

Атипичное осложненное течение IPЕХ-синдрома у ребенка грудного возраста (клинический случай)

Е.А. Рябова¹, М.В. Белянская¹, Р.М. Абисов¹, В.М. Менжулов², М.А. Сидненко¹, Н.Б. Юдина¹, Э.Г. Аббасова²

¹ Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Россия

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

РЕЗЮМЕ

IPЕХ-синдром (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-рецессивный сцепленный) — крайне редкое аутоиммунное заболевание, обусловленное мутацией гена *FOXP3*, характеризующееся иммунодефицитом и выраженной фенотипической вариабельностью, что осложняет своевременную диагностику и лечение пациентов. Представлены особенности осложненного течения IPЕХ-синдрома у ребенка грудного возраста. С рождения у пациента отмечались рецидивирующие гемолитические кризы аутоиммунного генеза. В возрасте девяти месяцев развилась тяжелая цитомегаловирусная пневмония, осложнившаяся острым респираторным дистресс-синдромом тяжелой степени и сепсисом, потребовавшими длительной респираторной поддержки. Пациент получал иммуносупрессивную и антибактериальную терапию с положительным эффектом, достигнута стабилизация состояния, планируется аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. На основании молекулярно-генетического исследования выявлен вариант в гене *FOXP3* с.227dcl, р. (L76Qfs*53) в гомозиготном состоянии. Аналогичный вариант в гетерозиготном состоянии обнаружен у мамы пациента. При секвенировании по Сэнгеру гена *FOXP3* старшего брата пациента вариантов не обнаружено. У младшего брата выявлен вариант в гене *FOXP3* с.227dcl, р. (L76Qfs*53) в гомозиготном состоянии. Отличительной особенностью представленного случая стало отсутствие полиэндокринопатии и доминирование аутоиммунной цитопении (В-клеточная лимфопения, НК-клеточная цитопения) над симптомами энтеропатии. Данный случай подчеркивает необходимость включения IPЕХ-синдрома в дифференциально-диагностический ряд при наличии у пациентов аутоиммунной цитопении, энтеропатии и тяжелых оппортунистических инфекций, даже при отсутствии классической полиэндокринопатии.

Ключевые слова: IPЕХ-синдром, синдром Фишера–Эванса, аутоиммунная гемолитическая анемия, цитомегаловирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, дети

Как цитировать

Рябова Е.А., Белянская М.В., Абисов Р.М., Менжулов В.М., Сидненко М.А., Юдина Н.Б., Аббасова Э.Г. Атипичное осложненное течение IPЕХ-синдрома у ребенка грудного возраста (клинический случай). *Педиатр*. 2026;17(1):105–112. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.20.11.011>.

Atypical complicated course of IPEX syndrome in infant (clinical case)

Evgeniya A. Ryabova¹, Marina V. Belyanskaya¹, Ruslan M. Abisov^{1,2}, Vladimir M. Menzhulov², Mikhail A. Sidnenko¹, Natalia B. Yudina^{1,2}, Eliza G. Abbasova²

¹ Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

ABSTRACT

IPEX syndrome (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) is an extremely rare autoimmune disease caused by a mutation of the FOXP3 gene, characterized by immunodeficiency and pronounced phenotypic variability, which complicates the timely diagnosis and treatment of patients. The features of the complicated course of IPEX syndrome in infants. Since birth, the patient has had recurrent hemolytic crises of autoimmune origin. At the age of nine months, severe cytomegalovirus pneumonia developed, complicated by severe acute respiratory distress syndrome and sepsis, which required prolonged respiratory support. The patient received immunosuppressive and antibacterial therapy with a positive effect, stabilization of the condition was achieved, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is planned. Based on a molecular genetic study, a variant in the FOXP3 gene c.227dcl, p. (L76Qfs*53) in a hemizygous state was identified. A similar variant in the heterozygous state was found in the patient's mother. No variants were found during Sanger sequencing of the FOXP3 gene of the patient's older brother. The younger brother has a variant in the FOXP3 gene c.227dcl, p. (L76Qfs*53) in a hemizygous state. A distinctive feature of the presented case was the absence of polyendocrinopathy and the dominance of autoimmune cytopenia (B-cell lymphopenia, NK-cell cytopenia) over the symptoms of enteropathy. This case highlights the need to include IPEX syndrome in the differential diagnostic series in patients with autoimmune cytopenia, enteropathy, and severe opportunistic infections, even in the absence of classical polyendocrinopathy. The earliest possible genome-wide sequencing and timely radical treatment (alloimmune hematopoietic stem cell transplantation) are critically important for improving the outcome of this disease.

Keywords: IPEX syndrome, Fisher–Evans syndrome, autoimmune hemolytic anemia, cytomegalovirus pneumonia, acute respiratory distress syndrome, pediatric

To cite this article

Ryabova E.A., Belyanskaya M.V., Abisov R.M., Menzhulov V.M., Sidnenko M.A., Yudina N.B., Abbasova E.G. Atypical complicated course of IPEX syndrome in infant (clinical case). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):105–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.20.11.011>.

IPEX-синдром (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome; иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-рецессивный сцепленный синдром) — крайне редкое тяжелое моногенное заболевание, обусловленное вариантами в гене *FOXP3*, локализованном в центромерной области X-хромосомы [1]. Экспрессируемый белок гена *FOXP3* — ключевой транскрипционный фактор для развития и функциональной активности CD4+CD25+ Т-регуляторных клеток, которые играют ключевую роль в поддержании иммунологической толерантности путем супрессии иммунных реакций [2]. В большинстве случаев IPEX-синдром манифестирует на первом году жизни, но может отмечаться и у детей более старшего возраста.

Основные клинические проявления — выраженное увеличение лимфоидных органов, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, экзема, энтеропатия и инфекции [3–5]. Эндокринопатии встречаются у 70–80% пациентов, хотя в рассмотренном случае симптомы поражения эндокринной системы отсутствовали [4, 5]. Вторичная энтеропатия приводит к постоянной диарее, задержке роста и снижению веса. Классическая для IPEX-синдрома тяжелая энтеропатия, проявляющаяся профузной водянистой или геморрагической диареей, часто носит жизнеугрожающий характер [3].

Скрининговый метод диагностики IPEX-синдрома — иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, которое широко доступно. Характерными, но неспецифичными находками при IPEX-синдроме, могут быть эозинофилия, цитопения и повышение уровня IgE и IgA [6]. Иногда у пациентов выявляют В-клеточную лимфопению (CD19+ 0 cells/мкл), хотя она не является патогномоничной находкой при IPEX-синдроме [6, 7]. Антитела к антигенам В-клеток обнаруживаются у 60% пациентов с IPEX-синдромом, возможно снижение уровня NK-клеток [8].

Методом выбора диагностики IPEX-синдрома остается молекулярно-генетическое исследование с выявлением патогенного однонуклеотидного варианта в гене *FOXP3* [9].

Дифференциальная диагностика IPEX-синдрома проводится с множественной эндокринной недостаточностью и аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, который также характеризуется аутоиммунными цитопениями, однако энтеропатия для него нетипична, а в основе его патогенеза лежат мутации в гене *FAS*, а не *FOXP3* [10]. Кроме этого, необходимо исключить общую переменную иммунную недостаточность, которая сопровождается аутоиммунными осложнениями, но ее классическим признаком является гипогаммаглобулинемия [11].

Основной метод радикальной патогенетической терапии IPEX-синдрома — аллогенная трансплантация гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК), при использовании HLA-идентичного донора пятилетняя выживаемость составляет более 75% [3]. При отсутствии указанной терапии выживаемость пациентов с IPEX-синдромом к 10-летнему возрасту составляет менее 30%, преимущественно вслед-

ствие жизнеугрожающих инфекционных и аутоиммунных осложнений [7].

Одним из перспективных направлений лечения является применение ингибитора mTOR — сиролимуса, который продемонстрировал эффективность в купировании упорной диареи и снижении частоты гемолитических кризов у пациентов с IPEX-синдромом, рефрактерным к стандартной терапии [7, 12, 13].

Достаточно редкое осложнение IPEX-синдрома — синдром Фишера–Эванса, которое развилось в представленном клиническом наблюдении, являясь отражением иммунного дисбаланса, хотя в большинстве случаев он ассоциирован с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, общей переменной иммунной недостаточностью или системной красной волчанкой [14–16].

Сочетание двух крайне редких синдромов, редко встречающихся в клинической практике, определивших тяжесть состояния ребенка, явилось основанием для анализа течения заболевания у конкретного пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, от второй беременности (первая беременность — здоровый ребенок), протекавшей на фоне плацентарной недостаточности и гестационного сахарного диабета. Роды срочные, срок гестации 38 недель, масса тела при рождении 3030 г, оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах 7–8 баллов соответственно. Неонатальный период осложнился неонатальной желтухой, после лечения в стационаре ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

В возрасте двух месяцев госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с жалобами на беспокойство, бледность, иктеричность кожи и отказ от еды. Диагностирована гемолитическая анемия тяжелой степени (гемоглобин — 64 г/л, общий билирубин — 53 мкмоль/л), по данным миелограммы мегакариоциты не обнаружены, нейтрофильный росток сужен, эритроидный — расширен. Проведены три трансфузии эритроцитарной массы, с целью купирования аутоиммунного процесса двукратно введен внутривенный иммуноглобулин, начата терапия преднизолоном (2 мг/кг в сутки). На основании результатов обследования диагностирована цитомегаловирусная инфекция с минимальными клиническими проявлениями (субфебрильная температура, снижение аппетита), в связи с чем принято решение о проведении специфической терапии антицитомегаловирусным иммуноглобулином человека (в дозе 1 мл/кг, в течение 7 дней с положительным эффектом в виде регрессирования клинической картины и отрицательного результата ПЦР-исследования. Полногеномное секвенирование на данном этапе не проводилось. После завершения курса лечения пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии, амбулаторно продолжена терапия преднизолоном (7 мг утром, 6 мг вечером).

В четыре месяца ребенка повторно госпитализировали в ОРИТ в связи с иктеричностью кожи, выявлены гемолити-

ческая анемия (гемоглобин — 64 г/л, общий билирубин — 90 мкмоль/л). Проведена иммуносупрессивная терапия преднизолоном 2 мг/кг, назначен ритуксимаб (375 мг/м²), выполнены две гемотрансфузии эритроцитов (уровень гемоглобина достиг 86 г/л). Основанием для назначения ритуксимаба как препарата второй линии стало рецидивирующее течение заболевания, несмотря на терапию системными кортикостероидами на амбулаторном этапе.

Через пять дней пациент переведен в онкогематологическое отделение, где продолжена терапия преднизолоном (2 мг/кг в сутки) и ритуксимабом (375 мг/м²), достигнута положительная динамика — на момент выписки из стационара уровень гемоглобина составил 119 г/л, количество лейкоцитов $3,6 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов — $336 \times 10^9/\text{л}$. Через три недели с момента госпитализации пациент выписан из стационара.

На амбулаторном этапе продолжена терапия преднизолоном, которая в 6 месяцев на фоне повышения концентрации гемоглобина до 159 г/л постепенно отменена. На следующий день после отмены зарегистрировано повышение температуры до 37,3 °С, на второй день появилась лихорадка до 39,1 °С, катаральные симптомы.

Пациент госпитализирован в инфекционный стационар. При осмотре отмечалось тахипноэ (частота дыхания 45 в минуту), SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом составила 77%. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (рис. 1), однако концентрация С-реактивного белка и прокальцитонина была в норме. В связи с декомпенсированной дыхательной недостаточностью начата инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), на фоне нестабильной гемодинамики потребовалась постоянная инфузия добутина.

Назначена эмпирическая антибактериальная, противогрибковая и антицитомегаловирусная терапия (ганцикловир). Для дальнейшего обследования и лечения пациент переведен в многопрофильный стационар.

При поступлении в ОРИТ многопрофильного стационара сознание угнетено до уровня комы на фоне постоянной инфузии натрия оксибутирата и мидазолама. При аускультации сердца тоны приглушены, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений 146 в минуту, артериальное давление — 106/60 мм рт.ст. Дыхание с респираторной поддержкой, ИВЛ (SIMV-PC) с FiO₂ — 0,9, P_{insp} — 20 см H₂O, PEEP — 10 см H₂O, частота дыханий 55 в минуту, SpO₂ — 93%, SpO₂/FiO₂ — 103,3. При аускультации легких отмечаются крепитирующие хрипы с двух сторон. По данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния артериализованной капиллярной крови компенсирован pH 7,43, pCO₂ — 35,5 мм рт.ст., pO₂ — 74,5 мм рт.ст., HCO₃ — 26,9 ммоль/л. Почасовой темп диуреза составил 1,5 мл/кг в час. Выявлены рентгенологические признаки острого респираторного дистресс-синдрома (см. рис. 1). Оценка по шкале pSOFA составила четыре балла.

В клиническом анализе крови выявлена умеренно выраженная анемия (гемоглобин — 108 г/л). Принимая во

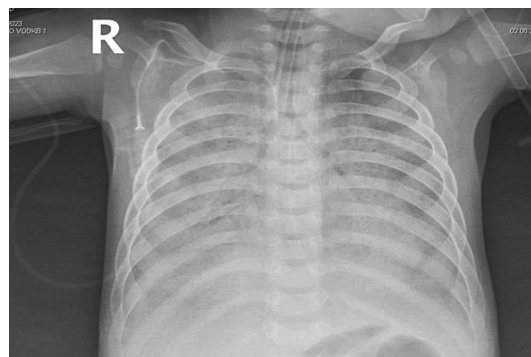


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (фото авторов)

Fig. 1. Chest X-ray upon admission to the intensive care unit (photos by the authors)

внимание наличие в анамнезе аутоиммунной гемолитической анемии, проведена прямая проба Кумбса, которая дала положительный результат, выявлены антиэритроцитарные антитела.

По данным биохимического анализа крови отмечены умеренно выраженные гипоальбуминемия (альбумин — 28,3 г/л), повышение ферментативной активности аланин- (86,6 ЕД/л) и аспартатаминотрансферазы (58,7 ЕД/л).

В трахеобронхиальном аспирате и крови выделен цитомегаловирус.

Диагностированы генерализованная цитомегаловирусная инфекция, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) тяжелой степени, сепсис. Коморбидные состояния: гемолитическая анемия аутоиммунная в стадии ремиссии.

На основании сепсиса, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией, активного аутоиммунного процесса (аутоиммунная гемолитическая анемия) и отсутствия адекватного системного воспалительного ответа (нормальный уровень С-реактивного белка и прокальцитонина) заподозрен первичный иммунодефицит.

При иммунологическом исследовании выявлена тяжелая лимфопения (1300 кл/мкл), отсутствие CD19+ В-клеток, снижение NK-клеток (60 клеток/мкл), гипогаммаглобулинемия IgA (0,03 г/л), пограничный уровень IgG (6,65 г/л). Принято решение о проведении полноксозмного секвенирования.

По жизненным показаниям назначен ганцикловир (28 суток), принято решение о проведении терапии внутривенным иммуноглобулином в дозе 2 г/кг.

Учитывая наличие тяжелого иммунодефицита и высокий риск манифестации оппортунистических инфекций, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii* и инвазивные микозы, принято решение о проведении профилактической антимикробной терапии (сульфаметоксазол + триметопримом, флуконазол).

В связи с манифестацией вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, назначена антибактериальная терапия полимиксином и левофлоксацином.

Через месяц после госпитализации в ОРИТ пациент переведен в онкогематологическое отделение в состоянии средней степени тяжести, с компенсированными витальными функциями, где продолжена патогенетическая терапия (сульфаметоксазол/триметоприм, иммуноглобулин для внутривенного введения). Длительность протективной ИВЛ составила 35 суток, после экстубации потребовалась дотация кислорода в течение трех суток, что соответствовало современным принципам терапии ОРДС у детей [17].

На момент перевода в профильное отделение явления дыхательной недостаточности полностью регрессировали, патологические изменения на рентгенограмме органов грудной клетки отсутствовали (рис. 2). На 67-е сутки лечения в стационаре ребенок выписан домой под наблюдение педиатра с диагнозом: первичный иммунодефицит неуточненный, аутоиммунная гемолитическая анемия, ремиссия. Состояние после длительной иммуносупрессивной терапии. Рекомендовано продолжение терапии на амбулаторном этапе: преднизолон по 2 мг в сутки (снижение дозы на 0,5 мг 1 раз в неделю), флуконазол по 50 мг 1 раз в день (10 дней), ко-тримоксазол по 30 мг 2 раза в день 3 раза (1 месяц), панкреатин по 3000 МЕ 2 раза в день с едой в течение 10 дней.

Через месяц после выписки состояние ребенка резко ухудшилось: отмечено нарастание слабости и иктеричность кожи. При поступлении в стационар выявлены анемия тяжелой степени (эритроциты — $1,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 59 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты $47 \times 10^3/л$), ретикулоцитоз (ретикулоциты — 190%), прямая реакция Кумбса положительная, выявлены антиэритроцитарные антитела. В биохимическом анализе отмечена умеренно выраженная гипербилирубинемия (общий билирубин — 55,6 мкмоль/л, непрямой — 48 мкмоль/л), увеличение ферментативной активности лактатдегидрогеназы (835,3 ЕД/л).

Проведены гемотрансфузии (эритроцитарная взвесь лейкоредуцированная), курс внутривенного иммуноглобу-

лина человека в дозе 2 г/кг, иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном (11 мг/кг в два введения в течение 7 дней), продолжена профилактическая антимикробная терапия.

В 1 год 8 месяцев получены результаты полногеномного секвенирования «Трио» — выявлен вариант в гене *FOXP3* c.227dcl, p. (L76Qfs*53) в гемизиготном состоянии. Аналогичный вариант в гетерозиготном состоянии обнаружен у мамы пациента. При секвенировании по Сэнгеру гена *FOXP3* старшего брата пациента (старше на 3 года) вариантов не обнаружено. У младшего брата пациента (младше на 2 года), выявлен вариант в гене *FOXP3* c.227dcl, p. (L76Qfs*53) в гемизиготном состоянии.

На основании особенностей течения заболевания и молекулярно-генетического исследования установлен диагноз:

Основной: IPeX-синдром (мутация в гене *FOXP3* c.227del, p.Leu76GlnfsTer53 в гемизиготном состоянии).

Осложнения: двусторонняя полисегментарная цитомегаловирусная пневмония, ИВЛ-ассоциированная двусторонняя пневмония, ОРДС тяжелой степени, сепсис.

Коморбидные заболевания: белково-энергетическая недостаточность умеренной степени.

На момент выписки из стационара состояние ребенка средней степени тяжести, положительная динамика в виде купирования гемолиза (гемоглобин — 135 г/л) и лихорадки. Витальные функции стабильны: дыхание спонтанное, адекватное, SpO_2 — 97%, гемодинамических нарушений нет.

Через 1 год 4 месяца от момента первичной госпитализации в ОРИТ состояние пациента стабильное, без признаков течения активной инфекции, наблюдается гипотрофия легкой степени. Для контроля над аутоиммунными осложнениями (распространенный гастрит, эрозии тела желудка — IIa тип по Толжато, диффузный колит, лимфоретикулярная гиперплазия всех отделов толстой кишки) проводится комбинированная иммуносупрессивная терапия: абатацепт (по 20 мг/кг каждые 2 недели), адалимумаб (по 20 мг каждые 2 недели) и месалазин (по 250 мг 2 раза в сутки). В связи с нарушением антителообразования и на фоне терапии, приводящей к деpleции В-клеток, получает заместительную терапию иммуноглобулинами (по 0,5–0,6 г/кг в месяц) с целевым уровнем IgG более 7 г/л. Для профилактики инфекционных осложнений проводится длительная противомикробная и противовирусная терапия левофлоксацином по 125 мг перорально 2 раза в сутки, валганцикловиром по 112,5 мг перорально 2 раза в сутки. Пациенту запланирована аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора.

Отличительной особенностью данного случая явилась гетерогенность клинических проявлений. У пациента отсутствовала классическая полиэндокринопатия и энтеропатия на момент поступления в стационар, что существенно затруднило диагностику IPeX-синдрома, особенно если учесть, что одновременно у ребенка имели место клиничко-лабораторные признаки цитомегаловирусной инфекции и гемолитической анемии, осложнившихся развитием сепсиса и ОРДС,

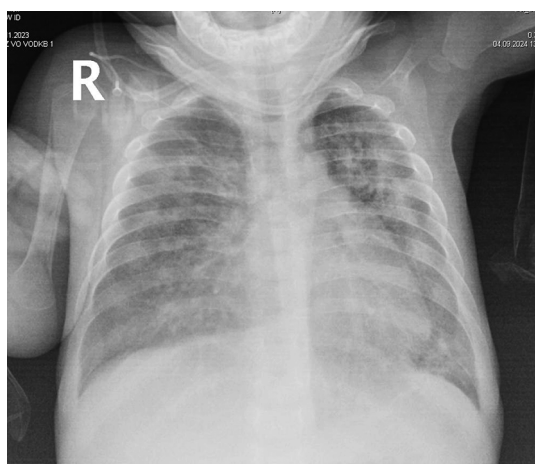


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки при переводе в отделение онкогематологии (фото авторов)

Fig. 2. Chest X-ray when transferred to the Oncohematology Department (photos by the authors)

что потребовало проведения длительной искусственной вентиляции легких и комплексной противомикробной терапии. На фоне имеющегося первичного иммунодефицита у пациента развились гемолитическая анемия в сочетании с тромбоцитопенией, что послужило основанием для продолжения иммуносупрессивной терапии [18, 19].

Данный случай подтверждает необходимость включения IPEX-синдрома в спектр дифференциальной диагностики у младенцев даже при отсутствии сахарного диабета или энтеропатии, подчеркивает несомненную роль своевременной генетической диагностики для принятия решения о дальнейшем лечении пациента с использованием современных технологий онкогематологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность консультантам ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. От отца пациента получено письменное добровольное согласие на публикацию представленного клинического случая.

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to the consultants of the Federal State Budgetary Institution “Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology and Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written voluntary consent for publication of the presented clinical case was obtained from the patient's father.

ЛИТЕРАТУРА

- Barzaghi F., Passerini L. IPEX Syndrome: improved knowledge of immune pathogenesis empowers diagnosis. *Front Pediatr.* 2021;9:612760. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.612760>.
- Ben-Skowronek I. IPEX Syndrome: genetics and treatment options. *Genes (Basel).* 2021;12(3):323. <https://doi.org/10.3390/genes12030323>.
- Gambineri E., Ciullini Mannurita S., Hagin D. et al. Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked (IPEX) syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:2411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02411>.
- Miano M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol.* 2016;172(4):524–534. <https://doi.org/10.1111/bjh.13866>.
- Powell B.R., Buist N.R., Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr.* 1982;100(5):731–737. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80573-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80573-8).
- 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;60(5):55–61. <https://doi.org/10.14341/probl201460529-33>.
- Zama D., Cocchi I., Masetti R. et al. Late-onset of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) with intractable diarrhea. *Ital J Pediatr.* 2014;40:68. <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0068-4>.
- Туркунова М.Е., Дитковская Л.В., Суспицын Е.Н. и др. Неонатальный сахарный диабет в структуре IPEX-синдрома. *Педиатр.* 2017;8(2):99–104.
- Yaz I., Oskay Halacli S., Ipsir C. et al. Beyond the classical triad: atypical presentations and regulatory t cell phenotyping in a cohort of IPEX patients. *J Clin Immunol.* 2025;45(1):148. <https://doi.org/10.1007/s10875-025-01934-7>.
- Tan Q.K.G., Louie R.J., Sleasman J.W. IPEX Syndrome. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2004.
- Wildin R.S., Smyk-Pearson S., Filipovich A.H. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet.* 2002;39(8):537–545. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.8.537>.
- Шабашова Н.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Фролова Е.В. Общая вариабельная иммунная недостаточность у взрослых. *Терапевтический архив.* 2016;88(11):116–121. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881194-98>.
- Ye L., Song X., Cui Y. et al. Sirolimus alleviated intractable diarrhea of IPEX syndrome: a case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):806. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05264-2>.
- Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Мишенин А.В. и др. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром в гематологической клинике: обзор литературы и собственное наблюдение. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2013;6(2):195–203. EDN: SZHULD.
- Brunkow M.E., Jeffery E.W., Hjerriid K.A. et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal

lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nature Genetics*. 2001;27(1):68–73. <https://doi.org/10.1038/83784>.

16. Despotovic J.M. Immune hematology: diagnosis and management of autoimmune cytopenias. Springer; 2018. 311 p.
17. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Колодяжная В.И. Острый респираторный дистресс-синдром в педиатрической практике: диагностика и интенсивная терапия. Обзор литературы. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2024;14(1):83–95. <https://doi.org/10.17816/psaic1569>.

REFERENCES

1. Barzaghi F., Passerini L. IPEX Syndrome: improved knowledge of immune pathogenesis empowers diagnosis. *Front Pediatr*. 2021;9:612760. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.612760>.
2. Ben-Skowronek I. IPEX Syndrome: genetics and treatment options. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):323. <https://doi.org/10.3390/genes12030323>.
3. Gambineri E., Ciullini Mannurita S., Hagin D. et al. Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked (IPEX) syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:2411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02411>.
4. Miano M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol*. 2016;172(4):524–534. <https://doi.org/10.1111/bjh.13866>.
5. Powell B.R., Buist N.R., Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr*. 1982;100(5):731–737. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80573-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80573-8).
6. Tikhonovich Yu.V., Petryaikina E.E., Rybkina I.G., Garyaeva I.V., Tyul'pakov A.N. X-linked immune dysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy (IPEX syndrome): the description of a clinical case and a short literature review. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(5):29–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201460529-33>.
7. Zama D., Cocchi I., Masetti R. et al. Late-onset of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) with intractable diarrhea. *Ital J Pediatr*. 2014;40:68. <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0068-4>.
8. Turkunova M.E., Ditkovskaya L.V., Suspitsyn E.N. and others. Neonatal diabetes mellitus in the structure of IPEX syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(2):99–104.
9. Yaz I., Oskay Halacli S., Ipsir C. et al. Beyond the classical triad: atypical presentations and regulatory t cell phenotyping in a cohort of IPEX patients. *J Clin Immunol*. 2025;45(1):148. <https://doi.org/10.1007/s10875-025-01934-7>.
10. Tan Q.K.G., Louie R.J., Sleasman J.W. IPEX Syndrome. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2004.
11. Wildin R.S., Smyk-Pearson S., Filipovich A.H. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet*. 2002;39(8):537–545. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.8.537>.
12. Shabashova N.V., Filippova L.V., Uchevatkina A.E., Frolova E.V. Common variable immunodeficiency in adults. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(11):94–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881194-98>.
13. Ye L., Song X., Cui Y. et al. Sirolimus alleviated intractable diarrhea of IPEX syndrome: a case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):806. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05264-2>.
14. Kovynov I.B., Pospelova T.I., Mishenin A.V. et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: literature review and case report. *Clinical Oncohematology. Fundamental Studies and Clinical Practice*. 2013;6(2):195–203. (In Russ.). EDN: SZHULD.
15. Brunkow M.E., Jeffery E.W., Hjerild K.A. et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nature Genetics*. 2001;27(1):68–73. <https://doi.org/10.1038/83784>.
16. Despotovic J.M. Immune hematology: diagnosis and management of autoimmune cytopenias. Springer; 2018. 311 p.
17. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Kolodyazhnaya V.I. Acute respiratory distress syndrome in pediatric practice, diagnosis, and intensive care: A review. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2024;14(1):83–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/psaic1569>.
18. Gambineri E., Ciullini Mannurita S., Hagin D. et al. Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked (IPEX) Syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:2411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02411>.
19. Kobayashi I., Shiari R., Yamada M. et al. Novel mutations of FOXP3 in two Japanese patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked syndrome (IPEX). *J Med Genet*. 2001;38(12):874–876. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.12.874>.

ОБ АВТОРАХ

* **Евгения Анатольевна Рябова**, канд. мед. наук, врач-гематолог, детский онколог, онкогематологическое отделение химиотерапии, Воронежская областная детская клиническая больница № 1; адрес: Россия, 394087, Воронеж, Ломоносова ул., д. 114/49; ORCID: 0000-0001-5731-7242; eLibrary SPIN: 9938-3909; e-mail: fenichca@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Evgeniya A. Ryabova**, PhD, hematologist, pediatric oncologist of the Oncohematology Chemotherapy Department, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1; address: 114/49 Lomonosova str., Voronezh, 394087, Russia; ORCID: 0000-0001-5731-7242; eLibrary SPIN: 9938-3909; e-mail: fenichca@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Марина Вячеславовна Белянская, врач-гематолог, детский онколог, онкогематологическое отделение химиотерапии, Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Россия; ORCID: 0000-0002-1947-0278; eLibrary SPIN: 5250-1115; e-mail: mary.belianskaya@yandex.ru

Руслан Магомедович Абисов, врач — анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Россия; ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ORCID: 0009-0009-3398-1697; eLibrary SPIN: 3391-4589; e-mail: ruslanabisov@mail.ru

Владимир Максимович Менжулов, студент 6-го курса лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ORCID: 0009-0001-5378-8589; eLibrary SPIN: 9299-2959; e-mail: vmenzhulov@mail.ru

Михаил Александрович Сидненко, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, гематолог, Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Россия; ORCID: 0009-0001-2720-923X; eLibrary SPIN: 5373-3316; e-mail: mikhael_sidnenko@mail.ru

Наталья Борисовна Юдина, врач-гематолог, детский онколог, заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии, Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Россия; ORCID: 0009-0001-7498-0836; eLibrary SPIN-3908-7166; e-mail: n.yudina@list.ru

Элиза Газинуровна Аббасова, студент 6-го курса лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ORCID: 0009-0003-6451-8853; e-mail: abbasova.eliza@mail.ru

AUTHORS' INFO

Marina V. Belyanskaya, hematologist, pediatric oncologist of the Oncohematology Chemotherapy Department, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia; ORCID: 0000-0002-1947-0278; eLibrary SPIN: 5250-1115; e-mail: mary.belianskaya@yandex.ru

Ruslan M. Abisov, anesthesiologist and intensive care physician, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia; Assistant, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ORCID: 0009-0009-3398-1697; eLibrary SPIN- 3391-4589; e-mail: ruslanabisov@mail.ru

Vladimir M. Menzhulov, 6th year medical student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ORCID: 0009-0001-5378-8589; eLibrary SPIN: 9299-2959; e-mail: vmenzhulov@mail.ru

Mikhail A. Sidnenko, anesthesiologist and intensive care physician of the Department of Resuscitation and Intensive Care, hematologist, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia; ORCID: 0009-0001-2720-923X; eLibrary SPIN: 5373-3316; e-mail: mikhael_sidnenko@mail.ru

Natalia B. Yudina, hematologist, pediatric oncologist, Head of the Oncohematology Department, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia; ORCID: 0009-0001-7498-0836; eLibrary SPIN-3908-7166; e-mail: n.yudina@list.ru

Eliza G. Abbasova, 6th year medical student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ORCID: 0009-0003-6451-8853; e-mail: abbasova.eliza@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.