

**Е.В. Семенова¹, С.В. Бельмер¹, Е.Г. Казанец²,
Н.А. Карамян², Л.М. Карпина³, Н.С. Сметанина³**

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Димы Рогачева, Москва

³ Российская детская клиническая больница, Москва

Анемия при целиакии у детей

Гематологические проявления могут быть первыми признаками заболевания, а при атипичных его формах – единственными. Причины анемии при целиакии – дефицит железа, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, а также цитокиновые механизмы. Мы наблюдали 34 ребенка с целиакией в возрасте от 1,5 до 17 лет; у 27 (79%) из них был диагностирован активный период основного заболевания. Показатели крови: среднее число эритроцитов – $4,62 \cdot 10^{12}$, средний гемоглобин – 87–168 г/л, MCV – 59–93,3 мкм³, в активном периоде основного заболевания этот показатель был снижен у 15 (56%) из 27 детей; MCH – 18,2–32,2 пг; MCHC – от 305 до 356 г/л. Соотношение sTfR/logSF было повышено значительно у пациентов с целиакией и анемией по сравнению с другими анемией, не связанной с целиакией. В нашем исследовании при целиакии у была диагностирована анемия различной степени тяжести (легкой или среднетяжелой). Среди детей с целиакией отмечено умеренное снижение содержания сывороточного железа – до 2,2–8 мкмоль/л (44%), снижение концентрации ферритина в сыворотке крови (59%); ОЖСС повышалась до 63–91,8 мкмоль/л. Поскольку анемия при целиакии обычно имеет железодефицитный характер, на фоне основного лечения необходимо назначать препараты железа, в первую очередь, безглутеновую диету.

Ключевые слова: анемия, целиакия, дети.

Контактная информация: Бельмер Сергей Владимирович. Тел.: (495) 936-9474
© Коллектив авторов, 2012

Гематологические проявления при целиакии : анемия. Развитие анемии при целиакии может быть многообразны, однако наиболее частое из них – : связано с дефицитом железа, фолиевой кислоты,

E.V. SEMENOVA, S.V. BELMER, E.G. KAZANETS, N.A. KARAMYAN, L.M. KARPINA, N.S. SMETATINA

Anemia in children with celiac disease

The first signs and symptoms of celiac disease may be hematologic manifestations and in atypical celiac disease they are the only presenting feature. The anemia of CD is usually due to lack of iron, folic acid and vitamin B₁₂ deficiency and also cytokine mechanisms may be implicated. We observed 34 children with celiac disease aged 1,5 to 17 years; and of these 27 (79%) were diagnosed as being in the active phase of the underlying disease. Blood values: average RBC count – $4,62 \cdot 10^{12}$, mean corpuscular hemoglobin – 87–168g/l, MCV – 59–93,3 mkm³ (in the active phase of underlying disease this value was found to be lower in 15 (56%) of 27 children), MCH–18,2–32,2 picograms; MCHC – 305–356 g/l. The ratio of sTfR to logSF was significantly higher in patients with celiac disease and anemia compared to those with anemia not associated with celiac disease. In our study of celiac disease-related anemia we diagnosed anemia of varying degrees of severity (mild or moderately severe). Among children with celiac disease a moderate reduction of the serum iron content was observed – up to 2,2–8 mkmol/l (44%), as well as lower serum ferritin levels (59%); TIBC levels tended to increase up to 63–91,8 mkmol/l. Since anemia of CD is due to iron deficiency, the primary treatment should be supplemented with administration of iron preparations, primarily, gluten-free diet.

Key words: anemia, celiac disease, children.

витамина В₁₂ и ряда других нутриентов, а также с повышенной активностью провоспалительных цитокинов (анемия хронического заболевания). Как правило, имеется комбинация нескольких механизмов развития анемии. Другие гематологические нарушения при целиакии: тромбоцитопения, тромбоцитоз, тромбоэмболия, лейкопения/нейтропения, гипо-спленизм. Больные целиакией относятся к группе повышенного риска по развитию лимфомы, которая обычно возникает при целиакии без лечения. Она чаще имеет Т-клеточное происхождение и локализована в кишечнике, хотя описаны и внекишечные ее варианты.

Гематологические проявления в ряде случаев могут быть первыми признаками заболевания, а иногда, при атипичных формах, – единственными. В исследовании, проведенном *T. Fisgin* и *соавт.* [1], в которое были включены 22 ребенка с целиакией, манифестировавшей гематологическими проявлениями, анемия была единственным симптомом у 19 (86,3%) детей, а в сочетании с лейкопенией – у двоих. Тромбоцитопения как единственный симптом на момент манифестации целиакии наблюдалась у одного ребенка. Железодефицитная анемия (ЖДА) была выявлена у 12 детей. При этом дефицит железа сочетался с дефицитом цинка у троих пациентов, с дефицитом цинка и витамина В₁₂ – у двоих, с дефицитом витамина В₁₂ – у двоих; у одного ребенка было сочетание дефицита железа, цинка и меди. Основные гематологические нарушения, наблюдающиеся при целиакии, приведены в *таблице 1*.

Анемия достаточно часто наблюдается у пациентов с целиакией, а при атипичной форме целиакии может быть единственным симптомом. Обычно анемия при целиакии имеет гипопролиферативный характер. Причинами анемии при целиакии могут быть дефицит железа, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, а также цитокиновые механизмы. По данным различных исследователей, анемию обнаруживают у 12–69% пациентов с впервые выявленной целиакией [3, 4].

Наиболее частая форма анемии при целиакии – ЖДА. Она наблюдается в 46% случаев субклинического (стертого) течения целиакии, чаще у взрослых, чем у детей. Железодефицитное состояние может наблюдаться и при герпетиформном дерматите [5–7]. ЖДА обычно проявляется как микроцитарная, гипохромная анемия со снижением концентрации сывороточного железа и ферритина и повышением общей железосвязывающей способности сыворотки. При этом меняется также соотношение содержания растворимого рецептора трансферрина (sTfRs) и концентрации ферритина сыворотки крови (СФ). Железодефицитное состояние, не поддающееся медикаментозной коррекции, может быть единственным симптомом манифестации целиакии, особенно в детском возрасте.

Дефицит железа при целиакии – это прежде всего результат нарушенного всасывания железа вследствие атрофии ворсин слизистой оболочки тонкой кишки [8].

Гематологическое проявление	Частота	Комментарии
Анемия <ul style="list-style-type: none"> • дефицит железа (ЖДА) • дефицит фолиевой кислоты • дефицит витамина В₁₂ • дефицит других нутриентов 	Часто	Анемия – частое проявление вторичного железодефицитного состояния, но может иметь многофакторную этиологию. Низкое содержание фолатов и витамина В ₁₂ в сыворотке крови без снижения общего гемоглобина встречается достаточно часто. Анемия на фоне недостатка других микроэлементов проявляется редко
Тромбоцитопения	Редко	Может быть связана с другими аутоиммунными процессами
Тромбоцитоз	Часто	Может быть вторичным на фоне дефицита железа или гипоспленизма
Тромбоэмболия	Редко	Этиология неизвестна, но может быть следствием повышенного содержания гомоцистеина или других прокоагулянтов
Лейкопения/нейтропения	Редко	Может быть как аутоиммунной, так и вторичной на фоне дефицита фолатов, витамина В ₁₂ или меди
Коагулопатия	Редко	Нарушение всасывания витамина К
Гипоспленизм	Часто	Редко ассоциируется с инфекцией
Лимфома	Редко	Повышенный риск развития Т-клеточной лимфомы при целиакии без лечения

Другой путь развития ЖДА – скрытое желудочно-кишечное кровотечение, которое, по данным различных авторов, выявляют у 25–54% пациентов с целиакией. Вероятность его развития зависит от степени атрофии слизистой оболочки тонкой кишки. По данным *K.D. Fine* [9], скрытое кровотечение наблюдается у половины больных целиакией. В исследовании, проведенном *R. Shamir и соавт.* [10], скрытое желудочно-кишечное кровотечение было выявлено у 26,7% детей с целиакией. Оно было купировано на фоне безглютеновой диеты. Данный механизм, конечно, не является строго специфичным для целиакии. Его можно наблюдать при многих других состояниях и заболеваниях [9, 11]. Более того, точные методы исследования показали, что кровопотерю отмечают лишь у небольшой части пациентов с целиакией [11].

Целиакию часто диагностируют у пациентов, обследуемых на предмет определения причины ЖДА. По данным *A. Carroccio и соавт.* [12], частота целиакии у пациентов со стойкой ЖДА неясного происхождения может достигать 20%. Анализ научной литературы, проведенный *T.R. Halfdanarson и соавт.* [2], показал, что у пациентов данной категории целиакия выявляется с частотой до 8,7%. В то же время представленные в метаанализе исследования весьма гетерогенны по своему дизайну и не всег-

да хорошо сопоставимы между собой. В среднем можно считать, что целиакию выявляют у 5–6% пациентов с ЖДА [12, 13].

Имеющиеся данные убедительно указывают на необходимость рассматривать целиакию как возможную причину анемии во всех случаях необъяснимого железодефицитного состояния.

Лечение ЖДА, ассоциированной с целиакией, прежде всего основано на безглютеновой диете и восполнении дефицита железа. Такое лечение может быть достаточно длительным (до нескольких лет). У взрослых больных целиакией разрешение анемии наступает через 6–12 мес строгого соблюдения безглютеновой диеты [14].

Цель исследования: изучение гетерогенности нарушений обмена железа и механизмов развития анемий при хронических заболеваниях кишечника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы мы наблюдали 34 ребенка с целиакией в возрасте от 1,5 до 17 лет, у 27 (79%) из которых был диагностирован активный период основного заболевания. Критерием активности основного заболевания были иммунологи-

Таблица 2

Характеристика изменений гематологических показателей у обследованных детей с целиакией (число больных с указанными изменениями, их доля в общем числе больных в различные периоды болезни)

Показатель	Характер изменений	Целиакия, число	%	Активная, абс. число	%	Ремиссия, абс. число	%
Общее число больных		34		27		7	
Гемоглобин	Снижен	4	12	4	15	0	0
Ретикулоциты	Повышены	7	21	6	22	1	14
Лейкоциты	Повышены	6	18	4	15	2	29
Тромбоциты	Снижены	0	0	0	0	0	0
СОЭ	Повышена	0	0	0	0	0	0
MCV	Снижен	18	53	15	56	3	43
MCH	Снижен	18	53	15	56	3	43
MCHC	Снижен	10	29	8	30	2	29
Железо сыворотки	Снижено	15	44	12	44	3	43
ОЖСС	Снижена	1	3	1	4	0	0
	Повышена	14	41	11	41	3	43
НТЖ	Снижено	20	59	17	63	3	43
	Повышено	4	12	2	7	2	29

Примечания: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки, НТЖ – насыщение трансферина железом.

ческие и морфологические показатели – уровень антиглиадиновых антител и степень атрофии слизистой оболочки тонкой кишки. Мы анализировали данные анамнеза, клинические проявления (с определением параметров физического развития), показатели лабораторных и инструментальных методов исследования (общеклинических анализов крови и мочи, копрограммы, биохимических исследований крови, ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства, фиброэзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки), а также результаты исследования обмена железа. Выявленные изменения со стороны красной крови представлены в *таблице 2*.

Полученные данные показали, что среднее число эритроцитов в крови не выходило за пределы нормального диапазона – в среднем $4,62 \times 10^{12}$ (норма – от $3,66 \times 10^{12}$ до $5,36 \times 10^{12}$). Средний гемоглобин у обследованных детей также был в пределах нормы, хотя диапазон его значений колебался от 87 до 168 г/л (в среднем – 128 г/л). Явные анемические состояния (со снижением гемоглобина) были отмечены лишь у 4 детей (из 34 обследованных). Тем не менее при нормальном числе эритроцитов и уровне гемоглобина у большинства обследованных детей, как правило, отмечали тенденцию к снижению показателей насыщения эритроцитов гемоглобином, что указывает на недостаточность железа в организме.

Средний объем эритроцита (MCV) составил $79,94 \text{ мкм}^3$ (колебания от 59 до $93,3 \text{ мкм}^3$, норма – $80\text{--}99 \text{ мкм}^3$). Отмечено, что в активном периоде основного заболевания данный показатель был снижен у 15 (56%) из 27 детей.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) составило 26,71 пг (колебания от 18,2 до 32,2 пг; норма – 27–31 пг). В активном периоде заболевания MCH был снижен у 15 (56%) из 27 больных.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) при целиакии была в пределах нормальных значений – 333,97 г/л (колебания – от 305 до 356 г/л; норма – 330–370 г/л). В активном периоде основного заболевания данный показатель снижался у 8 (30%) из 27 больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве критериев при дифференциальной диагностике анемических состояний у обследованных детей с патологией кишечника различной этиологии использованы следующие показатели: сывороточные трансферрин и ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС). ОЖСС

повышается при железодефицитной анемии, но не изменяется или снижается при анемии хронического заболевания.

Трансферрин как плазменный белок выполняет функцию переносчика железа. Синтез трансферрина осуществляется в печени и зависит от функционального состояния печени, потребности в железе и резервов железа в организме. При снижении концентрации железа синтез трансферрина возрастает. При хронических воспалительных процессах, синдроме мальабсорбции, заболеваниях печени уровень трансферрина в сыворотке крови снижается.

При разрушении эритроцитов в селезенке, печени и костном мозге железа, высвобождаемое из гема, с помощью трансферрина транспортируется в костный мозг; часть железа включается в состав ферритина и гемосидерина. Ферритин – белок плазмы крови, в ядре которого находится комплекс гидроокиси и фосфата железа. В условиях острого воспаления повышенный уровень сывороточного ферритина может не только отражать количество железа в организме, но также быть проявлением острофазного ответа. Содержание ферритина в сыворотке крови снижается и при дефиците железа в организме, что может быть связано как с недостаточным поступлением железа с пищей, так и с нарушением всасывания, то есть с патологическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки.

Содержание sTfR у детей с целиакией без анемии сопоставимо с таковым у здоровых лиц, но значительно повышено при ЖДА – как связанной, так и не связанной с целиакией. Соотношение sTfR/logCФ повышено более значительно у пациентов с целиакией и анемией по сравнению с больными анемией, не связанной с целиакией. Этот факт может быть использован для дифференциальной диагностики целиакии у больных с анемией: среднее значение у детей с анемией в сочетании с целиакией – 4,4 (колебания – 1,5–12,0), у детей с анемией без целиакии – 4,4 (колебания – 1,5–12,0); у детей без анемии и целиакии – 1,2 (колебания – 0,7–2,0) [7]. При этом наблюдается повышение экспрессии в оставшихся энтероцитах транспортных белков, ответственных за всасывание железа, транспортера двухвалентных металлов DMT1 и экспортера железа ферропортина 1, значительное повышение гефестина и экспрессии рецептора трансферрина.

Перечисленные изменения сходны с таковыми при ЖДА другого происхождения. В норме DMT1 локализуется на апикальной поверхности дифференцированных энтероцитов, расположенных на вершинах ворсин, тогда как при дефиците железа он выявляется в энтероцитах по всей высоте кишечной ворсинки. Ферропортин 1 в норме опре-

деляется на базолатеральных мембранах энтероцитов. Его экспрессия повышается при ЖДА. Рецепторы к трансферрину в норме располагаются на мембранах энтероцитов, расположенных в криптах, а при ЖДА они выявляются и на клетках ворсин. Активность белка-регулятора обмена железа (*iron regulatory protein*) повышена в биоптате слизистой оболочки 12-перстной кишки при всех железодефицитных состояниях. Перечисленные изменения отмечают и при целиакии [15]. Скорее всего они имеют компенсаторный характер, который, однако, неэффективен в условиях выраженной атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии.

С другой стороны, установлено, что при целиакии в энтероцитах экспрессия DMТ1 и ферропортина 1 повышена у больных как с дефицитом железа, так и без него. В экспериментальных работах в культуре клеток Сасо2 показано, что TNF-альфа, продуцируемый активированными лимфоцитами, подавляет экспорт железа из энтероцитов [16, 17].

Таким образом, иммунологические процессы в слизистой оболочке тонкой кишки также вносят свой вклад в нарушение обмена железа у больных целиакией.

За последние годы накопилось достаточно убедительных данных о том, что в развитии анемии при целиакии значительную роль могут играть цитокиновые механизмы, то есть имеет место так называемая анемия хронического заболевания (АХЗ). Это одна из наиболее часто встречающихся форм анемии, уступающая первое место лишь железодефицитной анемии. АХЗ – анемия, развивающаяся вторично на фоне острого или хронического воспалительного процесса, обусловленная активацией иммунной системы [18]. Цитокины, продуцируемые лимфоцитами, макрофагами и другими клетками ретикулоэндотелиальной системы, приводят: к изменению обмена железа, снижению пролиферации эритроидных клеток-предшественников, снижению продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов [19]. На основании обследования большого числа больных с целиакией *J. W. Harper и соавт.* [20] сделали вывод о том, что хотя анемия и является типичным проявлением целиакии, ее развитие нельзя объяснить лишь алиментарной недостаточностью. Для целиакии более характерно сочетание ЖДА с АХЗ.

В исследовании, проведенном *G. Bergamaschi и соавт.* [19], признаки АХЗ были выявлены у 5 из 65 взрослых пациентов с анемией на фоне целиакии, и еще у 6 предполагалось сочетание АХЗ и дефицита железа (то есть всего у 17%). Различий между группами пациентов с АХЗ и без АХЗ по содержанию гемоглобина в крови выявлено не было. Характерным

признаком АХЗ было снижение sTfR/logСФ (у больных с ЖДА данный коэффициент был повышен). Таким образом, АХЗ может быть у значительного числа больных целиакией.

В нашем исследовании при целиакии у 4 (12%) из 34 детей была диагностирована анемия различной степени тяжести (легкой или среднетяжелой), которая сопровождалась ретикулоцитозом до 37% (у 6 из 27 детей с активностью основного заболевания – 22%). Среди детей с целиакией было отмечено умеренное снижение содержания сывороточного железа – до 2,2–8 мкмоль/л у 15 (44%) из 34 детей, 12 из них были в активном периоде заболевания. Снижение концентрации ферритина в сыворотке крови до 1 мкг/л установлено у 20 (59%) из 34 детей, из которых у 15 (56%) из 27 имелись признаки активности патологического процесса, в том числе атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки. ОЖСС в крови, напротив, в большинстве случаев – у 14 (41%) из 34 детей, в том числе у 11 (41%) в активном периоде, – повышалась до 63–91,8 мкмоль/л (норма 45–62 мкмоль/л). У 1 (3%) ребенка с активной целиакией отмечали небольшое повышение (до 4,15 г/л; норма 2,0–4,0 г/л) содержания сывороточного трансферрина.

Таким образом, выявленные сдвиги в обмене железа – гиперрегенераторная анемия легкой/средней степени тяжести на фоне умеренного снижения содержания сывороточного железа, умеренного снижения всех показателей насыщения эритроцитов гемоглобином, выраженного снижения концентрации ферритина в сочетании с повышением ОЖСС – указывают на железодефицитный характер анемии у детей с целиакией. Обращает на себя внимание тот факт, что нарушения обмена железа были выявлены также у части детей с нормальным количеством эритроцитов и гемоглобина в крови, что требует включения этих методов исследования в диагностическую программу при целиакии. В рамках проведенного анализа мы не обнаружили признаков АХЗ, однако полученные данные предварительны, они указывают на необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

В связи с тем, что анемия при целиакии имеет преимущественно железодефицитный характер, для ее лечения необходимо назначение препаратов железа на фоне основного лечения, в первую очередь безглютеновой диеты. Эффективность препаратов железа неоднозначна и во многом зависит от генеза анемии, особенностей препарата и способа его введения.

Применение пероральных препаратов железа не всегда эффективно. Во-первых, максимальная адсорбционная способность кишечника по всасыванию железа не превышает 2 мг/сут, составляя в сред-

нем 1 мг, этого явно недостаточно для эффективной коррекции анемии. Во-вторых, при целиакии даже такое количество железа не поступает в кровь из-за нарушения процессов всасывания. В-третьих, пероральные препараты железа могут вызывать или усугублять воспалительные процессы в слизистой оболочке кишечника, провоцируя развитие оксидантного стресса. В наибольшей степени эти осложнения наблюдаются при применении двухвалентных солей железа (в том числе сульфата железа) и более чем в 20% случаев становятся основанием для прекращения терапии. Гидроксидполимальтозные соединения трехвалентного железа (Мальтофер и др.) не вызывают подобных осложнений и с точки зрения безопасности могут применяться, однако их эффективность также ограничена мальабсорбцией. Большим преимуществом обладают внутривенные препараты железа – сахарат железа (Венофер), которые лишены вышеназванных побочных эффектов, не зависят от всасывания, способны быстро и эффективно восполнить запасы железа в организме.

Выводы

Коррекция анемии при целиакии требует комплексного и дифференцированного подхода, на разработку которого сегодня направлены усилия исследователей.

Литература

1. *Fisgin T., Yarali N., Duru F., Usta B., Kara A.* Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol* 2004; 111: 211–4.
2. *Halfdanarson T.R., Litzow M.R., Murray J.A.* Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109: 412–21.
3. *Unsworth D.J., Lock F.J., Harvey R.F.* Iron deficiency anaemia in premenopausal women. *Lancet* 1999; 353: 1100.
4. *Lo W., Sano K., Leibold B., Diamond B., Green P.H.* Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395–8.
5. *Kastrup W., Magnusson B., Mobacken H., Swolin B., Solvell L.* Iron absorption in patients with dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 1977; 57: 407–12.
6. *Fry L., Keir P., McMinn R.M., Cowan J.D., Hoffbrand A.V.* Small-intestinal structure and function and haematological changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1967; 2: 729–33.
7. *De Caterina M., Grimaldi E., Di Pascale G., Salerno G., Rosiello A., Passarelli M., Scopacasa F.* The soluble transferrin receptor (sTfR)-ferritin index is a potential predictor of

- celiac disease in children with refractory iron deficiency anemia. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 38–42.
8. *de Vizia B., Poggi V., Conenna R., Fiorillo A., Scipia L.* Iron absorption and iron deficiency in infants. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 21–6.
 9. *Fine K.D.* The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med* 1996; 334: 1163–7.
 10. *Shamir R., Levine A., Yalon-Hacohen M., et al.* Faecal occult blood in children with coeliac disease. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 832–4.
 11. *Mant M.J., Bain V.G., Maguire C.G., Murland K., Yacyshyn B.R.* Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 451–4.
 12. *Carroccio A., Iannitto E., Cavataio F., et al.* Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 673–8.
 13. *Carter D., Maor Y., Bar-Meir S., Avidan B.* Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3138–44.
 14. *Annibale B., Severi C., Chistolini A., Antonelli G., Lahner E., Marcheggiano A., Iannoni C., Monarca B., Delle Fave G.* Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 132–7.
 15. *Barisani D., Parafioriti A., Bardella M.T., Zoller H., Conte D., Armiraglio E., Trovato C., Koch R.O., Weiss G.* Adaptive changes of duodenal iron transport proteins in celiac disease. *Physiol Genomics* 2004; 17: 316–25.
 16. *Sharma N., Begum J., Eksteen B., Elagib A., Brookes M., Cooper B.T., Tselepis C., Iqbal T.H.* Differential ferritin expression is associated with iron deficiency in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 794–804.
 17. *Johnson D., Bayele H., Johnston K., Tennant J., Srai S.K., Sharp P.* Tumour necrosis factor a regulates iron transport and transporter expression in human intestinal epithelial cells. *FEBS Lett* 2004; 573: 195–201.
 18. *Weiss G., Goodnough L.T.* Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–23.
 19. *Bergamaschi G., Markopoulos K., Albertini R., Di Sabatino A., Biagi F., Ciccocioppo R., Arbustini E., Corazza G.R.* Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica* 2008; 93: 1785–91.
 20. *Harper J.W., Holleran S.F., Ramakrishnan R., Bhagat G., Green P.H.* Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007; 82: 996–1000.