

Железодефицитная анемия как следствие нарушения всасывания железа при целиакии

Л.Б. Филатов, В.Б. Берман

РЕФЕРАТ

Iron deficiency anemia as a consequence of iron malabsorption in coeliac disease

L.B. Filatov, V.B. Berman

SUMMARY

Recent years have witnessed a more profound understanding of iron malabsorption role in iron deficiency anemia (IDA) occurrence. One of the malabsorption causes is coeliac disease (gluten disease, gluten/gluten sensitive enteropathy) — a widespread progressive chronic hereditary disease that is characterized by persistent gluten (cereals protein) intolerance. Its frequency is 1 case per 100–300 population. Anemia is a characteristic symptom of this disease which reveals in 23,75–50% of patients; it can also be the only symptom. Anemia in coeliac disease is mostly associated with iron deficiency, cases of chronic disease anemia, folic acid and vitamin B12 anemia are more rare. Coeliac disease is diagnosed on the basis of serum antibodies (antiendomysial, antigliadin, to tissue transglutaminase) and histological anomalies in small-bowel mucosa. In unclear IDA or anemia refractory to oral iron treatment screening for coeliac disease is recommended (antibody testing and multiple biopsies of small-bowel mucosa). Gluten-free diet restores iron absorption in intestinal tract and normalizes hemoglobin levels. IDA caused by coeliac disease associated iron malabsorption is treated with gluten-free diet and iron supplementation therapy.

Keywords:

iron malabsorption, iron deficiency anemia, coeliac disease, antiendomysial antibodies, antigliadin antibodies, antitissue transglutaminase antibodies, gluten-free diet.

Consultative-Diagnostic Centre of Ekaterinburg

Контакты: leonid.b.filatov@gmail.com

Принято в печать: 17 сентября 2010 г.

В последние годы углубились знания о роли нарушения всасывания железа в возникновении железодефицитной анемии (ЖДА). Одной из причин мальабсорбции железа служит целиакия (глютеновая болезнь, глютеновая/глютенчувствительная энтеропатия) — распространенное хроническое наследственное прогрессирующее заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью белка клейковины злаков (глютена), частота которого составляет 1 случай на 100–300 человек. Анемия — характерный признак целиакии, развивающийся у 23,75–50% пациентов, который может быть единственным симптомом болезни. Анемия при целиакии чаще всего железодефицитная, реже — анемия хронической болезни, фолиеводефицитная и витамин B₁₂-дефицитная. Диагноз целиакии устанавливается на основании обнаружения сывороточных аутоантител (антиэндомизиальных, антиглиадиновых, к тканевой трансглутаминазе) и гистологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. При ЖДА неясного генеза или рефрактерности к пероральным препаратам железа рекомендуется скрининг целиакии (определение сывороточных аутоантител и множественные биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки). Безглютеновая диета восстанавливает всасывание железа в кишечнике и нормализует уровень гемоглобина в крови. Лечение ЖДА, вызванной нарушением всасывания железа при целиакии, проводится безглютеновой диетой и препаратами железа.

Ключевые слова

нарушение всасывания железа, железодефицитная анемия, целиакия, антиэндомизиальные антитела, антиглиадиновые антитела, антитела к тканевой трансглутаминазе, безглютеновая диета.

ВВЕДЕНИЕ

Проведенные в конце XX — начале XXI в. исследования существенно углубили знания о патологических состояниях, приводящих к нарушению всасывания железа и развитию железодефицитной анемии (ЖДА) [1]. К причинам мальабсорбции железа относится целиакия (глютеновая болезнь [2], глютеновая энтеропатия [3], нетропическая спру [2, 4], глютенчувствительная энтеропатия [2, 5–7], глютенчувствительная целиакия [8]) — хроническое наследственное прогрессирующее заболевание, ха-

рактеризующееся стойкой непереносимостью белка клейковины злаков (глютена) с развитием диффузной атрофии слизистой оболочки тонкого кишечника и связанного с ней синдрома мальабсорбции (нарушенного всасывания) [2].

Использование новых методов диагностики целиакии вызвало рост числа выявленных пациентов с данной патологией. Если в период с 1990 по 1994 г. в клинике г. Шеффилда (Великобритания) диагностировалось по 2–5 случаев целиакии в год, то после введения в повседневную практику серологических методов диагностики

в 1999 г. было диагностировано 50 новых больных целиакией, в 2000 г. — 54 [9].

В большинстве районов мира частота заболевания — 1 случай на 100–300 человек [5] (например, в США этот показатель достигает около 1 % населения) [10]. Основную группу больных целиакией (90–98 %) составляют лица с лейкоцитарным антигеном II класса HLA-DQ2 [11]. Вторая группа больных (2–10 %) имеет лейкоцитарный антиген II класса HLA-DQ8. HLA-DQ2 встречается у 30 % европейцев и почти не выявляется в Азии [12]. Наличие антигенов HLA-DQ2 или HLA-DQ8 — первое необходимое условие развития болезни, второе условие — присутствие в пище глютена, содержащегося в злаках (пшеница, рожь, ячмень) [6].

Целиакия диагностируется во всех возрастных группах, но в основном в возрасте от 30 до 50 лет (медиана возраста в момент диагноза — 44,9 года). У женщин заболевание возникает в 2 раза чаще, чем у мужчин [9].

Развитие болезни связано с патологическим ответом слизистой оболочки тонкой кишки на глютен. У больных целиакией обнаруживаются антитела к эндомизию (соединительнотканые элементы, окружающие гладкие мышцы) тонкого кишечника [6]. В настоящее время не установлено, вызвано ли повреждение слизистой оболочки аутоантителами или выработка антител имеет вторичный характер.

КЛИНИКА

Целиакия — болезнь проксимального отдела тонкого кишечника, иногда она распространяется на весь тонкий кишечник. При локализации процесса в проксимальном отделе нарушается всасывание железа, фолиевой кислоты, кальция и жирорастворимых витаминов, что приводит к развитию ЖДА, фолиеводефицитной анемии, остеопороза и т. д. Диарея появляется при распространении процесса на дистальный отдел тонкого кишечника [10].

Клиническая классификация

Общепринятой классификации целиакии нет. Всемирная организация гастроэнтерологов (ВОГ) выделяет три формы:

1) классическая (протекающая с гастроинтестинальными симптомами);

2) атипичная (характеризуется отсутствием симптомов со стороны ЖКТ, обычно наблюдается один или несколько внекишечных симптомов);

3) бессимптомная (отсутствие симптомов при наличии характерного поражения кишки) [6].

Классическая форма целиакии. У маленьких детей часто возникает диарея, значительное увеличение живота, может быть тошнота, рвота, раздражительность. Начало диареи у взрослых острое или постепенное. Наиболее характерные для этой формы симптомы: диарея, боль в животе, снижение или отсутствие аппетита, вздутие живота, тенезмы, потеря массы тела [6, 7, 10, 13].

Атипичная форма целиакии встречается в 2,5 раза чаще, чем классическая [9]. Экстраинтестинальные симптомы целиакии очень разнообразны, самое частое внекишечное проявление болезни — анемия.

Анемия при целиакии

Анемия возникает у 23,75–50 % пациентов с целиакией [14, 15] и может быть единственным проявлением болезни. Дефицит железа служит причиной анемии у 88 % таких пациентов, у части больных развивается дефицит фолиевой кислоты и витамина B₁₂ (< 200 нг/мкл). Макроцитарная

анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты или витамина B₁₂, обнаруживается у 3 % пациентов с анемией [14]. У 12–16,9 % больных целиакией с признаками анемии уровень ферритина нормальный или повышен, что, по мнению некоторых авторов, обусловлено анемией хронической болезни [14, 15]. Имеются единичные описания дефицита меди, протекающего с анемией у больных целиакией [17]. Анемия при целиакии может сочетаться с явлениями гипоспленизма, частота выявления которого у больных целиакией достигает 21–60 % [18], у пациентов обнаруживается тромбоцитоз, в мазке крови наблюдаются акантоциты, мишеневидные эритроциты, тельца Жолли [18, 19].

Дефицит железа/железодефицитная анемия

ЖДА — наиболее типичное экстраинтестинальное проявление целиакии. Средняя длительность ЖДА до диагностирования целиакии составляет 66 мес. (диапазон 1–312 мес.) [20]. Анемия рефрактерна к терапии пероральными препаратами железа (рефрактерность определяется как отсутствие повышения гемоглобина на 10 г/л и более после 2-месячной терапии [1]). В исследованиях, проведенных в малых группах больных, частота рефрактерности к пероральным препаратам железа достигает 73–100 % [11, 21, 22]. По данным F. Vassini и соавт. (2006), в большой группе пациентов с анемией при целиакии величина этого показателя составила 28 %, но в этой работе не указаны критерии рефрактерности [20].

Тяжесть анемии соответствует тяжести гистологических изменений слизистой оболочки тонкого кишечника:

- при гистологических изменениях, характерных для I стадии повреждений тонкой кишки (по классификации Марша, подробнее см. ниже), средний уровень гемоглобина составляет 112 г/л;
- при II стадии средний уровень гемоглобина 109 г/л;
- при III стадии (выявляется у 90 % больных ЖДА, возникшей на фоне целиакии) средний уровень гемоглобина 86,8 г/л [21].

В некоторых случаях анемия может быть тяжелой, со снижением гемоглобина до 46 г/л [22].

Данные о частоте анемии, вызванной целиакией, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Частота целиакии при железодефицитной анемии

Анемия	Частота целиакии, %
Железодефицитная	4,0–8,7 [23, 24]
Железодефицитная неясного генеза	8,5–14,6 [19, 20]
Железодефицитная рефрактерная к пероральным препаратам железа	20,0 [18]

В исследовании, проведенном в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (Москва), целиакия как причина ЖДА в группе пациентов с неясной анемией была выявлена в 47,5 % случаев (29 из 61 пациента с неясной причиной ЖДА) [25].

Реже при целиакии наблюдаются другие **внекишечные проявления**: герпетический дерматит, гнездная алопеция, остеопороз, дефекты зубной эмали, неврологические нарушения (периферическая нейропатия, агрессивное поведение, замкнутость, апатия, депрессивные состояния, эпилепсия, атаксия), нарушение репродуктивной функции (множественные выкидыши, аменорея, задержка менструации, преждевременная менопауза, необъяснимое бесплодие), дефицит витамина K, эндокринные нарушения (сахарный диабет типа 1, надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный тиреоидит, гиперпаратиреоз) [5–7, 13, 26].

ДИАГНОСТИКА

Среди причин первичного обследования больных целиакией: анемия (10–18%), постоянная слабость (20%), кишечные симптомы (43%), целиакия у близких родственников (13%), случайная находка при эндоскопии (8%) [26]. Результаты анализа группы из 264 пациентов с целиакией (Великобритания) показали, что медиана продолжительности симптомов до момента диагностики составляет 4,9 года (диапазон 0,25–16 лет) [9].

«Золотым стандартом» диагностики является определение аутоантител и оценка гистологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки [6, 11].

Серологическое исследование

Для диагностики целиакии проводится определение сывороточных антител:

- антиэндомизимальные антитела класса IgA (антитела к эндомиозию) обладают наивысшей диагностической точностью: чувствительность — 93%, специфичность — более 99% (предпочтительнее для скрининга бессимптомной формы);
- антитела к тканевой трансглутаминазе (антитела к ферменту, дезаминирующему глиадин): чувствительность — 93%, специфичность — более 98%;
- антиглиадиновые антитела класса IgA (чувствительность — 75–90%, специфичность — 82–95%) и IgG (чувствительность — 69–85%, специфичность — 73–90%), обладают умеренной чувствительностью и специфичностью [5] (в нашей стране наиболее доступны, хотя ВОГ в настоящее время не рекомендует их применение [6]).

Разработан новый тест определения антител против дезаминированного глиадина, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью [27].

Некоторые авторы рекомендуют проводить одновременно два разных теста для определения антител [4, 5, 10].

Исследование необходимо выполнять до назначения безглютеновой диеты [8].

Перед серологическим исследованием рекомендуется определить уровень сывороточного IgA для исключения у пациента дефицита IgA, искажающего результаты оценки уровня антител класса IgA [10, 29]. Частота дефицита IgA у больных целиакией составляет 2–3% [18].

Гистологическое исследование

При эндоскопии дистальных отделов двенадцатиперстной кишки или проксимальных отделов тощей кишки не выявляются данные, необходимые для диагностики целиакии, хотя она дает возможность проведения множественной биопсии слизистой оболочки (не менее 3–4 фрагментов). Характерными гистологическими признаками служат атрофия ворсинок, гиперплазия крипт, увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов.

Классификация повреждений тонкой кишки Марша

Стадия 0: характеризуется преинфильтративными изменениями слизистой оболочки, количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) — менее 30/100 энтероцитов.

Стадия I: выявляется увеличенное количество МЭЛ — более 30/100 энтероцитов.

Стадия II: развивается гиперплазия крипт, увеличивается глубина крипт без уменьшения высоты ворсинок (в дополнение к увеличению количества МЭЛ).

Стадия III: обнаруживается атрофия ворсинок (А — частичная, В — субтотальная, С — тотальная) — класси-

ческое поражение. При выраженных изменениях слизистой оболочки симптомы заболевания часто отсутствуют (субклинические/бессимптомные случаи).

Стадия IV: наблюдается гипопластическая атрофия ворсинок, резкое истончение слизистой оболочки, отражающее необратимые атрофические изменения. Подобные нарушения развиваются у небольшой группы пациентов, нечувствительных к отмене глютена. На этой стадии возможны злокачественные осложнения, могут появиться отложения коллагена в слизистой оболочке и в подслизистой основе. Пациенты с IV стадией поражений слизистой оболочки обычно не отвечают на лечение кортикостероидами, иммуносупрессивными препаратами, химиотерапию [6].

Эти изменения непатогномоничны для целиакии и могут возникать при различной патологии. К альтернативным диагнозам с аналогичными изменениями слизистой оболочки относятся: тропическая спру, ВИЧ-ассоциированная энтеропатия, радиационные повреждения, недавно проведенная химиотерапия, болезнь «трансплантат против хозяина», хроническая ишемия тонкого кишечника, лямблиоз, болезнь Крона, эозинофильный гастроэнтерит, синдром Золлинге-ра—Эллисона, аутоиммунная энтеропатия, рефрактерная целиакия, коллагеновая спру [4, 6].

Трактовка результатов исследований:

- в случае положительных результатов серологического исследования и наличия гистологических изменений диагностируется целиакия;
- при получении положительных результатов серологического исследования без гистологических изменений рекомендуется пересмотр или повторная биопсия через 1–2 года и наблюдение за пациентом;
- при отрицательных результатах серологического исследования в сочетании с выявленными гистологическими изменениями рассматриваются другие причины энтерита; если они не выявлены, то осуществляется генотипирование HLA. В зависимости от полученных результатов проводится лечение целиакии с последующей оценкой гистологических изменений;
- если получены отрицательные результаты серологического исследования и отсутствуют гистологические изменения, диагноз исключают [6].

Возможны три отправные точки в постановке диагноза целиакии:

- клинические подозрения;
- скрининг у пациентов из группы риска: близкие родственники больного целиакией; дети, отстающие в физическом, психическом развитии; пациенты с анемией неясного генеза (дефицит железа, фолиевой кислоты, витамина B₁₂), хронической диареей, рецидивирующей абдоминальной болью, пищеводным рефлюксом, рецидивирующим афтозным стоматитом, необъяснимой гипертрансаминаземией, хроническими заболеваниями печени (особенно с билиарным циррозом), снижением альбумина в сыворотке, остеопорозом, дефектами зубной эмали, диабетом типа 1, герпетиформным дерматитом, необъяснимым бесплодием, рецидивирующими выкидышами, идиопатической полинейропатией, мозжечковой атаксией, эпилепсией, алопецией, синдромом Дауна [6, 10, 28];
- находки при эндоскопии.

Скрининг целиакии

Необходимость скрининга обусловлена:

1) сложностью ранней клинической диагностики (в Европе количество недиагностированных случаев

целиакии в 5–13 раз превышает количество выявленных больных [4, 6]);

- 2) высокой частотой заболевания в общей популяции;
- 3) риском тяжелых осложнений в отсутствие терапии;
- 4) высокой чувствительностью и специфичностью тестов

[6].

Скрининг целиакии рекомендуется проводить у всех пациентов с необъяснимой и рефрактерной ЖДА. В некоторых работах (например, в руководстве Британского общества гастроэнтерологов по лечению ЖДА [23]) предлагается проведение серологических тестов на целиакию после установления диагноза ЖДА до выполнения эндоскопических исследований [16, 23].

ОСЛОЖНЕНИЯ

Длительно текущая без лечения целиакия может приводить к развитию язв кишечника, опухолей полости рта и ЖКТ (у больных целиакией на 78 % повышается риск возникновения данной патологии): аденокарциномы тонкой кишки, пищевода, орофарингеальной плоскоклеточной карциномы. Т-клеточная лимфома, связанная с энтеропатией, у больных целиакией развивается в 100–200 раз чаще, чем в популяции [28]. У больных целиакией диагностируются экстраинтестинальные Т-клеточные лимфомы и В-клеточные лимфомы [18].

АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЦЕЛИАКИЕЙ БОЛЕЗНИ

Существует ряд заболеваний, частота которых у больных целиакией выше, чем в популяции. В первую очередь это аутоиммунные болезни (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, системная красная волчанка), возникающие в 10 раз чаще у взрослых больных целиакией по сравнению с их частотой в популяции [5]. К связанным с целиакией болезням относятся первичный билиарный цирроз, дефицит иммуноглобулина А, синдром Дауна, микроскопический колит, IgA-нефропатия, кардиомиопатия [5]. В последнее время появились данные о более высокой частоте целиакии среди пациентов с аутоиммунной тромбоцитопенией по сравнению с ее частотой в популяции [27].

ЛЕЧЕНИЕ

Во-первых, рекомендуется строгая пожизненная безглютеновая диета: исключение продуктов, содержащих пшеницу, рожь, ячмень (у 5 % больных целиакией болезнь развивается в ответ на глиадин овса). Важно помнить о продуктах, включающих «скрытый» глютен. Он может не указываться в составе продукта, но входит в него как обязательная технологическая добавка. Глютен содержат некоторые сорта мороженого, йогурты, маргарины, некоторые виды соусов, майонезов, концентрированные сухие супы, быстрорастворимый кофе, какао, губная помада, джин, некоторые медикаменты и т. д. [2, 5]. К безглютеновым относятся продукты, содержащие не более 200 мг глютена на 1 кг сухого продукта [2]. Для получения консультаций по вопросам, связанным с диетой, пациентам можно обращаться в общества больных целиакией, которые созданы во многих крупных городах страны.

Некоторые авторы считают, что своевременное назначение больным целиакией безглютеновой диеты предотвращает развитие опухолей, аутоиммунных заболеваний, остеопороза [8].

У большинства (около 70 %) пациентов отмечается симптоматическое улучшение в первые 2 нед. после на-

чала безглютеновой диеты, через 3–6 мес. аутоантитела не определяются. Скорость и степень гистологического улучшения различны. Для детей характерно восстановление нормальной гистологической структуры слизистой оболочки кишечника. При этом нормализация слизистой оболочки кишечника происходит не у всех взрослых больных целиакией, у некоторых отмечается лишь частичное улучшение [5–7].

В исследовании В. Appibale и соавт. (2001) после 6 мес. безглютеновой диеты уровень гемоглобина нормализовался у 77,8 % пациентов, но только у 27,8 % больных восстановились запасы железа в организме. Через 12 мес. безглютеновой диеты уровень гемоглобина нормализовался у 94,4 % пациентов, нормальное содержание железа в организме было зафиксировано у 50 % больных [30].

По данным F. Zampì и соавт. (2008), на фоне 6-месячной безглютеновой диеты в группе пациентов с ЖДА средний уровень гемоглобина повысился с 99 до 128 г/л, а уровень ферритина в сыворотке — с 12 до 22,8 нг/мл [21].

Положительный эффект безглютеновой диеты получен как у больных ЖДА, так и у пациентов с анемией хронической болезни [16].

Во-вторых, несмотря на то что клинические исследования свидетельствуют об эффективности одной безглютеновой диеты при лечении ЖДА на фоне целиакии, на практике рекомендуется применение препаратов железа в стандартных дозах до восполнения дефицита.

При необходимости проводится лечение дефицита фолиевой кислоты.

В-третьих, целесообразно провести серологический скрининг у близких родственников больного целиакией.

Пациенты никогда не связывают свою болезнь с приемом пищи, содержащей глютен, т. к. непосредственной реакции на ее прием не происходит. Поэтому требуется подробное информирование пациента о болезни и разъяснение важности соблюдения строгой пожизненной безглютеновой диеты.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рассмотрим случай железодефицитной анемии, рефрактерной к лечению пероральными препаратами железа, развившейся у взрослой пациентки с атипичной формой целиакии.

Больная, 20 лет, была направлена в Екатеринбургский консультативно-диагностический центр с диагнозом хронической ЖДА неясного генеза. При осмотре предъявляла жалобы на слабость, потемнение в глазах при перемене положения тела, выпадение волос, слоистость и ломкость ногтей.

Из анамнеза: анемия наблюдается в течение 5 лет; пациентка регулярно принимала препараты железа, в течение 2 мес. перед консультацией — сорбифер (по 1 таблетке 2 раза в сутки). Прироста уровня гемоглобина не было. Продолжительность обильных менструаций — 5 дней с интервалом 28 дней, другой кровотоочивости нет.

Результаты лабораторных исследований: гемоглобин — 108 г/л, лейкоциты — $8,56 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 3 %, палочкоядерные нейтрофилы — 4 %, сегментоядерные нейтрофилы — 53 %, лимфоциты — 31 %, моноциты — 9 %, тромбоциты — 272×10^9 /л, СОЭ — 28 мм/ч, железо сыворотки — 6,1 мкмоль/л, ферритин — 4,2 нг/мл.

Был поставлен диагноз ЖДА, рефрактерной к пероральным препаратам железа. Пациентке были выполнены:

- фиброгастроуденоскопия (ФГДС) с биопсией желудка и проксимального отдела тощей кишки;
- определение антиглиадиновых антител.

В биоптате слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* выявлен не был. В биоптате тощей кишки наблюдалась субтотальная атрофия ворсинок.

В результате серологического исследования были обнаружены антиглиадиновые антитела класса IgG в диагностическом титре.

На основании полученных данных установлен диагноз: целиакия, атипичная форма, вторичная ЖДА. Пациентке были рекомендованы строгая безглютеновая диета и сорбифер (по 1 таблетке 2 раза в сутки).

Через 3 мес. при осмотре больная жалоб не предъявляла. В результате проведенного лечения уровень гемоглобина нормализовался (124 г/л).

Описанный случай является иллюстрацией развития рефрактерной ЖДА на фоне атипичной формы целиакии и свидетельствует об эффективности лечения анемии пероральным препаратом железа при условии соблюдения безглютеновой диеты.

ВЫВОДЫ

1. Целиакия — распространенное заболевание, приводящее к нарушению всасывания железа в кишечнике.

2. Анемия — частое проявление целиакии и может быть единственным симптомом болезни.

3. ЖДА на фоне целиакии характеризуется рефрактерностью к терапии пероральными препаратами железа.

4. У больных с неясной или рефрактерной ЖДА необходим скрининг целиакии (определение аутоантител и биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной или тощей кишки).

5. При проведении пациентам с анемией ФГДС целесообразна биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

6. Целиакия диагностируется на основании обнаружения сывороточных антител и гистологических изменений слизистой оболочки кишечника.

7. Безглютеновая диета приводит к восстановлению абсорбции железа в кишечнике и нормализации уровня гемоглобина в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hershko C., Hoffbrand A.V., Keret D. et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica* 2005; 90(5): 585–95.
2. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Пампура А.Н. и др. Непереносимость глютена у детей. *Вестн. педиатр. фармакол. и нутрициол.* 2006; 3(3): 41–50.
3. Шутьшекова Ю.О., Баранская Е.К. Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и глютеновой энтеропатии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2009; 19(6): 39–47.

4. Holtmeier W., Caspary W.F. Celiac disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2006; 1: 3.
5. Farrell R.J., Kelly C.P. Celiac sprue. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(3): 181–8.
6. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-OMGE). <http://www.worldgastroenterology.org/>
7. Leffler D., Saha S., Farrell R.J. Celiac Disease. *Am. J. Manag. Care* 2003; 9(12): 825–31.
8. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Гудкова Р.Б. Глютенчувствительная целиакия и профилактика аутоиммунных и онкологических заболеваний. *Тер. арх.* 2007; 79(2): 5–11.
9. Sanders D.S., Hurlstone D., Stokes R. et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad. Med. J.* 2002; 78(915): 31–3.
10. Westerberg D.P., Gill J.M., Dave B. et al. New strategies for diagnosis and management of celiac disease. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2006; 106(3): 145–51.
11. Hershko C., Patz J. Ironing out the mechanism of anemia in celiac disease. *Haematologica* 2008; 93(12): 1761–5.
12. van Heel D.A., West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55(7): 1037–46.
13. Feighery C. Coeliac disease. *BMJ* 1999; 319(7204): 236–9.
14. Harper J.W., Holleran S.F., Ramakrishnan R. et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(11): 996–1000.
15. Hin H., Bird G., Fisher P. et al. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318(7177): 164–7.
16. Bergamaschi G., Markopoulos K., Albertini R. et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica* 2008; 93(12): 1785–91.
17. Halfdanarson Th.R., Kumar N., Hogan W.J., Murray J.A. Copper deficiency in celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43(2): 162–4.
18. Halfdanarson Th.R., Litzow M.R., Murray J.A. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109(2): 412–21.
19. Voigt W., Jordan K., Sippel C. et al. Severe thrombocytosis and anemia associated with celiac disease in a young female patient: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2008; 2: 96.
20. Baccini F., Aloe Spiriti M.A., Vannella L. et al. Unawareness of gastrointestinal symptomatology in adult coeliac patients with unexplained iron-deficiency anaemia presentation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23(7): 915–21.
21. Zamani F., Mohamadnejad M., Shakeri R. et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(48): 7381–5.
22. Sari R., Yildirim B., Sevinc A., Buyukberber S. Gluten-free diet improves iron-deficiency anaemia in patients with coeliac disease. *J. Health Popul. Nutr.* 2000; 18(1): 54–6.
23. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *BSG Guidelines in Gastroenterology*, 2005; 8.
24. Annibale B., Capurso G., Chistolini A. et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am. J. Med.* 2001; 111(6): 439–45.
25. Сабельникова Е.А., Парфенов А.И., Крумс Л.М., Гудкова Р.Б. Целиакия как причина железодефицитной анемии. *Тер. арх.* 2006; 78(2): 45–8.
26. Duggan J.M. Coeliac disease: the great imitator. *Med. J. Aust.* 2004; 180(10): 524–6.
27. Coeliac disease. Recognition and assessment of coeliac disease. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Clinical Guideline 86*, 2009; 86.
28. Парфенов А.И., Крумс Л.М. Современная концепция целиакии. *РМЖ* 2003; 2: 81–5.
29. Green P.H., Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362(9381): 383–91.
30. Annibale B., Severi C., Chistolini A. et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96(1): 132–7.