

А.И. Чубарова<sup>1,2,3</sup>, П.В. Шумилов<sup>1</sup>, Е.А. Костомарова<sup>1,2</sup>,  
Г.Р. Хаматвалеева<sup>1,3</sup>, Ю.А. Дмитриева<sup>4</sup>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ, ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИИ, ЭНТЕРОПАТИИ (ИРЕХ-СИНДРОМА) С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КИШЕЧНИКА

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, <sup>3</sup>ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, <sup>4</sup>ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, Москва, РФ

Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии (ИРЕХ-синдром) является редким заболеванием из группы первичных иммунодефицитов, проявляющихся аутоиммуногенностью. Причиной заболевания является мутация, приводящая к нарушению созревания Т-регуляторных лимфоцитов, утрате ауто толерантности и раннему развитию аутоиммунного поражения различных органов. Наиболее часто дебют ИРЕХ-синдрома проявляется сочетанием некупируемой диареи, инсулинзависимого сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита и атопического дерматита у мальчиков первого полугодия жизни, при этом отсутствуют явные лабораторные признаки иммунодефицитного состояния; диагноз подтверждается результатами генетического исследования (обнаружение мутаций в гене *FOXP3*). Заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом: при классической форме дети погибают в течение первого года жизни, при наличии более «мягких» мутаций доживают до 2–3-й декады жизни. Иммуносупрессивная терапия приводит к временному улучшению, однако в большинстве случаев оказывается недостаточной и не приводит к излечению. Описаны случаи длительной ремиссии после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), однако долгосрочные исходы ТГСК изучены недостаточно. В статье представлен клинический случай ИРЕХ-синдрома, проявившийся изолированным поражением кишечника у мальчика 5 месяцев.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, энтеропатия, эндокринопатия, некупируемые диареи, парентеральное питание.

**Цит.:** А.И. Чубарова, П.В. Шумилов, Е.А. Костомарова, Г.Р. Хаматвалеева, Ю.А. Дмитриева. Клинический случай синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии (ИРЕХ-синдрома) с изолированным поражением кишечника. Педиатрия. 2016; 95 (6): 187–192.

A.I. Chubarova<sup>1,2,3</sup>, P.V. Shumilov<sup>1</sup>, E.A. Kostomarova<sup>1,2</sup>,  
G.R. Hamatvaleeva<sup>1,3</sup>, Y.A. Dmitrieva<sup>4</sup>

## CLINICAL CASE OF IMMUNE DYSREGULATION, POLYENDOCRINOPATHY, ENTEROPATHY (IPEX SYNDROME) WITH ISOLATED INTESTINAL LESIONS

<sup>1</sup>Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>2</sup>N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital № 13; <sup>3</sup>Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital; <sup>4</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy (IPEX syndrome) is a rare disease from primary immunodeficiencies group, manifesting by auto-immunogenicity. The disease cause is a

### Контактная информация:

Шумилов Петр Валентинович – д.м.н., проф.,  
зав. каф. госпитальной педиатрии им. акад.  
В.А. Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва,  
ул. Островитянова, 1  
Тел.: (903) 173-90-93, E-mail: peter-shumilov@mail.ru  
Статья поступила 30.08.16,  
принята к печати 28.10.16.

### Contact Information:

Shumilov Petr Valentinovich – MD., prof., Head  
of Hospital Pediatrics Department named after  
Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National  
Research Medical University  
Address: Russia, 117997, Moscow,  
Ostrovityanova str., 1  
Tel.: (903) 173-90-93, E-mail: peter-shumilov@mail.ru  
Received on Aug. 30, 2016,  
submitted for publication on Oct. 28, 2016.

mutation that leads to violation of T-regulatory lymphocytes maturation, loss of autotolerance and early development of various organs autoimmune lesions. Most commonly, IPEX syndrome debute manifests by a combination of intractable diarrhea, insulin-dependent diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, and atopic dermatitis in boys of first six months of life, with no obvious laboratory signs of immunodeficiency; diagnosis is confirmed by genetic studies (detection of *FOXP3* gene mutations). The disease is characterized by adverse prognosis: with its classical form children die with in the first year of life, with more «soft» mutations survive to 2–3 decades of life. Immunosuppressive therapy leads to a temporary improvement, but in most cases is insufficient and does not lead to recovery. There are cases of long-term remission after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), but long-term outcomes of HSCT are not studied enough. This article presents a clinical case of IPEX syndrome, manifested by isolated intestinal lesions in 5 months old boy.

**Keywords:** primary immunodeficiency, enteropathy, endocrinopathy, intractable diarrhea, parenteral nutrition.

**Quote:** A.I. Chubarova, P.V. Shumilov, E.A. Kostomarova, G.R. Hamatvaleeva, Y.A. Dmitrieva. Clinical case of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy (IPEX syndrome) with isolated intestinal lesions. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 187–192.

X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX-синдром, OMIM 304790), описанный впервые в 1982 г. В. Powell и соавт. [1], является редким заболеванием из группы первичных иммунодефицитов, проявляющихся аутоиммуногенностью. Причиной заболевания является мутация с потерей функции гена *FOXP3* (картирован в локусе Xp11.23-Xq13.3 X-хромосомы), кодирующем «scurfin»-белок, который необходим для созревания CD25+CD4+ Т-регуляторных лимфоцитов (TR). В результате отсутствия/неполноценности TR-клеток, осуществляющих отрицательную селекцию аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, происходит размножение последних с развитием аутоиммунных заболеваний [2] (рис. 1).

Достоверные сведения о частоте IPEX-синдрома отсутствуют, в мировой литературе представлены единичные клинические наблюдения, всего описано менее 150 случаев [3, 4]. Низкая выявляемость заболевания обусловлена его редкостью, отсутствием настороженности педиатров, некоторой схожестью с синдромом Вискотта–Олдрича [4]. Для IPEX-синдрома характерен ранний дебют (первое полугодие жизни), описан случай внутриутробного начала заболевания с появлением симптомов в возрасте

4 суток жизни [5]. Типичная клиническая картина IPEX-синдрома характеризуется наличием аутоиммунной энтеропатии (100% случаев), полиэндокринопатия (70–80% случаев), поражения кожи и слизистых оболочек (около 65%) [4, 6–8]. IPEX-синдром характеризуется неблагоприятным прогнозом, большинство детей погибает в течение 1–2 года жизни. Пациенты с более «мягкими» мутациями доживают до 2–3-й декады жизни [4, 5].

**Клиническое наблюдение.** Мальчик Р., 5,5 мес, родился от III беременности (I, II – замершие), наступившей самопроизвольно, протекавшей с токсикозом в I триместре, угрозой прерывания во II триместре, пиелонефритом, отеками в III триместре; роды I на 39-й неделе, оперативные, при рождении состояние удовлетворительное, масса тела 4040 г, рост 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В неонатальном периоде – течение физиологической желтухи; неонатальный скрининг – норма. Вскармливание смешанное с рождения, с 1 мес искусственное физиологической молочной смесью; за первый месяц жизни прибавил 700 г, однократно перенес ОРВИ; УЗИ брюшной полости, почек и нейросонография в 1 мес без патологии. Семейный анамнез не отягощен, родители здоровы, брак неродственный. В возрасте 1,5 мес у ребенка появились субфебрильная температура, вздутие живота, метеоризм, разжижение стула; симптоматическая терапия (сорбенты, пробиотики) – без эффекта, сохранялся жидкий стул до 5–6 раз в сутки, срыгивания, потеря в весе (800 г за 2 недели). В возрасте 2 месяцев в тяжелом состоянии, обусловленном гипотрофией II степени, дегидратацией, электролитными и метаболическими нарушениями (декомпенсированный ацидоз, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия), инфекционным токсикозом, был госпитализирован в областную стационар. Лабораторно имели место признаки инфекционно-воспалительного синдрома, в анализах кала – стеаторея смешанного типа, снижение панкреатической эластазы, был заподозрен муковисцидоз с развитием псевдо-Бартер-синдрома, проводились потовые пробы и генетическая диагностика (результаты отрицательные). При компьютерной томографии брюшной полости патологии

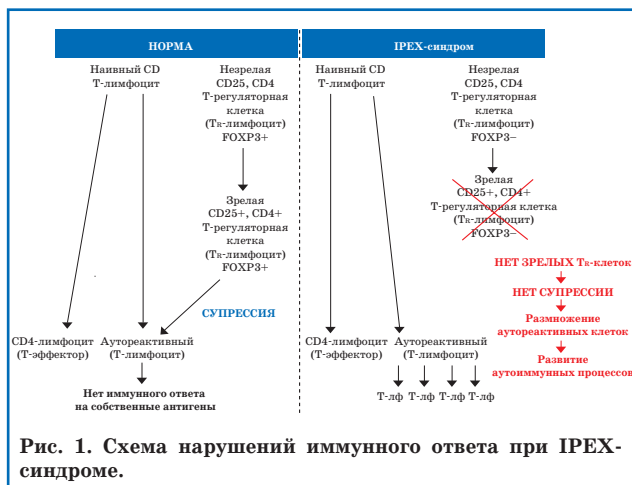


Рис. 1. Схема нарушений иммунного ответа при IPEX-синдроме.

не выявлено. Исключались болезни обмена веществ: фенилкетонурия, аминокацидурии, аминокислотопатии (тандемная масс-спектрометрия крови без отклонений), тирозинемия (уровень сукциниацетона мочи в норме), врожденные аномалии гликозилирования (изоэлектрофокусирование трансферринов – отклонений нет), врожденная хлоридная диарея и нейромышечная патология кишечника (в генах *SLC26A3* и *NEUROG3* мутаций не выявлено). На фоне антибактериальной, противогрибковой терапии, парентерального питания (ПП) состояние ребенка стабилизировалось, отмечалась прибавка в массе тела, было начато энтеральное питание высокогидролизованной смесью, однако сохранялся водянистый стул до 10 раз в сутки, после отмены ПП – вновь убыль массы тела. В возрасте 3 мес была выполнена фиброгастроуденоюноскопия (ФГДС) с гистологическим исследованием, выявлена тотальная атрофия ворсин, диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки и подслизистого слоя. Был предположен диагноз аутоиммунной энтеропатии, однако терапия глюкокортикостероидами (преднизолон 2 мг/кг/сут) оказалась неэффективной. В возрасте 4,5 мес ребенок вновь был госпитализирован в областной стационар в тяжелом состоянии с клинической картиной инфекционного токсикоза, гипотрофией III степени, метаболическими нарушениями. На фоне полного ПП, массивной антибактериальной и противогрибковой терапии, деконтаминации кишечника состояние улучшалось, однако стойкой положительной динамики достичь не удавалось. Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, назначение высокогидролизных и аминокислотных смесей было неэффективным, неоднократно отмечались ухудшения в виде труднокупируемой лихорадки, учащения стула до 10–12 раз в сутки, потери в весе. В возрасте 5,5 мес ребенок поступил в наше отделение для обследования и лечения.

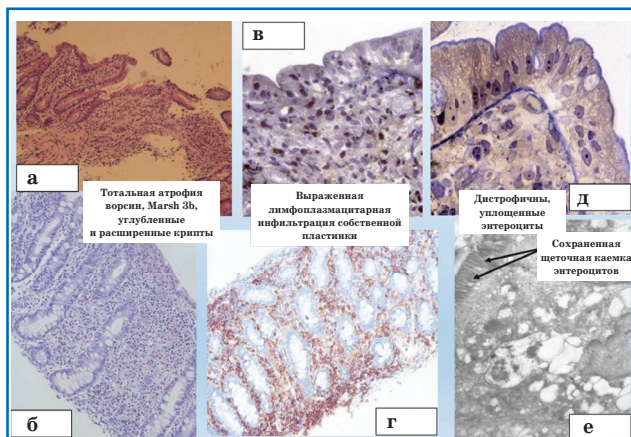
При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет течения генерализованной катетер-ассоциированной инфекции, синдрома мальабсорбции, белково-энергетической недостаточности II–III степени, анемии средней степени: температура тела 37,8 °C, выражены симптомы интоксикации (вялость, бледность, мраморность кожи, негативная реакция на осмотр); физическое развитие очень низкое, масса тела 5560 г (+1520 г от рождения), рост 61 см (+11 см от рождения), SDS роста >–3 SD, SDS веса >–3 SD; кожа бледная, с мраморным рисунком, отмечается петехиальная сыпь, видимые слизистые оболочки чистые; тургор кожи снижен, подкожно-жировая клетчатка развита слабо, периферические лимфоузлы не изменены; костно-суставная система без патологии; мышечная масса снижена; умеренная одышка смешанного характера, частота дыхания 44–48 в мин, аускультативно дыхание пуэрильное, проводится равномерно, хрипов нет; границы сердца не расширены, тоны сердца ясные, ритмичные, мягкий систолический шум в V точке аускультации; тахикардия, ЧСС 160–168 в мин; язык обложен белым налетом; живот подвздут, при пальпации мягкий, безболезненный, аускультативно перистальтика активная; печень +3 см, селезенка +2 см ниже края реберной дуги; стул в виде желтой воды с единичными кашицеобразными вклю-

чениями; моча светлая, прозрачная, диурез достаточный; менингеальной и очаговой неврологической симптоматики нет, мышечный тонус снижен, темповая задержка моторного развития. На фоне интенсивной терапии, полного ПП, антибактериальной, системной противогрибковой, иммунокорректирующей терапии, трансфузии эритроцитарной взвеси и тромбоконцентрата в отделении реанимации и интенсивной терапии, состояние ребенка стабилизировано. С письменного согласия родителей ребенку проведено лабораторное-инструментальное обследование: общий анализ крови – Нв 117 г/л, эр.  $4,47 \cdot 10^{12}/л$ , акантоцитоза эритроцитов нет, тр.  $290 \cdot 10^9/л$ , лейко.  $7,6 \cdot 10^9/л$ , п/я 0, с/я 32%, эоз. 8%, лимф. 32%, мон. 13%, СОЭ 6 мм/ч, в динамике сохранялись гипохромная анемия от легкой до средней степени, эозинофилия; прямая и непрямая пробы Кумбса отрицательные; по КЩС крови компенсирован; общий анализ мочи – рецидивирующая лейкоцитурия (до 60–80 в п/зр.), эритроцитурия (макс. 6–8 в п/зр.), биохимический анализ мочи – без отклонений, посев мочи неоднократно – роста микрофлоры нет; биохимический анализ крови: общий белок 54 г/л, альбумин 31 г/л, глюкоза 3,4 ммоль/л, общий и прямой билирубин 10,6 и 3,4 мкмоль/л соответственно, АЛТ 10,8 Ед/л, АСТ 27,1 Ед/л, ЩФ 678 Ед/л, липаза 11,4 ммоль/л, холестерин 1,58 ммоль/л, липидный профиль – без отклонений, мочевины 5,3 ммоль/л, креатинин 25 мкмоль/л, уровень электролитов в норме, железо 5,1 мкмоль/л, в динамике отмечалось периодическое повышение липазы до 3–6 норм, диастаза мочи не повышалась, воспалительные маркеры (С-реактивный белок, прокальцитонин), повышенные на момент поступления, нормализовались; по данным электрофореза сывороточных белков отмечалось повышение  $\alpha_1$ - (8,64%) и  $\alpha_2$ -глобулинов (10,9%), снижение  $\gamma$ -глобулинов (13,9%); уровень иммуноглобулинов сыворотки: IgA 24 мг/дл, IgM 40 мг/дл, IgG 856 мг/дл (нижняя граница нормы), IgE 57 Ед/мл (верхняя граница нормы); уровень  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_1$ -кислого гликопротеина, церулоплазмينا,  $\beta_2$ -макроглобулина в норме; кровь на герпетические инфекции (ИФА, ПЦР), вирусные гепатиты, HIV – отрицательные результаты. При исследовании гемостаза (коагулограмма, тромбодинамика) значимых отклонений не выявлено; при гормональном обследовании: гликемическая кривая – норма, гормональный профиль (ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$ , антитела к ТПО, инсулин, С-пептид, кортизол) без отклонений. Аллерготипирование – сенсibilизация к белкам коровьего молока, куриного яйца, эпидермальным аллергенам (2–3 класс); аутоантитела к тканевой трансглутаминазе и глиадину – результат отрицательный, уровень pANCA антител в норме. При исследовании иммунного статуса выявлен дисбаланс между популяциями Т- и В-лимфоцитов (повышение относительного числа популяций Т- (CD3+CD19-) лимфоцитов и субпопуляций Т-цитотоксических (CD3+/CD8+) клеток, снижение числа популяций В- (CD3-/CD19+) лимфоцитов и натуральных киллеров (CD3-/CD56+), снижение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), фагоцитарная активность гранулоцитов в норме. По результатам копрологического исследования – стойкая стеаторея 2-го типа, уровень панкреатической эластазы, углеводов и электролитов

кала без отклонений; посев кала на условно-патогенную флору – рост *Enterococcus spp.*  $10^8$  КОЕ/мл. УЗИ органов брюшной полости – умеренная гепатомегалия без нарушения экоструктуры, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки – без особенностей; нейросонография, УЗИ тимуса, надпочечников, щитовидной железы – без патологии; кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХОКГ) – без отклонений. Для исключения муковисцидоза повторно проведена потовая проба – результат отрицательный. Была повторно выполнена ФГДС, выявлены умеренно выраженный дуоденит, еунит; гистологическое заключение (световая микроскопия): хронический атрофический энтерит, стадия Марш 3b (ворсинки полностью атрофированы, слизистая оболочка в виде «монослоя», состоящего из расширенного криптального отдела), участки хронических эрозий, энтероциты уплощены, с признаками незрелости, дистрофическими и некробиотическими изменениями, признаки умеренно выраженного фиброза собственной пластинки слизистой оболочки; выраженная лимфоплазматитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 2); электронная микроскопия: щеточная каемка энтероцитов сохранена, признаки болезни включения микроворсинок отсутствуют, наблюдаются эндоцитозные везикулы, что свидетельствует об осуществляемых процессах всасывания (рис. 2). Важно отметить, что диарея у ребенка носила осмотический характер, отмечалось уменьшение ее на фоне полного ПП.

Дифференциальный диагноз проводился между:

1) инфекционными и паразитарными диареями; 2) пищевой непереносимостью: целиакия исключена (ребенок не получал глютен, серологические маркеры отрицательные), гастроинтестинальная форма пищевой аллергии исключена как самостоятельное заболевание ввиду отсутствия эффекта от назначе-



**Рис. 2.** Гистологическая картина слизистой оболочки тощей кишки ребенка Р.: а (ув. 100, окраска гематоксилином и эозином), б (ув. 1200, окраска уранилацетатом и цитратом свинца) – слизистая оболочка представлена увеличенной по глубине криптальной областью, ворсинки отсутствуют, участки хронических эрозий на поверхности слизистой оболочки; в (ув. 800, окраска уранилацетатом и цитратом свинца), г (электронная микроскопия – микроскоп JEM-100C Jeol – ув. 10 000) – выраженная лимфоплазматитарная инфильтрация собственной пластинки (количество межэпителиальных лимфоцитов до 40 на 100 покровных эпителиоцитов), увеличение количества митогической активности эпителиоцитов; д – утолщение и склероз базальной мембраны, уплощение, деформация, дистрофические изменения энтероцитов, е – сохраненная щеточная каемка энтероцитов.

ния высокогидролизированных и аминокислотных смесей, рассматривалась как сопутствующая патология, врожденная недостаточность дисахаридаз исключена ввиду неэффективности безлактозных смесей, уровень углеводов кала в норме; 3) наследственными нарушениями обмена веществ: аминокацидурии, аминокислотопатии, нарушения обмена жирных кислот исключены по результатам tandemной масс-спектрометрии, абеталипопротеидемия, болезнь задержки хиломикронов, врожденное нарушение всасывания желчных кислот исключены ввиду нормальной липидограммы крови и отсутствия акантоцитоза эритроцитов, болезнь Вольмана (дефицит лизосомальной холинэстеразы) исключена по данным УЗИ надпочечников; 4) нейромышечной патологией кишечника: аганглиоз кишечника, интестинальная нейрональная дисплазия исключены по данным гистологической картины, генетического исследования; 5) первичной недостаточностью поджелудочной железы: муковисцидоз исключен по результатам потовой пробы, генетической диагностики, синдрома Даймонда–Швахмана, Иохансана–Близзарда, Пирсона, гипоплазия поджелудочной железы исключены ввиду нормального уровня фекальной эластазы, отсутствия гематологических изменений, скелетных аномалий; врожденный дефицит амилазы, липазы исключены ввиду нормального уровня указанных ферментов в крови; врожденный дефицит энтерокиназы, трипсина исключены ввиду неэффективности заместительной ферментотерапии; 6) экссудативной энтеропатией (первичной и вторичной) – исключены ввиду отсутствия характерных морфологических признаков, гипопропротеинемии; 7) врожденными нарушениями структуры кишечного эпителия: интестинальная эпителиальная дисплазия (пучковая энтеропатия), болезнь включений микроворсинок (врожденная атрофия микроворсин) исключены по результатам световой и электронной микроскопии; трихогепатоэнтеральный синдром (синдромальная диарея) исключен в силу отсутствия характерного фенотипа и поражения печени; 8) врожденными дефектами транспортных систем энтероцитов: хлоридная и натриевая диареи исключены с учетом отсутствия характерного анамнеза (гидрамнион, признаки кишечной непроходимости), хороших массо-ростовых показателей при рождении, нормального уровня экскреции соответствующих электролитов в кале; врожденная мальабсорбция глюкозы-галактозы исключена ввиду наличия тяжелой атрофической энтеропатии, нормального уровня углеводов кала; 9) гормонпродуцирующими опухолями (гастриномы, ВИПоми и др.) исключены, так как диарея носила характер осмотической, а не секреторной, отсутствовали признаки объемных образований в брюшной полости; 10) аутоиммунной энтеропатией – маловероятна с учетом рефрактерности заболевания к терапии глюкокортикоидными. Таким образом, этиология заболевания ребенка не была очевидна, однако выявленная гистологическая картина гипорегенераторной атрофии инфильтрации слизистой оболочки лимфоцитами указывали на иммуноопосредованный механизм повреждения энтероцитов. Иммунологическое исследование выявило дисбаланс между классами иммуноглобулинов и субпопуляциями Т- и В-лимфоцитов. Данное сочетание у ребенка мужского пола позволило

думать о наличии X-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии. С письменного согласия родителей ребенку было проведено генетическое исследование для поиска мутаций в гене *FOXP3*. По результатам секвенирования гена *FOXP3* в 10 экзоне выявлена замена с. 1040 G>A, кодон 347 CGC>CAC (Arg347His) в гемизиготном состоянии. У матери пациента обнаружена аналогичная мутация.

За время госпитализации ребенок получал следующее лечение: энтеральное питание аминокислотной смесью, частичное ПП, антибактериальную терапию (ванкомицин+меронем, цiproфлоксацин, цефипим+ванкомицин, амписид), противогрибковую терапию (флуконазол), иммунокорректирующую терапию (внутривенные иммуноглобулины – ВВИГ), деконтаминацию кишечника (метранидазол, энтерофурил), гепатопротективную терапию (урсодезоксихолевая кислота); витаминотерапия (А, D, Е, К). По согласованию с иммунологом начата постоянная иммуносупрессивная терапия топическими стероидами (будесонид) по 3 мг/сут. На фоне проводимой терапии купировался инфекционный процесс, отмечалась прибавка в массе тела и росте, купировались диспептические явления, урежение стула до 2–3 раз в сутки, появился прогресс в психомоторном развитии. В связи с сохраняющейся зависимостью от частичного ПП было принято решение о выписке ребенка домой на домашнее ПП, для чего был установлен туннелированный центральный венозный катетер Broviac 4,2F. Ребенок был выписан домой в возрасте 8 месяцев с клиническим диагнозом «Первичное иммунодефицитное состояние: IPЕХ-синдром, иммунная энтеропатия, синдром мальабсорбции. Реактивный панкреатит. Реконвалесцент неоднократных эпизодов кишечного и катетер-ассоциированного сепсиса. Носитель туннелированного центрального венозного катетера Broviac 4,2F в правой внутренней яремной вене слева от 26.02.15. Железодефицитная анемия легкой степени». Внешний вид ребенка при поступлении и при выписке представлен на рис. 3.

Ребенок наблюдается иммунологом, получает комплексную иммуносупрессивную терапию (Сиролimus, Ритуксимаб), заместительную терапию ВВИГ. В возрасте 1,5 лет проведена ТГСК от неродственного донора. В настоящее время у ребенка сохраняются проявления синдрома мальабсорбции, однако ребенок находится полностью на энтеральном питании; поражения других органов-мишеней не отмечается.

### Обсуждение

IPЕХ-синдром – заболевание с полиморфной клинической картиной, спектр аутоиммунных нарушений определяется типом мутации гена *FOXP3* [9]. IPЕХ-ассоциированная энтеропатия характеризуется некупируемой водянистой диареей, зависимостью от ПП [10]; при морфологическом исследовании выявляется тотальная/субтотальная атрофия ворсин кишечника, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки Т-лимфоцитами [4, 10]. Аутоиммунная энтеропатия чаще всего проявляется инсулин-зависимым сахарным диабетом (ИЗСД), аутоиммунным тиреоидитом. Причиной развития



Рис. 3. Внешний вид ребенка Р.: а – в возрасте 4,5 мес. Белковоэнергетическая недостаточность III степени, выраженное снижение тургора тканей, вздутие живота; б – внешний вид ребенка Р. в 7 мес: нутритивный статус удовлетворительный на фоне частичного ПП.

ИЗСД является иммунное разрушение островковых клеток поджелудочной железы [4, 8]. Поражение кожи проявляется дерматитом, экземой, описаны случаи везикулопустулеза, буллезного эпидермолиза, псориазоподобного синдрома [4, 11]. Другие аутоиммунные проявления включают Кумбс-позитивную гемолитическую анемию, тромбоцитопению, нейтропению, гломерулонефрит, аутоиммунные гепатиты, артриты, миозиты [4, 9, 12]. Особенностью описанного клинического случая является нетипичное течение с изолированным поражением кишечника. В литературе нам не встречалась описания подобного течения IPЕХ-синдрома, однако R.S. Wildin указывает на возможность IPЕХ-ассоциированной энтеропатии при отсутствии сахарного диабета и наоборот [5].

Диагностика IPЕХ-синдрома трудна ввиду отсутствия четких диагностических критериев. Характерными лабораторными признаками являются стойкая эозинофилия, повышение общего IgE, уровня цитокинов IL2, IL4, IL5, IL6, IL10, ИФНγ, TNFα [6], снижение уровня CD25+CD4+TR клеток [4], выявление аутоантител к энтероцитам, колоноцитам, клеткам островков Лангерганса, клеткам крови, анти-тиреоидные антитела и др. [4, 12, 13]. В описанном клиническом случае у пациента имели место характерные для IPЕХ-синдрома эозинофилия, тенденция к повышению общего IgE (вначале расценивавшиеся как проявления пищевой аллергии), умеренные проявления иммунной дисрегуляции – дисбаланс между субпопуляциями иммунокомпетентных клеток (повышение Т-(CD3+CD19-) лимфоцитов и Т-цитотоксических (CD3+/CD8+) клеток, снижение В-(CD3-/CD19+) лимфоцитов и натуральных киллеров (CD3-CD56+), снижение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+). Сами по себе эти изменения ввиду неспецифичности не позволяли предположить первичный иммунодефицит, однако их сочетание с гистологической картиной тяжелой атрофии ворсин кишечника у мальчика первого полугодия жизни позволило заподозрить заболевание.

Согласно литературным данным, в гене *FOXP3* возможны более 63 мутаций, большинство из которых расположено в 9–11 экзонах и является нонсенс-мутациями [6]. R.S. Wildin и соавт. обобщены данные о встречающихся мутациях в гене *FOXP3*, однако корреляции между тяжестью течения заболевания и типом мутации не выявлено. Среди описанных мутаций: 1049 G>A, IVS9+459A>G, 748delAAG, 543C>T, 1189C>T, 1150G>A, 1293delCT, IVS9+4A>G, 600delGGA, 227delT, A1087G [6, 14]. F. De Benedetti и соавт. описаны мутации 434+4A>G и T108M, имевшие «мягкое» течение (пациенты 22 и 5 лет живы на момент написания статьи) [15]. Интересно отметить, что диагноз IPEX-синдрома у пациента, описанного R.S. Wildin, с мутацией 1049 G>A в 10 экзоне (аналогичная выявлена у нашего пациента) был выставлен в возрасте 13 лет, что, вероятно, позволяет отнести данную мутацию к «мягким». Описанная же Ю.В. Тихонович и соавт. мутация 1228G>T, вероятно, менее благоприятная (классическая триада и гибель пациента на 3-м месяце жизни) [16].

Этиотропной терапии IPEX-синдрома в настоящее время не существует. В качестве патогенетической терапии IPEX-синдрома применяется иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды, циклоспорин А, такролимус, циклофосфамид, микофенолатамофетил) [10], описано применение антицитокинных препаратов (инфликсимаб, ритуксимаб) [8], однако в большинстве случаев цитостатическая терапия

оказывается недостаточной. Имеются данные об эффективности ранней (до поражения органов-мишеней) ТГСК, позволяющей предотвратить развитие осложнений, обусловленных поражением органов-мишеней [4, 6, 11, 17]. Пациенту в описанном клиническом случае удалось провести ТГСК достаточно рано, однако прогноз остается сомнительным.

### Заключение

Целью данного описания было продемонстрировать трудности дифференциальной диагностики IPEX-синдрома с нетипичным течением. Наличие изолированной тяжелой энтеропатии заставило исключить большой спектр заболеваний, проявляющихся некупируемой диареей и синдромом мальабсорбции. Лишь комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование с повторным выполнением биопсии слизистой оболочки тонкой кишки, проведением световой и электронной микроскопии и исследование иммунного статуса позволили выставить правильный диагноз. По мнению авторов, необходима иммунологическая настороженность при обследовании пациентов с синдромом мальабсорбции, а алгоритм дифференциальной диагностики некупируемой диареи детей раннего возраста, кроме рутинных методов, должен включать обязательные иммунологические тесты.

**Конфликт интересов:** авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

### Литература

1. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J. Pediatr.* 1982; 100 (5): 731–737. doi:10.1016/s0022-3476(82)80573-8.
2. Первичные дефекты иммунной системы, являющиеся следствием иммунной дисрегуляции. Папанов Е.Д., Румянцев А.Г., ред. М.: Медпрактика-М, 2008: 49–54.
3. Halabi-Tawil MI, Ruemmel FM, Fraitag S, Rieux-Laucat F, Neven B, Brousse N, DeProst Y, Fischer A, Goulet O, Bodemer C. Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2009; 160 (3): 645–651.
4. Hannibal MC, Torgerson T, Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, eds. IPEX-syndrome. Gene Reviews [Internet], Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2015. Initial Posting: Oct. 19, 2004; Last Update: Jan. 27, 2011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1118/> (дата обращения 05.05.2015).
5. Xavier-da-Silva MM, Moreira-Filho CA, Suzuki E, Patricio F, Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Fetal-onset IPEX: report of two families and review of literature. *Clin. Immunol.* 2015; 156 (2): 131–140.
6. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *J. Med. Genet.* 2002; 39: 537–545.
7. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, Shield JP, Deiss D, Sumnik Z, Cayssials A, Herr M, Loew A, Lewis V, Ellard S, Hattersley AT. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1: 111–116. doi: 10.2337/dc08-1188.
8. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: ИД Медпрактика-М, 2005: 232 с.
9. Park E, Chang HJ, Shin JI, Lim BJ, Jeong HJ, Lee KB, Moon KC, Kang HG, Ha IS, Cheong HI. Familial IPEX syndrome: Different glomerulopathy in two siblings. *Pediatr. Int.* 2015; 57 (2): 59–61.
10. Philip M, Sherman, David J, Mitchell, Ernest Cutz. Invited Review: Neonatal Enteropathies: Defining the Causes of Protracted Diarrhea of Infancy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2004; 38: 16–26.
11. Bis S, Maguiness SM, Gellis SE, Schneider LC, Lee PY, Notarangelo LD, Keles S, Chatila TA, Schmidt BA, Miller DD. Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome Associated with Neonatal Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Ped. Dermatol.* 2015; 32 (3): e74–77.
12. Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front. Immunol.* 2012; 3: 211.
13. Buda P, Friedman-Gruszczynska J, Książek J. Congenital diarrhea. *Med. Wieku Rozwoj.* 2011; 15 (4): 477–486.
14. Kobayashi I, Shiari R, Yamada M, Kawamura N, Okano N, Yara A, Iguchi A, Ishikawa N, Ariga T, Sahiyama Y, Ochs HD, Kobayashi K. Novel mutations of FOXP3 in two Japanese patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX). *J. Med. Genet.* 2001; 38: 874–876.
15. De Benedetti F, Insalaco A, Diamanti A, Cortis E, Muratori F, Lamioni A, Carsetti R, Cusano R, De Vito R, Perroni L, Gambarara M, Castro M, Bottazzo GF, Ugazio AG. Mechanistic associations of a mild phenotype of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4 (5): 653–659. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.014.
16. Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Тольпаков А.Н. X-сцепленные иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия (IPEX-синдром): описание клинического случая и краткий обзор литературы. *Проблемы эндокринологии.* 2014; 5: 29–33. doi: 10.14341/probl201460529-33.
17. Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S. Selective expansion of donor-derived regulatory T-cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX-syndrome. *Pediatr. Transplant.* 2014; 18 (1): E25–30.