

А.С. Алданьязов¹, Л.Ю. Попова¹, Е.А. Злодеева¹, Г.Д. Алеманова¹, А.А. Альбакасова¹,
А.М. Масагутова², Д. Дёндёши¹, А.К. Макенова¹, Д.С. Обьедкова¹, И.Н. Никифоров¹

¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

² Областная детская клиническая больница, Оренбург, Российская Федерация

Клинический случай спорадической мутации гена *TP63* с комбинированным иммунодефицитом и ранее не описанной генетической мутацией (HG3B)

Автор, ответственный за переписку:

Алданьязов Аманжан Саматович, студент 5-го курса лечебного факультета Оренбургского государственного медицинского университета

Адрес: 460000, Оренбург, Советская ул., д. 6, тел.: +7 (961) 917-67-94, e-mail: amanzhanaldanyazov@yandex.ru

Обоснование. Представленный клинический случай демонстрирует редко описываемое в литературе сочетание спорадической мутации гена *TP63* с ранее не описанной генетической мутацией HG3B, что привело к комбинированному иммунодефициту с множественными врожденными пороками развития. Уникальность случая определяется нетипичной комбинацией генетических нарушений и их клинических проявлений. **Описание клинического случая.** Пациент мужского пола, 5 мес, с распространенными эритематозно-сквамозными поражениями кожи, локализованными на волосистой части головы, лице и конечностях, с множественными врожденными пороками развития, включая расщелину мягкого и твердого неба, гипоспадию и аномалии почек. Выявлен комбинированный иммунодефицит с дефектом Т-клеточного звена, проявляющийся рецидивирующими инфекциями. На основании комплексного обследования установлен диагноз комбинированного иммунодефицита с дефектом Т-клеточного звена, ассоциированного с мутацией гена *TP63* и мутацией HG3B. Проведена комплексная терапия, включающая заместительную терапию иммуноглобулинами, антибактериальное лечение, наложение гастростомы. В результате лечения достигнута относительная стабилизация состояния пациента. **Заключение.** Описанный клинический случай расширяет представления о спектре клинических проявлений при мутациях гена *TP63* и демонстрирует необходимость дальнейшего изучения роли новых генетических мутаций в патогенезе иммунодефицитных состояний. Случай подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению редких генетических заболеваний.

Ключевые слова: комбинированный иммунодефицит, мутация гена *TP63*, генетическая мутация HG3B, клинический случай, множественные врожденные пороки

Для цитирования: Алданьязов А.С., Попова Л.Ю., Злодеева Е.А., Алеманова Г.Д., Альбакасова А.А., Масагутова А.М., Дёндёши Д., Макенова А.К., Обьедкова Д.С., Никифоров И.Н. Клинический случай спорадической мутации гена *TP63* с комбинированным иммунодефицитом и ранее не описанной генетической мутацией (HG3B). Педиатрическая фармакология. 2025;22(4):523–529. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2940>

ОБОСНОВАНИЕ

Мутации гена *TP63* известны как причина ряда ауто-сомно-доминантных заболеваний, включая синдромы ADULT (acro-дермато-ногте-слезно-зубной синдром), EEC (эктодактилия, эктодермальная дисплазия, расщелина губы/неба), Хэй – Уэллса (анкилоблефарон – эктодермальная дисплазия – синдром расщелины) и Рэппа – Ходжкина (ангидротическая эктодермальная дисплазия с расщелиной губы и неба) [1, 2]. Однако представленный случай отличается наличием ранее не описанной мутации HG3B, что расширяет спектр генетической гетерогенности заболеваний, связанных с *TP63*. Это сочетание привело к множественным врожденным порокам развития, редким дерматологическим проявлениям и комбинированному Т-клеточному иммунодефициту. Данное наблюдение подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с атипичными клиническими проявлениями, а также важность генетических исследований для ведения таких случаев [3]. Цель — описание клинического случая ребенка с редкой генетической патологией (HG3B) и атипичным течением синдромов,

ассоциированных с мутацией *TP63*, для расширения знаний о генетической гетерогенности подобных заболеваний, оптимизации диагностических алгоритмов и совершенствования терапевтических стратегий.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент мужского пола, 5 мес, госпитализирован в Российскую детскую клиническую больницу ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (далее РДКБ; г. Москва) с жалобами на распространенное поражение кожи эритематозно-сквамозного характера, захватывающее волосистую часть головы, лицо и конечности, наличие множественных врожденных пороков развития. Отмечаются рецидивирующие инфекционные заболевания. Имеется задержка физического развития.

Анамнез жизни

Ребенок от пятой беременности, протекавшей на фоне гестационной артериальной гипертензии, гестационного диабета и маловодия, внутриутробная задержка роста. Роды оперативные, на 38-й нед гестации. Масса тела

при рождении — 2280 г, длина — 48 см, оценка по шкале APGAR — 7/7 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет множественных пороков развития. Вакцинация BCG и против вирусного гепатита В не проведена в связи с медицинским отводом.

Семейный анамнез

У отца пациента диагностирована тугоухость. У брата пробанда — детский церебральный паралич и тугоухость.

Анамнез заболевания

С первых дней жизни находился на лечении в ОРИТН ГБУЗ «Оренбургский клинический перинатальный центр» с диагнозом: «Эпидермолитический ихтиоз (врожденная ихтиозиформная эритродермия). Множественные пороки развития: срединная расщелина мягкого и твердого неба, гипоспадия полового члена, двусторонняя гидро-нефротическая трансформация почек, двусторонняя пиелозктазия, частичный лагофтальм. Анемия средней степени тяжести. Сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде: открытое овальное окно, открытый артериальный проток, асимметрия створок аортального клапана, гиперэхогенный фокус в левом желудочке 1,9 мм, недостаточность кровообращения 0 ст. Группа риска по тугоухости. В анамнезе: острое повреждение почек новорожденного. Преходящая неонатальная тромбоцитопения». Кариотип — 46,XY. Лечение в перинатальном центре проводилось в соответствии с рекомендациями, данными в ходе телемедицинской консультации с Санкт-Петербургским государственным педиатрическим медицинским университетом (ТМК СПбГПМУ). Была назначена полная парентеральная нагрузка. На фоне терапии кожный патологический процесс — без динамики.

В возрасте 2 мес переведен на дальнейшее обследование и лечение в ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» (г. Оренбург) — в отделение реанимации и интенсивной терапии, затем в педиатрическое. За вре-

мя нахождения в стационаре отмечались пиодермия век, слизисто-гнойный конъюнктивит обоих глаз, наружный отит. В гемограмме в возрасте 3 мес: лейкоциты — $4,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $3,76 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 87 г/л, гематокрит — 25,4%, тромбоциты — $377 \times 10^9/\text{л}$, средний объем эритроцита — 67,6 фл, среднее содержание гемоглобина — 23,1 пг, средняя концентрация гемоглобина — 341 г/л, гранулоциты — $2,6 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $2,0 \times 10^9/\text{л}$.

Проведено иммунологическое обследование: лейкоциты — $4,1 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество лимфоцитов — $0,533 \times 10^9/\text{л}$, субпопуляции лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD3⁺) — $0,096 \times 10^9/\text{л}$, зрелые В-лимфоциты (CD20⁺) — $0,123 \times 10^9/\text{л}$, IgA — 0,17 г/л, IgG — 2,57 г/л. Продолжена местная и системная антибактериальная и антимикотическая терапия, наружная и симптоматическая терапия. Энтеральное питание проводилось в период госпитализации через назогастральный зонд смесью на основе полностью гидролизированных молочных белков.

В возрасте 5 мес пациент был переведен в отделение клинической иммунологии и ревматологии РДКБ с направляющим диагнозом: «Первичный иммунодефицит неуточненный».

Физикальная диагностика

При осмотре выявлено дисгармоничное физическое развитие. Масса тела составляла 5 кг (перцентиль < 3%), длина тела — 62 см (перцентиль 10–25%). Общее состояние средней степени тяжести. Кожный покров бледно-розовой окраски. Отмечались сухость кожного покрова, мелкопластинчатое шелушение на ладонях и подошвах. Эритематозно-сквамозные высыпания определялись на волосистой части головы, лбу, в затылочной области и на ушных раковинах (рис. 1). Наблюдалась неяркая эритема с мокнутием и единичными эрозиями в крупных складках (поперечной шейной, подмышечных, паховых, ягодичных) (рис. 2). Отмечались сухость слизистых оболочек губ, отделяемое желтоватого цвета из глаз.

Amanzhan S. Aldanyazov¹, Larisa Yu. Popova¹, Elena A. Zlodeeva¹, Galina D. Alemanova¹, Akmer A. Albakasova¹, Alfiya M. Masagutova², David Dyondyoshi¹, Alina K. Makenova¹, Darya S. Obyedkova¹, Ilya N. Nikiforov¹

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

² Oblast Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russian Federation

Sporadic TP63 Gene Mutation with Combined Immunodeficiency and a Previously Unreported Genetic Mutation (HG3B): Case Report

Background. The presented case report demonstrates a rarely described in the literature combination of a sporadic mutation of the TP63 gene with a previously unreported genetic mutation of HG3B, which led to a combined immunodeficiency with multiple congenital malformations. The uniqueness of the case is determined by an atypical combination of genetic disorders and their clinical manifestations.

Case Report. A 5-month-old male patient with widespread erythematous-squamous skin lesions on the scalp, face, and extremities, as well as multiple congenital malformations, including cleft palate, hypospadias, and renal abnormalities. The patient was diagnosed with combined immunodeficiency with a T-cell defect, which manifested as recurrent infections. Based on a comprehensive examination, a diagnosis of combined immunodeficiency with a T-cell defect associated with a TP63 gene mutation and an HG3B mutation was made. A comprehensive therapy was carried out, including replacement therapy with immunoglobulins, antibacterial treatment, and the placement of a gastrostomy. As a result of the treatment, the patient's condition was relatively stabilized. **Conclusion.** The described case report expands the understanding of the spectrum of clinical manifestations in TP63 gene mutations and demonstrates the need for further study of the role of new genetic mutations in the pathogenesis of immunodeficiency conditions. This case report highlights the importance of a multidisciplinary approach in the diagnosis and treatment of rare genetic diseases.

Keywords: combined immunodeficiency, TP63 gene mutation, HG3B genetic mutation, case report, multiple congenital malformations

For citation: Aldanyazov Amanzhan S., Popova Larisa Yu., Zlodeeva Elena A., Alemanova Galina D., Albakasova Akmer A., Masagutova Alfiya M., Dyondyoshi David, Makenova Alina K., Obyedkova Darya S., Nikiforov Ilya N. Sporadic TP63 Gene Mutation with Combined Immunodeficiency and a Previously Unreported Genetic Mutation (HG3B): Case Report. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(4):523–529. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2940>



Рис. 1. Мальчик, 5 мес. Эритематозно-сквамозные высыпания
Источник: Алданьязов А.С., 2024.

Fig. 1. Boy, 5 months old. Erythematous-squamous rash
Source: Aldanyazov A.S., 2024.



Рис. 2. Мальчик, 5 мес. Неяркая эритема с мокнутием и единичными эрозиями в поперечной шейной складке
Источник: Алданьязов А.С., 2024.

Fig. 2. Boy, 5 months old. Mild erythema with oozing and isolated erosions in the transverse neck fold
Source: Aldanyazov A.S., 2024.



Рис. 3. Мальчик, 5 мес. Расщелина мягкого и твердого неба
Источник: Алданьязов А.С., 2024.

Fig. 3. Boy, 5 months old. Cleft palate
Source: Aldanyazov A.S., 2024.

У ребенка имеется дисплазия лицевого скелета: расщелина мягкого и твердого неба (рис. 3), отсутствие носовой перегородки. Сигмы дизэмбриогенеза выявлены при осмотре: бугорок справа и утолщенный завиток ушной раковины слева, сглаженные надбровные дуги, отсутствие ресниц, поперечная ладонная складка, синдактилия стоп, тотальная ониходистрофия (рис. 4).

При аускультации органов грудной клетки выслушивались тоны сердца средней громкости, ритмичные, в легких пуэрильное дыхание и проводные хрипы по передней поверхности. Частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 133 уд./мин, частота дыхательных движений (ЧДД) — 31/мин.

При пальпации у ребенка выявлено вздутие живота, печень и селезенка не увеличены. Перистальтика кишечника выслушивается, активная.

При осмотре обнаружены аномалии наружных половых органов: гипоспадия полового члена и двусторонняя водянка оболочек яичек (рис. 5). Мочеиспускание не нарушено.

Неврологической симптоматики нет.



Рис. 4. Мальчик, 5 мес. Синдактилия стоп, тотальная ониходистрофия
Источник: Алданьязов А.С., 2024.

Fig. 4. Boy, 5 months old. Foot syndactyly, total onychodystrophy
Source: Aldanyazov A.S., 2024.





Рис. 5. Мальчик, 5 мес. Гипоспадия полового члена и двусторонняя водянка оболочек яичек
Источник: Алданьязов А.С., 2024.

Fig. 5. Boy, 5 months old. Hypospadias of the penis and bilateral dropsy of the testicular membranes
Source: Aldanyazov A.S., 2024.

Динамика и исходы

Лабораторные исследования

В гемограмме выявлены: гемоглобин — 67 г/л, лейкоциты — $4,27 \times 10^9/\text{л}$ и абс. лимфоциты — $1,27 \times 10^9/\text{л}$. Прямая и непрямая пробы Кумбса отрицательные.

Показатели иммунологического скрининга (маркеры Т- и В-клеточного лимфопозза, определяющие уровень наивных лимфоцитов) составили: TREC снижены — 112,5 копий/мкл, KREC в норме — 4471 копий/мкл. По данным иммунофенотипирования лимфоцитов (РДКБ) выявлен дефект Т-клеточного звена за счет снижения субпопуляций Т-лимфоцитов $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}8^+$, уровень В-лимфоцитов компенсаторно повышен — 50,5% (абс. $1,1 \times 10^9/\text{л}$). По данным экспрессии HLA I, II классов на поверхности лейкоцитов исключен дефицит МНС (главный комплекс гистосовместимости) I, II типа.

При проведении микробиологических исследований в материале из кожных складок была выделена культура *Klebsiella pneumoniae* — 10^3 КОЕ/мл. Микробиологическое исследование материала из носоглотки выявило наличие *Pseudomonas aeruginosa* — 10^4 КОЕ/мл, *Klebsiella pneumoniae* — 10^3 КОЕ/мл. При микробиологическом исследовании отделяемого конъюнктивы и ушей выделена *Pseudomonas aeruginosa* — 10^4 КОЕ/мл. Выделенная микрофлора чувствительна к фосфомицину, меропенему, цефтазидиму, цефеперазону + сульбактам, амикацину, гентамицину. Полученные результаты свидетельствуют о колонизации указанных локусов условно-патогенной микрофлорой, что потребовало соответствующей антибактериальной терапии с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов.

Вопрос о проведении дальнейшего лечения методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток отложен до получения результатов генетического исследования и коррекции соматического состояния.

Результат полного экзомного секвенирования ДНК: обнаруженный гетерозиготный вариант *c.1661G>C* (*p.Ala554Pro*) в экзоне 13 гена *TP63* представляет собой ранее не описанную в литературе миссенс-замену, локализованную в высококонсервативном регионе (GERP++), что подчеркивает его потенциальную функциональную значимость. Данный ген кодирует крити-

ческий для развития эктодермы транскрипционный фактор, а патогенные варианты в нем ассоциированы с рядом аутосомно-доминантных синдромов, включая ADULT, эктродактилию — эктодермальную дисплазию — расщелину 3-го типа, синдромы Хэй — Уэллса и Рэппа — Ходжкина. Отсутствие варианта в популяционных базах данных (gnomAD v3.1.1) и неоднозначные результаты анализа *in silico* (патогенность предсказана алгоритмами CADD, FATHMM, SIFT, LRT, MutationTaster, но опровергнута DEOGEN2, MetaSVM, PrimateAI, PROVEAN) не позволяют однозначно классифицировать его клиническую значимость.

Для верификации патогенности варианта мутации ключевым этапом является подтверждение его статуса *de novo* у пробанда при отсутствии его у биологических родителей, что требует проведения секвенирования по Сенгеру в формате трио. Данный шаг позволит исключить наследование редкого полиморфизма и уточнить роль выявленной замены в развитии клинического фенотипа, соответствующего спектру заболеваний, ассоциированных с *TP63*. До получения дополнительных данных интерпретация варианта ограничена с учетом принципов классификации Американской коллегии медицинской генетики и геномики.

Инструментальная диагностика

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) внутренних органов выявлены двусторонняя пиелозктазия, гидронефротическая трансформация почек, уретероцеле справа, увеличение правой доли печени, вилочковая железа не визуализируется. При проведении эзофагогастродуоденоскопии диагностирована недостаточность кардии. При электрокардиографии — синусовая аритмия с ЧСС 107–127 уд./мин, нормальное положение ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. При УЗИ сердца — двустворчатый клапан аорты с недостаточностью 1-й степени, НК 0 ст., ФК I по Ross, открытое овальное окно 1–2 мм. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки выявила признаки аспирационного синдрома, КТ черепа — открытую расщелину верхнего неба и скафоцефалию без синостоза.

Консультации специалистов

Врач-дерматолог при осмотре диагностировал эпидермолитический ихтиоз и себорейный дерматит. Назначена соответствующая местная терапия с учетом характера и локализации кожных изменений.

Заключение врача-уролога: гипоспадия полового члена и двусторонний уретерогидронефроз. Рекомендовано динамическое наблюдение с последующим решением вопроса о необходимости хирургической коррекции выявленных аномалий.

Заключение врача аллерголога-иммунолога: комбинированный иммунодефицит с дефектом Т-клеток. Определена тактика заместительной терапии с применением внутривенных иммуноглобулинов.

Заключение офтальмолога: хронический слезистый конъюнктивит, лагофтальм, частичный выворот нижних век.

Заключение оториноларинголога: наружный отит.

В процессе диагностического поиска использовались следующие методы и оборудование: анализ TREC/KREC выполнялся методом количественной полимеразной цепной реакции в лаборатории иммунологии в РДКБ; иммунофенотипирование проводилось с применением метода проточной цитометрии на оборудовании BD Biosciences (США).

Медицинские вмешательства

В рамках проводимого лечения разработана комплексная терапевтическая стратегия, включающая несколько направлений медикаментозной терапии и хирургическое вмешательство. Местное лечение кожного синдрома проводилось антисептиками, эмолентами и противогрибковыми средствами. После стабилизации состояния отправлен на долечивание по месту проживания. По поводу инфекционного синдрома ребенок получал антибактериальную терапию с учетом выделенной микрофлоры и определенной чувствительности. Внутривенно применялись: ампициллин + сульбактам в дозе 150 мг/кг/сут, сульзонцеф (цефоперазон 40 мг/кг + сульбактам 40 мг/кг) 80 мг/кг/сут, цефтазидим в дозировке 40 мг/кг/сут, амикацин 10 мг/кг/сут, ванкомицин 40 мг/кг/сут, сульфаметоксазол + триметоприм 24 мг / 3,84 мг в сутки двукратно. Для местного лечения применялись глазные капли: гентамицин по 2 капли в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза каждые 4 часа, тобрамицин по 1 капле 4 раза в сутки.

Заместительная терапия состояла из внутривенного введения иммуноглобулина человеческого нормального 2,5 г в месяц. По рекомендации ТМК СПбГПМУ ребенку назначена гормональная терапия преднизолоном (2,5 мг/сут) с постепенным снижением дозы. Для коррекции анемии проводилась терапия препаратом трехвалентного железа 0,3 мл/сут в/м 3 раза в неделю и гемотрансфузия эритроцитарной массы (75 мл).

Хирургическое лечение — наложение гастростомы, выполненное с использованием видеозендоскопических технологий, с целью профилактики аспирационного синдрома на фоне недостаточности кардии и расщелины неба.

Профилактические меры заключались в назначении бисептола 120 мг 2 раза в сутки с целью профилактики пневмоцистной инфекции после выписки, применении смеси на основе гидролизата белков молочной сыворотки со среднепочечными триглицеридами и нуклеотидами. Вакцинация инактивированными препаратами разрешена, живые вакцины противопоказаны.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Комбинированный иммунодефицит с дефектом Т-клеточного звена, генетически обусловленный мутацией гена *TP63* и ранее не описанной мутацией *HG3B*».

Сопутствующие диагнозы: «Врожденная срединная расщелина неба. Уретерогидронефроз левой почки. Мегауретер и уретероцеле справа. Гипоплазия правой почки. Дилатация мочеточников с двух сторон. Микрокальцинаты левой почки. Гипоспадия полового члена. Двусторонняя водянка оболочек яичек. Врожденный порок сердца: двустворчатый клапан аорты с недостаточностью 1-й степени. НК О. ФК I по Ross. Наружный отит неуточненный. Хронический слизисто-гнойный конъюнктивит, блефарит, лагофтальм. Частичный выворот нижних век. Железодефицитная анемия тяжелой степени неуточненная. Себорейный дерматит».

Прогноз

Прогноз неопределенный из-за сочетания тяжелого иммунодефицита и множества врожденных пороков. Определяющими факторами являются: уровень антимикробного контроля и эффективность профилактических мер; регулярная заместительная терапия иммуноглобулином; полноценное питание и недопущение прогрессирующего истощения; успешность предстоящих

хирургических коррекций (устранение расщелины неба, гипоспадии); генетическая верификация статуса *de novo* для окончательного понимания природы мутации.

При благоприятной динамике возможна частичная компенсация иммунодефицита и коррекция врожденных аномалий, однако требуется длительное комплексное лечение с участием мультидисциплинарной команды врачей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы все больше исследований указывают на то, что редкие формы комбинированного иммунодефицита составляют сложную группу генетических дефектов, которые включают в себя нарушения иммунной системы и аномалии развития эктодермальных и мезодермальных тканей [4]. В связи с обширным спектром клинических проявлений этих заболеваний необходим комплексный диагностический подход, позволяющий выявлять патологические изменения на ранних этапах. Как показано рядом работ, неонатальный скрининг вносит значительный вклад в своевременную диагностику тяжелых иммунных расстройств [5, 6].

Ген *TP63*, кодирующий транскрипционный фактор p63, играет определяющую роль в патогенезе таких состояний, так как регулирует свойства стволовых клеток и дифференцировку эпителиальных клеток [7]. Структурное разделение доменов данного фактора и характер их взаимодействий подробно рассмотрены в ряде исследований [8], тогда как связь мутаций *TP63* с различными синдромами развития описана в обзорах [1].

Патогенные механизмы, обусловленные нарушениями в гене *TP63*, были исследованы в нескольких работах [2, 3]. В частности, обнаруженный вариант *c.1661G>C (p.Ala554Pro)* вызывает подозрение на патогенность, что подтверждается результатами оценки *in silico* [9]. При этом интерпретация генетических вариантов осуществляется в соответствии с современными рекомендациями [10]. Разнообразие функциональных эффектов нарушений p63 отражено в экспериментальных данных [11] и обзорных статьях [12].

Изменения экспрессии p63 могут существенно отражаться на архитектуре тимуса, что демонстрируется в исследованиях, посвященных формированию Т-лимфоцитов [13, 14]. Тонкие механизмы транскрипционной и эпигенетической регуляции тимических клеток подробно рассмотрены в отдельной работе [15]. Наряду с этим мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению, базирующийся на комплексном анализе клинических и молекулярных данных, обсуждается в более поздних публикациях [16].

Добавим, что уровень экспрессии p63 оказывает влияние не только на нормальные ткани, но и на патологические процессы [15], а его особая роль в развитии тимуса отдельно выделена в других исследованиях [17].

С точки зрения структурных особенностей нарушенная функция p63 часто связана с изменением сворачивания и возможной агрегацией белка, что продемонстрировано в ряде работ [18, 19]. Расширенный неонатальный скрининг, охватывающий наследственные формы иммунодефицита, в том числе синдромальные, дает возможность выявлять эти патологии на доклинической стадии [20, 21]. Современные инструменты компьютерного моделирования [22] и визуализации молекулярных взаимодействий [23] позволяют глубже понять структуру мутированного p63 и оценить его функциональные последствия.

Таким образом, вариант *c.1661G>C (p.Ala554Pro)* в гене *TP63* представляет собой клинически значимую мутацию, влияющую как на эктодермальное развитие, так и на функции иммунной системы. Нарушение транскрипционной активности *p63* приводит к дефектам кожного покрова и аномалиям тимуса, лежащим в основе комбинированного иммунодефицита. Сочетание генетических, иммунологических и структурно-биоинформатических методов позволяет точнее определить степень патогенности данного варианта и выбрать оптимальную стратегию ведения, включая интенсивную иммунотерапию или ранние хирургические вмешательства (например, трансплантацию тимуса), что способствует улучшению прогноза и качества жизни пациентов.

Данный клинический случай иллюстрирует важность внедрения высокопроизводительных геномных технологий в практику диагностики редких синдромов комбинированных иммунодефицитов [3].

Подходы, основанные на применении малых интерферирующих РНК или регуляции сигнальных путей Wnt/Shh, становятся перспективными [9]. При этом ранний скрининг иммунологических и дерматологических осложнений остается ключевым фактором улучшения прогноза [2, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описание данного клинического случая подчеркивает важность ранней диагностики и мультидисциплинарного подхода в лечении редких генетических синдромов. Выявленная мутация в гене *TP63* требует дальнейшего изучения для подтверждения патогенности и разработки персонализированных терапевтических стратегий. Успехи в лечении пациента демонстрируют эффективность комплексного подхода, однако выявленные недостатки указывают на необходимость улучшения диагностических и терапевтических алгоритмов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Согласия родителей пациента на публикацию фотографий не получали. Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

INFORMED CONSENT

The patient's parents did not consent to the publication of the photographs. The information presented in this article is anonymized, and identifying information has been removed.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Алданьязов — сбор информации о пациенте, обзор литературы, визуализация.

Л.Ю. Попова — обсуждение актуальности и приведенного в статье клинического примера.

Е.А. Злодеева — обсуждение актуальности и приведенного в статье клинического примера.

Г.Д. Алеманова — обсуждение актуальности и приведенного в статье клинического примера.

А.А. Альбакасова — обсуждение актуальности и приведенного в статье клинического примера.

А.М. Масагутова — координация специалистов и синдромальное лечение пациента.

Д. Дёндёши — сбор информации о пациенте, обзор литературы, визуализация.

А.К. Макенова — сбор информации о пациенте, обзор литературы, визуализация.

Д.С. Обьедкова — анализ клинических особенностей и лабораторных данных пациента.

И.Н. Никифоров — анализ клинических особенностей и лабораторных данных пациента.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Amanzhan S. Aldanyazov — collection of information about the patient, literature review, and visualization.

Larisa Yu. Popova — discussion of the relevance and the clinical example presented in the article.

Elena A. Zlodeeva — discussion of the relevance and the clinical example presented in the article.

Galina D. Alemanova — discussion of the relevance and the clinical example presented in the article.

Akmer A. Albakasova — discussion of the relevance and the clinical example presented in the article.

Alfiya M. Masagutova — coordination of specialists and syndromic treatment of the patient.

David Dyondyoshi — collection of information about the patient, literature review, and visualization.

Alina K. Makenova — collection of information about the patient, literature review, and visualization.

Darya S. Obedkova — analysis of the patient's clinical features and laboratory data.

Ilya N. Nikiforov — analysis of the patient's clinical features and laboratory data.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.С. Алданьязов

<https://orcid.org/0009-0003-5363-5747>

Л.Ю. Попова

<https://orcid.org/0000-0001-6306-7104>

Е.А. Злодеева

<https://orcid.org/0000-0003-4792-6989>

Г.Д. Алеманова

<https://orcid.org/0000-0002-6687-892X>

А.А. Альбакасова

<https://orcid.org/0000-0002-0441-1734>

Д. Дёндёши

<https://orcid.org/0009-0006-0707-6413>

А.К. Макенова

<https://orcid.org/0009-0007-4868-0905>

Д.С. Обьедкова

<https://orcid.org/0009-0006-5887-1687>

И.Н. Никифоров

<https://orcid.org/0009-0000-5083-0895>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sutton VR, van Bokhoven H. TP63-Related Disorders. In: *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
2. Helenius K, Ojala L, Kainulainen L, et al. Overlap between EEC and AEC syndrome and immunodeficiency in a preterm

infant with a TP63 variant. *Eur J Med Genet*. 2023;66(5):104735. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104735>

3. Giampietro PF, Baker MW, Basehore MJ, et al. Novel mutation in TP63 associated with ectrodactyly ectodermal dysplasia and clefting syndrome and T cell lymphopenia. *Am J Med Genet A*.

- 2013;161A(6):1432–1435. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35926>
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473–1507. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01295-4>
5. Lev A, Somech R, Somekh I. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and inborn errors of immunity. *Curr Opin Pediatr.* 2023;35(6):692–702. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001106>
6. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010–2017. *Pediatrics.* 2019;143(2):e20182300. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-230300>
7. Li Y, Giovannini S, Wang T, et al. p63: A crucial player in epithelial stemness regulation. *Oncogene.* 2023;42(46):3371–3384. doi: <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02669-0>
8. van Bokhoven H, Brunner HG. Splitting p63. *Am J Hum Genet.* 2002;71(1):1–13. doi: <https://doi.org/10.1086/341868>
9. Rodrigues CHM, Pires DEV, Ascher DB. DynaMut2: Assessing changes in stability and flexibility upon single and multiple point missense mutations. *Protein Sci.* 2021;30(1):60–69. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.3942>
10. Yang A, Kaghad M, Wang Y, et al. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Mol Cell.* 1998;2(3):305–316. doi: [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80259-4](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80259-4)
11. Melino G, Memmi EM, Pelicci PG, Bernassola F. Maintaining epithelial stemness with p63. *Sci Signal.* 2015;8(387):re9. doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaa1248>
12. Dotto J, Pelosi G, Rosai J. Expression of p63 in thymomas and normal thymus. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(3):415–420. doi: <https://doi.org/10.1309/4F3U-TR6S-3LCE-J3EA>
13. Wang HX, Pan W, Zheng L, et al. Thymic Epithelial Cells Contribute to Thymopoiesis and T Cell Development. *Front Immunol.* 2019;10:3099. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.3099>
14. Martinez-Ruiz GU, Morales-Sanchez A, Bhandoola A. Transcriptional and epigenetic regulation in thymic epithelial cells. *Immunol Rev.* 2022;305(1):43–58. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.13034>
15. Di Como CJ, Urist MJ, Babayan I, et al. p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. *Clin Cancer Res.* 2002;8(2):494–501.
16. Collins C, Sharpe E, Silber A, et al. Congenital Athymia: Genetic Etiologies, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *J Clin Immunol.* 2021;41(5):881–895. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01064-5>
17. Candi E, Rufini A, Terrinoni A, et al. DeltaNp63 regulates thymic development through enhanced expression of FgfR2 and Jag2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(29):11999–12004. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0704023104>
18. Russo C, Osterburg C, Sirico A, et al. Protein aggregation of the p63 transcription factor underlies severe skin fragility in AEC syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(5):E906–E915. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1717966115>
19. Osterburg C, Dotsch V. Structural diversity of p63 and p73 isoforms. *Cell Death Differ.* 2022;29(5):921–937. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00987-0>
20. Ефимова Е.Ю., Мухина А.А., Балинова Н.В. и др. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния как способ выявления синдромальных форм патологии новорожденных: клинический случай синдрома 22q11.2DS // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 158–162. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-4-158-162> [Efimova EYu, Mukhina AA, Balinova NV, et al. Newborn screening for primary immunodeficiencies as a way to detect syndromal disorders in neonates: a clinical case of 22q11.2DS syndrome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2022;21(4):158–162. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-4-158-162>]
21. Воронин С.В., Зинченко Р.А., Ефимова И.Ю. и др. Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2023. — Т. 102. — № 2. — С. 11–33. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33> [Voronin SV, Zinchenko RA, Efimova IYu, et al. Neonatal screening, postnatal diagnosis and tactics of preclinical treatment and prevention of primary immunodeficiencies in children. Guidelines by the experts from the National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies (NAEPID) and the Association of Medical Genetics (AMG) of Russia. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2023;102(2):11–33. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33>]
22. Abramson J, Adler J, Dunger J, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature.* 2024;630(8016):493–500. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-xxxx>
23. Goddard TD, Huang CC, Meng EC, et al. UCSF ChimeraX: Meeting modern challenges in visualization and analysis. *Protein Sci.* 2018;27(1):14–25. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.3323>

Статья поступила: 16.04.2025, принята к печати: 16.08.2025
The article was submitted 16.04.2025, accepted for publication 16.08.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Алданыязов Аманжан Саматович, студент [Amanzhan S. Aldanyazov, student]; **адрес:** 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6 [address: 6, Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation]; **телефон:** +7 (961) 917-67-94; **e-mail:** amanzhanaldanyazov@yandex.ru

Попова Лариса Юрьевна, д.м.н., профессор [Larisa Yu. Popova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** docpopova@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 9351-3622

Злодеева Елена Алексеевна, к.м.н. [Elena A. Zlodeeva, MD, PhD]; **e-mail:** odpodkb@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1474-1459

Алеманова Галина Дмитриевна, д.м.н. [Galina D. Alemanova, MD, PhD]; **e-mail:** galina.alemanova@bk.ru; **eLibrary SPIN:** 5261-9377

Альбакасова Акмер Аманжуловна, к.м.н. [Akmer A. Albakasova, MD, PhD]; **e-mail:** albodkb@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 7739-6481

Масагутова Альфия Митхатовна [Alfiya M. Masagutova, MD]; **e-mail:** alfiya_dautova@mail.ru

Дёндёши Давид, студент [David Dyondyoshi, student]; **e-mail:** ilovesnickers7@mail.ru

Макенова Алина Куандыковна, студентка [Alina K. Makenova, student]; **e-mail:** makenovaaa854@gmail.com

Объедкова Дарья Сергеевна, студентка [Darya S. Obyedkova, student]; **e-mail:** dasha10obeydkova@gmail.com

Никифоров Илья Николаевич, студент [Ilya N. Nikiforov, student]; **e-mail:** Iliya255555@gmail.com