

РЕПРОДУКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН С ЦЕЛИАКИЕЙ

Быкова С.В., Парфенов А.И.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Быкова Светлана Владимировна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3078

E-mail: svetfox@yandex.ru

Одно из первых подробных описаний целиакии принадлежит врачу Бартоломеевского госпиталя в Лондоне Сэмюэлю Ги. Он также впервые отметил и задержку физического развития у больных целиакией. Прошло более 100 лет с тех пор, как в 1908 году американский педиатр Х. А. Гертер впервые обратил внимание на нарушение полового созревания у больных целиакией и назвал болезнь интерстициальным инфантилизмом. Впоследствии оказалось, что клиническая картина целиакии весьма разнообразна, спектр ее варьирует от тяжелого синдрома нарушенного всасывания (СНВ) до атипичных форм с различными внекишечными симптомами. Многообразие форм глютенчувствительной целиакии (ГЦ) объясняется разной степенью толерантности к глютену и протяженности поражения тонкой кишки, возможными селективными нарушениями всасывания нутриентов и аутоиммунными заболеваниями. По последним данным, атипичная целиакия, протекающая бессимптомно или с внекишечными проявлениями, встречается примерно в 100 раз чаще, чем типичная ее форма с диареей и СНВ [1]. Поэтому особую актуальность приобретают массовые обследования групп риска, в которых целиакия встречается особенно часто.

Диагноз ГЦ — очень ответственный, так как требует пожизненного соблюдения аглютенной диеты (АГД). Поэтому его можно считать правомочным только на основании гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки, полученной во время эзофагогастродуоденоскопии.

Первые научные исследования, посвященные связи целиакии с нарушениями репродуктивной функции у женщин, относятся к 1970 году [2]. За прошедшие 35 лет эта проблема успешно исследовалась по целому ряду направлений. Известно, что нарушение репродуктивной функции у больных целиакией проявляется в виде задержки полового развития, бесплодия, аменореи, преждевременной

менопаузы [3–15]. Кроме того, как показали клинические и эпидемиологические исследования, с целиакией связан высокий риск спонтанных аборт, низкого веса новорожденных и уменьшения периода лактации [16–21].

Целиакия и задержка полового развития. Главные признаки задержки полового развития — отсутствие телархе (половых признаков) и менархе (менструации) к 15 годам. Задержка полового развития, изолированная задержка менархе и неполное половое развитие обусловлены дефицитом половых гормонов, то есть гипогонадизмом.

Во Франции J. Cosnes и соавт. (2002) также установили, что больные целиакией по сравнению с контрольной группой меньше растут: мужчины — $171,4 \pm 9,0$ см против $176,4 \pm 6,9$ ($p < 0,01$), женщины — $159,7 \pm 7,3$ см против $162,7 \pm 6,2$ ($p < 0,01$) [22]. Средний возраст появления менархе у больных целиакией составляет 13,6 года, у здоровых женщин — 12,7 [23]. Сходные данные получены и N. Molteni, а именно: возраст начала менструации у больных целиакией составляет 13,5 года, а в контрольной группе — 12,1 [24]. Многофакторный анализ показал, что низкий вес и снижение фертильности коррелировали с продолжительностью болезни до установления диагноза [25].

По мнению некоторых ученых, недиагностированная целиакия не приводит к задержке менархе. Этот показатель в основном зависит от возраста возникновения менархе у матери и не соотносится с возрастом диагностики целиакии [26].

Целиакия и бесплодие. Имеются данные о частоте бесплодия в группе больных целиакией. Так, P. Collin и соавт. обследовали 150 женщин, страдавших бесплодием. У 98 из них причину нарушения репродуктивной функции установить не удалось, а у 4 (2,7%) обнаружена скрытая форма целиакии. Ни у кого из них не наблюдалось симптомов



мальабсорбции, но у двух была железодефицитная анемия [27]. Н. Shamaly и соавт. (2004) обследовали 192 женщин с бесплодием неясного генеза. У 5 (2,6%) из них они выявили целиакию, протекавшую с гастроэнтерологическими симптомами и анемией. В контрольной группе, состоявшей из 210 здоровых женщин, целиакия обнаружена лишь у одной (0,5%) [28]. S. Machas и соавт. (2003) выявили бессимптомную целиакию у 2 (1,67%) из 137 женщин с проблемами фертильности [29]. R. Eliakim и D.M. Sherer (1999) также обратили внимание, что больные нелеченой целиакией часто страдают бесплодием, не вынашиванием беременности и вторичной аменореей. Они установили, что при строгом соблюдении АГД снижается риск развития этих нарушений [30].

Исследованиями N. Meloni и соавт., проведенными в Италии в 1999 году, установлено, что частота целиакии в группе из 99 бесплодных женщин составила 3,03%, в субпопуляции женщин с необъяснимым бесплодием — 8% (у 2 из 25), а в общей популяцией — 1,06% (у 17 из 1607) [31].

В Великобритании K.S. Sher и J.F. Mayberry в 1996 году провели исследование по выявлению частоты бесплодия, аборт, перинатальной смертности, возраста менархе и менопаузы у женщин, страдающих целиакией. Они установили, что возраст менархе у больных целиакией старше, чем в контрольной группе, и в среднем составляет 13,6 года против 12,7. Менопауза у них наступала раньше, чем в контрольной группе (47,6 и 50,1 года соответственно). У 80 женщин больных целиакией зарегистрировано рождение 19 детей, из них 7 мертворожденных, а у 70 женщин контрольной группы из 17 рожденных детей лишь 1 мертворожденный. Таким образом, больные целиакией являются субфертильными, у них повышен риск перинатальной смертности [32].

Целиакия и спонтанные аборты. В Италии в 2002 году проведено исследование, целью которого было изучение взаимосвязи между целиакией и спонтанными абортами. При обследовании 184 женщин с подобными нарушениями у 5 (2,7%) из них обнаружена целиакия, подтвержденная иммунологическими методами и дуоденобиопсией. Авторы предложили проводить серологические тесты на целиакию женщинам, имеющим спонтанные аборты в анамнезе [33].

K.S. Sher и J.F. Mayberry (1996) проследили, что у женщин, страдающих целиакией, частота выкидышей достигает 15%, тогда как в контрольной группе этот показатель не превышает 6% [32].

Имеются сведения об эффективности АГД у женщин, больных целиакией и имевших в анамнезе не вынашивание беременности. Так, A. Tursi и G. Giorgetti установили, что из 13 пациенток с целиакией в возрасте от 22 до 38 лет забеременели 6 женщин (46,15%): одна (7,69%) — после соблюдения АГД в течение года, три (23,07%) — после двухлетнего соблюдения диеты, одна (7,69%) — после

трех лет соблюдения диеты и, наконец, еще одна (7,69%) — после соблюдения АГД на протяжении четырех лет. Более того, две из наблюдавшихся женщин (16,69%) имели повторные беременности: у одной — две беременности, а у другой — три на фоне соблюдения АГД в течение 7 лет. Таким образом, АГД оказывает существенный положительный эффект у больных целиакией, страдающих невынашиванием беременности [34].

Анализ гинекологического и акушерского анамнеза у 54 пациенток с целиакией в возрасте от 16 до 62 лет и у 54 здоровых женщин, сходных по возрасту, позволил обнаружить у них существенные различия в частоте спонтанных аборт. Подобные нарушения были зарегистрированы у 5 больных целиакией и ни у одной из лиц контрольной ($p < 0,03$). Возраст менархе был 13,5 и 12,1 года соответственно ($p < 0,0001$). Жалобы на аменорею предъявляли 38,8% женщин с целиакией и лишь 9,2% лиц контрольной группы ($p < 0,001$). Менопаузы достигли 8 больных целиакией в возрасте 45,5 года и 6 женщин из контрольной группы в возрасте 49,5 года [24].

Целиакия и беременность. В Италии из 845 беременных женщин у 12 диагностирована целиакия. Исход беременности оказался неблагоприятным у 7 из них. Шесть здоровых детей были рождены женщинами, соблюдающими АГД в течение одного года [35].

B. Norgan и соавт. изучали исходы беременностей женщин с 1977 по 1992 год и выявили, что потомство от матерей с целиакией имеет более низкий вес при рождении, чем ожидалось, и в три раза более высокий риск задержки внутриутробного развития. Однако после первых госпитализаций матерей с целиакией риск внутриутробной задержки развития не отмечался и вес новорожденных был схож с контрольной группой. Это исследование показывает, что активное выявление и лечение женщин с целиакией предотвращает внутриутробную задержку развития [36].

В Англии проведено определение антител к эндомизию у 216 беременных женщин с уровнем гемоглобина ниже 11 г/л. У 5 из них обнаружено повышение титра антител, у 4 оказался сниженным уровень сывороточного железа. В контрольной группе, включавшей 350 беременных женщин с уровнем гемоглобина выше 11 г/л, антител к эндомизию обнаружено не было. Авторы рекомендуют исключать целиакию у беременных женщин с уровнем гемоглобина ниже 11 г/л [37].

В Израиле ретроспективно оценили исходы беременности у пациенток с целиакией и без нее. В период с 1988 по 2002 год в группе больных целиакией отмечена более высокая частота родовых стимуляций (29,25 и 11,9% соответственно, $p < 0,001$), внутриутробной задержки развития плода (6,3 и 2,1%, $p < 0,042$). Авторами сделан вывод о необходимости активного выявления целиакии у женщин, перенесших вышеуказанные осложнения [38].

В Бразилии в 2004 году проведено обследование 76 взрослых и 18 подростков, страдавших целиакией, и лиц контрольной группы, включавшей 84 взрослых и 22 подростков с синдромом раздраженного кишечника. Установлено, что у пациенток с целиакией возраст менархе старше, чем в контрольной группе, чаще регистрировались периоды аменореи, спонтанные аборт, анемия, гипоальбуминемия. Авторы рекомендуют проводить скрининг на целиакию среди женщин с репродуктивными расстройствами и шире привлекать акушеров и гинекологов к консультативной работе гастроэнтеролога [39].

Целиакия и преждевременная менопауза. Менопаузу считают преждевременной, если она наступает до 40 лет. Самая частая причина преждевременной менопаузы — первичная яичниковая недостаточность. Причиной ее могут служить аутоиммунный оофорит, а также химио- или лучевая терапия или двухсторонняя овариэктомия. В редких случаях преждевременная менопауза обусловлена мутациями генов на X-хромосоме или аутосомными мутациями. Возраст менопаузы у больных целиакией в среднем составляет 45,5 года, у лиц контрольной группы — 49,5 [24]. По другим данным, средний возраст менопаузы у больных целиакией составляет 47,6 года, у лиц контрольной группы — 50,1 [32].

Аменорея и целиакия. По материалам итальянских ученых, у пациенток с впервые выявленной целиакией аменорея была обнаружена в 38,8% случаев, у женщин из контрольной группы — в 9,2% случаев [25]. По мнению М. Pradhan, первичная аменорея может быть обусловлена нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы. Нарушение всасывания некоторых элементов может влиять на функционирование гипоталамо-гипофизарной системы и приводить к аменорее. Автор приходит к выводу, что у пациенток с первичной аменореей должна быть исключена целиакия [40].

Патогенез расстройств репродуктивной функции при целиакии до сих пор неясен. Существуют несколько гипотез для их объяснения. Согласно одной из них, у больных нелеченой целиакией в крови появляются антитела, направленные против гормонов или органов, отвечающих за функционирование репродуктивной системы [41; 42]. 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 глютен. Согласно другой гипотезе, выдвинутой G. Bona и соавт. в 2002 году, причина репродуктивных расстройств заключается в селективном нарушении всасывания микронутриентов, необходимых для обеспечения метаболизма носителей белковых рецепторов половых гормонов [43]. Авторы также предполагают, что ГЦ приводит к мальабсорбции и дефициту железа, фолиевой кислоты, витамина

К и других факторов, необходимых для органогенеза [44–50]. По мнению K. Rostami и соавт. [51], репродуктивные нарушения могут быть следствием эндокринных расстройств, обусловленных селективной мальабсорбцией нутриентов. Авторы придают большое значение ранней диагностике и лечению целиакии, поскольку заметили связь между этими показателями. Такой же потенциальный механизм возникновения бесплодия при целиакии предполагают R. Pellicano и соавт. [52]. Авторы исследовали уровень пролактина у 48 женщин, больных ГЦ и у 65 лиц контрольной группы. Уровень пролактина был выше у больных целиакией и коррелировал со степенью выраженности атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и с уровнем антител к эндомизину. 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 целиакией приводит к дефектам нервной трубки [53]. Для профилактики последних R. Hancock и G. Kogen рекомендуют назначать больным целиакией во время беременности мультивитамины с содержанием фолиевой кислоты более 0,8–0,9 мг [54].

Таким образом, данные литературы убедительно показывают, что выявление ГЦ у женщин репродуктивного возраста имеет исключительно большое клиническое и социальное значение. Недиагностированная целиакия приводит к бесплодию, преждевременной менопаузе, аменорее, существенно повышает риск спонтанных абортов, способствует гипотрофии плода и другим нарушениям его развития, низкому весу новорожденных и уменьшению периода лактации.

Анализ литературы позволил выявить и нерешенные вопросы в этой проблеме. В частности, отсутствуют какие бы то ни было сведения о частоте целиакии у больных с репродуктивными расстройствами в нашей стране. Представляют клинический интерес как особенности течения целиакии у больных с репродуктивными расстройствами, так и особенности гинекологического анамнеза у больных целиакией. Наконец, по-прежнему остаются неизвестными патогенетические механизмы, лежащие в основе репродуктивных расстройств у больных целиакией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов А. И. Энтерология. — 2-е изд. — М.: МИА, 2009.
2. 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.
3. Stazi A. V. Coeliac disease and reproduction: possible in vivo models // *Ann. Ist. Super Sanita*. — 2005. — Vol. 41, № 4. — P. 523–531.
4. Eliakim R., Sherer D. M. Celiac disease: fertility and pregnancy // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2001. — Vol. 51, № 1. — P. 3–7.
5. Cellier C., Grosdidier E. Adult celiac disease // *Rev. Prat.* — 2001. — Vol. 51, № 9. — P. 959–963.
6. Hozyasz K. Coeliac disease and problems associated with reproduction // *Ginek. Pol.* — 2001. — Vol. № 3. — P. 173–179.
7. Vancikova Z., Chlumecky 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.
8. 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, № 5, Pt. 2. — P. 937–939.
9. 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.
10. Stazi A. V., Trinti B. Reproductive aspects of celiac disease // *Ann. Ital. Med. Int.* — 2005. — Vol. 20, № 3. — P. 143–157.
11. Bradley R. J., Rosen M. P. Subfertility and gastrointestinal disease: 'unexplained' is often undiagnosed // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2004. — Vol. 59, № 2. — P. 108–117.
12. 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.
13. 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.
14. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128, № 4 Suppl 1. — S. 104–108.
15. Ferguson R., Holmes G. K., Cooke W. T. Coeliac disease, fertility, and pregnancy // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1982. — Vol. 17, № 1. — P. 65–68.
16. Murray J. A. The widening spectrum of celiac disease // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69, № 3. — P. 354–365.
17. Ciacci C., De Rosa A., de Michele G. et al. Sexual behaviour in untreated and treated coeliac patients // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1998. — Vol. 10, № 8. — P. 649–651.
18. Smecuol E., Maurino E., Vazquez H. et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1996. — Vol. 8, № 1. — P. 63–89.
19. Makharia G. K., Baba C. S., Khadgawat R. et al. Celiac disease: variations of presentations in adults // *Indian J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 26, № 4. — P. 162–166.
20. Caramaschi P., Biasi D., Carletto A. et al. Celiac disease and abortion: focusing on a possible relationship // *Recenti Prog. Med.* — 2000. — Vol. 91, № 2. — P. 72–75.
21. Gasbarrini A., Torre E. S., Trivellini C. et al. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356, № 9227. — P. 399–400.
22. Cosnes J., Cosnes C., Cosnes A. et al. Undiagnosed celiac disease in childhood // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2002. — Vol. 26, № 6–7. — P. 616–623.
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. 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.
25. Rujner J. Age at menarche in girls with celiac disease // *Ginek. Pol.* — 1999. — Vol. 70, № 5. — P. 359–362.
26. 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.
27. Collin P., Vilksa S., Heinonen P. K. et al. Infertility and coeliac disease // *Gut*. — 1996. — Vol. 39, № 3. — P. 382–384.
28. Shamaly H., Mahameed A., Sharony A. et al. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2004. — Vol. 83, № 12. — P. 1184–1188.
29. Machac S., Kolek A., Dostál J. et al. Celiac disease and fertility disorders in women // *Ceska Gynekol.* — 2003. — Vol. 68, № 2. — P. 80–83.
30. Stazi A. V., Mantovani A. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease // *Gynecol. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 14, № 6. — P. 454–463.
31. 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.
32. 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.
33. Foschi F., Diani F., Zardini E. et al. Celiac disease and spontaneous abortion // *Ginecol.* — 2002. — Vol. 54, № 2. — P. 151–159.
34. Tursi A., Giorgetti G., Brandimarte G. et al. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53, № 11. — P. 2925–2928.
35. Martinelli P., Troncone R., Paparo F. et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy // *Gut*. — 2001. — Vol. 49, № 5. — P. 738.
36. Nørgård B., Fonager K., Sørensen H. T. et al. Birth outcomes of women with celiac disease: a nationwide historical cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96, № 7. — P. 2266–2267.
37. Haslam N., Lock R. J., Unsworth D. J. Coeliac disease, anaemia and pregnancy // *Clin. Lab.* — 2001. — Vol. 47, № 9–10. — P. 467–469.
38. Sheiner E., Peleg R., Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2006. — Vol. 129, № 1. — P. 41–45.
39. 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.
40. Pradhan M., Singh R., Dhinra S. Celiac disease as a rare cause of primary amenorrhea: a case report // *J. Reprod. Med.* — 2007. — Vol. 52, № 5. — P. 453–455.
41. Stazi A. V., Mantovani A. Celiac disease. Risk factors for women in reproductive age // *Minerva Ginecol.* — 2000. — Vol. 52, № 5. — P. 189–196.
42. 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.
43. Bona G., Marinello D., Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease // *Horm. Res.* — 2002. — Vol. 57, Suppl. 2. — P. 63–65.
44. Stazi A. V., Trinti B. Reproduction, endocrine disorders and celiac disease: risk factors of osteoporosis // *Minerva Med.* — 2006. — Vol. 97, № 2. — P. 191–203.
45. Sher K. S., Jayanthi V., Probert C. S. et al. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue // *Dig. Dis.* — 1994. — Vol. 12, № 3. — P. 186–190.
46. Pope R., Sheiner E. Celiac disease during pregnancy: to screen or not to screen? // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2009. — Vol. 279, № 1. — P. 1–3. Epub 2008 Sep 26.
47. 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.
48. Ciacci C., Cirillo M., Auremma G. et al. Celiac disease and pregnancy outcome // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91, № 4. — P. 718–722.
49. Jackson J. E., Rosen M., McLean T. et al. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility // *Fertil Steril.* — 2008. — Vol. 89, № 4. — P. 1002–1004.
50. Hin H., Ford F. Coeliac disease and infertility: making the connection and achieving a successful pregnancy // *J. Fam. Health Care.* — 2002. — Vol. 12, № 4. — P. 94–97.
51. Rostami K., Steegers E. A., Wong W. Y. et al. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2001. — Vol. 96, № 2. — P. 146–149.
52. 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.
53. 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.
54. Hancock R., Koren G. Celiac disease during pregnancy // *Can. Fam. Physician.* — 2004. — Vol. 50. — P. 1361–1363.