков языка. Синдром Киндлер у больной В.А., 40 лет



Рис. 9. Отсутствие больших половых губ, сращение малых половых губ, сужение половой щели, крупная перианальная эрозия. Синдром Киндлер у больной В.А., 40 лет

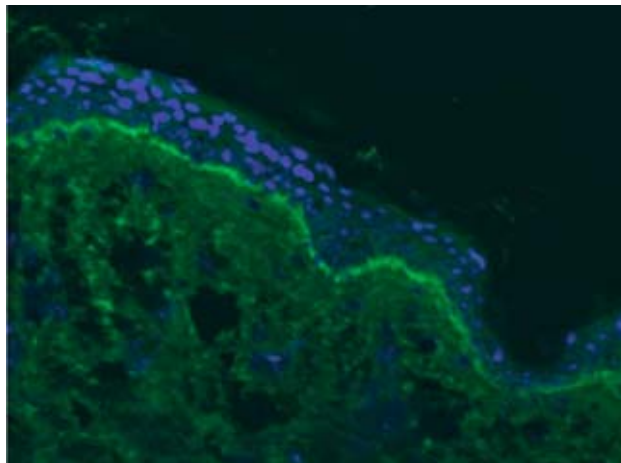


Рис. 10. Свечение антител к Киндлину-1 в здоровой коже (контроль) в виде четкой широкой непрерывной полосы вдоль дермо-эпидермальной границы, а также по контуру клеточных мембран базальных и надбазальных кератиноцитов. Здесь и на рис. 11: реакция непрямого иммунофлюоресценции. $\times 600$

ниченной подвижностью, сосочки сглажены (рис. 8), при разговоре замечен дефект речи.

Большие половые губы слабо выражены, рубцовые сращения малых половых губ, практически полное отсутствие половой щели, крупная (до 2 см) эрозия в перианальной области (рис. 9).

Общий анализ крови от 19.09.2014 г.: гемоглобин — 10^9 г/л, остальные показатели в пределах нормы. Общий анализ мочи и биохимический анализ крови — без особенностей. Тиреотропный гормон 6,46 мМЕ/мл (норма — 0,4—4 мМЕ/мл), T_4 свободный 1,10 пмоль/л (норма — 9—19 пмоль/л), T_3 свободный 3,77 пмоль/л (норма — 3,1—6,3 пмоль/л).

Исследование методом непрямого иммунофлюоресценции показало, что в здоровой коже (контроль) свечение антител к Киндлину-1 выявляется в виде четкой, широкой, непрерывной полосы вдоль дермо-эпидермальной границы, а также по контуру клеточных мембран базальных и надбазальных кератиноцитов (рис. 10). У пациентки В. А. свечение антител к Киндлину-1 по контуру клеточных мембран базальных и надбазальных кератиноцитов выявлено в единичных участках эпидермиса, а вдоль дермо-эпидермальной границы — в виде единичных коротких узких полос (рис. 11), что может расцениваться как свидетельство нарушения экспрессии Киндлина-1. Данные, полученные при исследовании биоптата кожи пациентки В. методом непрямого иммунофлюоресценции, подтверждают клинический диагноз — синдром Киндлер.

Больной было проведено лечение: пиридоксин 1,0 №5 внутримышечно, цианокобаламин 1,0 №5 внутри-

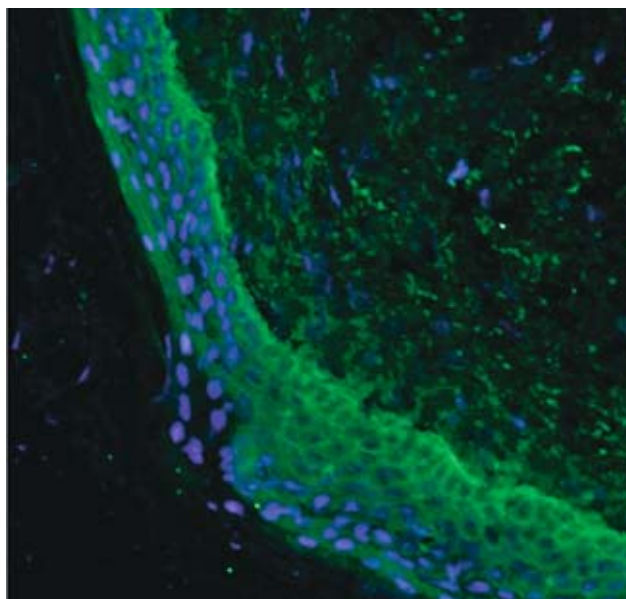


Рис. 11. Свечение антител к Киндлину-1 в коже больной В.А. с синдромом Киндлер по контуру клеточных мембран базальных и надбазальных кератиноцитов выявляется в единичных участках эпидермиса, а вдоль дермо-эпидермальной границы — в виде единичных коротких узких полос

мышечно, ципрофлоксацин 0,5 по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1 нед., железа полиизомальтозат по 1 таблетке 2 раза в день, наружно: раствор октенисепт, аэрозоль олазол, 10% метилурациловая мазь на эрозивно-язвенные очаги поражения, мазь локоид на кожу тыла стоп, 5% нафталановый крем, ланолиновый крем, крем Унны на кожу туловища и конечностей. В результате проведенной терапии исчезло гнойное отделяемое из эрозий и язв, началась эпителизация эрозий.

Больной В. Г., 1971 г. рождения, брат первой пациентки В. А. Инвалид II группы. Родился от 11-й нормально протекавшей беременности, роды в срок и без осложнений с нормальными массоростовыми показателями. Болен с рождения — на коже наблюдались пузыри и эрозии. Пузыри продолжали появляться до 3—4-летнего возраста. С 5 лет стали замечать покраснение открытых участков кожи, усиливающееся при инсоляции. С 10 лет наблюдаются явления пойкилодермии, повышенная потливость ладоней и подошв, стала отмечаться повышенная кровоточивость десен. В последующем отмечал резкое покраснение кожи и усиление потоотделения во время работы в горячем цехе.

Консультирован однократно в отделении наследственных болезней кожи ЦНИКВИ МЗ РФ в 1991 г. в возрасте 20 лет. При осмотре 29.07.1991 г. отмечались стойкая гиперемия лица и шеи, сухость кожи туловища, бедер, голени, атрофия кожи над суставами. На сгибательной поверхности локтевых суставов, в подмышечных впадинах отмечались эритема, неравномерная пигментация, мелкопластинчатое шелушение, участки атрофии кожи. На коже пальцев стоп, в области коленных суставов, на внутренних поверхностях лодыжек имелись эрозии. Кожа тыльной поверхности пальцев кистей атрофична, кончики пальцев заострены, уплотнены, ладонные складки и папиллярные линии сглажены. Ногтевые пластины на пальцах кистей деформированы по типу «часовых стекол», ногтевые валики слабо выражены. Ногтевые пластины пальцев стоп утолщены. Имелся диффузный гиперкератоз подошв.

В ротовой полости на слизистой оболочке твердого неба вблизи десен обнаружен единичный пузырь диаметром 2 мм, десны разрыхлены, кровоточат, шейки зубов обнажены. На верхних резцах — дефекты зубной эмали. На губах — легко кровоточащие трещины, покрытые корочками.

В результате гистологического исследования кожи сделано заключение: буллезный эпидермолиз, гистологические признаки пойкилодермии. В результате электронно-микроскопического исследования кожи были обнаружены субэпидермальные щели, базальная мембрана выявлялась в виде фрагментов в верхней части щелей. Крепящиеся фибриллы не прослеживались.

На основании клинической картины заболевания (появление пузырей на коже с рождения, пойкилодермия, поражение слизистых оболочек полости рта, ониходистрофия, эктропион нижнего века, периодонтит, фоточувствительность, плоскоклеточный рак кожи) и данных морфологического исследования кожи был поставлен диагноз: синдром Киндлер.

Проводилось лечение: ретинола пальмитат масляный раствор 100 000 МЕ/мл — по 400 000 МЕ/сут, делагил, поливитамины, теоникол, наружно — мазь радевит, крем Унны, электрофорез лидазой. Непосредственно после лечения кожа стала мягче, уменьшилась сухость, устранено шелушение, зажили эрозии на коже, однако через несколько месяцев кожа приобрела прежний вид.

Со слов сестры (больной В. А.), в 2007 г. у пациента был диагностирован плоскоклеточный рак слизистой оболочки верхней губы и I пальца кисти (рис. 12), по поводу чего в том же году проведено хирургическое лечение (иссечение новообразования на верхней губе) с последующим курсом лучевой терапии. В настоящее время кожа красной каймы верхней губы в зоне послеоперационного рубца периодически эрозируется, эрозия в размерах не увеличивается. В 2007 г. проводилась лучевая терапия новообразования кожи пальца. В настоящее время новообразование увеличилось в размерах, отмечается его прорастание до костной ткани фаланги, потеря чувствительности, рекомендована ампутация пальца, но пациент отказался, у онколога и дерматолога не наблюдается.

Больная В. Т., 1961 г. рождения, сестра пациентки В. А. Постоянно проживает в Пензенской области, инвалид II группы, не работает.

Родилась от 3-й нормально протекавшей беременности, роды в срок и без осложнений. При рождении на коже внутренней поверхности правой голени отме-



Рис. 12. Контрактура пальцев кистей, очаг плоскоклеточного рака на I пальце. Синдром Киндлер у больного В. Г., 44 года

чался пузырь, пальцы кистей срослись до средних фаланг, были утолщены ногтевые пластины пальцев стоп и кистей. Затем пузыри распространились на другие участки кожи, наиболее часто появляясь на ладонях. Периодически на слизистой оболочке полости рта появлялись пузыри, быстро вскрывавшиеся с образованием эрозий, которые заживали, со слов пациентки, в течение одной недели. До 14 лет постоянно наблюдалась единичная эрозия на слизистой оболочке нижней губы.

С детства запоры, болезненность при акте дефекации, стул часто с примесью свежей крови.

С 16 лет начались нерегулярные, болезненные, обильные менструации.

В подростковом возрасте стали появляться пигментные пятна на коже подмышечных впадин, сгибательной поверхности локтевых суставов. Начиная с 18-летнего возраста значительно реже на коже стали появляться пузыри.

Отмечалась кровоточивость десен, расшатывание и безболезненное выпадение постоянных зубов. Полная адентия развилась к 27 годам. Делались попытки протезирования, но ношение протеза затруднено из-за постоянного эрозирования слизистой оболочки полости рта. Отмечалось периодическое нарушение глотания, поперхивание.

С начала половой жизни отмечалась резкая болезненность при половых контактах, диагностировано сужение влагалища. В возрасте 28 лет родила здоровую девочку (беременность без особенностей, роды в срок, родоразрешение путем кесарева сечения). Две беременности завершились медицинскими абортми.

В 30-летнем возрасте в связи с синдактилией проведена попытка хирургического разделения пальцев кистей, однако состояние кистей после этого ухудшилось.

Консультирована дерматологом однократно в 2002 г. в возрасте 41 года. При обращении 03.09.2002 г. масса — 46 кг, рост — 146 см. При осмотре 03.09.2002 г. кожа всего тела сухая, тонкая, атрофичная. На разгибательных поверхностях конечностей выражен фолликулярный гиперкератоз. На открытых участках тела и на коже подмышечных впадин наблюдаются явления пойкилодермии — пестрый сетчатый рисунок кожи за счет чередования эритемы, пигментации, очагового гиперкератоза и атрофии. На коже живота располагаются множественные мелкие, слабопигментированные пятна коричневатого цвета. На задней поверхности бедер имеются поверхностные эрозии и кровяные корочки. Кожа подошв сухая, тонкая, по краю стоп и в пяточной области имеются единичные эрозии и мелкие трещины, выражено шелушение.

На слизистой оболочке полости рта имеются множественные эрозии.

Ногтевые пластины утолщены, сероватого цвета, с продольной исчерченностью (рис. 13). Ногтевые валики слабо выражены.

На кистях рук II—V пальцы сращены до средних фаланг, фиксированы в положении легкого сгибания, I палец частично приращен к ладони, кончики пальцев заострены, плотные, папиллярные линии сглажены. Волосы густые, слегка вьющиеся. Микростомия, вестибулярные складки зарощены, зубные дуги сглажены, сосочки языка слабо выражены.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит.

Лабораторное обследование и лечение не проводились.

На основании клинической картины заболевания (появление пузырей на коже с рождения, пойкилодермия, поражение слизистых оболочек желудочно-



а



б

Рис. 13. Сращение пальцев до средней фаланги, контрактура кистей (а), дистрофия ногтевых пластин по гипертрофическому типу (б). Синдром Киндлер у больной В.Т., 54 года

Таблица Диагностические критерии синдрома Киндлер

Большие критерии	Малые критерии	Ассоциированные признаки
Акральное образование пузырей с детства	Псевдосиндактилия	Дистрофия ногтевых пластин
Прогрессирующая пойкилодермия	Вовлечение слизистых оболочек: мочеполового тракта, анальной области, пищевода, гортани	Эктропион нижнего века
Атрофия кожи		Ладонно-подошвенная кератодермия
Повышенная фоточувствительность		Псевдоангиом (циркулярные фиброзные перетяжки пальцев вплоть до спонтанной ампутации)
Структурная слабость десен и/или их опухание		Лейкокератоз губ
		Плоскоклеточный рак
		Ангидроз/гипогидроз
		Скелетные аномалии
		Нарушение прорезывания зубов, кариес, периодонтит

кишечного тракта и половых органов, псевдосиндактилия, контрактуры кистей, ониходистрофия, периодонтит) и сходства ее проявлений с таковыми у брата и сестры поставлен диагноз синдром Киндлер.

До настоящего времени изредка при травмах появляются небольшие пузыри, быстро вскрывающиеся с развитием нагноения.

Обсуждение

Данное описание семьи является уникальным и представляет значительный интерес, так как из 10 представителей последнего поколения трое страдают синдромом Киндлер с выраженными клиническими проявлениями и характерными гистологическими данными. Трое умерших братьев также страдали буллезным эпидермолизом, двое из них погибли в первые месяцы жизни.

В 2005 г. I. Fischer и соавт. предложили диагностические клинические критерии для синдрома Киндлер, выделив большие, малые критерии и ассоциированные признаки [15] (таблица). Диагноз считается достоверным при наличии четырех больших критериев. Диагноз вероятен, если присутствуют три больших и два малых критерия. Два больших критерия и два малых критерия или наличие ассоциированных признаков делают диагноз синдром Киндлер возможным, но с меньшей вероятностью.

У представленных пациентов диагноз синдром Киндлер не вызывает сомнения и установлен на основании имеющихся анамнестических, клинических данных, а также с учетом представленных выше диагностических критериев (наличие всех больших и малых критериев, нескольких ассоциированных признаков). Пациентке В. А. проводилось иммуноморфологиче-

ское исследование кожи, по результатам которого диагноз также был подтвержден.

Синдром Киндлер имеет выраженное сходство с дистрофическим буллезным эпидермолизом, наследственной пойкилодермией Ротмунда — Томсона (Rothmund — Thomson), наследственной акрокератотической пойкилодермией Вери (Weary) [16, 17]. Это вызывает необходимость дифференцировать данный синдром от других редких заболеваний.

Основными отличиями от дистрофического буллезного эпидермолиза является прекращение появления множественных пузырей к возрасту 4—5 лет, развитие пойкилодермии, четко не связанной с предшествующими пузырями или эрозиями, повышенная фоточувствительность, отсутствие разреженности волос, у женщин — сужение влагалища, при гистологическом исследовании — явления пойкилодермии [18—21]. Молекулярный скрининг гена коллагена VII типа (*COL7A1*) не показывает признаков патологической мутации у пациентов с синдромом Киндлер.

Синдром Вери наследуется по аутосомно-доминантному типу. Пузыри появляются не сразу после рождения, а в течение первых 6 мес. жизни. Отсутствует фоточувствительность, признаки атрофии кожи слабо выражены [16, 17].

При синдроме Ротмунда — Томсона наряду с фоточувствительностью и генерализованной пойкилодермией развиваются очаги гиперкератоза (чаще на ладонях, подошвах, в области лучезапястных суставов), очаговая или тотальная алопеция, микродонтия, гипогонадизм, микроцефалия [22, 23]. При наследственной пойкилодермии развитию атрофии предшествует образование очагов эритемы красного цвета.

Заключение

Синдром Киндлер является одним из типов врожденного буллезного эпидермолиза, однако в формировании клинической картины основную роль играют прогрессирующая пойкилодермия, атрофия кожи, повышенная фоточувствительность, а также стенозирующие процессы в желудочно-кишечном и урогенитальном тракте. Диа-

гноз синдром Киндлер устанавливается на основании клинических признаков заболевания и верифицирующих исследований (гистологическое, иммуноморфологическое, генетическое). Лечение носит превентивный и симптоматический характер. Пациенты нуждаются в регулярном диспансерном наблюдении, учитывая высокую вероятность развития плоскоклеточного рака кожи. ■

Литература

- Lai-Cheong J.E., McGrath J.A. Kindler syndrome. *Dermatol Clin* 2010; 28 (1): 119—124.
- Lai-Cheong J.E., McGrath J.A. What is Kindler syndrome? *Skinmed* 2011; 9 (3): 145—146.
- Lai-Cheong J.E., Tanaka A., Hawche G. Kindler syndrome: a focal adhesion genodermatosis. *Br J Dermatol* 2008; 160: 233—242.
- Has C. Kindler syndrome. A new bullous dermatosis. *Hautarzt* 2009; 60 (8): 622—626.
- Kotuljica L., Ozanić-Bulić S., Sjerobabski-Masneć I. et al. Photosensitivity skin disorders in childhood. *Coll Antropol* 2010; 34 (Suppl 2): 263—266.
- Suman N., Kaur S., Kaur S., Sarangal V. Kindler's syndrome: A rare case report. *Contemp Clin Dent* 2014; 5 (2): 217—220.
- Sadler E., Klaussegger A., Muss W. et al. Novel KIND1 gene mutation in Kindler syndrome with severe gastrointestinal tract involvement. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1619—1624.
- Siegel H.D., Ashton G.H., Penagos H.G. et al. Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 73 (1): 174—187.
- Larjava H., Plow E.F., Wu C. Kindlins: essential regulators of integrin signalling and cell-matrix adhesion. *EMBO Rep* 2008; 9: 1203—1208.
- Meves A., Stremmel C., Gottschalk K., Fässler R. The kindlin protein family: new members to the club of focal adhesion proteins. *Trends Cell Biol* 2009; 19 (10): 504—513.
- Lai-Cheong J.E., Parsons M., McGrath J.A. The role of kindlins in cell biology and relevance to human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42 (5): 595—603.
- Piccinni E., Di Zeno G., Maurelli R. et al. Induction of senescence pathways in Kindler syndrome primary keratinocytes. *Br J Dermatol* 2011; 168 (5): 1019—1026.
- H.Y., Esser P., Heinemann A. et al. Kindlin-1 and -2 Have Overlapping functions in epithelial cells. *Am J Pathol* 2011; 17 (3): 975—982.
- Lai-Cheong J.E., Ussar S., Arita K. et al. Colocalization of kindlin-1, kindlin-2, and migfilin at keratinocyte focal adhesion and relevance to the pathophysiology of Kindler syndrome. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (9): 2156—2165.
- Fischer I.A., Kazandjieva J., Vassileva S., Dourmishev A. Kindler syndrome: a case report and proposal for clinical diagnostic criteria. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2005; 14 (2): 61—67.
- Yazdanfar A., Hashemi B. Kindler syndrome: report of three cases in a family and a brief review. *Int J Dermatol* 2009; 48 (2): 145—149.
- Anwar M.I., Rashid A., Ghafoor R. et al. Kindler's syndrome: a report of five cases in a family. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24 (10): 763—765.
- Horn H.M., Tidman M.J. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2002; 146 (2): 267—274.
- Ouragini H., Cherif F., Kassab S. et al. Dystrophic epidermolysis bullosa phenotypes in a large consanguineous Tunisian family. *J Dermatol Sci* 2009; 54 (2): 114—120.
- Azrak B., Kaevel K., Hofmann L. et al. Dystrophic epidermolysis bullosa: oral findings and problems. *Spec Care Dentist* 2006; 26 (3): 111—115.
- Krishna C.V., Parmar N.V., Has C. Kindler syndrome with severe mucosal involvement in childhood. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39 (3): 340—343.
- Larizza L., Roversi G., Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 29; 5: 2.
- Manavi S., Mahajan V.K. Rothmund-Thomson syndrome. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5 (4): 518—519.

об авторах:

В.И. Альбанова — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
В.А. Смольяникова — д.м.н., старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, профессор кафедры кожных и венерических болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва
В.А. Гольченко — ординатор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье