

11. Paichadze S.A. The edition of magazines in Siberia: history fragments // Magazines Siberia and the Far East: the history of social existence: collection of scientific papers / State Public Scientific and Technical Library of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ed. S.A. Paichadze. – Novosibirsk: GPNTB SO RAN, 2007. – P.7-17. (in Russian)

12. Romanov N.S. The chronicle of the city of Irkutsk for 1902-1924 / Ed. N.V. Kulikauskene. – Irkutsk: Vost.-Sib. kn. Izd-vo, 1994. – P.213-446. (in Russian)

13. Szykh T.P. To the 150 anniversary of Society of doctors of Eastern Siberia (1858). // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2005. – Vol. 53. №4. – P.83-89. (in Russian)

#### Информация об авторах:

Майборода Аскольд Александрович – главный редактор, д.б.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: sibmedjur@mail.ru.; Калягин Алексей Николаевич – заместитель главного редактора, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62; Зобнин Юрий Васильевич – заместитель главного редактора, к.м.н., доцент; Щербатых Андрей Викторович – заместитель главного редактора, д.м.н., профессор.

#### Information About the Authors:

Majboroda Askold A. – Editor in Chief, PhD, Professor, 664003, ul. Red Rebellion, 1, e-mail: sibmedjur@mail.ru.; Kaliagin Alexey – Deputy Editor, MD, PhD, Professor, 664046, Irkutsk, post box 62; Zobnin Yuri – Deputy Editor, MD, PhD, Associate Professor; Shcherbatyh Andrey – Deputy Editor, MD, PhD, Professor.

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© МИХАЙЛОВА С.В., ЗЫКОВА Т.А. – 2013  
УДК 616.43; 616-008; 616.39

### ЦЕЛИАКИЯ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ У ЖЕНЩИН?

Светлана Викторовна Михайлова<sup>1</sup>, Татьяна Алексеевна Зыкова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Архангельская городская поликлиника №1, гл. врач – А.С. Фомина; <sup>2</sup>Северный государственный медицинский университет, и.о. ректора – д.м.н., проф. Л.Н. Горбатова, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. О.А. Миролюбова)

**Резюме.** Обзор литературы анализирует результаты исследований, изучавших влияние целиакии на развитие аутоиммунной патологии щитовидной железы, а также возможную взаимосвязь целиакии с репродуктивными нарушениями у женщин, и предоставляет данные о распространенности, классификации, патогенезе и диагностике целиакии взрослых.

**Ключевые слова:** целиакия, глютеновая энтеропатия, репродуктивные нарушения, аутоиммунная патология щитовидной железы, тиреоидит, бесплодие.

### CELIAC DISEASE: IS THERE A CONNECTION BETWEEN AUTOIMMUNE THYROID GLAND DISEASES AND REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN?

S.V. Mikhaylova<sup>1</sup>, T.A. Zykova<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Arkhangelsk city polyclinic №1; <sup>2</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia)

**Summary.** The review examines the results of clinical trials which studied the impact of celiac disease on the development of autoimmune thyroid gland diseases and possible connection between celiac disease and reproductive disorders in women and provides data on prevalence, classification, pathogenesis and diagnosis of celiac disease in adults.

**Key words:** celiac disease, coeliac enteropathy, reproductive disorders, autoimmune pathology of the thyroid gland, thyroiditis, infertility.

Популяционные скрининговые исследования установили, что около 0,5% взрослого населения западных стран страдают целиакией [22]. Распространенность болезни оказалась шире, чем считалось ранее. Целиакию в 70-80-е годы прошлого столетия считали редким заболеванием, встречающимся преимущественно в детском возрасте. После развития иммунологических технологий и внедрения в клиническую практику высокочувствительных серологических тестов для диагностики целиакии, а также методики гистологического изучения биоптата слизистой кишечника у лиц с положительными серологическими тестами – это заболевание стало диагностироваться чаще [23]. Болезнь «целиакия» изначально рассматривалась как педиатрическая проблема, но в последующем эта «проблема» перешагнула из педиатрии в терапию, так как улучшилась диагностика

бессимптомных и малосимптомных форм болезни, которые проявляются селективными нарушениями всасывания микроэлементов: кальция, железа, селена, витаминов, индуцированием аутоиммунных заболеваний в ответ на повреждение слизистой оболочки тонкой кишки глютеном [45].

**Определение и диагностика целиакии:** целиакия или глютеновая энтеропатия – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью глютена с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки у генетически предрасположенных больных [14]. Термин «целиакия» распространен за рубежом, синонимом является термин глютенчувствительная энтеропатия, который чаще применяется в РФ. «Целиакия» является более широким понятием, чем глютенчувствительная энтеропатия,

поскольку известно, что аналогичные с целиакией поражения тонкой кишки могут возникать при гиперчувствительности и к другим белкам. Разнообразие клинических проявлений глютенчувствительной целиакии объясняется разной чувствительностью больных к глиадину, возможностью аутоиммунных манифестаций и выраженностью гистологических изменений слизистой тонкой кишки [4]. Целиакия (глютенная энтеропатия, спру европейская, нетропическая, идиопатическая статорея) известна с древности. Заболевание было описано еще во II веке нашей эры греческим врачом Аретеем (Aretaeus of Cappadocia) и было названо «coeliacos» (греч. – страдание кишечника). Также Aurelianus описал клинику этого заболевания у женщин и детей объединив характерные симптомы: хронические поносы, жирный стул и истощение. Первое классическое описание целиакии принадлежит доктору Samuel Gee, который в 1888 году также описал характерные проявления болезни: хронический понос, снижение веса и увеличение живота, и предложил термин «целиакия» [2].

**Социальная значимость целиакии, классификация и диагностика.** Целиакия отводится патогенетическая роль в развитии многих системных заболеваний в организме человека, что предопределяет необходимость активной диагностики. Так, исследования доказали, что ассоциированными с целиакией заболеваниями являются: сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, склеродермия, миастения, ревматоидный артрит, алопеция, аутоиммунный гепатит, герпетический дерматит, первичный билиарный цирроз печени, кардиомиопатия, поражения центральной нервной системы [17,18,19].

Спектр кишечных симптомов при целиакии может варьировать от тяжелых нарушений всасывания с истощением и гипопропротеинемическими отеками до скрытых форм. В этих случаях болезнь манифестирует внекишечными симптомами, например, анемией, остеопенией, бесплодием и т.д. Тяжелая форма целиакии встречается не часто, что и послужило основанием относить ее к редким формам патологии. Только в последнее время появились доказательства того, что гораздо чаще болезнь протекает в виде малосимптомной или даже бессимптомной формы [4].

Глютенная энтеропатия – иммунозависимое заболевание, которое поражает, прежде всего, желудочно-кишечный тракт. Отсутствие лечения целиакии может привести к витаминной и минеральной недостаточности, в том числе и к недостаточности витамина D, а также к остеопорозу, бесплодию и другим экстраинтестинальным проблемам. При длительном течении нераспознанной целиакии повышается риск возникновения ассоциированных с целиакией аутоиммунных заболеваний, например, аутоиммунного тиреоидита (5%) [12,43,57]. Бесплодие и повторные выкидыши при глютенной энтеропатии описал K. Rostami [44] в 2001 году, он же определил у женщин с данной патологией недостаточность микроэлементов цинка, селена и фолатов.

Механизмы манифестации заболевания не выяснены. В литературе обсуждаются несколько теорий развития этого заболевания: дипептидазная, генетическая, иммунологическая [7]. Иммуный ответ слизистой оболочки тонкой кишки на присутствие глютена связан с образованием комплекса, содержащего фракцию глютена – глиадин и тканевую трансглутаминазу – фермент, дезаминирующий глиадин. Дезаминированный глиадин активирует синтез Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов интерферона- $\gamma$ , IL-15, NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor  $\kappa$ B), которые повреждают эритроциты. В ответ на появление комплекса «глиадин-тканевая трансглутаминаза» в сыворотке крови появляются антитела к глиадину и антитела к собственным клеточным компартментам – антитела к тканевой трансглутаминазе и эндомизию. Повышенная продукция этих антител у не леченных больных обусловлена активацией плазматических клеток, особенно продуцирующих иммуногло-

булин, в то время как продуцентов иммуноглобулинов (антител M и G) значительно меньше [4].

У больных, длительно соблюдающих аглютенную диету, уровень антител снижался. Следует отметить, что антитела к иммуноглобулину A выявляются и при других заболеваниях, в частности при саркоидозе, ревматоидном артрите, рецидивирующем язвенном стоматите. что свидетельствует о невысокой специфичности этих антител по отношению к целиакии. Появление антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию является высокоспецифичным серологическим тестом на целиакию [4].

Гистологическое и морфометрическое исследование биоптата слизистой тонкой кишки является «золотым стандартом» диагностики целиакии. В 1969 году Европейским обществом гастроэнтерологов были выделены диагностически значимые морфологические критерии целиакии: высота кишечных ворсинок менее 200 мкм (норма 270-300 мкм), гипертрофия и увеличение глубины крипт до 250-600 мкм, увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов более 40 на 100 эпителиоцитов, лимфо-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки [2]. Характерные для целиакии морфологические изменения возникают в месте первого контакта слизистой оболочки кишечника с глютенном, а именно в двенадцатиперстной и тощей кишках. Для адекватного заключения необходимо получить не менее трех фрагментов слизистой оболочки из разных участков двенадцатиперстной кишки [4]. Предложена и гистологическая классификация, отражающая стадии морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии (M.N. Marsh, 1999) [32].

**Ниже приводим гистологические характеристики, позволяющие доказать наличие целиакии у пациента с нетипичными проявлениями болезни: Марш I (предвоспалительная) – структура слизистой оболочки нормальная, но с повышенным проникновением лимфоцитов в эпителиальный слой ворсинок. В норме число межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) должно быть не более 30-40 на 100 поверхностных энтероцитов. Для облегчения идентификации и подсчета МЭЛ рекомендуется применять окраску на CD3 лимфоциты. Марш II (лимфоцитарный энтерит). Помимо увеличения числа лимфоцитов, появляется гиперплазия крипт с удлинением и увеличением митотической деятельности. Соотношение глубины крипт и высоты ворсинок часто становится уменьшенным – ниже нормального значения 1:3-5. Марш III (деструкция) – атрофия ворсинок. Марш III A (парциальная атрофия ворсинок) обозначает частичную атрофию ворсинок, которая характеризуется соотношением глубины крипт/высоты ворсинок меньше, чем 1. Марш III B (субтотальная атрофия ворсинок) обозначает атрофию ворсинок, когда отдельные из них еще распознаваемы. Марш III C (тотальная атрофия ворсинок) обозначает полную атрофию ворсинок без пальцевидных возвышений, напоминает слизистую оболочку толстой кишки. Марш IV (гипопластическая атрофия) обозначает резкое истончение плоской слизистой оболочки, обозначающее необратимые атрофические изменения, вызванные хроническим воспалением. Эта редкая форма атрофии связана с рефрактерной целиакией и развитием энтеропатии, связанной с Т-клеточной лимфомой. Характерна патологическая моноклональная инфильтрация Т-лимфоцитами необычного фенотипа [4].**

**Эпидемиология целиакии:** в 2010 году в Европе состоялся централизованный международный массовый скрининг большой выборки населения с целью выявления целиакии. Страны-участницы: Финляндия, Германия, Италия и Великобритания, в которых были обследованы 29212 человек. У 1% обследованных были выявлены положительные титры антител к тканевой трансглутаминазе (АТТГ) и эндомизию (ЭМА). У 68% лиц с обнаруженными положительными серологическими тестами установили изменения слизистой обо-

лочки тонкой кишки, характерные для целиакии [37]. В настоящее время целиакия имеет тенденцию возрастания как распространенности, так и заболеваемости. Например, по данным финского эпидемиологического исследования, ежегодное количество новых пациентов в 80-е годы XX века составило 5:100.000 жителей, а настоящее время – эта величина уже 20:100000. Общая распространенность целиакии в Финляндии колеблется от 1:143 до 1:333 [13]. В других странах распространенность целиакии варьирует: от 1:132 (Швейцария), 1:500 (Германия), 1:133 (США) до 1:85 (Венгрия). Почти 80% больных составляют женщины. Считают, что на 1 явный случай целиакии приходится 6 случаев скрытого течения заболевания [1]. В России эпидемиологических исследований по распространенности целиакии не проводилось. Выполнено лишь одно исследование в Нижегородской области, в котором среди групп риска из 2364 обследованных пациентов была выявлена целиакия у 311 (13,1%) человек [6]. Учеными предполагается, что распространенность целиакии в России может достигать 1:250-1:100 [3,6]. На международном симпозиуме в 1999 году было предложено выделять 5 форм целиакии: типичная, атипичная, бессимптомная, латентная, потенциальная [21]. Типичная (классическая) форма целиакии характеризуется развитой глютенчувствительной энтеропатией, с классическими признаками мальабсорбции. Характерно развитие болезни в раннем детском возрасте. Атипичная или стертая форма – полностью развитая глютенчувствительная энтеропатия, но манифестация с внекишечных проявлений, таких как железодефицитная анемия, аллергические проявления и эндокринные нарушения, в то время как признаки нарушения всасывания могут отсутствовать. Бессимптомная форма – полностью развитая глютенчувствительная энтеропатия, которая выявляется при серологическом скрининге у больных с бессимптомным течением или в популяциях высокого риска заболевания. Латентная форма – отличается субклиническими проявлениями, а первые признаки манифестируют во взрослом и пожилом возрасте. Потенциальная форма – это предболезнь, существующая у индивидуумов при позитивном тесте HLA-типирования. Клиника отсутствует, слизистая оболочка тонкой кишки не повреждена. Встречается у родственников больных целиакией. Эта классификация не предусматривает использование для оценки тяжести поражения изменения морфологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки. В России для упрощения использования классификации в клинической практике выделяют 2 формы целиакии типичную и атипичную [5].

**Ассоциированные с целиакией нарушения репродуктивной функции женщин:** разнообразие клинических проявлений и рост числа больных целиакией определяют необходимость более углубленного изучения данной патологии и особенно – ассоциированных дисфункций, например, репродуктивные нарушения. Впервые репродуктивные нарушения при целиакии были описаны в 1908 году Ch.A. Hertel в Германии у детей с хроническими поносами и нарушением полового созревания, авторы использовали термин «интестинальный инфантилизм». В настоящее время вновь возрастает интерес к изучению роли целиакии в развитии репродуктивных нарушений. Но в уже завершенных исследованиях не были получены данные, однозначно свидетельствующие о наличии таких взаимосвязей, а результаты работ и выводы очень противоречивы [39,40,53]. Нарушения репродуктивных функций у женщин с целиакией связывают с селективными нарушениями всасывания пищевых нутриентов, а особенно таких как фолиевая кислота, железо, витамин К, селен и некоторые другие. Данные вещества необходимы для полноценного стероидогенеза и метаболизма белковых носителей рецепторов половых гормонов [47]. Роль аутоиммунного механизма в нарушении репродукции у женщин с целиакией остается неясной [9].

Распространенность целиакии среди женщин с репродуктивными дисфункциями находится в пределах от 1,7% до 8% в разных странах мира [16]. Частота выявления целиакии среди женщин с бесплодием достигает 8% [16], а среди женщин с невынашиванием беременности – 3,7% [11]. Учитывая ассоциацию целиакии с аутоиммунными заболеваниями, в том числе и с репродуктивной аутоиммунной патологией, некоторые исследователи полагают, что связывание антител к тканевой транслютаминазе с трофобластом может являться пусковым механизмом в нарушении имплантации эмбриона и развитии плаценты [26,52].

Имеется большое число исследований с участием женщин с репродуктивными нарушениями, такими как задержка менструаций, аменорея, ранняя менопауза [10,41]. F. Mantinelli и соавт. (2010) выполнили исследование случай – контроль среди итальянских женщин и установили, что нарушения менструального цикла имелись у 19,4% женщин с целиакией, по сравнению с контрольной группой, в которой это было только у 2,2%. Причем у 38,1% эти нарушения манифестировали после первой беременности [31]. J.Ruijner (1999) сообщает, что у 38,8% пациенток с впервые выявленной целиакией была обнаружена аменорея, в то время как у женщин контрольной группы аменорея имела место только у 9,2% [46]. M. Pradhan (2007) полагает, что нарушение всасывания нутриентов способствует появлению дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы, и аменорея, а также рекомендует исключать целиакию в данной ситуации [42].

Помимо описанных нарушений, у женщин с целиакией часто наблюдается бесплодие. Например, P. Collin и соавт. (1996) при обследовании 150 женщин с бесплодием, установили, что у 98 из них не была установлена причина бесплодия, а у 4 (2,7%) из них была диагностирована скрытая форма целиакии. Клинических проявлений целиакии в 4-х случаях не наблюдалось, но у двоих женщин имелась Fe-дефицитная анемия с неустановленной причиной [16]. R. Eliakim и D.M. Sherer (1999) подчеркнули, что при целиакии у женщины чаще регистрировались вторичная аменорея, бесплодие, спонтанные аборт и отметили, что при строгом соблюдении аглютеновой диеты частота этих нарушений снижалась [20]. G. Meloni и соавт. (1999) в результате обследования 99-ти бесплодных женщин у 3,0% выявили целиакию [34]. S. Machac и соавт. (2003) установили асимптомную целиакию у 2 (1,6%) из 137 женщин с бесплодием [30]. H. Shamaly и соавт. (2004) констатировали, что у 5 (2,6%) из 192 женщин с бесплодием обнаружена целиакия, в сравнении с контрольной группой, где это заболевание было только у одной (0,5%) женщины из 210 здоровых [50]. F. Aguiar и соавт. (2009) в результате обследования 120 бесплодных женщин с эндометриозом у 9 определили повышение титра антител к тканевой транслютаминазе и у 5 – повышение титра антител к эндомизию. При биопсии тонкой кишки у 4 из 5 женщин была подтверждена целиакия против 3 (2,5%) в контрольной группе [8].

Таким образом, имеющиеся исследования, посвященные изучению роли целиакии в развитии бесплодия дают основание предполагать необходимость тестирования на данное заболевание всех женщин с неустановленной причиной бесплодия.

С другой стороны целиакия может явиться одним из факторов преждевременного истощения яичников, которое в настоящее время рассматривается как результат аутоиммунного процесса, и в свою очередь ведет к ранней менопаузе, до 40 летнего возраста. В исследовании N. Molteni и соавт (1990) было обнаружено, что менопауза в группе женщин с целиакией наступила в возрасте 45,5 года по сравнению с контрольной группой, где возраст менопаузы составил 49,5 года [36]. По данным K.S. Sher, J.F. Mayberry (1996), средний возраст менопаузы у больных с целиакией был 47,6 года в сравнении с группой контроля – 50,1 года [51]. Таким обра-

зом, и эти исследования также достаточно убедительно демонстрируют необходимость обследования женщин с репродуктивными нарушениями на предмет целиакии.

Высока распространенность целиакии и у больных с АИТ, так по одним данным это до 5% [16,56], но есть источники, которые указывают на величины от 16% [48] до 24% [27]. У 13,5% обследованных были проявления аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АЗЩЖ) в виде гипер- и гипофункции органа, которые встречались с одинаковой частотой. Однако в ряде исследований было замечено, что гипотиреоз как исход аутоиммунного тиреоидита (АИТ) встречается чаще [27]. К. Stewart (1988) описал появление в послеродовом периоде у женщин с АИТ симптомов целиакии [54]. S.Othman и соавт. (1990) определили, что в послеродовом периоде при наличии целиакии возможно развитие АИТ [38] с исходом в гипотиреоз в последующей жизни [28]. Этот факт подтверждает и работа М. Наканен и соавт. (2001) [27].

Таким образом, можно заключить, что многие исследования подтвердили взаимосвязь между АИТ и целиакией и подчеркнули, что при АИТ наблюдается повышенный уровень антител к тканевой трансглутаминазе [33], так в турецком исследовании среди лиц с АИТ частота повышения IgA антител к тканевой трансглутаминазе составила 5,9% [24], а в Голландском исследовании у 104 пациентов с АИТ в 16% случаев была выявлена целиакия [25]. Выполненные исследования дают основание заключить, что АИТ и целиакия являются ассоциированными заболеваниями, так как распространенность целиакии была значимо выше у больных с АИТ относительно контрольной группы [29,35,58].

Интересным дополнением являются отдельные сообщения о лечении АИТ с помощью аглутеновой диеты. При соблюдении такой диеты уменьшалась потребность в левотироксине для заместительной терапии гипотиреоза [56], а при наличии только субклинического гипотиреоза исчезала потребность в заместительной терапии [48]. V. Toscano и соавт. (2000) отметили, что у

лиц с целиакией, не соблюдавших аглутеновую диету антитела к пероксидазе тиреоцитов (АТ-ТПО), определялись в высоком титре у 52,6% против 20% у соблюдавших такую диету [55].

Итак, на основании данных завершенных проспективных поперечных исследований случаи аутоиммунного поражения щитовидной железы были отмечены на 10-15% чаще у людей с целиакией по сравнению с контрольной группой, а наиболее часто регистрировался субклинический гипотиреоз, причем эти пациенты имели наименьший объем щитовидной железы [27,48]. Таким образом, атрофический вариант АИТ при целиакии был чаще гипертрофической формы [27,59]. Sategna-Guidetti и соавт. (2001) исследовали тиреоидную функцию у 128 пациентов с целиакией, которые в течение года должны были соблюдать аглутеновую диету. Не все пациенты были комплаентны, поэтому только у 57% было замечено восстановление слизистой тонкой кишки. В этом же исследовании было улучшение тиреоидной функции у 3 из 5 лиц с субклиническим гипотиреозом и двое из этих трех были привержены аглутеновой диете. Из 16 пациентов с эутиреоидным состоянием при наличии АИТ у 3-х развился субклинический гипертиреоз (они не придерживались диеты). С другой стороны, у 2-х из 91 обследованного, не имевших патологии ЩЖ, развился АИТ и у 1-го субклинический гипертиреоз, хотя он и соблюдал диету. Авторы подчеркивают, что это были возрастные пациенты, и они строго придерживались диеты [48,49].

Таким образом, анализ завершенных клинических исследований, изучавших взаимосвязи целиакии с патологией щитовидной железы и репродуктивной функцией женщин, дает основание полагать, что действительно целиакия участвует вместе с другими факторами в инициации патогенеза обсуждаемых дисфункций и рекомендовать выполнение процедур диагностики стертой или атипичной формы целиакии всем женщинам с идиопатическим бесплодием и наличием аутоиммунной патологии щитовидной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьева Е.И., Щербаков П.Л., Бельмер С.В. и др. О регистре больных целиакией // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2006. – №20. – С.67-68.
2. Мальков П.Г., Москвина Л.В., Данилова Н.В. Целиакия – современные представления о патогенезе и классификация (обзор) // Успехи современного естествознания. – 2008. – №8. – С.3-7.
3. Парфенов А.И. Эндерология. –М.: Триада-Х, 2002. – С.380-420.
4. Парфенов А.И., Щербаков П.Л. Диагностика и терапия глютенчувствительной целиакии // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, №11. – С.52-56.
5. Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 39 с.
6. Репин А.А., Богдарин Ю.А., Саранцев Б.В. и др. Распространенность целиакии в Нижегородской области среди пациентов группы риска // Терапевтический архив. – 2008. – №2. – С.38-44.
7. Сабельникова Е.А. Глютенчувствительная целиакия (обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №4. – С.39-49.
8. Aguiar F.M., Melo S.B., Galvão L.C., et al. Serological testing for celiac in women with endometriosis. A pilot study // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 36. №1. – P.23-25.
9. Bona G., Martinello D., Oderda G. Mechanism of abnormal puberty in celiac disease // Horm. Res. – 2002. – Vol. 57. №2. – P.63-65.
10. Bradley R.J., Rossen M.P. Subfertility and gastrointestinal disease: «unexplained» is often undiagnosed // Obstet. Gynecol. Surv. – 2004. – Vol. 2. – P.108-117.
11. Ciacci C., Cirillo M., Auriemma G., et al. Celiac disease and pregnancy outcome // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 4. – P.718-733.
12. Collin P., Reunala T. Recognition and management of

the cutaneous manifestation of coeliac disease. A guide for dermatologists // Amer. J. Clin. Derm. – 2003. – Vol. 4. №1. – P.13-20.

13. Collin P., Huhtala H., Virta L., et al. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential // J. Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 41. №2. – P.152-156.

14. Collin P., Kaukinen K., Välimäki M., Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease // Endocrine Reviews. – 2002. – Vol. 23. №4. – P.464-483.

15. Collin P., Salmi J., Hallstrom O., et al. Autoimmune thyroid and celiac disease // Eor. J. Endocrinol. – 1994. – Vol.130. – P.137-140.

16. Collin P., Vilksa S., et al. Infertility and celiac disease // Gut. – 1996. – Vol. 3. – P.382-384.

17. Cooke W.T., Smith W.T. Neurological disorders associated with adult celiac disease // Brain. – 1966. – Vol.89. – P.673-822.

18. Corazza G.R., Sario A.D., et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109. – P.122-128.

19. Cronin C.C., Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P.1096-1097.

20. Eliakim R., Sherer D.M. Celiac disease: fertility and pregnancy // Gynecol. Obstet. Invest. – 2001. – Vol. 51. №1. – P.3-7.

21. Faller R.J., Kelly C.P. Diagnosis of celiac sprue // Amer. J. Gastroent. – 2001. – Vol. 96. №12. – P.3237-3246.

22. Fasano A., Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P.636-651.

23. Gomez J., Selvaggio G.S., Viola M., et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. №9. – P.2700-2704.

24. Guliter S., Yakaryilmaz F., Ozkurt Z., et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis in a Turkish population // World J.Gastroenterol. – 2007. – Vol. 60. – P.139-155.

25. Hadithi M., de Boer H., Meijer J.W., et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa // World J.Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. №11. – P.1715-1722.

26. 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.

27. Hakanen M., Luotola K., et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease // Dig. Dis. Sci. – 2001. – Vol. 46. – P.2631-2635.

28. Jansson R. Postpartum thyroid disease // Mol. Biol. Med. – 1986. – Vol.3. – P.201-211.

29. Kumar V., Rajadhyaaksha M., Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2001. – Vol.8. – P.678-685.

30. Machac S., Kolek A., et al. Celiac disease and fertility disorders in women Ceska // Gynecol. – 2003. – Vol. 68. №2. – P.80-83.

31. Mantinelli F., Fortunato S. Tafuri Reproductive life disorders in Italian Celiac women. A case-control study // Gastroenterol. – 2010. – Vol. 10. – P.89.

32. Marsh M.N., Crowe P.T. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity // Baillieres Clin Gastroenterol. – 1995. – Vol. 9. №2. – P.273-293.

33. Melo F.M., Cavalcanti M.S., Santos S.B., et al. Association between serum markers for celiac and thyroid autoimmune disease // Arg. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2005. – Vol. 49. №4. – P.542-547.

34. Meloni G.F., Dessole S., Vargiu N., et al. The prevalence of celiac disease in infertility // Hum.Reprod. – 1999. – Vol. 14. – P.2759-2761.

35. Meloni G.F., Tomasi P.A., Bertonecelli A., et al. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia // J. Endocrinol. Invest. – 2001. – Vol. 24. – P.298-302.

36. Molteni N., Bardella M.T., Bianchi P.A. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue // J.Gastroenterol. – 1990. – Vol. 12. №1. – P.37-39.

37. Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., et al. Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project // Am.Med. – 2010. – Vol. 42. №8. – P.587-595.

38. Othman S., Phillips D.I.W., Parkes A.B., et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis // Clin.Endocrinol. – 1990. – Vol. 32. – P.559-564.

39. Ozgor B., Selimoglu M. Coeliac disease and reproductive disorders // Scand. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45. №4. – P.395-402.

40. Pope R., Sheiner E. Celiac disease during pregnancy: to screen or not to screen? // Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – Vol. 279. №1. – P.1-3.

41. Porpora M.G., Picarelli A., Prosperi Porta R., et al. Celiac disease as a cause of chronic pelvic pain, dysmenorrhea and deep dyspareunia // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 99. – P.937-939.

42. Pradhan M., Manisha, Singh R., Dhingra S. Celiac disease as a rare cause of primary amenorrhea: a case report // J. Reprod. Med. – 2007. – Vol. 52. №5. – P.453-455.

43. Reunala T. Dermatitis Herpetiformis: from gut to skin // Changing features of celiac disease / S. Lohineimi, P. Collin, M. Mäki, ed. – 1998. – P.13-17.

44. Rostami K., et al. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association // Eur. J. Obstet. Gynecol. and Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 96. – P.146-149.

45. Rostom A., et al. Celiac disease // Eved. Rep. Technol. Assess (Summ.). – 2004. – Vol. 104. – P.1-6.

46. Rujner J. Age et menarche in girls with celiac disease // Ginecol. Pol. – 1999. – Vol. 70. №5. – P.359-362.

47. Rutz R., Ritzler E., Fierz W., Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac in adolescents of eastern Switzerland // Swiss.Med.Wkly. – 2002. – Vol. 132. №3-4. – P.43-47.

48. Sategna-Guidetty C., Volta U., Ciacci C., et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study // Am.J.Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P.751-757.

49. Sategna-Guidetty C., Solerio E., Scaglione N., et al. Duration of gluten exposure in adult celiac disease does not correlate with the risk of autoimmune disorders // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P.502-505.

50. 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.

51. Sher K.S., Mayberry J.F. Female fertility, obstetric and gynecological history in coeliac disease: a case control study // Acta. Paediatr. – 1996. – Vol. 412. – P.76-77.

52. Simone N., Silano M., et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105. №10. – P.2254-2261.

53. Stazi A.V., Mantovani A.A. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease // Gynecol. Endocrinol. – 2000. – Vol. 14. №6. – P.454-463.

54. Stewart K., Willoughby J.M. Postnatal presentation of celiac disease // Br. Med. J. – 1988. – Vol. 297. – P.1245.

55. Toscano V., Conti F.G., Anastasi E., et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P.1742-1748.

56. Valentino R., Savastano S., et al. Prevalence of celiac disease in patients with thyroid autoimmunity // Horm.Res. – 1999. – Vol. 51. – P.124-127.

57. Ventura A. Coeliac disease and autoimmunity // Changing features of celiac disease / P. Collin, M. Mäki, ed. – 1998. – P.67-72.

58. Volta U., Ravaglia G., Granito A., et al. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis // Digestion. – 2001. – Vol.64. – P.61-65.

59. Zetting G., Weissel M., Flores J., et al. Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis // Eur. J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 30. – P.53-57.

## REFERENCES

1. Kondrateva E.I., Cherbakov P.L., Belmer S.V., et al. About the register of patients celiac disease // Sibirskiy vestnik hepatologii i gastroenterologii. – 2006. – №20. – P.67-68. (in Russian)

2. Malkov P.G., Moskvina L.V., Danilov N.V. Celiac disease—modern representations about pathogenesis and classification (review) // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. – 2008. – №8. – P.3-7. (in Russian)

3. Parfyonov A.I. The enterology. – Moscow: Triada X, 2002. – P.380-420. (in Russian)

4. Parfenov A.I., Cherbakov P.L. Diagnostics and therapy gluten-sensitivity celiac disease // Trudnyiy patsien. – 2010. – №11. – P.52-56. (in Russian)

5. Revnova M.O. Celiac disease at children: clinical signs, diagnostics, effectiveness of the gluten-free diet. – St. Petersburg, 2005. – 39 p. (in Russian)

6. Repin A.A., Bogdarin J.A., Sarantsev B.V., et al. Prevalence celiac disease in the Nizhniy Novgorod area among patients of group of risk // Terapevticheskij arhiv. – 2008. – Vol. 80. №2. – P.38-44. (in Russian)

7. Sabelnikovs E.A. The gluten-sensitivity celiac disease (review) // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.

– 2008. – №4. – P.39-49. (in Russian)

8. Aguiar F.M., Melo S.B., Galvão L.C., et al. Serological testing for celiac in women with endometriosis. A pilot study // Clin.Exp. Obstet.Gynecol. – 2009. – Vol. 36. №1. – P.23-25.

9. Bona G., Martinello D., Oderda G. Mechanism of abnormal puberty in celiac disease // Horm. Res. – 2002. – Vol. 57. №2. – P.63-65.

10. Bradley R.J., Rossen M.P. Subfertility and gastrointestinal disease: «unexplained» is often undiagnosed // Obstet. Gynecol. Surv. – 2004. – Vol. 2. – P.108-117.

11. Ciacci C., Cirillo M., Auremma G., et al. Celiac disease and pregnancy outcome // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 4. – P.718-733.

12. Collin P., Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestation of coeliac disease. A guide for dermatologists // Amer. J. Clin. Derm. – 2003. – Vol. 4. №1. – P.13-20.

13. Collin P., Huhtala H., Virta L., et al. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential // J. Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 41. №2. – P.152-156.

14. Collin P., Kaukinen K., Välimäki M., Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease // *Endocrine Reviews*. – 2002. – Vol. 23. №4. – P.464-483.
15. Collin P., Salmi J., Hallstrom O., et al. Autoimmune thyroid and celiac disease // *Eur. J. Endocrinol.* – 1994. – Vol.130. – P.137-140.
16. Collin P., Vilksa S., et al. Infertility and celiac disease // *Gut*. – 1996. – Vol. 3. – P.382-384.
17. Cooke W.T., Smith W.T. Neurological disorders associated with adult celiac disease // *Brain*. – 1966. – Vol.89. – P.673-822.
18. Corazza G.R., Sario A.D., et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 109. – P.122-128.
19. Cronin C.C., Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P.1096-1097.
20. Eliakim R., Sherer D.M. Celiac disease: fertility and pregnancy // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2001. – Vol. 51. №1. – P.3-7.
21. Faller R.J., Kelly C.P. Diagnosis of celiac sprue // *Amer. J. Gastroent.* – 2001. – Vol. 96. №12. – P.3237-3246.
22. Fasano A., Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120. – P.636-651.
23. Gomez J., Selvaggio G.S., Viola M., et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. №9. – P.2700-2704.
24. Guliter S., Yakaryilmaz F., Ozkurt Z., et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis in a Turkish population // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 60. – P.139-155.
25. Hadithi M., de Boer H., Meijer J.W., et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. №11. – P.1715-1722.
26. 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.
27. Hakanen M., Luotola K., et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – Vol. 46. – P.2631-2635.
28. Jansson R. Postpartum thyroid disease // *Mol. Biol. Med.* – 1986. – Vol.3. – P.201-211.
29. Kumar V., Rajadhyaksha M., Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2001. – Vol.8. – P.678-685.
30. Machac S., Kolek A., et al. Celiac disease and fertility disorders in women Ceska // *Gynecol.* – 2003. – Vol. 68. №2. – P.80-83.
31. Mantinelli F., Fortunato S. Tafuri Reproductive life disorders in Italian Celiac women. A case-control study // *Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 10. – P.89.
32. Marsh M.N., Crowe P.T. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity // *Baillieres Clin Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 9. №2. – P.273-293.
33. Melo F.M., Cavalcanti M.S., Santos S.B., et al. Association between serum markers for celiac and thyroid autoimmune disease // *Arg. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2005. – Vol. 49. №4. – P.542-547.
34. Meloni G.F., Dessole S., Vargiu N., et al. The prevalence of celiac disease in infertility // *Hum.Reprod.* – 1999. – Vol. 14. – P.2759-2761.
35. Meloni G.F., Tomasi P.A., Bertoncelli A., et al. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia // *J. Endocrinol. Invest.* – 2001. – Vol. 24. – P.298-302.
36. Molteni N., Bardella M.T., Bianchi P.A. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue // *J. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 12. №1. – P.37-39.
37. Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., et al. Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project // *Am. Med.* – 2010. – Vol. 42. №8. – P.587-595.
38. Othman S., Phillips D.I.W., Parkes A.B., et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis // *Clin. Endocrinol.* – 1990. – Vol. 32. – P.559-564.
39. Ozgor B., Selimoglu M. Coeliac disease and reproductive disorders // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. №4. – P.395-402.
40. Pope R., Sheiner E. Celiac disease during pregnancy: to screen or not to screen? // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 279. №1. – P.1-3.
41. Porpora M.G., Picarelli A., Prosperi Porta R., et al. Celiac disease as a cause of chronic pelvic pain, dysmenorrhea and deep dyspareunia // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99. – P.937-939.
42. Pradhan M., Manisha, Singh R., Dhingra S. Celiac disease as a rare cause of primary amenorrhea: a case report // *J. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 52. №5. – P.453-455.
43. Reunala T. Dermatitis Herpetiformis: from gut to skin // *Changing features of celiac disease / S. Lohineimi, P. Collin, M. Mäki, ed.* – 1998. – P.13-17.
44. Rostami K., et al. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association // *Eur. J. Obstet. Gynecol. and Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 96. – P.146-149.
45. Rostom A., et al. Celiac disease // *Eved. Rep. Technol. Assess (Summ.)*. – 2004. – Vol. 104. – P.1-6.
46. Rujner J. Age et menarche in girls with celiac disease // *Ginecol. Pol.* – 1999. – Vol. 70. №5. – P.359-362.
47. Rutz R., Ritzler E., Fierz W., Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac in adolescents of eastern Switzerland // *Swiss. Med. Wkly.* – 2002. – Vol. 132. №3-4. – P.43-47.
48. Sategna-Guidetty C., Volta U., Ciacci C., et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P.751-757.
49. Sategna-Guidetty C., Solerio E., Scaglione N., et al. Duration of gluten exposure in adult celiac disease does not correlate with the risk of autoimmune disorders // *Gut*. – 2001. – Vol. 49. – P.502-505.
50. 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.
51. Sher K.S., Mayberry J.F. Female fertility, obstetric and gynecological history in coeliac disease: a case control study // *Acta. Paediatr.* – 1996. – Vol. 412. – P.76-77.
52. Simone N., Silano M., et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. №10. – P.2254-2261.
53. Stazi A.V., Mantovani A.A. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease // *Gynecol. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 14. №6. – P.454-463.
54. Stewart K., Willoughby J.M. Postnatal presentation of celiac disease // *Br. Med. J.* – 1988. – Vol. 297. – P.1245.
55. Toscano V., Conti F.G., Anastasi E., et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P.1742-1748.
56. Valentino R., Savastano S., et al. Prevalence of celiac disease in patients with thyroid autoimmunity // *Horm. Res.* – 1999. – Vol. 51. – P.124-127.
57. Ventura A. Coeliac disease and autoimmunity // *Changing features of celiac disease / P. Collin, M. Mäki, ed.* – 1998. – P.67-72.
58. Volta U., Ravaglia G., Granito A., et al. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis // *Digestion*. – 2001. – Vol. 64. – P.61-65.
59. Zetting G., Weissel M., Flores J., et al. Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 30. – P.53-57.

#### Информация об авторах:

Михайлова Светлана Викторовна – врач-эндокринолог, e-mail: ssvetlankka@ya.ru;  
Зыкова Татьяна Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры, 163000, Архангельск, Троицкий просп., 51, тел. (8182) 632739.

#### Information About the Authors:

Mikhailova Svetlana Viktorovna – endocrinologist, e-mail: ssvetlankka@ya.ru;  
Zykova Tatiana Alexeevna – Ph.D., MD, Professor, 163000, Arkhangelsk, Troitsky ave., 51, tel. (8182) 632739.