

Патофизиология анемического синдрома при целиакии и его терапевтическое лечение

А. С. Орешко¹, С. С. Леденцова², П. В. Селиверстов¹, С. П. Саликова¹, Е. С. Иванюк¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В обзоре изложены современные представления о патофизиологии анемического синдрома, ассоциированного с целиакией. Приводится краткая информация об основных белках, участвующих в метаболизме железа, и их роли в поддержании гомеостаза. Внимание уделяется многофакторности патогенетических механизмов анемии при целиакии, состоянию слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и ультраструктурным изменениям ворсинок энтероцитов с признаками атрофии, играющих ключевую роль в регуляции всасывания железа. Также приводится информация о механизмах развития функционального дефицита железа и его роли в патогенезе анемии хронических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: целиакия, глютен, железодефицитная анемия, ферритин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathophysiology of anemic syndrome in celiac disease and its therapeutic treatment

L. S. Oreshko¹, S. S. Ledentsova², P. V. Seliverstov¹, S. P. Salikova¹, E. S. Ivanyuk¹

¹Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The review presents modern ideas about the pathophysiology of the anemia syndrome associated with celiac disease. Brief information is provided about the main proteins involved in iron metabolism and their role in maintaining homeostasis. Attention is paid to the multifactorial pathogenetic mechanisms of anemia in celiac disease, the state of the duodenal mucosa and ultrastructural changes in the villi of enterocytes with signs of atrophy, which play a key role in the regulation of iron absorption, and also provides information on the mechanisms of the development of functional iron deficiency and its role in the pathogenesis of anemia of chronic diseases.

KEYWORDS: celiac disease, gluten, iron deficiency anemia, ferritin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Анемический синдром является важной проблемой для практического здравоохранения во всем мире. В подавляющем большинстве случаев наиболее частой причиной его развития является дефицит железа. В свою очередь, по частоте встречаемости в Российской Федерации (РФ) среди всех анемий именно железодефицитная анемия (ЖДА) занимает первое место. По различным данным, ее ежегодный прирост среди взрослых составляет до 7 % и до 9 % – у детей [1].

Согласно резолюции совета экспертов по ЖДА у женщин, РФ относится к странам с повышенным риском ее развития, при этом алиментарный фактор и низкая осведомленность населения о возникновении анемии определены экспертами в качестве ведущих. Во всем мире, согласно заключению ВОЗ, дефицит железа также является наиболее распространенным нарушением питания [2]. Известно, что биологическая роль железа имеет решающее значение в жизнедеятельности че-

ловека, поскольку микроэлемент входит в состав порфириновых соединений – гемоглобина, миоглобина и порфирина, цитохромов и некоторых ферментов, участвующих в сложных биохимических процессах. Биологическая роль микроэлемента, как структурного компонента белков, значительна. Он принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, реакциях кислородозависимого свободнорадикального окисления и антиокислительной системы, росте и старении тканей, механизмах общей и тканевой резистентности, кроветворении, снабжении органов и тканей кислородом, активации и ингибировании целого ряда ферментов. Многие метаболические процессы в организме, такие как синтез стероидов, метаболизм лекарственных препаратов, синтез ДНК, пролиферация и дифференциация клеток, регуляция генов, протекают непосредственно с участием железа [3]. Таким образом, ключевая роль жизненно важного микроэлемента определяется био-

логическими функциями железосодержащих белков. В связи с чем недостаточное количество железа в организме приводит к нарушению иммунобиологических и окислительно-восстановительных реакций, а также дыхания, кроветворения и др.

Классификация и клинические проявления

Предлатентный дефицит железа – состояние, предшествующее его недостатку, сопровождается увеличенной абсорбцией микроэлемента в желудочно-кишечном тракте. Как правило, клинические симптомы отсутствуют, а лабораторные показатели периферической крови, сывороточного железа, трансферрина, ферритина остаются в пределах нормы. Единственным тестом, позволяющим определить истощение депонированного железа в организме, является тест абсорбции Fe^{3+} . Примерно в 60 % случаев определяется повышение абсорбции более чем на 50 % при норме 10–15 %.

Латентный дефицит железа (ДЖ), или сидеропения, – это прогрессирующее состояние, при котором общие запасы железа в организме недостаточны для поддержания метаболических функций при нормальном уровне гемоглобина [4]. Известно, что дефицит железа в организме развивается при его потере, превышающей 2 мг в сутки. На этом фоне снижается содержание железа, депонированного в органах и тканях, затем – в транспортных формах, несколько позже – в тканевых гемосодержащих ферментах.

Понятие дефицита железа является гетерогенным, включает состояние как абсолютного, так и функционального дефицита, с наличием анемии и без нее, с клиническими симптомами или бессимптомным течением. Развитие дефицита железа в организме имеет последовательно развивающиеся стадии железодефицитных состояний: предлатентный дефицит железа, латентный дефицит железа, железодефицитная анемия. Предлатентный дефицит характеризуется истощением тканевых запасов железа с уменьшением содержания ферритина и гемосидерина при нормальном уровне транспортного фонда железа и гемоглобина.

Для латентного дефицита железа характерно снижение его содержания как депонированного в тканях, так и уменьшение транспортного пула в виде снижения количества трансферрина и железа сыворотки. При этом уровни гемоглобина и насыщения им эритроцитов остаются нормальными. Однако появляются клинические симптомы трофических нарушений, обусловленные снижением активности железосодержащих ферментов в виде ломкости и выпадения волос, сухости кожи, ломкости ногтей, койлонихии, кариеза, ангулярного стоматита, снижения работоспособности, повышенной восприимчивости к инфекциям.

Железодефицитная анемия является заключительной стадией его дефицита и представляет собой клинически манифестное состояние, характеризующееся истощением запасов железа в организме и снижением синтеза гемоглобина. Анемией называется клинко-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением

количества эритроцитов и гемоглобина в крови. Среди различных анемических состояний ЖДА являются самыми распространенными, и на их долю приходится до 80 % от всех анемий. Диагноз анемии, по определению ВОЗ, устанавливается в случае, когда уровень Hb в крови ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин в единице объема крови [2].

Следует отметить, что ИД и железодефицитная анемия не являются синонимами, поскольку нормальный уровень гемоглобина совсем не исключает наличие ИД. При изолированном дефиците железа уровень сывороточного ферритина, молекулы – хранилища железа, должен составлять менее 30 мкг/л. Сегодня доказано, что ЖДА также может быть связана с другими причинами способствующими развитию и анемии, и дефицита других питательных веществ.

Механизмы регуляции метаболизма железа осуществляется целым рядом белков и являются уникальным процессом, демонстрирующим природную защиту организма от самого мощного окислителя – свободной молекулы железа. Известно, что гомеостаз железа регулируется двумя основными механизмами – внутриклеточным, который зависит от количества железа доступного клетке, и системным, в котором гепсидин играет решающую роль [5, 6]. В свою очередь, системные уровни железа уравниваются контролируемым усвоением пищевого железа энтероцитами – клетками, выстилающими внутреннюю часть тонкой кишки, и неконтролируемой потерей железа в результате отслоения эпителия, потогделения, травм и кровопотери. В организме человека обмен железа происходит в несколько этапов: всасывание в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, транспорт, внутриклеточный метаболизм и депонирование, утилизация и реутилизация, экскреция из организма. Всасываемость железа определяется взаимоотношением трех главных факторов – количеством железа в просвете тонкой кишки, формой катиона железа и функциональным состоянием слизистой оболочки кишечника. В желудке ионное трехвалентное железо переходит в двухвалентную форму. Наиболее эффективно всасывание железа осуществляется в двенадцатиперстной и в начальной части тощей кишки. Этот процесс также осуществляется в несколько этапов: захват клетками слизистой оболочки (ворсинками) тонкой кишки двухвалентного железа и окисление его в трехвалентное в мембране микроворсинок, затем происходит его перенос к собственной оболочке и переход с помощью трансферрина в плазму.

Метаболически активное железо находится в связанном состоянии с такими белками, как гемоглобин эритроцитов, миоглобин и ферменты. Главным депо железа, как известно, являются печень, селезенка и костный мозг [3]. В его депонировании важное значение отводится ферритину, функции которого заключаются в накоплении и хранении запасов железа (включает до 4500 ионов Fe^{2+}). Количество ферритина в физиологических условиях сопоставимо с количеством железа в организме. Так, чем больше ферритина, следовательно,

тем больше железа. В норме его уровень в сыворотке крови составляет 20–350 мкг/л, а повышение более 300 мкг/л свидетельствует о перегрузке железом, деструкции клеток и воспалении.

Также важную функцию в транспорте железа выполняют белок трансферрин и трансферриновые рецепторы, благодаря которым оно связывается с трансферрином и поступает в ткани. Установлено, что в норме ежедневно теряется не более 2,5 мг от общего количества железа [7]. Его пополнение происходит из железа, поглощаемого макрофагами селезенки и печени из стареющих эритроцитов, при этом меньшее количество, до 2 мг в день, всасывается из пищи в двенадцатиперстной кишке. В последней усвоение железа регулируется организмом гомеостатически и только в двухвалентном состоянии (Fe^{2+}), поскольку трехвалентное железо (Fe^{3+}) практически не всасывается. К изменению метаболизма железа приводят два механизма: во-первых, воспалительные цитокины подавляют выработку эритропоэтина почками; во-вторых, доступность железа снижается из-за гепсидина, который является белком острой фазы. Гепсидин, который связывает ферропортин и снижает его регуляцию, предотвращает перенос железа из энтероцитов, гепатоцитов и циркулирующих макрофагов в кровь для образования красных кровяных телец [8, 9]. В тканях всасывание и распределение железа контролируется взаимодействием гормона гепсидина с ферропортином. Система «гепсидин – ферропортин» является центральным регулятором системного гомеостаза железа. Гепсидин связывается с ферропортином, чтобы блокировать его отток как путем блокирования канала, так и путем индукции деградации ферропортина, насыщенного железом [4, 10]. Ингибирование ферропортин-опосредованного оттока железа ограничивает экспорт железа в плазму, особенно из макрофагов и энтероцитов двенадцатиперстной кишки, а также гепатоцитов. В ответ как на нагрузку железом, так и на передачу сигналов врожденного иммунитета уровень гепсидина повышается с помощью пути bone morphogenetic protein (BMP) / SMAD и пути интерлейкин-6 – signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) соответственно. Во время абсолютного дефицита железа или в период повышенной потребности в нем подавление гепсидина повышает абсорбцию и рециркуляцию железа для оптимизации его поступления. Во время воспаления повышенные концентрации гепсидина и сниженная транскрипция ферропортина ограничивают поступление железа в плазму, вызывая функциональный его дефицит [11].

Двенадцатиперстная кишка играет очень важную роль в усвоении железа с пищей. Поглощенное железо способно накапливаться в энтероцитах или поступать в кровоток и далее транспортироваться в связанном виде с белком плазмы трансферрином. Затем оно поглощается тканями и используется в окислительно-восстановительных процессах. Макрофаги селезенки, печени и костного мозга утилизируют железо из стареющих эритроцитов. Печень, помимо прочих важных функций, непосредственно уча-

ствует в накоплении и регулировании обмена железа. Посредством выработки гормона гепсидина происходит высвобождение железа из энтероцитов и макрофагов в кровоток. Следовательно, это обеспечивает регуляцию и поддержание концентрации железа в плазме в пределах физиологических уровней.

Таким образом, метаболизм железа представляет собой сложную систему, в работу которой вовлечено большое количество белков и ферментов различных клеток для адекватного обеспечения потребностей организма в ионах железа.

Как известно, заболевания органов пищеварения являются ведущей причиной, способствующей развитию ЖДА, при которой одним из наиболее частых осложнений рассматривается анемический синдром. Безусловно, наиболее изученной нозологической формой, сопровождающейся повреждением слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и нарушением процессов всасывания нутриентов, витаминов и микроэлементов, выступает целиакия [12]. Анемия является одним из наиболее распространенных клинических проявлений целиакии и может присутствовать более чем у половины пациентов на момент постановки диагноза.

Целиакия определяется как аутоиммунное заболевание тонкой кишки с развитием иммунной реакции, вызываемой диетическим употреблением глютена у генетически предрасположенных индивидуумов, имеющих гаплотипы HLA DQ2 и DQ8 [13–15]. Отличительным признаком целиакии является повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в ответ на употребление диетарного глютена, характеризующееся воспалением собственной пластинки, атрофией ворсинок, гиперплазией крипт и Т-клеточной инфильтрацией, что приводит к нарушению процессов всасывания.

Клиническая картина целиакии имеет широкий спектр проявлений, как кишечных, так и внекишечных, с вовлечением одного или нескольких органов. Классические симптомы, связанные с желудочно-кишечным трактом, главным образом включают нарушения всасывания, диарею, потерю веса и др. Согласно классификации целиакии, принятой в Осло в 2011 году, выделяют следующие клинические проявления: классические, неклассические, субклинические, потенциальные и рефрактерные [16]. С позиции клинического подхода к заболеванию, наблюдаются кишечные и внекишечные симптомы, которые могут встречаться как по отдельности, так и в комбинации [17, 18]. В структуре кишечной формы отмечают различные гастроинтестинальные проявления: диарея, констипация, повышенное газообразование, боли в животе, потеря веса, мальабсорбция. Для внекишечной формы выделяют следующие проявления целиакии: рефрактерная анемия, функциональное расстройство билиарной системы, выпадение волос, нарушения целостности кожного покрова и слизистых, появление акне, нарушение фертильности, неврологические расстройства и др. без признаков мальабсорбции. Однако наблюдаются внекишечные симптомы, включая дефицит минералов и витаминов,

которые имеют бессимптомное течение. Наиболее распространенными недостатками минеральных веществ являются ЖДА и дефицит железа без анемии [19–23]. По распространенности железодефицитные состояния являются частым внекишечным фенотипом при целиакии, который встречается примерно в 40 % случаях с субклиническим и атипичным течением [24]. Различными исследованиями показано, что ЖДА может быть единственным симптомом целиакии [21, 25]. Механизмы железодефицитной анемии объяснимы снижением всасывания железа в ЖКТ и, следовательно, снижением его доставки к развивающимся эритроцитам на фоне атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, которая является специфическим местом всасывания железа.

Анемия, ассоциированная с целиакией, обычно носит гипорегенеративный характер, определяется низким количеством ретикулоцитов, что отражает нарушение всасывания железа. Обычно ЖДА ассоциируется с атрофией ворсинок, становясь более выраженной по мере увеличения гистологической степени поражения, и присутствует у пациентов с незначительными изменениями СО ДПК.

Следует отметить, что анемия при целиакии вызвана не только нарушением всасывания, но и другими факторами. Так, сопутствующее хроническое воспаление СО ДПК, вызванное глиадинзависимой активацией мононуклеарных клеток собственной пластинки слизистой оболочки, вызывает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ и IL-6, которые являются одновременно медиаторами анемии и системного воспаления [26, 27]. Вторичная анемия по отношению к воспалению и нарушению всасывания железа может иметь нормоцитарный характер из-за нарушения всасывания витамина B₁₂ и фолиевой кислоты. Причиной нарушенного всасывания витаминов у недавно диагностированных пациентов являются атрофические изменения на фоне хронического иммунного воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [28]. Усвоение витамина B₁₂ требует образования комплекса с внутренним фактором, вырабатываемым желудком. Основным же местом всасывания витамина B₁₂, как известно, является терминальная часть подвздошной кишки [19].

Анемия хронического заболевания, связанная с хроническим воспалением, может возникать у четверти пациентов с целиакией [29, 30]. Некоторые медиаторы воспаления, такие как провоспалительные цитокины, могут приводить к анемии хронического воспаления через различные механизмы: перераспределение железа за пределами сыворотки; дефектная выработка эритропоэтина, приводящая к нарушению пролиферации и созревания эритроидных предшественников; сокращение продолжительности жизни эритроцитов.

Таким образом, патогенетические механизмы анемии при целиакии носят многофакторный характер и на момент постановки диагноза определяются двумя основными причинами анемии. С одной стороны, ультра-

структурные изменения ворсинок с признаками атрофии СОДПК и проксимального отдела тонкой кишки приводят к нарушению всасывания различных питательных веществ, особенно железа, а с другой – хроническое иммунное воспаление слизистой оболочки кишки и, как следствие, снижение экспрессии различных белков, регулирующих всасывание железа, запускает механизм, приводящий к нарушению пролиферации и созревания эритроидных предшественников, и сокращению продолжительности жизни эритроцитов, развитию анемии хронического воспаления – железодефицитной анемии [19, 20, 29, 30]. Несмотря на участие различных факторов в развитии анемического синдрома, в том числе системное воспаление, основной вклад в патогенез анемии при целиакии вносят атрофические процессы ДПК с развитием синдрома мальабсорбции.

Как правило, диагноз целиакии у взрослых основывается на оценке совокупности таких данных, как клинические проявления, серологические критерии (антитела к трансглутаминазе, эндомизину, деамидированному глиадину), соответствующий гаплотип предрасположенности к целиакии HLA DQ2, –8, –7 и гистологические ультраструктурные изменения биоптатов СО ДПК с характерной интраэпителиальной инфильтрацией лимфоцитов более 25 клеток, гиперплазия крипт и атрофия ворсинок различной степени [31].

При ЖДА отмечаются следующие изменения в лабораторных показателях: снижение уровня гемоглобина, гематокрита, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, среднего объема эритроцитов; снижение уровня сывороточного железа (норма: 10,7–32,2 мкмоль/л), насыщения трансферрина железом (норма: 17,8–43,3 %), ферритина сыворотки (норма: 11,0–306,8 нг/мл) и повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (норма: 46–90 мкмоль/л). Количество эритроцитов при ЖДА обычно находится в пределах нормы, ретикулоцитоз не характерен. Для определения дефицита железа и для дифференциальной диагностики абсолютного дефицита железа от функционального сегодня возможно измерение концентрации гепсидина, однако в рутинной клинической практике пока не используется.

Что же касается вопросов лечения, то безглютеновая диета (БГД) по-прежнему остается патогенетическим методом терапии, способным восстановить трофические процессы в тонкой кишке у большинства пациентов, тем самым повысить усвоение железа с пищей и снизить уровень провоспалительных цитокинов [32]. Фактически БГД является основным средством профилактики анемии у пациентов с целиакией после верификации диагноза. Процесс восстановления может протекать длительно, однако введение железа может ускорить пополнение его запасов в организме и, следовательно, способствовать более быстрому нивелированию клинической симптоматики [28, 33]. Рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения суточное количество железа варьируется, в зависимости от возраста и пола индивидуумов, и составляет около 20 мг

в день [34]. В случае ЖДА текущие рекомендации заключаются в приеме фармакологических препаратов железа, чтобы предотвратить истощение его запасов. Для нормализации уровня гемоглобина требуется 3–6 месяцев терапии [35]. Эта стратегия может быть особенно полезна у пациентов с легкими формами энтеропатии, соответствующей гистологической стадии по шкале М. Marsh 1–2, особенно если приверженность к БГД невысока. Необходимы консультации со специалистом по вопросам питания, на которых пациент и его семья получают адекватную и подробную информацию о заболевании и необходимости пожизненной приверженности к БГД.

Заместительная терапия пероральными препаратами железа у пациентов с выраженной энтеропатией, с гистологической стадией по шкале М. Marsh 3 неэффективна и плохо переносится вследствие того, что неабсорбированное железо раздражает СО ДПК и является причиной многочисленных побочных эффектов [35], в то время как обеспечение высокими дозами железа не может быть правильной стратегией, так как перегрузка им способна вызывать такие негативные эффекты, как образование свободных радикалов и повреждения белков и ДНК [36]. В связи с этим рекомендуется ограничение дозы элементарного железа до 80–100 мг в день. У пациентов с целиакией во время наблюдения важно исследовать наличие дефицита не только железа, но и питательных микроэлементов, таких как кальций, фолиевая кислота, витамины В₆ и В₁₂ [37, 38].

Для улучшения профиля биодоступности и переносимости альтернативой для восстановления дефицита железа является сукросомальное железо, покрытое фосфолипидной и сукрестерной мембранами. Наличие такой мембраны позволяет всасываться через кишечный эпителий альтернативным путем, не опосредуемым носителем DMT-1, что поможет предотвращению нестабильности железа в желудочно-кишечном тракте. Это инновационный пероральный железосодержащий носитель, в котором пирофосфат железа находится в фосфолипидной двухслойной мембране, образующей «сукросому», создавая желудочно-резистентный комплекс, который может транспортироваться в слизистую оболочку кишечника, всасывается без взаимодействия свободного железа со стенкой кишечника [39]. Эта уникальная структура защищает железо от кислой среды в желудке, увеличивает всасывание в тонкой кишке независимо от состояния кишечного эпителия и атрофических изменений СО ДПК. Обеспечивает высокую биодоступность при одновременном снижении риска потенциальных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Несмотря на более низкие дозы элементарного железа, этот пероральный препарат сукросомального железа (30–60 мг/сут) также показал большую эффективность в повышении концентраций Нб и ферритина, по сравнению с сульфатом железа (105–210 мг/сут), со средним увеличением Нб на 2,7 и 1,4 г/дл соответственно в течение 12-недельного курса лечения [40]. Кроме того, применение препаратов железа

в низких дозах в альтернирующем режиме имеет более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем ежедневное применение препаратов железа в высоких дозах, в том числе разделенных на несколько приемов.

Заключение

Вопросы диагностики и лечения ЖДС являются крайне важными в общемедицинской практике. ЖДА – самое частое внекишечное проявление у пациентов с целиакией, встречающееся в 50% случаев и иногда являющееся единственным клиническим свидетельством заболевания. Лечение этого состояния заключается в строгом соблюдении БГД, благодаря которой можно предотвратить дальнейшее развитие синдрома мальабсорбции. Коррекция причин, лежащих в основе дефицита железа, и устранение не только анемии, но и дефицита железа в крови и тканях признаны основными принципами лечения железodefицитной анемии. Применение сукросомальной формы трехвалентного железа признано наиболее перспективной стратегией профилактики и лечения как дефицита железа, так и обусловленной им анемии, что демонстрирует хороший профиль безопасности и эффективности у пациентов с целиакией.

Список литературы / References

1. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. Росстат. М., 2019. 170 с.
Healthcare in Russia. 2019: Statistical collection. Rosstat. M., 2019. 170 p.
2. Всемирная организация здравоохранения. Концентрации гемоглобина для диагностики анемии и оценки тяжести. Информационная система по витаминно-минеральному питанию 2011. <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
World Health Organization. Hemoglobin concentrations for diagnosing anemia and assessing severity. Information system on vitamin and mineral nutrition 2011. <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
3. Gao G, Li J, Zhang Y, Chang YZ. Cellular Iron Metabolism and Regulation. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1173: 21–32. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9589-5_2
4. Полякова О. А., Клепикова М. В., Литвинова С. Н. и соавт. Проблема дефицита железа и железodefицитной анемии в общемедицинской практике. *Профилактическая медицина*. 2022; 25 (12): 127–134.
Polyakova OA, Klepikova MV, Litvinova SN et al. Iron deficiency and iron deficiency anemia in general medical practice. *Preventive Medicine*. 2022; 25 (12): 127–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20222512127>
5. Liu Q, Davidoff O, Niss K, Haase VH. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J Clin Invest*. 2012; 122 (12): 4635–4644. <https://doi.org/10.1172/jci63924>
6. Mastrogriannaki M, Matak P, Mathieu JR, et al. Hepatic hypoxia-inducible factor-2 down-regulates hepcidin expression in mice through an erythropoietin-mediated increase in erythropoiesis. *Haematologica*. 2012; 97 (6): 827–834. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.056119>
7. Лукина Е. А., Деженкова А. В. Метаболизм железа в норме и при патологии. *Клиническая онкогематология*. 2015; 8 (4): 355–361.
Lukina EA, Dezhenkova AV. Iron Metabolism in Normal and Pathological Conditions. *Clinical Oncohematology*. 2015; 8 (4): 355–361 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2015-8-4-355-361>
8. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113 (9): 1271–1276. <https://doi.org/10.1172/jci20945>
9. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352 (10): 1011–1023. <https://doi.org/10.1056/Nejmra041809>
10. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306 (5704): 2090–2093. <https://doi.org/10.1126/science.1104742>
11. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290 (2): G199–G203. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00412.2005>
12. Орешко Л. С., Соловьева Е. А. Анемические проявления при синдроме мальабсорбции и их коррекция. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2016; 1–2: 2–5.
Oreshko L. S., Solovyeva E. A. Anemic manifestations in malabsorption syndrome and their correction. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2016; 1–2: 2–5 (In Russ.). URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_28963584_13551003.pdf

13. Орешко Л. С., Бакулин И. Г., Авалуева Е. Б. и соавт. Современное представление о целиакии взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; (4): 84–95.
Orshko L. S., Bakulin I. G., Avalueva E. B. et al. Modern understanding of adult celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; (4): 84–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-84-95>
14. Lázár-Molnár E, Snyder M. The Role of Human Leukocyte Antigen in Celiac Disease Diagnostics. *Clin Lab Med*. 2018; 38 (4): 655–668. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2018.07.007>
15. Lejeune T, Meyer C, Abadie V. B Lymphocytes Contribute to Celiac Disease Pathogenesis. *Gastroenterology*. 2021; 160 (7): 2608–2610. e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.063>
16. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1): 43–52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
17. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*. 2017; 318 (7): 647–656. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9730>
18. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12 (10): 561–571. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.131>
19. Martín-Masot R, Nestares MT, Díaz-Castro J, et al. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2019; 11 (11): 2557. Published 2019 Oct 23. <https://doi.org/10.3390/nu11112557>
20. Repo M, Lindfors K, Mäki M, et al. Anemia and Iron Deficiency in Children with Potential Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64 (1): 56–62. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001234>
21. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (31): 9233–9238. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9233>
22. Wiersma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013; 5 (10): 3975–3992. Published 2013 Sep 30. <https://doi.org/10.3390/nu5103975>
23. Berry N, Basha J, Varma N, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGH Open*. 2018; 2 (5): 196–200. Published 2018 Aug 2. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12073>
24. Орешко Л. С. Исторические и клинические аспекты целиакии. СПб, 2011; 108 с.
Orshko L. S. Historical and clinical aspects of celiac disease. SPb, 2011; 108 p. (in Russ.)
25. Seidita A, Mansueto P, Compagnoni S, et al. Anemia in Celiac Disease: Prevalence, Associated Clinical and Laboratory Features, and Persistence after Gluten-Free Diet. *J Pers Med*. 2022; 12 (10): 1582. Published 2022 Sep 26. <https://doi.org/10.3390/jpm12101582>
26. Mullarky IK, Szaba FM, Kummer LW, et al. Gamma interferon suppresses erythropoiesis via interleukin-15. *Infect Immun*. 2007; 75 (5): 2630–2633. <https://doi.org/10.1128/IAI.01836-06>
27. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003; 101 (10): 4148–4154. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2459>
28. Stefanelli G, Viscido A, Longo S, Magistroni M, Latella G. Persistent Iron Deficiency Anemia in Patients with Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2176. Published 2020 Jul 22. <https://doi.org/10.3390/nu12082176>
29. 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): 1785–1791. <https://doi.org/10.3324/haematol.13255>
30. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Corazza GR. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol*. 2018; 182 (3): 319–329. <https://doi.org/10.1111/bjh.15254>
31. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014; 63 (8): 1210–1228. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306578>
32. 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): 132–137. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03463.x>
33. Sharma M, Singh P, Agnihotri A, et al. Celiac disease: a disease with varied manifestations in adults and adolescents. *J Dig Dis*. 2013; 14 (10): 518–525. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12078>
34. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; 307 (4): G397–G409. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00348.2013>
35. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007; 109 (2): 412–421. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104>
36. Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int*. 2017; 21 Suppl 1(Suppl 1): S6–S20. <https://doi.org/10.1111/hdi.12542>
37. Rondanelli M, Faliva MA, Gasparri C, et al. Micronutrients Dietary Supplementation Advices for Celiac Patients on Long-Term Gluten-Free Diet with Good Compliance: A Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (7): 337. Published 2019 Jul 3. <https://doi.org/10.3390/medicina55070337>
38. García-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26 (2): 163–173. <https://doi.org/10.1177/0885433611399773>
39. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11 (4): 97. Published 2018 Oct 4. <https://doi.org/10.3390/ph11040097>
40. Bastida G, Herrera-de Guise C, Algaba A, et al. Sucrosomial Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease Patients Refractory to Oral Iron Treatment. *Nutrients*. 2021; 13 (6): 1770. Published 2021 May 22. <https://doi.org/10.3390/nu13061770>

Статья поступила / Received 19.09.23
Получена после рецензирования / Revised 10.10.23
Принята в печать / Accepted 10.10.23

Сведения об авторах

Орешко Людмила Саварбековна, д.м.н., проф., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: oreshkol@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2726-9996

Леденцова Светлана Сергеевна, врач-дерматолог консультативно-диагностического центра². ORCID: 0000-0001-9897-5989

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. ORCID: 0000-0001-5623-4226

Саликова Светлана Петровна, д.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. ORCID: 0000-0003-4839-9578

Иванюк Елена Сергеевна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. ORCID: 0000-0002-2785-6699

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Орешко Людмила Саварбековна.
E-mail: oreshkol@yandex.ru

About authors

Oreshko Lyudmila S., DM Sci (habil.), professor, associate professor at 2nd Dept (Therapy for Advanced Training of Physicians)¹. E-mail: oreshkol@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2726-9996

Ledentsova Svetlana S., dermatologist of Consultative and Diagnostic Centre². ORCID: 0000-0001-9897-5989

Seliverstov Pavel V., PhD Med, associate professor at 2nd Dept (Therapy for Advanced Training of Physicians)¹. ORCID: 0000-0001-5623-4226

Salikova Svetlana P., DM Sci (habil.), associate professor at 2nd Dept (Therapy for Advanced Training of Physicians)¹. ORCID: 0000-0003-4839-9578

Ivanyuk Elena S., PhD Med, gastroenterologist, associate professor at 2nd Dept (Therapy for Advanced Training of Physicians)¹. ORCID: 0000-0002-2785-6699

¹Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Oreshko Lyudmila S. E-mail: oreshkol@yandex.ru

Для цитирования: Орешко Л. С., Леденцова С. С., Селиверстов П. В., Саликова С. П., Иванюк Е. С. Патопфизиология анемического синдрома при целиакии и его терапевтическое лечение. Медицинский алфавит. 2023; (28): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-28-13-18>

For citation: Oreshko L. S., Ledentsova S. S., Seliverstov P. V., Salikova S. P., Ivanyuk E. S. Pathophysiology of anemic syndrome in celiac disease and its therapeutic treatment. *Medical alphabet*. 2023; (28): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-28-13-18>

