

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ КАК СЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ ВСАСЫВАНИЯ ЖЕЛЕЗА ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Л.Б. Филатов, В.Б. Берман

Екатеринбургский Консультативно-Диагностический Центр
г. Екатеринбург

Проведённые в конце XX – начале XXI века 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], глютеночувствительная энтеропатия [2, 5–7], глютеночувствительная целиакия [8]) – хроническое наследственное прогрессирующее заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью белка клейковины злаков (глутена) с развитием диффузной атрофии слизистой оболочки тонкого кишечника и связанного с ней синдрома мальабсорбции (нарушенного всасывания) [2].

Использование новых методов диагностики целиакии вызвало рост количества выявленных пациентов с данной патологией. Если в период с 1990 по 1994 гг. в клинике г. Шеффилд (Великобритания) диагностировалось по 2–5 случаев целиакии в год, то после введения в повседневную практику серологических методов диагностики в 1999 году было диагностировано 50 новых больных целиакией, в 2000 году – 54 [9].

В большинстве районов мира частота заболевания – 1 случай на 100–300 человек [5] (например, в США этот показатель достигает ~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 г.). 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 эндомиозию (соединительно-тканые элементы, окружающие гладкие мышцы) тонкого кишечника [6]. В настоящее время не установлено, вызвано ли повреждение слизистой аутоантителами или выработка антител имеет вторичный характер.

КЛИНИКА. Целиакия – болезнь проксимального отдела тонкого кишечника, иногда она распространяется на весь тонкий кишечник. При лока-

лизации 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 целиакии. Общепринятой классификации целиакии нет. Всемирная организация гастроэнтерологов (ВОГ, World Gastroenterology Organisation – WGO) выделяет три формы:

1. классическая (протекающая с гастроинтестинальными симптомами);
2. атипичная (характеризуется отсутствием симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, 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, боли в животе, снижение или отсутствие аппетита, вздутие живота, тенезмы, потеря веса [6, 7, 10, 13].

Атипичная форма целиакии встречается в 2,5 раза чаще, чем классическая [9]. Экстраинтестинальные симптомы целиакии очень разнообразны, самым частым внекишечным проявлением болезни является анемия.

Анемия при целиакии. Анемия возникает у 23,75–50% пациентов с целиакией [14, 15] и может быть единственным проявлением болезни. Дефицит железа является причиной анемии у 88% таких пациентов, у части больных развивается дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂ (< 200 нг/мкл). Макроцитарная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты или витамина В₁₂, 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/ железodefицитная анемия – наиболее типичное экстраинтестинальное проявление целиакии. Средняя длительность ЖДА до диагностирования целиакии составляет 66 месяцев (1–312 мес.) [20]. Анемия рефрактерна к терапии пероральными препаратами железа (рефрактерность определяется как отсутствие повышения гемоглобина на 10 г/л и более после двухмесячной терапии [1]). В исследованиях, проведённых в малых группах

больных, частота рефрактерности к пероральным препаратам железа достигает 73–100% [11, 21, 22]. По данным *F. Vaccini* с соавторами (2006), в большой группе пациентов с анемией при целиакии величина этого показателя составила 28%, но в данной работе не указаны критерии рефрактерности [20].

Тяжесть анемии соответствует тяжести гистологических изменений слизистой тонкого кишечника:

- при гистологических изменениях, характерных для I стадии поврежденной 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 с ЖДА, возникшей на фоне целиакии) – 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 таблице 1.

Таблица 1

ЧАСТОТА ЦЕЛИАКИИ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

АНЕМИЯ	ЧАСТОТА ЦЕЛИАКИИ, (%)
Железодефицитная анемия	4,0–8,7 [23, 24]
Железодефицитная анемия неясного генеза	8,5–14,6 [19, 20]
Рефрактерная к пероральным препаратам железа железоздефицитная анемия	20,0 [18]

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

Реже при целиакии наблюдается другие **внекишечные проявления**: герпетиформный 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 месячных, преждевременная менопауза, необъяснимое бесплодие); дефицит витамина К; эндокринные нарушения (сахарный диабет I типа, надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный тиреоидит, гиперпаратиреозидизм) [5–7, 13, 26].

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 ассоциированным 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 её частотой в популяции [27].

Осложнения целиакии. 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, орофарингиальной плоскоклеточной карциномы. Т-клеточная лимфома, ассоциированная 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].

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 (0,25 – 16 лет) [9].

“Золотым стандартом” диагностики является определение аутоантител и оценка гистологических изменений слизистой тонкой кишки [6, 11].

Серологическое исследование. Для диагностики целиакии проводится определение сывороточных антител:

1. антиэндомизимальные антитела класса IgA (антитела к эндомизину) обладают наивысшей диагностической точностью: чувствительность – 93%, специфичность – > 99% (предпочтительнее для скрининга асимптоматичной формы);

2. антитела к тканевой трансглутаминазе (антитела к ферменту, дезаминирующему глиадин): чувствительность – 93%, специфичность – > 98%;

3. 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, иска-

жающего 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 даёт возможность проведения множественной биопсии слизистой (не менее 3–4 фрагментов). Характерными гистологическими признаками являются: атрофия ворсинок, гиперплазия крипт, увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов.

Классификация повреждений тонкой кишки Марша:

Стадия 0: характеризуется преинфильтративными изменениями слизистой, количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) – $< 30/100$ энтероцитов.

Стадия I: выявляется увеличенное количество МЭЛ – $> 30/100$ 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) – классическое поражение. При выраженных изменениях слизистой симптомы заболевания часто отсутствуют (субклинические/бессимптомные случаи).

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

Эти изменения не патогномоничны для целиакии и могут возникать при различной патологии. К альтернативным диагнозам с аналогичными изменениями слизистой 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 Золлингера-Эллисона, аутоиммунная энтеропатия, рефрактерная целиакия, коллагеновая спру [4, 6].

Трактовка результатов исследований:

– в случае позитивных результатов серологического исследования и наличия гистологических изменений диагностируется целиакия;

– при получении позитивных 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 целиакия:

– 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 В₁₂); хронической диареей; рецидивирующими абдоминальными болями; пищеводным рефлюксом; рецидивирующим афтозным стоматитом; необъяснимой гипертрансаминаземией; хроническими болезнями печени (особенно с билиарным циррозом); снижением альбумина в сыворотке; остеопорозом; дефектами зубной эмали; диабетом I типа; герпетическим 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 при отсутствии терапии;

4. высокой чувствительностью и специфичностью тестов [6].

Скрининг целиакии рекомендуется проводить у *всех пациентов с необъяснимой и рефрактерной железододефицитной анемией*. В некоторых работах (например, в руководстве британского общества гастроэнтерологов по лечению ЖДА [23]) рекомендуется проведение серологических тестов на целиакию после установления диагноза ЖДА до выполнения исследования эндоскопическими методами [16, 23].

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 входить в него как обязательная технологиче-

ская 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 (~70%) пациентов отмечается симптоматическое улучшение в первые две недели после начала безглютеновой диеты, через 3–6 месяцев аутоантитела не определяются. Скорость и степень гистологического улучшения различна. Для детей характерно восстановление нормальной гистологической структуры слизистой кишечника; нормализация слизистой кишечника происходит не у всех взрослых больных целиакией, у некоторых отмечается лишь частичное улучшение [5–7].

В исследовании *B. Annibale* с соавторами (2001) после шести месяцев безглютеновой диеты уровень гемоглобина нормализовался у 77,8% пациентов, но только у 27,8% больных восстановились запасы железа в организме. Через двенадцать месяцев безглютеновой диеты уровень гемоглобина нормализовался у 94,4% пациентов, нормальное содержание железа в организме было зафиксировано у 50% больных [30].

По данным *F. Zamani* с соавторами (2008), на фоне шестимесячной безглютеновой диеты в группе пациентов с ЖДА средний уровень гемоглобина повысился с 99 г/л до 128 г/л, а уровень ферритина в сыворотке – с 12 нг/мл до 22,8 нг/мл [21].

Положительный эффект безглютеновой диеты получен как у пациентов с 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 посоветовать провести серологический скрининг у близких родственников больного целиакией.

Пациенты никогда не связывают свою болезнь с принятием пищи, содержащей глютен, так как непосредственной реакции на её приём не происходит. Поэтому требуется подробное информирование пациента о болезни и разъяснение важности соблюдения строгой пожизненной безглютеновой диеты.

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

Больная, 20 лет, была направлена в Консультативно-Диагностический Центр с диагнозом: хроническая железодефицитная анемия 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 пяти лет, пациентка регулярно принимала препараты железа, в течение двух месяцев перед консультацией – сорбифер (по 1 таблетке 2 раза в сутки). Прироста уровня гемоглобина не было. Продолжительность обильных месячных – 5 дней с интервалом 28 дней, другой кровоточивости нет.

Результаты лабораторных исследований были следующими: 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/ час, железо сыворотки – 6,1 мкмоль/л, ферритин – 4,2 нг/ мл.

Был поставлен диагноз – железодефицитная анемия, рефрактерная к пероральным препаратам железа. Пациентке были выполнены:

- фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с биопсией желудка и проксимального отдела тощей кишки (И.В. Бегунов),
- определение антиглиадиновых антител.

В биоптате слизистой желудка *Helicobacter pylori* не был выявлен. 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 три месяца при осмотре больная жалоб не предъявляла. В результате проведённого 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 1. Целиакия – распространённое заболевание, приводящее к нарушению всасывания железа в кишечнике.

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

3. Железодефицитная анемия 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 двенадцатиперстной или тощей кишки).

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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.

<http://www.haematologica.org/cgi/reprint/90/5/585>

2. *Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Пампура А.Н.* и др. Непереносимость глютена у детей. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2006; 3(3): 41–50.

3. *Шульшекowa Ю.О., Баранская Е.К.* Дифференциальная диагностика синдрома раздражённого кишечника и глютенковой энтеропатии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2009; 19(6): 39–47.

4. *Holtmeier W, Caspary WF.* Celiac disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2006; 1: 3. <http://www.ojrd.com/content/pdf/1750-1172-1-3.pdf>

5. *Farrell R.J., Kelly C.P.* Celiac sprue. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(3): 181–8. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra010852>

6. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-OMGE).

http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/g_data13_ru.pdf

7. *Leffler D., Saha S., Farrell R.J.* Celiac Disease. *Am. J. Manag. Care* 2003; 9(12): 825–31.

http://www.hcplive.com/micro/ajmc/picture/folder_12/AJMC2003decLeffler.pdf

8. *Парфёнов А.И., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Гудкова Р.Б.* Глютенчувствительная целиакия и профилактика аутоиммунных и онкологических заболеваний. Тер. архив 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. *Postgraduate 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. <http://www.jaoa.org/cgi/reprint/106/3/145>

11. *Hershko C., Patz J.* Ironing out the mechanism of anemia in celiac disease. *Haematologica* 2008; 93(12): 1761–5. <http://haematologica.org/cgi/reprint/93/12/1761>

12. *van Heel D.A., West J.* Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55(7): 1037–46. <http://gut.bmj.com/content/55/7/1037.full.pdf>
13. *Feighery C.* Coeliac disease. *BMJ* 1999; 319(7204): 236–9. <http://www.cfids-cab.org/cfs-inform/Intolerances/feighery99.pdf>
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. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.20996/pdf>
15. *Hin H., Bird G., Fisher P.* et al. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318(7177): 164–7. <http://www.bmj.com/content/318/7177/164.full.pdf>
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. <http://www.haematologica.it/cgi/reprint/93/12/1785>
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. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/reprint/109/2/412>
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 Reports* 2008; 2: 96. <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1752-1947-2-96.pdf>
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. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2006.02841.x/pdf>
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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778123/pdf/WJG-14-7381.pdf>
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. http://centre.icddr.org/images/jhpn1801_gluten-free.pdf
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 p. http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/sbn/iron_def.pdf
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. архив* 2006; 78(2): 45–8.
26. *Duggan J.M.* Coeliac disease: the great imitator. *Med. J. Aust.* 2004; 180(10): 524–6. http://www.mja.com.au/public/issues/180_10_170504/dug10818_fm.pdf

27. Coeliac disease. Recognition and assessment of coeliac disease. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 86. 2009. – 86 p. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi?book=nicecg86&blobtype=pdf>
28. *Парфенов А.И., Крумс Л.М.* Современная концепция целиакии. РМЖ 2003; 2: 81–5. http://www.rmj.ru/articles_5391.htm
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.