

НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В СТРУКТУРЕ IPEX-СИНДРОМА

© М.Е. Туркунова, Л.В. Дитковская, Е.Н. Суспицын, Л.В. Тыртова, Л.А. Желенина, М.Н. Гусева

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 99–104. doi: 10.17816/PED8299-104

Поступила в редакцию: 01.02.2017

Принята к печати: 02.03.2017

IPEX-синдром (Immunodeficiency, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome). Синонимы: XLAAD-X-linked Autoimmunity-Allergic Dysregulation Syndrome. Данное заболевание характеризуется возникновением первичного иммунодефицита, который проявляется аутоиммунным полиорганным поражением, чаще всего клинически манифестирует на первом году жизни; в мире описано около 150 случаев. В основе IPEX-синдрома лежит дефект гена *FOXP3*, который является транскрипционным фактором, влияющим на деятельность регуляторных Т-клеток, отвечающих за поддержание аутоотолерантности. В настоящее время описано около 70 патогенных мутаций данного гена. У большинства пациентов с IPEX-синдромом клинические проявления заболевания начинаются в раннем неонатальном периоде либо в течение первых 3–4 месяцев жизни. Для данной патологии типична клиническая триада проявлений: аутоиммунная энтеропатия (100%), сахарный диабет (70%), поражение кожи (65%), также в структуру синдрома входит выраженная задержка развития (50%), поражение щитовидной железы (30%), рецидивирующие инфекции (20%), реже встречаются аутоиммунная цитопения (Кумбс-положительная гемолитическая анемия), пневмонит, нефрит, гепатит, артрит, миозит, аллопеция. Однако описаны случаи манифестации в возрасте старше года, когда у пациентов присутствовали не все клинические и лабораторные проявления, свойственные тяжелым формам заболевания. В связи с тяжестью течения заболевания и высокой летальностью в данной группе пациентов крайне важна ранняя диагностика и своевременное начало терапии. В статье представлено описание клинического случая перманентного неонатального сахарного диабета в структуре IPEX-синдрома.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет; IPEX-синдром; первичный иммунодефицит; мутации гена *FOXP3*; полиэндокринные нарушения у новорожденных; аутоиммунная энтеропатия; первичный иммунодефицит у новорожденных.

NEONATAL DIABETES MELLITUS IN THE STRUCTURE OF IPEX SYNDROME

© М.Е. Turkunova, L.V. Ditkovskaya, E.N. Suspitsin, L.V. Tyrtova, L.A. Jelenina, M.N. Guseva

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(2):99-104

Received: 01.02.2017

Accepted: 02.03.2017

This disease is characterized by the onset of primary immunodeficiency, which expresses itself as autoimmune multisystem failure, often clinically manifests during the first year of life; there are only about 150 cases in the world described by now. IPEX syndrome is caused by *FOXP3* gene defect, which is a transcription factor that affects the activity of regulatory T-cells responsible for the maintenance of autotolerance. There are around 70 pathogenic mutations in this gene described so far. Most patients with IPEX-syndrome have a clinical manifestations of the disease in the early neonatal period or during the first 3-4 months of life. For this disease the following clinical triad of manifestations is typical: Autoimmune enteropathy (100%), diabetes mellitus (70%), skin lesions (65%), as in the syndrome structure includes severe developmental delay (50%), thyroid disease (30%), recurrent infections (20%), rarer autoimmune cytopenia (Coombs-positive hemolytic anemia), pneumonia, nephritis, hepatitis, arthritis, myositis, alopecia. However, some cases of later manifestations were described (in patients of more than 1 year of age) when patients did not show all clinical and laboratory symptoms typical for severe forms of the disease. Due to the severity of the disease and the high mortality in this group of patients, it is very important to diagnose it early and start therapy timely. The article describes a clinical case of permanent neonatal diabetes mellitus in the structure of IPEX syndrome.

Keywords: neonatal diabetes mellitus; IPEX syndrome; primary immunodeficiencies; *FOXP3* gene mutation; polyendocrine disorders in neonates; autoimmune enteropathy; primary immune deficiency in newborns.

ИРЕХ-синдром (Immunodeficiency, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome). Синонимы: XLAAD (X-linked Autoimmunity-Allergic Dysregulation Syndrome) — редкое заболевание; в мире описано около 150 случаев [15]. По данным некоторых зарубежных источников, распространенность ИРЕХ-синдрома среди пациентов с перманентным неонатальным сахарным диабетом составляет около 4 % [18].

Данный синдром характеризуется возникновением первичного иммунодефицита, который проявляется аутоиммунным полиорганным поражением и чаще всего клинически манифестирует на первом году жизни. В 1982 г. Powel et al. впервые описали семью, в которой 19 представителей мужского пола имели X-сцепленное заболевание, проявляющееся диареей и полиэндокринопатией, в том числе инсулинозависимым сахарным диабетом [16]. Позднее в 2000 г. Catila et al. идентифицировали мутацию в гене, кодирующем С-терминальный ДНК связывающий домен (FKN), у двух различных пациентов мужского пола со сходной клинической картиной [10]. В 2000–2001 гг. Bennet et al. и Wildin et al. независимо друг от друга подтвердили, что в основе ИРЕХ-синдрома лежат мутации в гене *FOXP3* [5, 21].

В настоящее время описано около 70 патогенных мутаций данного гена [1, 4]. Ген *FOXP3* является транскрипционным фактором, влияющим на деятельность регуляторных Т-клеток, отвечающих за поддержание ауто толерантности. По данным, опубликованным Barzaghi et al. в 2012 г., основным механизмом аутоиммунного поражения органов при ИРЕХ-синдроме считается именно нарушение функции регуляторных Т-клеток. Таким образом, для ИРЕХ-синдрома характерно развитие тяжелого иммунодефицита, что может привести к септическим осложнениям и нередко к летальному исходу [15].

В настоящее время известно около 300 генов, приводящих к развитию первичных иммунодефицитов (ПИД). Ранее считалось, что эти заболевания встречаются очень редко, однако исследования последних лет свидетельствуют об их значительной распространенности. Крайне важна настороженность педиатров в отношении возможного наличия ПИД, особенно в случаях тяжелых инфекций в сочетании с аутоиммунными заболеваниями у детей [2, 8].

У большинства пациентов с ИРЕХ-синдромом клинические проявления заболевания начинаются в раннем неонатальном периоде либо в течение первых 3–4 месяцев жизни. Для данной патологии типична клиническая триада проявлений: аутоиммунная энтеропатия (100 %), сахарный диабет (70 %), поражение кожи (65 %), также в структуру синдрома входит выраженная задержка развития (50 %),

поражение щитовидной железы (30 %), рецидивирующие инфекции (20 %), реже встречаются аутоиммунная цитопения (Кумбс-положительная гемолитическая анемия), пневмонит, нефрит, гепатит, артрит, миозит, аллопеция [18]. Однако описаны случаи манифестации в возрасте старше года, когда у пациентов присутствовали не все клинические и лабораторные проявления, свойственные тяжелым формам заболевания [9].

Одним из основных компонентов ИРЕХ-синдрома является полиэндокринопатия, проявляющаяся развитием аутоиммунного сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита. К иммунологическим маркерам эндокринопатий относят антитела к инсулину (IAA), островковым клеткам поджелудочной железы (ICA), глутаматдегидрогеназе (GAD), тирозинфосфатазе (IA-2), антитела к транспортеру цинка (ZNT8), антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину [3]. Также выявляются другие аутоантитела — к нейтрофилам, эритроцитам и тромбоцитам, анти-нуклеарные, антимитохондриальные [20], антитела к кератину, коллагену и др. [7].

Кроме того, для данного заболевания свойственно развитие аутоиммунной энтеропатии, клинически проявляющейся обильной водянистой диареей с развитием синдрома мальабсорбции, иммунологическими маркерами которой являются антитела к энтероцитам (виллину VAA и гармонину HAA) [12]. Повышение уровня IgE и увеличение количества эозинофилов характерно для пациентов с классической тяжелой формой заболевания [4].

В связи с тяжестью течения заболевания и высокой летальностью в данной группе пациентов крайне важна ранняя диагностика и своевременное начало терапии.

На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения является пересадка костного мозга или аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [11]. С целью коррекции иммунодефицита возможно применение иммуносупрессивной монотерапии (циклоsporин А, такролимус) или комбинированной — сочетание иммуносупрессивных препаратов со стероидными. Сиролимус (рапамидин) показал свою эффективность, у нескольких пациентов наблюдалась стойкая ремиссия заболевания [6, 22]. Кроме иммуносупрессивной, проводится заместительная терапия эндокринных нарушений, адекватная нутриционная поддержка, симптоматическая терапия.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., родился 19.04.2016, в срок с массой 2840 г длиной тела 51 см. Родоразрешение провели путем экстренного кесарева сечения в связи с нара-

тающей внутриутробной гипоксией плода. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов.

Из анамнеза известно, что данная беременность четвертая, протекала на фоне хронической гениальной инфекции, плацентарной недостаточности, хронического гастрита, малых весовых прибавок, истмико-цервикальной недостаточности, угрозы прерывания на 30-й неделе. Предшествующие беременности завершались самопроизвольным выкидышем на ранних сроках. Причины невынашивания неизвестны, женщина не обследована.

С рождения состояние ребенка было тяжелым за счет респираторных нарушений и признаков угнетения центральной нервной системы (ЦНС). Проводилась ИВЛ; экстубирован при восстановлении спонтанного дыхания. С первых суток жизни выявлено повышение сахара крови до 10,4 ммоль/л с нарастанием в динамике до 29,0 ммоль/л, по данным КОС отмечались признаки метаболического ацидоза. Повышение уровня гликемии сопровождалось глюкозурией (сахар в моче до 2000 мг/дл) и кетонурией. В биохимическом анализе крови признаки гиперферментемии (АЛТ 87,8 ЕД/л, АСТ 150 ЕД/л). На 2-е сутки жизни в связи со стойкой гипергликемией (максимальный уровень глюкозы крови 33,6 ммоль/л) начали внутривенное введение простого инсулина со скоростью 0,03–0,1 ЕД/кг/ч в зависимости от показателей глюкозы крови. Энтеральное питание адаптированными смесями получал дробно через зонд. При суточном мониторинговании уровня глюкозы крови на фоне инсулинотерапии зафиксирована значимая вариабельность гликемии в течение суток от 1,7 до 22,0 ммоль/л.

На 8-е сутки жизни было отмечено ухудшение состояния (признаки угнетения ЦНС, нарастание дыхательной недостаточности, метаболические нарушения, связанные с декомпенсацией углеводного обмена, стойкая субфебрильная лихорадка до 37,9 °С, вздутие живота, повторная рвота, диарея, трофические нарушения кожи в виде сухости и крупнопластинчатого шелушения). Данные симптомы были расценены как проявление некротического энтероколита (НЭК 2а). Для дальнейшего обследования и лечения пациент был переведен в РНЦ ГБУЗ ДРБ г. Петрозаводска.

При обследовании в РНЦ ГБУЗ ДРБ в серии клинических анализов крови выявили падение уровня гемоглобина со 150 до 110 г/л, лейкоцитоз от 8,9 до 22,4 тысячи, изменение лейкоцитарной формулы за счет нарастания числа эозинофилов с 5 до 31 %, моноцитов и тромбоцитов крови. По результатам биохимического анализа крови зарегистрирована гипопропротеинемия до 36,4 г/л (N 49–69), тенденция к гипонатриемии 135 ммоль/л (N 135–155) при нормальных показателях калия 4,7 ммоль/л (N 4,5–6,5),

гиперферментемия АлАТ-87 ЕД/л (N0–40) и АСТ 150 ЕД/л (N0–40), повышение титра СРБ до 24,7 мг/м. В посеве крови роста микрофлоры нет, в посеве мочи обнаружен энтерококк.

В связи со стойкой гипергликемией провели определение уровня С-пептида, который оказался сниженным (0,1 нмоль/л; N0,1–1,22 нмоль/л). При ультразвуковом исследовании выявлен пневматоз стенок кишки и увеличение размеров поджелудочной железы (головка — 9,0 мм, тело — 9,0 мм, хвост — 10,0 мм), в динамике отмечалась прогрессия размеров. Получал парентеральное питание, инфузионную терапию, направленную на устранение электролитных нарушений, антибактериальную терапию, введение инсулина осуществлялось внутривенно. На фоне лечения были устранены электролитные нарушения, однако достичь стабилизации показателей глюкозы не удалось, сохранялись также выраженные диспептические расстройства. При попытке восстановления энтерального питания отмечалось вздутие живота, появлялись рвота и диарея.

На 19-е сутки жизни в крайне тяжелом состоянии мальчик был доставлен в реанимационное отделение перинатального центра Клиники СПбГПМУ. При поступлении у ребенка вялый, неземotionalный крик, спонтанная двигательная активность и мышечный тонус были сниженными, рефлексыв новорожденных слабые. Лихорадил (температура тела 38,1 °С). Большой родничок 1,0 × 1,0 см, западал. Кожа бледная, сухая, тургор снижен, крупнопластинчатое шелушение. При аускультации дыхание было жестким, равномерно проводилось во все отделы легких; частота дыхательных движений 46 в минуту. Тоны сердца были ритмичными, немного приглушенными; частота сердечных сокращений — 156 в минуту. Обращало на себя выраженное вздутие живота, умеренное увеличение печени. Темп диуреза — 7–8 мл/кг/ч (на фоне проводимой инфузионной терапии). Стул водянистый 7–9 раз в сутки.

Динамика весовых прибавок была отрицательной (вес при рождении — 2840 г, при поступлении в клинику СПбГПМУ — 2668 г).

В реанимационном отделении продолжена инфузионная терапия, направленная на устранение электролитных нарушений. Гипонатриемия трудно поддавалась коррекции из-за компенсаторного механизма баланса осмолярности крови в ответ на гипергликемию, сопровождающуюся полиурией до 7–8 мл/кг/ч и потерей натрия с мочой, а также тяжелым течением энтеропатии (стул 6–10 раз в сутки, обильный, жидкий до 350 мл/сут). Инсулин получал внутривенно 0,01–0,04 ЕД/кг/ч в зависимости от показателей глюкозы крови. Проводилось частичное энтеральное питание пастеризованной смесью-гидролизатом с постепенным переходом от зондового

к самостоятельному дробному на фоне стабилизации состояния.

На 28-е сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных и детей грудного возраста, где обследование и лечение было продолжено.

При обследовании в гемограмме отмечалась анемия (гемоглобин — 93 г/л, эритроциты — $2,91 \cdot 10^{12}/л$); лейкоцитоз (до $28,7 \cdot 10^9/л$), выраженная эозинофилия (до 61 %); в биохимическом анализе крови гипопропротеинемия (общий белок — 38,4 г/л). При исследовании уровней гормонов крови повторно выявлен низкий уровень С-пептида — 0,5 нг/мл (N 0,1–1,22 нмоль/л); гормоны тиреоидной группы были в норме (Т4 свободный — 14,8 пмоль/л (N 10,0–23,2); ТТГ — 6,28 мкЕД/мл (N 0,23–10,0)).

Сочетание неонатального сахарного диабета, энтеропатии, специфических кожных проявлений и признаков хронической рецидивирующей инфекции (фебрильная лихорадка, нарастание лейкоцитоза при отмене антибактериальной терапии) позволило заподозрить у пациента IPЕХ-синдром, в структуру которого входит иммунодефицит.

Для уточнения природы полиэндокринопатии проведено исследование, направленное на поиск иммунологических маркеров. В результате выявлены высокий титр антител к тиреопероксидазе (243,9 Мед/мл; N 0–30) и антитела к островкам Лангерганса в положительном титре (антитела к GAD1,29 ЕД/мл; N 0–1,0), титр антител к инсулину составил 5,5 ЕД/мл (N 0,0–10,0). Антитела к стероидпродуцирующим клеткам надпочечников обнаружены не были. Таким образом, была доказана аутоиммунная природа сахарного диабета и диагностирован аутоиммунный тиреоидит.

Принимая во внимание наличие клинико-лабораторных признаков иммунодефицита, выполнено углубленное иммунологическое обследование, выявлен высокий уровень IgE (573,6 МЕ/мл при норме 0–15).

Проведено молекулярно-генетическое исследование (мультигенное таргетное секвенирование), в результате которого выявлена мутация гена *FOXP3*, подтверждающая наличие у ребенка IPЕХ-синдрома.

В возрасте двух месяцев четырех дней в связи с высоким риском возникновения сепсиса и угрозой летального исхода мальчик переведен в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для проведения иммуносупрессивной терапии и операции по пересадке костного мозга.

В представленном клиническом случае у ребенка с неонатальным сахарным диабетом, первичным иммунодефицитом и тяжелой энтеропатией выявлена не описанная ранее мутация гена *FOXP3* с.1190G > T (p.Arg397Leu). Анализ ДНК матери пациента вы-

явил это же повреждение в гетерозиготном состоянии. Обнаруженный вариант локализован в ДНК-связывающем С-терминальном forkhead-домене и расценивается основными предсказательными программами (Polyphen2, SIFT, Mutation Taster) как патогенный. Весомым косвенным аргументом в пользу патогенности выявленного варианта является тот факт, что мутации с. 1189C > T [21] и с. 1190G > A [13], затрагивающие тот же самый кодон 397, были ранее найдены у пациентов с IPЕХ-синдромом.

Известно, что для матерей пациентов с IPЕХ-синдромом характерно наличие многократных эпизодов спонтанных прерываний беременности при вынашивании плодов мужского пола [14, 17, 19]. В описанном случае анамнез матери пациента (носительницы мутации) также был отягощен невынашиванием беременности на ранних сроках. Это еще раз подтверждает, что обнаруженная нами новая мутация оказывает серьезное влияние на функцию *FOXP3*, обуславливая повышенную эмбриональную летальность.

Генетическая верификация неонатального сахарного диабета крайне полезна, так как позволяет уточнить природу заболевания и выбрать оптимальную тактику лечения. Особенно это актуально для пациентов с синдромальными формами, имеющими, как правило, тяжелое течение. Выявление мутации у больного ребенка очень важно для медико-генетического консультирования семьи, поскольку делает возможным проведение пренатальной ДНК-диагностики в случае последующих беременностей.

Данный клинический случай свидетельствует о том, что взаимодействие врачей различных специальностей (неонатологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, иммунологов, генетиков) способствует более эффективному установлению правильного диагноза у пациентов с редкими заболеваниями.

Работа выполнена при поддержке гранта РФ 15-15-00079.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2. – № 1. – С. 68–91. [Ivanov DO. Narusheniya obmena gljukozy u novorozhdennyh. *Detskaja medicina Severo-Zapada*. 2011;2(1):68-91. (In Russ.)]
2. Никитина И.Л., Скородок Ю.Л., Дитковская Л.В., Гринева Е.Н. Сахарный диабет у детей и подростков: Учебное пособие. – СПб., 2010. [Nikitina IL, Skorodok JuL, Ditkovskaja LV, Grineva EN. Saharnyj diabet u detej i podrostkov: Uchebnoe posobie. Saint Petersburg; 2010. (In Russ.)]

3. Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., и др. X-сцепленные иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия (IPEX-синдром): описание клинического случая и краткий обзор литературы // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 5. – С. 29–33. [Tihonovich JuV, Petrjajkina EE, Rybkina IG, et al. H-sceplennye immunnaja disreguljacija, polijendokrinopatija i jenteropatija (IPEX-sindrom): opisanie klinicheskogo sluchaja i kratkiy obzor literatury. *Problemy jendokrinologii*. 2014;(5):29-33. (In Russ.)]
4. Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo Maria-Grazia. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann NY Acad Sci*. 2016;1-18. doi: 10.1111/nyas.13011.
5. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20-21.
6. Bindl L, Torgerson T, Perroni L, et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). *J Pediatr*. 2005;147(2):256-9.
7. Bis S, Maguiness SM, Gellis SE, et al. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome associated with neonatal epidermolysis bullosa acquisita. *Pediatr Dermatol*. 2015;32: e74-77.
8. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015;35:727-738. doi: 10.1007/s10875-015-0198-5.
9. De Benedetti F, Insalaco A, Diamanti A, et al. Mechanistic associations of a mild phenotype of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;(4):653-659.
10. Chatila TA, Blaeser F, Ho N, et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *J Clin Invest*. 2000;106(12): R75-81.
11. Horino S, Sasahara Y, Sato M, et al. Selective expansion of donor-derived regulatory T-cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome. *Pediatr Transplantation*. 2014;(18): E25-E30.
12. Lampasona V, Passerini L, Barzaghi F, et al. Autoantibodies to harmonin and villin are diagnostic markers in children with IPEX syndrome. *PLoS ONE*. 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0078664 (accessed 01.09.2016).
13. Martín-Santiago A, Hervás JA, Hervás D, et al. Diagnostic value of the skin lesions in immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(6): e221-2.
14. Moraes M, Da-Silva X, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166161400285X> – af0005 Moreira-Filho Carlos A, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166161400285X> – af0010 et al <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166161400285X> – af0010. Fetal-onset IPEX: Report of two families and review of literature. *Clinical Immunology*. 2015;156(2):131-140.
15. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
16. 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.
17. Rae W, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661615300395> – af0005 Gao Y, Bunyan D, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661615300395> – af0015 et al. A novel FOXP3 mutation causing fetal akinesia and recurrent male miscarriages. *Clinical Immunology*. 2015;161(2):284-285.
18. Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Caswell R, et al. Clinical Heterogeneity in Patients With FOXP3 Mutations Presenting With Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):111-116.
19. Reichert Sara L, McKay Eileen M, Moldenhauer Julie S. Identification of a Novel Nonsense Mutation in the FOXP3 Gene in a Fetus with Hydrops – Expanding the Phenotype of IPEX Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. PART A. 2015;226-232.
20. Tsuda M, Torgerson TR, Selmi C, et al. The spectrum of autoantibodies in IPEX syndrome is broad and includes antimitochondrial autoantibodies. *J Autoimmun*. 2010;35(3):265-268.
21. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*. 2001;27(1):18-20.
22. Yong PL, Russo P, Sullivan KE. Use of sirolimus in IPEX and IPEX-like children. *J Clin Immunol*. 2008;28(5):581-7.

◆ Информация об авторах

Мария Евгеньевна Туркунова — аспирантка, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 89650505452@mail.ru.

◆ Information about the authors

Mariia E. Turkunova — Postgraduate Student, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 89650505452@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Лилия Викторовна Дитковская — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru.

Евгений Николаевич Суспицын — канд. мед. наук, доцент, кафедра медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: suspitsin@hotmail.ru.

Людмила Викторовна Тыртова — д-р мед. наук, профессор, кафедра поликлинической педиатрии им. А.Ф. Тура. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.

Людмила Александровна Желенина — д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: jelenina@mail.ru.

Марина Николаевна Гусева — врач аллерголог-иммунолог высшей категории, консультативно-диагностический центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gusevamarina@mail.ru.

◆ Information about the authors

Liliya V. Ditkovskaya — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru.

Evgenii N. Suspitsin — MD, PhD, Associate Professor, Department of Medicine Genetic. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: suspitsin@hotmail.ru.

Ludmila V. Tyrtova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, A.F. Tur Department of polyclinic therapy. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.

Ludmila A. Jelenina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jelenina@mail.ru.

Marina N. Guseva — MD, Allergy-Immunologist, Consultative and Diagnostic centre. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gusevamarina@mail.ru.