

А.И. Хавкин^{1,7}, Е.В. Лошкова^{2,3}, Е.А. Яблокова^{1,4}, Г.Н. Янкина², А.В. Налетов⁵, В.А. Желев²,
А.В. Будкин⁶, К.Д. Завражная¹, А.Д. Попова², М.В. Федосова²

¹ Научно-исследовательский институт детства, Мытищи, Российская Федерация

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁵ Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация

⁶ Областной дом ребенка, Томск, Российская Федерация

⁷ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация

Ультракороткая целиакия: клинические, иммунофенотипические, морфологические, генетические особенности

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазурина Научно-исследовательского клинического института детства; профессор кафедры педиатрии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; **тел.:** (499) 237-0223, **e-mail:** khavkin@nikid.ru

Ультракороткая целиакия является одним из фенотипов обычной целиакии и характеризуется обнаружением гиперрегенераторной атрофии и/или интраэпителиального лимфоцитоза в луковице двенадцатиперстной кишки при отсутствии повреждения слизистой оболочки в ее дистальном отделе, серологической позитивностью, присутствием HLA-DQ2. Однако частота серопозитивности и носительства классических гаплотипов HLA-DQ2 отличается от таковой при обычной целиакии, что вызывает значительные трудности на этапе дифференциально-диагностического поиска. Данные о распространенности, клинических проявлениях, гистологических поражениях, генетических особенностях и исходе ультракороткой целиакии немногочисленны и нуждаются в накоплении. Настоящий обзор посвящен анализу результатов исследований ультракороткой целиакии и описанию клинических, иммунологических и генетических особенностей этого фенотипа болезни.

Ключевые слова: ультракороткая целиакия, луковица двенадцатиперстной кишки, тканевая транслугтаминаза, TCRγδ⁺ интраэпителиальные лимфоциты, HLA-DQ2

Для цитирования: Хавкин А.И., Лошкова Е.В., Яблокова Е.А., Янкина Г.Н., Налетов А.В., Желев В.А., Будкин А.В., Попова А.Д., Федосова М.В. Ультракороткая целиакия: клинические, иммунофенотипические, морфологические, генетические особенности. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(6):732–738. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2988>

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия определяется как иммуноопосредованная энтеропатия, вызванная глютеном и связанными с ним проламинами у генетически восприимчивых людей, поражающая приблизительно 1% общей популяции [1–5]. Высокий уровень и глубина научных знаний в области целиакии позволяют ученым выделять отдельные фенотипы и фокусироваться на их изучении, как и при других распространенных социально значимых заболеваниях, например бронхиальной астме, метаболически ассоциированной жировой болезни печени и многих других. А также расширять представления и совершенствовать алгоритмы диагностики общей группы глютен-ассоциированных заболеваний [6–10]. Последние годы озабочены совершенствованием методов диагностики целиакии, в частности проточной цитометрии для иммунофенотипирования лимфоцитов, транскриптомного анализа, отложений депозитов антител к тканевой транслугтаминазе (ТТГ), экспрессии мРНК [11, 12]. Однако по-прежнему сохраняется гиподиагностика целиакии,

что обусловлено комплексом причин, включая неспецифическую клиническую картину, легкие отклонения или отрицательные результаты серологических тестов (серонегативная целиакия) [13] и несоответствие между клиническими, серологическими и гистологическими данными [14]. В этой связи представляет значительный практический интерес отдельный фенотип, названный ультракороткой целиакией (УКЦ), который относительно недавно был описан как у детей, так и у взрослых [15, 16]. УКЦ является одной из форм заболевания, ограниченной исключительно луковицей двенадцатиперстной кишки (ДПК), которая может проявляться более стертым клиническим, серологическим, гистологическим, иммунологическим фенотипом [17].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА УЛЬТРАКОРОТКОЙ ЦЕЛИАКИИ

Одно из первых исследований, посвященных изучению особенностей фенотипа УКЦ, было выполнено P.D. Mooney и соавт., которые среди 1378 обследованных у 268 (19,4%) диагностировали целиакию, причем

у 9,7% этих пациентов атрофия ворсинок была ограничена луковицей ДПК ($p < 0,0001$) [15]. P.D. Mooney и соавт. показали, что взятие одного дополнительного образца биопсии из любого участка луковицы ДПК увеличивает чувствительность обнаружения целиакии на 9,3–10,8% ($p < 0,0001$). Пациенты с УКЦ были моложе ($p = 0,03$), имели более низкие титры антител к ТТГ ($p = 0,001$) и реже страдали диареей ($p = 0,001$), чем пациенты с обычной целиакией. На фоне обычной целиакии чаще регистрировался дефицит ферритина ($p = 0,007$), дефицит фолиевой кислоты ($p = 0,003$), чем у пациентов с УКЦ или обследованных из контрольной группы. У пациентов с целиакией медиана интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) составляла 50 ИЭЛ/100 энтероцитов в луковице ДПК и 48 ИЭЛ/100 энтероцитов в постбульбарном отделе ДПК ($p = 0,7$). Авторы не обнаружили различий фенотипа ИЭЛ у пациентов с УКЦ и у больных обычной целиакией.

Распространенность УКЦ колеблется от 5 до 10% по результатам отдельных исследований. Так, израильское исследование, включившее 648 детей с целиакией, выявило 71 ребенка (11%) с УКЦ [16, 17]. R. Doyev и соавт. обращают внимание на преобладание девочек ($p = 0,021$) подросткового возраста ($p = 0,005$), меньшую распространенность диареи ($p = 0,003$), анемию ($p = 0,007$), более низкий титр антител к ТТГ ($p < 0,001$), более низкую частоту эндоскопических отклонений, более низкий балл по шкале Marsh и тенденцию к более короткому времени для нормализации антител к ТТГ на фоне безглютеновой диеты (БГД) по сравнению с обычной целиакией, при этом не было различий в показателях физического развития, нутритивного статуса и продолжительности симптомов до постановки диагноза целиакии [17].

E. Zifman и соавт. (Израиль) показали, что среди 586 детей с целиакией 459 (78%) имели обычный фенотип заболевания, а 127 (22%) — УКЦ, из них 376 (64,2%) девочек, медиана возраста составила 7 лет (5–11). Атрофия

ворсин (55,1% против 17,3%, $p < 0,001$, ОШ 4,7, 95% ДИ 2,8–8), отставание роста (9,8% против 9,4%, $p = 0,012$, ОШ 2,7, 95% ДИ 1,4–5,5) и уровень антител к ТТГ > 10 верхней границы нормы (71,5% против 29,9%, $p < 0,001$, ОШ 4,5, 95% ДИ 2,8–7,2) были связаны с более высокой вероятностью наличия классической целиакии [18].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА УЛЬТРАКОРОТКОЙ ЦЕЛИАКИИ

Биопсия ДПК по-прежнему является распространенной клинической практикой при диагностическом обследовании детей с подозрением на целиакию [3]. M. Ahmed и соавт. (Великобритания) провели ретроспективное исследование для изучения эффективности биопсии луковицы ДПК в гистологической диагностике целиакии. Гистологические образцы были проанализированы в течение 10-летнего периода (2014–2024 гг.) у 230 пациентов в возрасте от 0 до 16 лет, у которых были повышены антитела к ТТГ и/или которые были направлены на эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта для подтверждения или исключения целиакии. Биоптаты, взятые из проксимального (D1) и дистального отдела ДПК (D2, 3, 4), сравнивались у 145 детей, у которых был подтвержден диагноз целиакии. Результаты показали, что у значительного числа детей (56/145; 38,6%) были гистологические изменения, наблюдаемые только в проксимальном отделе ДПК, при полностью нормальной гистологии в дистальном отделе ДПК. Для сравнения: только 4/145 (2,8%) детей имели гистологические изменения дистального отдела ДПК с нормальной гистологической картиной в проксимальном отделе ДПК. Таким образом, биопсия проксимального дуоденального сегмента имела самую высокую чувствительность (97%), отрицательную прогностическую ценность (95,5%) и точность (98%). Авторы делают выводы о важности получения достаточного количества проксимальных дуоденальных образцов для гистологического анализа у детей, обследованных на целиакию,

Anatoly I. Khavkin^{1,7}, Elena V. Loshkova^{2, 3}, Ekaterina A. Yablokova^{1, 4}, Galina N. Yankina², Andrew V. Nalyotov⁵, Victor A. Zhelev², Alexandr V. Budkin⁶, Kristina D. Zavrzhnaya¹, Anastasiya D. Popova², Marina V. Fedosova²

¹ Scientific Research Institute of Childhood, Mytishchi, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation

⁶ Regional orphanage, Tomsk, Russian Federation

⁷ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Ultra-Short Celiac Disease: Clinical, Immunophenotypic, Morphological, and Genetic Features

Ultra-short celiac disease is one of the phenotypes of common celiac disease, it is characterized by hyper-regenerative atrophy and/or intraepithelial lymphocytosis in duodenal bulb along with no mucosal damage in distal duodenum, serological positivity, the presence of HLA-DQ2. However, seropositivity and classical HLA-DQ2 haplotypes frequency differs from usual celiac disease, thus, there are significant difficulties in differential diagnosis. Data on prevalence, clinical manifestations, histological lesions, genetic features, and outcome of ultra-short celiac disease is insufficient and should be accumulated. This review focuses on analyzing the studies results about ultra-short celiac disease and describes the clinical, immunological, and genetic features of this disease phenotype.

Keywords: ultra-short celiac disease, duodenum bulb, tissue transglutaminase, TCR $\gamma\delta^+$ intraepithelial lymphocytes, HLA-DQ2

For citation: Khavkin Anatoly I., Loshkova Elena V., Yablokova Ekaterina A., Yankina Galina N., Nalyotov Andrew V., Zhelev Victor A., Budkin Alexandr V., Zavrzhnaya Kristina D., Popova Anastasiya D., Fedosova Marina V. Ultra-Short Celiac Disease: Clinical, Immunophenotypic, Morphological, and Genetic Features. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):732–738. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2988>

чтобы избежать запоздалой или ложноотрицательной диагностики в этой возрастной группе. М. Ahmed и соавт. также делают выводы о том, что биопсия луковицы ДПК имеет более высокую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность по сравнению с биопсией дистальной части ДПК, а врач-эндоскопист должен получить достаточное количество образцов из проксимальной части ДПК (луковицы ДПК), чтобы избежать ложноотрицательных результатов [19].

Отечественные клинические рекомендации, обновленные и подготовленные в форме проекта, также рекомендуют взятие биоптата D1: «С учетом имеющихся данных о возможности изолированной атрофии слизистой оболочки луковицы ДПК у пациентов с целиакией забор биоптата из этой зоны является необходимым в процессе эндоскопического исследования. Учитывая очаговость атрофических изменений, следует брать не менее 4 биоптатов из дистальной части ДПК и 1–2 биоптата из луковицы ДПК. Взятие биоптата из луковицы ДПК позволяет диагностировать целиакию у 9,3–13% больных, у которых в дистальной части ДПК характерные гистологические изменения отсутствуют». Методические рекомендации, утвержденные в мае 2025 г., обозначают как оптимальное взятие 5 биоптатов (4 из дистального отдела ДПК и 1 из луковицы) [20]. Однако в реальной клинической практике количество биоптатов редко достигает рекомендуемых 5–6, дополнительные сложности вызывает и неправильная ориентация биоптата, а также зачастую отсутствие морфометрии.

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАКОРОТКОЙ ЦЕЛИАКИИ

Существует ряд иммунофенотипических особенностей, присущих УКЦ [17, 21]. Повышение количества ИЭЛ, гиперплазия крипт и укорочение/уплощение ворсинок представляют собой патологический спектр изменений слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) согласно классификации, определенной M.N. Marsh [22]. Плоскую слизистую оболочку с интраэпителиальным лимфоцитозом патологу относительно легче связать с целиакией, тогда как случаи с едва заметными изменениями, такими как интраэпителиальный лимфоцитоз, который, по мнению M.N. Marsh, является самым ранним признаком целиакии, даже когда ворсинчатая архитектура сохранена, обычно серонегативны и более трудны для диагностики. Более того, интраэпителиальный лимфоцитоз или «микроскопический энтерит/дуоденит» [23], как его еще называют, может наблюдаться при различных клинических состояниях, включая аутоиммунные расстройства, инфекции, пищевую непереносимость, аутоиммунную энтеропатию, избыточный бактериальный рост, тропическую спру, воспалительное заболевание кишечника и прием лекарств, и поэтому не может считаться специфическим для целиакии [24, 25]. Порог «нормального» количества ИЭЛ снизился параллельно с изменением практики биопсии тонкой кишки на ДПК и в настоящее время составляет 25 ИЭЛ на 100 энтероцитов на окрашенных гематоксилином и эозином предметных стеклах, что является общепринятым во всем мире.

В начале 1990-х гг. было общепризнано, что как альфа-бета-позитивные Т-клеточные рецепторы (T-cell receptor alpha-beta positive; TCR $\alpha\beta^+$), так и гамма-дельта-позитивные (T-cell receptor gamma-delta positive; TCR $\gamma\delta^+$) ИЭЛ были повышены в тонком кишечнике [26–28] и слизистой оболочке прямой кишки у пациентов с целиакией [29, 30]. Напротив, несколько исследований показали, что TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ также были повышены при нецелиакийных энтеро-

патиях, таких как пищевая непереносимость и иммунодефицитные состояния, включая ВИЧ-инфекцию [31–33]. Их увеличение на ранних стадиях нелеченой целиакии [34] и сохранение у леченых пациентов [35] предполагают особую связь между целиакией и TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ и таким образом повышают возможность использования TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ в качестве маркера в случаях с минимальными (Marsh 1) или отсутствующими (Marsh 0) гистопатологическими изменениями, характерными для латентной или потенциальной целиакии. Однако до недавнего времени патологи не могли подсчитать TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ, поскольку не существовало антитела против TCR $\gamma\delta$, подходящего для фиксированной формалином и залитой парафином ткани, что ограничивало использование TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ исследованиями при целиакии [36]. В настоящее время иммунофенотипирование TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ доступно не только для научных целей, но и для клинической практики. Иммуногистохимия CD3, рекомендованная международными руководствами по целиакии [14, 37], и тканевые транслугтаминаза-специфические IgA-депозиты, выявляемые иммунофлуоресцентной микроскопией, могут помочь в диагностике таких случаев с нормальным состоянием СОТК [38, 39], особенно когда серология сомнительна, как в случае УКЦ.

Иммунофенотипически УКЦ характеризуется увеличением абсолютного числа TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ до 25% всех ИЭЛ по сравнению с 4% у здоровых лиц [34]. Т-клеточный рецептор (T-cell receptor; TCR) представляет собой поверхностный белковый комплекс Т-лимфоцитов, ответственный за распознавание процессированных антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex; MHC) на поверхности антигенпрезентирующих клеток. TCR состоит из двух субъединиц, заякоренных в клеточной мембране, и ассоциирован с мультисубъединичным комплексом CD3. Взаимодействие TCR с молекулами MHC и связанным с ними антигеном ведет к активации Т-лимфоцитов и является ключевой точкой в запуске иммунного ответа. TCR представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из двух субъединиц — α и β либо γ и δ , представленных на поверхности клетки. Субъединицы закреплены в мембране и связаны друг с другом дисульфидной связью. Субъединицы TCR агрегированы с мембранным полипептидным комплексом CD3. CD3 образован четырьмя типами полипептидов — γ , δ , ϵ и ζ . Субъединицы γ , δ и ϵ кодируются тесно сцепленными генами и имеют схожую структуру. Каждая из них образована одним постоянным иммуноглобулиновым доменом, трансмембранным сегментом и длинной (до 40 аминокислотных остатков) цитоплазматической частью. Поскольку структура белков комплекса CD3 инвариантна (не имеет переменных участков), они не способны определять специфичность рецептора к антигену. Распознавание является исключительно функцией TCR, а CD3 обеспечивает передачу сигнала в клетку. Трансмембранный сегмент каждой из субъединиц CD3 содержит отрицательно заряженный аминокислотный остаток, а TCR — положительно заряженный. За счет электростатических взаимодействий они объединяются в общий функциональный комплекс Т-клеточного рецептора [40, 41].

Еще одной особенностью, наблюдаемой при УКЦ, является снижение подгруппы CD3-ИЭЛ с функцией натуральных киллеров (NK), которая становится практически неопределяемой при активном течении заболевания [42]. Два недавних исследования продемонстрировали высокую диагностическую ценность такого иммунофено-

типа СОТК, исследователи рекомендуют использование иммунофенотипирования для установления диагноза даже в случае серонегативной целиакии [43, 44]. Особую значимость иммунофенотипирование $\text{TCR}\gamma\delta^+$ ИЭЛ имеет при легких изменениях СОТК, соответствующих 1-й и 2-й стадиям по классификации Marsh, что наблюдается и при УКЦ. Е.N. Kozan и соавт. включили в свое исследование 167 пациентов с целиакией, 117 из них с впервые выявленным заболеванием без соблюдения БГД, включая 29 пациентов с Marsh 1, 29 — с Marsh 2, 39 — с Marsh 3, и 20 пациентов, соблюдающих БГД, 24 человека контрольной группы случая и 26 пациентов с лимфоцитозом СОТК, не связанным с целиакией [45]. Авторами было показано, что экспрессия $\text{TCR}\gamma\delta^+$ ИЭЛ была значительно выше при целиакии ($24,83 \pm 16,13$) по сравнению с лимфоцитозом, не связанным с целиакией ($6,72 \pm 6,32$), и коррелировала со степенью повреждения слизистой оболочки. Как количество $\text{TCR}\gamma\delta^+$ ИЭЛ, так и их соотношение показали более высокую эффективность в дифференциации нелеченой целиакии от контрольной группы с чувствительностью 83,76; 85,57 и специфичностью 95,83; 79,17 соответственно. Количество $\text{TCR}\gamma\delta^+$ ИЭЛ отличало целиакию Marsh 1 ($20,41 \pm 13,57$) от лимфоцитоза, не связанного с целиакией ($9,42 \pm 7,28$) ($p = 0,025$) [45].

Кроме того, было показано, что исходное подавление NK-клеток при УКЦ значительно ниже по сравнению с таковым у больных классической целиакией. NK-клетки являются первой линией иммунологической защиты, и подавление цитотоксических рецепторов NK-клеток представляет собой одну из стратегий ускользания от иммунной системы хозяина. Активное воспаление при целиакии коррелирует с резким сокращением

NK-клеток [46], напротив, количество NK-клеток имеет тенденцию к нормализации после назначения БГД [47].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАКОРОТКОЙ ЦЕЛИАКИИ

Что касается генетических особенностей, то, во-первых, при УКЦ наблюдается значительно меньшая частота присутствия гаплотипа DQ2. Гетеродимер HLA-DQ2.5, один из вариантов молекулы DQ2, является наиболее характерным гетеродимером для целиакии, имеющимся примерно у 90% пациентов с этим диагнозом [48]. Показано, что гомозиготность HLA-DQ2 повышает на 25–30% риск раннего начала целиакии у младенцев с членом семьи первой степени родства, больным целиакией [49]. Результаты исследований фенотипа УКЦ свидетельствуют о более низкой частоте гетеродимера HLA-DQ2 [21].

В частности, в исследовании Р. Mata-Romero и соавт., включившем 505 пациентов, из которых 95 (19%) были детьми, целиакия диагностирована у 25% (127 пациентов), из которых 7 (5,5%) страдали УКЦ (3,8% у детей, 6,6% у взрослых) [21]. Р. Mata-Romero и соавт. показали, что УКЦ были присущи отдельные клинические, иммунологические и генетические особенности (см. таблицу).

В многоцентровом исследовании S.A. Raju и соавт. (Великобритания, Италия, Испания, Иран, Турция) сравнивались клинические и лабораторные паттерны у пациентов с УКЦ и классической целиакией [50]. Было показано, что пациенты с УКЦ ($n = 137$, Me возраста 27 лет (21–43 года); 73% женщин) были моложе, чем пациенты с обычной целиакией (27 против 38 лет соответственно, $p < 0,001$). Титры иммуноглобулина А к ткане-

Таблица. Особенности ультракороткой целиакии

Table. Features of ultra-short celiac disease

	Контроль ($n = 378$)	p	Целиакия ($n = 120$)	УКЦ ($n = 7$)	p
<i>Демографические характеристики</i>					
Возраст, лет (Me , Q_{25} – Q_{75})	41 (1–85)	$< 0,001$	25 (1–73)	19 (4–32)	0,4
Дети < 14 лет	41 (11%)	$< 0,001$	50 (42%)	2 (28%)	0,4
Женский пол	268 (71%)	0,1	74 (58%)	4 (50%)	0,8
Семейные случаи целиакии	26 (7%)	$< 0,001$	33 (28%)	4 (57%)	0,1
Сопутствующие заболевания	41 (11%)	0,1	21 (18%)	1 (14%)	0,8
<i>Клиническая манифестация</i>					
Изменение характера стула	75 (20%)	0,3	22 (18%)	0	0,2
Диарея	143 (38%)	0,4	44 (37%)	1 (14%)	0,2
Абдоминальная боль	234 (62%)	0,04	59 (49%)	4 (50%)	0,7
Вздутие	120 (32%)	0,06	26 (22%)	1 (14%)	0,6
Диспепсия	124 (33%)	$< 0,001$	11 (9%)	3 (42%)	0,006
Изжога	53 (14%)	0,05	8 (7%)	0	0,4
Тошнота, рвота	94 (25%)	0,08	21 (17%)	0	0,2
Астения	34 (9%)	0,1	5 (4%)	0	0,6
<i>Лабораторные особенности</i>					
Анемия	124 (33%)	0,9	40 (33%)	2 (28%)	0,8
Гипоферритинемия	87 (23%)	0,002	48 (37%)	1 (14%)	0,2
<i>Генетические особенности</i>					
HLA-DQ2	42%	0,001	95%	71%	0,003
HLA-DQ8			15%	14%	0,7
Отсутствие DQ2 и DQ8				14%	

вой трансглутаминазе (IgA-tTG) были ниже у пациентов с УКЦ по сравнению с больными обычной целиакией ($1,8 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) ($1,1-5,9$) по сравнению с $12,6 \times$ ВГН ($3,3-18,3$), $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с УКЦ и с обычной целиакией было одинаковое количество клинических симптомов ($Me\ 3\ (2-4)$ и $Me\ 3\ (1-4)$ соответственно, $p = 0,875$). У пациентов с УКЦ наблюдалась меньшая частота дефицита железа ($41,8\%$ против $22,4\%$, $p = 0,006$). Пациенты с УКЦ и с обычной целиакией имели одинаковую картину иммунофенотипа ИЭЛ-положительных CD3 и CD8. При последующем наблюдении после начала БГД ($Me\ 1181$ день ($440-2160$ дней)) наблюдалось одинаковое снижение титров IgA-tTG ($0,5$ (МКР $0,2-1,4$) против $0,7$ (МКР $0,2-2,6$), $p = 0,312$). Это исследование еще раз подтверждает рекомендацию по необходимости взятия проб из луковицы ДПК (D1) как части эндоскопического диагностического обследования при подозрении на целиакию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Далеко не всеми практикующими специалистами и учеными на сегодняшний день признается существование ультракороткой формы целиакии, однако это обусловлено, в первую очередь, сложностями в постановке диагноза, что наблюдается в реальной клинической практике, когда берется недостаточное количество биоптатов, не говоря уже об их адекватной ориентации в процессе фиксации и подготовки для морфометрического исследования. Далеко не во всех центрах и патологоанатомических лабораториях проводится морфометрия. Тем не менее, в процессе описания клинических особенностей УКЦ авторами был сделан акцент на отсутствие корреляции между клинической картиной, формированием осложнений, выраженностью и протяженностью атрофических изменений на СОТК, следовательно, УКЦ встречается в структуре как симптомных, так и асимптомных, латентных и серонегативных форм целиакии, что в конечном итоге должно поддерживать клиническую настороженность в выявлении фенотипа УКЦ.

Целью исследований последних лет является определение характеристики генетических, клинических, серологических, гистологических и иммунофенотипических изменений у пациентов с УКЦ по сравнению с пациентами с диагнозом обычной целиакии и контрольной группы без целиакии. Такие исследования, несомненно, нуждаются в продолжении, также необходимо создание биорепоzitориев данных пациентов с целиакией для более углубленного анализа и совершенствования диагностических алгоритмов в этой когорте больных.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

При проведении исследования было получено информированное согласие родителей или законных представителей пациентов.

INFORMED CONSENT

Informed consent from patients' parents or legal representatives was obtained during the study.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — научная концепция рукописи, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Е.В. Лошкова — научная концепция публикации, структурирование материала, написание статьи. Обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Е.А. Яблокова — редактирование и обсуждение рукописи.

Г.Н. Янкина — обсуждение рукописи.

А.В. Налетов — обсуждение рукописи.

В.А. Желев — обсуждение рукописи.

А.В. Будкин — обсуждение рукописи.

К.Д. Завражная — обсуждение рукописи и техническое оформление.

А.Д. Попова — обсуждение рукописи и техническое оформление.

М.В. Федосова — обсуждение рукописи и техническое оформление.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — scientific concept, manuscript discussion and content verification, manuscript final approval for publication.

Elena V. Loshkova — scientific concept, data structuring, manuscript writing, manuscript discussion and content verification, manuscript final approval for publication.

Ekaterina A. Yablokova — manuscript editing and discussion.

Galina N. Yankina — manuscript discussion.

Andrew V. Nalyotov — manuscript discussion.

Victor A. Zhelev — manuscript discussion.

Alexandr V. Budkin — manuscript discussion.

Kristina D. Zavrazhnaya — manuscript discussion and technical design.

Anastasia D. Popova — manuscript discussion and technical design.

Marina V. Fedosova — manuscript discussion and technical design.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Е.В. Лошкова

<https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

Е.А. Яблокова

<https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

Г.Н. Янкина

<https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

В.А. Желев

<https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>

А.В. Будкин

<https://orcid.org/0009-0008-7135-7361>

К.Д. Завражная

<https://orcid.org/0009-0005-7887-8168>

А.Д. Попова

<https://orcid.org/0009-0005-4065-074X>

М.В. Федосова

<https://orcid.org/0009-0008-5732-9823>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022;399(10344):2413–2426. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2)
2. Lindfors K, Ciacchi C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141–156. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>
4. Makharia GK, Singh P, Catassi C, et al. The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(5):313–327. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00552-z>
5. Целиакия у детей и взрослых: монография / под ред. С.В. Бельмера, М.О. Ревновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. — 293 с. [Tseliakiya u detei i vzroslykh: Monograph. Belmer SV, Revnova MO, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 293 p. (In Russ.)]
6. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. Различные варианты непереносимости белка пшеницы. Современные представления // *Вопросы диетологии*. — 2016. — Т. 6. — № 3. — С. 57–66. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2016-3-57-65> [Kondrat'eva EI, Yankina GN, Loshkova EV. Variants of wheat protein intolerance. Modern understanding. *Voprosy Dietologii = Nutrition*. 2016;3(3):57–66. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2016-3-57-65>]
7. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Терентьева А.А. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы // *Вопросы детской диетологии*. — 2017. — Т. 15. — № 1. — С. 13–24. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2017-1-13-24> [Yankina GN, Kondrat'eva EI, Loshkova EV, Terentyeva AA. Specificities of diagnosis and management of various forms of wheat protein intolerance. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2017;15(1):13–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2017-1-13-24>]
8. Янкина Г.Н., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И. и др. Коморбидность при целиакии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т. 96. — № 6. — С. 140–149. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-140-149> [Yankina GN, Loshkova EV, Kondratyeva EI, et al. Comorbidity in celiac disease. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2017;96(6):140–149. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-140-149>]
9. Хавкин А.И., Быстрова В.И., Шрайнер Е.В. и др. Целиакия: старая проблема, новые решения // *Вопросы диетологии*. — 2023. — Т. 13. — № 4. — С. 64–71. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-64-71> [Khavkin AI, Bystrova VI, Schreiner EV, et al. Celiac disease: old problem, new solutions. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2023;13(4):64–71. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-64-71>]
10. Carroccio A, Rostami K, Fasano A, et al. Nonceliac Wheat Sensitivity: Bridging Research, Clinical Experience, Uncertainties, and Future Prospective. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2025;35(4):893–909. doi: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2025.02.010>
11. Kowalski MK, Domżał-Magrowska D, Malecka-Wojcieszko E. Celiac Disease-Narrative Review on Progress in Celiac Disease. *Foods*. 2025;14(6):959. doi: <https://doi.org/10.3390/foods14060959>
12. Хавкин А.И., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И. и др. Роль макрофагов в патогенезе целиакии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2024. — Т. 34. — № 4. — С. 86–93. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93> [Khavkin AI, Loshkova EV, Kondratyeva EI, et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of Celiac Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):86–93. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93>]
13. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О. и др. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций Европейского общества изучения целиакии (ESSCD) 2019 года // *Вопросы детской диетологии*. — 2019. — Т. 17. — № 6. — С. 14–22. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-14-22> [Shapovalova NS, Novikova VP, Revnova MO, et al. Seronegative coeliac disease in the light of the guidelines by the European Society for the Study of Coeliac Disease (ESSCD) 2019. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2019;17(6):14–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-14-22>]
14. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESSCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583–613. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
15. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, et al. Clinical and Immunologic Features of Ultra-Short Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1125–1134. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.029>
16. Doyev R, Cohen S, Ben-Tov A, et al. Ultra-short Celiac Disease Is a Distinct and Milder Phenotype of the Disease in Children. *Dig Dis Sci*. 2019;64(1):167–172. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5323-x>
17. Volta U, Rostami K, Auricchio R, Lundin KEA. Diagnosis of Seronegative and Ultrashort Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2024;167(1):104–115. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.01.029>
18. Zifman E, Berliand J, Sofer B, et al. The Characteristics of Isolated Duodenal Bulb Coeliac Disease in Children: A Multicentre Retrospective Study. *Acta Paediatr*. 2025;114(10):2697–2701. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.70169>
19. Ahmed M, Tolufase T, Gill P, Sayed MI. Effectiveness of duodenal bulb biopsies in histological diagnosis of coeliac disease. *Eur J Pediatr*. 2025;184(5):277. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06113-9>
20. Аверкина Н.А., Баранов А.А., Бельмер С.В. и др. «Целиакия-2025»: проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению целиакии у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2025. — Т. 22. — № 4. — С. 495–522. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2941> [Averkina NA, Baranov AA, Bel'mer SV, et al. "Celiac Disease-2025": Project of Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2025;22(4):495–522. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2941>]
21. Mata-Romero P, Martín-Holgado D, Ferreira-Nossa HC, et al. Ultra-short celiac disease exhibits differential genetic and immunophenotypic features compared to conventional celiac disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(9):652–659. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.03.011>
22. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330–354.
23. Rostami K, Aldulaimi D, Holmes G, et al. Microscopic enteritis: Bucharest consensus. *World J Gastroenterol*. 2015;21(9):2593–2604. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i9.2593>
24. Owen DR, Owen DA. Celiac Disease and Other Causes of Duodenitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(1):35–43. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0608-RA>
25. Kröger S, Repo M, Hiltunen P, et al. Differential diagnosis and long-term outcomes of non-atrophic duodenal changes in children. *Front Pediatr*. 2022;10:982623. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.982623>
26. Mäki M, Holm K, Collin P, Savilahti E. Increase in gamma/delta T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease. *Gut*. 1991;32(11):1412–1414. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.32.11.1412>
27. Holm K, Mäki M, Savilahti E, et al. Intraepithelial gamma delta T-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease. *Lancet*. 1992;339(8808):1500–1503. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91262-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91262-7)
28. Arranz E, Bode J, Kingstone K, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of coeliac disease: association with gamma/delta T cell receptor expression by intraepithelial lymphocytes, and other indices of potential coeliac disease. *Gut*. 1994;35(4):476–482. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.35.4.476>
29. Loft D, Marsh M, Crowe P. Rectal gluten challenge and diagnosis of coeliac disease. *Lancet*. 1990;335(8701):1293–1295. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91183-b](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91183-b)

30. Ensari A, Marsh MN, Loft DE, et al. Morphometric analysis of intestinal mucosa. V. Quantitative histological and immunocytochemical studies of rectal mucosae in gluten sensitivity. *Gut*. 1993;34(9):1225–1229. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.34.9.1225>
31. Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2012;34(4):551–566. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0316-x>
32. Alonso S, Edelblum K. Metabolic regulation of $\gamma\delta$ intraepithelial lymphocytes. *Discov Immunol*. 2023;2(1):kyad011. doi: <https://doi.org/10.1093/discim/kyad011>
33. Nazmi A, McClanahan KG, Olivares-Villagomez D. Unconventional Intestinal Intraepithelial Lymphocytes in Health and Disease. *Crit Rev Immunol*. 2021;41(4):23–38. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2021039957>
34. Järvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, et al. Intraepithelial Lymphocytes in Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1332–1337. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07456.x>
35. Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, et al. Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut*. 1993;34(2):208–214. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.34.2.208>
36. Paparo F, Petrone E, Tosco A, et al. Clinical, HLA, and small bowel immunohistochemical features of children with positive serum antiendomysium antibodies and architecturally normal small intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(10):2294–2298. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41134.x>
37. Villanacci V, Ciacci C, Salviato T, et al. Histopathology of celiac disease. Position statements of the Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Transl Med UniSa*. 2020;23:28–36. doi: <https://doi.org/10.37825/2239-9747.1005>
38. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*. 2006;55(12):1746–1753. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2005.071514>
39. Popp A, Taavela J, Graziano P, et al. A New Intraepithelial $\gamma\delta$ T-Lymphocyte Marker for Celiac Disease Classification in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) Duodenal Biopsies. *Dig Dis Sci*. 2021;66(10):3352–3358. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06680-x>
40. Christophersen A, Zühlke S, Lund EG, et al. Pathogenic T Cells in Celiac Disease Change Phenotype on Gluten Challenge: Implications for T-Cell-Directed Therapies. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(21):e2102778. doi: <https://doi.org/10.1002/adv.202102778>
41. Aitella E, Cozzolino D, Ginaldi L, Romano C. Celiac Disease: A Transitional Point of View. *Nutrients*. 2025;17(2):234. doi: <https://doi.org/10.3390/nu17020234>
42. Calleja S, Vivas S, Santiuste M, et al. Dynamics of non-conventional intraepithelial lymphocytes-NK, NKT, and $\gamma\delta$ T-in celiac disease: relationship with age, diet, and histopathology. *Dig Dis Sci*. 2011;56(7):2042–2049. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1534-5>
43. Nijeboer Q, van Gils T, Reijm M, et al. Gamma-delta T lymphocytes in the diagnostic approach of coeliac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(5):e208–e213. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001060>
44. Fernández-Bañares F, Crespo L, Nunez C, et al. Gamma delta+ intraepithelial lymphocytes and coeliac lymphogram in a diagnostic approach to coeliac disease in patients with seronegative villous atrophy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(7):699–705. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15663>
45. Kozan EN, Kirmizi BA, Kirsaciloglu CT, et al. A new algorithm for coeliac disease based on the 'long forgotten' TCR $\gamma\delta$ + intraepithelial lymphocytes detected with an antibody working on FFPE sections. *Histopathology*. 2025;86(3):397–409. doi: <https://doi.org/10.1111/his.15330>
46. Kornberg A, Botella T, Moon CS, et al. Gluten induces rapid reprogramming of natural memory $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ intraepithelial T cells to induce cytotoxicity in celiac disease. *Sci Immunol*. 2023;8(85):eadf4312. doi: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adf4312>
47. Abadie V, Han AS, Jabri B, Sollid LM. New Insights on Genes, Gluten, and Immunopathogenesis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2024;167(1):4–22. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.03.042>
48. Brown NK, Guandalini S, Semrad C, Kupfer SS. A clinician's guide to celiac disease HLA genetics. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(10):1587–1592. doi: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000310>
49. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014;371(1):42–49. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313977>
50. Raju SA, Greenaway EA, Schiepati A, et al. New entity of adult ultra-short coeliac disease: the first international cohort and case-control study. *Gut*. 2024;73(7):1124–1130. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330913>

Статья поступила: 07.07.2025, принята к печати: 16.12.2025

The article was submitted 07.07.2025, accepted for publication 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62 [address: 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 6070-9473

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Loshkova, MD, PhD]; **e-mail:** loshkova@rambler.ru; **eLibrary SPIN:** 9242-5976

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Yablokova, MD, PhD]; **e-mail:** yablokova_e_a@staff.sechenov.ru; **eLibrary SPIN:** 9347-8757

Янкина Галина Николаевна, д.м.н. [Galina N. Yankina, MD, PhD]; **e-mail:** gal.happy@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1332-1262

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [Andrew V. Nalyotov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5876-7445

Желев Виктор Александрович, д.м.н., профессор [Victor A. Zhelev, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dozdz5@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2088-2865

Будкин Александр Владимирович [Aleksandr V. Budkin, MD]; **e-mail:** pyos13@gmail.com

Завражная Кристина Дмитриевна [Kristina D. Zavrazhnaya, MD]; **e-mail:** kristina_zavrazhnaya@mail.ru

Попова Анастасия Дмитриевна [Anastasiya D. Popova, MD]; **e-mail:** npd19072003@mail.ru

Федосова Марина Витальевна [Marina V. Fedosova, MD]; **e-mail:** fvmarr21@mail.ru