DOI: 10.56871/5319.2022.71.35.003
УДК 616.34-008.1-044.332+616-03+612.017.1+664.236+616.155.194.8

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАНИФЕСТАЦИИ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

© Александр Николаевич Богданов[1], Сергей Владимирович Волошин[2], Татьяна Германовна Кулибаба[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9
[2] НИИ гематологии и трансфузиологии. 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Контактное лицо: Александр Николаевич Богданов — д.м.н., профессор кафедры последипломного медицинского образования. E-mail: anbmapo2008@yandex.ru ORCID: 0000-003-1964-3690

Поступила: 10.01.2022 ***Одобрена: 01.02.2022*** ***Принята к печати: 01.03.2022***

РЕЗЮМЕ. Целиакия во многих случаях характеризуется внекишечными проявлениями, из которых наиболее часто встречаются гематологические манифестации. В обзоре представлен анализ литературы о частоте и диагностике у больных целиакией анемий вследствие дефицита железа, витамина B_{12} и фолиевой кислоты, тромботических и геморрагических осложнений, дефицита иммуноглобулина А, лимфом и другой гематологической патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: целиакия; гематологические манифестации; дефицит железа; геморрагические и тромботические осложнения; дефицит иммуноглобулина А; лимфомы.

HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS IN CELIAC DISEASE

© Alexander N. Bogdanov[1], Sergey V. Voloshin[2], Tatiana G. Kulibaba[1]

[1] Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9
[2] Research Institute of Hematology and Transfusiology. 191024, Saint-Petersburg, st. 2nd Soviet, 16

Contact information: Alexander N. Bogdanov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Postgraduate Medical Education. E-mail: anbmapo2008@yandex.ru ORCID: 0000-003-1964-3690

Received: 10.01.2022 ***Revised: 01.02.2022*** ***Accepted: 01.03.2022***

SUMMARY. Celiac disease in many cases characterized as extraintestinal manifestations, of which most often hematological manifestation occur. The review presents an analysis of literature about frequency and diagnosis in celiac patient's anemias due to iron deficiency, vitamin B_{12} and folate deficiency, thrombotic and hemorrhagic complications, immunoglobulin A deficiency, lymphomas and other hematological pathology.

KEY WORDS: celiac disease; hematological manifestation; iron deficiency; thrombotic and hemorrhagic complications; immunoglobulin A deficiency; lymphomas.

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия — аутоиммунное заболевание, которое характеризуется специфическим серологическим и гистологическим профилем и обусловлено употреблением в пищу глютена у генетически предрасположенных лиц (носителей гаплотипа DQ2/DQ8), что приводит к зависимому от глютена воспалению тонкой кишки, проявляющемуся атрофией ворсинок и гиперплазией крипт [1]. Частота заболевания в популяции составляет около 1%, наибольшая распространенность наблюдается в Северной Европе [2].

Типичная клиническая картина с синдромом мальабсорбции обычно встречается у детей, у взрослых пациентов нередко преобладают внекишечные проявления, прежде всего — изменения системы крови, которые могут быть единственным проявлением за-

болевания [3]. Обычно развиваются анемии вследствие дефицита железа, но возможны и другие гематологические манифестации целиакии: B_{12}-дефицитная, фолиеводефицитная и апластическая анемии, тромбоцитоз, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения, геморрагические и тромботические осложнения, гипоспленизм, дефицит иммуноглобулина А, лимфомы [4–6].

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА

Дефицит железа (ДЖ) имеется более чем у двух миллиардов человек и даже при отсутствии анемии негативно влияет на здоровье, качество жизни, заболеваемость и летальность [7]. При наличии анемии ДЖ может проявляться железодефицитной анемией (ЖДА), анемией хронических заболеваний (АХВЗ) и их сочетанием [8].

Данные о частоте ЖДА у больных целиакией варьируют от 2,3 до 82% в зависимости от методов диагностики (серологические тесты или биопсия тонкой кишки), наличия симптомов анемии, поражения желудочно-кишечного тракта и географического региона [6, 9]. По данным метаанализа, в котором были проанализированы результаты 18 исследований 2998 пациентов из 6 стран, частота целиакии, подтвержденной биопсией, у больных ЖДА составила 3,2%, причем в 8 исследованиях целиакия выявлялась у 5,5% пациентов с ЖДА [10]. Частота целиакии при ДЖ без анемии также выше, чем в популяции [11].

Причины ДЖ при целиакии: 1) мальабсорбция железа; 2) инфекция *Helicobacter pylori*; 3) хроническое воспаление; 4) кровопотери [6].

Основным местом всасывания железа является двенадцатиперстная кишка, поэтому при целиакии, особенно с поражением двенадцатиперстной кишки, развивается мальабсорбция железа [12, 13]. Тяжесть мальабсорбции железа в значительной степени связана со степенью атрофии ворсинок тонкой кишки. Это подтверждается тем, что при ультракороткой целиакии, ограниченной луковицей двенадцатиперстной кишки, концентрация ферритина выше, чем при распространенной целиакии [14, 15]. В любом случае, при тяжелой целиакии концентрация гемоглобина и ферритина достоверно ниже, чем при более легкой форме заболевания [16].

Вероятная роль *Helicobacter pylori* в гомеостазе запасов железа обусловливает взаимосвязь этой инфекции с развитием ЖДА [17] и влияние эрадикационной терапии на увеличение концентрации гемоглобина и улучшение показателей феррокинетики [18]. Необходимо отметить, что мнение о влиянии инфицирования *Helicobacter pylori* на развитие ЖДА и положительной роли эрадикации инфекции разделяют не все авторы [19, 20].

Системное воспаление с повышением уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови редко возникает при целиакии, однако глиадин может способствовать активации мононуклеаров слизистой оболочки *lamina propria* кишечника с последующей локальной гиперпродукцией цитокинов, повышением концентрации ферритина и увеличением СОЭ [21].

Кровопотеря вследствие воспаления и эрозий слизистой оболочки кишечника приводит к развитию ЖДА [13]. Особенно характерно это при отсутствии ответа на безглютеновую диету (рефрактерная целиакия) или в сочетании целиакии с воспалительным заболеванием кишечника [22, 23].

Диагностика ДЖ. Клинические симптомы ЖДА и АХВЗ обычно неспецифичны, поэтому основой диагностики ДЖ и дифференциальной диагностики ЖДА и АХВЗ являются лабораторные исследования, прежде всего — исследования феррокинетики. Снижение уровня ферритина <30 нг/мл свидетельствует об абсолютном дефиците железа (т.е. ЖДА) независимо от других параметров феррокинетики [24, 25]. При концентрации ферритина от 30 до 100 нг/мл в сочетании со снижением сатурации трансферрина <20% и/или концентрацией СРБ >5 мг/л также диагностируется ЖДА, при уровне ферритина >100 нг/мл в сочетании с сатурацией трансферрина <20% и/или СРБ >5 мг/мл — АХВЗ [24, 25].

Вопросы диагностики сочетания ЖДА и АХВЗ не решены. Концентрация растворимого рецептора трансферрина не зависит от белков острой фазы и имеет высокую чувствительность при ЖДА [26]. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХВЗ предложен ферритиновый индекс: отношение растворимого рецептора трансферрина к десятичному логарифму ферритина. При ферритиновом индексе ниже 1 диагностируется АХВЗ, более 2 — сочетание ЖДА и АХВЗ [8]. Определение растворимого рецептора трансферрина и ферритинового индекса не стандартизировано, поэтому эти показатели оцениваются индивидуально в зависимости от используемого метода [27].

При исследовании корреляции уровня ферритина и железа в костном мозге установлено, что при дефиците железа в костном мозге концентрация ферритина обычно ≤200 нг/мл [28]. Таким образом, препараты железа при ДЖ показаны при уровне ферритина ≤200 нг/мл [29].

Лечение ДЖ при целиакии. Безглютеновая диета обычно приводит к исчезновению клинических и серологических признаков заболевания, восстановлению нормальной гистологической картины слизистой оболочки кишечника и купированию осложнений, в том числе анемии, обусловленной не только ДЖ, но и дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты [13]. У части больных анемия сохраняется, что может быть обусловлено недостаточной приверженностью к безглютеновой диете и рефрактерной целиакией, которая чаще возникает при распространенном поражении тонкой кишки [30, 31]. Возможны и другие причины ДЖ, прежде всего, оккультные кровопотери, что требует проведения фиброгастродуоденоскопии, колоноскопии [30], в ряде случаев — капсульной эндоскопии [32].

При необходимости ферротерапии выбор препаратов железа (пероральное или парентеральное) определяется степенью анемии, тяжестью гистологической картины, наличием сопутствующего воспалительного заболевания кишечника, приверженностью к безглютеновой диете, переносимостью и эффективностью пероральных препаратов железа [6]. Препараты железа для приема внутрь показаны при концентрации гемоглобина >100 г/л, отсутствии отчетливых клинических симптомов анемии, выраженной атрофии ворсинок и снижении качества жизни пациентов; во всех других случаях показано назначение парентерального железа [6].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА B_{12} И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

При целиакии часто возникает дефицит витамина B_{12}, в том числе тяжелой степени, основной причиной которого является мальабсорбция в тонкой кишке [33], реже — снижение pH в желудке, уменьшение активности внутреннего фактора, потребление кобаламина из-за избыточного бактериального роста, дисфункция дистального отдела тонкой кишки [13]. Частота дефицита витамина B_{12} при целиакии варьирует от 8 до 41% [34, 35].

Всасывание фолиевой кислоты происходит в основном в тощей кишке, поэтому больные целиакией имеют повышенный риск развития дефицита фолиевой кислоты, частота которого может достигать 20–30% [36].

Дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты приводит к развитию макроцитарной гиперхромной анемии, нередко выявляется панцитопения. Основа диагностики B_{12}-дефицитной анемии — снижение концентрации кобаламина, при дефиците фолиевой кислоты выявляется снижение ее уровня в эритроцитах (концентрация в сыворотке менее значима), важным дополнительным диагностическим критерием при дефиците обоих микроэлементов является повышение концентрации гомоцистеина, при дефиците витамина B_{12} выявляется также повышение уровня метилмалоновой кислоты [13, 37]. Лечение дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты при целиакии проводится по общепринятым стандартам.

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Апластическая анемия (АА) при целиакии описана как у детей, так и у взрослых [38, 39]. Причиной может быть сходный патофизиологический механизм с участием аутореактивных Т-лимфоцитов [39]. Лабораторным признаком АА является панцитопения, в этом случае необходимо проведение трепанобиопсии костного мозга [13]. Имеются описания эффекта безглютеновой диеты и трансфузий компонентов крови при панцитопении у больных целиакией [40], но чаще при подтвержденном диагнозе АА эффективны общепринятые методы лечения: антитимоцитарный глобулин и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [39, 41].

ТРОМБОЦИТОЗ И ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Причинами тромбоцитоза при целиакии могут быть хроническое воспаление, дефицит железа и гипоспленизм [4]. Описан гипертромбоцитоз с повышением количества тромбоцитов свыше 1700×10^9/л у пациентки с целиакией и ЖДА с обратным развитием тромбоцитоза после нормализации концентрации гемоглобина и ферритина [42].

Тромбоцитопения у больных целиакией чаще встречается у детей и обычно имеет аутоиммунный патогенез [43]. Течение аутоиммунной тромбоцитопении может быть острым и хроническим, степень тромбоцитопении — крайне тяжелой (до $1–5\times10^9$/л), длительность — от 1 месяца до 4 лет [43]. Возможно сочетание тромбоцитопении с ке-

ратоконъюнктивитом и хориоидитом, что подтверждает аутоиммунную гипотезу [44, 45].

Тактика лечения при тромбоцитозе и тромбоцитопении у больных целиакией в связи с редкостью данных проявлений не разработана, описаны случаи нормализации количества тромбоцитов на безглютеновой диете [43].

ЛЕЙКОПЕНИЯ И НЕЙТРОПЕНИЯ

Лейкопения при целиакии встречается редко, прежде всего, у детей [46], может быть обусловлена дефицитом фолиевой кислоты или меди и в ряде случаев купируется при назначении безглютеновой диеты [4].

При анализе 1729 взрослых пациентов с целиакией в клинике Мэйо нейтропения была выявлена у 21 человека (1,2%), у 3 был агранулоцитоз (нейтрофилов $<0{,}5\times10^9$/л), сопровождавшийся рецидивирующими инфекциями и потребовавший назначения колониестимулирующих факторов в двух случаях, увеличение количества нейтрофилов при безглютеновой диете достигнуто лишь у 5 человек [47].

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Геморрагические и тромботические осложнения при целиакии возникают реже, чем анемия, но в ряде случаев влияют на прогноз заболевания.

Геморрагические осложнения могут развиваться, прежде всего, при целиачном кризе — редком и опасном для жизни осложнении целиакии, которое характеризуется диареей, дегидратацией, а также коагулопатией вследствие мальабсорбции витамина К в тонкой кишке [48] и нарушения активации К-зависимых факторов свертывания: II, VII, IX и X [49]. Лечение включает безглютеновую диету, коррекцию водно-электролитного баланса и внутривенное введение препаратов витамина К [48]. При целиакии возможны и другие геморрагические осложнения: подкожные кровоизлияния, кровотечения различной локализации (носовые, желудочно-кишечные, легочные, из мочевыводящих путей), а также легочный гемосидероз [50].

Целиакия может манифестировать тромбозами, чаще венозными (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, церебральный и интраабдоминальный тромбоз), артериальные тромбозы развиваются значительно реже [51, 52]. Вероятными патогенетическими механизмами тромботических осложнений являются гипергомоцистеинемия, дефицит антикоагулянтных протеинов С или S, высокие титры антифосфолипидных антител и врожденные аномалии тромбоцитов [53, 54].

ГИПОСПЛЕНИЗМ

Гипоспленизм — гипофункция селезенки различного генеза, которая сопровождается увеличением риска инфекционных осложнений [55]. Лабораторными признаками гипоспленизма являются обнаружение в эритроцитах телец Жолли, акантоцитов и мишевидных эритроцитов [4]. Гипоспленизм при целиакии повышает риск инфекционных осложнений, вызванных инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*) и пневмококком [4, 56], в связи с чем рекомендуется иммунизация против этих бактерий [57].

ДЕФИЦИТ ИММУНОГЛОБУЛИНА А

Селективный дефицит IgA — наиболее частый первичный иммунодефицит [58] и нередко ассоциируется с целиакией: у 2–3% больных выявляется дефицит IgA, у 8% пациентов с дефицитом IgA имеется целиакия [4]. Это может затруднить диагностику целиакии, поскольку ее основными серологическими маркерами являются аутоантитела класса IgA [59].

При дефиците IgA повышается риск развития инфекций дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, аллергических и аутоиммунных заболеваний, в том числе аутоиммунной гемолитической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, аутоиммунного тиреоидита [60]. Кроме того, увеличивается риск развития анафилактических трансфузионных реакций, которые могут быть опасными для жизни, особенно при наличии у больного антител к IgA [61].

ЛИМФОМЫ

Отсроченная диагностика целиакии повышает риск злокачественных опухолей, особенно Т-клеточных неходжкинских лимфом кишечника, вероятность развития которых в 6–9 раз выше, чем в общей популяции [62].

Лимфоме кишечника обычно предшествует рефрактерная целиакия (РЦ), на долю которой приходится 1–1,5% случаев целиакии [1].

При этом РЦ 2-го типа, характеризующаяся клональной пролиферацией в интраэпителиальных лимфоцитах поверхностных $CD3^-$ и цитоплазматических $CD3^+$ и моноклональной реарранжировкой гамма-цепи Т-клеточных рецепторов, трансформируется в лимфому в 33–52% случаев в течение 5 лет после диагностики целиакии, РЦ 1-го типа (с нормальным иммунофенотипом $CD3^+CD8^+$) — в 14% [63].

Лечение включает химиотерапию (высокие дозы ифосфамида, эпирубицина и этопозида) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток [1]. При повышенной экспрессии опухолевыми клетками CD30 (>80% случаев лимфом кишечника) возможно использование биологической терапии анти-CD30 антителами в сочетании с монометилауристатином (брентуксимаб ведотин) или полихимиотерапии (циклофосфамид, доксорубицин, преднизолон) с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток [63].

Установлено также, что рецептор NKp46, экспрессируемый лимфоцитами, может быть биомаркером и возможной терапевтической мишенью при гастроинтестинальных Т-клеточных лимфомах, т.е. РЦ 2-го типа и Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения системы крови при целиакии встречаются чаще других экстрагастральных проявлений и могут быть единственным симптомом заболевания. Чаще всего встречаются анемии, обусловленные дефицитом железа, поэтому необходимо проводить исследования феррокинетики при установленном диагнозе целиакии и скрининг на наличие целиакии при железодефицитной анемии неясного генеза или рефрактерности к пероральным препаратам железа. При целиакии возможно также развитие других гематологических манифестаций, из которых наибольшее клиническое значение имеют селективный дефицит иммуноглобулина А и Т-клеточные лимфомы тонкой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caio G., Volta U., Sapone A. et al. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med. 2019; 17: 142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z.
2. Singh P., Arora A., Strand T.A. et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 16: 823–36.
3. Catal F., Topal E., Ermistekin H. et al. The hematologic manifestations of pediatric celiac disease at the time of diagnosis and efficiency of gluten free diet. Turk. J. Med. Sci. 2015; 45: 663–7.
4. Halfdanarson T.R., Litzow M.R., Murray J.A. Hematologic manifestations of celiac disease. Blood. 2007; 109(2): 412–21.
5. Balaban D.V., Popp A., Radu F.I., Jinga M. Hematologic manifestations in celiac disease — a practical review. Medicina (Kaunas). 2019; 55(7): 373. DOI: 10.3390/medicina55070373.
6. Montoro-Huguet M.A., Santolaria-Piedrafita S., Cañamares-Orbis P., García-Erce J.A. Iron deficiency in celiac disease: prevalence, health impact, and clinical management. Nutrients. 2021; 13(10): 34–7. DOI: 10.3390/nu13103437.
7. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Ann N Y Acad Sci. 2019; 1450(1): 15–31.
8. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. Wien Med Wochenschr. 2016; 166(13): 411–23.
9. Talarico V., Giancotti L., Mazza G.A. et al. Iron deficiency anemia in celiac disease. Nutrients. 2021; 13(5): 1695. DOI: 10.3390/nu13051695.
10. Mahadev S., Laszkowska M., Sundström J. et al. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia – a systematic review with meta-analysis. Gastroenterology. 2018; 155(2): 374–82.
11. Abdalla A., Saifullah S.M., Osman M. et al. Prevalence of occult celiac disease in females with iron deficiency in the United States: An NHANES analysis. J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect. 2017; 14: 347–50.
12. Freeman H.J. Iron deficiency anemia in celiac disease. World J Gastroenterol. 2015; 21(31): 9233–8.
13. Martín-Masot R., Nestares M.T., Diaz-Castro J. et al. Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: a comprehensive review. Nutrients. 2019; 11: 2557. DOI: 10.3390/nu11112557.
14. Balaban D.V., Popp A., Beata A. et al. Diagnostic accuracy of red blood cell distribution width-to-lymphocyte ratio for celiac disease. Rev. Romana Med. Lab. 2018; 26: 45–50.
15. Mooney P.D., Kurien M., Evans K.E. et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. Gastroenterology. 2016; 150: 1125–34.
16. 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: 196–200.
17. Santambrogio E., Orsucci L. *Helicobacter pylori* and hematological disorders. Minerva Gastroenterol. Dietol. 2019; 65: 204–13.
18. Sapmaz F., Başyiğit S., Kalkan İ.H. et al. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on serum hepcidin-25 level and iron parameters in patients with iron

deficiency anemia. Wien KlinWochenschr. 2016; 128: 335–40.
19. Tseng D.S., Li D., Cholleti S.M. et al. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. Perm J. 2019; 23: 18–195. DOI: 10.7812/TPP/18-195.
20. John J., Baltodano J.D., Mehta N. et al. Unexplained iron deficiency anemia: does *Helicobacter pylori* have a role to play? Gastroenterol Rep (Oxf). 2018; 6(3): 215–20. DOI: 10.1093/gastro/goy001.
21. Harper J., Holleran S., Ramakrishnan R. et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. Am. J. Hematol. 2007; 82: 996–1000.
22. Eigner W., Bashir K., Primas C. et al. Dynamics of occurrence of refractory coeliac disease and associated complications over 25 years. Aliment. Pharmacol. Ther. 2017; 45: 364–72.
23. Pinto-Sanchez M.I., Seiler C.L., Santesso N. et al. Association between inflammatory bowel diseases and celiac disease: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2020; 159: 884–903.
24. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am. J. Hematol. 2017; 92: 1068–78.
25. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial iron: a new generation iron for improving oral supplementation. Pharmaceuticals. 2018; 11(4): 97. DOI: 10.3390/ph11040097.
26. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. Am J Clin Pathol. 2012; 138: 642–9.
27. Ginzburg Y.Z. New diagnostic tools for delineating iron status. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 2019: 327–36. DOI: 10.1182/hematology.2019000035.
28. Garcia-Casal M.N., Pasricha S-R., Martinez R.X. et al. Are current serum and plasma ferritin cut-offs for iron deficiency and overload accurate and reflecting iron status? A systematic review. Arch Med Res. 2018; 49(6): 405–17.
29. Fertrin K.Y. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020; 2020(1): 478–86.
30. Stefanelli G., Viscido A., Longo S. et al. Persistent iron deficiency anemia in patients with celiac disease despite a gluten-free diet. Nutrients. 2020; 12(8): 2176. DOI: 10.3390/nu12082176.
31. Branchi F., Locatelli M., Tomba C. et al. Enteroscopy and radiology for the management of celiac disease complications: time for a pragmatic roadmap. Dig. Liver Dis. 2016; 48: 578–86.
32. Chetcuti Zammit S., Sanders D.S., Sidhu R. Capsule endoscopy for patients with coeliac disease. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 12: 779–90.
33. Socha D.S., DeSouza S.I., Flagg A. et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020; 87(3): 153–64.
34. García-Manzanares Á., Lucendo A.J. Review: Nutritional and dietary aspects of celiac disease. Nutr.Clin. Pract. 2011; 26: 163–73.
35. Dahele A., Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. Am J Gastroenterol. 2001; 96(3): 745–50.
36. Wierdsma N., van Bokhorst, van der Schueren M. et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. Nutrients. 2013; 5: 3975–92.
37. Klee G.G. Cobalamin and folate evaluation: Measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B (12) and folate. Clin. Chem. 2000; 46: 1277–83.
38. Irfan O., Mahmood S., Nand H., Billoo G. Celiac disease associated with aplastic anemia in a 6-year-old girl: A case report and review of the literature. J. Med. Case Rep. 2018; 12: 16. DOI: 10.1186/s13256-017-1527-5.
39. Grey-Davies E., Hows J.M., Marsh J.C. Aplastic anaemia in association with coeliac disease: A series of three cases. Br. J. Haematol. 2008; 143: 258–60.
40. Basu A., Ray Y., Bowmik P. et al. Rare association of coeliac disease with aplastic anaemia: report of a case from India. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014; 30 (Suppl 1): 208–11.
41. Salmeron G., Patey N., De Latour R.P. et al. Coeliac disease and aplastic anaemia: A specific entity? Br. J. Haematol. 2009; 146: 122–4.
42. Voig 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. DOI: 10.1186/1752-1947-2-96.
43. Sarbay H., Kocamaz H., Akin M., Ozhan B. Investigation of celiac disease followed by immune thrombocytopenic purpura diagnosis in patients and comparison with literature. North Clin Istanb. 2017; 4(2): 160–4.
44. Eliakim R., Heyman S., Kornberg A. Celiac disease and keratoconjunctivitis: occurrence with thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med. 1982; 142: 1037.
45. Mulder C.J., Pena A.S., Jansen J., Oosterhuis J.A. Celiac disease and geographic (serpiginous) choroidopathy with occurrence of thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med. 1983; 143: 842.
46. Fisgin T., Yarali N., Duru F. et al. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. Acta Haematol. 2004; 111: 211–4.
47. Litzow M.R., Go R.S., Vijayvargiya P. et al. Incidence and outcomes of neutropenia in patients with celiac disease — a consecutive analysis of 1729 patients. Blood. 2015; 126(3): 1013.

48. Gonzalez J.J., Elgamal M., Mishra S. et al. Severe coagulopathy as a rare feature of celiac crisis in a patient previously diagnosed with celiac disease. Am J Case Rep. 2019; 20: 290–3.
49. Chen C.S., Cumbler E.U., Triebling A.T. Coagulopathy due to celiac disease presenting as intramuscular hemorrhage. J Gen Intern Med. 2007; 22(11):1608–12.
50. Dima A., Jurcut C., Manolache A. et al. Hemorrhagic events in adult celiac disease patients. Case report and review of the literature. J. Gastrointestin. Liver Dis. 2018; 27: 93–9.
51. Baydoun A., Maakaron J.E., Halawi H. et al. Hematological manifestations of celiac disease. Scand. J. Gastroenterol. 2012; 47: 1401–11.
52. Ciaccio E.J., Lewis S.K., Biviano A. et al. Cardiovascular involvement in celiac disease. World J. Cardiol. 2017; 9: 652–66.
53. Lerner A., Blank M. Hypercoagulability in celiac disease — An update. Autoimmun. Rev. 2014; 13: 1138–41.
54. Laine O., Pitkanen K., Lindfors K. et al. Elevated serum antiphospholipid antibodies in adults with celiac disease. Dig. Liver Dis. 2018; 50: 457–61.
55. Di Sabatino A., Brunett L., Maffè G.C. et al. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? World J Gastroenterol. 2013; 19(15): 2313–8.
56. Thomas H.J., Wotton C.J., Yeates D. et al. Pneumococcal infection in patients with coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008; 20: 624–8.
57. Canova C., Ludvigsson J., Baldo V.et al. Risk of bacterial pneumonia and pneumococcal infection in youths with celiac disease — A population-based study. Dig. Liver Dis. 2019. DOI: 10.1016/j.dld.2019.02.010.
58. Swain S., Selmi C., M. Gershwin E., Teuber S.S. The clinical implications of selective IgA deficiency. J Transl Autoimmun. 2019; 2: 100025. DOI: 10.1016/j.jtauto.2019.100025.
59. Lebwohl B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. The Lancet. 2018; 391(10115): 70–81.
60. Yazdani R., Azizi G., Abolhassani H., Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. Scandinavian Journal of Immunology. 2017; 85(1): 3–12. DOI: 10.1111/sji.12499.
61. Vassallo R.R. Review: IgA anaphylactic transfusion reactions, part I: laboratory diagnosis, incidence, and supply of IgA-deficient products. Immunohematol. 2004; 20: 226–33.
62. Silano M., Volta U., Mecchia A.M. et al. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. BMC Gastroenterol. 2007; 7: 8. DOI: 10.1186/1471-230X-7-8.
63. Malamut G., Cellier C. Complications of coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015; 29: 451–8. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.005.
64. Cheminant M., Bruneau J., Malamut G. et al. NKp46 is a diagnostic biomarker and may be a therapeutic target in gastrointestinal T-cell lymphoproliferative diseases: a CELAC study. Gut. 2018; 68(8): 1396–1405.

REFERENCES

1. Caio G., Volta U., Sapone A. et al. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med. 2019; 17: 142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z.
2. Singh P., Arora A., Strand T.A. et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 16: 823–36.
3. Catal F., Topal E., Ermistekin H. et al. The hematologic manifestations of pediatric celiac disease at the time of diagnosis and efficiency of gluten free diet. Turk. J. Med. Sci. 2015; 45: 663–7.
4. Halfdanarson T.R., Litzow M.R., Murray J.A. Hematologic manifestations of celiac disease. Blood. 2007; 109(2): 412–21.
5. Balaban D.V., Popp A., Radu F.I., Jinga M. Hematologic manifestations in celiac disease — a practical review. Medicina (Kaunas). 2019; 55(7): 373. DOI: 10.3390/medicina 55070373.
6. Montoro-Huguet M.A., Santolaria-Piedrafita S., Cañamares-Orbis P., García-Erce J.A. Iron deficiency in celiac disease: prevalence, health impact, and clinical management. Nutrients. 2021; 13(10): 34–7. DOI: 10.3390/nu13103437.
7. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Ann N Y Acad Sci. 2019; 1450(1): 15–31.
8. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. Wien Med Wochenschr. 2016; 166(13): 411–23.
9. Talarico V., Giancotti L., Mazza G.A. et al. Iron deficiency anemia in celiac disease. Nutrients. 2021; 13(5): 1695. DOI: 10.3390/nu13051695.
10. Mahadev S., Laszkowska M., Sundström J. et al. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia — a systematic review with meta-analysis. Gastroenterology. 2018; 155(2): 374–82.
11. Abdalla A., Saifullah S.M., Osman M. et al. Prevalence of occult celiac disease in females with iron deficiency in the United States: An NHANES analysis. J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect. 2017; 14: 347–50.
12. Freeman H.J. Iron deficiency anemia in celiac disease. World J Gastroenterol. 2015; 21(31): 9233–8.
13. Martín-Masot R., Nestares M.T., Diaz-Castro J. et al. Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: a comprehensive review. Nutrients. 2019; 11: 2557. DOI: 10.3390/nu11112557.
14. Balaban D.V., Popp A., Beata A. et al. Diagnostic accuracy of red blood cell distribution width-to-lymphocyte ratio for celiac disease. Rev. Romana Med. Lab. 2018; 26: 45–50.

15. Mooney P.D., Kurien M., Evans K.E. et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. Gastroenterology. 2016; 150: 1125–34.
16. 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: 196–200.
17. Santambrogio E., Orsucci L. *Helicobacter pylori* and hematological disorders. Minerva Gastroenterol. Dietol. 2019; 65: 204–13.
18. Sapmaz F., Başyiğit S., Kalkan İ.H. et al. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on serum hepcidin-25 level and iron parameters in patients with iron deficiency anemia. Wien KlinWochenschr. 2016; 128: 335–40.
19. Tseng D.S., Li D., Cholleti S.M. et al. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. Perm J. 2019; 23: 18–195. DOI: 10.7812/TPP/18-195.
20. John J., Baltodano J.D., Mehta N. et al. Unexplained iron deficiency anemia: does *Helicobacter pylori* have a role to play? Gastroenterol Rep (Oxf). 2018; 6(3): 215–20. DOI: 10.1093/gastro/goy001.
21. Harper J., Holleran S., Ramakrishnan R. et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. Am. J. Hematol. 2007; 82: 996–1000.
22. Eigner W., Bashir K., Primas C. et al. Dynamics of occurrence of refractory coeliac disease and associated complications over 25 years. Aliment. Pharmacol. Ther. 2017; 45: 364–72.
23. Pinto-Sanchez M.I., Seiler C.L., Santesso N. et al. Association between inflammatory bowel diseases and celiac disease: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2020; 159: 884–903.
24. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am. J. Hematol. 2017; 92: 1068–78.
25. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial iron: a new generation iron for improving oral supplementation. Pharmaceuticals. 2018; 11(4): 97. DOI: 10.3390/ph11040097.
26. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. Am J Clin Pathol. 2012; 138: 642–9.
27. Ginzburg Y.Z. New diagnostic tools for delineating iron status. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 2019: 327–36. DOI: 10.1182/hematology.2019000035.
28. Garcia-Casal M.N., Pasricha S-R., Martinez R.X. et al. Are current serum and plasma ferritin cut-offs for iron deficiency and overload accurate and reflecting iron status? A systematic review. Arch Med Res. 2018; 49(6): 405–17.
29. Fertrin K.Y. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020; 2020(1): 478–86.
30. Stefanelli G., Viscido A., Longo S. et al. Persistent iron deficiency anemia in patients with celiac disease despite a gluten-free diet. Nutrients. 2020; 12(8): 2176. DOI: 10.3390/nu12082176.
31. Branchi F., Locatelli M., Tomba C. et al. Enteroscopy and radiology for the management of celiac disease complications: time for a pragmatic roadmap. Dig. Liver Dis. 2016; 48: 578–86.
32. Chetcuti Zammit S., Sanders D.S., Sidhu R. Capsule endoscopy for patients with coeliac disease. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 12: 779–90.
33. Socha D.S., DeSouza S.I., Flagg A. et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020; 87(3): 153–64.
34. García-Manzanares Á., Lucendo A.J. Review: Nutritional and dietary aspects of celiac disease. Nutr.Clin. Pract. 2011; 26: 163–73.
35. Dahele A., Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. Am J Gastroenterol. 2001; 96(3): 745–50.
36. Wierdsma N., van Bokhorst, van der Schueren M. et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. Nutrients. 2013; 5: 3975–92.
37. Klee G.G. Cobalamin and folate evaluation: Measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B (12) and folate. Clin. Chem. 2000; 46: 1277–83.
38. Irfan O., Mahmood S., Nand H., Billoo G. Celiac disease associated with aplastic anemia in a 6-year-old girl: A case report and review of the literature. J. Med. Case Rep. 2018; 12: 16. DOI: 10.1186/s13256-017-1527-5.
39. Grey-Davies E., Hows J.M., Marsh J.C. Aplastic anaemia in association with coeliac disease: A series of three cases. Br. J. Haematol. 2008; 143: 258–60.
40. Basu A., Ray Y., Bowmik P. et al. Rare association of coeliac disease with aplastic anaemia: report of a case from India. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014; 30 (Suppl 1): 208–11.
41. Salmeron G., Patey N., De Latour R.P. et al. Coeliac disease and aplastic anaemia: A specific entity? Br. J. Haematol. 2009; 146: 122–4.
42. Voig 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. DOI: 10.1186/1752-1947-2-96.
43. Sarbay H., Kocamaz H., Akin M., Ozhan B. Investigation of celiac disease followed by immune thrombocytopenic purpura diagnosis in patients and comparison with literature. North Clin Istanb. 2017; 4(2): 160–4.
44. Eliakim R., Heyman S., Kornberg A. Celiac disease and keratoconjunctivitis: occurrence with thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med. 1982; 142: 1037.

45. Mulder C.J., Pena A.S., Jansen J., Oosterhuis J.A. Celiac disease and geographic (serpiginous) choroidopathy with occurrence of thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med. 1983; 143: 842.
46. Fisgin T., Yarali N., Duru F. et al. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. Acta Haematol. 2004; 111: 211–4.
47. Litzow M.R., Go R.S., Vijayvargiya P. et al. Incidence and outcomes of neutropenia in patients with celiac disease — a consecutive analysis of 1729 patients. Blood. 2015; 126(3): 1013.
48. Gonzalez J.J., Elgamal M., Mishra S. et al. Severe coagulopathy as a rare feature of celiac crisis in a patient previously diagnosed with celiac disease. Am J Case Rep. 2019; 20: 290–3.
49. Chen C.S., Cumbler E.U., Triebling A.T. Coagulopathy due to celiac disease presenting as intramuscular hemorrhage. J Gen Intern Med. 2007; 22(11):1608–12.
50. Dima A., Jurcut C., Manolache A. et al. Hemorrhagic events in adult celiac disease patients. Case report and review of the literature. J. Gastrointestin. Liver Dis. 2018; 27: 93–9.
51. Baydoun A., Maakaron J.E., Halawi H. et al. Hematological manifestations of celiac disease. Scand. J. Gastroenterol. 2012; 47: 1401–11.
52. Ciaccio E.J., Lewis S.K., Biviano A. et al. Cardiovascular involvement in celiac disease. World J. Cardiol. 2017; 9: 652–66.
53. Lerner A., Blank M. Hypercoagulability in celiac disease — An update. Autoimmun. Rev. 2014; 13: 1138–41.
54. Laine O., Pitkanen K., Lindfors K. et al. Elevated serum antiphospholipid antibodies in adults with celiac disease. Dig. Liver Dis. 2018; 50: 457–61.
55. Di Sabatino A., Brunett L., Maffè G.C. et al. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? World J Gastroenterol. 2013; 19(15): 2313–8.
56. Thomas H.J., Wotton C.J., Yeates D. et al. Pneumococcal infection in patients with coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008; 20: 624–8.
57. Canova C., Ludvigsson J., Baldo V. et al. Risk of bacterial pneumonia and pneumococcal infection in youths with celiac disease-A population-based study. Dig. Liver Dis. 2019. DOI: 10.1016/j.dld.2019.02.010.
58. Swain S., Selmi C., M. Gershwin E., Teuber S.S. The clinical implications of selective IgA deficiency. J Transl Autoimmun. 2019; 2: 100025. DOI: 10.1016/j.jtauto.2019.100025.
59. Lebwohl B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. The Lancet. 2018; 391(10115): 70–81.
60. Yazdani R., Azizi G., Abolhassani H., Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. Scandinavian Journal of Immunology. 2017; 85(1): 3–12. DOI: 10.1111/sji.12499.
61. Vassallo R.R. Review: IgA anaphylactic transfusion reactions, part I: laboratory diagnosis, incidence, and supply of IgA-deficient products. Immunohematol. 2004; 20: 226–33.
62. Silano M., Volta U., Mecchia A.M. et al. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. BMC Gastroenterol. 2007; 7: 8. DOI: 10.1186/1471-230X-7-8.
63. Malamut G., Cellier C. Complications of coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015; 29: 451–8. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.005.
64. Cheminant M., Bruneau J., Malamut G. et al. NKp46 is a diagnostic biomarker and may be a therapeutic target in gastrointestinal T-cell lymphoproliferative diseases: a CELAC study. Gut. 2018; 68(8): 1396–1405.