

© Коллектив авторов, 2016

Ю.В. Тихонович¹, И.Е. Колтунов², Е.Е. Петряйкина², И.Г. Рыбкина², И.В. Гаряева²,
А.Б. Шимарова², С.Б. Зимин³, А.Н. Тюльпаков¹

СИНДРОМ Х-СЦЕПЛЕННОЙ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ, ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИИ И ЭНТЕРОПАТИИ (IPEX-СИНДРОМ)

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ, ²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, РФ

IPEX-синдром (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) – тяжелое наследственное Х-сцепленное заболевание, ассоциированное с мутациями в гене *FOXP3* (forkhead box protein 3 gene), являющемся ключевым фактором транскрипции для Т-регуляторных лимфоцитов. Наличие мутаций в *FOXP3* гене обуславливает повышение иммунологической реактивности организма и многократно увеличивает риск развития аутоиммунных заболеваний. Наиболее ранними проявлениями IPEX-синдрома являются неонатальный сахарный диабет (НСД), аутоиммунная энтеропатия и поражение кожи и слизистых оболочек. Большинство пациентов нуждаются в парентеральном питании и погибают в раннем возрасте от тяжелой мальабсорбции или от генерализованного сепсиса. В данной статье приводится описание клинического случая, демонстрирующего трудности проведения дифференциальной диагностики у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, гломерулонефрит, IPEX-синдром, мутации в гене *FOXP3*.

Y.V. Tihonovich¹, I.E. Koltunov², E.E. Petryaykina², I.G. Rybkina², I.V. Garyaeva²,
A.B. Shimarova², S.B. Zimin³, A.N. Tyulpakov¹

X-LINKED IMMUNE DYSREGULATION, POLYENDOCRINOPATHY AND ENTEROPATHY (IPEX SYNDROME)

¹Endocrinology Research Center, ²Morozov Children's City Clinical Hospital;
³G.N. Speransky City Children's Hospital № 9 Moscow, Russia

IPEX-syndrome (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) is a severe hereditary X-linked disease associated with *FOXP3* gene (forkhead box protein 3 gene) mutations that is a key transcription factor for T-regulatory lymphocytes. *FOXP3* gene mutations causes an increase in immunological reactivity and greatly increases the risk of autoimmune diseases development. The earliest manifestations of IPEX-syndrome are neonatal diabetes mellitus (NSD), autoimmune enteropathy, and skin and mucous membrane lesions. Most patients need parenteral nutrition and die at an early age from severe malabsorption or generalized sepsis. This article describes the clinical case that demonstrates the difficulties of the differential diagnosis of patients with this pathology.

Keywords: neonatal diabetes, glomerulonephritis, IPEX-syndrome, *FOXP3* gene mutations.

Контактная информация:

Тихонович Юлия Викторовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий ФБГУ Эндокринологического научного центра МЗ РФ
Адрес: Россия, 117036, г. Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, 11
Тел.: (495) 500-00-90, E-mail: yuliatihonovich@mail.ru
Статья поступила 21.03.16,
принята к печати 9.06.16.

Contact Information:

Tihonovich Yulia Victorovna – Ph.D., senior researcher of Hereditary Endocrinopathies Department, Endocrinology Research Center
Address: Russia, 117036, Moscow,
Dmitry Ulyanov str., 11
Tel.: (495) 500-00-90, E-mail: yuliatihonovich@mail.ru
Received on Mar. 21, 2016,
submitted for publication on Jun. 9, 2016.

Синдром X-сцепленной иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX-синдром) был впервые описан Powell в 1982 г. [1], в 2000 г. Chatalia и Bennett показали связь заболевания с мутациями в гене *FOXP3* [2, 3].

FOXP3 локализован на хромосоме Xp11.23, состоит из 11 кодирующих экзонов и специфически экспрессируется CD4+CD25+ регуляторными Т-клетками в тимусе и на периферии [4].

Основной функцией гена является регуляция синтеза скарфина – специфического фактора транскрипции, отвечающего за образование и функцию регуляторных Т-лимфоцитов CD4+CD25, обладающих иммуносупрессивными свойствами [5, 6].

В настоящее время в гене *FOXP3* описано более 63 мутаций [7]. Наиболее характерными для пациентов с IPEX-синдромом являются нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, миссенс-, сплайсинг-мутации и мутации, приводящие к нарушению полиаденилирования мРНК. Большинство мутаций расположены в экзонах 9–11 и 1–5 гена, кодирующих соответственно С-терминальный ДНК-связывающий и N-терминальный домены [7].

Классические признаки заболевания включают перманентный неонатальный сахарный диабет (НСД) (70–80% случаев), аутоиммунную энтеропатию (100%) и кожные проявления в виде ихтиоза, псориаза или экземы (65%). Кроме того, описаны пациенты с нефропатией, аутоиммунным тиреоидитом, гепатитом, гемолитической анемией, панцитопенией, артритом, васкулитами и др. [8–15].

Помимо полиорганной аутоиммунной патологии, дисфункция Т-регуляторных лимфоцитов приводит к тяжелому дефекту противовирусного и антибактериального иммунитета с высоким риском развития генерализованного сепсиса на фоне рецидивирующих инфекций.

Наличие аутоиммунной энтеропатии обуславливает синдром мальабсорбции, что в свою очередь приводит к задержке физического развития, необходимости применения специализированных смесей для энтерального питания (высокогидролизированных или аминокислотных смесей) или нередко полного перевода на парентеральное питание [16].

Фатальные исходы нередко ассоциированы с вакцинацией, вирусными инфекциями и другими экзогенными иммуностимулирующими воздействиями. В то же время описаны случаи мягкого течения заболевания [8, 15, 17].

Всем пациентам с доказанным IPEX-синдромом проводится патогенетическая иммуносупрессивная терапия. К препаратам первой линии относятся глюкокортикоиды, при неэффективности назначаются цитостатики (циклоsporин А, сиролимус и др.) [18, 19]. Большинство пациентов с аутоиммунной энтеропатией нуждаются в инфузионной терапии и парентеральном питании. Учитывая высокий риск присоединения вторичной инфекции с развитием сепсиса,

назначаются антибактериальные, противовирусные, противогрибковые препараты.

Наиболее перспективным методом лечения на сегодняшний день считается пересадка костного мозга [20].

В настоящей статье приводится описание неклассического течения IPEX-синдрома, демонстрирующего трудности проведения дифференциальной диагностики у пациентов с данной патологией.

Клинический случай. Мальчик 9 лет поступил в эндокринологическое отделение МДГКБ с диагнозом: сахарный диабет (СД) 1-го типа, состояние после кетоацидоза; хронический гломерулонефрит, смешанная форма, мембранозно-пролиферативный вариант, клинико-лабораторная ремиссия; аллергический дерматит; энтеропатия неясной этиологии.

Из анамнеза известно, что ребенок от здоровых родителей, от I беременности, протекавшей на фоне раннего токсикоза, угрозы прерывания, физиологических срочных родов. Вес при рождении 4500 г, длина тела 57 см.

Двоюродный дядя по линии матери с раннего возраста страдает инсулинзависимым СД. Семейный анамнез по заболеваниям мочевыделительной системы не отягощен.

В 1 год 10 месяцев на фоне ОРВИ у ребенка появились пастозность век, стоп, передней брюшной стенки, протеинурия до 3 г/л, лейкоцитурия, гематурия. Установлен диагноз: острый гломерулонефрит (ОГН), назначена терапия глюкокортикоидами, симптоматическое лечение. Данные биопсии соответствовали мембранозно-пролиферативному гломерулонефриту.

На 14-е сутки от начала терапии выявлена гипергликемия до 18–25 ммоль/л, повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до 9,4% (норма до 6%), что позволило диагностировать СД. Уровень инсулина составил 2,94 мкЕд/мл (норма 2,6–24,9 мкЕд/мл), С-пептида 1,2 нг/мл (норма 1,1–4,4 нг/мл). Аутоиммунные маркеры СД 1-го типа (GAD, IAA, ICA) отсутствовали. Потребность в инсулинотерапии варьировала от 0,6 до 0,9 ед/кг, в зависимости от дозы глюкокортикоидов.

В дальнейшем течение СД оставалось относительно стабильным, уровень HbA_{1c} составлял 6,8–7,5%. По поводу хронического ГН до 2,5 лет получал преднизолон, с 2,5 лет к терапии были подключены цитостатики (лейкеран, циклофосфан, сандимун-неорал). В 6,5 лет цитостатики были отменены, до настоящего времени пациент находился на поддерживающей терапии преднизолоном.

Также обращало внимание наличие в анамнезе в младенческом и более старшем возрасте нескольких эпизодов энтеропатии и острых аллергических реакций по типу крапивницы. Данное состояние было расценено как проявление пищевой аллергии (аллергии к белкам коровьего молока, поливалентной пищевой аллергии – в дальнейшем), по поводу чего ребенку была назначена смесь на основе высокогидролизованного белка. При этом выраженного эффекта от назначенной диетотерапии не было, что потребовало перевода ребенка на аминокислотную смесь (Neocate LCP, Nutricia Medical Nutrition), на фоне которой отмечено разрешение симптомов энтеропатии.

В дальнейшем эпизод энтеропатии был диагностирован в 2,5 года, проводилось симптоматическое лечение и диетотерапия, в т.ч. и применением аминокислотной смеси (Neocate Advance, Nutricia Medical Nutrition), с хорошим клиническим эффектом. В течение последующих лет нарушения стула у ребенка не отмечалось.

В возрасте 6 лет пациент в тяжелом состоянии поступил в инфекционное отделение МДГКБ с жалобами на лихорадку до фебрильных цифр, многократный жидкий водянистый стул, слабость. Похожие симптомы отмечались у родителей ребенка. Данное состояние было расценено как течение кишечной инфекции, однако назначение противовирусной и антибактериальной терапии не привело к ожидаемому результату. Проводилась дифференциальная диагностика с целиакией, болезнью Крона. По данным биопсии толстого кишечника, был выявлен хронический поверхностный умеренно выраженный неактивный колит. На фоне аглутеновой диеты, частичной отмены энтерального и назначения парентерального питания явления энтерита были купированы, ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой.

Третий эпизод тяжелой энтеропатии был диагностирован в возрасте 7 лет. В клинической картине доминировали экссудативная энтеропатия, метаболический ацидоз, гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, протеинурия до 0,2 г/л. Учитывая наличие сопутствующей аутоиммунной патологии, сохраняющуюся диарею на фоне противовирусной, антибактериальной, инфузионной терапии, парентерального питания, у пациента мужского пола впервые был заподозрен IPЕХ-синдром.

При этом отсутствовали характерные эозинофилия, повышение уровня IgE, изменения в иммунограмме (табл. 1). От проведения генетического обследования родители отказались.

К лечению были добавлены препараты иммуноглобулинов, антибиотики резерва (меропенем) с положительным эффектом. В течение последующих 1,5 лет расстройства стула у ребенка не отмечались.

В 8 лет 10 месяцев ребенок поступил в отделение реанимации Морозовской ДГКБ ДЗМ в тяжелом состоянии, с метаболическим ацидозом (рН до 7,05–7,11), токсикозом с эксикозом II–III степени, развившимися на фоне гастроэнтерита неясной этиологии. После стабилизации состояния ребенок был переведен в отделение эндокринологии.

На момент перевода состояние было расценено как стабильно тяжелое. Сохранялись вялость, снижение аппетита, мышечная слабость, периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, водянистый стул до 5–8 л в сутки. При осмотре обращали внимание бледность и выраженная сухость кожных покровов, резкое снижение тургора тканей. HbA_{1c} 7,2%, нейтрофильный лейкоцитоз до 16–23·10⁹/л, снижение уровня гемоглобина до 88 г/л. В биохимическом анализе крови зарегистрированы гипокалиемия (1,8–3,2 ммоль/л при норме 3,5–6 ммоль/л), гипопроотеинемия (42–56 г/л при норме 65–85 г/л) за счет гипоальбуминемии (24–25 г/л при норме 35–52 г/л) и гипогаммаглобулинемии (IgG 4,8 г/л). Уровни эозинофилов, СРБ и IgE

оставались в пределах референсных значений. Для уточнения характера поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта проводились фиброгастроэноскопия (ФГДС) (выявлено обострение гастроэнодентита), ректороманоскопия (патологии не выявлено), биопсия слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника (выявлена картина хронического умеренно активного атрофического аутоиммунного дуоденита, степень атрофии – 3-я фаза по системе Марш; признаки хронического диффузного колита с очаговой активностью, признаки криптитов в поперечно-ободочной кишке).

Для уточнения диагноза ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование.

В экзоне 9 гена *FOXP3* была обнаружена мутация R347H, что позволило подтвердить наличие у пациента IPЕХ-синдрома. Аналогичная мутация была выявлена у матери ребенка. Двоюродный дядя ребенка, страдающий СД, от проведения генетического обследования отказался.

Молекулярно-генетический анализ проведен в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» МЗ РФ (зав. д.м.н. А.Н. Тюльпаков).

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (набор Pure Link, Genomic DNA Mini Kit, Life Technologies, США). Для молекулярно-генетического анализа применяли метод высокопроизводительного параллельного секвенирования. Использовали панель праймеров для мультиплексной ПЦР и секвенирования с применением технологии Ion Ampliseq™ Custom DNA Panel (Life Technologies, США). Панель «Сахарный диабет» включала 28 генов: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *AKT2*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *GCG*, *GCGR*, *GLIS3*, *GLUD1*, *INSR*, *PPARG*, *PTF1A*, *RFX6*, *SCHAD*, *SLC16A1*, *WFS1*, *ZFP57* (488 ампликонов). Подготовку библиотек и эмульсионную ПЦР проводили в соответствии с рекомендациями производителя. Секвенирование осуществляли на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, Life Technologies, США). Биоинформатическую обработку результатов секвенирования проводили с помощью программного модуля Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, Life Technologies, США) и пакета программ Annovar (версия 2014 Nov 12) (<http://www.openbioinformatics.org/annovar>) [21]. После анализа полученных данных проводили подтверждение мутаций на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Life Technologies, США). В качестве референсных последовательностей генов использовали ссылки Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>). Неописанные ранее несинонимичные мутации считали «возможно патогенными» при частоте минорного аллеля менее 1% и оценке их как «патогенные» по программе Annovar. Обозначение мутаций проводили в соответствии с рекомендациями den Dunnen и Antonarakis [22].

Обсуждение

Ранее нами был описан пациент с классическим течением IPЕХ-синдрома в результате нон-сенс-мутации p.E410X в N-терминальном доме-

Иммунологическое обследование пациента в 7 лет

Тест	Результат	Ед. измерения	Норма
Лейкоциты	8600	кЛ/мкЛ	6100–11 400
Эритроциты	4,49	106/мкЛ	
Гемоглобин	142	г/л	
Гематокрит	36,5	%	
Тромбоциты	572	103/мкЛ	
Лимфоциты	42	%	36–43
Лимфоциты (абс.)	3612	кЛ/мкЛ	2000–2700
Гранулоциты	48	%	37–61
Гранулоциты (абс.)	4138	кЛ/мкЛ	1520–6060
Моноциты	10	%	2–7
Моноциты (абс.)	860	кЛ/мкЛ	0–800
CD3+ (Т-лимфоциты)	76	%	66–76
CD3+ (Т-лимфоциты) (абс.)	2745	кЛ/мкЛ	1400–2000
CD3+CD4+ (Т-хелперы)	41	%	33–41
CD3+CD4+ (Т-хелперы) (абс.)	1481	кЛ/мкЛ	700–1100
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты)	27	%	27–35
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты) (абс.)	975	кЛ/мкЛ	600–900
CD19+ (В-лимфоциты)	2	%	12–22
CD19+ (В-лимфоциты) (абс.)	108	кЛ/мкЛ	300–500
CD3-CD (16+56+) (НК-клетки)	14	%	4–26
CD3-CD (16+56+) (НК-клетки) (абс.)	506	кЛ/мкЛ	96–1330
CD3+CD (16+56+) (Т-НК-клетки) (абс.)	46	%	0–10
Т-хелперы/Т-цитотоксич (иммунорегуляторный индекс)	1,52		1,1–1,4
IgM	1,95	г/л	0,8м1,9
IgG	10,95	г/л	7–11,8
IgA	1,24	г/л	0,9–1,9

не *FOXP3* [23]. Мутация, найденная у данного пациента, локализована в ДНК-связывающем С-терминальном домене гена (см. рисунок).

Как правило, мутации, расположенные в ДНК-связывающих доменах, ассоциированы с тяжелой формой заболевания. Однако анализ экспрессии белка, проведенный у пациентов с мутацией R347H E. Gambineri и соавт. в 2008 г., показал наличие остаточной функции протеина, что, видимо, объясняет более мягкое течение синдрома у нашего пациента [11].

В настоящее время в мировой литературе имеются данные примерно о 140 пациентах с генетически доказанным IPЕХ-синдромом [7].

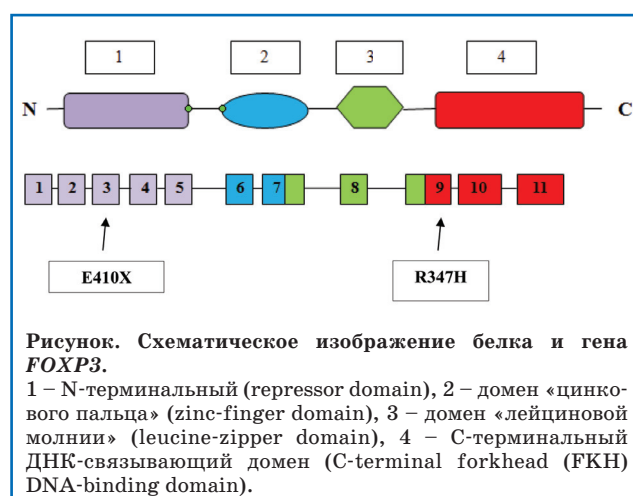
В большинстве случаев заболевание дебютирует сразу после рождения или в течение первого года жизни пациентов [7, 8]. Клинические про-

явления IPЕХ-синдрома крайне вариабельны. Классическая триада признаков включает аутоиммунную энтеропатию (100% случаев), полиэндокринопатию (70–80% случаев) и поражения кожи и слизистых оболочек (около 65% случаев) [8]. Тяжелые рецидивирующие инфекции также являются одним из ведущих признаков заболевания и нередко приводят к развитию генерализованного сепсиса и летальному исходу в течение первых 2 лет жизни пациентов [7–9].

Кожный синдром может быть представлен эксфолиативным дерматитом, ихтиозоформным дерматитом или псориазом. В ряде случаев описаны тяжелые хейлиты, ониходистрофия, алопеция. Кожные проявления чаще всего диффузные, часто осложняются вторичной бактериальной или грибковой инфекцией [10].

Эндокринопатии в большинстве случаев представлены неонатальным инсулинзависимым СД. Гораздо реже нарушения углеводного обмена выявляются у детей старшего возраста [15]. Аутоиммунный тиреоидит является второй по частоте эндокринной патологией у пациентов с IPЕХ-синдромом и чаще всего проявляется гипотиреозом [8]. Как правило, определяется повышение уровня антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину.

К дополнительным проявлениям IPЕХ-синдрома относят аутоиммунную панцитопению (гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса, тромбоцитопения, нейтропения); гепатиты, васкулиты, нефропатию (тубулонефропатия, гломерулонефриты с нефротическим



синдромом, интерстициальные нефриты), артриты, миозиты, спленомегалию и генерализованную лимфаденопатию [8, 9, 11, 13, 14, 17].

Аутоиммунное поражение почек, выявленное в дебюте заболевания у нашего пациента, является достаточно редким проявлением синдрома и было описано только в нескольких случаях [13–15, 24, 25].

Аутоиммунная энтеропатия, напротив, является одним из наиболее постоянных признаков IPЕХ-синдрома, манифестирует в первые месяцы жизни ребенка и характеризуется тяжелым прогрессирующим течением с развитием тяжелой белково-энергетической недостаточности [7]. Диагноз может быть установлен на основании характерной клинической картины (наличие жидкого водянистого или кашицеобразного стула, нередко с примесью крови и слизи), повышения экскреции плазменных белков с калом, гипопроteinемии, гипоальбуминемии, повышения уровня антител к энтероцитам (виллину, гармонину и АIE-75) [7, 26–28]. Данное состояние требует пристального внимания и своевременной коррекции. Сохранение энтерального питания является критичным для профилактики гастроинтестинальных осложнений и развития пищевой толерантности в будущем. В связи с этим актуальным, особенно у детей раннего возраста, является применение специализиро-

ванных смесей для энтерального питания на основе высокогидролизованного белка и наиболее эффективным применение аминокислотных смесей (Neocate LCP, Neocate Advance) [16].

Важным диагностическим критерием являются результаты гистологического исследования биоптата тонкой кишки. Для IPЕХ-синдрома характерны умеренная или выраженная атрофия ворсин с мононуклеарной инфильтрацией собственной пластины слизистой оболочки тонкой кишки. В ряде случаев тотальная атрофия ворсин ассоциирована с некрозом эпителиальных клеток и формированием крипт-абсцессов. Помимо тонкого кишечника в патологический процесс может быть вовлечена слизистая оболочка толстого кишечника и желудка [7, 29].

Похожие морфологические изменения отмечаются у пациентов с целиакией. Важным критерием для дифференциальной диагностики этих двух состояний является отсутствие эффекта от аглютеновой диеты у пациентов с IPЕХ-синдромом.

Аутоиммунная энтеропатия в течение первых лет жизни у нашего пациента носила стертый характер, что может быть связано с иммуносупрессивной терапией (ИСТ) по поводу хронического гломерулонефрита, так как первый эпизод тяжелой диареи в возрасте 6 лет совпал с отменой цитостатиков и снижением дозы глюко-

Таблица 2

Клинико-лабораторные характеристики пациентов с мутацией R347H в гене FOXP3 (обзор литературы и собственное наблюдение)

Дебют	Первые признаки	СД	Поражение кишечника	Поражение кожи	Дополнительные симптомы	Ig E, Ед/мл (норма 0–230)	Лечение	Возраст на момент диагностики заболевания	Ссылка
1 мес	СД, диарея	НСД	Тяжелая энтеропатия	Сухость кожи	Гепатит, тромбоцитопения, анемия	1966	ИСТ	10 лет	[11]
< 1 года	Рецидивирующие отиты, высокий уровень IgE	СД с 6 мес	Хронический гастрит с атрофией слизистой оболочки	Экзема, алопеция	Экзокринная недостаточность поджелудочной железы	>230	ИСТ	19 лет	[11]
3 мес	СД	НСД	Тяжелая энтеропатия, язвенный колит	–	Энцефалопатия Сепсис	Нет данных	ИСТ, ТГСК	13 лет	[11]
12 лет	Диарея, боль в животе	–	Тяжелая энтеропатия	Атопический дерматит с 1 года жизни, мягкое течение	–	400	ИСТ	12 лет	[12]
1 год 10 мес	ГН	СД с 1 года 11 мес	Тяжелая энтеропатия	Эпизоды крапивницы	ГН	N	ИСТ	9 лет	Собственное наблюдение

ГН – гломерулонефрит, N – норма, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Генетические варианты НСД, протекающего с синдромом мальабсорбции, и их основные фенотипические характеристики

Ген	Хромосомная локализация	Частота	Тип наследования	Фенотип	Терапия СД	Ссылка
<i>PDX1</i> или <i>IPF-1</i>	13q12	редко	АР	ПНСД с первых дней жизни, аплазия или гипоплазия поджелудочной железы	Инсулинотерапия	30, 31
<i>PTF1A</i>	10p12.2	крайне редко	АР	ПНСД с первых дней жизни, аплазия или гипоплазия поджелудочной железы, нарушение формирования мозжечка	Инсулинотерапия	32, 33
<i>NEUROG3</i>	10q22.1	крайне редко	АР	ПНСД, тяжелый синдром мальабсорбции	Инсулинотерапия	34, 35
<i>FOXP3</i>	Xp11.23	редко	X-сцепленное	ПНСД, кожный синдром, энтеропатия, аутоиммунные заболевания, тяжелый иммунодефицит	Инсулинотерапия	8, 11
<i>RFX6</i>	6q22.2	крайне редко	АР	Синдром Митчелла-Релея: ПНСД с первых дней жизни, гипоплазия поджелудочной железы, атрезия или мальротация 12-перстной или тонкой кишки, гипоплазия или атрезия желчного пузыря	Инсулинотерапия	36
<i>GATA6</i>	18q11.2	крайне редко	АД	ВПС, агенезия/ гипоплазия поджелудочной железы, дефекты желчных путей и желчного пузыря, ПНСД/ТНСД/MODY	Инсулинотерапия	37, 38
<i>GATA4</i>	8p.23.1	крайне редко	АД	ВПС, агенезия/ гипоплазия поджелудочной железы, задержка умственного развития, ПНСД/ТНСД/MODY	Инсулинотерапия	39, 40, 41

АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, ТНСД – транзиторийный НСД, ПНСД – перманентный НСД, MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young (диабет зрелого типа у молодых).

кортикоидов. Интересно, что первые два эпизода аутоиммунной энтеропатии не сопровождалась выраженной гипопропротеинемией и разрешились на фоне симптоматического лечения без усиления ИСТ.

В мировой литературе мы нашли описание еще несколько случаев IPFX-синдрома в результате мутации R347H (табл. 2) [11, 12]. Характерными для всех пациентов были манифестация заболевания с первых месяцев жизни, относительно высокая продолжительность жизни (7–36 лет), наличие НСД и аутоиммунной энтеропатии. В двух случаях был зарегистриро-

ван высокий уровень IgE. Поражение почек ни у одного пациента описано не было.

Такое разнообразие клинической картины у пациентов с идентичной мутацией позволяет говорить об отсутствии четкой корреляции генотип–фенотип и о вкладе внешних факторов в течение патологического процесса.

Диагностика IPFX-синдрома основывается на характерной клинической картине, лабораторных данных (типичны эозинофилия, значительное повышение уровня IgE, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия), результатах гистологического исследования биоптата кишечника.

У большинства пациентов отмечается увеличение титра антител к антигенам энтероцитов – виллину, гармонину и AIE-75, а также к инсулину (IAA), панкреатическим β -клеткам (ICA), глутаматдегидрогеназе (GAD), тирозинфосфатазе (IA-2), тиреопероксидазе, обнаруживают антиэритроцитарные антитела, а также антитела к нейтрофилам и тромбоцитам [7, 27, 28].

Показатели стандартного иммунологического обследования в периферической крови, такие как клеточный иммунитет CD4+, CD8+, CD 19+ лимфоциты, НК-клетки, а также показатели гуморального иммунитета IgG, M, A сохраняются в пределах нормальных значений [7]. Могут определяться нарушение пролиферативного ответа лимфоцитов на ФГА, снижение специфического иммунного ответа, экспрессии стимулированного γ -интерферона за счет нарушения Th1-ответа. Значимым подтверждением диагноза может быть определение отклонения содержания CD25+ Т-лимфоцитов (Т-регуляторные клетки) в сочетании с повышением IgE и специфической клинической картиной.

Золотым стандартом диагностики IPEX-синдрома является молекулярно-генетическое исследование гена *FOXP3*, что наглядно продемонстрировано на примере данного клинического случая. Помимо нетипичной клинической картины, у нашего пациента отсутствовали эозинофилия и характерное повышение уровня IgE. Трудности в постановке диагноза также были связаны с малой информативностью стандартного иммунологического обследования и отсутствием возможности исследования антител к энтероцитам на территории РФ.

Дифференциальная диагностика IPEX-синдрома

В зависимости от клинической ситуации дифференциальный диагноз IPEX-синдрома может проводиться:

- 1) с вариантами НСД, протекающего с синдромом мальабсорбции (табл. 3);
- 2) с IPEX-подобным синдромом (CD25-дефицит, мутации в генах *STAT5B* и *STAT1*) [42–44];
- 3) с различными видами энтеропатий (целиакия, болезнь Крона и др.) в сочетании с СД 1-го типа.

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует важность ранней диагностики IPEX-синдрома для своевременного назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии и решения вопроса о необходимости трансплантации костного мозга. Учитывая вариабельность клинической картины и отсутствие специфических лабораторных маркеров, золотым стандартом диагностики заболевания является анализ гена *FOXP3*.

По нашему мнению, исследование гена *FOXP3* необходимо проводить всем пациентам мужского пола с инсулинзависимым СД, дебютировавшим в течение первых лет жизни с сочетанной аутоиммунной патологией, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза. Отсутствие мутаций в гене *FOXP3* может свидетельствовать о наличии у пациента IPEX-подобного синдрома и необходимости дальнейшего диагностического поиска (исследование генов *CD25*, *STAT1*, *STAT5b* др.).

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.
2. Chatila TA, Blaeser F, Ho N, Lederman HM, Voulgaropoulos C, Helms C, Boucock AM. Jm2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *J. Clin. Invest.* 2000; 106 (12): 75–81.
3. Bennett CL, Yoshioka R, Kiyosawa H, Barker DF, Fain PR, Shigeoka AO, Chance PF. X-Linked syndrome of polyendocrinopathy, immune dysfunction, and diarrhea maps to Xp11.23-Xq13.3. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66 (2): 461–468.
4. Sakaguchi S. The origin of *FOXP3*-expressing CD4+ regulatory T cells: thymus or periphery. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (9): 1310–1312.
5. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor *FOXP3*. *Science.* 2003; 299 (5609): 1057–1061.
6. Khattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat. Immunol.* 2003; 4: 337–342.
7. Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front. Immunol.* 2012; 3: 211.
8. 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.
9. 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 (8): 537–545.
10. Nieves DS, Phipps RP, Pollock SJ, Ochs HD, Zhu Q, Scott GA, Ryan CK, Kobayashi I, Rossi TM, Goldsmith LA. Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Arch. Dermatol.* 2004; 140 (4): 466–472.
11. Gambineri E, Perroni L, Passerini L, Bianchi L, Doglioni C, Meschi F, Bonfanti R, Sznajder Y, Tommasini A, Lawitschka A, Junker A, Dunstheimer D, Heidemann PH, Cazzola G, Cipolli M, Friedrich W, Janic D, Azzi N, Richmond E, Vignola S, Barabino A, Chiumello G, Azzari C, Roncarolo MG, Bacchetta R. Clinical and molecular profile of a new series of patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: Inconsistent correlation between forkhead box protein 3 expression and disease severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (6): 1105–1112.
12. Daniele Zama, Ilaria Cocchi, Riccardo Masetti, Fernando Specchia, Patrizia Alvisi, Eleonora Gambineri, Mario Lima, Andrea Pession. Late-onset of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) with intractable diarrhea. *Ital. J. Pediatric.* 2014; 40: 68.
13. Lopez SI, Ciocca M, Oleastro M, Quarterolo ML, Rocca A, De Davila MT, Roy A, Fernandez MC, Nieves E, Bosaleh A, Torgerson TR, Ruiz JA. Autoimmune hepatitis type 2 in a child with IPEX syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 53 (6): 690–693.
14. Rodrigo R, Atapattu N, de Silva KSH. IPEX syndrome with membrano-proliferative nephrotic syndrome. *Ceylon Medical Journal.* 2013; 58 (1): 43–44.
15. Bae KW, Kim BE, Choi JH, Lee JH, Park YS, Kim GH, Yoo HW, Seo JJ. A novel mutation and unusual clinical features

in a patient with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170 (12): 1611–1615.

16. *Torgerson TR, Linane A, Moes N, et al.* Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the *FOXP3* gene. *Gastroenterology*. 2007; 132 (5): 1705–1717.

17. *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.

18. *Bindl L, Torgerson T, Perroni L, Youssef N, Ochs HD, Goulet O, Ruemmele FM.* Successful use of the new immunosuppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). *J. Pediatr.* 2005; 147 (2): 256–259.

19. *Yong PL, Russo P, Sullivan KE.* Use of sirolimus in IPEX and IPEX-like children. *J. Clin. Immunol.* 2008; 28 (5): 581–587.

20. *Baud O, Goulet O, Canioni D, Le Deist F, Radford I, Rieu D, Dupuis-Girod S, Cerf-Bensussan N, Cavazzana-Calvo M, Brousse N, Fischer A, Casanova JL.* Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (23): 1758–1762.

21. *Wang K, Li M, Hakonarson H.* Annovar: functional annotation of genetic variants from next-generation sequencing data. *Nucleic Acids Research*. 2010; 38 (16): E164.

22. *Den Dunnen JT, Antonarakis SE.* Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum. Genet.* 2001; 109 (1): 121–124.

23. *Тихонович Ю.В., Петряйкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Тюльпаков А.Н.* X-сцепленные иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия (IPEX-синдром): описание клинического случая и краткий обзор литературы. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 60 (5): 29–33.

24. *Moudgil A, Perriello P, Loechelt B, Przygodzki R, Fitzgerald W, Kamani N.* Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: an unusual cause of proteinuria in infancy. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22 (10): 1799–1802.

25. *Hashimura Y, Nozu K, Kanegane H.* Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2009; 24: 1181–1186.

26. *Kobayashi I, Kubota M, Yamada M, Tanaka H, Itoh S, Sasahara Y, Whitesell L, Ariga T.* Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of *FOXP3*. *Clin. Immunol.* 2011; 141 (1): 83–89.

27. *Lampasona V, Passerini L, Barzaghi F, Lombardoni C, Bazzigaluppi E, Brigatti C, Bacchetta R, Bosi E.* Autoantibodies to harmonin and villin are diagnostic markers in children with IPEX syndrome. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e78664.

28. *Tsuda M, Torgerson TR, Selmi C, Gambineri E, Carneiro-Sampaio M, Mannurita SC, Leung PS, Norman GL, Gershwin ME.* The spectrum of autoantibodies in IPEX syndrome is broad and includes anti-mitochondrial autoantibodies. *J. Autoimmun.* 2010; 35 (3): 265–268. doi: 10.1016/j.jaut.2010.06.01

29. *Patey-Mariaud de Serre N, Canioni D, Ganousse S, Rieux-Laucat F, Goulet O, Ruemmele F, Brousse N.* Digestive histopathological presentation of IPEX-syndrome. *Mod. Pathol.* 2009; 22: 95–102.

30. *Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF.* Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human *IPF1* gene coding sequence. *Nat. Genet.* 1997; 15 (1): 106–110.

31. *Schwitzgebel VM, Mamin A, Brun T, Ritz-Laser B, Zaiko M, Maret A, Jornayvaz FR, Theintz GE, Michielin O, Melloul D, Philippe J.* Agenesis of human pancreas due to decreased half-life of insulin promoter factor 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4398–4406.

32. *Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, Fleischmann C, Coleman RJ, Garrett C, Gloyn AL, Edghill EL, Hattersley AT, Wellauer PK, Goodwin G, Houlston RS.* Mutations in *PTF1A* cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat. Genet.* 2004; 36: 1301–1305.

33. *Tutak E, Satar M, Yapicioglu H, Altintas A, Narli N, Herguner O, Bayram Y.* A Turkish newborn infant with cerebellar agenesis/neonatal diabetes mellitus and *PTF1A* mutation. *Genet. Counsel.* 2009; 20: 147–152.

34. *Rubio-Cabezas O, Jensen JN, Hodgson MI, Codner E, Ellard S, Serup P, Hattersley AT.* Permanent neonatal diabetes and enteric anendocrinosis associated with biallelic mutations in *NEUROG3*. *Diabetes*. 2011; 60 (4): 1349–1353.

35. *Pinney SE, Oliver-Krasinski J, Ernst L, Hughes N, Patel P, Stoffers DA, Russo P, De Leon DD.* Neonatal diabetes and congenital malabsorptive diarrhea attributable to a novel mutation in the human neurogenin-3 gene coding sequence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1960–1965.

36. *Pearl EJ, Jarikji Z, Horb ME.* Functional analysis of *Rfx6* and mutant variants associated with neonatal diabetes. *Dev. Biol.* 2011; 351 (1): 135–145.

37. *Elisa De Franco, Charles Shaw-Smith, Sarah E. Flanagan, Maggie H. Shepherd,* International NDM Consortium, Andrew T. Hattersley, Sian Ellard. *GATA6* mutations cause a broad phenotypic spectrum of diabetes from pancreatic agenesis to adult-onset diabetes without exocrine insufficiency. *Diabetes*. 2013; 62 (3): 993–997.

38. *Catli G, Abaci A, Flanagan SE, De Franco E, Ellard S, Hattersley A, Guleryuz H, Bober E.* A novel *GATA6* mutation leading to congenital heart defects and permanent neonatal diabetes: a case report. *Diabetes Metab.* 2013; 39 (4): 370–374.

39. *D'Amato E, Giacomelli F, Giannattasio A, D'Annunzio G, Bocciardi R, Musso M, Lorini R, Ravazzolo R.* Genetic investigation in an Italian child with an unusual association of atrial septal defect, attributable to a new familial *GATA4* gene mutation, and neonatal diabetes due to pancreatic agenesis. *Diabet Med.* 2010; 27: 1195–1200.

40. *Xuan S, Borok MJ, Decker KJ, Battle MA, Duncan SA, Hale MA, Macdonald RJ, Sussel L.* Pancreas-specific deletion of mouse *Gata4* and *Gata6* causes pancreatic agenesis. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3516–3528.

41. *Shaw-Smith C, De Franco E, Lango Allen H, Battle M, Flanagan SE, Borowiec M, Taplin CE, van Alfen-van der Velden J, Cruz-Rojo J, Perez de Nanclares G, Miedzybrodzka Z, Deja G, Wlodarska I, Mlynarski W, Ferrer J, Hattersley AT, Ellard S.* *GATA4* mutations are a cause of neonatal and childhood-onset diabetes. *Diabetes*. 2014; 63 (8): 2888–2894.

42. *Uzel G, Sampaio EP, Lawrence MG, Hsu AP, Hackett M, Dorsey MJ, Noel RJ, Verbsky JW, Freeman AF, Janssen E, Bonilla FA, Pechacek J, Chandrasekaran P, Browne SK, Agharahimi A, Gharib AM, Mannurita SC, Yim JJ, Gambineri E, Torgerson T, Tran DQ, Milner JD, Holland SM.* Dominant gain-of-function *STAT1* mutations in *FOXP3* wild-type immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-like syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (6): 1611–1623.

43. *Caudy AA, Reddy ST, Chatila T, Atkinson JP, Verbsky JW.* *CD25* deficiency causes an immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like syndrome, and defective *IL10* expression from *CD4* lymphocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (2): 482–487.

44. *James W Verbsky, Talal A Chatalia.* Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-Related Disorders: an Evolving Web of Heritable Autoimmune Diseases. *Curr. Opin. Pediatr.* 2013; 25 (6): 708–714.