

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-144-149>

Репродуктивные изменения у женщин с целиакией

Орешко Л. С., Семенова Е. А., Алиева Г. Ч., Басюл О. В.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессорского образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015, ул. Кирочная д. 41, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Орешко Л. С., Семенова Е. А., Алиева Г. Ч., Басюл О. В. Репродуктивные изменения у женщин с целиакией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 144–149. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-144-149

✉ Для переписки:

Орешко

Людмила Саварбековна
oreshkol@yandex.ru

Орешко Людмила Саварбековна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

Семенова Елена Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

Алиева Гюнель Чингизовна, студентка 4 курса

Басюл Октавия Власовна, студентка 5 курса

Резюме

В статье представлен обзор ретроспективных когортных исследованиях изучения фертильности и исходов беременности у женщин с целиакией. В статье изложены результаты собственных наблюдений акушерско-гинекологического анамнеза у 17 женщин с целиакией за период с 2016 года по 2020 год.

Материалы и методы. В ретроспективных когортных исследованиях была проанализирована информация, собранная от пациентов. В эти исследования были включены пациентки с целиакией и здоровые женщины репродуктивного возраста.

Результаты. Способность антител классов IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе нарушать инвазивность трофобласта и дифференцировку эндотелиальных клеток эндометрия лежит в основе неудач ранней плацентации при целиакии. В случае латентного течения целиакии отмечено повышение риска повторных выкидышей и преждевременных родов.

Заключение. Учитывая высокий процент неустановленных диагнозов, крайне важно выявление групп риска с целью своевременного лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: целиакия, фертильность, бесплодие, беременность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-144-149>



Reproductive changes in women with celiac disease

L. S. Oreshko, E. A. Semenova, G. Ch. Alieva, O. V. Basyul

State budgetary educational institution of higher professional education "North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation, 191015, st. Kirochnaya, 41, St. Petersburg, Russia

For citation: Oreshko L. S., Semenova E. A., Alieva G. Ch., Basyul O. V. Reproductive changes in women with celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 144–149. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-144-149

Lyudmila S. Oreshko, Associate Professor of Med. Sci., Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryssa; ORCID: 0000-0002-2726-9996

✉ *Corresponding author:*

Lyudmila S Oreshko
oreshkol@yandex.ru

Elena A. Semenova, Cand. of Med. Sci., Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after CM. Ryssa; ORCID: 0000-0001-7606-2556

Gyunel Ch. Alieva, 4th year student

Oktavia V. Basyul, 5th year student

Summary

The article presents a review of retrospective cohort studies of fertility and pregnancy outcomes in women with celiac disease. The article presents the results of our own observations of obstetric and gynecological anamnesis 17 women with celiac disease for the period from 2016 to 2020.

Materials and methods. Information collected from patients was analyzed in retrospective cohort studies. Patients with celiac disease and healthy women of reproductive age were included in these studies.

Result. The ability of IgA and IgG class antibodies to tissue transglutaminase to disrupt trophoblast invasiveness and endometrial endothelial cell differentiation underlies the failure of early placentation in celiac disease. In the case of the latent course of celiac disease there is an increased risk of recurrent miscarriages and preterm births, impaired growth of the fetus with low birth weight.

Conclusion. Given the high percentage of unidentified diagnoses, it is extremely important to identify risk groups for timely treatment and prevention of complications.

Keywords: celiac disease, fertility, infertility, pregnancy

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Целиакия представляет собой генетически детерминированное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением слизистой оболочки тонкой кишки, при котором происходит нарушение процессов мембранного пищеварения и всасывания нутриентов в ответ на алиментарное употребление пептидов некоторых злаковых культур (пшеницы, ржи, овса, ячменя) [1,2].

Наряду с классической диареей тонкокишечного типа у больных целиакией часто встречаются внекишечные или аутоиммунные нарушения, например, гепатобилиарные, неврологические или эндокринные нарушения, такие как гипотиреоз и инсулинозависимый сахарный диабет у детей. Особый интерес представляет влияние целиакии на фертильность и беременность [3].

Целью исследования является изучение фертильности и исходов беременности у женщин с целиакией.

Материалы и методы исследования

В ретроспективных когортных исследованиях была проанализирована информация, собранная от пациентов. В эти исследования были включены пациентки с целиакией и здоровые женщины репродуктивного возраста 18–45 лет.

Результаты и обсуждение

Целиакия – генетически детерминированное аутоиммунное заболевание, органом мишени является слизистая оболочка (СО) тонкой кишки с вовлечением органов и систем, индуцированных диетическим приемом глютена, у генетически предрасположенных лиц, имеющих гаплотип HLA –DQ2/DQ8. Распространенность целиакии составляет 1,7% до 8% у женщин репродуктивного возраста и представляет серьезную социальную проблему. Репродуктивные расстройства относят к атипичному течению заболевания, сопровождается нарушением репродуктивной функции, в том числе бесплодием, поздним менархе, аменореей и ранней менопаузой, спонтанными абортными, привычным невынашиванием беременности у женщин. У беременных с целиакией наблюдаются повторные аборты, преждевременные роды, внутриутробные ограничения роста плода, новорожденных с низкой массой тела, когда гастроинтестинальные симптомы отсутствуют [4]. У женщин с целиакией отмечен высокий риск развития репродуктивных нарушений по сравнению с общей популяцией [5]. В связи с этим, целиакия, будучи наиболее изученной среди этих патологий, является интересной моделью для исследования нарушений функции репродуктивной системы. Несмотря на неоспоримый факт токсического воздействия глютена на СО тонкой кишки, вопросы патогенеза целиакии остаются неизученными, однако имеются сведения, которые подтверждают прямую взаимосвязь между недостаточностью питания и воспалительными реакциями, наблюдаемыми при целиакии, а также между наблюдаемыми репродуктивными проявлениями.

Как известно, иммунная толерантность матери к плоду как к аллотрансплантату индуцируется преобладанием субпопуляции цитокинов Th2-типа, обеспечивая успешную имплантацию и репродуктивные результаты, поэтому успешная беременность зависит от иммунного равновесия T- лимфоцитов между Th2-типа и Th1-типа [6]. В этой связи важная роль отводится исследованию генетической предрасположенности, обусловленной влиянием функционально ослабленных вариантов генов, вовлеченных в иммунный ответ, процессы коагуляции, обмена веществ и ангиогенез [7]. Наиболее выраженные ассоциации, регистрируемые в разных популяциях, установлены для генов главного комплекса тканевой совместимости человека (HLA), фенотипирование которых получило широкое применение в клинической практике, генов цитокинов, включая IL1B, IL6, IL10, IL18, необходимых для успешной имплантации эмбриона и поддержания активности Th2-клеток. Предполагается, что способность антител классов IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе нарушать инвазивность трофобласта и дифференцировку эндотелиальных клеток эндометрия лежит в основе неудач ранней плацентации при целиакии [8].

Гены HLA в значительной степени ассоциированы с развитием целиакии. Так, у 90% пациентов выявляют гаплотипы DQ2 (DQA1*0501- DQB1*0201) и DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302) [9].

Основываясь на данных литературы, в настоящее время идентифицировано три эпитопа глютена на T-клетках: ограниченный глиадином эпитоп (DQ2 (DQ2-I), на DQ8 (DQ8-I) и эпитоп, ограниченный высокомолекулярным (HMW) глутенином (DQ8 (DQ8-HMW-I) [10]. Однако, наличие рисков для целиакии аллелей HLA не объясняет полностью генетическую составляющую заболевания.

Убедительные данные получены об ассоциации полиморфных вариантов генов IL10, TNFA с подверженностью целиакии [11]. В ряде работ определена важная роль генов хемокинов (CXCL9, CXCL10, CXCL11) в развитии воспаления при целиакии [12]. В случае латентного течения целиакии отмечено повышение риска повторных выкидышей и преждевременных родов, ухудшает рост плода с пониженной массой тела при рождении. В недавнем исследовании, проведенном в Германии отмечена повышение частоты неблагоприятных осложнений и кесарева сечения у рожениц с целиакией, по сравнению с частотой контрольной группы заболеваний пищеварительной системы и глаз или стоматологических амбулаторных пациентов клиники [13].

В проведенном исследовании в Италии, в ходе которого было установлено у 94 пациентов нелеченных и у 31 пациентов с целиакией на фоне диетического лечения, относительный риск аборта или рождения ребенка с низкой массой тела был выше, продолжительность грудного вскармливания была значительно сокращена по сравнению с пациентами, исключившими глютеносодержащие продукты из рациона [14].

Снижение массы тела при рождении и внутриутробная задержка роста также были зафиксированы в ряде других исследований из различных европейских центров. В Италии авторы отметили, что целиакия является более распространенным заболеванием у беременных женщин в наблюдающем медицинском учреждении, по сравнению с другими заболеваниями [7].

В отечественных работах установлены наиболее значимые ассоциации для генов цитокинов (IL1B, IL6, IL10, IL18), хемокинов (CXCL9, CXCL10, CXCL11), генов главного комплекса гистосовместимости HLA II класса (DQA1, DQB1, DRB1). Гены HLA ассоциированы с целиакией, генетически детерминированным аутоиммунным заболеванием, одним из симптомов которого является нарушение репродуктивной функции у мужчин [15]. По результатам проведенного метаанализа по изучению ассоциаций полиморфизма гена TNF (rs1800629) в развитии аутоиммунного процесса при целиакии с нарушением репродукции установлено: риск развития целиакии связан с аллелем А [16].

В литературе имеются данные о связи полиморфизма гена TNF (rs1800629) у женщин монголоидной популяции с привычным невынашиванием беременности [17]. Другие полиморфные варианты этого гена также имеют высокий потенциал, связанный с нарушениями репродуктивности у женщин. Варианты гена TNF –1031T>C и –238G>A способствуют увеличению риска повторных

спонтанных аборт. Установлено, что продукция TNF в периферической крови и децидуальных тканях у пациенток с привычным невынашиванием беременности значительно выше, чем в группе контроля [18].

Механизмы, приводящие к ухудшению исхода беременности при целиакии, были недостаточно изучены. Однако имеются работы, в которых сообщалось об увеличении экспрессии и апоптоза тканевой транглутаминазы в клетках трофобласта с помощью иммуногистохимического анализа и методов гибридизации *in situ*, что указывает на возможный механизм повреждения как в эмбриональной, так и в материнской части плаценты [19]. Другие авторы объясняли как возможный механизм ухудшения исхода беременности связывание аутоантител при материнской целиакии с синцитиотрофобластом, что вызывает ингибирование транглутаминазной активности плаценты и нарушение функции плаценты [20]. Более того, недавние исследования по изучению роли генетических вариантов протромбина в ранней потере беременности у женщин с целиакией показали, что вариант 4G гена ингибитора активатора плазминогена-1 является фактором риска выкидыша [21]. Потеря репродуктивной функции на ранних сроках беременности может быть связана с изменением коагуляции, влияющим на микрососудистую функцию плаценты или плода. Необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения и выяснения этих механизмов.

Кроме того, рассматривается ряд причин взаимосвязи репродуктивных нарушений и синдромом мальабсорбции при целиакии. Недостаточность питательных веществ, как результат мальабсорбции и диетического ограничения характерных для глютеносодержащего питания и безглютеновой диеты, может влиять на репродуктивную функцию. В частности, речь идет о недостатке цинка, селена, железа и фолатов. Недостаток цинка, необходимого элемента для синтеза ДНК, нарушает производство и секрецию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, что может приводить к аномалиям развития яичников, спонтанным аборт, эклампсии и замедлению внутриутробного роста [22]. Аналогичным образом, селен относится к одному из важнейших микроэлементов, необходимых для нормальной репродуктивной функции. Потребность в селене еще более возрастает во время беременности и лактации, а недостатки связаны с субфертильностью и самопроизвольным аборт у восприимчивых к целиакии пациентов. Потребность в фолате и железе также возрастает во время беременности, и лежащая в основе лечения целиакии безглютеновая диета может приводить к развитию фолатного дефицита и усугублять анемию. Поэтому дефицит фолатов является фактором риска развития дефектной нервной трубки и самопроизвольного аборта [23].

В связи с тем, что научно-практический интерес представляет изучение влияния патогенетического лечения аглютеновой диетой на репродуктивные нарушения у женщин с целиакией, по результатам нашего наблюдения проведен анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза

у женщин с целиакией за период с 2016 года по 2020 год: 22 (13,01%) пациенток имелиотягощенный акушерско-гинекологический анамнез; 17 пациенток были повторно беременными, у 5 – беременность была первой. У всех пациенток срок развития эмбриона составил от 3–4 до 6–7 недель от зачатия; У большинства женщин показатели гормонального статуса в 1 фазе менструального цикла были в пределах нормативных значений. Для ответа на этот вопрос мы провели анализ данных у больных ГЦ после начала соблюдения ими АГД.

В качестве примера приводим краткие сведения успешного завершения беременности пациентки с привычным невынашиванием беременности с генетическим профилем предрасположенности у целиакии HLA DQ 8. Пациентка А., 1974 г.р. На момент обращения в репродуктивном анамнезе у пациентки 3 беременности с прерыванием на сроке от 6 до 8 недель. Все беременности закончились инструментальным удалением плодного яйца. Пациентка соматически здорова, гинекологических заболеваний не было. По результатам гормонального обследования – нормальный овариальный резерв. Проводилось генетическое исследование удаленного материала, по результатам которого, имелись 3 здоровых эмбриона без хромосомных мутаций. При детальном изучении анамнестических данных огромное значение имели сведения о непереносимости молочных продуктов. Данное обстоятельство побудило к проведению комплексного обследования пациентки: серологическое исследование крови (антитела к транглутаминазе, эндомиозию, деамидированным пептидам глютена); генетическое исследование (HLA DQ2 / HLA DQ 8); изучение биоптата с гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата. По результатам обследования выявлено резкое повышение антител IqG > 250; ДПГ 65,4, к эндомиозию 1:640; В биоптатах, полученных из отделов двенадцатиперстной кишки, гистологическая картина характеризовалась морфологическими признаками: умеренное истончение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, резкое укорочение ворсинок, вплоть до их исчезновения, удлинение крипт с их расширением, выраженная лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки и лимфоидно-клеточная инфильтрация эпителия. Заключение: морфологические признаки эрозивно – атрофического дуоденит III степени выраженности, обострение; деструктивная стадия целиакии согласно классификации М. N. Marsh. Наличие перечисленных критериев и генетического профиля предрасположенности к целиакии явилось пищевой рекомендацией для пациентки. В связи с этим была рекомендована патогенетически обоснованная диета с исключением глютеносодержащих продуктов. Длительность соблюдения диеты составила 12 месяцев. Изучение эффективности диетотерапии показало, что после строгого соблюдения аглютеновой диеты отмечена нормализация серологических показателей; в биоптатах СО ДПК после патогенетической терапии отмечено восстановление размеров и структуры толщины слизистой оболочки и микроворсинок двенадцатиперстной кишки снижение выраженности

хронического дуоденита до I степени и отсутствие признаков активности.

Исследование серологических показателей в динамике после исключения глютена в рационе питания продемонстрировало регресс лабораторных показателей. На фоне соблюдения аглютенной диеты морфологические показатели СО после повторного забора биоптата ДПК наглядно свидетельствовали о лечебном патоморфозе: изменение ультраструктуры ворсинок и уменьшение реакции клеток стромы

слизистой оболочки, выражающиеся в динамике линейных показателей и клеточного состава. Через 13 месяцев наступила беременность. При соблюдении указанной предгравидарной терапии беременность завершилась благополучным рождением здорового мальчика весом 3100 гр, ростом 51 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Приведенный клинический пример иллюстрирует нарушение репродуктивной функции у молодой женщины, страдавшей латентной формой целиакии.

Заключение

Эпидемиология целиакии перешла от желудочно-кишечного заболевания к широкому спектру внекишечных симптомов, которые имеют непосредственное отношение к женскому здоровью, такие как бесплодие, неблагоприятные исходы беременности. Частота выявления целиакии среди женщин с привычным невынашиванием беременности 4,1% достоверно превышает популяционные значения – 0,6%. Учитывая высокий процент неустановленных диагнозов, крайне важно выявление групп риска с целью своевременного лечения и профилактики

значительных осложнений. Назначение аглютенной диеты больным с целиакией, имеющим репродуктивные нарушения, приводит к нормализации соотносительного баланса иммунокомпетентных клеток, снижению иммунной агрессии, восстановлению репродуктивной функции и благоприятному исходу беременности. Необходимость планирования дальнейших исследований для определения роли всасывания и связанных изменений в питании на женскую фертильность при нелеченой целиакии на сегодняшний день очевидны.

Литература | References

- Parfenov A. I. Celiac disease: evolution of understanding of the prevalence, clinical manifestations and the importance of etiotropic therapy. M: Anacharsis, 2007. 375 p. (Essays on modern gastroenterology); ISBN 5–901352–77–7. (In Russ.)
Парфенов А. И. Целиакия: эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М: Анахарсис, 2007. – 375 с. – (Очерки современной гастроэнтерологии); ISBN 5–901352–77–7.
- Oreshko L. S. Historical and clinical aspects of celiac disease: monograph. SPb.: SPbGMA them. I. I. Mechnikova, 2010. 120 p. (In Russ.)
Орешко Л. С.. Исторические и клинические аспекты целиакии: монография. – СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2010. – 120 с.
- Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scand J Gastroenterol.* 1982 Jan;17(1):65–8. doi: 10.3109/00365528209181045. PMID: 7134839.
- Lazebnik LB, Tkachenko YI, Oreshko LS, et al.; Scientific Society of Gastroenterology of Russia. [Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015;(5):3–12. (In Russ.) PMID: 26387169.
Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Ситкин С. И., Карпов А. А., Немцов В. И., Осипенко М. Ф., Радченко В. Г., Федоров Е. Д., Медведева О. И., Селиверстов П. В., Соловьева Е. А., Шабанова А. А., Журавлева М. С. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;5(117): 3–12.
- Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, Kenny LC. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2010 Feb;25(2):528–34. doi: 10.1093/humrep/dep409. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19939833.
- Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jul;42:11–25. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.03.007. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28412101.
- Martinelli P, Troncone R, Paparo F, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut.* 2000 Mar;46(3):332–5. doi: 10.1136/gut.46.3.332. PMID: 10673293; PMCID: PMC1727862.
- Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, Aplin JD. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009 Feb 19;7:16. doi: 10.1186/1477–7827–7–16. PMID: 19228395; PMCID: PMC2649929.
- Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Mäki M, Sanz A, Calvo C, Maluenda C, Westman P, de la Concha EG, Partanen J. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol.* 1998;59(3):169–75.
- Van de Wal Y., Kooy Y. M., van Veelen P. A. et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10050–10054.
- Garrote JA, Arranz E, Tellería JJ, Castro J, Calvo C, Blanco-Quirós A. TNF alpha and LT alpha gene polymorphisms as additional markers of celiac disease susceptibility in a DQ2-positive population. *Immunogenetics.* 2002;54(8):551–5. doi: 10.1007/s00251–002–0498–9
- Bragde H, Jansson U, Fredrikson M, Grodzinsky E, Söderman J. Celiac disease biomarkers identified by transcriptome analysis of small intestinal biopsies. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(23): 4385–401. doi: 10.1007/s00018–018–2898–5
- Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laass M, Ney D, Posovszky C, Hoy L, Hornef MW. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not

- inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics*. 2010; 125: e1433-e1440.
14. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 718–722.
 15. Minaicheva L.I., Bragina E. Yu., Zhalsanova I. Zh., Chesnokova N. A., Marusin A. V. Association of genetic markers of celiac disease with reproductive disorders. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47 (1): 72–82. (In Russ.) doi: 10.18786 / 2072–0505–2019–47–006
Минайчева Л. И., Брагина Е. Ю., Жалсанова И. Ж., Чеснокова Н. А., Марусин А. В. Ассоциация генетических маркеров целиакии с репродуктивными нарушениями. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (1): 72–82. doi: 10.18786/2072–0505–2019–47–006.
 16. Khan S, Mandal RK, Jawed A, Dar SA, Wahid M, Panda AK, Areeshi MY, Ahmed Khan ME, Haque S. TNF- α -308 G>A (rs1800629) polymorphism is associated with celiac disease: A meta-analysis of 11 case-control studies. *Sci Rep*. 2016;6:32677. doi: 10.1038/srep32677
 17. Liu RX, Wang Y, Wen LH. Relationship between cytokine gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9786–92
 18. Li S, Wang L, Xing Z, Huang Y, Miao Z. Expression level of TNF- α in decidual tissue and peripheral blood of patients with recurrent spontaneous abortion. *Cent Eur J Immunol*. 2017;42(2):156–60. doi: 10.5114/ceji.2017.69357
 19. Hadziselimovic F, Geneto R, Buser M. Celiac disease, pregnancy, small for gestational age: role of extravillous trophoblast. *Fetal Pediatr Pathol*. 2007; 26: 125–134.
 20. Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, Aplin JD. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7: 16.
 21. Ciacci C, Tortora R, Scudiero O, Di Fiore R, Salvatore F, Castaldo G. Early pregnancy loss in celiac women: The role of genetic markers of thrombophilia. *Dig Liver Dis*. 2009; 41: 717–720.
 22. Bougle D, Proust A. Iron and zinc supplementation during pregnancy: interactions and requirements. *Contracept Fertil Steril*. 1999;27:537–543.
 23. Hirson C. Coeliac infertility-folic-acid therapy. *Lancet*. 1970 Feb 21;1(7643):412. doi: 10.1016/s0140-6736(70)91537-0. PMID: 4189708.