

ЭКТОДЕРМАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

ECTODERMAL DYSPLASIA. SYSTEMATIC REVIEW

**A. Ponomarev
S. Igitalev
S. Butsan
V. Lebedev
A. Polyakov
T. Milovidova**

Summary. Ectodermal dysplasia (ED) is an extensive group of syndromes that are heterogeneous in clinical manifestations and genetic aspects and are characterized by abnormalities in structures of ectodermal origin. This article presents a clinical and radiological review of the hypohidrotic form of ectodermal dysplasia, as well as describes approaches to dental rehabilitation of these patients. The important role of the dentist in the identification and management of patients with ED is shown.

Keywords: ectodermal dysplasia, hypohidrotic, anhidrotic, Christ-Siemens-Touraine syndrome, Klouston syndrome.

Пономарев Артемий Эрнестович

Врач челюстно-лицевой хирург, Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава России
ponomarev_100@list.ru

Йигиталиев Шухрат Нуманович

К.м.н., врач челюстно-лицевой хирург, Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава России

Буцан Сергей Борисович

К.м.н., врач челюстно-лицевой хирург, Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава России

Лебедев Валентин Витальевич

Врач челюстно-лицевой хирург, Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава России

Поляков Александр Владимирович

Д.б.н., профессор, Член-корреспондент РАН, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова

Миловидова Татьяна Борисовна

Н.с., Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова

Аннотация. Эктодермальные дисплазии (ЭД) представляют собой обширную группу синдромов, неоднородных по клиническим проявлениям и генетическим аспектам и характеризующихся аномалиями в структурах эктодермального происхождения. В настоящей статье представлен клинико-рентгенологический обзор гипогидротической формы эктодермальной дисплазии, а также описаны подходы к стоматологической реабилитации данных больных. Показана важная роль стоматолога в идентификации и ведении пациентов с ЭД.

Ключевые слова: эктодермальная дисплазия, гипогидротическая, ангидротическая, синдром Криста-Сименса-Турена, синдром Клоустона.

Введение

Терминология и классификация

Термин «эктодермальная дисплазия» (ЭД) объединяет в себе группу наследственных заболеваний, характеризующихся структурными и функциональными аномалиями тканей, происходящих из эктодермы [1]. Впервые определение и классификация эктодермальных дисплазий были предложены Freire Maia (1971;1977) [2, 3]. Авторы выделяют две группы. К группе А относятся нозологии с дефектами как минимум в двух следующих «классических» структурах: волосы, зубы,

ногти и потовые железы, с пороками развития и другими дефектами или без них. К группе В относятся нозологии с дефектами только в одной из четырех вышеупомянутых структур. Состояние, характеризующее только эктодермальными признаками, называется «чистой» ЭД. Если патологический процесс сочетает в себе эктодермальные признаки и пороки развития, это называется синдромальной ЭД. Однако позднее была предложена другая классификация, в основу которой легли знания о молекулярно-генетических механизмах и биологических функциях белков, участвующих в развитии ЭД. Manuela Priolo (2001) и Carmelo Laganà (2009) выделили две группы ЭД [4, 5]. К первой группе они отнесли «чи-

стве» ЭД, возникающие в результате дефектов регуляции развития или эпителиально-мезенхимального взаимодействия. Например, X-сцепленная гипогидротическая эктодермальная дисплазия 1 (OMIM 305100). Ко второй группе относятся нозологии, причиной которых являются дефекты в структурных белках цитоскелета. Например, эктодермальная дисплазия 2, тип Клоустона (OMIM 129500). Для ЭД описаны все известные типы наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный.

Клинические примеры наиболее распространенной ЭД:

На сегодняшний день описано более 150 различных ЭД с известной молекулярной причиной. Две наиболее распространенные формы — гипогидротическая ЭД и гидротическая ЭД. Распространенность всех типов ЭД составляет 21.9 на 100000 новорожденных. Гипогидротическая форма является наиболее распространенной и составляет 90% всех эктодермальных дисплазий [6].

Гипогидротическая эктодермальная дисплазия (ГЭД) (синдром Криста-Сименса-Турена) — 90%

Наиболее частой формой ЭД является гипогидротическая эктодермальная дисплазия (ГЭД), характеризующаяся триадой признаков: 1) гипотрихоз (или атрихоз); 2) гиподонтия (анодонтия); 3) гипогидроз (или ангидроз), который может сопровождаться угрожающей жизни гипертермией [7]. Термин «гипогидротическая» ЭД предпочтительнее «ангидротической» ЭД, так как обычно нет полного отсутствия потовых желез [8]. Ранее было показано, что мутации в четырех генах (EDA, EDAR, EDARADD и WNT10A) ответственны за приблизительно 90% случаев ГЭД [9]. Гипогидротическая эктодермальная дисплазия характеризуется такими фенотипическими особенностями лица как выступающий вперед лобные бугры, редкие, тонкие, зачастую отсутствующие брови и волосы, редкие дистрофичные ресницы. Пигментация волос часто отсутствует. Имеется частичная или полная адентия. Слизистые оболочки сухие, кожа мягкая, сухая, с мелкими складками, морщинки под глазами, характерная периорбитальная гиперпигментация, большие выступающие уши, выпяченные утолщенные губы, седловидная переносица и гипоплазия челюстей. Заболевание существует с рождения или развивается в течение первого года жизни. При гистологическом исследовании биоптата кожи отмечается атрофия эпидермиса, потовые железы не обнаруживаются или определяются их рудименты, может встречаться гипоплазия волосяных фолликулов и сальных желез [10]. Аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы встречаются в равной степени у представителей обоих полов. В случае X-сцепленной формы, у носителей женского пола заболевание может протекать бессимптомно или в более

легкой форме: при осмотре возможно выявить олигодонтию, деформацию резцов по типу конической формы, гипотрихоз, умеренный гипогидроз и трудности в грудном вскармливании вследствие порока развития грудных желез [11, 12]. Аллельным (гомогенным) вариантом X-ГЭД является селективная агенезия зубов с X-сцепленным доминантным типом наследования, основным клиническим признаком которой является олиго- или гиподонтия.

На X-сцепленную форму ГЭД (X-ГЭД, синдром Криста-Сименса-Турена) приходится до 95% всех случаев ГЭД [13]. Распространенность X-ГЭД составляет 1 на 17 000 новорожденных [14]. Причиной развития X-ГЭД являются различные мутации гена EDA, расположенного на длинном плече X-хромосомы (Xq12-q13.1) и кодирующем трансмембранный белок, эктодисплазин-А, экспрессирующийся в кератиноцитах, волосяных фолликулах и потовых железах и играющий ключевую роль в эпителиально-мезенхимальной передаче сигнала [15]. Ген EDA (MN_001399.4) состоит из 8 экзонов. В настоящее время описано более 330 мутаций в этом гене, включая крупные делеции и инсерции. Основной тип мутаций — точковые (миссенс и нонсенс варианты). На их долю по данным базы данных HGMD® Professional версия 2019.3 приходится около 55%. На долю небольших делеций и инсерций, а также мутаций сайта сплайсинга приходится около 25% и 9% соответственно от всех мутаций гена EDA. На долю крупных делеций и инсерций выпадает 11% всех мутаций гена EDA.

В настоящее время доступны как прямая так и косвенная ДНК-диагностика X-ГЭД, заключающаяся в поиске мутаций в гене EDA методом прямого автоматического секвенирования и анализе сцепления высокоплиморфных генетических маркеров, расположенных в локусе гена EDA методом полиморфизма длин амплификационных фрагментов. Однако в некоторых случаях данных методов бывает недостаточно для выявления мутации или для определения носительства мутантного гена у женщин. Так, например, у матерей, для сыновей которых была выявлена делеция/дупликация всего гена EDA или его части, невозможно с помощью секвенирования определить носительство мутации вследствие наличия второй интактной X-хромосомы. В этом случае показано определения числа копий гена EDA методом количественной мультиплексной лигазной реакции. В случае установленной молекулярной причины X-ГЭД в отягощенных семьях возможно проведение дородовой диагностики для прогноза потомства.

Гидротическая ЭД (синдром Клоустона) — 10% от всех ЭД

Синдром Клоустона — крайне редкое наследственное заболевание, основными признаками которого явля-



Рис. 1. Фото в фас

ются дистрофия ногтей и гипотрихоз различной степени выраженности. Ногти гипопластичны и деформированы с повышенной восприимчивостью к паронихиальным инфекциям. Дефекты волос варьируют от ломкости и медленной скорости роста до полной алопеции. Отмечается умеренный или тяжелый пальмоплантарный гиперкератоз и лейкоплакия в полости рта вследствие редуцированной десквамации кератиноцитов. У пациентов повышена склонность к кариесу, наблюдается гиперпигментация в области суставов. Функция потовых и сальных желез не нарушена. При гистологическом исследовании биоптата кожи регистрируют незначительную атрофию эпидермиса, гиперкератоз, отсутствие или недоразвитость волосяных фолликулов, потовые железы определяются в нормальных количествах [10]. Аллельным (гомогенным) вариантом синдрома Клоустона является тугоухость с аутосомно-доминантным (тип 3В) или аутосомно-рецессивным (тип 1В) типом наследования, основным клиническим проявлением которой является двусторонняя потеря слуха и вестибулярная дисфункция (у некоторых пациентов).

Причиной развития синдрома Клоустона являются различные мутации гена GJB6, расположенного на длинном плече хромосомы 13 (13q12.11) и кодирующего белок щелевого контакта коннексин-30, экспрессирующийся в головном мозге, улитке и эпителии и играющий ключевую роль в пролиферации и дифференцировке клеток [16]. Ген GJB6 состоит из 3 экзонов, первый и второй экзоны являются некодирующими. В настоящее время в гене GJB6 описано 34 мутации. Однако на долю патогенных вариантов, приводящих к синдрому Клоустона, приходится всего 20,5% и все они представлены мис-

сенс-вариантами. Остальные 79,5% мутаций, включая крупные делеции, описаны при тугоухости. В настоящее время доступна прямая ДНК-диагностика синдрома Клоустона, заключающаяся в поиске мутаций в гене GJB6 методом прямого автоматического секвенирования. В случае установленной молекулярной причины синдрома Клоустона в отягощенных семьях возможно проведение дородовой диагностики для прогноза потомства.

Материалы и методы

На базе отделения челюстно-лицевой хирургии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» г. Москва Минздрава России находились на лечении и реабилитации 10 пациентов в период с 2014–2019 г. 8 мужчин и 2 женщины, возрастом от 19–28 лет.

Все пациенты с подтвержденным диагнозом: «Эктодермальная дисплазия (гипогидротическая форма), с частичной или полной адентией верхней и нижней челюстей. Недоразвитием верхней и нижней челюстей» (МКБ X: Q82.4, K00.0, K07.0).

На основании клинических, рентгенологических и компьютерных методов (3D-цефалометрия) исследования проведен сравнительный анализ пациентов с ЭД.

У пациентов с гипогидротической формой ЭД характеризуются триадой симптомов: гипотрихоз (или атрихоз), гиподонтия (анодонтия) и гипогидроз (или ангидроз), который может сопровождаться угрожающей жизни гипертермией (при определенных погодных ус-

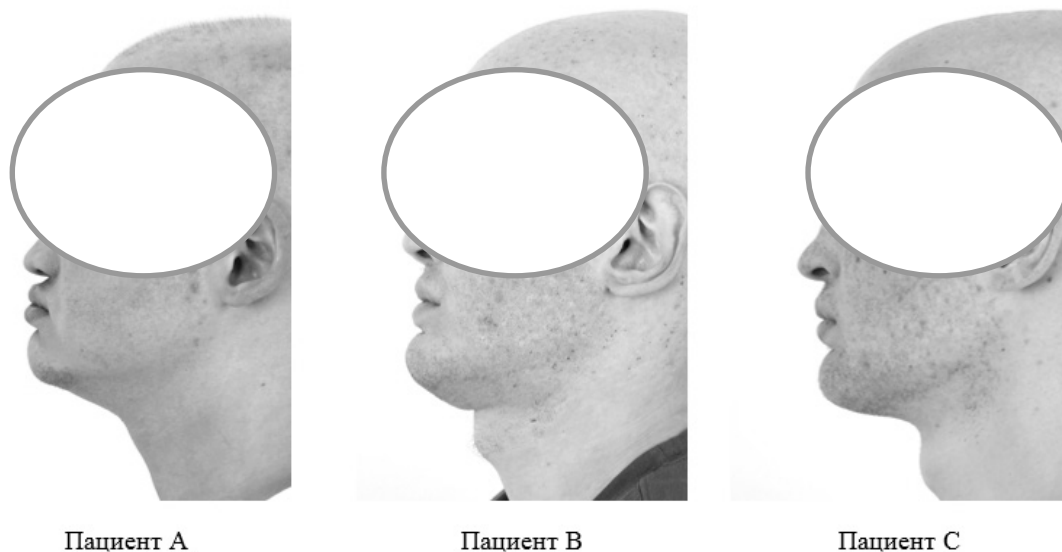


Рис. 2. Фото в профиль



Рис. 3. Фото полости рта

ловиях). Отмечаются ломкие, пушистые волосы на голове, гиперкератоз выражен незначительно, недоразвитые волосяных фолликулы в надбровных областях (волосы редкие). Все пациенты очень схожи между собой.

В профиль отмечается верхнечелюстная и нижнечелюстная гипоплазия, нижнечелюстная прогнатия, также соотношение челюстей по II и III классу Энгля, как сагитальной, так и во фронтальной плоскостях, снижением высоты прикуса, выраженная подбородочная складка, подбородок выступает вперед и вверх — данные признаки можно сравнить со старческими проявлениями челюстно — лицевой области.

В полости рта наиболее явным признаком является первичная олигодонтия, отсутствие 6 и более зубов включая 3-и моляры.

У всех пациентов отмечается отсутствие, клыков, премоляров и третьих моляров на верхней челюсти, аномальное расположение центральных резцов отмечается у двух пациентов, аномальная форма центрального и латерального резца у трех пациентов, наличие временных зубов на верхней и нижней челюсти у трех пациентов. Отсутствие резцов, клыков и первых премоляров у двух пациентов, отсутствие резцов и первых премоляров у одного пациента.

Таблица 1. Количество временных и постоянных зубов

№ Пациента	Количество временных зубов на верхней челюсти	Количество временных зубов на нижней челюсти	Общее количество временных зубов	Количество постоянных зубов на верхней челюсти	Количество постоянных зубов на нижней челюсти	Общее количество постоянных зубов
1	0	0	0	4	1	5
2	1	4	5	2	2	4
3	0	0	0	3	0	3
4	6	3	9	3	2	5
5	0	0	0	10	6	16
6	1	0	1	8	8	16
7	4	1	5	4	7	11
8	4	0	4	4	2	6
9	0	0	0	2	0	2
10	0	0	0	1	2	3
11	3	2	5	2	2	4



Рис. 4. Скрин-карточка компьютерной томографии

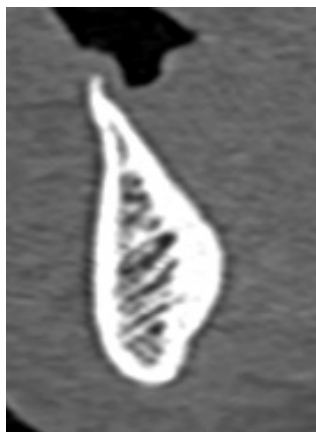


Рис. 5. Фронтальный срез мскт

Таблица 2. Показатели плотности в единицах Хаунсфилда

№ Пациента	Минимальное значение плотности (hu)	Максимальное значение плотности (hu)	Среднее значение плотности (hu)
1	193	1802	1609
2	201	1770	1569
3	230	1820	1590
4	200	1678	1478
5	198	1700	1502
6	201	1750	1549
7	202	1688	1486
8	200	1670	1470
9	199	1710	1511
10	196	1680	1484
11	204	1655	1451

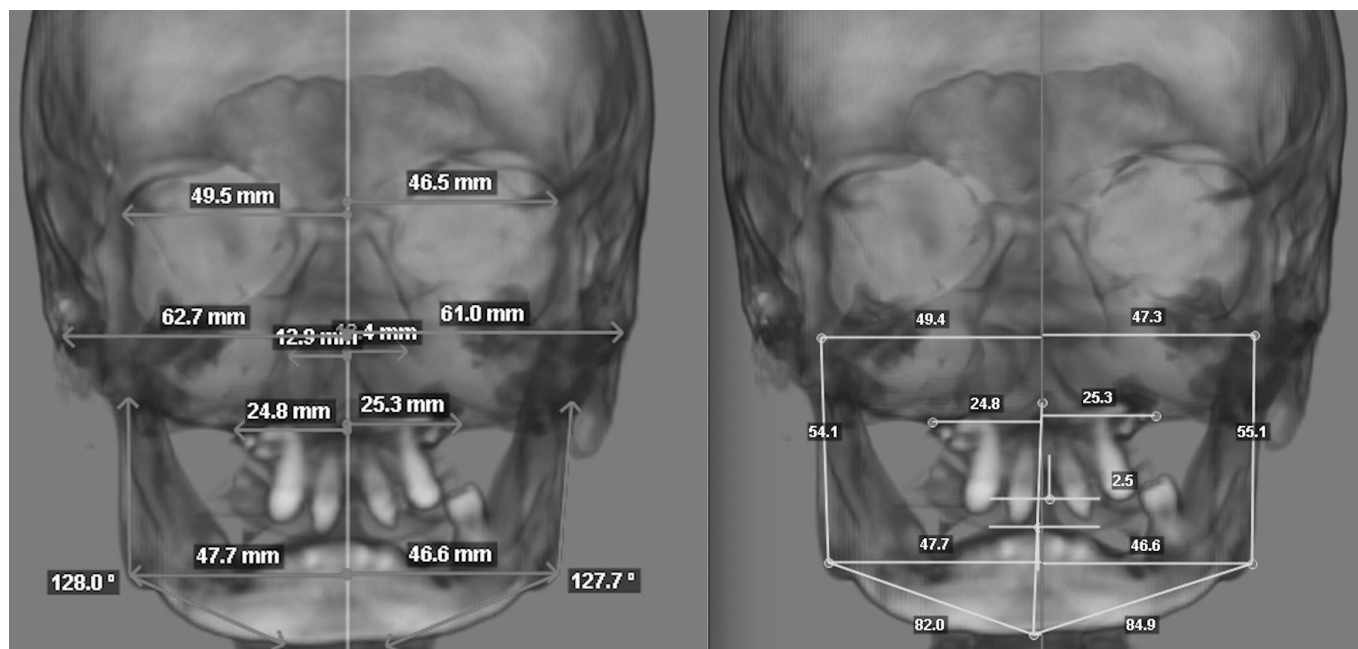


Рис. 6. 3D цефалометрическое исследование

Эмаль также может быть дефектной. Наблюдается широкая срединная диастема.

По данным рентгенологического и компьютерного исследования отмечается гипоплазированная костная ткань на верхней и нижней челюсти в зонах отсутствующих зубов, альвеолярный гребень на верхней и нижней челюсти характерной заостренной формы.

Исследуя биотип костной ткани на основании компьютерной томографии, определяют минимальное и максимальное значение плотности биологической ткани в единицах по шкале Хаунсфилда (согласно программе «Amira 3D Reconstruction»).

Среднее значение плотности костной ткани у всех трех пациентов соответствует типу — D1 (при норме плотных структур равной от 1455 HU).

На основании проведенного 3D цефалометрического анализа челюстно-лицевой области у пациентов с гипогидротической формой ЭД отмечается (пример исследования одного из пациентов):

Скелетные параметры

Межапикальный угол (<ANB) -5.4 deg, что соответствует соотношению челюстей по скелетному 3 классу.

Таблица 3. Этапы реабилитации пациентов

№ Пациента	Удаление не состоятельных зубов	Костная пластика (Аугментация)	Синуслифтинг	Дентальная имплантация/ количество	Ортогнатическая хирургия	Протезирование с опорой на дентальные имплантаты
1	-	+	+	+/8	0	0
2	+	+	+	+/8	0	0
3	+	+	+	+/12	-	+
4	+	+	+	+/9	-	+
5	-	+	+	+/8	+	+
6	+	+	+	+/10	+	0
7	+	+	+	+/10	0	0
8	+	+	+	+/7	-	+
9	-	+	+	+/12	-	+
10	-	+	+	+/12	-	+
11	+	+	+	+/12	-	+

«-»- не проводилось; «+»-проводилось; «0»-планируется

Положение головок и углов нижней челюсти

Mandibular Angle Position - Gonion to Anterior Facial Plane, R (mm)	60,6	69,0	7,0	-1,2
Mandibular Angle Position - Gonion to Anterior Facial Plane, L (mm)	62,0	69,0	7,0	-1,0
Mandibular Angle Position - Gonion to Superior Facial Plane, R (mm)	84,2	82,0	7,0	0,3
Mandibular Angle Position - Gonion to Superior Facial Plane, L (mm)	84,3	82,0	7,0	0,3
Gonion to Midsagittal plane, R (mm)	-47,7	45,0	3,0	-0,8
Gonion to Midsagittal plane, L (mm)	46,6	45,0	3,0	0,5
Gonial Width (mm)	94,4	90,0	7,0	0,6
Condyle Position - Condlyion to Superior Facial Plane, R (mm)	33,2	25,0	5,0	1,6
Condyle Position - Condlyion to Superior Facial Plane, L (mm)	32,7	25,0	5,0	1,5
Condyle Position - Condlyion to Anterior Facial Plane, R (mm)	78,8	80,0	5,0	-0,2
Condyle Position - Condlyion to Anterior Facial Plane, L (mm)	81,5	80,0	5,0	0,3
Condilyion to Midsagittal plane, R (mm)	-49,4	49,0	3,0	0,1
Condlyion to Midsagittal plane, L (mm)	47,3	49,0	3,0	-0,6
Condlyion Width (mm)	96,7	98,0	7,0	-0,2

Рис. 7. Показатели 3D цефалометрического исследования (продолжение на стр. 201)

Угловые параметры

Palatal Plane PNS-ANS (°)	3,1	3,0	3,0	-0,1
Occlusal Plane (°)	11,2	8,0	3,0	1,1
Mandibular Plane, R (°)	13,7	21,0	3,0	-2,4
Mandibular Plane, L (°)	13,3	21,0	3,0	-2,6
SNA (°)	78,2	82,0	3,0	-1,3
SNB (°)	84,8	80,0	3,0	1,6
ANB (deg)	-6,7	2,0	2,0	-4,4
Wits Apprsl, (mm)		-0,4	2,5	0,2
Beta Angle (deg)	43,7	31,0	4,0	3,2
Ar-Go-Me (R)(deg)	128,0	130,0	5,0	-0,4
Ar-Go-Me (L) (deg)	127,7	130,0	5,0	-0,5
Interincisal angle (U1-L1) (R)		130,0	8,0	-16,3
Interincisal angle (U1-L1) (L)		130,0	8,0	-16,3
U1-Palatal Plane (deg) (R)	112,7	110,0	5,0	0,5
U1- Palatal Plane (deg) (L)	113,8	110,0	5,0	0,8
L1-MP (deg) (R)		95,0	5,0	-19,0
L1-MP (deg) (L)		95,0	5,0	-19,0

Линейные параметры

Sna-Snp (mm)	47,4	56,1	4,3	-2,0
A-Snp (mm)	45,0	51,0	3,5	-1,7
Go-Me,R (mm)	82,0	86,0	5,0	-0,8
Go-Me,L (mm)	84,9	86,0	5,0	-0,2
Co-Go,R (mm)	54,1	66,0	3,9	-3,1
Co-Go,L (mm)	55,1	66,0	3,9	-2,8
N-S (mm)	72,8	71,0	3,0	0,6
N-Me (Total facial height) (mm)	100,3	118,0	6,0	-3,0
(H)Zy-Zy (mm)	123,8	130,0	6,0	-1,0
(H)N-Me\ (H)Zy-Zy (%)	81,0	91,0	6,0	-1,7

Положение верхней челюсти

(H) Maxillary position at A point (AP) (mm)	-1,5	0,0	2,0	-0,8
(H) Maxillary position at A point (vertically) (mm)	53,7	54,0	3,0	-0,1
(H) Maxillary position at A point (sagittally) (mm)	0,7	0,0	0,0	0,7
Maxillary Width (J-J) (mm)	50,2	62,0	3,0	-3,9
Maxillary Cant (J-J) (mm)	1,5	0,0	0,0	1,5

Положение нижней челюсти

(H) Mandibular position at Pg (AP) (mm)	9,9	0,0	2,0	5,0
(H) Mandibular position at Pg (vertically) (mm)	95,8	100,0	6,0	-0,7
(H) Mandibular position at Pg (sagittally) (mm)	-1,4	0,0	0,0	-1,4

Рис. 7 (продолжение). Показатели 3D цефалометрического исследования

Угол Beta равен 45.1 deg — соответствует 3 скелетному классу.

Параметр APDI, характеризующий дисплазию развития челюстей в сагиттальном направлении, равен 100.9 deg при $N = 81.4 \pm 5$ deg, что указывает на наличие скелетного 3 класса.

Размер и положение верхней челюсти

Размер основания верхней челюсти (PNS-ANS) по сагиттали ниже нормы.

Сужение основания верхней (J-J) челюсти в трансверзальной плоскости — справа расстояние до срединной плоскости составляет 24,8 мм, слева — 25,3 мм. $N = 31.0 \pm 1.5$. Заднее положение верхней челюсти в сагиттальной плоскости относительно переднего основания черепа ($\angle SNA = 78,2$ deg, $N = 82 \pm 3$) и нормальное положение.

Размер и положение нижней челюсти

Размеры тела нижней челюсти по сагиттали (Go-Me) увеличены: справа — 92.8 мм, слева — 94.4 мм. ($N = 86.0 \pm 5$).

Длина тела нижней челюсти справа на 1.6 мм меньше, чем слева. Ветвь справа на 4.8 мм больше, чем слева. Гониальный угол ($\angle Ar\Go\Me$) уменьшен: справа 115.1 deg и слева 118.0 deg. Справа угол на 2.9 deg меньше, чем слева. Прогнатия нижней челюсти в сагиттальной плоскости относительно переднего основания черепа — $\angle SNB$ равен 88.0 deg при норме 80.0 ± 3 deg. Прогнатия нижней челюсти относительно передней лицевой референтной плоскости.

У всех обследуемых пациентов по данным проведенного 3d цефалометрического исследования отмечается:

- ◆ скелетный 3 класс;
- ◆ горизонтальный тип роста;
- ◆ уменьшение размера основания верхней челюсти;
- ◆ уменьшение размера ветвей нижней челюсти; -антеинклинация нижней челюсти в вертикальной плоскости.

Ведение пациентов с ЭД

Первичная диагностика ЭД в детском возрасте

Чтобы установить степень заболевания у пациента с диагнозом гипогидротическая или гидротическая эктодермальная дисплазия, рекомендуются следующие оценки:

- ◆ Первоначальная оценка развивающегося зубного ряда обычно выполняется путем пальпации зубных альвеол младенцев, чтобы определить, присутствуют ли развивающиеся зубные зачатки (которые проявляются в виде выпуклостей в альвеоле).
- ◆ Стоматологические рентгенограммы для определения степени гиподонтии и гипоплазии верхней и нижней челюсти
- ◆ Проведение генетического исследования

Лечение проявлений

Ведение пациентов с гипогидротической или гидротической эктодермальной дисплазией направлено на три основных элемента:

- ◆ оптимизация психосоциального развития. Решение проблемы адаптации детей с ЭД является не простой, но очень важной задачей родителей, педагогов, психологов и социальных работников.
- ◆ создание адекватной функции полости рта. Лечение зубов, от простых реставраций до протезов, должно начинаться в раннем возрасте. Челюстно-лицевая хирургия, с целью зубо-челюстной реабилитации пациентов. Диетологическое консультирование может быть полезно тем людям, которые испытывают проблемы с жеванием и глотанием, несмотря на адекватную стоматологическую помощь. Заменители слюны и оптимальное воздействие фтора могут быть полезны для предотвращения кариеса у тех людей, у которых отмечается заметное снижение слюноотделения.
- ◆ симптоматическое лечение направлено на улучшение качества жизни пациентов: использование париков и косметологических средств для коррекции внешних проявлений и улучшения общего состояния кожи, волос, ногтей; охлаждающие жилеты, пульверизаторы, кондиционеры и частое питье при риске развития гипертермии у пациентов с ГЭД; использование кератолитиков на участках гиперкератоза у пациентов с синдромом Клоустона.

В таблице 3 представлены этапы реабилитации этой категории пациентов в условиях стационара ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ».

Прогноз

Пациенты с ЭД обычно имеют хороший прогноз. Под влиянием лечения возможно уменьшение выраженности клинических признаков. Однако если есть задержка в диагностике уровень смертности для Х-ГЭД состав-

ляет до 2.1% в течение первого года жизни в результате гипертермии. Общий уровень смертности от ЭД составляет примерно 30% в течение первых 2 лет жизни

из-за лихорадки или инфекций органов грудной клетки [8]. Продолжительность жизни взрослых, как правило, не изменена.

ЛИТЕРАТУРА

1. P. García-Martín A. Hernández-Martín A. Torrel Ectodermal Dysplasias: A Clinical and Molecular Review. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:451–70.
2. Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias. *Hum Hered.* 1971;21:309–312.
3. Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias revisited. *Acta Genet Med Gemellol (Rome)*. 1977;26:121–131.
4. Priolo M, Lagana C. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet.* 2001;38(9): 579–585.
5. Priolo M. Ectodermal dysplasias: an overview and update of clinical and molecular-functional mechanisms. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(9):2003–2013.
6. Nguyen-Nielsen M, Skovbo S, Svaneby D et al. The prevalence of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) in Denmark, 1995–2010. *Eur J Med Genet.* 2013;56(5), 236–242.
7. Wohlfart S, Hammersen J, Schneider H et al. Mutational spectrum in 101 patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia and breakpoint mapping in independent cases of rare genomic rearrangements. *J Hum Genet.* 2016;61(10):891–897.
8. Halai T, Stevens C. Ectodermal Dysplasia: A Clinical Overview for the Dental Practitioner. *Dent Update.* 2015;42(8):779–780, 783–784, 787–788 *passim*.
9. 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 Mut.* 2011;32:70–72.
10. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В, Мордовцева В. В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас. Наука, 2004.
11. Суколин Г. И. Клиника наследственных дерматозов. Атлас-справочник. БИНОМ, 2014.
12. Clarke A, Phillips D I, Brown R et al. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child.* 1987;62:989–996.
13. Cacuetto J, Zafra-Cobo Ml, Ciria S, Unamuno P, Gonzalez-Sarmiento R: A novel EDA gene mutation in a Spanish family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (in Spanish). *Actas Dermosifiliogr* 102: 722–725 (2011).
14. Trzeciak W H, Koczowski R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. *J Appl Genetics.* 2016;57(1):51–61.
15. Savasta S, Carlone G, Castagnoli R et al. X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: New Features and a Novel EDA Gene Mutation. *Cytogenet Genome Res.* 2017;152(3):111–116.
16. Agarwal N, Singh PK, Gupta K et al. Identification of GJB6 gene mutation in an Indian man with Clouston syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82:697–700.

© Пономарев Артемий Эрнестович (ponomarev_100@list.ru), Йигиталиев Шухрат Нуманович,
 Буцан Сергей Борисович, Лебедев Валентин Витальевич,
 Поляков Александр Владимирович, Миловидова Татьяна Борисовна .
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»