НАЭРЕЗ
Национальная ассоциация экспертов по редким заболеваниям

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Скрытые аутоиммунные угрозы

Скрытые аутоиммунные угрозы: методическое пособие Национальной ассоциации экспертов по редким заболеваниям при поддержке АО «Санофи Россия».

Методическое пособие представляет собой обзор наиболее частых аутоиммунных заболеваний, которые могут манифестировать в детском возрасте. Информация пособия поможет педиатрам вовремя выявлять детей с аутоиммунными заболеваниями и направлять к специалистам.

Содержание

О чём это пособие 4
Какие аутоиммунные заболевания вошли в пособие и почему 4
Сахарный диабет 1 типа 6
Скрытые угрозы СД1 6
Распространённое аутоиммунное заболевание 6
Три фактора развития 6
Три стадии развития 7
Диагностика по антителам, гликемии и симптомам 8
Жизнеугрожающие осложнения и риск летальности 9
Профилактика ДКА и подготовка к манифестации 10
Скрининг на СД1 в России 13
Мониторинг и обучение на доклинических стадиях 14
Сочетания с другими аутоиммунными состояниями 15
Лечение 16
Целиакия 18
Скрытые угрозы 18
Распространённость: 1% мирового населения 18
Причины: генетика, глютен, аутоиммунитет 19
Клинические стадии: от латентной до ремиссии 19
Клинические проявления 19
Диагностика: что смотреть 21
Специфические антитела в России 22
Риск других аутоиммунных заболеваний 22
Профилактика и лечение 23
Витилиго 24
Скрытые угрозы 24
Распространённое аутоиммунное состояние 24
Причины развития 24
Стадии развития 25
Клинические проявления 25
Диагностика 26
Риски поздней диагностики 26
Риск других аутоиммунных состояний 26
Лечение 27
Хронический аутоиммунный тиреоидит 28
Скрытые угрозы 28
Распространённое аутоиммунное заболевание 28
Три фактора развития 28
Нарушение функции и структуры щитовидной железы 30
Разные варианты клинических проявлений 31
Диагностика и наблюдение 32
Риск других состояний 33
Лечение 33
Диффузный токсический зоб 35
Скрытые угрозы 35
Частое аутоиммунное заболевание 35
Три фактора развития 35
Тиреотоксикоз 37
Риски поздней диагностики 38
Диагностика 38
Лечение 38
Риски других аутоиммунных заболеваний 39
Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность 40
Скрытые угрозы 40
Редкое заболевание и вторая по частоте форма ХНН у детей 40
Специфические аутоантитела 42
Риски отсроченной диагностики 43
Сопутствующие аутоиммунные состояния 44
Системная красная волчанка 45
Скрытые угрозы 45
Редкое заболевание у детей 45
Аутоиммунитет и воспаление 46
Мультисистемные проявления 47
Более тяжелое течение, чем у взрослых 48
Классификационные критерии 49
Характерные антитела 50
Риски поздней диагностики 50
Лечение 51
Псориаз 52
Скрытые угрозы 52
Чаще встречается у взрослых, но манифестирует у детей 52
Аутоиммунное и аутовоспалительное заболевание 53
Генетически детерминированное состояние 53
Поражения кожи, ногтей и суставов 54
Диагностика по клиническим проявлениям 54
Риски поздней диагностики 55
Риск сопутствующих состояний 55
Местная или системная терапия 55
Системный склероз 56
Скрытые угрозы 56

Редкое заболевание 56
Дисрегуляция иммунитета, микроваскулопатия, фиброз 56
Уплотнение кожи и поражение внутренних органов 57
Антитела 58
Один большой критерий и 20 дополнительных 58
Риски отсроченной диагностики и лечения 59
Системная терапия после верификации диагноза 59
Ювенильный идиопатический артрит 60
Скрытые угрозы 60
Гетерогенная группа артритов 60
Самое распространенное ревматическое заболевание у детей 61
Многофакторное заболевание неясной этиологии 61
Аутоантитела и другие биомаркеры 62
Диагностика 62
Риски поздней диагностики 63
Лечение 63
Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями 63
Воспалительные заболевания кишечника 64
Скрытые угрозы 64
Распространенность от 5 до 75 на 100 000 64
Многофакторное заболевание 65
Антитела при ВЗК 66
Кишечные и внекишечные проявления 66
Диагностика 67
Отсроченная диагностика 67
Лечение 68
Сочетание с аутоиммунными заболеваниями 68

О чем это пособие

Скрытые аутоиммунные угрозы — факторы риска и первые признаки, по которым можно заподозрить аутоиммунное заболевание.

Аутоиммунное заболевание

Аутоиммунное заболевание — состояние, при котором аутореактивные Т-клетки и аутоантитела повреждают органы и ткани организма и приводят к нарушению их функций [1]. Атаки иммунной системы могут быть органоспецифичными или системными, характерны сочетания нескольких аутоиммунных заболеваний [2–4]. Они могут стать причиной смерти как сами по себе, так и внося вклад в смертность через множественные сопутствующие патологии [5–7].

У детей аутоиммунные заболевания могут привести к необратимому повреждению органов в раннем возрасте и негативно повлиять на рост и развитие с долгосрочными последствиями во взрослой жизни [8]. Пропущенный диагноз сахарного диабета 1 типа становится причиной диабетического кетоацидоза и смерти у детей [9].

Аутоиммунные заболевания развиваются примерно у одного из двадцати человек, распространенность их растет, при этом диагностика нередко запаздывает. Люди могут месяцами или годами испытывать симптомы и накапливать повреждения тканей, прежде чем будет установлен точный диагноз [2, 3, 10–12].

Пособие рассматривает ключевые особенности аутоиммунных заболеваний, которые часто встречаются у детей и некоторых аутоиммунных заболеваний, которые характерны для взрослых, но могут манифестировать и у детей.

Цель пособия — снабдить педиатров той информацией, которая поможет своевременно заподозрить аутоиммунную патологию и направить к специалисту до развития жизнеугрожающих осложнений.

Какие аутоиммунные заболевания вошли в пособие и почему

Списки аутоиммунных заболеваний включают от 80 до 150 наименований, у каждого из которых свой медианный возраст манифестации [1,2,13]. Поскольку нет сводных данных о заболеваемости и распространенности аутоиммунными заболеваниями у детей в России, заболевания для пособия отбирали на основе информации из других стран.

Есть несколько работ по эпидемиологии аутоиммунных заболеваний как класса, из них одна содержит данные по заболеваемости у детей [2,4]. Это популяционное исследование Conrad et al, 2023, в котором проанализировали данные 22 миллионов жителей Великобритании. На основании этих данных в пособие вошли 15 заболеваний, которые манифестировали в детском возрасте [2].

15 из 19

аутоиммунных заболеваний манифестировали у детей и молодых людей до 20 лет в популяционном исследовании Conrad с соавт., 2023 [2]

Аутоиммунные заболевания из исследования Conrad с соавт., 2023 можно разделить на состояния, которые манифестировали в детском и в подростковом возрасте и состояния, которые манифестировали у подростков. Также заболевания отличались по силе инцидентности. У детей и подростков наибольшая сила инцидентности отмечалась у сахарного диабета 1 типа, витилиго, целиакии, воспалительных заболеваний кишечника, псориаза. С меньшей силой инцидентности у них манифестировали васкулиты, хроническая надпочечниковая недостаточность, склеродермия, системная красная волчанка. В подростковом возрасте и до 20 лет манифестировали аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, первичный билиарный холангит, анкилозирующий спондилит, миастения и рассеянный склероз. Синдром Шегрена с минимальной инцидентностью отмечен ближе к 20 годам [2].

В исследовании Conrad et al. из 19 наиболее частых аутоиммунных заболеваний до 18 лет манифестировали:

сахарный диабет 1 типа	надпочечниковая недостаточность
целиакия	анкилозирующий спондилит
витилиго	диффузный токсический зоб
васкулиты	аутоиммунный тиреоидит
псориаз	рассеянный склероз
воспалительные заболевания кишечника	миастения
системная красная волчанка	первичный билиарный холангит

склеродермия [2]

В итоге в пособие вошли аутоиммунные заболевания из эпидемиологического исследования Conrad с соавт., 2023, которые манифестировали и в детском и в подростковом возрасте. Еще включили два заболевания с «подростковой» манифестацией: аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб. Эти состояния часто встречаются в комбинации с другими аутоиммунными заболеваниями [14,15].

Источники

1. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee for the Assessment of NIH Research on Autoimmune Diseases. Enhancing NIH Research on Autoimmune Disease. Washington (DC): National Academies Press (US); 2022 Jun 2. 2, Background on Autoimmune Diseases. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK605884/.
2. Conrad N. и др. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK // The Lancet. 2023. Т. 401, № 10391. С. 1878–1890.
3. Abend A. H. и др. Estimation of prevalence of autoimmune diseases in the United States using electronic health record data // J. Clin. Invest. Т. 135, № 4. С. e178722.
4. Cooper G. S., Bynum M. L. K., Somers E. C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases // J. Autoimmun. 2009. Т. 33, № 3. С. 197–207.
5. Thomas S. L. и др. Burden of mortality associated with autoimmune diseases among females in the United Kingdom // Am. J. Public Health. 2010. Т. 100, № 11. С. 2279–2287.
6. Mitratza M. и др. Systemic autoimmune disease as a cause of death: mortality burden and comorbidities // Rheumatol. Oxf. Engl. 2020. Т. 60, № 3. С. 1321–1330.
7. Secrest AM, Washington RE, Orchard TJ. Mortality in Type 1 Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., eds. Diabetes in America. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); August 2018.
8. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee for the Assessment of NIH Research on Autoimmune Diseases. Enhancing NIH Research on Autoimmune Disease. Washington (DC): National Academies Press (US); 2022 Jun 2. 1, Introduction. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK605882/.
9. Hadley S. M., Michelson K. A. Delayed diagnosis of new onset pediatric diabetes leading to diabetic ketoacidosis: a retrospective cohort study // Diagn. Berl. Ger. Т. 11, № 4. С. 416–421.
10. Erez Y. и др. Factors associated with diagnostic delay and specialty consultation patterns in systemic sclerosis: A cross-sectional study // Rheumatol. Int. 2025. Т. 45, № 12. С. 278.
11. Mitchell J. L. Understanding the impact of delayed diagnosis and misdiagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) // J. Fam. Med. Prim. Care. 2024. Т. 13, № 11. С. 4819–4823.
12. Лаптев Д. Н. и др. Частота и характеристика осложнений и сопутствующих заболеваний у детей с сахарным диабетом 1 типа, заболевших в дошкольном возрасте // Сахарный Диабет. 2025. Т. 28, № 5. С. 416–423.
13. Autoimmune Association. Autoimmune disease list. 2021. [February 3, 2022]. https://autoimmune.org/disease-information.
14. Ruggeri R. M. и др. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence // Eur. J. Endocrinol. 2017. Т. 176, № 2. С. 133–141.
15. Su T. и др. Graves' disease and the risk of five autoimmune diseases: A Mendelian randomization and colocalization study // Diabetes Metab. Syndr. 2024. Т. 18, № 5. С. 103023.

Сахарный диабет 1 типа

Сахарный диабет 1 типа, СД1, возникает из-за аутоиммунной деструкции инсулин-продуцирующих β-клеток поджелудочной железы. Деструкция истощает пул β-клеток, развивается недостаточность инсулина и на этом фоне — хроническая гипергликемия, которая требует пожизненной терапии инсулином [1] .

У детей заболевание часто диагностируют в жизнеугрожающем состоянии диабетического кетоацидоза, хотя диагноз можно поставить еще на доклинических стадиях [2–5] . Ранняя диагностика позволяет детям с СД1 психологически адаптироваться к предстоящему состоянию, принять участие в клинических исследованиях, а в перспективе — получить терапию, одобренную для доклинических стадий болезни [4,5] . При диагностике СД1 проводится скрининг на другие аутоиммунные заболевания, которые часто сочетаются с СД1 [1] .

Скрытые угрозы СД1

- Генетическая предрасположенность: риск развития СД1 выше у родственников первой линии [5].
- Циркулирующие специфические аутоантитела: повышаются еще до манифестации клинических симптомов [1,5].
- Неспецифические симптомы: затрудняют диагностику, особенно у детей младше 5 лет [6,7].
- Сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями: наиболее часто встречаются аутоиммунный тиреоидит и целиакия [8,9].

Распространенное аутоиммунное заболевание

В 2025 году с СД1 во всем мире живут 9,5 миллионов человек, из них 1 миллион детей до 14 лет и 0,8 миллиона подростков 15–19 лет. Распространенность СД 1 растет: еще в 2021 году с СД1 в мире насчитывалось 8,4 миллиона человек, а в 2040 году их будет уже 14,7 миллионов [10] .

СД 1 типа часто манифестирует в детском и молодом возрасте. В 2025 году по расчетам в мире СД заболело 513 000 человек в мире, из них 164 000 детей от 0 до 14 лет и 58 000 подростков 15–19 лет [10] . В России в 2023 году СД1 отмечался в 374,2 случаях на 100 000 детского населения [11] .

222 000 детей заболело СД1 в 2025 году [10].

Три фактора развития

СД1 развивается при взаимодействии трех факторов:

- генетической предрасположенности,
- состояния иммунной системы.
- предрасполагающих факторов окружающей среды.

Генетическую предрасположенность определяют гены, которые формируют аутоиммунитет к островковым β-клеткам. В первую очередь с СД1 ассоциированы несколько гаплотипов главного комплекса гистосовместимости (HLA). Также есть

отдельные гены с большой ролью в патогенезе СД1 типа: INS, PTPN22 и IL2RA [1] .

Главный комплекс гистосовместимости и его гаплотипы при СД1

Главный комплекс гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex, MHC) — участок генома человека, которые также известен как человеческий лейкоцитарный антиген (human leukocyte antigen, HLA). Этот участок расположен на коротком плече 6-й хромосомы и охватывает около 4 миллионов пар нуклеотидов, включает локусы A, B, C, DP, DQ, DR, C4, Bf и C2 [12].

Гены локуса HLA кодируют молекулы, которые участвуют в презентации антигенов, регуляции воспаления, работе системы комплемента, а также в реализации врожденного и адаптивного иммунного ответа [12].

У MHC (или HLA) несколько особенностей:

1. Полигенность. MHC состоит из множества тесно сцепленных генетических локусов, продукты которых обладают одинаковыми или сходными функциями.
2. Полиморфизм. На одном генном локусе существует множество аллелей, возникших в результате генной мутации или генетической рекомбинации.
3. Гаплоидное наследование. Гены MHC, расположенные на одной хромосоме, сформированы в тесный сцепленный кластер, известный как гаплотип или гаплоид. Этот гаплотип наследуется потомком как единое целое. Потомок наследует один гаплотип от отца и другой — от матери.
4. Неравновесное сцепление. Определенные аллели из разных локусов MHC устойчиво совместно наследуются. Взаимосвязи между генами не являются полностью случайными; определенные гены оказываются постоянно сцепленными друг с другом [13].

Полиморфизмы в локусе главного комплекса гистосовместимости (MHC) определяют индивидуальную восприимчивость к комплексным, аутоиммунным и инфекционным заболеваниям [12]. Локусы HLA DR и HLA DQ обусловливают примерно половину генетического риска развития СД1 [5].

Наибольший риск СД1 связан с гаплотипами:

- HLA DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (также обозначается как DR3-DQ2),
- HLA DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (также обозначается как DR4-DQ8) [5].

У людей, имеющих родственников первой степени родства с СД1, относительный пожизненный риск развития этого заболевания может быть до 15 раз выше по сравнению с общей популяцией [5].

В общей популяции у детей с гаплотипом DR3-DQ2 или DR4-DQ8 риск развития аутоиммунитета против островковых клеток и СД1 составляет 5%. Для родственников первой степени пациентов с СД1, которые унаследовали DR3-DQ2 или DR4-DQ8, вероятность развития болезни увеличивается и составляет около 20% [5] .

Родственники первой степени — это родители, дети, братья, сестры.

Аутоиммунное разрушение бета клеток — многоэтапный процесс, в ходе которого активируются и клеточное и гуморальное звенья иммунитета. Первичное повреждение β-клеток привлекает аутореактивные Т-лимфоциты, моноциты и макрофаги. Они инфильтрируют островки Лангенгарса, повреждают ДНК β-клеток и индуцируют их апоптоз. β-клетки разрушаются с различной скоростью, клинические проявления развиваются при повреждении примерно 70–90% их популяции.

Серологические маркеры разрушения бета клеток — островковые аутоантитела:

- АТ к глутаматдекарбоксилазе GADA,
- АТ к тирозинфосфатазе IA-2A,
- АТ к транспортеру цинка 8 ZnT8,
- АТ к инсулину IAA,
- АТ к структурам островковых клеток ICA [1,5].

5 типов аутоантител определяют аутоиммунный процесс при СД1 [1,5].

Достоверные факторы окружающей среды (инфекционные, алиментарные или химические триггеры СД 1 типа) — пока неизвестны. Есть данные о возможном влиянии энтеровирусной и ротавирусной инфекций, раннего введения глютена и смесей на основе цельного коровьего молока, но их недостаточно для того, чтобы формировать рекомендации по профилактике [1] .

Три стадии развития

> *СД 1 типа проходит три основных стадии развития: от появления специфических антител без симптомов до гипергликемии и клинической картины [1,5].*

Когда у человека появляются от двух видов островковых аутоантител, то вероятность прогрессирования до клинического диабета в течение жизни приближается к 100% [1,5] .

Стадия 1, доклиническая: аутоиммунитет и нормогликемия. В крови определяются от двух типов островковых аутоантител, но уровень сахара крови в пределах нормы, симптомов нет [1,14] . Из 585 детей с двумя и более островковыми аутоантителами манифестный СД1 развился у 43,5% через пять лет, у 69,7% через 10 лет и у 84,2% через 15 лет [15] .

Стадия 2, доклиническая: аутоиммунитет и дисгликемия. В крови определяются от двух типов островковых аутоантител, появляется дисгликемия, симптомов нет [1,14] . Среди 1151 человека с двумя и более островковыми аутоантителами риск развития диабета 1 типа составил 74% через 4 года от момента подтвержденного нарушения толерантности к глюкозе [16] .

Дисгликемию диагностируют или по двум критериям или при соответствии одному и тому же критерию в два разных момента времени в течение 12 месяцев:

- глюкоза в плазме венозной крови натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л
- глюкоза в плазме венозной крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пероральном глюкозотолерантном тесте от 7,8 до 11,0 ммоль/л
- глюкоза в плазме венозной крови через 30, 60 и 90 минут после нагрузки глюкозой в пероральном глюкозотолерантном тесте ≥11,1 ммоль/л
- HbA1C 5,7-6,4% или повышение HbA1C на >10% [1].

Стадия 3, клиническая: стойкая гипергликемия в сочетании с симптомами или без них, в крови определяется от одного типа островковых аутоантител [1,14] .

Гипергликемию диагностируют по одному из следующих критериев:

- глюкоза в плазме венозной крови натощак от 7 ммоль/л
- глюкоза в плазме венозной крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в оральном глюкозотолерантном тесте ≥11,0 ммоль/л
- глюкоза в плазме венозной крови при случайном определении ≥11 ммоль/л.
- HbA1C от 6,5 % [1].

При отсутствии явной гипергликемии диагноз СД, поставленный на основании этих критериев, необходимо подтверждать повторными тестами. Уровень менее 6,5% не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы. Роль самого по себе HbA1c в диагностике СД1 у детей до конца неясна [1].

Международное общество по детскому и подростковому диабету (ISPAD) выделяет еще четвертую стадию: длительно текущий СД1 [5] .

Без своевременной диагностики и начала инсулинотерапии аутоиммунное разрушение бета-клеток поджелудочной железы приводит к диабетическому кетоацидозу, ДКА. ДКА развивается, когда из-за абсолютного дефицита инсулина периферические ткани снижают утилизацию глюкозы, печень начинает вырабатывать больше глюкозы, активируется кетогенез и повышается выработка контринсулярных гормонов глюкагона, гормона роста, катехоламинов и кортизола. Все это приводит к стойкой гипергликемии с развитием в дальнейшем кетоза и метаболического ацидоза [17] .

Кетогенез при ДКА

В условиях дефицита инсулина и под действием контринсулярных гормонов активируется липолиз жировой ткани, что повышает продукцию свободных жирных кислот (СЖК). В печени под действием глюкагона СЖК окисляются до кетоновых тел. Гормон роста тоже вносит вклад в кетогенез, повышая уровень СЖК крови. В условиях избыточного образования кетоновых тел высоких темпов липолиза, бета-окисления и синтеза ацетил-коэнзима А КоА развивается ацидоз [18,19]. Помимо кетоновых тел при ДКА повышены уровни других органических кислот, таких как D-лактат. У пациентов с ДКА концентрация D-лактата коррелирует с выраженностью ацидоза [19].

Диагностика по антителам, гликемии и симптомам

СД1 может быть диагностирован на любой стадии развития по совокупности следующих параметров: наличию островковых антител, гликемическому статусу, симптомам [1] .

Островковые антитела позволяют диагностировать СД 1 на доклинических стадиях, но имеет значение их количество и гликемический профиль

Если определяются два вида островковых антител без симптомов, то имеет место СД 1 типа на доклинической стадии. Если при этом гликемический профиль в норме, то речь идет о первой стадии СД 1 типа. Если есть дисгликемия, то речь идет о второй доклинической стадии СД 1 типа. Если есть гипергликемия, то для постановки СД 1 типа достаточно наличия одного вида островковых антител. При этом полное отсутствие аутоантител не исключает наличие СД1 (идиопатический). [1] .

Гликемический профиль на первой доклинической стадии в норме. На второй доклинической стадии – дисгликемия, на третьей — стойкая гипергликемия.

Симптомы сахарного диабета говорят о третьей, клинической, стадии СД1. Все начинается с неострых неспецифических симптомов, но при отсутствии инсулинотерапии

состояние прогрессирует до диабетического кетоацидоза, ДКА [1] .

Неострые неспецифические проявления СД 1:

- полидипсия;
- полиурия и энурез;
- прогрессирующая потеря массы тела,
- необъяснимое отсутствие прибавки массы тела у детей первого года жизни,
- слабость, утомляемость
- рецидивирующие инфекции кожи и наружных половых органов (вульвит, баланит) [1].

Острые симптомы ДКА:

- дегидратации (сухость кожных покровов и слизистых, сниженный тургор кожи, «запавшие глаза»)
- многократной рвоты
- дыхания Куссмауля (равномерное редкое дыхание с глубоким шумным вдохом и усиленным выдохом)
- расстройство сознания (дезориентация, прекоматозное или, реже, коматозное состояние)
- запаха ацетона в выдыхаемом воздухе [1,17].

Биохимическая триада ДКА:

- гипергликемия (уровень глюкозы в крови ≥11 ммоль/л),
- кетоз (уровень β-гидроксибутирата > 3.0 ммоль/л)
- метаболический ацидоз с увеличенным анионным промежутком (pH артериальной крови < 7.3 и/или уровень бикарбоната < 18 ммоль/л) [20,21].

Временной промежуток от появления первых симптомов до развития ДКА обычно составляет около 2-4 недели. У детей младшего возраста прогрессирование происходит быстрее из-за более агрессивного разрушения β-клеток и менее развитых компенсаторных механизмов [22] .

Жизнеугрожающие осложнения и риск летальности при поздней диагностике

Диагностика СД1 у детей часто запаздывает, из-за чего дети могут оказаться в жизнеугрожающем состоянии или погибнуть. В 2025 году количество преждевременных смертей от СД1 оценивалось в 174 000, причем 17,2% из них были вызваны несвоевременной диагностикой [10] .

> *Частота ДКА в дебюте СД1 у детей может доходить до 80% [23].*

На протяжении 40 лет частота ДКА в дебюте СД1 остается на высоком уровне [24–26] . В мультинациональном исследовании 2001 года в отдельных клинических центрах частота ДКА в дебюте СД1 доходила до 67% [27] . В когортном исследовании 2002 года ДКА в дебюте СД1 отмечалась у 80% детей [23] . В многоцентровых и популяционных исследованиях диагноз СД1 у детей устанавливался в состоянии ДКА в 28-40% случаев [2,3,6,27–29] . В когортных исследованиях после 2020 года частота ДКА по-прежнему остается на высоком уровне, варьируя от 30% до 50% [26,25] .

В наибольшем риске ДКА на момент постановки диагноза находятся дети до 5 лет, подростки, а также дети из этнических меньшинств [6] .

> **ДКА у маленьких детей**
> Высокая частота ДКА в дебюте у маленьких детей может быть связана с особенностями клинических проявлений и более агрессивным и обширным разрушением бета-клеток, а у подростков — с их нежеланием делиться с родителями своими симптомами [6,7].

> *Диабетический кетоацидоз может привести к тяжелым осложнениям и смерти [21].*

Различают острые и отсроченные осложнения ДКА.

Отек головного мозга — наиболее опасное острое осложнение. Встречается в 0,5–0,9% случаях ДКА, а уровень летальности составляет 21–24%. Чаще встречается у детей младшего возраста, у лиц с впервые выявленным диабетом и у тех, у кого симптомы проявлялись дольше [21,30] .

Острое повреждение почек развивается в 43-64% эпизодов ДКА и создает риск долгосрочной микрососудистой патологии и диабетической болезни почек [17,21] .

Другие острые осложнения включают гипокалиемию, гипогликемию, венозный тромбоз, рабдомиолиз, острый панкреатит, сепсис и легочные осложнения [21,30] .

Долгосрочные последствия ДКА включают более плохой гликемический контроль, снижение остаточной функции β-клеток, более низкие показатели ремиссии заболевания [3,21] .

Летальный исход при ДКА преимущественно обусловлен повреждением головного мозга. В развитых странах уровень смертности от ДКА составляет менее 1%, тогда как в развивающихся странах он значительно выше — от 3% до 13% [21] .

Профилактика ДКА и подготовка к клинической манифестации

У диагностики СД 1 типа на доклинической стадии есть ряд преимуществ по сравнению с диагностикой на стадии клинических проявлений.

Возможность избежать ДКА в дебюте. Кетоацидоз при диагностике сахарного диабета 1 типа у детей — предиктор неудовлетворительного долгосрочного гликемического контроля и фактор риска жизнеугрожающих осложнений [3,21] . По сравнению с детьми, у которых СД1 был выявлен в клинической стадии, дети, находившиеся под наблюдением после положительного скрининга на островковые антитела, в дебюте клинической стадии в десять раз реже развивали диабетический кетоацидоз и имели более низкий уровень HbA1c [5,25,31–36] .

> *Участие в программах скрининга с последующим мониторингом на 80-90% снижает риск ДКА в дебюте 3 стадии СД1 [25,31,34].*

В многочисленных исследованиях разных стран программы скрининга в сочетании с длительным наблюдением снижают частоту ДКА в дебюте до 2,5-5% против 29-40% ДКА в дебюте без скрининга, частоту госпитализаций в дебюте до 3,3% против 44% [25,31–36] .

Исследование DAISY, Barker J.M. с соавт., 2004. Сравнили особенности течения СЧД1 в дебюте клинической стадии между 30 детьми, выявленными на доклинических стадиях и 101 ребенком, выявленным на момент дебюта клинической стадии. В дебюте СД1 дети, наблюдавшиеся с доклинической стадии, госпитализировались на 90% реже, чем дети из общей популяции: 3,3% против 44% [31] .

Исследование BABYDIAB, Winkler C. и соавт., 2012. Сравнили данные дебюта клинической стадии СД1 двух групп детей: 101 ребенка, диагностированного на доклинической стадии и находившегося с тех пор под наблюдением, и 49 883 детей, у которых диагноз был установлен без предшествующего выявления на доклинической стадии. HbA1c первых был 8,6% против 11% вторых, $p < 0,001$; частота диабетического кетоацидоза у первых была 3,3% против 29,1% у вторых, $p < 0,001$. Аналогичные результаты были получены, когда анализ ограничили 759 необследованными детьми, имеющими родственников первой степени родства с сахарным диабетом 1 типа. Не было выявлено различий между обследованными и необследованными

детьми по уровню HbA1c и дозе инсулина в течение первых 5 лет после постановки диагноза [32] .

Исследование TEDDY, Elding Larsson H и соавт., 2014. Описали первых 100 детей дошкольного возраста, диагностированных на доклинической стадии и перешедших в клиническую. Возраст детей на момент диагностики клинической стадии был 2,3 года (0,69–6,27 года). Несмотря на малый возраст, с которым ассоциирован ДКА, риск развития ДКА был низким и составлял 8% [36] .

Исследование Hekkala A.M. с соавт., 2018 г. Оценили частоту развития ДКА у детей, прошедших генетический скрининг на СД1 типа. Детям определили генотипы HLA-DR/DQ, ассоциированные с повышенным риском развития сахарного диабета 1 типа и дальше наблюдали. Частота ДКА у детей с повышенным генетическим риском была 5,0% (n=159). В остальных группах частота ДКА была значительно выше: 22,7% у пациентов, не проходивших скрининг на генетический риск (n=229); 26,7% у тех, кто прошел скрининг, но не имел повышенного риска (n=81); 23,4% у детей с повышенным генетическим риском, которые не находились под наблюдением (n=48) [33] .

Исследование Ziegler A.G. с соавт., 2020 г. В течение трех лет проводили скрининг на островковые аутоантитела детям в возрасте от 1,75 до 5,99 лет. Из 90 632 детей у 280 выявили доклинический СД1 (0.31%; 95% CI, 0.27-0.35), из них за время наблюдения клиническая стадия развилась у 62 детей. Из 62 детей у 2 (3,2%) в манифестации был лабораторный диабетический кетоацидоз легкой (pH 7,28) или средней (pH 7,14) степени тяжести без клинических симптомов. Для сравнение авторы приводят данные доступных на тот момент исследований ДКА в дебюте без скрининга: в Германии 20% и в США 40% [34] .

Исследование Wentworth JM. с соавт., 2022 г. Сравнили частоту развития ДКА в дебюте 3 стадии СД1 типа между 178 родственниками пациентов с СД1, выявленными на доклинической стадии, и лицами из общей популяции, у которых диагноз был установлен без предварительного скрининга. В группе прошедших скрининг родственников средний возраст на момент постановки диагноза был 13,4 года против 10 лет в общей популяции. Из 178 родственников, у которых была диагностирована 3-я стадия СД1, у 9 (5%) развился ДКА, причем 7 из них не наблюдались до манифестации 3 стадии. Частота ДКА в дебюте в общей популяции составила 31%. После поправки на возраст, пол и наличие семейного анамнеза СД1 риск развития ДКА у родственников, прошедших скрининг, оставался на 80% ниже, чем в общей популяции [25] .

Исследование Fr1da, Hummel S. с соавт., 2023. Сравнили данные дебюта клинической стадии СД1 двух групп детей: 128 детей, диагностированных на доклинической стадии и находившихся с тех пор под наблюдением и 736 детей, у которых диагноз был установлен без предшествующего выявления на доклинической стадии. HbA1 первых был 6.8% против 10.5% вторых, частота диабетического кетоацидоза первых была 2,5%. При анализе данных делали поправку на пол, возраст и календарный год на момент постановки диагноза сахарного диабета 1 типа 3-й стадии, а также на наличие родственника первой степени родства с сахарным диабетом 1 типа [35] .

Возможность обучиться и подготовиться к клинической стадии психологически. Ранняя диагностика СД1 типа позволяет детям и родителям подготовиться к СД1 типа, заранее получить знания и навыки, необходимые для жизни с заболеванием [1,5,34,37] .

> *Если семья проходит обучение и находится под медицинским наблюдением, то выявление СД 1 типа на доклинической стадии не вызывает у родителей такого сильного психологического стресса, как в тех случаях, когда диагноз ставится уже при появлении явных симптомов [5,34,37].*

На момент диагностики доклинической стадии у родителей может повышаться уровень стресса, но со временем он снижается [34] . При этом у родителей детей, узнавших о диагнозе только в моменте манифестации СД1 типа, без доклинической диагностики, уровень стресса выше, чем у родителей на момент доклинической диагностики [34,37] . Обучение и психологическая поддержка могут способствовать снижению тревожности у лиц, осуществляющих уход, облегчить переход к 3 стадии СД1 и началу инсулинотерапии [5,37] .

В исследовании Ziegler A.G. с соавт., 2020 г. у родителей детей с доклиническим СД1 оценили уровень депрессии по баллам опросника состояния здоровья PHQ-9 на момент доклинической диагностики СД1 типа и через 12 месяцев и сравнили этот уровень с родителями детей, у которых

скрининг не выявил доклинического СД1 типа и с родителями, которые узнали о диагнозе на 3 стадии СД1. У матерей детей с пресимптоматическим сахарным диабетом 1 типа уровень депрессии был выше, чем у матерей детей с отрицательными результатами на островковые аутоантитела: 3 [1–7] балла против 2 [1–4] баллов, p = 0,002. Через 12 месяцев у матерей детей с доклиническим СД1 типа показатели значимо снижались до 2 [0–4] ; p < 0,001. Уровень депрессии родителей на момент доклинической диагностики СД1 у их детей был ниже, чем у родителей, у которых сахарный диабет 1 типа был диагностирован без предварительного скрининга: у матерей 3 [1–7] балла против 5 [3–8] ; p < 0,001), у отцов 2 [0–4] балла против 4 [2–7] ; p < 0,001 [34] .

Международное общество по детскому и подростковому диабету (ISPAD) рекомендует оценивать эмоциональные, когнитивные и поведенческие параметры у детей с доклиническим СД1, а также у членов их семей. Рекомендуют рассмотреть возможность психосоциальной поддержки детям с ранними стадиями СД1 во время рутинных визитов к врачу. Предлагают по возможности поручать такую поддержку тем медицинским работникам, которые прошли специальную подготовку по вопросам диабета [5] .

Возможность снизить затраты. Ранняя диагностика СД1 снижает затраты на лечение пациента, в том числе за счет потребности в госпитализации, количества требуемого инсулина, систем его доставки и систем мониторинга глюкозы [4,31] .

> *Скрининг в течение одного года может сэкономить 225,5 млн рублей [4].*

В 2025 году эксперты ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии им. ак. И. И. Дедова и Волгоградского государственного медицинского университета опубликовали клинико-экономический анализ скрининга СД1 у детей в Российской Федерации. Анализировали эффективность и стоимость скрининга на СД1 у детей от рождения до 18 лет, имеющих родственников первой линии с СД1. В анализе учли затраты на определение четырех аутоантител, консультирование при их обнаружении, амбулаторное наблюдение, а также госпитализацию по декомпенсации и по другим различным причинам. Посчитали расходы для двух сценариев: со скринингом и без него. В расчетах скрининг с последующим консультированием на 39,9% снижал абсолютный риск дебюта заболевания с ДКА, в два раза снижал риск смерти при ДКА и риск случаев повторной госпитализации после ДКА по любой причине в течение года. В результате общие расходы снижались на 5,5% по сравнению с практикой без скрининга: 3,865 млрд руб. против и 4,091 млрд руб. Экономию на одного ребенка, прошедшего скрининговое обследование, оценили в 57 559,37 руб в год [38] .

Возможность отсрочить клиническую манифестацию

Раннее выявление СД1 — потенциальная возможность отсрочить клиническую манифестацию заболевания [1] . На момент подготовки пособия в США действует регистрация препарата анти-CD3 моноклонального антитела для отсрочки наступления третьей стадии СД1 у взрослых и детей от 8 лет, имеющих вторую стадию СД1 [5] .

Скрининг на СД1 в России

Российские клинические рекомендации по СД1 у детей 2025 года рекомендуют определять островковые антитела детям с родственниками первой степени родства с СД1 [1,39] .

> **Родственники первой степени: родители, дети, братья, сестры [1,39].**

> *В России раннюю диагностику СД1 реализуют регионы и ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. ак. И. И. Дедова» [39,40].*

В рамках скрининга на СД1 у родственников первой линии рекомендуют определение антител к островковым клеткам:

- АТ к глутаматдекарбоксилазе GADA,
- АТ к тирозинфосфатазе IA-2A;
- АТ к транспортеру цинка 8 ZnT8,
- АТ к инсулину в крови IAA,
- АТ к структурам островковых клеток – ICA [1].

Тест на антитела к антигенам поджелудочной железы включен в номенклатуру медицинских услуг и в стандарт медицинской помощи детям при сахарном диабете 1 типа [41,42] .

Вот, как обозначено исследование антител в номенклатуре медицинских услуг, использующейся в 2026 году [41] :

Код	Наименование
A12.06.020.	Определение содержания антител к антигенам островков клеток поджелудочной железы в крови.
A12.06.039.	Определение содержания антител к инсулину в крови.

Мониторинг и обучение на доклинических стадиях по ISPAD

Мониторинг людей на доклинических стадиях СД1 позволяет своевременно выявить переход заболевания в клиническую стадию [5,33,36] . Международное общество по детскому и подростковому диабету (ISPAD) разработало трехэтапный алгоритм мониторинга пациентов на доклинических стадиях СД1 типа. Рекомендации включают оценку в динамике уровня аутоантител, показателей гликемического профиля, а также обучение и психосоциальную поддержку семей.

Скрининг на аутоантитела и наблюдение за пациентами с одним аутоантителом: врач общей практики. При положительном скрининге рекомендуют повторное исследование, чтобы подтвердить результат и исключить реверсию аутоантител. Если второе исследование подтвердило наличие одного островкового аутоантитела, то дальше рекомендуют регулярно измерять уровень аутоантител, проводить метаболический мониторинг в динамике, а также обучать семьи и оказывать психосоциальную поддержку. Метаболический мониторинг — определение HbA1c или случайные измерения глюкозы крови. [5] .

Частота контрольного исследования зависит от возраста ребенка. У детей младше 3 лет оно проводится каждые 6 месяца в течение 3 лет, у детей старше 3 лет — каждые 12 месяцев в течение последующих трех лет. Метаболический мониторинг (HbA1c, случайное определение уровня глюкозы и др.) проводится в те же сроки. Уже на этом этапе обучают признакам и симптомам ДКА, даже если пациенты не прогрессируют или тесты становятся отрицательными [5] .

> *Золотой стандарт оценки прогрессии СД1 — двухчасовой оральный тест на толерантность к глюкозе с нагрузкой глюкозы в дозе 1,75 г/кг, максимум 75 г [5].*

Наблюдение за пациентами на первой доклинической стадии: эндокринолог. При

положительном результате двух и более аутоантител оценивают гликемический статус по оральному глюкозотолерантному тесту, ОГТТ. Если по ОГТТ нормогликемия, то это первая доклиническая стадия, на которой периодически определяют HbA1c, проводят случайные измерения глюкозы крови. У детей до 3 лет исследование повторяют каждые 3 месяца, у детей от 4 до 9 лет — каждые 6 мес, у детей старше 9 лет — каждые 12 месяцев [5] .

Наблюдение за пациентами на второй доклинической стадии: эндокринолог. При переходе на вторую доклиническому стадию рекомендуют рассмотреть возможность оценки HbA1c и случайного уровня глюкозы крови каждые 3 месяца у детей и подростков и каждые 6 месяцев у лиц старше 18 лет. Во время болезни или при появлении симптомов ISPAD рекомендуется рассмотреть возможность контроля глюкозы крови домашним глюкометром или глюкозы в моче анализом мочи. Вместо оценки HbA1c можно использовать непрерывное измерение глюкозы (НМГ) там, где это практически осуществимо, с учетом индивидуальных обстоятельств, пожеланий и потребностей пациента и его семьи [5] .

Сочетания с другими аутоиммунными состояниями

Аутоиммунный процесс, вызывающий СД1, может также поражать другие органы, приводя к развитию дополнительных аутоиммунных заболеваний и усложняя ведение диабета.

> *У пациентов с СД1 типа наиболее часто встречаются аутоиммунный тиреоидит и целиакия [8,9,43].*

18–19,2% детей с СД1 имеют по крайней мере еще одно аутоиммунное заболевание [8,43].

В исследовании Gimenez-Perez G. с соавт., 2019, из 13,5 тысяч пациентов с СД 1 типа другие аутоиммунные заболевания отмечались у 18% пациентов. Наиболее часто встречались: аутоиммунный тиреоидит (10,2%), псориаз (2,7%), витилиго (1,2%), гипертиреоз (15), ревматоидный артрит (0,4%), первичный склерозирующий холангит (0,1%) [8] .

В систематическом обзоре с мета-анализом Nederstigt C. с соавт., 2019. проанализировали 280 публикаций по сочетанию СД1 типа с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, целиакией, аутоиммунными поражениями желудка (включая пернициозную анемию), витилиго и недостаточностью надпочечников.

В обзоре Nederstigt C. с соавт., 2019 г. среди пациентов с СД1 типа:

- гипотиреоз отмечался у 9,8% (95% ДИ: 7,5–12,3, по данным 65 исследований).
- целиакия — у 4,5% (95% ДИ: 4,0–5,5, по данным 87 исследований).
- аутоиммунное поражение желудка — у 4,3% (95% ДИ: 1,6–8,2, по данным 8 исследований);
- витилиго — у 2,4% (95% ДИ: 1,2–3,9, по данным 14 исследований).
- надпочечниковая недостаточности — у 0,2% (95% ДИ: 0,0–0,4, по данным 14 исследований);
- гипертиреоз — у 1,3% (95% ДИ: 0,9–1,8, 45 исследований);
- во всех анализах статистическая неоднородность между исследованиями была умеренной или высокой [9].

В популяционном исследовании Великобритании у лиц, которые с детства болели СД1, наблюдались значительно более высокие показатели:

- болезни Аддисона (коэф. заболеваемости 26,5 [95% ДИ 17,3–40,7]),
- целиакии (коэф. заболеваемости 28,4 [25,2–32,0]),
- аутоиммунного тиреоидита (коэф. заболеваемости 13,3 [11,8–14,9]),
- болезни Грейвса (коэф. заболеваемости 6,7 [5,1–8,5]) [44].

В шведском популяционном исследовании Samuelsson J. с соавторами, 2024 г., из 15 188 детей с СД1 типа:

- целиакия была у 10,6%,
- заболевания щитовидной железы у 7,1%,
- псориаз у 0,9%,
- витилиго у 0,7%
- ревматические заболевания суставов у 0,7%,
- воспалительные заболевания кишечника у 0,6%,
- системные заболевания соединительной ткани у 0,5%,
- увеит у 0,4%,
- болезнь Аддисона у 0,2%,
- рассеянный склероз у 0,1%,
- воспалительные заболевания печени у 0,1%,
- атрофический гастрит у 0,1% [43].

В шведской популяции у большинства детей СД1 был диагностирован до появления других аутоиммунных заболеваний. Наличие дополнительного аутоиммунного заболевания, помимо СД1, не оказывало статистически значимого влияния на уровень HbA1c или риск смертности [43] .

Скрининг на другие аутоиммунные заболевания

Российские клинические рекомендации по СД1 у детей от 2025 года рекомендуют скрининг на патологию щитовидной железы и целиакию при диагностике СД1 и периодически в динамике [1] .

Скрининг на тиреопатию. Рекомендуют определять в крови уровень тиреотропного гормона (ТТГ) свободного тироксина (СТ4), содержание антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину при первичной диагностике СД и далее регулярно каждые 2 года [1] .

Скрининг на целиакию. Рекомендуют определять в крови уровень АТ IgA к тканевой трансглютаминазе в крови при диагностике СД1, затем каждые 2-5 лет. При снижении общего уровня IgA рекомендуется определять содержания АТ IgG к тканевой трансглутаминазе в крови и/или определять содержание АТ IgG к эндомизию в крови [1] .

Лечение

Лечение СД1 у детей складывается из следующих основных компонентов:

- инсулинотерапии,
- обучения самоконтролю,
- проведения самоконтроля;
- питания;
- физических нагрузок;
- психологической помощи [1].

Источники

1. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей. Утверждены Минздравом России в 2025 году.
2. Hadley S. M., Michelson K. A. Delayed diagnosis of new onset pediatric diabetes leading to diabetic ketoacidosis // Diagn. Berl. Ger. Т. 11, № 4. С. 416–421.
3. Duca L. M. и др. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study // Pediatr. Diabetes. 2019. Т. 20, № 2. С. 172–179.
4. Ранняя диагностика и лечение сахарного диабета 1 типа // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2025. Т. 47, № 2. С. 10–17.
5. Haller M. J. и др. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024 // Horm. Res. Pædiatrics. 2025. Т. 97, № 6. С. 529–545.
6. Cherubini V. и др. Temporal trends in DKA at diagnosis of paediatric T1D 2006–2016 // Diabetologia. 2020. Т. 63, № 8. С. 1530–1541.
7. Bizzarri C. и др. Clinical presentation of very young children at onset of T1DM // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2010. Т. 23, № 11. С. 1151–1157.
8. Gimenez-Perez G. и др. Comorbid autoimmune diseases in T1D from a Mediterranean area // Diabetes Res. Clin. Pract. 2022. Т. 191. С. 110031.
9. Nederstigt C. и др. Associated auto-immune disease in T1D patients: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Endocrinol. 2019. Т. 180, № 2. С. 135–144.

10. Gregory G. A. и др. Global incidence, prevalence, and mortality of T1D in 2021 with projection to 2040 // Lancet Diabetes Endocrinol. 2022. Т. 10, № 10. С. 741–760.
11. Лаптев Д.Н. и др. Основные эпидемиологические показатели СД1 у детей в РФ за 2014–2023 годы // Проблемы Эндокринологии. 2024. Т. 70, № 5. С. 76–83.
12. Matzaraki V. и др. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases // Genome Biol. 2017. Т. 18, № 1. С. 76.
13. Liu S. и др. Molecular Characteristics for Cross-Presentation by MHC-I // Int. J. Mol. Sci. 2023. Т. 25, № 1. С. 196.
14. Insel R. A. и др. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes // Diabetes Care. 2015. Т. 38, № 10. С. 1964–1974.
15. Ziegler A. G. и др. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children // JAMA. 2013. Т. 309, № 23. С. 2473–2479.
16. Krischer J. P. The use of intermediate endpoints in the design of T1D prevention trials // Diabetologia. 2013. Т. 56, № 9. С. 1919–1924.
17. Kostopoulou E. и др. DKA in Children and Adolescents // Diagnostics. 2023. Т. 13, № 15. С. 2602.
18. Green A., Bishop R. E. Ketoacidosis — Where Do the Protons Come From? // Trends Biochem. Sci. 2019. Т. 44, № 6. С. 484–489.
19. Nyenwe E. A., Kitabchi A. E. The evolution of DKA // Metabolism. 2016. Т. 65, № 4. С. 507–521.
20. Mayer-Davis E. J. и др. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 // Pediatr. Diabetes. 2018. Т. 19, Suppl 27. С. 7–19.
21. Glaser N. и др. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: DKA and HHS // Pediatr. Diabetes. 2022. Т. 23, № 7. С. 835–856.
22. Usher-Smith J. A. и др. Factors associated with DKA at diagnosis // BMJ. 2011. Т. 343. С. d4092.
23. Punnose J. и др. Childhood and adolescent DM in Arabs residing in UAE // Diabetes Res. Clin. Pract. 2002. Т. 55, № 1. С. 29–33.
24. Usher-Smith J. A. и др. Variation between countries in the frequency of DKA at first presentation of T1D // Diabetologia. 2012. Т. 55, № 11. С. 2878.
25. Wentworth J. M. и др. Decreased occurrence of ketoacidosis in relatives screened for T1D in Australia and New Zealand // Pediatr. Diabetes. 2022. Т. 23, № 8. С. 1594–1601.
26. Passanisi S. и др. Severe DKA treated in PICU: a 5-year monocentric experience // Ital. J. Pediatr. 2023. Т. 49, № 1. С. 58.
27. Lévy-Marchal C. и др. Geographical variation of presentation at diagnosis of T1D: the EURODIAB Study // Diabetologia. 2001. Т. 44, № 3. С. B75–B80.
28. Rewers A. и др. Incidence of DKA at Diagnosis of T1D in Colorado Youth, 1998-2012 // JAMA. 2015.
29. Cherubini V. и др. High frequency of DKA at diagnosis of T1D in Italian children 2004-2013 // Sci. Rep. 2016. Т. 6. С. 38844.
30. Foti Randazzese S. и др. Severe DKA in Children with T1D // Children. 2025. Т. 12, № 1. С. 110.
31. Barker J. M. и др. Clinical characteristics of children diagnosed with T1D through intensive screening // Diabetes Care. 2004. Т. 27, № 6. С. 1399–1404.
32. Winkler C. и др. Markedly reduced rate of DKA at onset of T1D in relatives screened for islet autoantibodies // Pediatr. Diabetes. 2012. Т. 13, № 4. С. 308–313.
33. Hekkala A. M. и др. Ketoacidosis at diagnosis of T1D: Effect of prospective studies with newborn genetic screening // Pediatr. Diabetes. 2018. Т. 19, № 2. С. 314–319.
34. Ziegler A.-G. и др. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria // JAMA. 2020. Т. 323, № 4. С. 339–351.
35. Hummel S. и др. Children diagnosed with presymptomatic T1D through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation // Diabetologia. 2023. Т. 66, № 9. С. 1633–1642.
36. Elding Larsson H. и др. Children followed in TEDDY are diagnosed with T1D at an early stage // Pediatr. Diabetes. 2014. Т. 15, № 2. С. 118–126.
37. Smith L. B. и др. Family adjustment to diabetes diagnosis in children // Pediatr. Diabetes. 2018. Т. 19, № 5. С. 1025–1033.
38. Недогода С.В. и др. Клинико-экономический анализ скрининга на выявление СД1 у детей в РФ // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2024. Т. 46, № 3. С. 104–114.
39. Исследовательская группа ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. ак. И. И. Дедова». Приглашение для участия в скрининге. https://www.lk.endocrincentr.ru/
40. Руяткина Л.А. и др. Резолюция Экспертного совета по разработке региональной программы по ранней диагностике СД1 // J. Siberian Medical Sciences. 2025. Т. 9, № 3. С. 160–169.
41. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
42. Приказ Минздрава России от 22.01.2021 N 22н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при СД 1 типа».
43. Samuelsson J. и др. Autoimmune comorbidity in T1D and its association with metabolic control and mortality risk // Diabetologia. 2024. Т. 67, № 4. С. 679–689.
44. Conrad N. и др. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time // The Lancet. 2023. Т. 401, № 10391. С. 1878–1890.

Целиакия

Целиакия — это аутоиммунное заболевание, которое характеризуется энтеропатией тонкой кишки и системными симптомами, связанными с мальабсорбцией или иммунной активацией, аутоантителами к тканевой трансглутаминазе. Триггер целиакии — пищевой глютен. Его исключение из рациона нивелирует симптомы и восстанавливает слизистую оболочку кишечника у большинства пациентов [1].

Целиакия может долгое время протекать без характерных гастроинтестинальных симптомов, что затрудняет диагностики и усугубляет тяжесть течения [2].

Скрытые угрозы

HLA-DQ2/DQ8
Генетическая предрасположенность
[3]

Глютен
Триггерный фактор
[3]

18%
внекишечные симптомы
[4]

СД1 + АИТ
Сочетание с другими АИЗ
[5,6]

Генетическая предрасположенность: риск развития целиакии при наличии предрасполагающих гаплотипов [3].

Триггерный фактор: встреча с глютеном запускает иммуновоспалительное повреждение слизистой оболочки тонкой кишки [3].

Неспецифические симптомы: целиакия может иметь только внекишечные симптомы, что затрудняет диагностику и откладывает постановку диагноза [4].

Сочетание с другими аутоиммуными заболеваниями: часто сочетается с аутоиммунным тиреоидитом и сахарным диабетом 1 типа [5,6].

Распространенность: 1% мирового населения

У целиакии есть два параметра распространенности: по результатам теста на антитела к тканевой трансглутаминазе и по результатам биопсии слизистой тонкой кишки. Глобальная распространенность подтвержденной биопсией целиакии составляет 0,7%, а распространенность по результатам серологических тестов оценивается в 1,4% [7].

0,7%
подтверждено биопсией
[7]

1,4%
по серологическим тестам
[7]

2:1
девочки/мальчики среди детей
[8]

В когорте 737 детей с целиакией соотношение девочек и мальчиков с целиакией составляло 2:1, средний возраст на момент постановки диагноза приходится на 8,9 лет [8]. Заболеваемость и распространенность целиакии среди детей и взрослых увеличиваются [9].

Причины: генетическая предрасположенность, глютен, аутоиммунитет

Целиакия развивается при взаимодействии трех нескольких факторов: генетической предрасположенности, триггера, состояния иммунной системы.

Генетическая предрасположенность. Целиакия имеет сильную ассоциацию с вариантами генов главного комплекса гистосовместимости II класса, а именно с гаплотипами HLA-DQ2 и HLA-DQ8. В редких случаях она может развиваться при отсутствии этих предрасполагающих гаплотипов [3].

Глютен – ключевой антиген в патогенезе целиакии.

Целиакия отличается от других аутоиммунных заболеваний тем, что имеет четко известный триггер — глютен. Строго говоря, термин «глютен» относится только к белкам пшеницы, но во ржи и ячмене содержатся схожие белки, которые богаты пролином и глутамином и тоже вызывают целиакцию. Поэтому в медицинской литературе под «глютеном» понимают глиадины зерна пшеницы, секалины ржи, хордеины ячменя [3,10].

Аутоиммунитет. В проксимальном отделе тонкой кишки тканевая трансглутаминаза дезаминирует глютен и усиливает его антигенные свойства. Молекулы главного комплекса гистосовместимости DQ2 и DQ8 связывают дезаминированные глютеновые белки и презентуют их глютен-специфичным CD4+ Т-лимфоцитам. После этого запускается иммуновоспалительный процесс в проксимальном отделе тонкой кишки: эпителий инфильтруют лимфоциты, крипты гипеплазируются, слизистая оболочка разрушается, ворсинки уплощаются [3].

Клинические стадии: от латентной до ремиссии

Выделяют 3 периода заболевания: латентный, активный, ремиссию.

Период	Описание	Ссылка
Латентный	Начинается с момента введения глютена и заканчивается с манифестацией клинических проявлений. Длится от нескольких дней до многих лет, чаще не диагностируется, но может быть выявлен при целенаправленном диагностическом поиске в группах риска и при сплошном скрининге.	[10]
Активный	Период клинической манифестации, когда появляются первые симптомы заболевания, обусловленных мальабсорбцией. Это хроническая диарея, недостаточность питания, дефицитные состояния, вызванные нарушением всасывания нутриентов.	[10]
Неполная ремиссия	Наступает спустя 3–6 месяцев после назначения строгой безглютеновой диеты. Уменьшается интенсивность симптомов, снижается титр специфических антител, сохраняются признаки атрофической энтеропатии.	[6]
Полная ремиссия	Наступает через 1–1,5 года от начала строгой безглютеновой диеты. Нет специфических антител, морфологическая структура слизистой оболочки тонкой кишки приходит в норму. При несоблюдении безглютеновой диеты заболевание вновь переходит в активный период.	[10]

Клинические проявления: кишечные и мультисистемные

Мишень для аутоиммунитета при целиакии — слизистая тонкой кишки, но клинические проявления не ограничиваются кишечными симптомами. Целиакия — это не только мальабсорбция, но дефицитные состояния, задержка роста и веса, нарушения психомоторного-развития [10].

> *В исследовании 726 пациентов с целиакией 18% пациентов имели в основном внекишечные проявления и отсроченную диагностику [2].*

В исследовании внекишечных проявлений целиакии у 737 пациентов наиболее распространенными симптомами у детей были низкорослость (33%), утомляемость (28%) и головная боль (20%). У взрослых часто встречались железодефицитная анемия (48%), утомляемость (37%), а также головная боль и психические расстройства (24%). У детей наблюдалось более быстрое и полное разрешение симптомов по сравнению со взрослыми. У 28% детей, у которых низкорослость сохранялась на фоне безглютеновой диеты, были выявлены другие сопутствующие заболевания [8].

Бессимптомная целиакия может быть у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, аутоиммунным тиреоидитом, аутоиммунными заболеваниями печени, селективным дефицитом IgA, синдромами Дауна/Шерешевского–Тернера/Вильямса, у родственников первой линии родства пациентов с целиакией [10].

Проявления целиакии у детей младшего возраста

Система	Проявления
Гастроэнтерологические	обильный пенистый, жирный, зловонный стул (стеаторея, полифекалия), боли в животе, метеоризм, увеличение живота, рвота, нарушения аппетита, стойкие запоры или эпизоды кишечной непроходимости/инвагинации [10].
Физическое и психомоторное развитие	снижение прибавки массы тела, отставание в росте, мышечная гипотония, апатия, негативизм, потеря моторных навыков [10].
Дефицитные состояния	гипокальциемия (множественный кариес, рахитические изменения костей, судороги); рефрактерная железо-, фолиево- или B12-дефицитная анемия [10].

Проявления целиакии у детей старшего возраста

Система	Проявления
Гастроэнтерологические	боль в животе рецидивирующая; вздутие живота, метеоризм; тошнота, повторная рвота; стул неустойчивый, диарея, запоры; повышены печеночные трансаминазы [10].
Физическое развитие	низкорослость; снижение массы тела; избыточная масса тела и ожирение [10].
Кожа и слизистые	герпетиформный дерматит; алопеция; витилиго; рецидивирующий афтозный стоматит; хейлиты, сухость кожи, нарушения роста ногтей и волос [10].
Костная система	боли в костях и суставах; остеопороз, остеомаляция, повторные переломы; множественный кариес, дефекты зубной эмали [10].
Гематологические	рефрактерная железо-, фолиево- или B12-дефицитная анемия; экхимозы и кровотечения (дефицит витамина K) [10].
Неврологические	головные боли, мигрени; нарушения сна; судороги, эпилепсия; полинейропатия; глютеновая атаксия [10].
Неспецифические	депрессия; хроническая усталость; слабость, утомляемость, раздражительность, снижение успеваемости [10].
Репродуктивная функция	задержка полового развития; бесплодие; невынашивание беременности, спонтанные аборты, мертворождения [10].

Риски поздней диагностики

Даже если пациент в состоянии высокого риска по развитию целиакии, диагностика заболевания часто задерживается на годы [11].

От момента первых симптомов до постановки диагноза может проходить до 10 лет [4]. При этом тяжесть целиакии усугубляется с увеличением времени до постановки диагноза [2].

> *Более длительная задержка в диагностике целиакии была связана с более низким ростом для данного возраста, более низким уровнем гемоглобина, более высоким кратным повышением титров IgA-антител к тканевой трансглутаминазе и большей выраженностью атрофии ворсин и патологии крипт [2].*

Данные Австралийской системы эпиднадзора за детскими заболеваниями (DPSU) показывают, что 50% из 1107 новых случаев клинически диагностированной целиакии у детей в возрасте 0–14 лет были младше 4 лет. У этих детей младшего возраста наблюдались наиболее выраженные симптомы целиакии, включая хроническую диарею и потерю веса (71,0%) или истощение/задержку физического развития (65,9%) [12].

Диагностика: что смотреть

Согласно проекту клинических рекомендаций по целиакии от 2025 года, обследованию на целиакию подлежат:

> **Пациенты с необъяснимыми причинами** хронической/рецидивирующей диареи, задержки роста, потери массы тела, отставания в половом развитии, аменореи, железодефицитной анемии, тошноты/рвоты, упорных болей в животе, метеоризма, стойких запоров, рецидивирующих афтозных стоматитов, высыпаний, синдрома хронической усталости, переломов при несущественных травмах/остеопении, остеопороза, повышения трансаминаз.

> **Бессимптомные пациенты из группы риска:** с сахарным диабетом 1 типа, аутоиммунным тиреоидитом, аутоиммунными заболеваниями печени, селективным дефицитом IgA, синдромами Дауна/Шерешевского–Тернера/Вильямса, родственники первой линии родства пациентов с целиакией [10].

Подход к диагностике целиакии зависит от уровня специфических антител и иммунного статуса пациента.

Если у ребенка уровень антител к тканевой трансглутаминазе превышает верхнюю границу нормы в 10 раз заболевания, то диагноз может быть установлен по результатам биопсии или по результатам дополнительной оценки специфических антител. Но во втором случае, без биопсии, по уровню антител, диагноз может поставить только врач-гастроэнтеролог [10]. У пациентов с иммунодефицитными состояниями целиакия может протекать без повышения уровня специфических антител. В этом случае обязательно проводят биопсию слизистой оболочки тонкой кишки и молекулярно-генетическое исследование на поиск характерных для целиакции аллелей HLA-DQ2/DQ8 [10].

Диагностика: специфические антитела в России

В 2026 году перечень медицинских услуг в проекте приказа Минздрава России «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» содержит специфические для целиакии аутоантитела [13]:

Группа антител	Код	Наименование
К тканевой трансглутаминазе	03.E02.10.067.000	Определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе в крови
	03.E02.10.067.018	Определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе в крови методом ИФА
	03.E02.10.067.021	Определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе в крови методом ИХЛА
	03.E02.10.068.000	Определение антител IgG к тканевой трансглутаминазе в крови
	03.E02.10.068.018	Определение антител IgG к тканевой трансглутаминазе в крови методом ИФА
	03.E02.10.068.021	Определение антител IgG к тканевой трансглутаминазе в крови методом ИХЛА
К эндомизию	03.E02.10.041.000	Определение антител к эндомизию в крови
К глиадину	03.E02.10.034.018	Определение антител IgG к глиадину в крови методом ИФА, количественное
	03.E02.10.035.018	Определение антител IgA к глиадину в крови методом ИФА, количественное
К деамидированным пептидам	03.E02.10.036.018	Определение антител IgG к деамидированным пептидам глиадина в крови методом ИФА
	03.E02.10.037.018	Определение антител IgA к деамидированным пептидам глиадина в крови методом ИФА

Своевременная диагностика: кого направить

Ранняя диагностика целиакии позволит снизить частоту тяжелых клинических проявлений и осложнений целиакии у детей [4].

Согласно проекту клинических рекомендаций по целиакии от 2025 года, обследованию на целиакию подлежат:

Пациенты с необъяснимыми причинами хронической/рецидивирующей диареи, задержки роста, потери массы тела, отставания в половом развитии, аменореи, железодефицитной анемии, тошноты/рвоты, упорных болей в животе, метеоризма, стойких запоров, рецидивирующих афтозных стоматитов, высыпаний, синдрома хронической усталости, переломов при несущественных травмах/остеопении, остеопороза, повышения трансаминаз.

Бессимптомные пациенты из группы риска: с сахарным диабетом 1 типа, аутоиммунным тиреоидитом, аутоиммунными заболеваниями печени, селективным дефицитом IgA, синдромами Дауна/Шерешевского–Тернера/Вильямса, родственники первой линии родства пациентов с целиакией [10].

Риск других аутоиммунных заболеваний

Целиакия часто сочетается с аутоиммунным тиреоидитом и сахарным диабетом 1 типа [5,6].

В крупном проспективном исследовании с участием 920 взрослых пациентов с целиакией аутоиммунный тиреоидит встречался в 24,2% случаев, а сахарный диабет 1 типа — в 2,9% случаев [6].

В исследовании 61 пациента с целиакией, среди 32 пациентов, диагностированных по антителам, распространенность СД1 и тиреоидита составила 53%, среди 29 пациентов диагностированных по биопсии — только 24% [6].

Профилактика и лечение: исключение глютена

В 2026 году единственный метод профилактики и лечения целиакии — пожизненная безглютеновая диета. Если дети с целиакией строго соблюдают безглютеновую диету, то у них развивается клинико-серологическая и морфологическая ремиссия.

> ***Принципы безглютеновой диеты***
> *• полное исключение глютена (глиадинов пшеницы, секалинов ржи, хордеинов ячменя).*
> *• разрешенные злаки: рис, кукуруза, гречка, просо, киноа, амарант.*
> *• минимальная суточная доза глютена для провокации симптомов — 15 г (≈3 куска пшеничного хлеба).*
> *• обязательное обучение семьи и ребенка, работа с диетологом [10].*

Если есть мальабсорбция и нутритивный дефицит на фоне диеты, то корректируют дефицит железа, витаминов (B12, D, фолиевая кислота), кальция; назначают ферменты при дисфункции поджелудочной железы или симптоматическую терапию (противовоспалительные при выраженном энтерите) [10].

Источники

1. Lebwohl B., Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease // Gastroenterology. 2021. Т. 160, № 1. С. 63–75.
2. Mehta S. и др. Impact of delay in the diagnosis on the severity of celiac disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2024. Т. 39, № 2. С. 256–263.
3. Abadie V. и др. New insights on genes, gluten and immunopathogenesis of celiac disease // Gastroenterology. 2024. Т. 167, № 1. С. 4–22.
4. Meijer-Boekel C. и др. Early diagnosis of coeliac disease in the Preventive Youth Health Care Centres in the Netherlands: study protocol of a case finding study (GLUTENSCREEN) // BMJ Paediatr. Open. 2021. Т. 5, № 1. С. e001152.
5. Pallotta D. P. и др. Autoimmune Polyendocrine Syndromes in Adult Italian Celiac Disease Patients // J. Clin. Med. 2024. Т. 13, № 2. С. 488.
6. Accomando S. и др. New and old criteria for diagnosing celiac disease: do they really differ? A retrospective observational study // Ital. J. Pediatr. 2024. Т. 50, № 1. С. 59.
7. Singh P. и др. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018. Т. 16, № 6. С. 823–836.e2.
8. Jericho H., Sansotta N., Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2017. Т. 65, № 1. С. 75–79.
9. King J. A. и др. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2020. Т. 115, № 4. С. 507–525.
10. Аверкина Н. А. и др. «Целиакия-2025»: проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению целиакии у детей // Педиатрическая Фармакология. 2025. Т. 22, № 4. С. 495–522.
11. Zylberberg H. M. и др. Delay in Celiac Disease Diagnosis Among Patients with High-Risk Screening Conditions // J. Clin. Med. 2025. Т. 14, № 18. С. 6471.
12. Schweizer JJ, et al. The 3rd national survey on childhood celiac disease in the Netherlands: incidence and clinical presentation. JPGN 2013;56:PO-G-0030.
13. Проект Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (подготовлен Минздравом России 14.02.2025).

Витилиго

Витилиго — хроническое аутоиммунное заболевание кожи, характеризуется депигментацией кожи из-за потери меланоцитов. При витилиго возможна спонтанный или медикаментозный регресс проявлений. Раннее начало лечения ассоциировано с лучшими параметрами тяжести течения и частоты рецидивов, чем при отсроченной терапии [1].

Скрытые угрозы

Риски поздней диагностики: задержка начала лечения увеличивает риск прогрессии и частоту рецидивов витилиго [2].

Сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями: для пациентов с витилиго характерен ряд аутоиммунных состояний, самое частое из которых — аутоиммунный тиреоидит [1].

Распространенное аутоиммунное состояние

Глобальная распространенность витилиго, диагностированного врачом, составляет 0,36%. Распространенность выше среди взрослых, чем среди детей, развивается с одинаковой частотой среди мужчин и женщин [3]. Распространенность витилиго среди родственников первой степени родства составляет 7–20% [1].

Причины: генетическая предрасположенность, аутоиммунитет, факторы окружающей среды

В развитии витилиго играет роль генетическая предрасположенность, аутоиммунитет и факторы окружающей среды [1].

Генетическая предрасположенность. У пациентов с витилиго находят полиморфизмы в генах, отвечающих за иммунную регуляцию и аутоиммунитет, за функционирование и пигментацию меланоцитов, за реакцию на стресс и апоптоз. Генетическая предрасположенность создает условия для повреждения меланоцитов и запуска аутоиммунной реакции. В норме в процессе синтеза меланина образуются реактивные формы кислорода. Они могут запустить окислительный стресс, но этот риск нивелируют антиоксидантные системы. У генетически предрасположенных лиц этот баланс нарушен, поэтому меланоциты подвергаются окислительному стрессу и повреждаются [1].

Аутоиммунитет. Поврежденные меланоциты экспрессируют провоспалительные белки и высвобождают антигены, провоцирующие аутоиммунный ответ. Активируется путь интерферона I, который поддерживает прямое цитотоксическое действие CD8+ Т-лимфоцитов против меланоцитов; возникает дисфункция регуляторных Т-клеток [4].

Одной генетической предрасположенности недостаточно для развития витилиго

Факторы окружающей среды. В исследовании распространенности витилиго среди однояйцевых близнецов, витилиго у обоих близнецов развивалось только у 23% пар, что говорит о влиянии негенетических факторов на развитие витилиго [5].

В качестве триггеров витилиго часто выступают травмы кожи. Физическая травма кожи, она провоцирует появление новых очагов в активную фазу болезни. Такое появление новых очагов в ответ на физическую травму известно как феномен Кебнера [6]. Некоторые химические соединение также провоцируют витилиго. Монобензон, 4-трет-бутилфенол и рододендрол содержатся в некоторых промышленных продуктах, смолах и кремах для осветления кожи. Они вызывают химически индуцированное витилиго, которое может распространяться за пределы места контакта кожи с реагентом [7].

Психологический стресс предшествует начальной депигментации или обострению заболевания примерно у 50% пациентов [1].

Еще у пациентов с витилиго выявляют изменения в кожной и кишечной микробиоте [1].

Стадии развития: от лимфоцитарной инфильтрации до регенерации

Развитию видимых поражений предшествует повреждение и иммунная атака на меланоциты. После потери пигмента возможна его регенерация. После появления очагов депигментации витилиго течет с чередованием фаз активности и стабильности [1].

Предварительное иммунное повреждение. До развития депигментации в меланоцитах непораженной кожи повышен окислительный стресс, нарушена адгезия и функции митохондрий, уже присутствуют CD8+ Т-лимфоциты [1].

Фазы течения. В активной фазе очаги депигментации увеличиваются и появляются новые, в стабильной фазе — перестают расти и новые не возникают. Об активности болезни судят по паттернам депигментации и наличию признаков воспаления. В активную фазу новые очаги могут начинаться с конфети-подобными групп мелких белых пятен до 1 см, а у ранее проявившихся очагов возникают гипохромные края, которые отражают начало потери пигмента. Воспаление проявляется эритемой по краям очагов [6].

> *Способность к регенерации отличает витилиго от других аутоиммунных состояний.*

Регенерация. Репигментация возникает только в областях кожи с активными волосяными фолликулами, так как они содержат стволовые клетки меланоцитов [1]. В исследовании 167 пациентов спонтанная репигментация наблюдалась у 21% пациентов, результат сохранялся в среднем в течение 4,4 лет. Степень репигментации значительно варьировала, но только у 3,6% она была полной [8].

Клинические проявления

Выделяют три формы витилиго: сегментарное, несегментарное и неопределенное или неклассифицированное витилиго [9].

Несегментарное витилиго проявляется двусторонними, симметричными очагами депигментации кожи. Очаги часто затрагивают лицо, кисти, стопы и кожные складки и со временем обычно увеличиваются [1].

Сегментарное витилиго проявляется односторонними депигментированными пятнами, которые следуют эмбриональным линиям Блашко. Сегментарное витилиго манифестирует раньше и быстро стабилизируется. Очаги витилиго — четко ограниченные участки белого цвета разной формы и размеров. Для витилиго не характерен зуд или шелушение, но может быть полиоз — поседение волос в пределах депигментированной области [1].

Диагностика по клиническим проявлениям

Диагноз устанавливают клинически после исключения других возможных гипопигментных и депигментных заболеваний. Ими могут быть: белый лишай, гипопигментный грибовидный микоз, отрубевидный лишай, идиопатический каплевидный гипомеланоз, меланодермия у светлокожих людей и другие состояния. В отличие от других приобретенных гипомеланотических состояниях очаги витилиго светятся ярко-белым или голубовато-белым цветом [1].

Риски поздней диагностики

Поздняя диагностика может отсрочить лечение, а задержка начала лечения увеличивает риск прогрессии и частоту рецидивов витилиго.

40,7% против 12,3%

параметры прогрессии у пациентов, начавших лечение с задержкой по сравнению с теми, кто начал лечение вовремя [2].

В исследовании Xinya Xu и соавт., 2021, у пациентов, начавших лечение с задержкой были выше параметры прогрессии и частота рецидивов, чем у тех, кто начал лечение вовремя: 40,7% против 12,3% по параметрам прогрессии и 32,1% против 12,2% по частоте рецидивов [2].

Риск других аутоиммунных состояний

В 2026 году нет методов доклинической диагностики витилиго. Но так как витилиго часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, то пациентам может быть рекомендовано обследование для ранней диагностики этих заболеваний [1].

15–25%

пациентов с витилиго имели аутоиммунный тиреоидит в исследовании Seneschal и соавт., 2025 [1].

В обзоре Seneschal и соавт., 2025 у пациентов с витилиго:

- в 15–25% случаев выявляли аутоиммунный тиреоидит,
- в 1–4% сахарный диабет 1 типа,
- в 2–3% атрофический гастрит,
- в 1–3% ревматоидный артрит,
- в 0,3% системную красную волчанку,
- в 3–8% очаговую алопецию,
- в 10–20% атопический дерматит.

Авторы обзора рекомендуют скрининг на аутоиммунный тиреоидит всем пациентам с витилиго, а на другие аутоиммунные состояния — при отягощенном семейном анамнезе [1].

Витилиго может быть одним из компонентов аутоиммунных полигландулярных синдромов, АПС, но это не основное и не частое проявление АПС. В исследовании Орловой Е. М., 2017, витилиго отмечался у 10% пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа (14 детей из 138) и не был первым компонентом, у всех пациентов АПС1 типа манифестировал одним из трех частых проявлений, которым был гипопаратиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность или хронический кожно-слизистый кандидоз, витилиго появилось позднее [10].

Лечение

В лечении используют топические и системные иммуномодуляторы, фототерапию [1].

Источники

1. Seneschal J. и др. Vitiligo // Nat. Rev. Dis. Primer. Nature Publishing Group, 2025. Т. 11, № 1. С. 85.
2. Xu X. и др. Impact of treatment delays on vitiligo during the COVID-19 pandemic: A retrospective study // Dermatol. Ther. 2021. Т. 34, № 4. С. e15014.
3. J A. и др. Estimating the burden of vitiligo: a systematic review and modelling study // Lancet Public Health. Lancet Public Health, 2024. Т. 9, № 6.
4. Marchioro H. Z. и др. Update on the pathogenesis of vitiligo // An. Bras. Dermatol. 2022. Т. 97, № 4. С. 478–490.
5. A A. и др. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families // Pigment Cell Res. Pigment Cell Res, 2003. Т. 16, № 3.
6. van Geel N. и др. Clinical visible signs of disease activity in vitiligo: a systematic review and meta-analysis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV. 2019. Т. 33, № 9. С. 1667–1675.
7. Harris J. E. Chemical-Induced Vitiligo // Dermatol. Clin. 2017. Т. 35, № 2. С. 151–161.
8. Taneja N. и др. A cross-sectional study of spontaneous repigmentation in vitiligo // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2020. Т. 86, № 3. С. 240–250.
9. van Geel N. и др. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV. 2023. Т. 37, № 11. С. 2173–2184.
10. Орлова Е.М. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз: дисс. ... доктор мед. наук. — Москва, 2017. — 158 с.

Хронический аутоиммунный тиреоидит

Хронический аутоиммунный тиреоидит, ХАИТ, возникает из-за аутоиммунной деструкции клеток щитовидной железы. Деструкция истощает пул тиреоцитов — клеток щитовидной железы, которые вырабатывают гормоны тироксин и трийодтиронин. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к гипотиреозу, аутоиммунная атака на ткань щитовидной железы приводит к ее перестройке, формированию зоба или гипоплазии [1].

Скрытые угрозы

Специфические антитела: у 95% пациентов с ХАИТ определяют антитела к тиреопероксидазе, но диагноз ХАИТ рекомендуют ставить при сочетании антител к ТПО и характерных эхо-признаков ХАИТ [1,2].

Неспецифические клинические проявления: у ребенка может быть ХАИТ в отсутствие клинических симптомов или могут быть мультисистемные неспецифические проявления [1,2].

Риск тиреотоксикоза: в начале ХАИТ возможна фаза тиреотоксикоза, когда повышенный уровень тиреоидных гормонов крови оказывают токсическое действие на органы-мишени [1].

Риск гипотиреоза: хотя при манифестации ХАИТ щитовидная железа может функционировать нормально, тем не менее, с течением временем может развиться гипотиреоз [1].

Риск других аутоиммунных состояний. У пациентов с ХАИТ выявляют сахарный диабет 1 типа, целиакию, артропатии и заболевания соединительной ткани [3].

Распространенное аутоиммунное заболевание

Глобальная распространенность ХАИТ составляет от 5% до 10%, но распространенность значительно варьирует между континентами, странами и регионами внутри стран. Заболевание встречается в 2–7 раз чаще у женщин, чем у мужчин [4].

5–10%
глобальная распространенность АИТ [4].

Распространенность увеличивается с возрастом: пожилой возраст в сочетании с антителами к щитовидной железе считаются предиктивными факторами гипотиреоза [4].

Три фактора развития

Хронический аутоиммунный тиреоидит развивается при взаимодействии трех факторов: генетической предрасположенности, аутоиммунитета, факторов окружающей среды [5].

Генетические факторы

- гены главного комплекса гистосовместимости (HLA класса I и II)
- иммунорегуляторные гены (например, CTLA4, PD1, CD40)
- тиреоид-специфичные гены (TG)
- гены, ассоциированные с синтезом антител к тиреоидной пероксидазе (например, TPO, BACH2)

Факторы окружающей среды, среди которых:

- терапии, модулирующие иммунную систему;
- литий;
- облучение.

Неотъемлемые факторы

- женский пол
- беременность
- возраст
- синдром Дауна
- ассоциированные заболевания (противоречивые данные по пролактиноме, аллергическому риниту, подострому тиреоидиту)

Основные генетические, средовые и неотъемлемые факторы, ассоциированные с тиреоидитом Хашимото. Таблица из статьи Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. J Endocrinol Invest. 2021 May;44(5):883-890 [5]. Изменения оригинала: перевод, сокращен блок с факторами окружающей среды. На правах лицензии CC BY 4.0: https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Среди факторов окружающей среды рассматривался вопрос, повышает ли риск ХАИТ прием йодированной соли. Некоторые кросс-секционные исследования показали, что в первые годы после внедрения всеобщего йодирования повышается распространенность ХАИТ. Но количество этих исследований ограничено, как и период наблюдения за когортами, а еще есть данные, что при долгосрочной реализации таких программ распространенность ХАИТ уменьшается [6]. Таким образом, по этим данным однозначного вывода сделать нельзя, в то время как программы всеобщего йодирования направлены на предотвращение тяжелых последствий дефицита йода среди уязвимых групп населения.

Нарушение функции и структуры щитовидной железы

ХАИТ начинается с прямой Т-клеточной атаки на щитовидную железу. Иммунные клетки инфильтрируют ткань щитовидной железы и запускают каскад реакций, которые разрушают ее фолликулярные клетки. При деструкции клетки выделяют фермент тиреопероксидазу, ТПО, и белок тиреоглобулин, ТГ, которые дополнительно стимулируют выработку антител [1]. Дальше нарушается функция и структура щитовидной железы.

Нарушение функции происходит из-за деструкции фолликулярных клеток щитовидной железы, которые вырабатывают тиреоидные гормоны.

Темпы деструкции определяют разные варианты функционального состояния щитовидной железы. Деструкция может развиваться настолько медленно, что на протяжении всей жизни сохраняется эутиреоз [1]. Или же наоборот, деструкция может быть такой быстрой и массивной, что вызывает большой выброс в кровь тиреоидных гормонов, накопленных в фолликулярных клетках, что приводит к временному гипертиреозу. Такой гипертиреоз при ХАИТ называют хашитоксикозом, но это редкий вариант манифестации ХАИТ у детей [2]. Чаще всего деструкция медленно прогрессирует, истощает пул фолликулярных клеток щитовидной железы и приводит к гипотиреозу [1].

ТТГ

Тиреотропный гормон. Вырабатывается в гипофизе и регулирует функцию щитовидной железы по механизму отрицательной обратной связи. Это значит, когда гормонов щитовидной железы недостаточно, то гипофиз усиливает секрецию ТТГ и его уровень в крови растет, а когда гормонов щитовидной железы в избытке, гипофиз тормозит секрецию ТТГ и его уровень в крови падает.

Т4св и Т3св

Свободные фракции тиреоидных гормонов тироксина, Т4, и трийодтиронина, Т3. Еще есть фракции, связанные с альбумином. В крови можно определять общие уровни Т4 и Т3 и свободные фракции. При оценке функции щитовидной железы оценивают уровень свободных фракций.

ТТГ Т4св, Т3св

Эутиреоз: в крови в пределах нормы и тиреотропный гормон, ТТГ, который регулирует функцию щитовидной железы, и гормоны щитовидной железы тироксин и трийодтиронин.

↑ТТГ Т4св, Т3св

Субклинический гипотиреоз: в крови повышен ТТГ, но гормоны щитовидной железы в пределах нормы.

↑ТТГ ↓Т4св, ↓Т3св

Манифестный гипотиреоз: в крови повышен ТТГ и гормоны щитовидной железы уже ниже нормы.

↓ТТГ Т4св, Т3св

Субклинический гипертиреоз: в крови снижен ТТГ, но гормоны щитовидной железы пока еще в пределах нормы.

↓ТТГ ↑Т4св, ↑Т3св

Гипертиреоз: гормоны щитовидной железы повышены, а ТТГ компенсаторно снижен.

↓ТТГ, ↑Т4св, ↑Т3св + симптомы

Тиреотоксикоз: клинический синдром, который отражает токсическое действие тиреоидных гормонов на органы-мишени.

Хашитоксикоз, от имени врача Хашимото: тиреотоксикоз, обусловленный деструкцией щитовидной железы при ХАИТ. Хакару Хашимото был врачом, который впервые описал ХАИТ в 1912 году.

Источники

Дедов И. И. Детская эндокринология. Атлас / под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 240 с. — ISBN 978-5-9704-3614-1.

Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Тиреоидиты у детей. Возрастная категория: дети. Утверждены Минздравом России в 2024 году. Веб-сайт: рубрикатора клинических рекомендаций. Дата доступа: 13.02.2026.

Hashimoto H. The knowledge of the lymphomatous changes in the thyroid gland (struma lymphomatosa) [in German]. Archiv für klinische Chirurgie. 1912; 97: 219.

Функция щитовидной железы в терминах и относительных показателях тиреоидных гормонов крови.

Нарушение структуры щитовидной железы развивается по одному из двух вариантов: гипертрофия с развитием зоба Хашимото или атрофия, которая определяется как первичная микседема [1].

Разные варианты клинических проявлений

В зависимости от стадии и формы у ХАИТ могут быть разные проявления. В стадии эутиреоза есть лабораторные и ультразвуковые признаки АИТ, но нет симптомов [1]. Симптомы появляются при хашитоксикозе или манифестном гипотиреозе, но в половине случаев ХАИТ у детей диагностируют в состоянии эутиреоза [10].

Пример

В 2012 году Wasniewska с соавторами оценили варианты функционального состояния щитовидной железы на момент постановки диагноза у детей. Из 608 детей у 52,1% детей отмечался эутиреоз, у 41,4% манифестный или субклинический гипотиреоз, у 6,5% манифестный или субклинический гипертиреоз. Дети с нарушенной функцией на момент диагностики были младше, чем дети с эутиреозом, среди них чаще встречались дети младше 10 лет [10].

Симптомы гипо- и гипертиреоза		
Мишени тиреоидных гормонов	**Симптомы при манифестном гипотиреозе**	**Симптомы при тиреотоксикозе**
Нервная система	Нарушение концентрации внимания и памяти, депрессия.	Нарушение концентрации внимания и памяти, раздражительность, тревожность, гиперактивность, поверхностный сон.
Мышечная ткань	Слабость, сниженные рефлексы.	Тремор, гиперрефлексия.
Сердечно-сосудистая система	Брадикардия, снижение сердечного выброса, перикардиальный выпот.	Тахикардия, систолическая гипертензия, фибрилляция предсердий.
Лёгкие	Брадипное, гипоксия, выпот в плевральную полость.	Одышка, нехватка воздуха.
Желудочно-кишечный тракт	Запоры, кишечная непроходимость.	Полифекалия, тошнота, рвота.
Гепатобилиарная система	Гиперлипидемия, гипотония желчного пузыря, камни в желчном пузыре.	Повышение АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина.
Кожа, жировая клетчатка	Сухость, желтизна, утолщение кожи, отёки, выпадение волос.	Потливость кожи, потеря веса.
Терморегуляция	Ощущение зябкости.	Субфебрильная температура, потеря веса.
Кровь	Анемия, коагулопатия.	Панцитопения.
Репродуктивная система	Нарушение менструального цикла, бесплодие.	Нарушение менструального цикла, бесплодие.

Источники

1. Klubo-Gwiezdzinska J., Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment // Pol. Arch. Intern. Med. 2022. Т. 132, № 3. С. 16222.
2. De Leo S., Lee S. Y., Braverman L. E. Hyperthyroidism // Lancet Lond. Engl. 2016. Т. 388, № 10047. С. 906–918.
3. Lima C. S. P. и др. Pancytopenia in untreated patients with Graves' disease // Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 2006. Т. 16, № 4. С. 403–409.
4. Concepción-Zavaleta M. J. и др. Thyroid dysfunction and female infertility. A comprehensive review // Diabetes Metab. Syndr. 2023. Т. 17, № 11. С. 102876.

Диагностика и наблюдение

Клинические рекомендации 2025 года рекомендуют диагностировать ХАИТ, если у ребенка есть два критерия [1]:

- Повышены антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО).
- Есть характерные для ХАИТ ультразвуковые изменения структуры щитовидной железы. Это сниженная эхогенность, неоднородная эхоструктура, увеличение или снижение объема.

Антитела к тиреопероксидазе определяют однократно, только в момент постановки диагноза, в дальнейшем оценивают функциональное и морфологическое состояние щитовидной железы. Функциональное — по уровню ТТГ, Т4св; морфологическое — по УЗИ [1].

План наблюдения за ребенком с ХАИТ в зависимости от варианта манифестации		
Состояние щитовидной железы	**Осмотр эндокринолога и ТТГ, Т4св**	**УЗИ щитовидной железы**
Эутиреоз	1 раз в год	Контрольное 1 раз в год, чаще по показаниям
Субклинический гипотиреоз	1 раз в 6 месяцев	Контрольное 1 раз в год, чаще по показаниям
Манифестный гипотиреоз	1 раз в 6–8 недель, пока подбирают дозы заместительной терапии левотироксином натрия, далее 1 раз в 6 месяцев.	Контрольное 1 раз в год, чаще по показаниям
Хашитоксикоз	Динамическое наблюдение детского эндокринолога, тиреостатическая терапия по показаниям.	Контрольное 1 раз в год, чаще по показаниям

Источники

1. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Тиреоидиты у детей. Возрастная категория: дети. Утверждены Минздравом России в 2024 году. Веб-сайт: рубрикатора клинических рекомендаций. Дата доступа: 13.02.2026.

2. Lebbink C. A. и др. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma // Eur. Thyroid J. 2022. Т. 11, № 6. С. e220146.

Специфические антитела

В критерии оценки качества медицинской помощи по ХАИТ входит:

A12.06.045 Определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови [16].

Антитела к ТПО присутствуют примерно у 95% пациентов, тогда как антитела к тиреоглобулину (анти-ТГ) у 60–80% [2].

Риск других состояний

У пациентов с ХАИТ выявляют сахарный диабет 1 типа, целиакию, артропатии и заболевания соединительной ткани [3].

Лечение

При гипотиреозе рекомендована заместительная терапия левотироксином натрия. При хашитоксикозе терапия может быть назначена в отдельных случаях [1].

Источники

1. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Тиреоидиты у детей. Возрастная категория: дети. Утверждены Минздравом России в 2024 году.

2. Klubo-Gwiezdzinska J., Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment // Pol. Arch. Intern. Med. 2022. Т. 132, № 3. С. 16222.

3. Ruggeri R. M. и др. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence // Eur. J. Endocrinol. 2017. Т. 176, № 2. С. 133–141.

4. Vargas-Uricoechea H. и др. A Scoping Review on the Prevalence of Hashimoto's Thyroiditis and the Possible Associated Factors // Med. Sci. 2025. Т. 13, № 2. С. 43.

5. Weetman A. P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis // J. Endocrinol. Invest. 2021. Т. 44, № 5. С. 883–890.

6. Atapattu N. и др. Thyroid Autoimmunity During Universal Salt Iodisation — Possible Short-Term Modulation with Longer-Term Stability // Nutrients. 2024. Т. 16, № 24. С. 4299.

7. Дедов И. И. Детская эндокринология. Атлас / под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 240 с.

8. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Тиреотоксикоз с диффузным зобом (болезнь Грейвса). Утверждены Минздравом России в 2025 году.

9. Hashimoto H. The knowledge of the lymphomatous changes in the thyroid gland (struma lymphomatosa) // Archiv für klinische Chirurgie. 1912; 97: 219.

10. Wasniewska M. и др. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence // Horm. Res. Paediatr. 2012. Т. 78, № 4. С. 232–236.

11. De Leo S., Lee S. Y., Braverman L. E. Hyperthyroidism // Lancet Lond. Engl. 2016. Т. 388, № 10047. С. 906–918.

12. Khongsaengbhak T. и др. Liver Dysfunction in Hyperthyroidism // Hepatic Med. Evid. Res. 2024. Т. 16. С. 81–89.
13. Lima C. S. P. и др. Pancytopenia in untreated patients with Graves' disease // Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 2006. Т. 16, № 4. С. 403–409.
14. Concepción-Zavaleta M. J. и др. Thyroid dysfunction and female infertility. A comprehensive review // Diabetes Metab. Syndr. 2023. Т. 17, № 11. С. 102876.
15. Lebbink C. A. и др. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules // Eur. Thyroid J. 2022. Т. 11, № 6. С. e220146.
16. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 N 48808).

Диффузный токсический зоб

Диффузный токсический зоб (болезнь Базедова-Грейвса) развивается из-за того, что аутоантитела к рецепторам тиреотропного гормона стимулируют эти рецепторы в щитовидной железе, что приводит к чрезмерной секреции тиреоидных гормонов и тиреотоксикозу [1].

Скрытые угрозы

Генетическая предрасположенность: примерно в 15% случаев у детей с ДТЗ есть родственники первой линии с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [2].

Неспецифические клинические проявления затрудняют диагностику [2].

Специфические аутоантитела: ДТЗ развивается из-за аутоантител к рецептору ТТГ [2].

Риск жизнеугрожающих осложнений: отсроченная диагностика может привести к тиреотоксическому кризу и смерти [2].

Риск других аутоиммунных заболеваний: ДТЗ ассоциирована с другими аутоиммунными заболеваниями: с сахарным диабетом 1 типа, целиакией, витилиго [2].

Частое аутоиммунное заболевание

ДТЗ — самая частая причина гипертиреоза у детей и распространенное аутоиммунное заболевание [1].

5%

от всех случаев ДТЗ на протяжении жизни приходится на детское ДТЗ [3].

В популяционном исследовании Великобритании ДТЗ встречалась в 0,9 случаях на 100 000 детей до 15 лет [4]. В мире заболеваемость у детей варьирует от 1,5 до 6,5 на 100 000 человек [1].

Манифестирует ДТЗ в любом периоде детства, но частота увеличивается с возрастом. В возрасте до 5 лет распространенность примерно в десять раз ниже, соотношение девочек к мальчикам составляет 1:4. Это соотношение заметно увеличивается с возрастом, особенно во втором десятилетии жизни [2].

Три фактора развития

ДТЗ развивается из-за утраты иммунной толерантности к рецептору тиреотропного гормона, ТТГ. Иммунная толерантность теряется при взаимодействии факторов окружающей среды с генетической предрасположенностью [5].

Наследуемость ДТЗ составляет 63% [6].

Генетическая предрасположенность. В популяционном шведском исследовании из 110 814 близнецов ДТЗ отмечалась в 558 случаях, коэффициент наследуемости составил 63% [6]. С ДТЗ ассоциированы гены, связанные с иммунным ответом (MHC, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, PD-1, BAFF), тиреоид-специфичные гены (TSHR, TG) и есть данные о влиянии некодирующих генетических вариантов [1].

Факторы окружающей среды. Рассматривают роль инфекций, питания, курения, стресса, микробиоты. Предполагается, что воздействия окружающей среды и инфекции индуцируют аутоиммунитет щитовидной железы посредством «молекулярной мимикрии» или неантиген-специфической активации аутореактивных лимфоцитов [1].

Молекулярная мимикрия — перекрестная реактивность между микробными или экзогенными агентами и рецептором к ТТГ.

> *Основная мишень аутоиммунной атаки при ДТЗ — рецепторы к тиреотропному гормону, рТТГ [5,7].*

Аутоиммунитет. Антиген-представляющие клетки презентуют Т-лимфоцитам рТТГ. Т-клетки активируют В-клетки и плазматические клетки, которые инфильтрируют щитовидную железу. Начинают вырабатываться аутоантитела против рТТГ, высвобождаются провоспалительные цитокины, ИЛ-2 и ИЛ-17, что приводит к дальнейшей активации иммунных клеток, реагирующих на рТТГ [5].

ТТГ

Тиреотропный гормон. Вырабатывается в гипофизе и регулирует функцию щитовидной железы по механизму отрицательной обратной связи. Это значит, когда гормонов щитовидной железы недостаточно, то гипофиз усиливает секрецию ТТГ и его уровень в крови растет, а когда гормонов щитовидной железы в избытке, гипофиз тормозит секрецию ТТГ и его уровень в крови падает [8].

рТТГ

Рецептор к тиреотропному гормону. Экспрессируется в щитовидной железе, ретробульбарной клетчатке, лимфоцитах [2,5]. В щитовидной железе ТТГ связывается с этим рецептором и стимулирует синтез и секрецию Т4св и Т3св.

Т4св и Т3св

Свободные фракции тиреоидных гормонов тироксина, Т4, и трийодтиронина, Т3. Еще есть фракции, связанные с альбумином. В крови можно определять общие уровни Т4 и Т3 и свободные фракции. При оценке функции щитовидной железы оценивают уровень свободных фракций [7].

ТТГ, Т4св, Т3св

Эутиреоз: в крови в пределах нормы и тиреотропный гормон, ТТГ, который регулирует функцию щитовидной железы, и гормоны щитовидной железы тироксин и трийодтиронин [8].

↓ТТГ, Т4св, Т3св

Субклинический гипертиреоз: в крови снижен ТТГ, но гормоны щитовидной железы пока еще в пределах нормы [8].

↓ТТГ, ↑Т4св, ↑Т3св

Манифестный гипертиреоз: гормоны щитовидной железы повышены, а ТТГ компенсаторно снижен [8].

↓ТТГ, ↑Т4св, ↑Т3св + симптомы

Тиреотоксикоз: клинический синдром, который отражает токсическое действие тиреоидных гормонов на органы-мишени [8].

Функция щитовидной железы в терминах и относительных показателях тиреоидных гормонов крови.

Несколько мишеней для аутоиммунной атаки

В щитовидной железе рТТГ работает как агонист: стимулирует рецепторы, повышая синтез и секрецию тиреоидных гормонов. Гипертиреоз вызывает тиреотоксикоз.

Рецептор ТТГ есть не только в щитовидной железе, но еще в лимфоцитах, жировой ткани и фибробластах. Поэтому антитела к рецептору ТТГ провоцируют развитие эндокринной офтальмопатии (ЭОП, часто встречается), претибиальной микседемы (дермопатия Грейвса, очень редко встречается), ассоциированной с ДТЗ гиперплазии тимуса [2,5].

Тиреотоксикоз

Избыток тиреоидных гормонов крови оказывает токсическое действие на множество органов и систем, провоцируя тиреотоксикоз [2].

Симптомы гипертиреоза	
Мишени тиреоидных гормонов	**Симптомы при тиреотоксикозе**
Нервная система	Нарушение концентрации внимания и памяти, раздражительность, тревожность, гиперактивность, поверхностный сон.
Мышечная ткань	Тремор, гиперефлексия.
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, систолическая гипертензия, фибрилляция предсердий.
Легкие	Одышка, нехватка воздуха.
Желудочно-кишечный тракт	Полидефекация, тошнота, рвота.

Гепатобилиарная система	Повышение АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина.
Кожа с придатками, жировая клетчатка	Потливость кожи, потеря веса.
Терморегуляция и липогенез	Субфебрильная температура, потеря веса.
Кровь	Панцитопения.
Репродуктивная система	Нарушение менструального цикла, бесплодие.
Орбиты	Экзофтальм, ретракция и отставание века, периорбитальный отек, инъекция сосудов конъюнктивы и хемоз, офтальмоплегия.

Источники

1. De Leo S., Lee S. Y., Braverman L. E. Hyperthyroidism // Lancet Lond. Engl. 2016. Т. 388, № 10047. С. 906–918.
2. Lima C. S. P. и др. Pancytopenia in untreated patients with Graves' disease // Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 2006. Т. 16, № 4. С. 403–409.
3. Concepción-Zavaleta M. J. и др. Thyroid dysfunction and female infertility // Diabetes Metab. Syndr. 2023. Т. 17, № 11. С. 102876.

Риски поздней диагностики

Отсроченная диагностика ДТЗ может привести к тиреотоксическому кризу.

> *Тиреотоксический криз — жизнеугрожающее осложнение ДТЗ [2].*

Тиреотоксический криз, ТК, проявляется симптомами тиреотоксикоза, выраженными в крайней степени: лихорадка, тахикардия, аритмия, застойная сердечная недостаточность, возбуждение, бред, психоз, ступор, кома, тошнота, рвота, диарея, печеночная недостаточность. Причины смерти от ТК: полиорганная недостаточность, сердечная и дыхательная недостаточность, аритмия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, перфорация желудочно-кишечного тракта, гипоксический синдром мозга и сепсис [7].

Диагностика

Всем детям с подозрением на гипертиреоз следует исследовать ТТГ, Т4св, Т3св крови. Так как ДТЗ — самая частая причина гипертиреоза у детей, то также рекомендуют определять уровни антител к рецептору ТТГ и к тиреопероксидазе. Повышенный уровень Т3св — более чувствительный маркер манифестного гипертиреоза, чем Т4св. Если клиническая картина указывает на ДТЗ, но антитела к щитовидной железе отсутствуют, проводят повторную оценку их уровня через несколько недель, выполняют ультразвуковое исследование щитовидной железы с оценкой кровотока. По УЗИ щитовидная железа увеличена, может быть гиперэхогенной, с неоднородной эхоструктурой и усилением васкуляризации. При подозрении на тиреотоксический узел проводят сцинтиграфию [2].

Специфические аутоантитела

A12.06.046 Определение содержания антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови [11].

Лечение

В дебюте заболевания назначают антитиреоидные препараты. При неэффективности или невозможности медикаментозной терапии рассматривают варианты радикального лечения: тиреоидэктомии или радиойодтерапии [2].

Риски других аутоиммунных заболеваний

ДТЗ ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями: с сахарным диабетом 1 типа, целиакией, витилиго. Еще ДТЗ ассоциирован с синдромом Дауна. Примерно в 15% случаев у родственников первой линии имеется аутоиммунное заболевание щитовидной железы. ДТЗ также может развиться после трансплантации костного мозга и на фоне терапии ВИЧ [2].

Источники

1. Lane L. C., Wood C. L., Cheetham T. Graves' disease: moving forwards // Arch. Dis. Child. 2023. Т. 108, № 4. С. 276–281.
2. Mooij C. F. и др. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease // Eur. Thyroid J. 2021. Т. 11, № 1. С. e210073.
3. Abraham-Nordling M. и др. Incidence of hyperthyroidism in Sweden // Eur. J. Endocrinol. 2011. Т. 165, № 6. С. 899–905.
4. Williamson S., Greene S. A. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2010. Т. 72, № 3. С. 358–363.
5. Bogusławska J. и др. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity // Eur. Thyroid J. 2021. Т. 11, № 1. С. e210024.
6. Skov J. и др. Limited Genetic Overlap Between Overt Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease in Twins // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020. Т. 106, № 4. С. e1101–e1110.
7. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Тиреотоксикоз с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом. Утверждены Минздравом России в 2025 году. Дата доступа: 12.02.2026.
8. Дедов И. И. и др. Детская эндокринология: учебник. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 256 с. — ISBN 978-5-9704-7491-4.
9. De Leo S., Lee S. Y., Braverman L. E. Hyperthyroidism // Lancet Lond. Engl. 2016. Т. 388, № 10047. С. 906–918.
10. Khongsaengbhak T., Atthakitmongkol T., Tanwandee T. Liver Dysfunction in Hyperthyroidism // Hepatic Med. Evid. Res. 2024. Т. 16. С. 81–89.
11. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 N 48808).

Аутоиммунная первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

Аутоиммунная первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, ПХНН: развивается из-за аутоиммунной деструкции коры надпочечников. Деструкция коры надпочечников обусловлена аутоиммунными процессами и проявляется дефицитом глюко- и минералокортикоидов. Деструкция начинается задолго до манифестации клинических проявлений, поэтому у лиц из группы риска аутоиммунная ПХНН может быть выявлена на доклинической стадии по уровню специфических аутоантител. Аутоиммунная ПХНН может быть компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома [1] .

Скрытые угрозы

- Специфические антитела появляются до клинических проявлений [1].
- Может быть компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома [1].
- Поздняя диагностика чревата развитием адреналового криза и летальным исходом [1].

Редкое заболевание и вторая по частоте форма ХНН у детей

У взрослых и детей отличаются основные причины ПХНН. Аутоиммунная ПХНН — наиболее частая форма ХНН у взрослых [2] . У детей первая причина ПХНН — врожденная дисфункция коры надпочечников вследствие дефицита 21 гидроксилазы, вторая — аутоиммунные заболевания [3,4] .

ПХНН любого генеза — редкое состояние. В Европе она встречается у 100 человек на миллион населения [1] .

В финском популяционном исследовании у детей в возрасте 5 лет и старше новые случаи ХНН были в основном аутоиммунного генеза [4].

Самые частые причины ПХНН у детей	Италия, n=803 [3]	Финляндия, n=97 [4]
ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы	n=682 (85%)	n=55 (57%)
Аутоиммунные заболевания	n=36 (4,5%)	n=28 (29%)
АПС 1 типа	n=25 (3,1%)	n=8 (8%)
изолированная аутоиммунная ХНН	n=12 (1,5%)	n=13 (13%)
АПС 2 типа	n=8 (1%)	n=7 (7%)
Х-сцепленная адренолейкодистрофия	n=25 (3,1%)	n=6 (6%)
Другие известные причины	n=51 (6,4%)	n=6 (6%)
Неизвестные причины	n=9 (1,1%)	n=2 (2%)

Компонент аутоиммунного полигландулярного синдрома или следствие вариантов в других генах/генетических локусах

Аутоиммунная ПХНН развивается при дефектах в гене AIRE или на фоне ассоциированных вариантов в HLA и в других 7 генах [1,3,4] . Патология AIRE или ассоциированные варианты других генов/локусов нарушают иммунную толерантность и способствуют формированию специфических надпочечниковых аутоантител [5,6] .

Патогенные варианты в AIRE: аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа. Продукт этого гена, белок AIRE, экспрессируется в тимусе. Там он способствует экспрессии тканеспецифичных антигенов и негативной селекции аутореактивных Т-лимфоцитов. Дефицит AIRE нарушает иммунную толерантность в тимусе и приводит к выходу в периферическое русло самореактивных Т-лимфоцитов, а также к выработке множества аутоантител, нацеленных на цитокины и тканевые антигены. В итоге развивается аутоиммунное поражение множества органов, известное как аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, АПС 1 типа [5] .

> *Первичная надпочечниковая недостаточность — один из трех классических компонентов аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа [5].*

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, АПС1 типа

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, АПС1 типа — моногенное аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание. Развивается из-за дефекта белка-аутоимунного регулятора AIRE, который кодирует одноименный ген AIRE. Болезнь возникает, если патогенные варианты есть в обоих аллелях гена AIRE. У синдрома есть триада классических признаков и множество других проявлений [5].

Триада классических проявлений: хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и первичная надпочечниковая недостаточность [7,8].

Другие компоненты АПС 1 типа: кольцевидная эритема, алопеция, витилиго, гипоплазия эмали, дефицит витамина B12, кератоконъюнктивит, пигментный ретинит, аутоиммунный пневмонит, тубулоинтерстициальный нефрит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гастрит, аутоиммунная энтеропатия (мальабсорбция), сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, преждевременное истощение яичников, недостаточность функции яичек, аспления [7,8].

Клинически диагноз устанавливают в одном из двух случаев:

1. Есть два компонента классической триады.
2. Есть один компонент из триады и есть родной брат или сестра с АПС 1 типа [5].

Диагноз подтверждают молекулярно-генетически при детекции патогенных вариантов в гене AIRE в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии.

Эксперты предлагают включить в критерии диагностики дополнительную триаду компонентов и проводить молекулярно-генетическое исследование, если у ребенка есть любые два компонента из классической или дополнительной триад компонентов. Дополнительная триада компонентов АПС1: гипоплазия эмали, характерная для АПС1 сыпь, мальабсорбция [5].

Другие варианты генетической предрасположенности. Полногеномный поиск ассоциаций аутоиммунной ПХНН выявил несколько генетических локусов, из них самый высокий риск был связан с HLA-областью. Нашли сильный эффект риска у гаплотипа DRB1*04:04 в присутствии DQB1*02:01, у двух аминокислотных остатков в HLA-DQB1 и одного аминокислотного остатка в HLA-DQA1. Также риск аутоиммунной ХНН был связан с генами BACH2, PTPN22, CTLA4, LPP, SH2B3, SIGLEC5, UBASH3A и двумя полиморфизмами в гене AIRE [6] .

Следствие аутоиммунной деструкции коры надпочечников

Аутоиммунная ХНН развивается из-за деструкции коры надпочечников. Повреждение

ткани начинается с инфильтрации моноцитами, поддерживается за счет аутоантител к 21 гидроксилазе, активности провоспалительных цитокинов. Аутоиммунное воспаление длится несколько месяцев-лет, его исход — разрушение коры надпочечников. Деструкция коры надпочечников приводит к недостаточной выработке кортизола, альдостерона и дегидроэпиандростерона [1] .

Надпочечниковая недостаточность

Надпочечниковая недостаточность, НН — состояние, при котором перестает функционировать кора надпочечников.

В норме кора надпочечников вырабатывает глюкокортикоиды, минералокортикоиды и слабый андроген. Основной глюкокортикоид — кортизол, основной минералокортикоид — альдостерон, основной андроген коры надпочечников – ДГЭА-С. Надпочечниковая недостаточность — дефицит кортизола и/или альдостерона [5].

Есть несколько уровней поражения коры надпочечников, которые определяют какая это НН — первичная или вторичная:

1. Если функция коры надпочечников нарушена из-за патологии в самой коре надпочечников, то это первичная надпочечниковая недостаточность или болезнь Аддисона.
2. Если функция коры надпочечников нарушена из-за патологии гипофиза, то это вторичная надпочечниковая недостаточность. Гипофиз вырабатывает адренокортикотропный гормон (АКТГ), который регулирует функцию коры надпочечников. При его дефиците кора надпочечников перестает синтезировать кортизол [5].

Специфические аутоантитела

Антитела к 21-гидроксилазе — характерный признак аутоиммунной ХНН. 21-гидроксилаза — это фермент, который присутствует только в коре надпочечников. Там он катализируют химические реакции, в ходе которых синтезируются стероидные гормоны альдостерон и кортизол. Антитела к 21-гидроксилазе высоко специфичны для аутоиммунной ХНН и служат надежным маркером этой формы ХНН. Более того, их присутствие у лиц с нормальной функцией надпочечников указывает на риск развития манифестной ХНН в будущем. Поэтому эти антитела в сочетании с генетическими факторами риска могут использоваться для выявления пациентов с ХНН на доклинических стадиях заболевания [1] .

Антитела к 21-гидроксилазе — маркер аутоимунной ПХНН. Антитела к ИФН-омега и ИЛ-22 — маркеры АПС1 типа [1].

У пациентов с АПС1 типа, помимо антител к 21-гидроксилазе характерны аутоантитела к цитокинам, в частности к интерферону (ИФН) омега и интерлейкину (ИЛ)-22 [1] .

Смуглая кожа, гипогликемии, электролитные нарушения, дефицит энергии

Клинические проявления ПХНН обусловлены дефицитом глюко- и минералокортикоидов, которые ведут к гипогликемии, дефициту энергии, гипонатриемии, гиперкалиемии. Кроме того, дефицит глюкокортикоидов стимулирует гиперпигментацию. Дефицит глюкокортикоидов стимулирует выработку АКТГ. В процессе образования АКТГ вырабатывается также меланоцитстимулирующий гормон, который и провоцирует потемнение кожи [9] .

Дефицит глюкокортикоидов:

- слабость и повышенная утомляемость;
- потеря веса, снижение аппетита.

- тошнота, рвота;
- гиперпигментация кожи, особенно над суставами, в местах трения одежды;
- гиперпигментация слизистых (края десен, язык, небо);
- головная боль, особенно по утрам;
- боль в животе;
- гипогликемия [1,10].

Дефицит минералокортикоидов:

- гипонатриемия, гиперкалиемия;
- тяга к соленой пище;
- боль в животе;
- головокружение;
- тошнота, рвота;
- гипотония [1,10].

Характерные показатели гормонального профиля и электролитов крови

Заподозрить ПХНН следует на основании клинических проявлений, гипогликемии, гипонатриемии. Установить диагноз можно только на основании характерных лабораторных данных.

Критерии дефицита глюкокортикоидов:

1. Уровень кортизола менее 140 нмоль/л на фоне повышения уровня АКТГ более двух норм в ранние утренние часы [10].
2. Уровень кортизола менее 500 нмоль/л на фоне стимуляционного теста с аналогами АКТГ. Кортизол от 140 до 500 нмоль/л требует подтверждения при помощи стимуляционного теста с аналогами АКТГ [1,10].

Критерии дефицита минералокортикоидов

повышенный ренин (активности ренина) плазмы при низком или псевдонормальном уровне альдостерона, гипонатриемии, гиперкалиемии. Но следует иметь в виду, что в начале заболевания электролитные нарушения могут быть слабовыраженными или отсутствовать [1,10].

Уточнение причины по уровню антител и молекулярно-генетическому исследованию

После того, как установлен диагноз первичной ХНН, проводят дополнительное обследование для уточнения его причины. Мальчикам от 3 лет рекомендуют исследование уровня очень длинно-цепочечных жирных кислот для исключения Х-сцепленной адренолейкодистрофии. Всем детям от трех лет рекомендуют исследование антител к 21-гидроксилазе для исключения аутоиммунного генеза ХНН [10] .

Всем детям с подтвержденной ПХНН рекомендуют молекулярно-генетическое исследование. Выбор гена для исследования зависит от возраста манифестации заболевания, пола пациента, клинической картины и семейного анамнеза [10] .

Риски отсроченной диагностики

ПХНН устанавливают, когда большая часть коры надпочечников уже разрушена, что представляет собой конечную стадию аутоиммунного воспаления, развивающегося в течение многих месяцев и лет. Многие пациенты по-прежнему диагностируются во время адреналового криза, исход которого может быть летальным [1] .

> *Адреналовый криз (сольтеряющий криз, криз надпочечниковой недостаточности): жизнеугрожающее состояние из-за дефицита глюко- и минералокортикоидов. Нарушается сознание, развивается гипотензия, гиповолемия, шок на фоне острой кардиоваскулярной недостаточности и грубых электролитных нарушений [10].*

Клинические проявления адреналового криза:

- повторная рвота,
- диарея,
- боль в животе,
- картина острого живота,
- повышение температуры тела,
- выраженная потеря веса, анорексия;
- гипонатриемия, гипогликемия, метаболический ацидоз,
- возможна гиперкальциемия;
- гипотензия или гиповолемический шок;
- делирий, синкопальные состояния, генерализованные судороги [10].

Сопутствующие аутоиммунные состояния

Аутоиммунный ПХНН может быть компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 или 2 типа и сопровождаться проявлениями аутоиммунных поражений других органов и систем [1] .

Источники

1. Wolff A. S. B., Kucuka I., Oftedal B. E. Autoimmune primary adrenal insufficiency — current diagnostic approaches and future perspectives // Front. Endocrinol. 2023. Т. 14. С. 1285901.
2. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults // J. Endocrinol. Invest. 2019. Т. 42, № 12. С. 1407–1433.
3. Capalbo D. и др. Primary Adrenal Insufficiency in Childhood: Data From a Large Nationwide Cohort // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2021. Т. 106, № 3. С. 762–773.
4. Borchers J. и др. Epidemiology and Causes of Primary Adrenal Insufficiency in Children: A Population-Based Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2023. Т. 108, № 11. С. 2879–2885.
5. Ferré E. M. N., Schmitt M. M., Lionakis M. S. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy // Front. Pediatr. 2021. Т. 9. С. 723532.
6. Eriksson D. и др. GWAS for autoimmune Addison's disease identifies multiple risk loci and highlights AIRE in disease susceptibility // Nat. Commun. 2021. Т. 12, № 1. С. 959.
7. Constantine G. M., Lionakis M. S. Lessons from Primary Immunodeficiencies: Autoimmune Regulator and Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis–Ectodermal Dystrophy // Immunol. Rev. 2019. Т. 287, № 1. С. 103–120.
8. Орлова Е.М. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз: дисс. ... доктор мед. наук. — Москва, 2017. — 158 с.
9. Детская эндокринология : учебник / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, О. А. Малиевский, Т. Ю. Ширяева. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 256 с. — ISBN 978-5-9704-7491-4.
10. Российская ассоциация эндокринологов. Проект клинических рекомендаций. «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность». Возрастная категория: дети. На момент доступа не утвержден Минздравом России. Дата доступа: 16.02.2026 г. Веб-сайт: библиотека аккредитации.

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка, СКВ, — хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание. В патогенезе играют роль интерферон 1 типа и аутоантитела к нуклеиновым кислотам и белкам, связывающим нуклеиновые кислоты. Заболевание может поражать любой орган, характерны патология кожи, суставов, почек, сердечно-сосудистой и центральной нервная системы [1,2] . У детей СКВ протекает тяжелее, чем у взрослых [3,4] .

Скрытые угрозы

Вариабельная клиническая картина: может быть множество вариантов поражения кожи, а еще характерны артрит, нефрит, патология сердечно-сосудистой и нервной системы и патология других органов и систем. У каждого пациента своя уникальная картина заболевания [1].

Специфические антитела: для СКВ характерны несколько типов антител. Входным критерием классификации считаются антинуклеарные антитела [5].

Риск поздней диагностики: отсроченная диагностика приводит к более высокой активности заболевания, множественному поражению органов, повышенному риску госпитализации, психосоциальным осложнениям [6].

Риск сопутствующих аутоиммунных и аутовоспалительных состояний: СКВ ассоциирована с аутоиммунным тиреоидитом, синдромом Шегрена, аутоиммунным гепатитом, целиакией, сахарным диабетом 1 типа, антифосфолипидным синдромом, миозитом, склеродермией [7–9].

Редкое заболевание у детей

Детская СКВ встречается редко, но оценки эпидемиологических показателей варьируют из-за различий в дизайне исследований, обследуемой популяции, критериев определения случаев заболевания. Ежегодная заболеваемость составляет от 0,36 до 3,97 на 100 000 детей, а распространенность — от 1,89 до 25,7 на 100 000 детей [10,11] .

0,36-3,97 : 100 000 детей

заболеваемость детской СКВ [10, 11]

1,89-25,7 : 100 000 детей

распространенность детской СКВ [10]

Медиана возраста постановки диагноза приходится на 11–12 лет. Манифестация до 8 лет встречается менее, чем в 20% случаев. В более юном возрасте детская СКФ чаще отмечается у пациентов не европеоидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. [12] .

> В китайском популяционном исследовании у детей 5–7 лет показатели заболеваемости были стабильными, но в группе 8–12 лет заболеваемость начала расти. В этом возрасте каждый следующий год жизни увеличивал риск: в среднем на 0,92 случая на 100 тысяч человек [11] .

Частота СКВ у детей зависит не только возраста, но и от пола. Детская СКВ чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, в соотношении 4–6:1 [4,12] .

> В китайском популяционном исследовании рост заболеваемости в группе 8–12 лет происходил в основном за счет девочек: у них с каждым годом заболеваемость увеличивалась на 1,64 случая на 100 тысяч, тогда как у мальчиков — только на 0,40 [11] .

Аутоиммунитет и воспаление на фоне генетических, гормональных факторов и факторов окружающей среды

В большинстве случаев СКВ развивается при взаимодействии генетических факторов, гормональных изменений и факторов окружающей среды [2,13] .

Генетическая предрасположенность. СКВ может быть обусловлен комбинациями распространенных генетических вариантов и редкими патогенными вариантами в отдельных генах. Каждый из распространенных вариантов оказывает небольшое влияние на риск заболевания, редкие мутации вызывают СКВ при высокой пенетрантности, а еще может быть сочетание распространенных и редких патогенных вариантов [1] .

Есть 330 генетических локусов риска развития СКВ. Они затрагивают функцию В-клеток/плазматических клеток, Т-клеток, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, естественных киллеры, нейтрофилов и эндотелиальных клеток [14] .

Генетические факторы СКВ влияют:

- на регуляцию адаптивного и врожденного иммунного ответа, включая активацию и дифференцировку иммунных клеток;
- продукцию и ответ на цитокины, включая интерферон I типа;
- распознавание и удаление иммунных комплексов и апоптотических частиц;
- иммунный ответ на инфекции, включая вирус Эпштейна–Барр и симбиотические микроорганизмы;
- апоптоз [14].

> *В 1-3% случаях возможна моногенная СКВ, которая обусловлена патогенными вариантами в конкретных генах [2,13].*

К 2025 году идентифицировано более 30 генов, вносящих вклад в развитие моногенной волчанки. Эти гены в основном связаны с дефицитом компонентов комплемента, активацией пути интерферона I типа, нарушением толерантности В- и Т-клеток, а также метаболических путей и RAS-MAPK пути. Среди этих генов: ACP5, ADAR, BACH2, BLK, C8, CD3G, COPA, DDX58, DNASE1L3, DNASE1L3, DNASE2, IFIH1, IKZF1, IKZF2, NLRC4, PLD4, PTPN2, SAT1, SHOC2, TLR7, UNC93B1 [15,13] .

Половые гормоны. Сочетание генетической предрасположенности и гормональных изменений приводит к тому, что после пубертата заболеваемость СКВ растет и среди женщин СКВ встречается чаще, чем среди мужчин [12,13] .

Половые гормоны могут влиять на патогенез, клинические особенности и тактику ведения СКВ. Эстроген и прогестерон способствуют иммунному ответу I типа, сигнальный путь эстрогенового рецептора участвует в активации и толерантности иммунных клеток, тестостерон усиливает ответ Т-хелперов 1 типа. Изменения уровня половых гормонов во время беременности могут влиять на активность СКВ и исход беременности у пациенток с СКВ, а заместительная гормональная терапия способна изменить течение СКВ [16] .

Факторы окружающей среды могут последовательно инициировать и поддерживать развитие аутоиммунитета.

> **Двойной удар как механизм развития аутоиммунного заболевания**
>
> Генетическая предрасположенность или воздействие среды запускает первоначальный ограниченный сбой толерантности и выработку аутоантител. Это «первый удар». Когда происходит «второй удар» — воздействие другого фактора окружающей среды, — аутоиммунный ответ становится более выраженным, развивается воспаление в органах-мишенях, и наступает клиническая манифестация заболевания [17].

Факторы окружающей среды, ассоциированные с СКВ:

- ультрафиолетовое облучение
- курение,
- употребление алкоголя,
- контакт с кремнием.

Меньше данных о связи с дефицитом витамина D, загрязнением воздуха, ожирением, черным чаем и кофе, Эпштейна-Барр вирусной инфекцией, контактом с пестицидами, особенностями микробиоты [2] .

Аутоиммунитет и аутовоспаление. Фундаментальный вклад в развитие заболевания вносят интерферон I типа (ИФН-I) и аутоантитела, нацеленные на нуклеиновые кислоты и белки, связывающие нуклеиновые кислоты. Клетки врожденной и адаптивной иммунной системы начинают взаимодействовать в рамках аутоиммунного ответа, что приводит к клинической манифестации СКВ [1] .

ИФН I стимулирует воспаление, активирует различные клетки иммунной системы, способствуя нарушению иммунной регуляции и апоптозу. Повышенный апоптоз и нарушение клиренса апоптотических остатков поддерживает функцию антиген-презентирующих клеток и воспаление [2] .

Аутоантитела образуют с антигенами циркулирующие иммунные комплексы и откладываются в субэндотелиальном слое базальной мембраны сосудов разных органов. Эти депозиты ЦИК вызывают воспаление, активируют комплемент и миграцию нейтрофилов, высвобождают кинины, простагландины и другие факторы. В итоге развивается повреждение различных органов и тканей [2] .

Мультисистемные проявления

У детской СКВ разнообразные клинические и лабораторные проявления.

Клинические проявления СКВ у детей

Общие проявления: лихорадка, утомляемость, боль, потеря веса [2] .

Кожа: фоточувствительность, эритематозная симметричная сыпь на лица («бабочка»), дискоидная сыпь, капиллярит, геморрагические высыпания, сетчатое ливедо, алопеция, феномен Рейно, дигитальные язвы, пурпура, крапивницы, буллезные высыпания, алопеция [2] .

Слизистые оболочки: энантема твердого нёба, афтозный стоматит, хейлит.

Суставы: арталгии, артрит [2] .

Почки: нефрит. Клинические проявления варьируют от умеренной изолированной гематурии или протеинурии до нефротического синдрома с развитием острого повреждения почек и/или формированием хронической болезни почек [2] .

Костная система: асептический некроз эпифиза головки бедренной кости [2] .

Мышечная ткань: миалгии и полимиозит, чаще проксимальных мышц конечностей [2] .

Серозные оболочки: плеврит, перикардит, перитонит [2] .

Дыхательная система: пневмонит, хроническое интерстициальное поражение легких, крайне редко — острый респираторный дистресс-синдромом на фоне легочных (альвеолярных) геморрагий, легочная гипертензия, тромбоз сосудов и инфаркт легких [2] .

Сердце: перикардит, миокардит, эндокардит, коронарит, аневризмы коронарных артерий [2] .

Желудочно-кишечный тракт и гепатобилиарная система: эзофагит, гастрит, дуоденит, эрозии и язвы, гепатомегалия гепатит, панкреатит [2] .

Нервно-психическая деятельность: острый психоз, шизофреноподобные расстройства,

аффективные синдромы, двигательное беспокойство, нарушения сна, органический мозговой синдром [2] .

Нервная система: головная боль, судорожный синдром, хорея, транзиторные нарушения мозгового кровообращения, ишемический инсульт, поперечный миелит, поражение черепно-мозговых нервов, полинейропатия, полирадикулонейропатия [2] .

Зрение: эписклерит, иридоциклит, неврит зрительного нерва, ретиноваскулит, пролиферативная ретинопатия, нарушения зрения [2] .

Нарушения со стороны клеток крови: гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Антифосфолипидный синдром [2] .

Еще СКВ может сопровождаться: артериальной гипертензией, почечной недостаточностью, атеросклерозом, кардиомиопатией, частыми инфекционны заболевания, функциональной асплением, злокачественными новообразованиями, остеопорозом, некрозами крупных трубчатых костей, катарактой, глаукомой, слепотой, диабетом, низкорослостью, задержкой полового развития, ожирением, невынашиванием беременности [2] .

Более тяжелое течение, чем у взрослых

Детская СКВ протекает тяжелее взрослой. У детей заболевание активнее с момента постановки диагноза. Дети быстрее получают необратимые повреждения органов, им требуется более интенсивное лечение, и риск летального исхода у них выше [3,4] .

> *У детей болезнь протекает тяжелее, чем у взрослых, как в момент диагностики, так и в дальнейшем [3].*

Есть несколько сравнительных исследований детской и взрослой когорт пациентов с СКВ, которые свидетельствуют о больших рисках для здоровья при манифестации СКВ в детском возрасте. Вот данные британских и американских когорт.

В американском исследовании 2008 года Brunner с соавторами сравнили данные 67 детей с СКВ с данными 131 пациента, у которых СКВ манифестировала во взрослом возрасте. Наблюдение за детьми длилось в среднем 3,2 года, за взрослыми — 3,5 года. В обеих когортах преобладали пациенты женского пола: 85% в группе детей и 88% среди взрослых. У детей СКВ протекала более активно, чем у взрослых, как в дебюте, так и в динамике, особенно в отношении поражения почек. Дети получали более интенсивную лекарственную терапию и накапливали больше необратимых повреждений, часто связанных с токсичностью глюкокортикоидов [3] .

Результаты исследования Brunner с соавт., 2008 [3] :

- почки были поражены у 78% детей против 52% взрослых и поражение было более серьезным у детей, чем у взрослых;
- глюкокортикоиды получали 97% детей против 72% взрослых;
- иммунодепрессанты получали 66% детей против 37% взрослых;
- за все время наблюдения умерло четверо взрослых, а среди детей смертей не было;
- средние показатели необратимых повреждений по индексу повреждения Международной ассоциации по лечению синдрома красной волчанки были выше у детей, чем у взрослых.

В британском исследовании 2016 года Ambrose с соавторами сравнили данные 413 детей с СКВ с данными 511 пациентов, у которых СКВ манифестировала во взрослом возрасте. В обеих группах было больше пациентов женского пола: 6:1 в детской когорте и 13:1 во взрослой когорте. Результаты показали более агрессивный фенотип и худший прогноз при манифестации СКВ в детском возрасте, чем во взрослом [4] .

Результаты исследования Ambrose с соавт., 2016 [4] :

- артрит встречался у 93% детей против 72% взрослых;
- поражение почек отмечалось у 44% детей против 33% взрослых;
- алопецией страдали 47% детей против 23% взрослых;
- афтозные язвы имели 39% детей и 26% взрослых;
- тромбоцитопения отмечалась у 21% детей против 15% взрослых,
- гемолитическая анемия развивалась у 20% против 3% взрослых.
- высокие уровни аутоантител к двухцепочечной ДНК отмечены у 71% детей против 63% взрослых,
- высокие уровни аутоантител к Sm-антигену выявлены у 22% детей против 16% взрослых,
- высокие уровни аутоантител к RNP отмечены у 36% против 29%;
- стандартизованный коэффициент смертности составил 18,3 для ювенильной СКВ и 3,1 для СКВ с началом во взрослом возрасте.

Классификационные критерии

Клиническая картина может имитировать многие другие заболевания, поэтому диагностика основывается на распознавании разнообразных симптомов, а также клинических и лабораторно-инструментальных данных. Диагностических критериев нет, но есть классификационные критерии, которые разработали для классификации пациентов с СКВ в клинических исследованиях и научных работах [18] . Их используют для подтверждения диагноза детской СКВ.

> *Для подтверждения СКВ используют классификационные критерии, которые включают клинические проявления и иммунологические маркеры [2,19,5].*

Американская коллегия ревматологов (ACR) предложила 11 критериев, из которых у пациента должно быть минимум 4, чтобы диагностировать состояние как СКВ.

Классификационные критерии СКВ по ACR [19] :

1. Сыпь в форме «бабочки».
2. Фотосенсибилизация.
3. Дискоидная сыпь.
4. Язвы на слизистых оболочках.
5. Артрит.
6. Серозит
7. Поражение почек.
8. Поражение центральной нервной системы.
9. Нарушения со стороны клеток крови.
10. Иммунологические нарушения:
    - антитела к фосфолипидам в крови;
    - антитела к нативной ДНК;
    - антинуклеарные антитела к Sm-антигену.
11. Позитивность на антинуклеарные антитела (АНА).

В 2019 году Европейский альянс ревматологических ассоциаций и Американская коллегия ревматологов предложила новые классификационные критерии, которые предлагают позитивность по антинуклеарным антителам (АНА) в качестве входного критерия. При наличии положительных АНА используют критерии, сгруппированные в 7 клинических и 3 иммунологических домены [5] .

Классификационные критерии 2019-EULAR/ACR [5]

Входной критерий: позитивность на АНА. Клинические домены критериев: конституциональные, гематологические, нейропсихиатрические, кожно-слизистые, серозные, опорно-двигательные, почечные. Иммунологические домены критериев: антифосфолипидные антитела, белки комплемента, СКВ-специфичные антитела. Каждый критерий имеет вес от 2 до 10 баллов. Пациенты, набравшие от 10 баллов, классифицируются как имеющие СКВ [5].

Характерные антитела

У пациентов с СКВ определяют несколько видов антител. Некоторые из них выявляются и при других заболеваниях, другие специфичны для СКВ [2] .

Антитела при СКВ [2]

Антинуклеарный фактор (АНФ): аутоантитела против растворимых компонентов клеточного ядра рибонуклеопротеинов, составляют целое семейство антинуклеарных (антиядерных) антител (АНА). Отмечаются у 93-98% больных, но бывает положительным при других ревматических и неревматических заболеваниях.

Антитела к двуспиральной ДНК: специфичны, выявляются у 40–70% больных. Их уровень обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита и наличием нейропсихических расстройств.

Антитела к гистонам более характерны для лекарственного волчаночноподобного синдрома, но выявляются также у больных волчаночным нефритом.

Антитела к нуклеосомам обнаруживают у 60-90% больных волчаночным нефритом и у большинства больных лекарственной волчанкой.

Антитела к Sm-антигену выявляют у 10–30% пациентов, высоко специфичны для СКВ, но могут выявляться у больных с другими системными заболеваниями соединительной ткани и у пациентов с Эпштейна-Барр вирусной инфекцией.

Антитела к SSA/Ro-антигену выявляют у 22-50% больных СКВ, ассоциированы с фотосенсибилизацией и гематологическими нарушениями.

Антитела к SSB/La-антигену не специфичны для СКВ, указывают на низкую вероятность развития волчаночного нефрита, выявляются у трети пациентов с подострой кожной волчанкой.

Антитела к SSA/Ro- и SSB/La-антигенам — предикторы неонатальной волчанки и врожденной полной поперечной блокады сердца, характерны для синдрома Шегрена, также обнаруживают при системной склеродермии, дермато/полимиозите.

Антитела к U1РНП низкоспецифичны для СКВ, обнаруживают у 20-30% больных, но рассматриваются в качестве предиктора неблагоприятного течения с развитием синдрома Рейно и тяжелого поражения внутренних органов.

Антитела к PCNA высокоспецифичны для СКВ, но выявляют лишь у 5-10% больных, ассоциированны с гипокомплементемией.

Антитела к Sm-антигену, анти-Ro и анти-La должны быть обязательно включены в план обследования детей с подозрением на СКВ.

Антитела к фосфолипидам крови (к фосфолипидам, кардиолипину, бета-2-гликопротеину в крови, волчаночный антикоагулянт) обнаруживают у 50–60% детей с СКВ, маркер АФС.

Ревматоидный фактор нередко выявляют у детей с СКВ с выраженным суставным синдромом.

Снижение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов (С3, С4) обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита, в отдельных случаях может быть следствием генетически детерминированного дефицита.

Риски поздней диагностики

Между появлением первых симптомов и постановкой диагноза часто проходит значительное время [20] . Отсроченная диагностика детской СКВ приводит к более высокой активности заболевания, множественному поражению органов, повышенному риску госпитализации, психосоциальным осложнениям, влияющим на самооценку, образование, трудоустройство, психическое здоровье [6] .

Риски других аутоиммунных состояний

С СКВ ассоциированы другие аутоиммунные состояния:

- аутоиммунный тиреоидит,
- синдром Шегрена,
- аутоиммунный гепатит,
- целиакия,
- сахарный диабет 1 типа [7,8].

Одновременно с СКВ может также возникать антифосфолипидный синдром, миозит, склеродермия и интерферонопатии. В патогенезе всех этих состояний играет роль интерферон 1 типа [9] .

Лечение

Лечение зависит от формы и активности СКВ. Используют НПВС, глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, иммунодепрессанты, противоопухолевые препараты, генно-инженерные биологические препараты, антитромботические и антифибринолитические средства, гемотрансфузии, простагландины, иммуноглобулин, противоэпилептические препараты [2] .

Источники

1. Crow M. K. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets // Ann. Rheum. Dis. 2023. Т. 82, № 8. С. 999–1014.
2. Ассоциация детских ревматологов. Клинические рекомендации. Системная красная волчанка. Утверждены Минздравом России в 2024 году. Веб-сайт рубрикатора клинических рекомендаций. Дата доступа: 19.02.2026 г.
3. Brunner H. I. и др. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. 2008. Т. 58, № 2. С. 556–562.
4. Ambrose N. и др. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups // Lupus. 2016. Т. 25, № 14. С. 1542–1550.
5. M A. и др. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus // Arthritis Rheumatol. 2019. Т. 71, № 9.
6. Hussain A. и др. Diagnostic Delays and Psychosocial Outcomes of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus // Cureus. 2022. Т. 14, № 6. С. e26244.
7. Gfa L. и др. Serum immunoglobulin a deficiency and autoimmune comorbidities: a crossectional study in 281 patients with systemic lupus erythematosus // Rev. Assoc. Medica Bras. 1992. Rev Assoc Med Bras (1992), 2020. Т. 66, № 6.
8. AlAhmed O. и др. Autoimmune thyroid diseases, autoimmune hepatitis, celiac disease and type 1 diabetes mellitus in pediatric systemic lupus erythematosus // Lupus. 2020. Т. 29, № 14.
9. Tanaka Y., Kusuda M., Yamaguchi Y. Interferons and systemic lupus erythematosus // Mod. Rheumatol. 2023. Т. 33, № 5. С. 857–867.
10. Pineles D. и др. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus // Lupus. 2011. Т. 20, № 11. С. 1187–1192.
11. Gao S. и др. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in China, 2016–21 // Lancet Child Adolesc. Health. 2024. Т. 8, № 10. С. 762–772.
12. Kamphuis S., Silverman E. D. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus // Nat. Rev. Rheumatol. 2010. Т. 6, № 9. С. 538–546.
13. Natoli V. и др. Juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus: Recent Advances in Pathogenesis and Treatment // Curr. Rheumatol. Rep. 2025. Т. 27, № 1. С. 42.
14. Laurynenka V., Harley J. B. The 330 risk loci known for systemic lupus erythematosus (SLE): a review // Front. Lupus. 2024. Т. 2. С. 1398035.
15. Qin Y., Ma J., Vinuesa C. G. Monogenic Lupus: Insights into Disease Pathogenesis and Therapeutic Opportunities // Curr. Opin. Rheumatol. 2024. Т. 36, № 3. С. 191–200.
16. Kim J.-W. и др. Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus // Front. Med. 2022. Т. 9. С. 906475.
17. Liu J. L. и др. SLE Risk: The Role of Environmental Factors // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2022. Т. 48, № 4. С. 827–843.
18. Avar-Aydın P. Ö., Brunner H. I. Revisiting Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus // Turk. Arch. Pediatr. 2024. Т. 59, № 4. С. 336–344.
19. Mc H. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. 1997. Т. 40, № 9.
20. Rubinstein T. B. и др. Delays to care in pediatric lupus patients from the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry // Arthritis Care Res. 2018. Т. 70, № 3. С. 420.

Псориаз

Псориаз — хроническое воспалительное заболевание, которое поражает преимущественно кожу, ногти и суставы. Имеет смешанную аутовоспалительно-аутоиммунную природу, характеризуется пролиферацией кератиноцитов, воспалением и неоваскуляризацией. Заболевание тесно связано с метаболическими и сердечно-сосудистыми коморбидными состояниями и снижением качества жизни [1–3] .

Скрытые угрозы

Неожидаемое у детей заболевание: Псориаз считается болезнью взрослых, хотя на самом деле до трети случаев манифестации приходится на детский возраст [4].

Генетическая предрасположенность: Согласно исследованию с участием 69 828 пациентов, риск псориаза у лиц, имеющих родственников первой и второй степени родства с псориазом был в 5,5 и 2,5 раза выше по сравнению с общей популяцией [5].

Нетипичные проявления: У детей младшего возраста псориаз может манифестировать в форме пеленочного дерматита, у детей старшего возраста — в виде псориатических бляшек, но элементы сыпи не типичные: тоньше, мельче и менее шелушащиеся, чем у взрослых [6].

Риск коморбидных состояний: Ювенильный псориаз ассоциирован с повышенной частотой гиперлипидемии, ожирения, гипертонии, сахарного диабета, ревматоидного артрита и болезни Крона [7].

Чаще встречается у взрослых, но может манифестировать у детей

Псориаз чаще манифестирует у взрослых, но до трети случаев начинаются в детском возрасте [4] . Среди людей старше 16 лет глобальная распространенность псориаза составляет 4,4% [8] .

Распространенность псориаза у детей:

- 0,7% в популяционном исследовании Германии 2005 года [7] .
- 0,2% по одной базе данных и от 0,5% до 0,7% по другой в популяционном исследовании Италии 2015-2019 годов [9] ;
- 128 случаев на 100 000 человек в популяционном исследовании США 2015 года [4] .
- 393 случая из 15 287 пришлись на возрастную группу от 0 до 19 лет в исследовании японского общества по изучению псориаза с 2013 по 2018 год [10] .
- 664 100 случаев детского псориаза, заболеваемость 33,0 случая на 100 000 детей по данным глобального исследования бремени болезней в 2021 году [11] .

Распространенность псориаза среди детей увеличивается с возрастом [7,4]

В популяционном исследовании Германии распространенность псориаза увеличивалась почти линейно с 0,12% в возрасте 1 года до 1,2% в возрасте 18 лет [7] . В популяционном исследовании США распространенность среди детей 0–9 лет была 48 случаев на 100 000 человек, а среди 10–17 лет — уже 204 случая на 100 000 [4] . В исследовании японского общества по изучению псориаза среднее значение возраста дебюта в возрастной группе 0–19 лет составило 11 лет [10] .

Аутоиммунное и аутовоспалительное заболевание

Патогенез псориаза включает как аутоиммунные, так и аутовоспалительные реакции, которые отвечают за разные стадии псориаза [12] . На ранних стадиях и при обострении активны элементы врожденного иммунитета, а Т-лимфоциты в пораженной коже редки или полностью отсутствуют. По мере прогрессирования псориаза кожу инфильтрируют клетки адаптивной иммунной системы, в основном Th17-клетки. В дальнейшем у большинства пациентов с псориазом развивается бляшечный псориаз, при котором кожу инфильтрируют в основном Th1-клетки [1] . У пациентов с бляшечным псориазом обнаруживают аутореактивные Т-клетки против кателицидина LL-37, меланоцитарного ADAMTSL5, липидного антигена PLA2G4D и кератина 17 [13] .

> **Аутовоспаление vs аутоиммунитет**
>
> Аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания различаются иммунологически. Аутоиммунные заболевания развиваются из-за патологии адаптивной иммунной системы с главными действующими лицами в виде Т- или В-клеток и формированием аутоантител. Аутовоспалительные заболевания обусловлены дисрегуляцией врожденного иммунитета, запускаются метаболическими медиаторами и/или цитокинами. Для аутовоспалительных заболеваний не характерны аутореактивные Т-лимфоциты [1].

Предполагается, что иммунопатологический процесс при псориазе развивается вот так [14,15,3] :

1. Дендритные антиген-продуцирующие клетки презентуют антиген.
2. В ответ на презентацию антигена Т-клетки выделяют интерлейкины 12 и 23, пролиферируют и дифференцируются на Th-1 и Th-17.
3. Th-1 вырабатывают ИЛ-2, IFN-γ, ФНО-α, а Th-17 — интерлейкины 21, 22, 17A.
4. ИЛ-17A в совокупности с другими цитокинами стимулирует пролиферацию кератиноцитов и выработку провоспалительных антимикробных пептидов и цитокинов. Дополнительно ИЛ-17A инициирует еще коагуляцию и костную резорбцию.
5. Клетки иммунной системы и кератиноциты продуцируют цитокины, которые поддерживают текущий воспалительный процесс. Развивается акантоз, нарушается дифференцировка кератиноцитов.

Генетически детерминированное состояние, но не только

Псориаз — многофакторное генетическое заболевание, но известных генетических факторов риска недостаточно для прогнозирования и оценки тяжести псориаза. Наиболее сильно ассоциированы с риском развития псориаза гены человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), особенно HLA-C*06:02 [16] . Всего известно более 80 генетических локусов предрасположенности к псориазу, но они объясняют лишь около одной трети наследуемости псориаза. Из этого следует, что есть еще не идентифицированные источники наследования [16,17] .

> *В исследовании Huang Y.H. с соавт., 2019, риск псориаза у лиц, имеющих родственников с псориазом первой и второй степени родства был в 5,5 и 2,5 раза выше по сравнению с общей популяцией. В то же время, более 80% случаев были спорадическими [5].*

У псориаза могут быть внешние провоцирующие факторы. К ним относят психоэмоциональное перенапряжение, хронические инфекции (чаще стрептококковые), злоупотребление алкоголем, прием хлорохина/гидроксихлорохина, гормональных пероральных контрацептивов, интерферонов и других иммуностимуляторов [3] . У детей

псориаз может манифестировать на фоне стресса, связанного с началом школьного обучения или разлукой с родителями, на фоне травмы или инфекции [18] .

Поражения кожи, ногтей и суставов

Клинические формы псориаза:

- обыкновенный (вульгарный, бляшечный),
- себорейный,
- каплевидный,
- пустулезный,
- инверсный,
- псориатическая эритродермия,
- псориатический артрит [3] .

> *Детский псориаз чаще поражает лицо и волосистую часть головы, часто вызывает зуд, может иметь нетипичные проявления [6,19].*

Псориаз у детей имеет свои особенности. У маленьких детей он может проявляться в форме пеленочного дерматита, который не проходит на фоне обычного лечения. До 75 % случаев псориаза у детей старшего возраста манифестируют в форме бляшечного псориаза. Элементы псориаза выглядят как четко очерченные эритематозно-сквамозные папулы или бляшки с поверхностным серебристо-белым шелушением. У детей элементы более тонкие, мягкие и меньше шелушатся, чем у взрослых [6] . У детей с псориазом чаще, чем у взрослых, поражаются кожа лица, волосистой части головы и ногти [6,20] .

61%

детей с псориазом испытывают зуд [19]

39%

детей с псориазом жалуются на боль в коже [19]

Ювенильный псориатический артрит встречается у 1–10% детей с псориазом. Дети с псориатическим артритом делятся на две возрастные популяции, каждая из которых имеет свои особенности течения. Первая популяция — дети младше 5 лет со средним возрастом 1,8 лет. Вторая популяция – дети от 5 лет и старше, со средним возрастом 10 лет. В младшей возрастной группе псориатический артрит может быть полиартикулярным, чаще встречаются дактилит и поражение мелких суставов, выше вероятность положительных результатов тестов на антинуклеарные антитела. В старшей группе псориатический артрит – олигоартикулярный, проявляется энтезитом и поражением аксиальных суставов. Симптомы включают отек в области суставов, чувство давления, боль при движении, ощущение жара и нарушение двигательной функции [18] .

Диагностика по клиническим проявлениям

Для псориатических элементов характерна триада феноменов [3] :

Феномен стеаринового пятна: при легком поскабливании папулы усиливается шелушение, папула становится похожей на растертую каплю стеарина.

Феномен терминальной пленки: если удалить все чешуйки, то у элементов проявляется влажная тонкая блестящая просвечивающая поверхность.

Феномен точечного кровотечения: если поскоблить терминальную пленку, то выступают точечные капли крови.

При прогрессировании псориаза можно наблюдать феномен Кебнера: в местах травматизации кожи появляются новые элементы [3] .

Риски поздней диагностики

Диагностика псориаза у детей может быть затруднена: клиническая картина часто более стертая, поражения могут возникать на закрытых участках тела [21] .

> *Диагноз псориаза у детей может быть отсрочен из-за стертых проявлений и представления о псориазе как болезни взрослых [21].*

Недостаточная осведомленность и поздняя диагностика псориаза у детей могут привести к неадекватному лечению и отсутствию мониторинга сопутствующих заболеваний, включая ювенильный псориатический артрит [6] .

Риск сопутствующих состояний

Общий уровень коморбидности у пациентов с псориазом в возрасте до 20 лет в два раза выше, чем у пациентов без псориаза. Повышен риск развития гиперлипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ревматоидного артрита и болезни Крона [7] . Ранняя диагностика и своевременное лечение могут отсрочить или предотвратить серьезные последствия для качества жизни ребенка и развитие коморбидных состояний [2] .

Местная или системная терапия

Лечение начинают с местной терапии кортикостероидами, салициловой кислотой, кальципотриолом. При средней или тяжелой степени тяжести назначают системную терапию метотрексатом, ретиноидами, иммунодепрессантами, генно-инженерными биологическими препаратами [3] .

Источники

1. Hedrich C. M. Shaping the spectrum - From autoinflammation to autoimmunity // Clin. Immunol. Orlando, Fla., 2016. Т. 165. С. 21–28.
2. Kim H. O. и др. Pediatric Psoriasis: From New Insights into Pathogenesis to Updates on Treatment // Biomedicines. 2021. Т. 9, № 8. С. 940.
3. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации. Псориаз. Возрастная категория: взрослые, дети. Утверждены Минздравом России в 2024 году.
4. As P. и др. Prevalence of Psoriasis in Children and Adolescents in the United States: A Claims-Based Analysis // J. Drugs Dermatol. JDD. 2018. Т. 17, № 2.
5. Huang Y.-H. и др. Familial Aggregation of Psoriasis and Co-Aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families // J. Clin. Med. 2019. Т. 8, № 1. С. 115.
6. Bronckers I. M. G. J. и др. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities // Paediatr. Drugs. 2015. Т. 17. С. 373–384.
7. Augustin M. и др. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children // Br. J. Dermatol. 2010. Т. 162, № 3. С. 633–636.
8. Skayem C. и др. Epidemiology of Psoriasis: A Worldwide Global Study // Acta Derm. Venereol. 2025. Т. 105. С. 42945.
9. Lapi и др. Epidemiology of pediatric psoriasis: a population-based study using two Italian data sources // Curr. Med. Res. Opin. 2023. Т. 39, № 9.
10. Kamiya K. и др. Epidemiological survey of the psoriasis patients in the Japanese Society for Psoriasis Research from 2013 to 2018 // J. Dermatol. 2021. Т. 48, № 6. С. 864–875.
11. Jin L. и др. Incidence trends in paediatric psoriasis 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 // Clin. Exp. Dermatol. 2025. Т. 50, № 6. С. 1171–1179.
12. Liang Y. и др. Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease // Curr. Opin. Immunol. 2017. Т. 49. С. 1–8.
13. Ten Bergen L. L. и др. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis // Scand. J. Immunol. 2020. Т. 92, № 4. С. e12945.
14. Mosca M. и др. The Role of IL-17 Cytokines in Psoriasis // ImmunoTargets Ther. 2021. Т. 10. С. 409–418.
15. Branisteanu D. E. и др. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review) // Exp. Ther. Med. 2022. Т. 23, № 3. С. 201.
16. Ogawa K., Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020 // J. Dermatol. Sci. 2020. Т. 99, № 1. С. 2–8.
17. Kocaaga A., Kocaaga M. Psoriasis: An Immunogenetic Perspective // Glob. Med. Genet. 2022. Т. 9, № 2. С. 82–89.
18. Morita A., Saeki H. Pediatric psoriasis: Understanding pathological conditions and advances in treatment // J. Dermatol. 2024. Т. 51, № 2. С. 185–195.
19. Mannix S. и др. The experience of itch in children with psoriasis: A qualitative exploration of the Itch Numeric Rating Scale // Pediatr. Dermatol. 2021. Т. 38, № 2. С. 405–412.
20. Mercy K. и др. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: Results of a multi-center study in the United States // Pediatr. Dermatol. 2013. Т. 30, № 4. С. 424–428.
21. Burden-Teh E. и др. Development of clinical diagnostic criteria for plaque psoriasis in children // Br. J. Dermatol. 2019. Т. 181, № 4. С. 856–857.

Системный склероз

Системный склероз (СС) — заболевание соединительной ткани, обусловленное васкулопатией, фиброзом кожи и внутренних органов [1] . Проявляется уплотнением кожи и подкожной клетчатки, фиброзными и дегенеративными изменениями синовиальной оболочки суставов, скелетных мышц и внутренних органов [2] .

В патогенезе играет роль дисрегуляция врожденного и приобретенного иммунитета. Этиологический фактор не установлен [3] .

Скрытые угрозы

Маски поражения кожи и патология внутренних органов: пациенты с кожными проявлениями часто сначала направляются к дерматологу, а не к ревматологу, а пациенты с патологией внутренних органов — к профильным специалистам. Это задерживает диагностику и начало терапии [4].

Риски отсроченного лечения: Задержка начала лечения ассоциирована с более длительной активностью заболевания и более высокой частотой рецидивов [5].

Жизнеугрожающие осложнения: Прогрессирующая артериальная легочная гипертензия и интерстициальное поражение легких – основные причины смерти при СС [2].

Редкое заболевание

Системный склероз встречается крайне редко. При этом у него самые высокие показатели заболеваемости и смертности среди ревматических болезней [6] .

> *В исследовании Muntyanu с соавторами, 2024, среди людей с системным склерозом самый высокий стандартизированный коэффициент смертности отмечался у детей [7].*

В канадском популяционном исследовании 2024 года за 23 года диагноз системного склероза установили 8180 людям, из них 80% женщины. Медианный возраст диагностики пришелся на 58 лет у женщин и 59 у мужчин. Лишь 2,3% диагностированных были младше 20 лет [7] .

По данным американского популяционного исследования 2025 года заболеваемость системным склерозом у детей составила 2,4: 1 000 000 человеко-лет, а распространенность 12:1 000 000. Самая высокая заболеваемость и распространенность отмечалась у детей 12–17 лет [8] .

Дисрегуляция иммунитета, микроваскулопатия, фиброз

Этиология СС не установлена, есть данные о влиянии генетических факторов и факторов окружающей среды на дисрегуляцию врожденного и приобретенного иммунитета. Но эта дисрегуляция не объясняет развитие микроваскулопатии и фиброза, характерных признаков СС [9] .

Генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды. Наследуемость СС ниже, чем при других аутоиммунных заболеваниях, а вклад факторов окружающей среды и эпигенетических влияний более значим. Фактором окружающей среды может быть токсин, химическое вещество, инфекционный агент [3] .

Васкулопатия, иммунная дисрегуляция, фиброз. Неизвестный триггер у генетически предрасположенных лиц провоцирует васкулопатию; активирует профибротические цитокины; приводит к дисрегуляции иммунной системы за счет активации макрофагов,

моноцитов и Т-клеток. Эти процессы совместно запускают избыточную продукцию внеклеточного матрикса фибробластами, что и обуславливает прогрессирование заболевания [3] .

Уплотнение кожи и поражение внутренних органов

Ключевые признаки СС: уплотнение кожи и поражение внутренних органов [1,2] .

Поражение кожи проходит в несколько этапов [2] :

1. Отек. Плотный отек кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышц. Кожа лилово-розовая, собирается в утолщенную складку, хотя может быть диффузная гиперпигментация без уплотнения.
2. Индурация (склероз). Кожа цианотично-бурого цвета и утолщена настолько, что ее невозможно собрать в складку, формируются сгибательные контрактуры.
3. Атрофия. Кожа истончается, начинает блестеть, становится сухой, шершавой. Исчезают волосы, появляются телеангиэктазии. Уменьшается ротовая апертура, формируются радиальные складки вокруг рта, истончается красная кайма губ (симптом «кисета»). Подкожно-жировая клетчатка и мышцы атрофируются.

В зависимости от распространенности поражения различают диффузную и лимитированную кожную склеродермию. При диффузной уплотнение кожи обширное и быстро прогрессирующее, характерно поражение внутренних органов. При лимитированной уплотняется кожа дистальных отделов конечностей, может быть патология легких, легочная артериальная гипертензия или мальабсорбция [2] .

Лимитированная склеродермия известна еще как CREST-синдром:

- C — кальциноз (calcinosis)
- R — болезнь Рейно (Raynaud's phenomenon)
- E — эзофагит (esophageal dysmotility)
- S — склеродактилия (sclerodactyly)
- T — телеангиоэктазия (telangiectasias).

> *Поражение внутренних органов при СС включает патологию мышечной ткани, суставов, легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы.*

Поражение ЖКТ: гипотония пищевода и желудка, нарушение моторики кишечника, гипотония анального сфинктера. Проявления: быстрое чувство насыщения, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, запор, диарея, мальабсорбция, недержание кала [2] .

Патология суставов: полиартрит с синовитом, в дебюте по типу ювенильного идиопатического артрита, теносиновиты [2] .

Патология мышечной ткани: миопатия невоспалительная фиброзная и воспалительная. Проявления: слабость проксимальных групп мышц, миалгии, проксимальная мышечная слабость, повышение активности КФК в сыворотке крови, воспалительные изменения при электромиографии, гистопатологических исследованиях [2] .

Патология легких: легочная артериальная гипертензия, интерстициальное поражение легких, поражение плевры [2] .

Патология почек: хроническая нефропатия, склеродермический почечный криз, ишемическая нефропатия [2] .

Патология сердца: аритмия, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия и перикардит [2] .

Патология нервной системы: полиневропатия, тригеминальная сенсорная нейропатия [2] .

Антитела

При СС определяют:

Антисклеродермальные антитела к негистоновому хромосомному белку, анти-Scl-70, у 28-34% пациентов. Ассоциированы с тяжелым поражением периферических сосудов, интерстициальным фиброза легких, поражением почек, высокой смертностью [2] .

Антицентромерные антитела у 7-8% пациентов. При лимитированном системном склерозе ассоциируются с изолированной легочной гипертензией и поражением ЖКТ [2] .

Антитела к РНК-полимеразе I или III ассоциированы с поражением почек [2] .

Антитела к рибонуклеопротеину (РНП). Характерны для перекрестных синдромов и смешанного заболевания соединительной ткани [2] .

Антинуклеарный фактор у 81–97% пациентов [2] .

Ревматоидный фактор у 17% пациентов [2] .

Антинуклеарные антитела к Sm-антигену, PM-Scl [2] .

Один большой критерий и 20 дополнительных

У детей СС диагностируют при сочетании проксимальной склеродермии минимум с 2 критериями из 20. Одной проксимальной склеродермии недостаточно для постановки диагноза, потому что уплотнение кожи может отмечаться при эозинофильном фасциите, прогерии, фенилкетонурии, диабетической хайропатии и других состояниях [2] .

> **Проксимальная склеродермия**
> симметричное уплотнение кожи, распространяющееся выше пястно-фаланговых суставов [2].

20 малых критериев СС [2] :

1. Склеродактилия.
2. Синдром Рейно.
3. Типичные изменения сосудов при капилляроскопии.
4. Дигитальные язвы.
5. Дисфагия.
6. Гастроэзофагеальный рефлюкс.
7. Аритмия.
8. Сердечная недостаточность.
9. Острый склеродермический криз.
10. Впервые развившаяся АГ.
11. Легочный фиброз.
12. Снижение диффузионной способности легких менее 80%.
13. Легочная гипертензия.
14. Нейропатия.
15. Синдром запястного канала.
16. Крепитация сухожилий.
17. Артрит.
18. Миозит.
19. Антиядерные антитела
20. Специфичные для СС аутоантитела: антицентромерные, анти-Scl-70 антифибриллярные, анти-PM-Scl; антифибриллиновые, антитела к РНК полимеразе I и III.

Если у ребенка есть один большой критерий и минимум два малых, то дальше проводят обследование, направленное на верификацию диагноза [2] .

Риски отсроченной диагностики и лечения

Кожные проявления СС часто служат причиной обращения за медицинской помощью, но из-за незаметного и постепенного начала изменений постановка диагноза часто задерживается [10] . Отсроченное начало лечения ассоциировано с более длительной активностью заболевания и более высокой частотой рецидивов [5] .

1,9–2,8 лет среднее время между первым признаком СС и диагнозом [10].

Пациенты с СС могут сначала попасть к специалистам другого профиля. Лимитированная склеродермия может начинаться под маской гематом, пятен «кофе-с-молоком» и других дерматологических состояний, поэтому таких пациентов сначала направляют к дерматологам, а не к ревматологам [4] .

Системная терапия только после верификации диагноза

В лечении СС применяют ГК, иммунодепрессанты, генно-инженерные биологические препараты. Но это лечение может быть назначено только после верификации диагноза. Это связано с тем, что онкологические и онкогематологические заболевания могут протекать под маской СС и назначение системной иммуносупрессивной терапии затруднит верификацию диагноза, так как препараты могут нивелировать клиническую и морфологическую картину злокачественных новообразований [2] .

Источники

1. Denton C. P., Khanna D. Systemic sclerosis // Lancet. London, England, 2017. Т. 390, № 10103. С. 1685–1699.
2. Ассоциация детских ревматологов. Клинические рекомендации. Системный склероз. Возрастная категория: дети. Утверждены Минздравом России в 2025 году. Веб-сайт: рубрикатор клинических рекомендаций.
3. Jimenez S. A., Mendoza F. A., Piera-Velazquez S. A review of recent studies on the pathogenesis of Systemic Sclerosis: focus on fibrosis pathways // Front. Immunol. 2025. Т. 16. С. 1551911.
4. Stubbs L. A. и др. Barriers to care in juvenile localized and systemic scleroderma: an exploratory survey study of caregivers' perspectives // Pediatr. Rheumatol. Online J. 2023. Т. 21. С. 39.
5. Martini G. и др. Disease course and long-term outcome of juvenile localized scleroderma: Experience from a single pediatric rheumatology Centre and literature review // Autoimmun. Rev. 2018. Т. 17, № 7. С. 727–734.
6. Del Galdo F. и др. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update // Ann. Rheum. Dis. 2025. Т. 84, № 1. С. 29–40.
7. Muntyanu A. и др. Epidemiology of systemic sclerosis in Quebec, Canada: a population-based study // Lancet Reg. Health - Am. 2024. Т. 35. С. 100790.
8. Mattson J. и др. Incidence and prevalence of juvenile SSc in the United States: An analysis by age group // J. Scleroderma Relat. Disord. 2025. С. 23971983251370871.
9. Ota Y., Kuwana M. Updates on genetics in systemic sclerosis // Inflamm. Regen. 2021. Т. 41. С. 17.
10. Torok K. S. Pediatric Scleroderma –Systemic and Localized Forms // Pediatr. Clin. North Am. 2012. Т. 59, № 2. С. 381–405.

Ювенильный идиопатический артрит

Синонимы: юношеский артрит

Юношеский артрит (ювенильный идиопатический артрит, ЮИА) — диагноз-исключение. Он включает различные формы артрита неясной этиологии, которые манифестируют до 16 лет жизни и длятся более 6 недель. В патогенезе заболевания участвуют аутоиммунные и аутовоспалительные процессы [1,2] .

Скрытые угрозы

Генетическая предрасположенность: Есть несколько HLA-гаплотипов, ассоциированных одновременно с юношеским олигоартритом и серонегативным юношеским полиартритом. Юношеский анкилозирующий спондилит ассоциирован с гаплотипом HLA-B*27 [3].

Аутоантитела: В зависимости от типа ЮИА? повышен титр антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду [4].

Поздняя диагностика: ассоциирована с повышенным риском хронического поражения суставов, увеита, низкорослости [5].

Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями: хроническая крапивница, сахарный диабет 1 типа, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, витилиго, миозит, морфеа, эписклерит/склерит, синдром Рейно, фиброз легких/интерстициальное заболевание легких, васкулит, синдром Шегрена, лейкоцитокластический васкулит [5].

Гетерогенная группа артритов

Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR) подразделяет ЮИА на шесть категорий в зависимости от количества пораженных суставов и связи с псориазом, энтезитом и другими признаками [6] :

1. Системный артрит.
2. Олигоартрит.
3. Полиартрит: с положительным ревматоидным фактором (РФ+) и без ревматоидного фактора (РФ-)
4. Энтезит-ассоциированный артрит.
5. Псориатический артрит.
6. Недифференцированный артрит.

Ассоциация детских ревматологов разделяет юношеский артрит на юношеский артрит, юношеский артрит с системным началом и псориатический артрит и для каждой из этих нозологий создала свои клинические рекомендации [2,7,8] . Выделение системного ЮИА в отдельную категорию оправдано с точки зрения патогенеза. С-ЮИА — аутовоспалительное заболевание со своими генетическими факторами предрасположенности, тогда как другие формы ЮИА отличают аутоиммунные механизмы развития [3] .

Ассоциация детских ревматологов и МКБ-10 делит юношеский артрит на юношеский ревматоидный артрит (РФ+), юношеский анкилозирующий спондилит, юношеский полиартрит (серонегативный), олигоартикулярный (пауциартикулярный) юношеский (ювенильный) артрит [2] .

Ювенильный идиопатический артрит: классификации ILAR, ассоциации детских ревматологов и МКБ-10 в 2026 году [7]

ILAR [6]	Ассоциация детских ревматологов и МКБ10 [2]	Российские клинические рекомендации, КР
Системный	Юношеский артрит с системным началом	КР по юношескому артриту с системным началом [7]
Олигоартрит	Пауциартикулярный (олигоартикулярный) юношеский	КР по юношескому артриту [2]
Полиартрит РФ+	Юношеский ревматоидный артрит (РФ+)	КР по юношескому артриту [2]
Полиартрит РФ-	Юношеский полиартрит серонегативный	КР по юношескому артриту [2]
Артрит, ассоциированный с энтезитом	Юношеский анкилозирующий спондилит	КР по юношескому артриту [2]
Псориатический артрит	Псориатический артрит	КР по псориатическому артриту [8]

Самое распространенное ревматическое заболевание у детей

В систематическом обзоре 43 эпидемиологических исследований заболеваемость ЮИА варьировала от 1,6 до 23 на 100 000, а распространенность — от 3,8 до 400 на 100 000 человек [9] .

3,8–400:100 000 распространенность ЮИА по разным странам в обзоре Thierry S., 2014 [9].

Распространенность в 400:100 000 получили в популяционном исследовании Австралии. В этом исследовании детский ревматолог осматривал 2241 ребенка 12 лет, причем дети были отобраны случайно из сообщества, насчитывающего примерно 221 700 детей в возрасте 12 лет. На основании этих данных авторы заключили, что истинная распространенность ЮИА может быть значительно выше общепринятых показателей [10] .

В обзоре Thierry S., 2014 суммарные показатели заболеваемости и распространенности выше у девочек, чем у мальчиков. Самой распространенной формой был олигоартрит [9] .

Многофакторное заболевание неясной этиологии

У каждого подтипа ЮИА свой патогенез и свои факторы развития, среди которых генетические, иммунологические и факторы окружающей среды.

Генетическая предрасположенность играет центральную роль в патогенезе ЮИА. У монозиготных близнецов более высокая частота конкордантности, а у сибсов детей с ЮИА более высокий относительный риск заболевания. Варианты HLA класса II повышают восприимчивость к олигоартикулярному и полиартикулярному ЮИА, а HLA-B*27 — к юношескому анкилозирующему спондилиту [3] .

> *У олигоартикулярного и полиартикулярного артрита есть общие ассоциированные гаплотипы HLA, а HLA-B*27 ассоциирован с юношеским анкилозирующим спондилитом [3].*

Генетическое сходство разделяют юношеский олигоартрит и юношеский полиартрит серонегативный: у обоих сильная ассоциация с гаплотипом HLA-DRB1*08. Отдельно олигоартрит ассоциирован с гаплотипами HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13, HLA-DPB1*02 и HLA-DQB1*04, а с гаплотипами HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*07 связывают защитный эффект. Отдельно юношеский серонегативный полиартрит ассоциирован с HLA-DPB1*03 [3] .

Юношеский ревматоидный артрит ассоциирован с HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04, HLA-DQA1*03 и HLA-DQB1*03 [3] .

Юношеский анкилозирующий спондилит ассоциирован с гаплотипом HLA-B*27 [3] .

Факторы окружающей среды. Многие факторы окружающей среды вносят небольшой, но в совокупности важный вклад в риск развития заболевания. В 2022 году Clarke S.L.N. с соавторами провели мета-анализ десяти исследований, в которых рассматривали влияние восьми факторов. Выявили снижение риска ЮИА при наличии сибсов, не нашли связи между конкретными инфекционными агентами и ЮИА, определили кесарево сечение как фактор риска ЮИА. Предположили, что кесарево сечение может быть связано с ЮИА через влияние на микробиом или может опосредовать другое воздействие, выступая в роли вторичного фактора риска. В некоторых исследованиях были данные за положительную связь между ЮИА и антибиотиками и инфекциями в раннем возрасте, но в этих работах при оценке связи не делали поправок и было мало доказательств в отношении конкретных патогенов. Было мало данных о связи между ЮИА и питанием матери/ребенка, исключая возможное влияние потребления рыбы. Получили противоречивые данные о связи между ЮИА и типом вскармливания [11] .

Аутоиммунитет и аутовоспаление. Для ЮИА характерна аномальная активация Т-клеток, В-клеток, естественных киллеров (NK-клеток), дендритных клеток (ДК), макрофагов и нейтрофилов, а также выработка провоспалительных медиаторов, которые способствуют разрушению суставов и развитию системных осложнений.

При олигоартикулярном и полиартикулярном ЮИА активируются аутореактивные антиген-специфические Т-клетки, определяется высокий титр антинуклеарных антител (АНА). Нарушается баланс между провоспалительными Th1/Th17 и противовоспалительными регуляторными Т-клетками и развивается воспаление.

Патогенез юношеского анкилозирующего спондилита обусловлен HLA-B27, которые опосредует презентацию пока еще не идентифицированного артритогенного пептида. Он вызывает активацию лимфоцитов, секрецию ИЛ-23 и ИЛ-17, которые в дальнейшем активируют Т-хелперы 17 [2,4] .

Аутоантитела и другие биомаркеры

С различными формами ЮИА ассоциирован целый ряд аутоантител, включая антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ), антитела к цитруллинированным белкам и другие.

АНА определяются в 60% при олигоартрите, в 40% при полиартрите и при юношеском ревматоидном артрите [4] .

Ревматоидный фактор, РФ: критерий юношеского ревматоидного артрита [4] .

Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду характерны для полиартрита [4] .

HLA-B27-антиген выявляется у 90% детей с юношеским анкилозирующим спондилитом [2] .

Диагностика по характеристикам артрита и биомаркерам

Для каждой формы ЮИА характерны свои особенности поражения суставов.

Олигоартикулярный ЮИА: артрит до 4 суставов в течение первых 6 месяцев болезни [2] .

Полиартикулярный ЮИА, серонегативный: артрит от 5 суставов в течение первых 6 месяцев болезни. Тест на РФ отрицательный [2] .

Юношеский ревматоидный артрит РФ+: артрит от 5 суставов в течение первых 6 месяцев болезни. Два положительных теста на РФ в течение 3 месяцев [2] .

Юношеский анкилозирующий спондилит: артрит и энтезит, или артрит или энтезит в сочетании минимум с двумя из следующих признаков:

- воспалительная боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и/или болезненность крестцово-подвздошных сочленений в настоящем или прошлом
- есть HLA-B27 антиген
- мужской пол и возраст старше 6 лет
- острый передний увеит.
- есть родственники первой степени родства с энтезит-ассоциированным артритом, анкилозирующим спондилитом, сакроилеитом при воспалительных заболеваниях кишечника, острым передним увеитом или синдромом Рейтера [6] .

Риски поздней диагностики

ЮИА может осложниться хроническим поражением суставов, увеитом, низкорослостью. Риск осложнений повышен при раннем дебюте, отсрочке начала терапии, позднем обращении к ревматологу [5] .

Лечение от НПВС до ГИБП

Лечение начинается с нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), с последующим назначением базисных противоревматических препаратов (чаще всего метотрексата) и/или внутрисуставных инъекций кортикостероидов. При неэффективности последних — переходят к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) [2] .

Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями

В исследовании Lovell D.J. с соавторами, 2021, по сравнению с общей популяцией у пациентов с ЮИА чаще встречались: хроническая крапивница, сахарный диабет 1 типа, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, витилиго, миозит, морфеа, эписклерит/склерит, синдром Рейно, фиброз легких/интерстициальное заболевание легких, васкулит, синдром Шегрена и лейкоцитокластический васкулит [5] .

Источники

1. Martini A. и др. Juvenile idiopathic arthritis // Nat. Rev. Dis. Primer. 2022. Т. 8, № 1. С. 5.
2. Ассоциация детских ревматологов. Клинические рекомендации. Юношеский артрит. Возрастная категория: дети. Утверждены Минздравом России в 2025 году. Веб-сайт: рубрикатор клинических рекомендаций. Дата доступа: 02.03.2026 г.
3. Bella S. L. и др. Genetic Background and Molecular Mechanisms of Juvenile Idiopathic Arthritis // Int. J. Mol. Sci. 2023. Т. 24, № 3.
4. Zaripova L. N. и др. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches // Pediatr. Rheumatol. Online J. 2021. Т. 19. С. 135.
5. Anderson J. и др. A comprehensive report of disease complications of juvenile idiopathic arthritis using a prospective cohort study // Pediatr. Rheumatol. 2025. Т. 23. С. 130.
6. Re P. и др. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // J. Rheumatol. 2004. Т. 31, № 2.
7. Ассоциация детских ревматологов. Клинические рекомендации. Юношеский артрит с системным началом. Возрастная категория: дети. Утверждены Минздравом России в 2024 году. Веб-сайт: рубрикатор клинических рекомендаций. Дата доступа: 02.03.2026 г.
8. Ассоциация ревматологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Возрастная категория: взрослые, дети. Утверждены Минздравом России в 2024 году.
9. Thierry S. и др. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review // Joint Bone Spine. 2014. Т. 81, № 2. С. 112–117.
10. Pj M., Da D. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia // Pediatrics. 1996. Т. 98, № 1.
11. Sln C. и др. Moving from nature to nurture: a systematic review and meta-analysis of environmental factors associated with juvenile idiopathic arthritis // Rheumatol. Oxf. Engl. 2022. Т. 61, № 2.

Воспалительные заболевания кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — хроническое воспаление желудочно-кишечного тракта, в патогенезе которого играет роль как аутоиммунитет, так и аутовоспаление [1] .

ВЗК делят на болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). При ЯК воспаление ограничено слизистой оболочкой толстой кишки, а при БК воспаление трансмуральное, возникает в любом отделе желудочно-кишечного тракта. Для обеих форм характерны боли в животе и диарея, а также внекишечные проявления. ВЗК могут быть связаны с жизнеугрожающими состояниями, включая первичный склерозирующий холангит, тромбозы и рак толстой кишки [2–4] .

ВЗК может проявляться в любом возрасте, начиная с новорожденных. Раннюю форму с манифестацией до 6 лет называют ВЗК с очень ранним началом [5] .

Скрытые угрозы

Генетическая предрасположенность: Идентифицировано 240 генетических локусов, ассоциированных с ВЗК, но большинство аллелей риска встречаются редко [6] . ВЗК с очень ранним началом чаще ассоциирована с моногенными причинами, чем ВЗК с более поздней манифестацией [5] .

Неспецифические проявления: Для ВЗК характерна рецидивирующая или хроническая диарея с кровью или без нее, боли в животе и внекишечные проявления [3,4] . Неспецифические проявления ассоциированы с отсроченной диагностикой [7] .

Нетипичное течение: Клиническая картина на ранних этапах ВЗК может быть стертой.

Сочетание с аутоиммунными состояниями: При ВЗК особенно повышен риск целиакии и сахарного диабета 1 типа, при БК особенно повышен риск первичного склерозирующего холангита [8] .

Осложнения. У детей ВЗК при поздней диагностике, повышен риск аутоиммунного гепатита, первичного склерозирующего холангита, увеита, панкреатита, венозной тромбоэмболии, анкилозирующего спондилита, периферического артрита, гангренозной пиодермии, злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [7,9] .

Распространенность от 5 до 75 на 100 000 населения

Эпидемиологические показатели ВЗК у детей различаются по странам и географическим регионам.

Long D. с соавторами проанализировали данные исследования глобального бремени болезней 2019 года (GBD 2019). Они оценили заболеваемость ВЗК среди детей в 0,95 на 100 000 населения (от 0,77 до 1,17), а распространенность в 3,28 на 100 000 населения (от 2,81 до 3,84) [10] .

Kuenzig E. с соавторами провели систематический обзор 117 популяционных исследований из 42 стран, опубликованных в период с 2010 по 2020 год и распределили эпидемиологические показатели по географическим регионам. Заболеваемость ВЗК на 100 000 человеко-лет у детей составила от 2,5 до 10,6 в разных регионах. Распространенность ВЗК на 100 000 человек — от 5 до 75 в разных регионах [11] .

В течение последних 60 лет на Фарерских островах растет заболеваемость и распространенность ВЗК. Предполагают, что рост связан с воздействием меняющихся факторов окружающей среды на генетически предрасположенную популяцию [12] .

В обзоре Kuenzig E. с соавт., 2022, есть эпидемиологические данные по ВЗК с очень ранним началом. Заболеваемость ВЗК с очень ранним началом на 100 000 человеко-лет варьировала в Азии от 0,2 до 1,4, в Европе от

0,4 до 3,3, в Канаде от 0,5 до 3,6. Распространенность ВЗК с очень ранним началом на 100 000 человек составила от 2,7 до 18,1 [11] .

> *В систематическом обзоре Kuenzig E. с соавторами у детей заболеваемость болезнью Крона была выше, чем заболеваемость язвенным колитом [11].*

По данным исследований из 38 стран соотношение БК к ЯК составило примерно 2-3 к 1 [11] .

Многофакторное заболевание

ВЗК развивается за счет взаимодействия нескольких факторов: генетической предрасположенности, факторов окружающей среды, дисрегуляции иммунной системы и изменений кишечной микробиоты.

Генетическая предрасположенность. Известны 240 генетических локусов, ассоциированных с ВЗК. Наиболее сильные генетические эффекты наблюдаются при вариантах в гене NOD2 при БК, в генах HLA при БК и ЯК [6] . Также известно 80 генов, ответственных за ВЗК с очень ранним началом [5] .

> *Риск ВЗК повышен в восемь раз у родственников первой линии пациентов с болезнью Крона и в четыре раза — у родственников первой линии с язвенным колитом [6].*

У носителей двух ассоциированных с ВЗК вариантов в гене NOD2 риск развития БК повышен в 2-4 раза. У лиц с гомозиготными или компаунд-гетерозиготными патогенными вариантами в гене NOD2 риск БК повышен в 15–40 раз. Но мутантные аллели NOD2 встречаются у 0,5–2% здоровых лиц и у 60% пациентов с БК нет мутаций NOD2. Еще распространенные генетические варианты NOD2 обусловливают риск заболевания для европейских популяций и афроамериканцев, но не для азиатской популяции [6] .

Среди аллелей HLA наиболее устойчивая ассоциация с ВЗК наблюдается с HLA-DRB1 и HLA-DQB1. HLA-DRB1*0103 сильно ассоциирован с тяжелым распространенным ЯК и толстокишечной формой БК, но встречается менее, чем в 2% случаев. HLA-DRB1*1502 ассоциирован с ЯК и распространен в японской популяции. HLA-DRB1*07 и HLA-DRB1*04 ассоциированы с БК. Носительство аллеля HLA-DQA1*05 удваивает риск иммуногенности к анти-ФНО терапии [6] .

На моногенные причины приходится до 30% всех ВЗК с очень ранним началом. Моногенные варианты затрагивают несколько компонентов гомеостаза желудочно-кишечного тракта, включая целостность эпителия, реакции клеточного стресса, ионный транспорт, функции клеток врожденного и адаптивного иммунитета [5] .

Факторы окружающей среды. Курение — хорошо известный фактор риска ВЗК, но есть данные и о других модифицируемых факторах, среди которых особенности питания и стресс [13] .

Дисрегуляция иммунного ответа — основа патогенеза ВЗК. У генетически предрасположенных лиц в кишечнике нарушается баланс между толерантностью к комменсальным микроорганизмам и адекватным ответом на патогенные факторы. Факторы окружающей среды усугубляют эту дисрегуляцию и провоцируют неадекватный воспалительный ответ. Воспалительную среду при ВЗК обеспечивают ответы Т-хелперов (Th): Th1 при БК и Th17 при ЯК. Активация этих клеток приводит к продукции провоспалительных цитокинов, которые поддерживают повреждение тканей и воспаление

[13] .

Антитела при ВЗК

Наиболее информативные аутоантитела при ВЗК — это антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) и антитела к Saccharomyces cerevisiae (ASCA), хотя их патогенетическая роль до конца не выяснена [1] .

Кишечные и внекишечные проявления

Проявления ВЗК можно разделить на кишечные, внекишечные и обусловленные токсемией и нарушенным всасыванием.

Токсемия, метаболические и гематологические проявления на фоне нарушенного всасывания: лихорадка, общая слабость, потеря массы тела, задержка роста, задержка полового развития, анемия железодефицитная или анемия хронического воспаления [3,4] .

Кишечные проявления ЯК:

- хроническая или рецидивирующая диарея с кровью, преимущественно в ночное время;
- кровь в стуле;
- тенезмы;
- запоры при дистальном поражении;
- спастическая боль в животе [4] .

Поражение желудочно-кишечного тракта при БК может быть любой локализации, от полости рта до анального отверстия, но чаще всего поражается илеоцекальный отдел [3] .

Частые симптомы поражения ЖКТ при БК:

- хроническая диарея, чаще без примеси крови;
- боль в животе упорного характера с четкой локализацией;
- перианальные осложнения (хронические анальные трещины, парапроктит, свищи прямой кишки) [3] .

БК может протекать латентно в виде задержки физического развития или манифестировать сразу с осложнений или внекишечных проявлений [3] .

Поражение ЖКТ при БК могут осложняться различными свищами: кишечно-кожными, межкишечными, кишечно-пузырными ректо-вагинальными. Могут быть инфильтрат брюшной полости, межкишечные или интраабдоминальные абсцессы, стриктуры ЖКТ, анальные трещины, парапроктит при аноректальном поражении, кишечное кровотечение (редко) [3] .

> *При ВЗК чередуются фазы ремиссий и обострений, при этом у детской ВЗК более агрессивное течение, чем у взрослых. Поражение более распространенное, тяжесть прогрессирует, более вероятно развитие осложнений [4]*

Внекишечные проявления при ЯК и БК могут быть любыми, но чаще всего встречаются патология суставов, печени, глаз и кожи [3,4] :

1. Аутоиммунные внекишечные проявления, связанные с активностью ВЗК: периферическая артропатия, олигомоноартрит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, синдром Свита, афтозный стоматит, увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит [3].
2. Аутоиммунные внекишечные проявления, не связанные с активностью заболевания: полиартрит, анкилозирующий спондилит, сакроилеит, первичный склерозирующий холангит, остеопороз, остеомаляция, псориаз [3].

3. Внекишечные проявления, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями: холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит, тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии, амилоидоз [3].

Диагностика по клинической картине и эндоскопическим данным

Диагноз ЯК и БК у детей устанавливают по сочетанию данных анамнеза, осмотра, типичных эндоскопических и гистологических данных [3,4] .

Когда подозревать ЯК у ребенка [4] :

1. Диарея с кровью, тенезмами, болями в животе в течение месяца или больше двух эпизодов диареи в течение 6 месяцев.
2. Исключены другие причины такой диареи.

Диагноз ЯК подтверждают по результатам эндоскопического исследования толстой кишки. Нет специфичных эндоскопических признаков, но есть характерные. При ЯК воспаление непрерывное, имеет четкие границы, ограничено только слизистой оболочкой, начинается от прямой кишки и распространяется проксимальнее. Активность ЯК определяют по тому, есть или нет эрозии и язвы, выделяется ли кровь при контакте с эндоскопом, есть ли сосудистый рисунок [4] .

> *Данные, которые настораживают в отношении ВЗК: типичные кишечные проявления сопровождают задержка роста и полового развития; в крови повышены маркеры воспаления или отмечается анемия; есть члены семьи с ВЗК. В тяжелых случаях может быть потеря веса, слабость, рвота [4].*

7 критериев диагностики БК по Леннард-Джонсу [3] :

1. Патология ЖКТ от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; поражение пилородуоденальное, тонкой кишки, перианальное.
2. Поражение ЖКТ очаговое неравномерное.
3. Трансмуральный характер поражения: афтозные язвы, язвы-трещины, абсцессы, свищи
4. Стриктуры.
5. Трансмуральное воспаление и лимфоидные скопления.
6. Нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки.
7. Неказеозная гранулема.

Диагноз БК достоверен, если есть три критерия или гранулема в сочетании с еще одним любым критерием [3] .

Отсроченная диагностика при неспецифических проявлениях и у маленьких детей

В исследовании Sulkanen с соавторами медиана отсрочки диагноза у детей с ВЗК составила 5 месяцев и чаще всего возникала на этапе «первые симптомы → направление к специалисту». У детей с БК диагностика запаздывала чаще, чем у детей с ЯК. Короткая отсрочка диагноза была ассоциирована с кровью в стуле, а длительная – с такими симптомами как боль в животе, ранний возраст, изолированное поражение тонкой кишки. Задержка диагноза была связана с повышенным риском осложнений и коморбидных

состояний. Осложнения и коморбидные состояния: аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, увеит, панкреатит, венозная тромбоэмболия, анкилозирующий спондилит, периферический артрит, гангренозная пиодермия, злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта [7] .

Пошаговое лечение в зависимости от ответа на терапию

Лечение включает диету, медикаментозную терапию и при ее неэффективности — хирургическое лечение. В зависимости от тяжести течения и ответа на терапию применяют аминосалицилаты, 5-АСК, кортикостероиды системного действия, иммунодепрессанты, генно-инженерные биологические препараты. Хирургическое лечение применяют при неэффективности медикаментозного, оно может быть плановым или экстренным, в зависимости от клинической ситуации [3,4] .

Сочетание с аутоиммунными заболеваниями

У пациентов с ВЗК чаще, чем в общей популяции встречаются иммуноопосредованные заболевания. В возрасте до 28 лет у них на 58% выше риск сахарного диабета 1 типа, чем в сопоставимой по возрасту и полу популяции [14] . Еще при ВЗК повышен риск целиакии и первичного склерозирующего холангита [8] .

Источники

1. Padoan A. и др. Inflammation, Autoinflammation and Autoimmunity in Inflammatory Bowel Diseases // Curr. Issues Mol. Biol. 2023. Т. 45, № 7. С. 5534–5557.
2. Saez A. и др. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System // Int. J. Mol. Sci. 2023. Т. 24, № 2. С. 1526.
3. Союз педиатров России, Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация детских хирургов», Автономная некоммерческая организация «Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов». Клинические рекомендации. Болезнь Крона. Возрастная категория: дети. Утверждены Минздравом России в 2024 году.
4. Союз педиатров России, Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация детских хирургов», Автономная некоммерческая организация «Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов». Клинические рекомендации. Язвенный колит. Возрастная категория: дети. Утверждены Минздравом России в 2024 году.
5. Hall C. H. T., de Zoeten E. F. Understanding very early onset inflammatory bowel disease (VEOIBD) in relation to inborn errors of immunity // Immunol. Rev. 2024. Т. 322, № 1. С. 329–338.
6. El Hadad J. и др. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease // Mol. Diagn. Ther. 2024. Т. 28, № 1. С. 27–35.
7. Sulkanen E. и др. Impact of diagnostic delay to the clinical presentation and associated factors in pediatric inflammatory bowel disease: a retrospective study // BMC Gastroenterol. 2021. Т. 21. С. 364.
8. Halling M. L. и др. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases // World J. Gastroenterol. 2017. Т. 23, № 33. С. 6137–6146.
9. El-Matary W., Bernstein C. N. Cancer Risk in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease // Front. Pediatr. 2020. Т. 8. С. 400.
10. Long D. и др. Changing epidemiology of inflammatory bowel disease in children and adolescents // Int. J. Colorectal Dis. 2024. Т. 39, № 1. С. 73.
11. Kuenzig M. E. и др. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review // Gastroenterology. 2022. Т. 162, № 4. С. 1147-1159.e4.
12. Nielsen K. R. и др. Comparing Environmental Risk Factors at Diagnosis in Faroese and Danish Patients with Inflammatory Bowel Disease // Dig. Dis. Sci. 2024. Т. 69, № 12. С. 4446–4457.
13. Calvez V. и др. Novel Insights into the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases // Biomedicines. 2025. Т. 13, № 2. С. 305.
14. Sun J. и др. Bidirectional association between inflammatory bowel disease and type 1 diabetes: a nationwide matched cohort and case-control study // Lancet Reg. Health - Eur. 2024. Т. 46. С. 101056.