

1-е МЕСТО В КОНКУРСЕ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ В РАМКАХ XVIII НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» 2011 г.

РЕПРОДУКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН С ЦЕЛИАКИЕЙ: ВЛИЯНИЕ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Быкова С.В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Быкова С.В.

Люберцы, Октябрьский проспект, д.145

Тел.: +7 (495) 304 3078

E-mail: svetfox@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В исследование включено 132 женщины (средний возраст $38,5 \pm 1,17$ года) с ГЦ, наблюдавшихся в ЦНИ-ИГ в период с 2000 по 2010 год. Группу сравнения составили 105 женщин (средний возраст $38,7 \pm 1,6$ года) преимущественно с функциональной патологией кишечника (синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональный метеоризм, инертная толстая кишка). Учитывали сведения, касающиеся акушерско-гинекологического анамнеза, физикальные и лабораторные признаки синдрома нарушенного всасывания (СНВ), исследования антител к α -глиадину иммуноглобулинов (ИГ) класса А (АГА) и тканевой трансглутаминазе (АтТГ). Нарушения репродуктивной функции у женщин, страдающих целиакией, встречаются достоверно чаще, чем у женщин с функциональными заболеваниями кишечника. Одной из причин репродуктивных расстройств у больных ГЦ может быть нарушение всасывания необходимых нутриентов в тонкой кишке. Наличие репродуктивных расстройств должно рассматриваться как один из факторов риска целиакии, поэтому этим женщинам следует проводить скрининг на целиакию.

Ключевые слова: глютенчувствительная целиакия; бесплодие; невынашивание беременности; аменорея; антитела к тканевой трансглутаминазе; частота репродуктивных расстройств.

SUMMARY

The study included 132 women (average age 38.5 ± 1.17 years) with HC observed in the CSRIG from 2000 to 2010. Comparison group consisted of 105 women (average age 38.7 ± 1.6 years) mainly with functional bowel disorders (irritable bowel syndrome, functional constipation, functional meteorism, inert colon). Take into account the information relating to obstetric and gynecological history, Physical and laboratory signs of malabsorption syndrome (MS), studies of antibodies to α -gliadin immunoglobulin (IG), Class A (AHA) and tissue transglutaminase (AtTG). Reproductive disorders in women with celiac disease are significantly more frequently than in women with functional bowel disease. One of the causes of reproductive disorders in patients with HC might be malabsorption disorders of essential nutrients in the small intestine. The presence of reproductive disorders should be considered as a risk factor for celiac disease, so these women should be screened for celiac disease.

Keywords: celiac disease; infertility, miscarriage; amenorrhea; antibodies to tissue transglutaminase; the frequency of reproductive disorders.

Считается, что у женщин с недиагностированной целиакией чаще встречаются нарушения репродуктивной сферы. Первые научные исследования, посвященные этому, относятся к 1970 году [1]. Как показал анализ зарубежной литературы, за последние годы эта проблема исследовалась в различных направлениях. Однако причины развития бесплодия, привычного невынашивания беременности и других репродуктивных расстройств, наблюдающихся у больных целиакией, остаются невыясненными, а результаты исследований их частоты весьма противоречивы [2–19]. Распространенность ГЦ среди женщин с нарушениями репродуктивной функции в разных регионах мира также значительно отличается и находится в пределах от 1,67 до 8%. В нашей стране подобные исследования не проводились.

Цель исследования — установить частоту и характер нарушений репродуктивной функции у больных ГЦ в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 132 женщины с целиакией, наблюдавшихся в отделении патологии кишечника ЦНИИГ в период с 2000 по 2010 год. Возраст больных находился в пределах от 16 до 72 лет (средний возраст $38,5 \pm 1,17$ года).

В группу сравнения включили 105 женщин в возрасте от 17 до 74 лет (средний возраст $38,7 \pm 1,6$ года), находившихся на лечении в ЦНИИГ преимущественно с функциональной патологией кишечника (синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональный метеоризм, инертная толстая кишка).

В процессе обследования больных анализировали акушерско-гинекологический анамнез: особенности менструальной функции (возраст начала менструации, их регулярность, периоды аменореи), исходы беременностей (невынашивание беременности, количество родов), наличие гинекологических заболеваний.

При обследовании обращали внимание на физикальные и лабораторные признаки синдрома нарушенного всасывания (СНВ). Из 132 больных ГЦ у 75% обнаружен СНВ 2-й или 3-й степени тяжести, у 23,5% — СНВ 1-й степени тяжести и лишь у 1,5% (2 больных) симптомов мальабсорбции не было установлено.

Для серологической верификации ГЦ применяли иммуноферментный метод (ELISA) исследования антител к α -глиадину иммуноглобулинов (ИГ) класса А (АГА) и тканевой транскламиназе (АТТГ). Использовали коммерческие наборы (*Orgentec Diagnostics GmbH*). Диагностически значимым титром считали уровень антител, превышающий 10–12 МЕ/мл. Диагноз целиакии устанавливали на основании гистологического исследования 3–5 фрагментов слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), полученной из дистального отдела двенадцатиперстной

кишки во время эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

Статистическую обработку данных проводили согласно компьютерной программе *Statistica 6.0* с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для определения значимости различий между средними величинами применяли *t*-критерий Стьюдента. Для анализа качественных признаков использовали непараметрический критерий χ^2 . Различия считали достоверными при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ сведений, полученных из акушерско-гинекологического анамнеза (см. табл.), показал, что у больных ГЦ средний возраст начала менструаций составил $14,3 \pm 1,4$ года, а в группе сравнения — $13,0 \pm 1,3$ года ($p > 0,05$). Однако следует отметить, что в группе больных ГЦ почти у половины (43,9%) менструации начались в возрасте 15 лет и старше, а у 7,6% женщин — в возрасте 17 лет и старше. В группе сравнения начало мenses позже 15 лет отмечали лишь 13,3% женщин.

У 61,3% больных ГЦ менструальный цикл отличался нерегулярностью, тогда как у женщин с функциональной патологией кишечника подобные нарушения отмечены лишь у 13,3% ($p < 0,001$). Следует также обратить внимание, что у женщин с впервые выявленной ГЦ в 3 раза чаще, чем в группе сравнения, наблюдались длительные периоды аменореи: у 43,9 и у 11,4% соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, установленное нами статистически достоверное нарушение времени появления и регулярности менструального цикла у больных ГЦ указывает на формирование у них врожденных расстройств репродуктивной функции.

Кроме этого, у больных целиакией в 3 раза чаще, чем в группе сравнения, происходило самопроизвольное прерывание беременности: у 46,9 и 14,3% соответственно ($p < 0,01$). Но частота рождения мертвых детей оказалась примерно одинаковой: 2,3 и 1,9% соответственно ($p > 0,05$).

Следовательно, на основании полученных данных можно заключить, что репродуктивные расстройства у женщин с целиакией встречаются достоверно чаще, чем в группе сравнения, и частота их колеблется в пределах от 15 до 47%.

Одной из причин репродуктивных расстройств может быть дефицит нутриентов. Витаминная и минеральная недостаточность является важной акушерской и перинатальной проблемой, регистрируемой в России у 40–70% беременных женщин в зависимости от региона. Высокая потребность в витаминах и минералах в период беременности связана

ХАРАКТЕРИСТИКА АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА У БОЛЬНЫХ ГЦ
 И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

Основные характеристики	Группа сравнения (n = 105)	ГЦ (n = 132)
Регулярность менструальной функции	91 (86,7%)**	51 (38,6%)
Нерегулярность	14 (13,3%)*	81 (61,4%)
Возраст начала менструации (лет)	13,0 ± 1,38 *	14,38 ± 1,4
Периоды аменореи	12 (11,4%)**	39 (29,5%)
Бесплодие	10 (9,5%)*	20 (15%)
Выкидыши	15(14,3%)**	62 (47%)
Аборты	45 (42,86%)**	38 (28,8%)
Мертворождения	2 (1,9%)*	3 (2,3%)
Женщины родились недоношенными	6 (5,7%)*	8 (6%)

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; ** — $p < 0,01$.

с активизацией эндокринных желез, ускорением обмена веществ и повышением потерь витаминов и минералов с мочой. Кроме того, беременная женщина передает часть витаминов и минералов плоду для удовлетворения его потребностей. Во время лактации также значительно возрастает микро-нутриентная потребность.

С целью выяснения возможной связи нарушений репродуктивной функции с дефицитом нутриентов мы исследовали их частоту у больных ГЦ с различной степенью тяжести СНВ. Частота репродуктивных расстройств возрастала по мере нарастания степени тяжести СНВ. Это касалось нерегулярности менструального цикла. Так, у больных с СНВ 1-й степени нерегулярный цикл был у 48,4% (у 15 больных), с СНВ 2-й степени — у 57,9% (33 больных), с СНВ 3-й степени — у 73,8% (31 женщина). Сходные данные были получены и в отношении периодов аменореи: при СНВ 1-й степени аменорея наблюдалась у 38,7%, при СНВ 2-й степени — у 43,86%, при СНВ 3-й степени — у 47,6%. Самопроизвольное прерывание беременности чаще было выявлено у больных с СНВ 2-й и 3-й степени тяжести (42,1 и 54,8% соответственно). Мертворождения были зафиксированы только в группе женщин с СНВ 3-й степени. Однако при распределении больных с бесплодием подобная закономерность отсутствовала. Кроме того, у 2 больных ГЦ с отсутствием признаков мальабсорбции также отмечались нерегулярные menses. Поэтому, несмотря на малое число наблюдений, можно предполагать, что помимо дефицита нутриентов, обусловленного мальабсорбцией, существуют и другие причины репродуктивных расстройств у женщин, страдающих целиакией.

Наибольший научно-практический интерес представляет ответ на вопрос, в какой мере этиотропное лечение аглютеновой диетой (АГД) влияет на репродуктивные нарушения у женщин с ГЦ. Для этого мы провели анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза у больных ГЦ после начала соблюдения ими АГД. Нами установлено,

что у 43% женщин уже через 6–8 месяцев строгого следования диете исчезла аменорея и появились регулярные menses. Трех женщинам детородного возраста, строго соблюдавшим АГД и имевшим в анамнезе неоднократное самопроизвольное прерывание беременности, в течение года удалось забеременеть и родить здорового доношенного ребенка. В качестве примера приводим одно из наблюдений.

Большая Р. 1964 года рождения, (и/б № 4803) поступила в отделение патологии кишечника 11.09.2000 с жалобами на водянистый обильный стул 2 раза в сутки, урчание, вздутие и тяжесть в животе, тошноту, рвоту, съеденной пищей, отеки нижних конечностей, слабость, похудание на 15 кг за последний месяц, отсутствие менструаций в течение 2 месяцев. По данным акушерско-гинекологического анамнеза: менструации начались с 14 лет, установились через 4 месяца, отмечался нерегулярный цикл от 30 до 38 дней, а также периоды аменореи до 1–2 месяцев.

Анамнез заболевания: росла и развивалась соответственно возрасту. С 24 лет в анализах крови отмечалось снижение уровня гемоглобина, наблюдалась у гематолога по поводу железодефицитной анемии. Было 3 беременности, из них одна закончилась самопроизвольным выкидышем и две прерваны по медицинским показаниям из-за низких цифр гемоглобина. В возрасте 34 лет перенесла два эпизода длительной диареи с потерей массы тела, отеками нижних конечностей и гипопроотеинемией. После трансфузий белковых растворов и симптоматического лечения наступало улучшение, но анемия и гипопроотеинемия оставались. В возрасте 35 лет перенесла перелом шейки бедра, при обследовании выявлена генерализованная остеопорозная неясного генеза со снижением костной массы в позвоночнике на 55%. Вскоре вновь появились обильные поносы, отеки нижних конечностей, слабость, снижение веса тела. Дважды безуспешно лечилась в больнице по месту жительства с диагнозом «синдром мальабсорбции». Состояние больной ухудшалось. Нарастала

слабость, появилась незначительная желтушность кожных покровов, заметно увеличился в объеме живот, похудела на 15 кг. Поступила в ЦНИИГ.

Состояние средней степени тяжести. Какехсия (рост 163 см, вес 35,5 кг, ИМТ — 14). Кожа бледно-желтушного цвета, сухая, шелушащаяся, пеллагроидная пигментация на лице, грудной клетке, трещины в углах рта. Отеки стоп и голеней. Положительный симптом «мышечного валика». Над легкими перкуторно ясный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, систолический шум в проекции брюшного отдела аорты. Язык со слезными сосочками. Живот умеренно увеличен за счет метеоризма и незначительного асцита. Петли кишечника тестоватой консистенции, с трудом пальпируются, «шум плеска» вокруг пупка. Нижний край печени выступает из-под реберной дуги на 5 см, ровный, мягкий, безболезненный. Селезенка и почки не пальпируются.

Анализ крови: гемоглобин — 100 г/л, эритроциты — 3,6 млн, цветовой показатель — 0,83, лейкоциты — 5,6 тыс, СОЭ — 4 мм/ч, билирубин — 74 мкмоль/л (прямой билирубин — 51 мкмоль/л), АСТ — 71 ЕД/л, АЛТ — 75 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 474 ЕД/л, ГГТП — 293 ЕД/л, ИГ М — 125 мг%, ИГА — 280 мг%, ИГГ — 1650 мг%.

УЗИ: печень увеличена (толщина правой доли — 176 см), экзогенность равномерно повышена, селезенка, желчный пузырь и поджелудочная железа в пределах нормы, жидкость в брюшной полости.

Интестиноскопия: пищевод не изменен, кардия смыкается, складки желудка тонкие, слизистая оболочка бледная, прослеживаются кровеносные сосуды, привратник периодически смыкается, луковица правильной формы, складки поверхностные, тонкие, в нисходящем отделе отмечаются множественные подслизистые выбухания до 0,4 мм, просвет тонкой кишки широкий, складки редкие, поверхностные, слизистая оболочка истончена. Биопсия: 3 фрагмента. Заключение: атрофический гастрит, атрофический дуоденит, умеренная узловатая лимфоидная гиперплазия.

Гистологическое исследование (рис. 1 см. на цветной вклейке). Во всех фрагментах поверхность слизистой оболочки сглажена, ворсинок нет, крипты глубокие. Поверхностный эпителий уплощен, значительно инфильтрирован межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ). Бокаловидные энтероциты только в выстилке крипт. Собственная пластинка обильно диффузно инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками. Заключение: морфологическая картина соответствует целиакии.

Компьютерная томография органов брюшной полости. Печень увеличена в размерах, преимущественно за счет левой доли, контуры четкие, внутривенные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь увеличен, стенка утолщена до 0,5 см, контуры ровные, четкие. Селезенка не увеличена, гомогенной структуры. Поджелудочная железа, почки и надпочечники не изменены. Петли кишечника раздуты, в петлях тонкой кишки

определяется большое количество жидкости и газа. Заключение: гепатомегалия, жировая перестройка печени, застойный желчный пузырь, хронический холецистит.

Пункционная биопсия печени. Заключение: стеатогепатит.

Установлен диагноз: Глютенчувствительная целиакия, латентное течение, СНВ 3-й степени тяжести. Гипопротеинемические отеки, асцит. Железодефицитная анемия. Неалкогольный стеатогепатит.

Лечение: аглютенная диета, в/в инфузии растворов белка, электролитов, витаминов, глюкозы; метипред 24 мг/сут (10 дней) с постепенной отменой, ферментные препараты, адсорбенты, кишечные антисептики, пробиотики.

Состояние больной довольно быстро улучшалось: постепенно исчезли отеки и асцит, уменьшилась в размерах печень, прибавила в весе на 6 кг, исчезла анемия. Наступило выздоровление. При контрольной биопсии установлено почти полное восстановление высоты ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки (рис. 2 см. на цветной вклейке). Через год больная благополучно забеременела и родила здорового ребенка.

Данный пример демонстрирует нарушение репродуктивной функции у молодой женщины, страдавшей латентной формой целиакии с постепенным развитием тяжелого СНВ. Репродуктивные расстройства проявлялись поздним началом менструаций, нерегулярностью менструального цикла и прерыванием беременности. Причиной их являлись нарушения всасывания железа, белка, витаминов и других нутриентов. Установление правильного диагноза, строгое следование АГД привело к восстановлению структуры и функции тонкой кишки и выздоровлению с восстановлением трофологического статуса и репродуктивной функции, что и способствовало нормальному протеканию беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что у женщин, страдающих целиакией, достоверно чаще, чем у женщин с функциональной патологией кишечника, наблюдаются нерегулярные менструации, самопроизвольное прерывание беременности, периоды аменореи и бесплодие. Эти репродуктивные расстройства мы выявили соответственно у 61,4, 47, 29,5 и 15% больных ГЦ.

Полученные нами данные находятся в соответствии с исследованиями L.M. Kotze, выполненными в Бразилии. Автор обследовал 76 взрослых, страдавших целиакией, и 84 больных с СРК и установил, что

у больных ГЦ чаще наблюдаются периоды аменореи и спонтанные аборт. На этом основании он рекомендует проводить скрининг на целиакию среди женщин с репродуктивными расстройствами [20].

По нашим данным, у больных ГЦ несколько старше средний возраст начала менструации ($14,3 \pm 1,4$ года), чем в группе сравнения ($13,0 \pm 1,3$ года). J. Cosnes и соавт. также установили, что средний возраст менархе у больных целиакией несколько больше, чем у здоровых женщин, и составляет 13,6 и 12,7 года соответственно [21]. Сходные данные получили и другие исследователи [22; 23]. Однако некоторые ученые считают, что нелеченая ГЦ не приводит к задержке менархе, а этот показатель в основном зависит от возраста возникновения менархе у матери и не соотносится с возрастом диагностики целиакии [24].

K.S. Sher и J.F. Mayberry [23] проследили, что у женщин, страдающих целиакией, частота выкидышей достигает 15%, тогда как в контрольной группе этот показатель не превышает 6%. Эти данные подтверждаются и нашими исследованиями, согласно которым среди больных целиакией частота выкидышей составила 46,9%, в то время как в контрольной группе этот показатель был ниже — 14,3%. Этими же авторами у 80 пациенток с целиакией зарегистрировано рождение 7 мертворожденных детей, а у 70 женщин контрольной группы — лишь один мертворожденный. Среди наших больных достоверных различий в частоте мертворождений не было.

Обращает на себя внимание трехкратное увеличение частоты аменореи у обследованных нами больных ГЦ: у 39 и 11,4% больных соответственно. По материалам J. Rujner, эти различия были еще более значимы и составили 38,8 и 9,2%. Причину первичной аменореи M. Pradhan связывает с нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы вследствие мальабсорбции необходимых нутриентов и предлагает, так же как и другие исследователи, относить это расстройство к факторам риска ГЦ [25; 26].

Патогенез расстройств репродуктивной функции при ГЦ до сих пор неясен. Существуют несколько гипотез для их объяснения. Согласно одной из них, у больных нелеченой ГЦ в крови появляются антитела, направленные против гормонов или органов, отвечающих за функционирование репродуктивной системы [27; 28]. Такой механизм репродуктивных расстройств вполне возможен, поскольку при ГЦ наряду с антителами к глиадину появляются и аутоантитела, направленные против собственных антигенов, которые образуются в результате повреждения энтероцитов белками глютенa.

Другая гипотеза, выдвинутая G. Vona и соавт., заключается в селективном нарушении всасывания микронутриентов, необходимых для обеспечения метаболизма носителей белковых рецепторов половых гормонов [29]. Авторы также предполагают, что мальабсорбция при ГЦ приводит к дефициту железа, фолиевой кислоты, витамина К и других

факторов, необходимых для органогенеза. [30]. По мнению K. Rostami и соавт. [31], репродуктивные нарушения могут быть следствием эндокринных расстройств, обусловленных селективной мальабсорбцией нутриентов. Авторы придают большое значение ранней диагностике и лечению ГЦ, поскольку заметили связь между этими показателями. Такой же потенциальный механизм возникновения бесплодия при целиакии высказывают R. Pellicano и соавт. [32]. Авторы исследовали уровень пролактина у 48 женщин, больных ГЦ, и у 65 лиц контрольной группы. Уровень пролактина оказался выше у больных ГЦ и коррелировал со степенью выраженности атрофии СОТК и с уровнем антител к эндомизию. По мнению авторов, пролактин как гормон, влияющий на репродуктивную функцию и участвующий в иммунной регуляции, может служить маркером активности ГЦ.

Пока нет данных о влиянии целиакии на рождаемость детей с дефектами развития. Однако можно предположить, что, возникающий в результате мальабсорбции дефицит железа, фолиевой кислоты, витамина К и других веществ, необходимых для органогенеза, может способствовать и подобным репродуктивным нарушениям. Например, удалось показать, что дефицит фолиевой кислоты у большинства больных нелеченой ГЦ приводит к дефектам нервной трубки [33]. Для профилактики последних R. Hancock и G. Koren рекомендуют назначать больным целиакией во время беременности мультивитамины с содержанием фолиевой кислоты более 0,8–0,9 мг [34].

Таким образом, нарушения репродуктивной функции у женщин с целиакией в Российской Федерации встречаются достоверно чаще, чем в группе сравнения, и поэтому могут служить факторами риска целиакии.

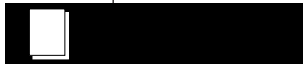
ВЫВОДЫ

1. Наличие репродуктивных расстройств должно рассматриваться как один из факторов риска целиакии. Всем женщинам, имеющим нарушения менструального цикла, длительные периоды аменореи и привычное невынашивание беременности, необходимо проводить серологические тесты на наличие антител к глиадину, эндомизию или тканевой транслугтаминазе. При положительных значениях хотя бы одного из них больной показано гистологическое исследование СОТК, полученной из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, для активного выявления целиакии.

2. У женщин, страдающих целиакией, нарушения репродуктивной функции встречаются достоверно чаще, чем у женщин с функциональными заболеваниями кишечника, и частота их находится в пределах от 15 до 47%.

3. У больных ГЦ одной из причин репродуктивных расстройств может быть нарушение всасывания необходимых нутриентов в тонкой кишке.

1. *Morris J.S., Adjukiewicz A.B., Read A.E.* Coeliac infertility: an indication for dietary gluten restriction // *Lancet*. — 1970. — Vol. 1, № 7640. — P. 213–214.
2. *Stazi A.V.* Coeliac disease and reproduction: possible *in vivo* models // *Ann. Ist. Super Sanita*. — 2005. — Vol. 41, № 4. — P. 523–531.
3. *Eliakim R., Sherer D.M.* Celiac disease: fertility and pregnancy // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2001. — Vol. 51, № 1. — P. 3–7.
4. *Cellier C., Grosdidier E.* Adult celiac disease // *Rev. Prat.* — 2001. — Vol. 51, № 9. — P. 959–963.
5. *Hozyasz K.* Coeliac disease and problems associated with reproduction // *Ginekol. Pol.* — 2001. — Vol. 72, № 3. — P. 173–179.
6. *Vancikova Z., Chlumecy V., Sokol D.* The serologic screening for celiac disease in the general population (blood donors) and in some high-risk groups of adults (patients with autoimmune diseases, osteoporosis and infertility) in the Czech republic // *Folia Microbiol (Praha)*. — 2002. — Vol. 47, № 6. — P. 753–758.
7. *Porpora M.G., Picarelli A., Prosperi Porta R. et al.* Celiac disease as a cause of chronic pelvic pain, dysmenorrhea, and deepdyspareunia // *Obstet. Gynecol*2002. — Vol. 99, № 5. Pt. 2. — P. 937–939.
8. *De Carolis S., Botta A., Fatigante G. et al.* Celiac disease and inflammatory bowel disease in pregnancy // *Lupus*. — 2004. — Vol. 13, № 9. — P. 653–658.
9. *Stazi A.V., Trinti B.* Reproductive aspects of celiac disease // *Ann. Ital. Med. Int*2005. — Vol. 20, № 3. — P. 143–157.
10. *Bradley R.J., Rosen M.P.* Subfertility and gastrointestinal disease: 'unexplained' is often undiagnosed // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2004. — Vol. 59, № 2. — P. 108–117.
11. *Ludvigsson J.F., Ludvigsson J.* Stressful life events, social support and confidence in the pregnant woman and risk of coeliac disease in the offspring // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38, № 5. — P. 516–521.
12. *Tiboni G.M., de Vita M.G., Faricelli R. et al.* Serological testing for celiac disease in women undergoing assisted reproduction techniques // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 21, № 2. — P. 376–379.
13. *Collin P.* Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128, № 4. Suppl. 1. — S104–108.
14. *Ferguson R., Holmes G.K., Cooke W.T.* Coeliac disease, fertility, and pregnancy // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1982. — Vol. 17, № 1. — P. 65–68.
15. *Machac S., Kolek A., Dostál J. et al.* Celiac disease and fertility disorders in women // *Ceska Gynecol.* — 2003. — Vol. 68, № 2. — P. 80–83.
16. *Meloni G.F., Dessole S., Vargiu N. et al.* The prevalence of coeliac disease in infertility // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14, № 11. — P. 2759–2761.
17. *Collin P., Vilska S., Heinonen P.K. et al.* Infertility and coeliac disease // *Gut*. — 1996. — Vol. 39, № 3. — P. 382–384.
18. *Shamaly H., Mahameed A., Sharony A., Shamir R.* Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2004. — Vol. 83, № 12. — P. 1184–1188.
19. *Foschi F., Diani F., Zardini E. et al.* Celiac disease and spontaneous abortion // *Minerva Ginecol.* — 2002. — Vol. 54, № 2. — P. 151–159.
20. *Kotze L.M.* Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38, № 7. — P. 567–574.
21. *Cosnes J., Cosnes C., Cosnes A. et al.* Undiagnosed celiac disease in childhood // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2002. — Vol. 26, № 6–7. — P. 616–623.
22. *Molteni N., Bardella M.T., Bianchi P.A.* Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 12, № 1. — P. 37–39.
23. *Sher K.S., Mayberry J.F.* Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease. A case control study // *Digestion*. — 1994. — Vol. 55, № 4. — P. 243–246.
24. *Sferlazzas C., Arrigo T., Salzano G. et al.* Menarcheal age in celiac disease may not be delayed and may be irrespective of age at diagnosis and dietary management // *J. Endocrinol. Invest.* — 2008. — Vol. 31, № 5. — P. 432–435.
25. *Rujner J.* Age at menarche in girls with celiac disease // *Ginekol. Pol.* — 1999. — Vol. 70, № 5. — P. 359–362.
26. *Pradhan M., Manisha, Singh R., Dhingra S.* Celiac disease as a rare cause of primary amenorrhea: a case report // *Reprod. Med.* — 2007. — Vol. 52, № 5. — P. 453–455.
27. *Stazi A.V., Mantovani A.* Celiac disease. Risk factors for women in reproductive age // *Minerva Ginecol.* — 2000. — Vol. 52, № 5. — P. 189–196.
28. *Hadziselimovic F., Geneto R., Buser M.* Celiac disease, pregnancy, small for gestational age: role of extravillous trophoblast // *Fetal Pediatr. Pathol.* — 2007. — Vol. 26, № 3. — P. 125–134.
29. *Bona G., Marinello D., Oderda G.* Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease // *Horm. Res.* — 2002. — Vol. 57 Suppl. 2. — P. 63–65.
30. *Corrado F., Magazzu G., Sferlazzas C.* Diagnosis of celiac disease in pregnancy and puerperium: think about it // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2002. — Vol. 81, № 2. — P. 180–181.
31. *Rostami K., Steegers E.A., Wong W.Y. et al.* // *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* — 2001. — Vol. 96, № 2. — P. 146–149.
32. *Pellicano R., Astegiano M., Bruno M. et al.* Women and celiac disease: association with unexplained infertility // *Minerva Med.* — 2007. — Vol. 98, № 3. — P. 217–219.
33. *Dickey W., Stewart F., Nelson J. et al.* Screening for coeliac disease as a possible maternal risk factor for neural tube defect // *Clin. Genet.* — 1996. — Vol. 49, № 2. — P. 107–108.
34. *Hancock R., Koren G.* Celiac disease during pregnancy // *Can. Fam. Physician.* — 2004. — Vol. 50. — P. 1361–1363.



ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

1-ОЕ МЕСТО В КОНКУРСЕ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ В РАМКАХ XVIII
НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» 2011 г.

**РЕПРОДУКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН С ЦЕЛИАКИЕЙ:
ВЛИЯНИЕ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ**

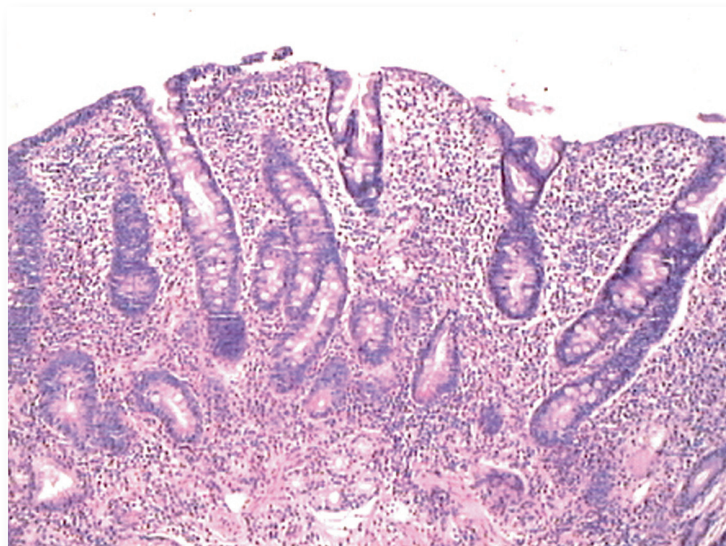


Рис. 1. Микрофотография СОТК больной Р. Атрофия кишечных ворсинок, гиперплазия крипт, поверхностный эпителий утолщен, количество МЭЛ увеличено, выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120

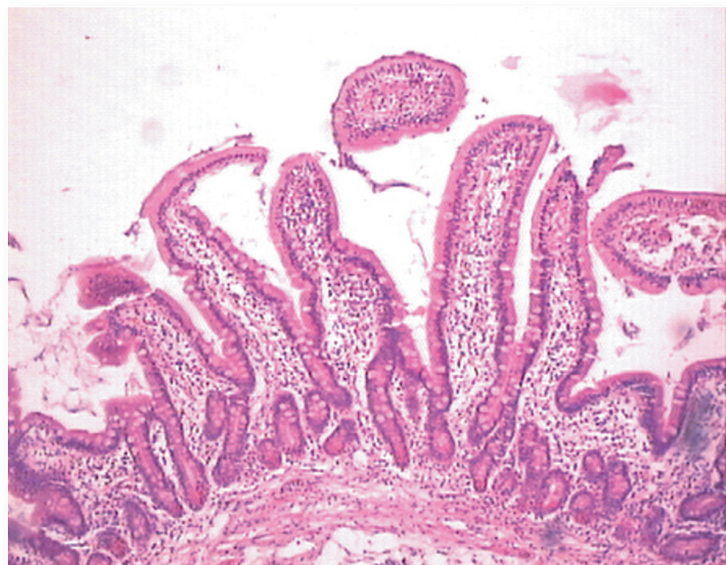


Рис. 2. Микрофотография СОТК больной Р. Практически полное восстановление структуры СОТК после лечения АГД. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120