

**ЭКТОДЕРМАЛЬНАЯ АНГИДРОТИЧЕСКАЯ ДИСПАЗИЯ
(СИНДРОМ КРИСТА-СИМЕНСА-ТУРЕНА)**

**ANHIDROTİK EKTODERMAL DISPLAZI (KRIST-SIMENS-TUREN
SINDROMI)**

**ECTODERMAL ANHYDROTIC DYSPLASIA (CHRIST-SIEMENS-
TOURAINÉ SYNDROME)**

Аюпова Шахноза Тохиржон кизи

Ташкентский государственный стоматологический институт
Ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии

Аннотация. Эктодермальная ангидротическая дисплазия (ЭАД), также известная как синдром Криста-Сименса-Турена, является редким наследственным заболеванием, характеризующимся нарушением развития структур эктодермального происхождения. В данной статье представлен обзор современных научных данных об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и методах лечения ЭАД. Проведен анализ генетических и молекулярных механизмов, лежащих в основе развития заболевания. Описаны основные клинические признаки ЭАД, такие как гипопили ангидроз, гипотрихоз и гиподонтия.

Ключевые слова: эктодермальная дисплазия, ангидроз, гипотрихоз, гиподонтия, ген EDA, X-сцепленное наследование

Annotatsiya. Ektodermal anhidrotik displazi (EAD), shuningdek, Krist-Simens-Turen sindromi sifatida ham tanilgan, kamdan-kam uchraydigan irsiy kasallik bo'lib, ektodermal kelib chiqish tuzilmalarining rivojlanishining buzilishi bilan tavsiflanadi. Ushbu maqolada EAD etiologiyasi, patogenezi, klinik ko'rinishlari, diagnostikasi va davolash usullari bo'yicha zamonaviy ilmiy ma'lumotlar haqida umumiy ma'lumot berilgan. Kasallikning rivojlanishiga asos bo'lgan genetik va molekulyar mexanizmlarning tahlili o'tkazildi. EADning asosiy klinik belgilari, masalan, gipo - yoki anhidroz, gipotrikoz va gipodontiya tasvirlangan.

Kalit so'zlar: ektodermal displazi, anhidroz, gipotrikoz, gipodontiya, eda geni, x bilan bog'liq meros

Abstract. Ectodermal anhydrotic dysplasia (EAD), also known as Christ-Siemens-Touraine syndrome, is a rare hereditary disease characterized by impaired development of structures of ectodermal origin. This article provides an overview of current scientific data on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of ED. The analysis of the genetic and molecular mechanisms underlying the development of the disease has been carried out. The main clinical signs of ED are described, such as hypo- or anhidrosis, hypotrichosis and hypodontia.

Keywords: ectodermal dysplasia, anhidrosis, hypotrichosis, hypodontia, EDA gene, X-linked inheritance

ВВЕДЕНИЕ

Эктодермальная ангидротическая дисплазия (ЭАД), или синдром Криста-Сименса-Турена, представляет собой редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением развития структур, происходящих из эктодермы [1]. Частота встречаемости ЭАД оценивается как 1 на 100 000 новорожденных [2]. Заболевание имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования и возникает в результате мутаций в гене EDA, кодирующем белок эктодисплазин-А [3].

Клинические проявления ЭАД обусловлены дефектами развития производных эктодермы и включают нарушение потоотделения (ангидроз или гипогидроз), недоразвитие волос (гипотрихоз) и зубов (гиподонтия или адентия), характерные черты лица [4]. Пациенты подвержены повышенному риску гипертермии вследствие нарушения терморегуляции, а также воспалительных заболеваний дыхательных путей, связанных со снижением функции бокаловидных клеток [5].

Диагностика ЭАД основывается на данных клинического осмотра, генеалогического анализа и выявлении характерных признаков при стоматологическом и рентгенологическом исследовании. Важную роль играют молекулярно-генетические методы, позволяющие подтвердить диагноз [6].

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для написания обзора был проведен поиск научных публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar по ключевым словам: эктодермальная дисплазия, ангидротическая эктодермальная дисплазия, синдром Криста-Сименса-Турена, ген EDA. Из полученных результатов были отобраны публикации, содержащие информацию об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении ЭАД. Предпочтение отдавалось обзорным статьям, метаанализам и клиническим рекомендациям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЭАД является наследственным заболеванием с X-сцепленным рецессивным типом наследования [7]. В большинстве случаев развитие ЭАД обусловлено мутациями в гене EDA, расположенном на длинном плече X-хромосомы (локус Xq12-q13.1) [8]. Ген EDA кодирует трансмембранный белок эктодисплазин-А, относящийся к семейству факторов некроза опухоли [9]. Эктодисплазин-А играет ключевую роль в эмбриональном развитии эктодермальных структур, таких как потовые железы, волосные фолликулы, зубы [10].

Мутации в гене EDA приводят к нарушению структуры и функции белка эктодисплазина-А [11]. Вследствие этого нарушаются сигнальные пути, регулирующие морфогенез эктодермальных производных [12]. В частности, дефектный эктодисплазин-А не способен активировать рецептор EDAR, что приводит к апоптозу эктодермальных клеток и недоразвитию соответствующих структур [13].

Помимо X-сцепленной формы, обусловленной мутациями гена EDA, описаны более редкие аутосомно-рецессивные и аутосомно-доминантные формы ЭАД, связанные с мутациями генов EDAR, EDARADD и WNT10A [14,15]. Продукты этих генов также вовлечены в сигнальные каскады, регулирующие развитие эктодермы [16].

Таким образом, ЭАД является генетически гетерогенным заболеванием, в основе которого лежат мутации генов, контролирующих морфогенез эктодермальных структур в эмбриональном периоде.

Клинические проявления ЭАД обусловлены недоразвитием структур эктодермального происхождения и включают изменения кожи, волос, ногтей, зубов и потовых желез [4].

Нарушение функции потовых желез является кардинальным признаком ЭАД и проявляется ангидрозом (отсутствием потоотделения) или гипогидрозом (снижением потоотделения). Оно обусловлено аплазией или гипоплазией эккринных потовых желез и приводит к нарушению терморегуляции. Пациенты с ЭАД плохо переносят жару и физические нагрузки, у них часто развивается гипертермия.

Изменения волос (гипотрихоз) характеризуются истончением, обесцвечиванием и редукцией волосяного покрова на волосистой части головы, бровях, ресницах, в подмышечных впадинах и на лобке. Волосы могут быть светлыми, хрупкими, ломкими. У некоторых пациентов отмечается полное отсутствие волос (алопеция).

Дистрофия ногтей при ЭАД проявляется их истончением, повышенной ломкостью, медленным ростом. Ногтевые пластинки могут иметь продольную исчерченность, точечные вдавления.

Патология зубов является важным диагностическим признаком ЭАД. Характерны гиподонтия (уменьшение количества зубов) и адентия (полное отсутствие зубов), микродонтия (уменьшение размеров зубов), конусовидная форма резцов и клыков. Зубы могут иметь дефекты эмали, быть склонными к кариесу. Нередко отмечается задержка прорезывания зубов.

Изменения кожи при ЭАД носят неспецифический характер и включают сухость, шелушение, фолликулярный гиперкератоз. Могут наблюдаться участки гиперпигментации и депигментации, экзематозные высыпания.

Диагноз ЭАД основывается на клинических данных, результатах генеалогического анализа и специальных методов исследования [6].

При клиническом обследовании оценивается характер и степень выраженности изменений кожи, волос, ногтей, зубов, потоотделения. Проводится тщательный сбор анамнеза, включая сведения о наличии подобных проявлений у родственников пациента [5].

Ключевое значение имеет стоматологическое обследование, позволяющее выявить аномалии зубов, характерные для ЭАД [6]. Проводится осмотр полости рта, зубная формула, ортопантомография [7].

Лечение ЭАД направлено на коррекцию симптомов, профилактику осложнений и улучшение качества жизни пациентов [9]. Применяется

комплексный мультидисциплинарный подход с участием педиатров, дерматологов, стоматологов, оториноларингологов, генетиков.

Терапия нарушений потоотделения заключается в организации правильного температурного режима, использовании увлажняющих и охлаждающих средств. В тяжелых случаях возможно применение системных антихолинергических препаратов.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ

ЭАД представляет собой орфанное наследственное заболевание с полиорганными проявлениями, обусловленными дефектами развития эктодермы и ее производных. Несмотря на редкость патологии, она вызывает значительное снижение качества жизни пациентов и требует мультидисциплинарного подхода к ведению [14].

За последние годы достигнут значительный прогресс в изучении молекулярных основ ЭАД. Идентифицированы гены, ответственные за развитие X-сцепленной и аутосомных форм заболевания. Показано, что продукты этих генов (EDA, EDAR, EDARADD, WNT10A) участвуют в единой сигнальной системе, контролирующей эктодермально-мезенхимальные взаимодействия [15]. Выяснение генетических причин ЭАД открывает перспективы для разработки патогенетической терапии, в частности генной инженерии.

Ключевым моментом в диагностике ЭАД является выявление типичных стоматологических нарушений, которые имеются у большинства пациентов. Такие признаки, как множественная адентия, конусовидные зубы, служат основанием для углубленного обследования пациента с привлечением других специалистов. Существенную помощь в диагностике оказывают методы ДНК-анализа, позволяющие обнаружить патогенные варианты в генах-кандидатах.

Ведение пациентов с ЭАД сопряжено с рядом проблем, связанных с необходимостью коррекции косметических дефектов, профилактики инфекционных осложнений, организации комфортного температурного режима. Эти аспекты требуют участия различных специалистов и тесного сотрудничества с семьей пациента. Многие методы лечения ЭАД (протезирование зубов, трансплантация волос) относятся к высокотехнологичной помощи и не всегда доступны пациентам.

Таким образом, ЭАД остается сложной междисциплинарной проблемой, требующей усилий медицинского сообщества и поддержки со стороны органов здравоохранения. Достижения в области изучения патогенеза заболевания создают предпосылки для разработки новых методов диагностики и лечения. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки их эффективности и безопасности.

ВЫВОДЫ

ЭАД является редким наследственным заболеванием с полиорганными проявлениями, обусловленными нарушением развития эктодермальных структур. В большинстве случаев ЭАД имеет X-сцепленное рецессивное наследование и вызывается мутациями в гене EDA. Патогенез заболевания связан с дефектами сигнальных путей, регулирующих эктодермально-мезенхимальные взаимодействия. Ключевыми клиническими признаками ЭАД являются гипо- или ангидроз, гипотрихоз и олиго- или адентия. Характерны дистрофия ногтей, периорбитальная гиперпигментация, склонность к гипертермии.

Диагностика ЭАД основывается на клинико-генеалогических данных, результатах осмотра, рентгенологических и гистологических методов. Важную роль играет ДНК-диагностика для выявления мутаций в причинных генах. Лечение ЭАД носит симптоматический и паллиативный характер. Применяется мультидисциплинарный подход, включающий уход за кожей и ее придатками, стоматологическую помощь, профилактику и лечение инфекционных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pinheiro M., Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet.* 1994; 53(2): 153-162.
2. Wright J.T., Grange D.K., Fete M. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. 2003 Apr 28 [Updated 2017 Jun 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
3. Kere J., Srivastava A.K., Montonen O., et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet.* 1996; 13(4): 409-416.

4. Itin P.H. Ectodermal dysplasia: thoughts and practical concepts concerning disease classification - the role of functional pathways in the molecular genetic diagnosis. *Dermatology*. 2013; 226(2): 111-114.
5. Dietz J., Kaercher T., Schneider A.T., et al. Early respiratory and ocular involvement in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(8): 1023-1031.
6. Wohlfart S., Hammersen J., Schneider H. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: a systematic review of clinical features and diagnostic scoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35(5): 1017-1030.
7. Schneider H., Hammersen J., Preisler-Adams S., et al. Sweating ability and genotype in individuals with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet*. 2011; 48(6): 426-432.
8. Kere J., Srivastava A.K., Montonen O., et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet*. 1996; 13(4): 409-416.
9. Mikkola M.L. Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(9): 2031-2036.
10. Cui C.Y., Schlessinger D. EDA signaling and skin appendage development. *Cell Cycle*. 2006; 5(21): 2477-2483.
11. Vincent M.C., Biancalana V., Ginisty D., et al. Mutational spectrum of the ED1 gene in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur J Hum Genet*. 2001; 9(5): 355-363.
12. Mikkola M.L., Thesleff I. Ectodysplasin signaling in development. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003; 14(3-4): 211-224.
13. Sadier A., Viriot L., Pantalacci S., et al. The ectodysplasin pathway: from diseases to adaptations. *Trends Genet*. 2014; 30(1): 24-31.
14. Chassaing N., Bourthoumieu S., Cossee M., et al. Mutations in EDAR account for one-quarter of non-ED1-related hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Hum Mutat*. 2006; 27(3): 255-259.
15. Cluzeau C., Hadj-Rabia S., Jambou M., et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat*. 2011; 32(1): 70-72.
16. Bal E., Baala L., Cluzeau C., et al. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus. *Hum Mutat*. 2007; 28(7): 703-709.