ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

04200910793

На правах рукописи

АБДУЛ-ЗАДЕ ИРАДА ЭЛЬХАН КЫЗЫ

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО СТАТУСА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ПРИ ЦЕЛИАКИИ И ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ

14. 00. 01 – акушерство и гинекология
14. 00. 09 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
д.м.н., профессор Баласанян В.Г.
к.м.н., доцент Новикова В.П.

Санкт-Петербург
2009

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... .4

ВВЕДЕНИЕ..... .5

Глава 1. РЕПРОДУКТИВНЫЙ СТАТУС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ И ЦЕЛИАКИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ (обзор литературы).....11

1.1. Современные представления о репродуктивном статусе девочек-подростков.....11

1.2. Хронические заболевания верхних отделов ЖКТ и репродуктивный статус.....14

1.2.1. Влияние половых гормонов на функционально-морфологическое состояние верхних отделов ЖКТ.....14

1.2.2. Целиакия и репродуктивный статус.....20

1.3. Репродуктивный статус при аутоиммунном оофорите.....24

1.3.1. Современные представления об аутоиммунном оофорите.....24

1.3.2. Диагностика аутоиммунного оофорита на современном этапе.29

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....32

2.1. Общая характеристика обследованных больных.....32

2.2. Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования.....33

2.2.1. Обязательный комплекс общеклинических диагностических методов.....33

2.2.2. Гинекологическое обследование.....35

2.2.3. Методы исследования желудка и двенадцатиперстной кишки..41

2.2.4. Методы диагностики целиакии.....44

2.2.5. Дополнительные клинические методы исследования.....47

2.2.6. Статистические методы.....48

Глава 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....49

Комплексная оценка здоровья девочек с целиакией и хроническим гастродуоденитом.....49

3.1. Клинико – анамнестические данные обследованных девочек.....49

3.2. Состояние репродуктивной функции обследованных девочек.....64

3.3. Репродуктивная функция при целиакии у пациенток разных возрастных групп.....73

Глава 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, ИМЕЮЩИХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ АНТИОВАРИАЛЬНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА.....83

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....87

ВЫВОДЫ.....108

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....110

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....111

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИЗ - аутоиммунные заболевания

АИО - аутоиммунный оофорит

АГА - антиглиадиновые антитела

АОА - антиовариальные антитела

ИМТ - индекс массы тела

ИФА - иммуноферментный анализ

ЛГ - лютеинизирующий гормон

МЦ - менструальный цикл

МЭЛ - межэпителиальные лимфоциты

НМЦ - нарушения менструального цикла

НР - пилорический хеликобактериоз

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

СО - слизистая оболочка

СОЖ - слизистая оболочка желудка

СПКЯ - синдром поликистозных яичников

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ХГ - хронический гастрит

ХГД - хронический гастродуоденит

ЦНС - центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Проблема репродуктивного здоровья девушек-подростков в последние годы приобретает всё большее значение и становится не только медицинской, но и социальной, напрямую отражающейся на демографической ситуации в обществе. Доля абсолютно здоровых девочек до 18 лет не превышает 6-7%. Согласно данным Научного центра охраны здоровья детей и подростков РАМН, гинекологическая патология выявляеться у 77,6% школьниц в возрасте до 15 лет, а среди 17-летних она достигает 90% (Гуркин Ю.А., 2009г).

Расстройства соматического и психического здоровья в сочетании с патологией репродуктивной системы встречаются более чем у половины девочек в возрасте до 18 лет (Куликов А.М., Медведев В.П. 2007, Раскуратов Ю.В. 2000).

В последние годы во всём мире вырос интерес к проблеме целиакии у детей и взрослых. Целиакия является одной из актуальных проблем в клинической педиатрии и гастроэнтерологии, что обусловлено ее широкой распространенностью, сложностью патогенеза, трудностями диагностики и полиморфизмом клинической картины, формированием хронических гастроэнтерологических и аутоимунных заболеваний (Ревнова М.О., 2005, Peter H.R., Collin P., Fasano A., Troncone R. et al ., 2006).

В настоящее время в Санкт-Петербурге диагноз «целиакия» ставится еженедельно 2-5 впервые выявленным больным. Многообразие клинических форм заболевания и трудности диагностики приводит к поздней постановке диагноза - во взрослом возрасте (Ревнова М.О., 2008, Аверкина Н.А., Лаврова Т.Е., Рославцева Е.А., 2007).

Ведущую роль в генезе нарушений репродуктивного здоровья при мальабсорбции у девочек отводят нарушению трофологического статуса

(Ревнова М.О., 2005, Catassi C.A., Ratsch I.M., Fabiani E. 2002, Appello, Fanciulli G. 2000). Дефицит жировой ткани в период пубертата может приводить к нарушению менструальной функции, вплоть до развития аменореи. Аменорея, связанная с потерей веса, составляет около 12% от всех форм аменорей, а среди женщин до 20-летнего возраста этот показатель увеличивается до 40% (Богданова Е.А., Долженко И.С. 2000, Турчина В.Н., Табак Т.А. 2004).

Известно, что целиакия ассоциациируется практически со всеми известными системными аутоиммунными заболеваниями (Ревнова М.О. 2008, Черкасова Т.А. 2000, Catassi C.A. 2007, Troncone R., Ferguson A., Ventura A. 1998). Развитие аутоиммунного оофорита (АИО) является одной из наиболее частых причин формирования первично-овариальной недостаточности и нарушения репродуктивной функции у женщин (Гзгзян А.М. 1995). В то же время нейроэндокринные и иммунологические нарушения, которые являются причиной невынашивания и неблагоприятных исходов беременности у взрослых женщин с целиакией (Gasparrini A. et al., 2000; Martinelli P.et al., 2000; Ramos-Arroyo M.A. et al., 2002), у девочек не изучены.

В последние годы получены данные о негативном влиянии на формирование репродуктивной системы женщин и других заболеваний гастродуоденальной зоны. Сообщается о взаимосвязи инфицирования H. pylori с поздним наступлением менархе и с привычными абортами у женщин (Blaser M.J., Yu Chen, Reibman J. 2008). Состояние же репродуктивного статуса девочек с хроническим гастродуоденитом изучено недостаточно.

Цель исследования

Оценить репродуктивный статус у девочек-подростков при целиакии и хроническом гастродуодените.

Задачи исследования

1. Дать оценку физическому и половому развитию, а также общесоматическому здоровью девочек-подростков, страдающих целиакией и хроническим гастродуоденитом (ХГД).

2. Изучить репродуктивный статус у девочек-подростков, страдающих целиакией и ХГД.

3. Оценить возрастную динамику репродуктивного здоровья при целиакии у девочек – подростков и молодых женщин.

4. Выявить возможность развития аутоиммунного оофорита и описать диагностические критерии аутоиммунного оофорита у девочек-подростков.

Научная новизна результатов исследования

Впервые изучена взаимосвязь соматического и репродуктивного здоровья девочек-подростков при целиакии.

Впервые выявлены антиовариальные аутоантитела у девочек - подростков с целиакией и ХГД и изучена их прогностическая значимость.

Впервые описаны клинико-функциональные критерии аутоиммунного оофорита у девочек-подростков..

Практическая значимость работы

Рекомендовано проводить гинекологическое и в т.ч. ультразвуковое обследование органов малого таза у девочек-подростков и молодых женщин с целиакией.

Апробирован и внедрен в практическое здравоохранение метод определения антиовариальных аутоантител с помощью иммуноферментной системы фирмы «Orgentex» у девочек-подростков и молодых женщин с целиакией.

На основании дискриминантного анализа наиболее различающихся признаков у девочек, имеющих антиовариальные аутоантитела и без тако-

вых, предложена диагностическая таблица, позволяющая с высокой степенью достоверности диагностировать начальные проявления аутоиммунного оофорита у девочек-подростков.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У девочек-подростков при целиакии наблюдается снижение репродуктивного потенциала, о чем свидетельствует позднее начало менархе; нерегулярный менструальный цикл, менструальные дисфункции, задержка полового развития и функционально-морфологические изменения яичников, тогда как репродуктивный потенциал девочек при ХГД сходен с общепопуляционными показателями. Снижение репродуктивного потенциала и задержка полового развития у девочек с целиакией обусловлено трофологическими нарушениями вследствие мальабсорбции, высокой частотой сопутствующей соматической (эндокринной и иммунологической) патологии, высокой частотой воспалительных заболеваний нижней половой сферы и развитием аутоиммунного поражения яичников.

2. Возрастная динамика репродуктивного здоровья при целиакии проявляется прогрессированием функционально-морфологических изменений яичников у женщин и приводит к бесплодию, возникновению внематочной беременности и привычным выкидышам. При этом соблюдение безглютеновой диеты сопровождается понижением уровня антиовариальных аутоантител.

3. Для ранней диагностики аутоиммунного оофорита у пациенток с болями в животе и другими гастроэнтерологическими жалобами разработан вероятностный диагностический метод, основанный на использовании наиболее информативных показателей анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных обследований.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на научно–практической конференции сотрудников и студентов СПбГМА им. И.И. Мечникова «Человек и его здоровье» (СПб 2005), на VI Славяно–Балтийском научном форуме «Санкт–Петербург – Гастро–2006» (СПб 2006), на VII Славяно–Балтийском научном форуме «Санкт–Петербург – Гастро–2007» (СПб 2007), на региональном научном форуме «Мать и дитя» (Казань 2007), на совместном заседании кафедры детской и подростковой гинекологии ФПК и ПП и кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ГОУВПО Санкт-Петербургской Государственной Педиатрической Медицинской Академии. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них в центральных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК – 2.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн и программа исследования и проведено комплексное обследование 128 девочек-подростков разного возраста с хроническим гастродуоденитом и целиакией.

Лично автором проведено клиническое обследование, гинекологическое обследование девочек-подростков.

Под руководством иммунолога в иммунологической лаборатории НИИ им. Л.Пастера автор принимал участие в определении уровня антиовариальных антител в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Автором осуществлена статистическая обработка и анализ полученных данных.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в работе центра детей и подростков Выборгского района г. Санкт-Петербург; молодежном консультативно-диагностическом медицинском центре Петроградского района г. Санкт-Петербург; консультативно-диагностическом центре «Ювента» г. Санкт-Петербург; гинекологическом отделении детской городской больнице №5 им. Филатова г. Санкт-Петербург; гинекологическом отделении клиники «ИНАМЕД» Азербайджан, г. Баку; клиническом родильном доме №2 Украина г. Симферополь; на кафедре подростковой гинекологии ФПК и ПП ГОУВПО Санкт-Петербургской Государственной Педиатрической Медицинской Академии и включены в план тематических занятий с врачами–интернами, клиническими ординаторами; кафедре пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ГОУВПО Санкт-Петербургской Государственной Педиатрической Медицинской Академии и включены в план тематических занятий со студентами, врачами–интернами, клиническими ординаторами; кафедре акушерства и гинекологии №1 Крымского государственного медицинского Университета, Украина г. Симферополь

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 7 рисунками. Библиография включает 280 источников, из которых 152 – иностранных авторов.

Глава 1.
РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ И ЦЕЛИАКИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ
(обзор литературы)

1.1. Современные представления о репродуктивном статусе девочек-подростков

Репродуктивное здоровье – это состояние полного физического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, её функций и процессов, включая воспроизводство и гармонию в психосоциальных отношениях в семье [8,49,90]. Вопросы сохранения и охраны репродуктивного здоровья подростков являются актуальной проблемой для всех стран мира в области здравоохранения. Не случайно в связи с важностью этой проблемы 1998 год был объявлен ООН годом репродуктивного здоровья, что продиктовано не только заботой о медико-социальном благополучии каждой девочки, но и улучшением демографической обстановке в целом [90].

Одним из важнейших показателей, характеризующих репродуктивное здоровье лиц подросткового возраста и женщин, является общая заболеваемость репродуктивной системы. При анализе динамики заболеваемости в различных возрастных группах женского населения было выявлено, что наибольшая частота гинекологических заболеваний отмечается именно в подростковом возрасте [30,48,108,115,200].

Немалое число детей, рожденных практически здоровыми, к периоду совершеннолетия приобретают массу хронических заболеваний. Если среди первоклассниц хроническими заболеваниями страдает каждая третья девочка, то к выпускным классам уже 73-75% школьниц имеют экстрагенитальные и сочетанные с гинекологической патологией хронические болезни.

Расстройства соматического и психического здоровья в сочетании с патологией репродуктивной системы встречаются более чем у половины девочек в возрасте до 18 лет [29,114]. Таким образом, состояние репродуктивного здоровья определяется комплексом взаимосвязанных факторов (медико-социальных, соматических, экологических, генетических).

Состояние здоровья девочек младше 18 лет в современных условиях характеризуется нарастанием уровня инвалидности, в первую очередь инвалидности с детства, замедлением темпов физического развития, нарушением становления репродуктивной системы, значительным увеличением доли заболеваний с хроническим и рецидивирующим течением и отклонений психосоматического здоровья. В настоящее время в РФ проживает 31,6 млн. детей, в том числе 15,5 млн. девочек в возрасте до 18 лет. В структуре гинекологических заболеваний у девочек до 18 лет основное место занимают воспалительные процессы половых органов (52%) и нарушения менструального цикла (42%). Остальные 7% составляют пороки развития и опухоли половых органов. В структуре расстройств менструального цикла основное место занимают маточные кровотечения (26,4%) и вторичная аменорея (18,5%), частота заболеваемости оофоритом увеличилось до 1333 на 100 тыс. женского населения (2004) по сравнению с 2001 – 1272,2 (Уварова Е.В., 2005).

Частота заболеваемости воспалительных заболеваний мочеполовой сферы у девочек до 14 лет за последние 5 лет увеличилась на 9,1% [16,30,70]. Гинекологические заболевания девочек и девушек-подростков могут оказывать существенное влияние на течение будущих беременностей и родов, а также на фертильность и здоровье потомства в целом.

Обращает на себя внимание существенное увеличение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза. Особенно неблагоприятно, если они перенесены в подростковом возрасте, что негативно отражаются не только на репродуктивной функции, но и на общем состоянии иммунобио-

логической резистентности организма. Эта неблагоприятная в эпидемиологическом отношении ситуация во многом обусловлена сексуальной неграмотностью тинэйджеров, ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров (Ахмедова Ф.Г., Садыкова Т.И., 1999).

Среди причин увеличения заболеваемости репродуктивной системы можно отметить повышение нервно-психической и информационной нагрузки в социальной среде, сопутствующие хронические соматические заболевания, стрессовые ситуации, несбалансированное питание. Девочки Северных широт чаще страдают нарушением менструального цикла, овариальной дисфункцией и воспалительными заболеваниями репродуктивной системы, чем девочки центральных районов России (Гуркин Ю.А., 2009).

Менструальная функция является интегральным показателем не только функционального состояния и зрелости репродуктивной системы, но и всего организма в целом. Менструальная функция может рассматриваться как ключевой признак синхронного взаимодействия регулирующих центров и матки в осуществлении циклических изменений в организме, направленных на реализацию репродуктивных возможностей. В той или иной степени нарушения менструальной функции в пубертатном периоде отмечены у каждой третьей девушки [29,55,90,115,200,234]. Препубертатные изменения, характеризующиеся появлением вторичных половых признаков и первой в жизни девочки менструации (menarche), закладывают основу для стабильной менструальной функции как специфичной для женщины репродуктивного возраста. Высокая частота нарушений менструальной функции в пубертатном периоде объясняется особой уязвимостью гипоталамо-гипофизарной-яичниковой системы вследствие ее незрелости и повышенной чувствительности к различным неблагоприятным факторам внешней среды [16,48,90,99].

Многочисленные эндогенные и экзогенные раздражители, действующие на организм в напряженном периоде становления новой для него мен-

струальной функции, большие энергетические затраты, необходимые для завершения периода полового созревания, снижают резистентность организма девочки к действию повреждающих факторов. В последние годы отмечено изменение структуры НМЦ в сторону более частого развития тяжелых форм. Средний возраст наступления менархе возрос от 12 до 13,6 лет [30,49,70,114,200,274].

1.2. Хронические заболевания верхних отделов ЖКТ и репродуктивный статус

1.2.1. Влияние половых гормонов на функционально-морфологическое состояние верхних отделов ЖКТ

Проблема взаимоотношения между железами внутренней секреции и органами пищеварения, в частности желудком, представляет интерес для медицинских работников различных специальностей. Роль эндокринных факторов в возникновении и патогенезе различных заболеваний органов пищеварительного тракта в настоящее время не вызывает сомнений, хотя степень и характер участия этих факторов в конкретных нозологических формах остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения.

Вплоть до настоящего времени проводится большое количество экспериментальных работ и клинических исследований, в которых выявляются тесные и сложноорганизованные взаимосвязи между функционированием органов внутренней секреции, в частности половых желёз, и желудочно-кишечным трактом [19,21,73,75,87].

Половые железы гармонично сочетают в себе, казалось бы, совершенно различные функции: генеративную, связанную с образованием гамет, и эндокринную, проявляющуюся в секреции гормонов с мощным морфогенетическим действием. Половые гормоны оказывают выраженное

влияние на обменно-метаболические процессы в организме. Воздействуя на тканевые ферменты, они регулируют содержание нуклеиновых кислот в клеточном ядре, влияют на проницаемость клеточных оболочек, принимают участие в регуляции различных физиологических функций организма, обеспечивая взаимодействие между нервной, иммунной и эндокринной системами организма. Велика роль женских половых гормонов в процессах регенерации клеточной дифференцировки тканей, в том числе и желудка [19,21,59,88,112].

Механизм влияния гормональной функции яичников на течение воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны полностью ещё не выяснен. Заслуживает внимание тот факт, что кислотообразующая функция желудка у здоровых женщин подобно функциям других органов периодически изменяется в зависимости от фазы менструального цикла. У большинства женщин с заболеваниями желудка имеются изменения гормональной функции яичников, протекающие по типу недостаточности жёлтого тела. Кислотообразующая функция желудка зависит от состояния гормональной функции яичников: в фазу жёлтого тела дебит соляной кислоты понижается, а во время роста фолликулов увеличивается [19,59,73,74,75].

Нормально функционирующие яичники оказывают протективный эффект, защищая женщину от развития воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны. В случае развития заболевания, нормально функционирующие яичники способствует более легкому течению этого заболевания.

Влияние половых гормонов на различные функции желудка также были исследованы во многих экспериментах. Первые представления о влиянии половых желез на желудок были получены в экспериментах с кастрированными животными. Было показано, что удаление половых желёз вызывает заметное повышение активности желудочной секреции, максимально выраженные у самок [21,59,74,75,88].

В опытах Ташенова К.Т. (1971) на овцематках было показано, что после овариоэктомии базальная и стимулированная секреция желудочного сока достоверно уменьшаются, а переваривающее действие его на белок и кислотность увеличивается.

В работах Павловской А.А. (1973) было изучено влияние синтетических аналогов половых гормонов на эвакуаторную функцию желудка у здоровых и кастрированных собаках. Эвакуаторная функция желудка у кастрированных собак становиться более лабильной и имеет тенденцию к усилению. При введении в течение 8 дней здоровым самкам ежедневно по 10-20 тыс ЕД фолликулина, 4 мг октэстрола, 1-2 мг диэтилстильбэстрола, 10-20 мг прогестерона эвакуаторная функция желудка отчетливо усиливалась. Наибольший эффект оказывал фолликулин путём прямого ингибирующего воздействия на железистый аппарат желудка и через вегетативную нервную систему. После кастрации применение вышеуказанных препаратов приводило к ослаблению эвакуаторной функции желудка.

Во многом схожие данные были получены Коганом И.А. (1972), который так же отметил усиление эвакуаторной функции желудка у собак после кастрации. В серии экспериментов показано, что кастрация собак, независимо от пола, увеличивает эвакуаторную функцию желудка, однако, после введения кастрированным собакам половых гормонов и их синтетических аналогов эвакуаторная функция желудка нормализовывалась.

Влияние эстрогенов на секрецию и кислотность желудочного сока первыми изучали Atkinson и Ivy (1938). Позднее в экспериментах на кошках Ojha и Wood (1968) убедительно показали, что при введении животным синтетического эстрогена – стильбэстрол - дипропионата в дозах 0,1-025 мг ежедневно в течение 6-14 дней заметно уменьшают желудочную секрецию соляной кислоты. По данным Когана Н.А. (1972) введение синтетического аналога женского полового гормона октэстрола в дозах 0,5-1 мг/кг веса

усиливало гистамин-опосредованную желудочную секрецию соляной кислоты у кастрированных собак.

С целью установления характера влияния половых гормонов на регуляцию функции гастродуоденальной системы и их влияние на развитие дистрофических поражений в слизистой оболочке желудка Липовский С.М. (1969) провел серию опытов по изучению влияния женских половых гормонов на интактных и подвергнутых кастрации крысах. Самки крыс кастрировались, а затем на разные сроки после операции им внутримышечно вводились строго дозированные количества женских половых гормонов. В проводимых опытах постоянно использовались животные одной и той же популяции, того же веса. Опыт включал две серии животных – подопытных и контрольных. Экспериментальная язва желудка вызывалась модифицированным методом Shay. У животных, подвергнутых ульцерогенному воздействию, спустя 15 суток после кастрации отмечалось возрастание количества язвенных поражений гастродуоденальной зоны. После этого самкам вводили фолликулин. При наблюдении в динамике у кастрированных самок, получавших инъекции женского полового гормона, значительно уменьшалось количество язвенных поражений.

В организме здоровой женщины происходят ритмичные изменения кислотовыделения в желудке, зависящие от фазы менструального цикла (МЦ): увеличивается во время фолликулярной фазы цикла и понижается во время фазы желтого тела [21,59,74]. Эти данные обусловили интерес к вопросу об участии женских половых гормонов в развитии патологии гастродуоденальной зоны. Было выявлено, что суммарное выделение эстрогенов у больных язвенной болезнью женщин несколько выше, чем у здоровых. При язвенной болезни во второй половине МЦ не отмечается закономерного увеличения экскреции эстриола. Соотношение активной фракции эстрогенов к неактивной у здоровых женщин во второй половине МЦ постепенно

уменьшается, а у больных язвенной болезнью женщин увеличивается [59,75,87,88].

Известно, что понижение выделения прегнандиола расценивается как показатель пониженной функции жёлтого тела или укорочение фазы его функционирования (Василенко В.Х., 1967). У женщин с нормальным МЦ язвенная болезнь протекает в более благоприятной форме, отмечаются более низкие показатели желудочной секреции. Гормональная деятельность у больных язвенной болезнью желудка с нормальным МЦ нарушается по типу ановуляторных циклов, что выражается в значительной секреции эстрогенов в обе фазы цикла (Мамаев Г.П. 1971).

Сарванов А.М. (1970) в своём исследовании выявил выраженные нарушения экскреции эстрогенов и прегнандиола у больных язвенной болезнью, снижение экскреции эстрадиола с 9 по 26 день МЦ. Эти изменения были связаны с функциональной недостаточностью фолликулина и жёлтого тела с укорочением активной фазы этих анатомических образований. Снижение анаболизированных свойств эстрогенов способствует прогрессированию дистрофических изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки – ослабление процессов ассимиляции и тканевой регенерации, ухудшение кровообращения.

Во многом схожие данные были получены в исследованиях Вайнштейна С.Г. (1973), где было выявлено, что эстрогены тормозят секрецию главных и обкладочных клеток желудка, препятствуют возрастанию секреции кислоты и пепсина. Поэтому очевидно, что понижение экскреции эстрогенов может усилить секрецию соляной кислоты в желудке при язвенной болезни [19,21,74,88]. В связи с этим применение женских половых гормонов (эстрогенов) для лечения язвенной болезни желудка оправдано, поскольку они стимулируют рост тканей за счёт усиления темпов размножения клеток, повышают синтез белка и регенераторные свойства СОЖ, улучшают кровенаполнение слизистой оболочке гастродуоденальной об-

ласти. Как показала Климова А.А. (1971), лечение больных язвенной болезнью препаратами эстрогенов препятствовало повышению кислотно-продуцирующую функцию желудка, снижают действие агрессивное воздействие пептического фактора. Лечение эстрогенами вызывают морфологические сдвиги в слизистой оболочке желудка, которые, прежде всего, проявляются профибробластическим эффектом, чем и объясняется ускоренная эпителизация и рубцевание язвенных дефектов [73,75,87,112].

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствует, что половые гормоны улучшают трофику слизистой оболочки желудка и уменьшают реализующую способность ульцерогенных факторов. В генезе дистрофических процессов, возникающих в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, важная роль принадлежит гормонам половых желёз. В частности, показано, что именно фолликулин способен выступать в качестве фактора, препятствующего нарушению целостности слизистой оболочки желудка в естественных условиях. Следовательно, нормальная эндогенная секреция женских половых гормонов способствует более быстрому регрессу воспалительно-дистрофических изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Однако в свою очередь заболевания гастродуоденальной зоны также могут оказывать негативное влияние на формирование репродуктивной системы женщин. Так, в ходе недавно проведенного датского исследования, включавшее 1756 женщин репродуктивного возраста, было выявлено, что инфицирование H. pylori имеет непосредственное отношение к позднему наступлению менархе. Это позволило авторам высказать предположение, согласно которому задержка в развитии половой системы является следствием относительной мальабсорбции пищевых нутриентов.

По результатам другого исследования впервые были представлены данные, свидетельствующие о связи H. pylori с привычными абортами. В исследование были включены 50 женщин, перенесших более 2 спонтанных

абортов, и аналогичная по возрасту и социальному статусу контрольная группа. Женщины с привычными абортами были инфицированы H. pylori гораздо чаще, чем контрольная группа (46% против 28%), среди инфицированных CagA+ штаммы встречались намного чаще в группе женщин с привычными абортами (65% против 35%), у них же по данным плетизмографии чаще выявлялся феномен Рейно [84,95,109].

Следует отметить, что взаимосвязь гастродуоденальной патологии и состояния репродуктивной функции изучалась в группах взрослых женщин. Сведения о взамном влиянии заболеваний верхних отделов органов пищеварения и репродуктивного здоровья у девочек–подростков в доступной литературе отсутствуют.

1.2.2. Целиакия и репродуктивный статус

Целиакия является достаточно распространённым генетически детерминированным заболеванием, характеризующееся стойкой непереносимостью глютена с развитием атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции [18,58,93,113,144,188,224,227, 236]. Термин «целиакия» происходит от греческого слова koiliakos – кишечный. Целиакия впервые была описана S. Gee более 100 лет назад. Синонимами термина «целиакия» являются: болезнь Ги-Гертера-Гейбнерга, кишечный инфантилизм, глютеновая энтеропатия, нетропическая спру, идиопатическая стеаторея.

В последние годы во всём мире вырос интерес к проблеме синдрома мальабсорбции у детей. В структуре его наследственных форм первое место, по данным зарубежных исследователей, занимает целиакия при соотношении явных и скрытых форм 1:6. По данным зарубежных исследователей целиакия встречается в популяции 1: 3000 и даже 1: 1000, а среди групп риска 1:300 и даже 1:100 [143,146,157,191,242,265]. В течение последних

лет в Санкт-Петербурге диагноз «целиакия» ставится еженедельно 2-5 впервые выявленным больным [58,93,94]. Среди ближайших родственников больного частота заболевания составляет от 2 до 12%, что свидетельствует о наследственной предрасположенности к этой патологии. Эти исследования показывают, что истинная распространенность целиакии может быть выявлена только при массовом обследовании детского и взрослого населения. В России частота целиакии в целом приближается к общеевропейским значениям.

Целиакия – это наследственное полисиндромное хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся неспецифичными повреждениями слизистой оболочки тонкой кишки глютеном, нарушающими пищевую абсорбцию на поврежденном участке, и исчезновением морфологических и клинических проявлений при устранении из пищи глиадина – пшеницы и аналогичных ему фракций ржи, ячменя и овса [Ревнова М.О., 2005]. Однако механизм патологического взаимодействия глиадина со слизистой оболочкой тонкой кишки до конца не ясен. Есть предположение о наличии энзимного дефекта – отсутствие или недостаточность глиадинаминопептидазы, участвующего в расщеплении глютена. Имеются сообщения об иммунопатологических реакциях на пищевой глютен, происходящих в собственном слое слизистой оболочки тонкой кишки [62,83,113,124,147, 150,193,226,251,273].

При развитии иммунообусловленного воспалительно-атрофического процесса в слизистой оболочке тонкой кишки отмечается универсальное нарушение процессов полостного и пристеночного пищеварения, всасывания, что ведёт к формированию типичного синдрома мальабсорбции и нарушению всех видов обмена веществ – белкового, жирового, углеводного, водно-электролитного. Нарушение всасывания и потеря белка, электролитов, минеральных веществ, витаминов способствуют развитию дистрофии, анемии. Характерным симптомом является отставание массы тела и роста

от должных возрастных показателей [3,94,124,148,168,201,223,263,270]. Повреждение слизистой тонкой кишки вызывает достоверное повышение числа соматостатин-продуцирующих Д-клеток в активной стадии целиакии, результатом чего является гиперпродукция соматостатина, что приводит к задержке роста.

Кроме основных проявлений заболевания у больных отмечаются общие симптомы витаминно-минеральной и белковой недостаточности: частые ОРВИ, мышечная слабость, повышенная кровоточивость – от мелкоточечных кровоизлияний до тяжелых носовых кровотечений, ювенильные кровотечения, парастезии с потерей чувствительности, мышечные судороги вплоть до тетании, обмороки, выпадение волос, дистрофические изменения [145,162, 170,180,211,231,264].

Среди всех больных глютеновой энтеропатией преобладают женщины – почти 80% [18,58,92,151,159,189,206,228]. Потеря жировой ткани у девочек в период пубертата может приводить к нарушению менструальной функции, вплоть до развития аменореи. Аменорея, связанная с потерей веса, составляет около 12% от всех форм аменорей, а среди женщин до 20-летнего возраста этот показатель увеличивается до 40% [93,94,171,190,205]. Существует критическая масса тела, необходимая для начала полового развития [14,29,30,90]. У девочек возраст менархе совпадает с увеличением массы тела до 47 кг. При снижении веса уменьшается содержание эстрона в крови и коэффициента эстрон/андростендион, что отражает уменьшение массы жировой ткани и связанного с этим перехода андрогенов в эстрогены. Высокая чувствительность гипофиза к ингибирующему действию эстрогенов не позволяет фолликулам достигать стадии развития. При гинекологическом исследовании отмечается гипоплазия матки и сухость слизистой вульвы и влагалища.

Следует отметить, что состояние репродуктивного здоровья при целиакии изучалось лишь у взрослых женщин. Данные о репродуктивном здоровье девочек-подростков при целиакии в литературе отсутствуют.

В ряде случаев при тяжёлом течении целиакия у женщин может сопровождаться развитием достаточно серьёзных осложнений при беременности – недостаточность коры надпочечников, привычная невынашиваемость беременности; дети рождаются либо с признаками задержки внутриутробного развития, либо умирают на первой недели жизни [94,141,203,258,266,268].

В исследованиях Мухина Ю.Г. и соавт. (1988) было выявлено, что у матерей, дети которых впоследствии страдали целиакией, достоверно чаще отмечалось неблагоприятное или осложненное течение беременности на всем ее протяжении. В 92% случаев отмечались токсикозы первой и второй половины беременности, выкидыши; угроза прерывания беременности. Одновременно с этим у родившихся детей с целиакией также достоверно чаще отмечались интра- и антенатальные нарушения развития [92,113,154, 169,207,247].

По данным Ревновой М.О.(2005) осложнения беременности отмечены в анамнезе у 43,1% матерей детей с целиакией, угроза прерывания беременности составила 18%, токсикозы беременных 16,5%, преждевременные роды 11,4%, анемия беременных 6%.

Однако, сведения о состоянии репродуктивного здоровья пациенток разного возраста с целиакией единичны и разрозненны; механизм развития нарушений репродуктивного здоровья до конца не изучен.

Известно, что при длительном течении нераспознанной целиакии к поражениям желудочно-кишечного тракта присоединяются симптомы поражения других органов и систем: инсулинозависимый сахарный диабет [233], аутоиммунный гастрит, ревматоидный артрит [214], тиреоидит [158], недостаточность надпочечников [237], стоматиты, язвы кишечника [229], и

в том числе задержка полового развития и бесплодие [92,93,94]. Важная роль в развитии вторичных соматических заболеваниях глютеновой энтеропатии, по мнению некоторых авторов, отводится аутоиммунному компоненту, когда начинаются вырабатываться антитела против собственных тканей организма [18,113,156,161,172,196,202,212,222,225]. Появляются обзоры о возможности ассоциации этого заболевания практически со всеми известными системными аутоиммунными поражениями [92,124,160,192, 199,208,221,248] В то же время взаимосвязь целиакии и аутоиммунного оофорита до настоящего времени не изучена.

1.3. Репродуктивный статус при аутоиммунном оофорите

1.3.1. Современные представления об аутоиммунном оофорите

Развитие аутоиммунного оофорита (АИО) является одной из наиболее частых причин формирования первично-овариальной недостаточности и нарушения репродуктивной функции у женщин. В большинстве исследований последних лет показана важная роль аутоиммунного оофорита в развитии не только гипергонадотропной, но и нормогонадотропной недостаточности яичников, что зачастую является случайной находкой [6,24,102,121,130, 163,260].

Гипергонадотропная недостаточность яичников возникает в результате первичного поражения яичников. В соответствии с механизмом отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом, снижение содержания эстрадиола в крови ниже порогового уровня, приводит к повышению секреции гипофизом гонадотропинов [134,185,182,198].

Самой распространённой причиной нарушений менструального цикла и бесплодия является нормогонадотропная недостаточность яичников, характеризующаяся неизменённым содержанием гонадотропинов в крови. Эта

форма овариальной недостаточности может быть обусловлена самыми разными факторами, как овариальными, так и экстрагонадными: нарушения регуляции функции яичников центрального генеза (например: ожирение, выраженный дефицит массы тела, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [135,175,183,215,241], первичный гипотиреоз, гипоталамические нарушения [254] и др.). При нормогонадотропной недостаточности яичников механизм положительной обратной связи примерно у 35 % пациенток не нарушен, а имеющаяся овариальная недостаточность связана с первичнояичниковыми факторами. Фолликулярный аппарат обычно сохранён и вполне способен поддерживать продукцию эстрадиола на должном уровне, т.е. превышающем пороговый для запуска механизма отрицательной обратной связи. Одним из основных факторов, способствующих развитию первично-яичниковой недостаточности, по современным представлениям, принято считать аутоиммунный оофорит (АО). Он служит причиной развития гипергонадотропной недостаточности яичников в 43 - 69 % случаев и нормогонадотропной – в 19,2-31,5 % [24,77,102,121].

В настоящее время причины развития аутоиммунного оофорита недостаточно изучены. В части случаев эти нарушения являются врождёнными или развиваются на ранних этапах постнатального онтогенеза; в подростковом возрасте наиболее частыми причинами являются функциональная незрелость (несостоятельность) гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и хронические инфекции [6,24,137,149,163,204,260].

Проводится большое количество клинико-экспериментальных исследований, способствующих более глубокому пониманию процессов формирования аутоиммунной патологии, в том числе и при поражении яичников. Классической экспериментальной моделью изучения развития аутоиммунного оофорита является неонатальная тимэктомия у животных на 3-5 сутки жизни [24,77,153]. У животных, подвергнутых тимэктомии, отмечается более позднее начало эстральных циклов, их нерегулярность и более раннее

прекращение. Гистологически отмечается отчётливая лимфоцитомононуклеарная инфильтрация внутри и вокруг растущих фолликулов, в строме яичников и теке, после наступления половой зрелости практически отсутствуют полостные и примордиальные фолликулы. Аутоантитела, определяемые в крови животных с экспериментальным оофоритом, направлены против структур растущих фолликулов, клеток гранулёзы, теки, жёлтого тела [165,219,240,259].

Russinova A.J. et al. (1996) уточнили специфичность аутоантител: их активность была направлена против мембранных белков клеток гранулёзы, герминативных пузырьков ооцитов антральных фолликулов, цитоплазмой ооцитов растущих фолликулов. Выраженность реакции коррелировала со степенью зрелости фолликулов.

Развитие аутоиммунного оофорита при тимэктомии связывается в первую очередь с неадекватной (необоснованной) активацией эффекторных клеток клеточного иммунитета против собственной ткани яичников. Отмечается повышение активности CD-4 (T-h) и CD-16 (NK) при одновременном снижении активности CD-8 (T-s) ввиду исключения регулирующего влияния тимуса (Miyake T. et al., 1991; Bonomo A., 2002). Таким образом, по мнению многих авторов, одним из главных механизмов развития аутоиммунного оофорита вследствие неонатальной тимэктомии является локальный дисбаланс различных субпопуляций Т-клеток, ответственных за поддержание иммунологической толерантности организма.

Подтверждением данной теории также является возможность индуцирования аутоиммунного оофорита пассивным переносом лимфоцитов периферической крови, лимфатических узлов, селезёнки суспензии Т- и В-клеток, γ-глобулинов от иммунизированных антигенами яичников животных. В ряде экспериментальных работ было выявлено, что введение циклоспорина приводило к резкому угнетению активности субпопуляции Т-супрессоров, после чего развивается клиническая картина аутоиммунного

оофорита с появлением антиовариальных антител и развитием характерной гистологической картины. В исследовании Rhim S.H. (1993) также была подтверждена первичная роль нарушений в клеточном звене иммунитета. Перенос CD-4 от мышей с аутоиммунным оофоритом, индуцированным иммунизацией пептидом прозрачной зоны, здоровым животным вызывает у них заболевания даже без последующей выработки антител к прозрачной зоне. В работе Liblau R.S. (1997) было выявлена способность, подвида клеток CD-4 $Th\text{-}_1$ приводить к развитию аутоиммунных заболеваний, а $Th\text{-}_2$ – предотвращать их.

Помимо прямого цитотоксического действия на структуры поражённого органа, Т-клетки оказывают стимулирующее влияние на продукцию иммуноглобулинов класса M и G В-лимфоцитами [24,269,272]. Под влиянием гиперэргической персистирующей Т-клеточной активности против собственных тканей яичников нормальные ткани приобретают антигенные свойства, что приводит к многократной активации гуморального иммунитета и повышенной выработке аутоантител.

Большое значение в патогенезе аутоиммунного оофорита отводится выработке аутоантител против собственных клеток репродуктивной системы. Исследование антиовариальных аутоантител у пациенток с недостаточностью яичников на фоне нормального уровня гонадотропинов показывает, что частота распространения аутоиммунного оофорита среди этих женщин составляет 19,2% [6,77,102,121,139,149]. Аутоантитела, определяемые у больных, направлены против клеток гранулёзы, теки, против отдельных структур стероидопродуцирующих клеток яичника, рецепторов к гонадотропинам и непосредственно к гонадотропинам.

Существует много данных о сочетании аутоиммунного оофорита (до 50%) с другими заболеваниями с аутоиммунным компонентом – аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный хронический гастрит, недостаточность коры надпочечников, сахарным диабет и др., что позволяет рассматривать

его как составную часть аутоиммунного полиэндокринного синдрома [Гзгзян А.М., 1995; Alper M.M., 1985; Betterle C., 1993; Wieacker P., 1991].

При нормогондотропной овариальной недостаточности выявление аутоиммунного оофорита может быть случайной гистологической находкой, когда у пациенток не было повышения уровня гонадотропинов и аменореи. Описываются случаи развития поликистоза яичников на фоне аутоиммунного оофорита, подтверждённого гистологически – массивная лимфоплазмоцитарная инфильтрация ткани яичников и их кистозной дегенерацией, и с помощью определения антиовариальных аутоантител – выявление антиовариальных и антитиреоидных антител и антител к коре надпочечников, увеличение соотношения ЛГ/ФСГ [6,24,139,198].

Существует теория «забарьерных тканей», предполагающая, что в основе аутоиммунного процесса лежит относительность иммунологической толерантности организма, а не нарушение или утрата её механизмов. Существование «забарьерных» тканей делает возможной неверную оценку органа-мишени как чужеродного с последующей активацией иммунной системы [24,219,232,260,267].

Генетическая причина возникновения аутоиммунной патологии в отсутствие аномалий Ч-хромосомы может заключаться в наследовании недостаточной иммунологической толерантности, что подтверждается на экспериментальных моделях посттимэктомического оофорита [77,153]. Химические агенты могут генерировать антигенспецифический иммунный ответ, перекрестно реагирующий с собственными тканями, или, связываясь со своими тканями, усиливать их иммуногенность [102,121].

Функционирование целостного организма обеспечивается динамическим взаимодействием многих органов и регуляторных систем, в том числе иммунной и эндокринной систем. Так, пролактин обладает иммуномодулирующими свойствами – стимуляция антителопродуцирующей функции В-лимфоцитов in vivo, стимуляция синтеза регуляторных цитокинов и раз-

личных факторов роста; люлиберин оказывает стимулирующее влияние на функцию вилочковой железы. При различных заболеваниях с аутоиммунным компонентом увеличивается продукция пролактина в крови с одновременным усилением экспрессии рецепторов к этому гормону на поверхности мембран иммунокомпетентных клеток.

Среди гормонов, продуцируемых периферическими эндокринными железами, важное значение придаётся глюкокортикостероидам, оказывающим разнонаправленный эффект на состояние иммунной системы в зависимости от уровня их продукции и длительности воздействия. Прогестерон обладает иммуносупрессивным действием за счёт усиления активности CD-8, вследствие чего дефицит прогестерона оказывает негативное влияет на течение аутоиммунных заболеваний. Эстрогены также обладают двоякими эффектами на функциональную активность иммунной системы. Они подавляют активность CD-8, усиливают дифференцировку В-клеток и поликлональную продукцию иммуноглобулинов, стимулируют активность NK [77,121,198].

1.3.2. Диагностика аутоиммунного оофорита на современном этапе

Диагностика АИО, особенно на ранних стадиях его развития у женщин репродуктивного возраста, представляет собой значительные трудности, что может приводить к несвоевременному выявлению данной патологии, развитию осложнений. Необходимо использовать весь комплекс клинико-анамнестических, объективных и лабораторно-инструментальных данных при обследовании женщин.

При сборе жалоб и анамнеза необходимо учитывать время появления менархе, возможные нарушения менструальной функции (нарушение цикличности или объёма месячных, патологические выделения в межменструальный период), количество и особенности протекания беременностей ли-

бо, напротив, бесплодие, перенесённые инфекции, наследственную отягощённость. Особое внимание следует уделять наличию сопутствующей соматической или эндокринной патологии, особенно с аутоиммунным компонентом (аутоиммунный тиреоидит, диффузные заболевания соединительной ткани и др.). Однако анамнестические данные не содержат четких диагностических критериев аутоиммунного оофорита.

При объективном исследовании пациенток обращают внимание на правильность формирования наружных половых органов, соответствие выраженности вторичных половых признаков биологическому возрасту женщин, состояние внутренних половых органов при бимануальном исследовании. Однако, в большинстве случаев, какой-либо диагностически значимой информации при объективном исследовании также получить не удаётся.

Обязательным исследованием является проведение тестов функциональной диагностики и определение половых и гонадотропных гормонов в плазме крови. Однако, по мнению большинства исследователей, при АИО зачастую не отмечается каких-либо значимых отклонений в содержании половых гормонов, то есть заболевание протекает по типу нормогонадотропной недостаточности яичников [6,24,77,102,198].

Среди методов инструментальной диагностики проведение УЗИ является скрининговым методом обследования гинекологических пациенток, однако, чувствительность и специфичность этого метода является недостаточно информативным для достоверной диагностики АИО.

В большинстве случаев рутинной практики диагноз АИО устанавливается при выявлении циркулирующих антиовариальных антител в плазме крови при помощи непрямого твёрдофазного иммуноферментного анализа [6,24, 163,219,260]. Уточнение локализации и характера воспалительного поражения яичников при АИО возможно при выявлении антиовариальных антител, фиксированных непосредственно в тканях поражённого органа,

методом прямой флюоресценции, который позволяет выявить чёткую локализацию поражения непосредственно в тканях яичника.

Окончательная верификация диагноза АИО осуществляется при морфологическом исследовании биоптатов ткани яичников, получаемых, как правило, путём пункции или при лапароскопической операции. Этой патологии яичников свойственны чётко определённые многими исследователями, в том числе и на экспериментальных моделях, гистологические изменения. Характерна воспалительная инфильтрация ткани яичников, которая представлена лимфоцитами, плазмоцитами, реже – эозинофилами [24,77,213,232,240, 267]. Изначально инфильтрация локализуется во внутренней теке растущих фолликулов, по мере прогрессирования заболевания распространяется на клетки гранулёзы и образует постепенно плотную воспалительную корону вокруг фолликулов.

Глава 2
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

За период с сентября 2005г. по май 2007г. на базе Консультативно-диагностического Центра для детей №2 ГУЗ «Поликлиника № 23 г.Санкт-Петербурга нами обследовано 128 девочек в возрасте от 12 до 17 лет.

Все девочки госпитализировались для гастроэнтерологического обследования; всем им, на основании клинико-анамнестических, эндоскопических и гистологических данных был диагностирован ХГД. Гистологическое обследование биоптатов тела и антрального отдела желудка проводилось с помощью зав. патологоанатомическим отделением больницы №4 Святого Георгия к.м.н. С.В. Азанчевской.

Кроме того, всем пациенткам проведены морфологическое и морфометрическое исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, взятых на 2 см ниже связки Трейца (к.м.н. Е.Ю. Калинина, каф. пат. анатомии СПбГМА им. И.И. Мечникова), а также проведено иммунологическое обследование (определен уровень антиглиадиновых антител, антител к тканевой трансглютаминазе). Все девочки консультированы детским гастроэнтерологом к.м.н. В.П. Новиковой и в зависимости от полученных результатов были распределены на 2 группы.

В первую группу вошли 46 девочек, у которых на основании гистологического и иммунологического обследования была диагностирована целиакия. Вторую группу сравнения составили 82 девочки, страдающие хроническим гастродуоденитом.

Гинекологическое обследование проведено было также у 30 женщин детородного возраста. Возраст варьировал – от 24 до 35 лет, в среднем 30±2 лет. Диагноз целиакии всем женщинам был установлен впервые во взрос-

лом возрасте на основании морфологического и морфометрического исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, взятых на 2 см ниже связки Трейца (к.м.н. Е.Ю. Калинина, каф. пат. анатомии СПбГМА им. И.И. Мечникова), а также иммунологического обследования (антиглиадиновых антител, антител к тканевой трансглютаминазе). Все женщины консультированы гастроэнтерологом д.м.н. Л.С. Орешко на базе больницы Петра Великого г. Санкт-Петербурга. Все пациентки и/или их законные представители дали информированное согласие на участие в исследовании.

2.2. Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования

Согласно протоколу исследования, всем девочкам проводили следующий комплекс диагностических методов: общеклинические, гинекологические и гастроэнтерологические методы.

2.2.1. Обязательный комплекс общеклинических диагностических методов

Обязательный комплекс общеклинических диагностических методов включал:

- клинико-анамнестическое обследование;
- генеалогическое обследование;
- антропометрия с оценкой физического развития;
- оценка полового развития;
- рутинные лабораторные методы исследования (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, бактериологическое исследование кала, паразитологическое обследование);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и за-

брюшинного пространства.

Клинико-анамнестическое и генеалогическое обследование проводили по общепринятым в отечественной педиатрии правилам. При сборе генеалогического анамнеза особое внимание уделялось наличию у родственниковбольного аутоиммунных, гинекологических, гастроэнтерологических, эндокринных и онкологических заболеваний для чего использовался собственный опросник, заполняемый автором совместно с родителями пациента. Сбор гинекологического анамнеза у девочек-подростков, живущих половой жизнью, проводился без присутствия родителей.

Оценка физического развития первично производилась с помощью центильных таблиц по общепринятым методикам. Затем производился расчет индекса массы тела с оценкой с помощью центильных таблиц, разработанных на кафедре пропедевтики детских болезней (Юрьев В.В., 2003г). Дети с низким для своего возраста индексом массы тела оценивались с помощью критериальных шкал объединенной классификации недостаточности питания (Gomez F., Waterlow J.C., 1996г). Определение избытка массы тела определялось с помощью отечественной классификации Князева Ю.А.(1971г.).

Оценка развития вторичных половых признаков и наружных гениталий проводилась по стандартам Э.Таннер. Составлялась половая формула: Ма+Р+Ах+Ме и вычислялся суммарный «балл полового развития».

Состояние молочных желез определяли методом осмотра и пальпации. Степень развития молочных желез оценивали по Таннер. При подозрении на наличие патологического процесса в молочных железах проводили дополнительное ультразвуковое исследование.

УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства проводилось квалифицированным специалистом Вигурской Е.Ю. на аппарате фирмы Siemens, Sonolina SL-1 по общепринятым методикам.

2.2.2. Гинекологическое обследование

Гинекологическое обследование включало:

- изучение гинекологического анамнеза;
- осмотр наружных половых органов;
- бимануальное исследование (ректально-абдоминальное или влагалищно-абдоминальное исследование);
- осмотр в зеркалах; вагиноскопия;
- УЗИ органов малого таза, яичников с определением их объема;
- ИФА для определения уровня гормонов (ФСГ, ЛГ, Эстрадиол E_2);
- ИФА для определения антиовариальных антител.

При сборе гинекологического анамнеза у менструирующих девочек отмечали возраст менархе, длительность установления ритма менструаций, продолжительность цикла, интенсивность и длительность менструальных выделений, во время менструации наличие болевых и вегетососудистых расстройств. У девочек живущих половой жизнью – начало половой жизни, количество половых партнеров, методы предохранения.

Гинекологическое исследование включало: осмотр наружных половых органов, при этом оценивали степень их развития и характер оволосения, величину клитора, особенность состояния кожи наружных половых органов, слизистой гимена и вульвы.

При ректально-абдоминальном и влагалищно-абдоминальном исследовании определяли величину и положение матки, наличие угла между телом и шейкой матки и состояние придатков матки. Состояние слизистой влагалища и шейки матки оценивали по результатам вагиноскопии с помощью детских влагалищных зеркал. При этом обращали внимание на окраску и сочность слизистой, размеры и форму влагалища и шейки матки.

Для лучшей визуализации органов малого таза при ультразвуковом исследовании применяли методику наполнения мочевого пузыря. Ультразвуковое исследование проводилось с использованием трансабдоминального датчика (частота 3,5мГЦ) и вагинального датчика (частота 5мГц). Измерение тела матки производилось при продольном и поперечном сканировании. При измерении длины тела матки за дистальную точку отсчета принималась середина перпендикуляра, опущенного от вершины угла между телом и шейкой к задней стенке матки. Толщина эндометрия определялась по расстоянию от середины М-эха до границы с миометрием. Размеры фолликулов определялись как среднее арифметическое трех диаметров, измеряемых по внутренней стороне контура [Демидов В.Н. и соавт., 1990; Давыдов А.И., 1994].

Объем яичников определялся по формуле: $см^3$ = Д* Т * Ш * 0,5, где Д, Т, Ш – длина, толщина и ширина яичника, 0,5 – коэффициент. Нормативный показатель 6,6±1,4 $см^3$

Уровень гормонов ФСГ, ЛГ, Эстрадиол E_2 определяли ммунофементным методом с использованием коммерческих реагентов фирмы «Хема-Медика» (Россия).

Иммуноферментный анализ для определения уровня фолликулостимулирующего гормона

Подготовка к использованию метода: у пациента бралась венозная кровь утром, натощак, по общепринятой методике. Для исследования использовалась сыворотка крови, полученная в результате центрифугирования. Количественное определение концентрации ФСГ в сыворотки крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Принцип метода: Метод определения основан на твердофазном иммуноферментным анализе с применением двух типов моноклональных с

различной эпитопной специфичностью к ФСГ. В лунках, при добавлении исследуемого образца и коньюгата моноклональных антител с пероксидазой, во время инкубации одновременно происходит связывание ФСГ с моноклональными антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок, и конъюгатом моноклональных антител с пероксидазой. Во время инкубации с раствором тетраметилбензидина происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна концентрации ФСГ в анализируемых пробах. Концентрацию ФСГ в анализируемых образцах определяют по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания ФСГ в калибровочных пробах.

Результаты иммуноферментного анализа регистрируются с помощью спектрофотометра вертикального сканирования, измеряя оптическую плотность в двух волновом режиме: основной фильтр 450 нм, референс фильтр в диапазоне 620-650 нм. Допускается регистрация результатов только с фильтром 450 нм. Измерение проводится через 2-3 минуты после остановки реакции. Далее строиться калибровочный график с координаторами: ось абсцисс концентрация ФСГ, ось ординат соответствующие значение оптической плотности. Результат анализа считается достоверным, если полученное значение концентрации ФСГ в контрольном образце находиться в пределах доверительного интервала.

Иммуноферментный анализ для определения уровня лютеинизирующего гормона

Подготовка к использованию метода: у пациента бралась венозная кровь утром, натощак, по общепринятой методике. Для исследования использовалась сыворотка крови, полученная в результате центрифугирования. Количественное определение концентрации ЛГ в сыворотки крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Принцип метода: Метод определения основан на использования два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ЛГ. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой хрена. В лунках, при добавлении исследуемого образца и конъюгата анти-ЛГ-пероксидаза, во время инкубации одновременно происходит иммобилизация ЛГ, содержащегося в исследуемом образце, и связывание его с конъюгатом. При удалении содержимого из лунок и промывке происходит удаление избытка конъюгата анти-ЛГ-пероксидаза, не связавшегося с иммобилизованным в ходе инкубации ЛГ. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству ЛГ в исследуемом образце. Во время инкубации с раствором ТМБ происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна концентрации ЛГ в анализируемых пробах. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывается концентрация ЛГ в определяемых образцах.
Минимальная достоверно определяемая набором концентрация ЛГ в сыворотке крови человека не превышает 0,3 мМЕ/мл.

Иммуноферментный анализ для определения уровня эстрадиола E_2

Подготовка к использованию метода: у пациента бралась венозная кровь утром, натощак, по общепринятой методике. Для исследования использовалась сыворотка крови, полученная в результате центрифугирования. Количественное определение концентрации ЛГ в сыворотки крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Принцип метода: "сэндвич" одностадийный конкурентный иммуноферментный анализ. Принцип метода основан на конкуренции эстрадиола из измеряемой пробы и эстрадиола, меченного пероксидазой, за центры связывания специфичных к эстрадиолу антител, иммобилизованных на по-

верхности лунок полистиролового планшета. Количество связавшегося конъюгата выявляют с помощью субстрата 3,3`,5,5`-тетраметилбензидина (ТМБ). Интенсивность окраски продуктов ферментативной реакции окисления субстрата обратно пропорциональна концентрации эстрадиола, содержащегося в анализируемом образце.

Результаты иммуноферментного анализа регистрируются с помощью построения калибровочного графика зависимости оптической плотности от концентрации эстрадиола в калибровочных пробах, далее рассчитывается средние арифметические значения показателей оптической плотности контрольной сыворотки и исследуемых образцов и по калибровочному графику определяют концентрацию эстрадиола.

Минимальная концентрация эстрадиола, определяемая с помощью набора, составляет не более 40 пмоль/л.

Антиовариальные антитела определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих реагентов фирмы «ORGENTEC» (Германия). Исследования проводились в лаборатории НИИ микробиологии и иммунологии им. Л.Пастера.

Иммуноферментный анализ для определения антиовариальных антител

Для определения антиовариальных антител в крови использовались сыворотки полученные центрифугированием крови. Забор крови производился утром, натощак, путем венепункции.

Принцип метода основан на непрямом твердофазном иммуноферментном анализе. Сначала разводим образцы сыворотки 1:100 буфером для разведения. Далее добавляем по 50 мкл стандартов в соответствующие лунки, к ним добавляем по 50 мкл разведенных образцов сыворотки одноразо-

выми наконечниками. Инкубируем 60 минут при 37^{0}С. После промываем 3 раза по 150 мкл разведенным промывочным раствором, который приготовляем при помощи концентрата промывочного раствора 50 мл и 150 мл дистиллированной воды. Далее добавляем ферментный коньюгат, содержащий антисыворотку против различных участков человеческих иммуноглобулинов и связанный с пероксидазой хрена, инкубируем 60 минут при 37^{0}С, образуется комплекс овариальные антигены-антитела во время инкубации. Несвязавшийся коньюгат промывается 5 раз по 150 мкл разведенным промывочным раствором. Далее к комплексу антиген-антитело добавляется 50 мкл субстратный раствор, содержащий ТМБ, образующий в ферментной реакции продукт, окрашенный в голубой цвет. Ферментная реакция останавливается через определенное время добавлением кислоты путем добавления 50 мкл стоп-реагента в каждую лунку в той же последовательности, что и субстратный раствор. Концентрация окисленного ТМБ, измеренная фотометрически, пропорциональна концентрации антиовариальных антител в образце.

Результат каждого пациента рассчитывается по кривой:

По оси (Y) откладывается оптическая плотность каждого стандарта, а по оси (X) соответствующая концентрация стандарта. Используя оптическую плотность каждого образца для расчета концентрации антител по стандартной кривой.

Нормальные значения 0-10 Е/мл;

повышенное значение - выше 10 Е/мл. Повышение уровня антиовариальных антител до двух раз (до 20 Е/мл) мы сочли умеренным, более 2 раз значительно повышенным.

2.2.3. Методы исследования желудка и двенадцатиперстной кишки

При исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки использовались следующие методы:

- фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с биопсией СО тела, антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, взятой на 2 см ниже связки Трейца;
- гистологическое исследование биоптатов СОЖ;
- морфологическое и морфометрическое исследование биоптатов 12-п. кишки;
- методы идентификации НР (гистологический, Хелпил- тест и дыхательный тест Хелик-тест).

ФГДС девочкам проводили с согласия родителей, без премедикации и предварительной анестезии. Использовали эндоскоп фирмы Olympus GIF type P-20. Исследование проводили утром, с 9^{00} до 11^{00}, после психологической подготовки и ознакомления с правилами поведения во время процедуры.

Оценку эндоскопической картины проводил опытный эндоскопист И.А. Шац, в соответствии с «Сиднейской системой». В ходе исследования брали 3 биоптата: первый биоптат СОЖ - из антрального отдела (в 2 см от привратника); второй - из тела желудка (из задней стенки), третий - биоптат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, взятый на 2 см ниже связки Трейца.

Биоптат из антрального отдела желудка использовали для проведения Хелпил-теста, после чего оба биоптата СО фиксировали в 10% растворе формалина и доставляли в патоморфологическое отделение городской больницы №4 Святого Георгия. Гистологическое обследование биоптатов тела и антрального отдела желудка проводилось с помощью зав. патолого-

анатомическим отделением больницы №4 Святого Георгия к.м.н. С.В. Азанчевской.

Фиксированные в 10% формалине биоптаты, после стандартной проводки заливали в парафин, затем окрашивали гематоксилин-эозином. Состояние СОЖ оценивали по «Сиднейской системе» [Аруин Л.И., 1997]. Идентификацию НР проводили по методу Гимзы с учетом характерных особенностей: размеров, формы (мелкие изогнутые палочки или кокковидные), локализации (в ямках – в просвете, на боковых поверхностях валиков – в слизи или на поверхности эпителиоцитов). Степень обсеменения СОЖ оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы [Аруин Л.И., 1997].

Для выявления НР-инфекции использовали также Хелпил-тест производства ООО «Синтана-СМ» [Дмитриенко М.А., Корниенко Е.А., Милейко В.А., 1997]. Это уреазный тест на основе твердого пористого гигроскопического волокнистого носителя. Тест содержит карбамид в количестве от 0,2 до 0,5 г/дм^2, индикатор бромтимоловый синий с РН перехода от 6,0 до 7,6 в количестве от 1 до 20 мг/дм^2. Тест выполнен в виде бумажных тест-билетов, не содержащих веществ, повышающих сорбцию или сохранность.

Для оценки уреазной активности биоптат, полученный в ходе эндоскопического исследования, помещали на тест-билет и в течение 3 минут регистрировали появление индикационного эффекта – появление синего пятна на желтом фоне. Если время появления синего пятна меньше 1 минуты – Уровень инфицированности НР расценивался как высокий (НР «++»), если меньше трех минут – умеренный (НР «+»). После трехминутной экспозиции оценку окраски не проводили. Бумага, используемая для теста, не нарушает структуру биоптата и не окрашивает его, это позволяло проводить последующее гистологическое исследование биоптата.

При несовпадении результатов двух методов диагностики хеликобактериоза использовали третий метод - дыхательный Хелик-тест.

Метод основан на кинетической оценке концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе после приема порции мочевины обычного изотопного состава [Корниенко Е.А., Милейко В.А., 1996]. При наличии НР в желудке, его уреаза, гидролизуя мочевину, вызывает усиленное образование аммиака и приводит к нарастанию его концентрации в выдыхаемом воздухе.

Измерение концентрации аммиака проводилось с помощью индикаторных трубок, заполненных селективным хемосорбентом производства ООО «Синтана-СМ». С помощью электромеханического отсоса, через труппку, установленную во рту пациента, прокачивали 2 литра воздуха в течении 10 минут и оценивали концентрацию аммиака по длине окрашенного столбика в трубке, 1 мм которой соответствует концентрации 0,3 мг/м^3 (фоновая концентрация). Затем обследуемый принимал 500 мг мочевины обычного изотопного состава в 20 мл дистиллированной воды и прополаскивал рот водой. Через 3 минуты после приема мочевины в течении 10 минут повторяли пробоотбор 2л воздуха из ротовой полости через другую индикаторную трубку и измеряли длину окрашенного столбика в ней. Это нагрузочная концентрация.

Об инфицированности НР - инфекцией свидетельствовала разница между фоновой и нагрузочной концентрацией > 0,9 мг/м^3.

Нр-статус определялся при совпадении результатов двух методов идентификации НР-инфекции.

Биоптат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, после фиксации в 10% растворе формалина доставляли на кафедру патологической анатомии СПбГМА им. И.И. Мечникова для гистологического и морфометрического исследования.

2.2.4. Методы диагностики целиакии

Ведущим методом диагностики целиакии является морфологическое исследование. Морфологическое и морфометрическое исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, взятых на 2 см ниже связки Трейца проводилось к.м.н. Е.Ю. Калининой, (каф. пат. анатомии СПбГМА им. И.И. Мечникова). Полученный биоптат помещали в ёмкость с 10% раствором нейтрального формалина. Фиксированные в 10% формалине биоптаты на протяжении 24 часов, после стандартной проводки заливали в парафин по общепринятой методике. Из полученного блока на микротоме приготавливали гистологические срезы толщиной 5-6 микрометров /мкм/, из которых парафин удаляли ксилолом. После депарафинирования и последующего обезвоживания в этиловом спирте восходящей концентрации, срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизону (для определения степени выраженности фиброза стромы собственной пластины). Окрашенные препараты, заключенные в полистирол и покрытые покровными стеклами, исследовали в световом бинокулярном микроскопе при различном увеличении (комбинации окуляров х7, х10, х15 и объективов х10, х40, х90МИ создают возможность увеличения от х70 до х1350 - соответственно отдельным комбинациям). Для определения метрических характеристик исследуемого материала использовалась стандартная микроскопическая окулярная шкала (100 делений в окуляре х7). Для вычисления площадей применяется квадратная морфометрическая сетка (большой квадрат, разделенный на 256 /16х16/ малых квадратов; в окуляре х10). Подсчет клеток (стромальных и клеток инфильтрата) производился в специальном морфометрическом квадрате с “опорными” точками (встроенном в окуляр х15). Относительная цена деления окулярной шкалы и параметры морфометрических сетки и квадрата при различных увеличениях определялись с помощью объект-микрометра проходящего света (ОМП, производство ЛОМО). Дей-

ствительная длина шкалы ОМП равняется 1 мм и разделена на 100 делений (с действительной ценой одного деления, равной 0,01 мм). При гистологическом исследовании и морфометрических подсчетах определялись (в мкм):

1) толщина слизистой оболочки (от собственной мышечной пластинки слизистой оболочки до верхнего края клеток всасывательного эпителия верхушек ворсинок)

2) длина ворсинки (от ее основания до верхнего края

3) толщина ворсинки (по верхним краям эпителиоцитов боковых поверхностей ворсинки)

4) глубина крипты (от наружного края устья, до ее дна – по базальной мембране)

5) ширина крипты (по верхним краям эпителиоцитов)

6) коэффициент ворсина/крипта

7) высота энтероцитов ворсин

8) высота энтероцитов крипт

9) соотношение энтероцитов ворсин к энтероцитам крипт

10) количество межэпителиальных лейкоцитов ворсин на 100 энтероцитов

Указанные измерения производились в нескольких местах (от 5 до 15, в среднем на 6-7 участках), определяются максимальные и минимальные параметры с последующим вычислением средних величин. В собственной пластинке в нескольких местах на стандартной площадке (морфометрический квадрат с “опорными” точками) подсчитывалось количество лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофильных лейкоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, клеток стромы (фибробластов и фиброцитов) с последующим вычислением средних показателей и пересчетом определяемых величин на стандартную площадь, равную 1 мм^2. Количество межэпителиальных лимфоцитов и бокаловидных клеток подсчитывалось среди клеток покровного

эпителия ворсинок и отдельно среди эпителиоцитов крипт на различном протяжении их поверхности, с последующим пересчетом на единицу длины поверхности, равную 1 мм. Измерялась минимальная, максимальная и средняя высота (в мкм) клеток всасывательного эпителия ворсинок, эпителиоцитов крипт, клеток эпителия дуоденальных желез. Оценивалось состояние стромы слизистой оболочки: степень выраженности полнокровия сосудов микроциркуляторного русла, лимфатических сосудов, отек, а также наличие или отсутствие кровоизлияний.

Выраженность хронического дуоденита определяли по классификации R.Whitehead (1995), а морфологическую стадию целиакии – по классификации M.Marsh (1995) [226,227].

Определение уровня антиглиадиновых антител IgA и IgG и антител к тканевой трансглютаминазе IgG в крови больных определяли с помощью непрямого твердофазного иммуноферментного анализа.

У 15 девочек и 10 женщин в Медико-генетическом центре Санкт-Петербурга проводилось иммуногенетическое исследование. Определялись DQA1 и DQB1 методом полимеразной цепной реакции с помощью тест-реагентов НПФ «ДНК-Технология» (Москва). В серии последовательных ам-плификаций с панелью сиквенс-специфических праймеров использовались 13 аллелей HLA-DRB1-гена, 11 аллелей HLA-DQB1-гена и 8 аллелей HLA-DQA1-гена. Типирование осуществляли в 2 этапа.

2.2.5. Дополнительные клинические методы исследования

С целью выявления сопутствующей патологии, в зависимости от жалоб и данных объективного осмотра у каждой конкретной девочки применялись разные методы исследования:

- гинекологическое обследование: измерение ректальной температуры; кольпоцитологическое исследование;

- гастроэнтерологическое обследование: эхохолецистография с желчегонным завтраком (сорбит); рентгенография пищевода и желудка; ректороманоскопия; ирригография;

- неврологическое обследование: рентгенограмма черепа в двух проекциях; рентгенограмма шейного отдела позвоночника; электроэнцефалография; допплерография сосудов головного мозга;

- кардиологическое обследование: электрокардиография; эхокардиография;

- нефрологическое обследование: пробы Зимницкого; Нечипоренко; бактериологическое исследование мочи; внутривенная урография; цистография;

- пульмонологическое исследование: исследование функции внешнего дыхания;

- аллергологическое исследование: определение суммарного IgE в сыворотке крови и титров иммуноглобулин-Е антител в отношении бытовых, пищевых и пыльцевых аллергенов;

- гематологическое обследование: определение уровня железа в сыворотки крови, уровня ретикулоцитов;

При необходимости девочки консультировались специалистами: отоларингологом, невропатологом, кардиологом, нефрологом, пульмонологом, аллергологом, гематологом, эндокринологом.

2.2.6. Статистические методы

Полученные результаты обрабатывали с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m) для признаков, имеющих нормальное распределение, а также распределение частот для качественных признаков. Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Statistica for Windows (версия 6.0). Достоверность различий между группами оценивалась с использованием критерия Стьюдента (t). Для выявления статистических связей между признаками в ряде случаев использовали корреляционный анализ. Измерение корреляционной зависимости осуществляли с использованием ранговой корреляции по Пирсону и Спирмену. Различия и корреляции считали достоверными при $p<0,05$. Критическое значение, разделяющее группы, определяли с помощью дискриминантного анализа и анализа таблиц сопряженности с использованием стандартного пакета программы SPSS 14 версии.

Глава 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексная оценка здоровья девочек с целиакией и хроническим гастродуоденитом

3.1. Клинико – анамнестические данные обследованных девочек.

С целью выявления клинико – анамнестических особенностей целиакии и хронического гастродуоденита у девочек-подростков нами обследованы 128 пациенток. Все обследуемые были распределены на 2 группы. Первую группу составили 46 девочек, которым на основании данных анамнеза, клиники, морфологического и серологического исследования был поставлен диагноз целиакия. Всем обследованным первой группы диагноз целиакия был выставлен впервые. Вторую группу сравнения составили 82 девочки, имеющие ХГД. Обе группы были однородны по возрасту. Средний возраст обследованных девочек первой группы составил 13,6±0,8 лет, второй группы 13±0,5 лет без существенной разницы между группами ($p>0,05$).

Согласно протоколу исследования, число анализируемых признаков было более 300, поэтому мы позволили себе в данной работе подробно остановиться в основном на признаках, имеющих достоверные различия в изучаемых группах.

Так, анализ жалоб у пациенток в изучаемых группах показал, что в первой группе достоверно чаще отмечались признаки интоксикации: утомляемость (91% и 57%, $p<0,05$) и снижение аппетита (52% и 20%, $p<0;05$). Большинство девочек в обеих изучаемых группах предъявляли жалобы общего характера, такие как слабость, сонливость, раздражительность, плохая успеваемость. Структура этих жалоб представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура общих жалоб у обследуемых девочек

Признак	целиакия	ХГД	Р
	n=46	n=82	
Слабость	40 - (86%)	78 – (95%)	>0,05
Утомляемость	42- (91%)	47 – (57%)	<0,05
Плохая успеваемость	8 – (17%)	18 – (22%)	>0,05
Сонливость	12 – (26%)	18 – (22%)	>0,05
Раздражительность	28 – (61%)	49 – (60%)	>0,05
Снижение аппетита	24 – (52%)	16 – (20%)	<0,05

p<0,05 – достоверные различия

Анализ болевого и диспепсического синдромов показал, что во второй группе достоверно чаще отмечались тошнота (43% и 70%, p<0,05), тощаковые боли (21,7% и 47,5%, p<0,05) и боли, возникающие сразу после еды (9% и 33%, p<0,05) и реже встречались вздутие живота (61% и 23%, p<0,05) и урчание (56,5% и 12,5%, p<0,05).

У большинства обследуемых девочек боли были тупыми (56,5-61%), средней интенсивности (48-53,6%) и продолжительности (61%-68%), без достоверной разницы между группами.

В то же время локализация болей у девочек обеих групп имела достоверные различия. Как следует из таблицы 2, эпигастральные боли встречались в обеих группах, но у девочек первой группы достоверно реже, чем во второй группе (35% и 75%, p<0,05). У них чаще, чем во второй группе отмечались боли по ходу кишечника (56,5% и 20%, p<0,05), однако реже встречались боли в области пупка (4% и 40%, p<0,05).

Боли в правом подреберье у девочек с целиакией отмечались достоверно чаще чем у девочек с ХГД (26% и 2,5%, p<0,05).

Характер стула не имел достоверных различий в изучаемых группах. В обеих группах отмечался нормальный стул (22% и 40%, p>0,05), поносы (26% и 12,5%, p>0,05) и запоры (17% и 23%, p>0,05).

Таблица 2

Локализация болей в животе у обследуемых пациенток

Признак	Целиакия	ХГД	P
	n=46	n=82	
Боли в эпигастрии	16 – (35%)	62 – (75%)	<0,05
Боли в левом подреберье	6- (13%)	13 – (16%)	>0,05
Боли в правом подреберье	12 – (26%)	2 – (2,5%)	<0,05
Боли в области пупка	2 – (4%)	33 – (40%)	<0,05
Боли по ходу кишечника	26 – (56,5%)	16 – (20%)	<0,05

p<0,05 – достоверные различия

Достоверны различия также в длительности и течении заболевания пациенток в обеих изучаемых группах. У девочек с впервые выявленной целиакией чаще, чем при ХГД, отмечался длительный анамнез более 3 лет (61% и 32,5%, p<0,05) и монотонное течение заболевания (43% и 15%, p<0,05). В то же время у девочек с ХГД чаще отмечался короткий срок заболевания от 1 до 3 лет (26% и 55%, p<0,05), и рецидивирующее течение (43% и 72,5%, p<0,05).

Перинатальный анамнез в изучаемых группах имел достоверные различия. Патология беременности достоверно чаще встречалась у матерей девочек больных целиакией. Отмечались токсикозы первой половины беременности (87% и 55%, p<0,05), токсикозы второй половины беременности (91% и 50%, p<0,05), анемия во время беременности (100% и 55%, p<0,05), выкидыши в анамнезе (56,5% и 22,5%, p<0,05), инфекционные заболевания

во время беременности (87% и 20%, p<0,05). Данные представлены в таблице 3. Остальные анализируемые признаки встречались с частотой менее 10% и не имели различий между группами.

Таблица 3

Перинатальный анамнез у обследованных девочек-подростков

Признаки	Целиакия n=46	ХГД n=82	Р
Токсикозы I половины беременности	40 – (87%)	45 – (55%)	<0,05
Токсикозы II половины беременности	42 – (91%)	41 – (50%)	<0,05
Анемия во время беременности	100%	45 – (55%)	<0,05
Выкидыши	26 – (56,5%)	18 – (22,5%)	<0,05
Инфекционные заболевания во время беременности	40 – (87%)	16 – (20%)	<0,05

p<0,05 – достоверные различия

Анализируя течение первого года жизни у обследованных девочек, мы выявили целый ряд неблагоприятных факторов, одинаково часто встречающихся в изучаемых группах: родовая травма (22% и 16%, p>0,05), раннее исскуственное вскармливание (43% и 50%, p>0,05), экссудативный диатез (22% и 30%, p>0,05). Однако у девочек болеющих целиакией достоверно чаще, чем в контрольной группе отмечались отставание в развитии (43% и 15%, p<0,05) и низкая масса тела на первом году жизни (61% и 15%, p<0,05), что не было своевременно оценено педиатрами.

Структура перенесенных раннее заболеваний у девочек в изучаемых группах не имела существенных различий. Наиболее часто в анамнезе отмечались частые простудные заболевания (96% и 80%, p>0,05), острые ки-

шечные инфекции (35% и 37,5%, p>0,05), лямблиоз (39% и 47,5% p>0,05). Наследственная отягощенность по таким заболеваниям, как ожирение (13,5% и 16% p>0,05), сахарный диабет второго типа (17% и 2,5%, p>0,05), онкологические заболевания (4% и 2,5%, p>0,05), аллергические заболевания (9% и 5%, p>0,05) не имела достоверных различий между изучаемыми группами. Однако среди девочек болеющих целиакией достоверно чаще у родственников встречались заболевания щитовидной железы (35% и 12,5%, p<0,05) и аутоиммунные заболевания различных органов (33% и 5%, p<0,05).

Объективное обследование выявило, что при целиакии больше, чем у половины девочек встречался микросоматический тип развития, что достоверно чаще, чем у девочек с гастродуоденитом (52% и 19%, p<0,05). Мезосоматический тип развития, наоборот, чаще отмечался при гастродуодените (44% и 73%, p<0,05). В обеих изучаемых группах с одинаковой частотой (4%-8%) выявлялись девочки с макросоматическим типом развития (p>0,05). Физическое развитие у обследованных девочек-подростков представлены на рис. 1.

Рис. 1. Физическое развитие у обследованных девочек-подростков.

Учитывая одинаковый средний возраст обследованных девочек в обеих группах, мы сравнили у них средние значения основных показателей физического развития. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели физического развития у обследованных девочек-подростков

Признаки	Целиакия n=46	ХГД n=82	Р
Рост (см)	147,4±3,2	164,8 ±3,3	<0,05
Масса тела (кг)	41,7±4,1	62,5 ±2,4	<0,05
Индекс массы тела (кг/м²)	16,8±0,8	23±0,6	<0,05

p<0,05 – достоверные различия

Как следует из таблицы 4, средние рост, масса тела и индекс массы тела у девочек с целиакией были достоверно меньше, чем у пациенток с гастродуоденитом. Следует отметить, что 70% девочек с целиакией имели массу тела менее 47 кг, тогда как при гастродуодените их число составило только 13% (см. табл. 5). При целиакии достоверно чаще диагностировалась как легкая степень белково-энергетической недостаточности (63% и 26,8%, p<0,05), так и средняя (26% и 4,8%, p<0,05). Тяжелая степень белково - энергетической недостаточности не была диагностирована ни у одной обследованной девочки. Частота ожирения I-II степени при целиакии (9%) была меньше, чем при гастродуодените (19,5%, p>0,05), однако разница статистически недостоверна.

Клинические признаки гиповитаминозов и дефицита минералов одинаково часто встречались в обеих группах без достоверных различий. Сухость кожных покровов (87% и 80%, p>0,05), дистрофия ногтей (65% и 63%, p>0,05), выпадение волос и дистрофия ногтей (17% и 16%, p>0,05), нарушение зубной эмали (9% и 12,5%, p>0,05).

Таблица 5

Нарушения физического развития у обследованных девочек-подростков

Признаки	Целиакия n=46	ХГД n=82	P
Легкая степень белково-энергетической недостаточности	29 - (63%)	22 - (26,8%)	<0,05
Средняя степень белково-энергетической недостаточности	12 - (26%)	4 - (4,8%)	<0,05
% пациенток с массой тела менее 47 кг	32 - (70%)	11 - (13%)	<0,05
Ожирение	4 - (9%)	16 - (19,5%)	>0,05

p<0,05 – достоверные различия

Объективное обследование органов пищеварения у девочек обеих групп имело достоверные различия. Наиболее часто у девочек обеих групп выявлялась болезненность при пальпации в эпигастральной области. В первой группе достоверно чаще отмечались болезненность при пальпации по ходу кишечника (56,5% и 20%, p<0,05). А в группе девочек с ХГД достоверно чаще отмечались болезненность в околопупочной области (40% и 4%, p<0,05). Положительные пузырные симптомы выявлялись у 45,5% обследованных (43-48%); увеличение печени – у 5,1% (4,3-6%) разницы между этими показателями нами не отмечено.

Частота хеликобактериоза в обеих изучаемых группах была одинакова (43,4% и 63,4%, p>0,05). Эндоскопическая характеристика хронического гастрита у обследованных девочек обеих групп также не имела существен-

ных различий. Наиболее часто при эндоскопическом исследовании диагностировался антральный гастрит (56,5%-70,7%), поражение обоих отделов желудка встречалось реже. Изолированное поражение тела желудка не выявлено ни у одного больного. В теле желудка превалировала нормальная эндоскопическая картина, поверхностный гастрит выявлялся с частотой 23,3%-32,7%, нодулярный-3,6%-4,3%, эрозивный-2,4%-4,3%, атрофия тела желудка была выявлена только у 1 больного с целиакией, p>0,05.В антральном отделе чаще всего диагностировался поверхностный гастрит (58,7%-72%), нодулярный гастрит выявлялся с частотой 23,2%-32,6%, эрозивный-2,4%-6,5%, атрофический-2,2%-2,4%, без достоверной разницы между группами. Эндоскопические данные представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6

Эндоскопическая характеристика хронического гастродуоденита у обследованных девочек

	Целиакия	ХГД	Р
	n=46	n=82	
Гастрит +эзофагит	1 - (2%)	6 - (7,3%)	>0,05
Гастрит тела желудка	0	0	0
Антральный гастрит	26 - (56,5%)	58 - (70,7%)	>0,05
Гастрит	20 - (43,5%)	24 - (29,3%)	>0,05
Гастрит +дуоденит	37 - (80,4%)	54 - (65,8%)	<0,05

p<0,05 – достоверные различия

Таблица 7

Эндоскопическая характеристика хронического гастрита у обследованных девочек

Тип гастрита	Тело желудка				Антральный отдел				P
	Целиакия n=46		ХГД n=82		Целиакия n=46		ХГД n=82		
	p1		p2		p3		p4		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Поверхностный	15	32,7	19	23,3	27	58,7	59	72	>0,05
Нодулярный	2	4,3	3	3,6	15	32,6	19	23,2	>0,05
Атрофический	1	2,2	0	0	1	2,2	2	2,4	>0,05
Эрозивный	2	4,3	2	2,4	3	6,5	2	2,4	>0,05
Норма	26	56,5	58	70,7	0	0	0	0	>0,05

У подавляющего большинства детей гастрит сочетался с дуоденитом (80% и 65,8%, p>0,05), см табл 6. Эндоскопическая характеристика слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у обследованных детей представлена в таблице 8. Как следует из таблицы 8, при целиакии чаще диагностировался субатрофический дуоденит (43,5% и 6,1%, p<0,05) и реже встречался поверхностный (13% и 42,7%, p<0,05). Нодулярный дуоденит (17,4% и 13,4%, p>0,05) и эрозивный (6,5% и 3,7%, p>0,05) всречались реже и одинаково часто в обеих группах.

Таблица 8

Эндоскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей групп исследования (абсолютное число/%)

Тип дуоденита	Целиакия n=46		ХГД n=82		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Поверхностный	6	13	35	42,7	<0,05
Нодулярный	8	17,4	11	13,4	>0,05
Субатрофический	20	43,5	5	6,1	<0,05
Эрозивный	3	6,5	3	3,7	>0,05
Норма	9	19,6	28	34,1	>0,05

p<0,05 – достоверные различия

Морфологическая характеристика хронического гастрита, как и эндоскопическая, не имела существенных различий в изучаемых группах, однако гистологически поражение тела желудка выявлялось значительно чаще, чем при эндоскопическом исследовании (табл. 9). Частота активного антрального гастрита составила 2,4%-6,5%, неактивного антрального - 0%-2,25, p>0,05. Чаще всего в обеих группах выявлялся активный гастрит с вовлечением в патологический процесс обоих отделов желудка: активный гастрит (52% и 53,6%, p>0,05) и неактивный гастрит (39,3% и 44%, p>0,05).

Таблица 9

Гистологическая характеристика хронического гастрита у обследованных девочек

Гистологический диагноз	Целиакия n=46		ХГД n=82		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Хр. активный антральный гастрит	3	6,5	2	2,4	>0,05
Хр. неактивный антральный гастрит	1	2,2	0	0	>0,05
Хр. активный гастрит	24	52	44	53,6	>0,05
Хр. неактивный гастрит	18	39,3	36	44	>0,05

При гистологическом исследовании дуоденит выявлялся у всех обследованных. Морфологическая характеристика хронического дуоденита по R.Whitehead у обследованных детей представлена в таблице 10. Одинаково часто в обеих группах регистрировалось воспаление вне обострения (17,5% и 31,7%, p>0,05). Выраженность морфологических изменений при целиакии была больше: дуоденит второй степени встречался достоверно чаще, чем при ХГД (56,5% и 20,7%, p<0,05), а дуоденит первой степени - реже (26% и 47,6%, p<0,05).

Таблица 10

Морфологическая характеристика хронического дуоденита по R.Whitehead у детей групп исследования (абсолютное число/%)

Признаки	Целиакия n=46	ХГД n=82	P
Воспаление вне обострения	8 - (17,5%)	26 - (31,7%)	p>0,05
Слабый дуоденит (1 степень)	12 - (26%)	39 - (47,6%)	p<0,05
Умеренный дуоденит (2 степень)	26 - (56,5%)	17 - (20,7%)	p<0,05

Стадии морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у девочек с целиакией по классификации M.Marsh (1995) представлены на рис. 2. Чаще всего выявлялась гиперпластическая стадия (80%), характерная для молодых лиц и свидетельствующая о повышении регенераторных процессов в эпителии 12-перстной кишки. Инфильтративная стадия с обильной инфильтрацией лимфоцитами эпителиального слоя СОДК выявлялась у 13% пациенток, деструктивная - у 7%. Гипопластическая стадия не выявлена ни у одной больной.

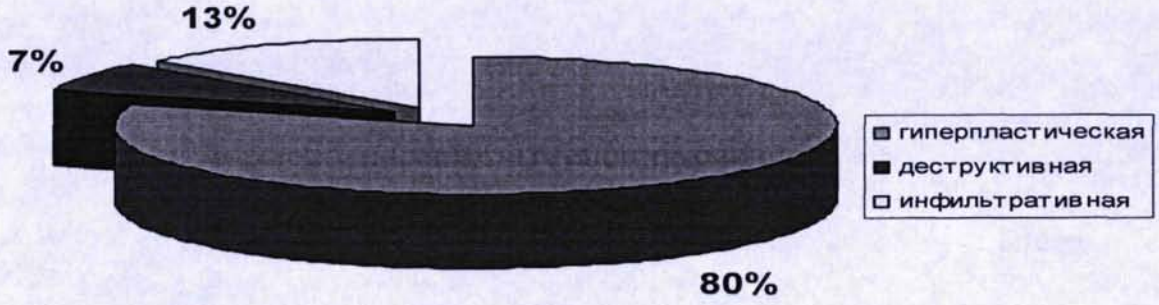

Рис. 2. Стадии морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у девочек с целиакией по классификации M.Marsh (1995).

С целью уточнения структурных изменений СОДК у больных целиакией и ХГД были изучены линейные и морфофункциональные показатели (табл.11).

Сравнительная оценка линейных параметров СОДК показала, что при целиакии и ХГД отмечались их достоверные различия: общая толщина СО - (601,2±34,3 мкм и 756,6±68,3 мкм, $p<0,05$), высота ворсин - (331,6±113 мкм и 453,3±39,6 мкм, $p<0,05$), ширина ворсин - (157,8±34,1 мкм и 120,6±19,2 мкм, $p<0,05$), глубина крипт - (275,4±60,3 мкм и 212,5±31,3 мкм, $p<0,05$), соотношение высоты ворсинок и глубины крипт - (1,2 и 2,2, $p<0,05$). Эти

структурные изменения свидетельствуют о гиперрегенераторных атрофических процессах в СОДК у девочек с целиакией.

Морфофункциональные показатели СОДК у девочек с целиакией и ХГД также достоверно различались. Так высота энтероцитов ворсин при целиакии составила 32,9±5,2 мкм, при ХГД - 49,8±3,7 мкм., (p<0,05), отношение высоты энтероцитов ворсинок к высоте энтероцитов крипт (ВЭВ/ВЭК) - 1,9±0,6 и 3,1±0,4 соответственно, (p<0,05).

При целиакии также определялась достоверно большая выраженность инфильтрации СОДК внутриэпителиальными лимфоцитами (26,8±6,1 и 14,7±3,4 на 100 эпителиоцитов, p<0,05).

Таблица 11

Морфометрическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у обследованных детей

Признаки	Целиакия n=46	ХГД n=82	P
Общая толщина слизистой оболочки, мкм	601,2±34,3	756,6±68,3	<0,05
Высота ворсин, мкм	331,6±113,2	453,3±39,6	<0,05
Ширина ворсин, мкм	157,8±34,1	120,6±19,2	<0,05
Глубина крипт, мкм	275,4±60,3	212,5±31,3	<0,05
Ширина крипт, мкм	44,6±9,1	57,7±5,3	<0,05
Коэффициент ворсина /крипта	1,2	2,2	<0,05
Высота энтероцитов ворсин, мкм	32,9±5,2	49,8±3,7	<0,05
Коэффициент ВЭВ/ВЭК	1,9±0,6	3,1±0,4	<0,05
Количество ВЭЛ ворсин на 100 энтероцитов	26,8±6,1	14,7±3,4	<0,05

p<0,05 – достоверные различия

В целом, можно отметить, что эндоскопическая и гистологическая картина СОДК при целиакии была весьма характерной и основополагающей в постановке правильного диагноза. Дополнительными диагностическими критериями явились результаты иммунологического обследования, проведенные у всех пациентов (рис. 3.).

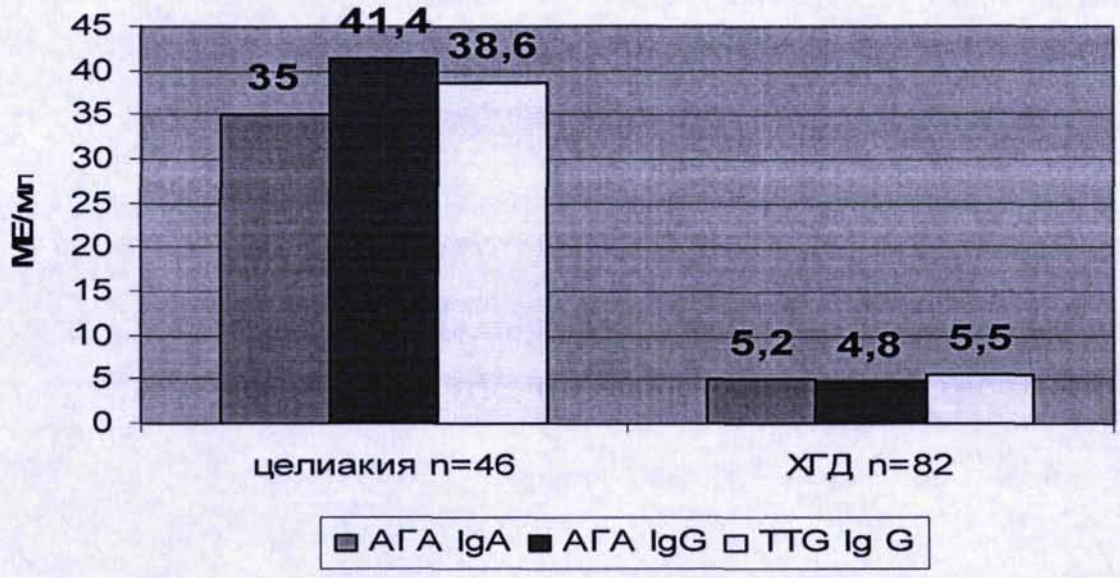

Рис. 3. Уровень антиглиадиновых антител и антител к тканевой трансглютаминазе у обследованных девочек.

Средний уровень антиглиадиновых антител IgA при целиакии составил 34,6±5,2 МЕ/мл, IgG - 41,4±8,3 МЕ/мл, IgG TTg - 38,6±15,4 МЕ/мл, что было достоверно выше,чем у пациенток с ХГД ($p<0,05$).

Целиакия у девочек первой группы и хронический гастродуоденит у девочек второй группы не были единственными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. ГЭРБ (13% и 15,8%, $p>0,05$) без достоверный различий встречалась у девочек как в первой, так и во второй группе. При целиакии достоверно чаще диагностировались заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей (ДЖВП–78%), по сравнению с группой ХГД (40%, $p<0,05$). Помимо гастроэнтерологических заболеваний тщательное клиническое обследование выявило целый ряд заболеваний других органов и сис-

тем, структура которых представлена в таблице 12. В группе девочек болеющих целиакией достоверно чаще встречались такие заболевания, как гиперплазия щитовидной железы, нейродермиты и анемия.

Таблица 12

Структура сопутствующих заболеваний у обследованных девочек

Признаки	целиакия n=46	ХГД n=82	P
Гиперплазия щитовидной железы	14 - 30,4%	4 - 4,8%	<0,05
Нейродермит	20 - 43,4%	18 - 22%	<0,05
Бронхиальная астма	6 - 13%	2 - 2,4%	>0,05
Хронический тонзиллит	5 - 11%	11 - 13,4%	>0,05
Хронический пиелонефрит	7 - 15%	5 - 6%	>0,05
Анемия	34 - 74%	28 - 34%	<0,05
Лямблиоз	21 - 45,6%	42 - 51%	>0,05
Энтеробиоз	11 - 24%	16 - 19,5%	>0,05

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить: девочки с целиакией имели значительное большее количество неблагоприятных анамнестических факторов, таких как патология беременности и раннего детского возраста. Наследственная отягощенность по заболеванию щитовидной железы, аутоиммунные заболевания различных органов, аллергологические заболевания. Все обследуемые девочки во всех группах характеризовались сочетанными заболеваниями органов пищеварения, а также других органов и систем. В группе девочек болеющих целиакией достоверно чаще отмечалась белково-энергетическая недостаточность, и встречались такие сопут-

ствующие заболевания, как гиперплазия щитовидной железы, дискинезия желчевыводящих путей, нейродермиты, анемия. Клиническая картина заболевания детей обеих групп схожа, что затрудняло диагностику целиакии на догоспитальном этапе.

3.2. Состояние репродуктивной функции обследованных девочек.

Основными жалобами больных были нарушения менструального цикла. Длительность нарушений менструального цикла варьировала от 1 года до 3 лет, в среднем 2±0,4 года. Жалобы на нерегулярный менструальный цикл и боли внизу живота достоверно чаще предъявляли пациентки первой группы (70% и 28%, $p<0,05$). В первой же группе наблюдались нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи (56,5% и 22%, $p<0,05$). Жалобы на обильные месячные (меноррагию) предъявляли – 22 пациентки, что составило (48% и 16%, $p<0,05$), на скудные месячные (олигоменорею) – 13 девочек (28% и 4,8%, $p<0,05$), на аменорею - 4 девочек (8,7%). Полученные данные представлены на рис. 4.

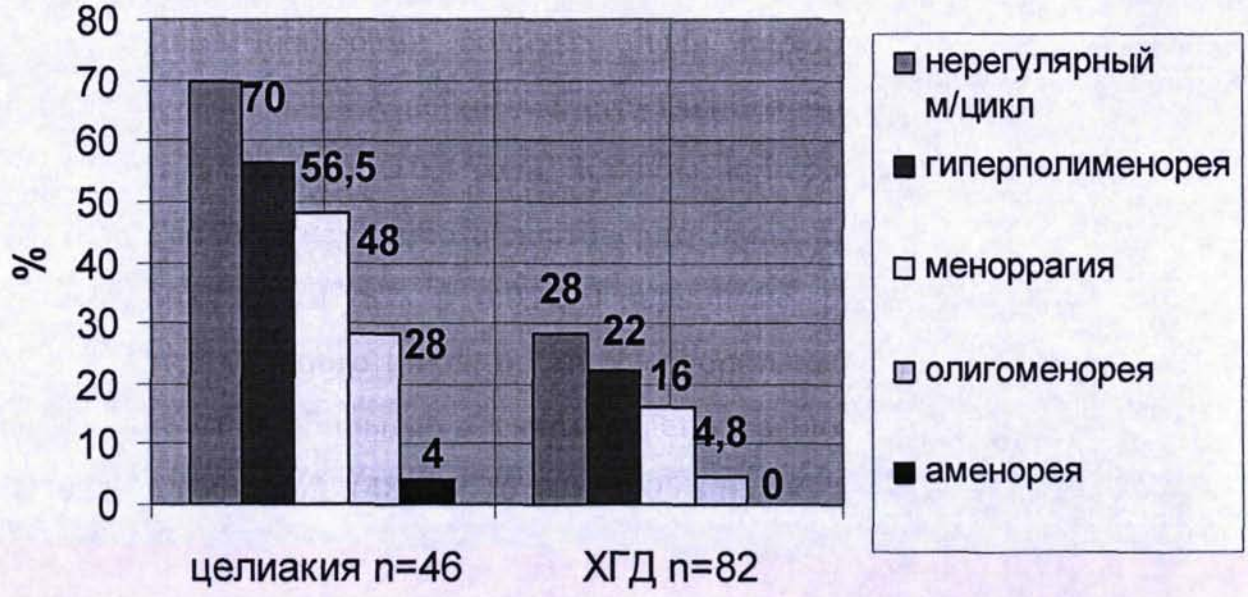

Рис. 4. Нарушения менструального цикла у обследованных девочек (%).

Возраст наступления менархе колебался от 10 до 16 лет в среднем 13,8±0,6 года у девочек с целиакией и достоверно (p<0,01) превышал возраст менархе у девочек с ХГД - 11,2±0,3 года.

Средняя продолжительность менструального цикла у девочек с целиакией составила 26-30 дней, что достоверно больше, чем (p<0,05), чем у девочек с ХГД – 22-24 дня.

Так же имелись достоверные различия в характере выделений. Девочки, болеющие целиакией, предъявляли жалобы на творожистые выделения желтовато-белого цвета (39% и 12%, p<0,05), сопровождающиеся зудом (35% и 12%, p<0,05).

Обращает на себя внимание тот факт, что девочки первой группы раньше начинали вести половую жизнь. Начало половой жизни до совершеннолетия составило (39% и 24,4%, p<0,05) с достоверными различиями в изучаемых группах. Не живут половой жизнью (39% и 29%, p>0,05). Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13

Начало половой жизни девочек в изучаемых группах

Признаки	Целиакия n=46	ХГД n=82	P
Не живут половой жизнью	18	24	p>0,05
Начали жить половой жизнью до совершеннолетия	18	20	p<0,05

При объективном обследовании было выявлено, что у 19 девочек с целиакией отмечалась задержка полового развития. Она соответствовала 2 стадии пубертата (Pb2) развития вторичных половых признаков по Tanner, что составило (41% и 7%, p<0,01) с достоверным различием чем у девочек с ХГД.

При осмотре отмечалась гиперемия наружных половых органов достоверно чаще у девочек первой группы (39% и 15%, p<0,05), вульвовагиниты - (39% и 17%, p<0,05), наличие творожистых выделений (39% и 17%, p<0,05). В обеих изучаемых группах наличие кондилом без достоверных различий (22% и 11% p>0,05). Матка в состоянии антефлексии, ретрофлексии, и отклонение матки влево и вправо встречались с одинаковой частотой у девочек обеих групп без достоверных различий. Однако были выявлены измененные яичники у 5 девочек с целиакией. У 2 девочек отмечалось увеличение правого яичника, у одной - увеличен левый яичник, и у одной увеличены оба яичника. Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14

Данные гинекологического осмотра девочек с целиакией и хроническим гастродуоденитом

Признаки	Целиакия n=46	ХГД n=82	P
Развитие наружных половых органов соответствующих возрасту	39 – (85%)	94%	>0,05
Гиперемия наружных половых органов	20 – (43%)	12 – (15%)	<0,05
Наличие творожистых выделений	18 – (39%)	14 – (17%)	<0,05
Наличие кондилом	10 – (22%)	9 – (11%)	>0,05
Гиперемия слизистой влагалища	14 – (31%)	10 – (12%)	<0,05
Матка отклонена кзади	10 – (22%)	17 – (21%)	>0,05
Матка отклонена кпереди	13 – (28%)	25 – (30%)	>0,05
Матка смещена влево	3 – (6,5%)	7 – (8,5%)	>0,05
Матка смещена вправо	4 – (8,7%)	9 – (11%)	>0,05
Увеличение правого яичника	2 – (9%)	0	<0,05
Увеличение левого яичника	3 – (13,8%)	0	<0,05

Учитывая одинаковый средний возраст обследованных в обеих группах, мы сочли возможным сравнить абсолютные значения размеров матки и яичников у девочек. Как видно из таблицы 15 эхографические показатели матки у всех обследуемых пациенток соответствовали возрастной норме; достоверных различий между группами мы не получили.

Таблица 15

Эхографические показатели матки (M±m) у девочек с целиакией и хроническим гастродуоденитом

Группы больных	Целиакия n=46	ХГД n=82	P
Продольный размер (см)	4,3±0,2	4,5±0,2	>0,05.
Сагиттальный размер (см)	2.9±0,3	2.7±0,2	>0,05
Поперечный размер (см)	3,8±0,2	4,2±0,1	>0,05
Толщина эндометрия (см)	0,64±0,1	0,57±0,1	>0,05

В следующих таблицах 16 и 17 представлены эхографические показатели и средние размеры яичников обследуемых девочек. Как видно из таблицы 16 при целиакии были достоверно больше размеры яичников, общий объем и яичниково-маточный индекс.

Таблица 16

Средние размеры яичников у девочек с целиакией и хроническим гастродуоденитом

Группы больных	Целиакия n=46	ХГД n=82	P
Продольный размер (см)	3,4±0,1	2,2±0,3	<0,05
Сагиттальный размер (см)	2±0,2	1,4±0,2	>0,05
Поперечный размер (см)	2,3±0,3	1,7±0,3	>0,05
Общий объем яичников ($см^3$)	14,6±0,2	5,1±0,3	<0,01
ЯМИ (яичниково-маточный индекс)	2,5±0,05	0,95±0,08	<0,05

Общий объем яичников у девочек с целиакией был не только больше, чем у девочек с ХГД, но и больше средневозрастных показателей (Айламазян Э.К. 2007, Кулавский В.А. 2006). Кроме того, при ультразвуковом исследовании у 2 девочек первой группы были выявлены множественные кисты размерами 0,5-0,9 и у 2 девочек этой, же группы были выявлены одиночные кисты размерами 3,4*4,6 и 2,6*3,4 см.

Таблица 17

Эхографические показатели яичников у девочек
с целиакией и хроническим гастродуоденитом

Группы больных	Целиакия n=46	ХГД n=82	P
Норма размеры	39 (85%)	77 (94%)	>0,05
Уменьшение размеров	3 (6,5%)	4 (4,9%)	>0,05
Увеличение размеров	4 (8,7%)	1 (1%)	<0,05
Изменение положения	0	0	0
Нормальная эхогенность	40 (87%)	79 (96%)	>0,05
Измененная эхогенность	6 (13%)	3 (3,6%)	<0,05
Норма структура	42 (91%)	80 (97,5%)	>0,05
Множественные кисты обоих яичников	1 (2,2%)	0	>0,05
Множественные кисты 1 яичника	1 (2,2%)	0	>0,05
Единичная киста	2 (4,3%)	0	>0,05

Показатели ФСГ у всех обследованных колебались от 1,42 МЕ/л до 9,56 МЕ/л, что соответствовало возрастной норме. Средний уровень ФСГ в изучаемых группах также не имел достоверных различий. В обеих группах выявлялись пациентки с повышенным уровнем ЛГ, однако в первой группе повышенный уровень ЛГ определялся достоверно чаще, чем во второй (65% и 40%, $p<0,05$). Средний уровень ЛГ при целиакии был достоверно выше, чем при ХГД. Максимальный уровень ЛГ составил - 80,19 МЕ/л., минимальный - 0,59 МЕ/л.

Пониженный уровень эстрадиола у пациенток первой группы отмечался чаще (52% и 23%, $p<0,05$). Средний уровень эстрадиола при целиакии

оказался достоверно, ниже, чем при ХГД. Показатели эстрадиола колебались от 39,4 пмоль/л до 169,7 пмоль/л.

Соотношение ЛГ/ФСГ у девочек с целиакией было не только достоверно выше, чем у девочек с ХГД, но и выше возрастной нормы, которая составляет 1,5-2. Результаты гормонального исследования представлены в таблице 18.

Таблица 18

Средний уровень половых гормонов у пациенток
с целиакией и хроническим гастродуоденитом

Группы больных	Целиакия n=46	ХГД n=82	P
ФСГ (МЕ/л)	5,5±0,4	4,2±0,7	>0,05
ЛГ (МЕ/л)	16,1±2,3	8,8±1,6	<0,05
Эстрадиол (пмоль/л)	67,6±12,6	116,3±19,2	<0,05
Соотношение ЛГ/ФСГ	3,25	1,98	<0,05

Был также определен уровень антиовариальных антител у девочек обеих групп. С достоверной разницей он был выше у пациенток с целиакией (18,4±3,1 Е/мл), чем у пациенток с ХГД (6,6±1,4 Е/мл). Уровень антиовариальных антител колебался от 2,32 Е/мл до 91 Е/мл. Распределение обследованных девочек в зависимости от уровня антиовариальных аутоантител преставлено на рис 5.

Рис. 5. Распределение обследованных девочек в зависимости от уровня антиовариальных аутоантител.

Как следует из рисунка, антиовариальные аутоантитела отсутствовали у большинства девочек с ХГД, что достоверно чаще, чем при целиакии (80,5% и 43,5%, $p<0,01$). При целиакии же достоверно чаще регистрировался значительно повышенный уровень антиовариальных аутоантител (34,8% и 12,2%, $p<0,05$). В то же время умеренно повышенный уровень антиовариальных аутоантител одинаково часто регистрировался в обеих группах (21,7% и 7,3%, $p>0,05$).

Нами выявлена высокодостоверная положительная корреляционная связь между уровнем антител к тканевой трансглютаминазе и уровнем антиовариальных аутоантител у девочек с целиакией ($r=0,1$, $p<0,01$).

В то же время корреляционных связей между повышенным уровнем антиовариальных аутоантител и уровнем половых гормонов ФСГ, ЛГ и Е2 в обеих изучаемых группах нами не выявлено. В таблице 19 представлены корреляционные связи между повышенным уровнем антиовариальных аутоантител и гормональным фоном.

Таблица 19

Корреляционные связи между повышенным уровнем антиовариальных аутоантител и гормональным фоном

Группы	Антиовариальные антитела	Гормоны	r	p
Целиакия n=46	Повышенный уровень А0А	ФСГ	- 0,05	>0,05
		ЛГ	- 0,28	>0,05
		Е2	- 0,36	>0,05
ХГД n=82	Повышенный уровень А0А	ФСГ	0,01	>0,05
		ЛГ	- 0,1	>0,05
		Е2	- 0,03	>0,05

В то же время выявлены положительные корреляционные связи между продольным размером, общим объемом яичников и повышенным уровнем антиовариальных аутоантител у девочек с целиакией (см таблицу 20).

Таблица 20

Корреляционные связи между повышенным уровнем антиовариальных антител и размерами яичников

Группы	Антиовариальные антитела	Размеры яичников	r	p
Целиакия n=46	Повышенный уровень А0А	продольный	0,79	<0,05
		сагиттальный	- 0,29	>0,05
		поперечный	- 0,11	>0,05
		общий объем	0,89	<0,05
ХГД n=82	Повышенный уровень А0А	продольный	- 0,14	>0,05
		сагиттальный	0,32	>0,05
		поперечный	- 0,21	>0,05
		общий объем	0,57	>0,05

Полученные данные позволяют сделать следующее заключение: у девочек-подростков страдающих целиакией снижен репродуктивный потенциал, о чем свидетельствует позднее начало менархе, нерегулярный менструальный цикл, менструальные дисфункции, задержка полового развития, изменения гормонального фона. Целиакия может способствовать аутоиммунному поражению других органов, в частности яичников, о чем говорит увеличение их объема и повышенный уровень антиовариальных аутоантител. Выявленные нами кистозно измененные яичники у девочек страдающих целиакией могут быть патогенетически связаны с развитием аутоиммунного оофорита.

3.3. Репродуктивная функции при целиакии у пациенток разных возрастных групп.

С целью выявления прогностической значимости выявленных нарушений репродуктивного потенциала у девочек при целиакии нами были обследованы также 30 женщин чадородного возраста с верифицированным диагнозом целиакия. Диагноз целиакии им был выставлен впервые во взрослом возрасте на основании морфологического и морфометрического исследования биоптатов 12 перстной кишки, иммунологического (антиглиадиновых IgA и IgG) и генетического (HLA - типирование) исследований на базе больницы Петра Великого (д.м.н. Л.С. Орешко). К моменту нашего обследования все женщины находились длительное время на строгой безглютеновой диете. Проведено сравнение показателей репродуктивной функции у обследованных нами девочек с целиакией в возрасте от 12 до 17 лет, в среднем 13±0,8 года (группа 1) и группой женщин с целиакией от 24 до 35 лет, в среднем 30±0,6 года (группа 2).

Структура гинекологических жалоб в обеих сравниваемых группах пациенток представлена на рис 6.

Рис. 6. Структура гинекологических жалоб у девочек и женщин с целиакией.

Большинство девочек и женщин предъявляло жалобы на боли внизу живота (70% и 63%, p>0,05), нарушения менструального цикла по типу гиперменореи (56,5% и 53%, p>0,05). Одинаково часто отмечались меноррагии (48% и 33%, p>0,05) и олигоменорея (28% и 30%, p>0,05). В то же время патологические выделения из половых путей у девочек отмечались реже (39% и 66,6%, p<0,05).

Возраст наступления менархе у девочек и женщин был одинаков и колебался от 11 до 18 лет (13,8±0,6 лет и 14±0,2 года, p>0,05).

Следует отметить, что длительность нарушения менструального цикла у женщин варьировала от 1 года до 8 лет, в среднем составляя 4,3±1,2 года. Жалобы на первичное бесплодие предъявляло – 13 (43,3%) женщин, на вторичное – 5 (16,6%). Длительность первичного бесплодия варьировала от 1 года до 7 лет (в среднем 4,2±0,5 года), вторичного бесплодия от 1 года до 3 лет (в среднем 2,3±0,3 года).

18 женщин имели детей. У пациенток с целиакией часто наблюдался также отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, причем число

выкидышей и внематочной беременности значительно превышала общепопуляционные данные. Результаты представлены в таблице 21.

Таблица 21

Патология в акушерском анамнезе у женщин с целиакией в сравнении с общепопуляционными данными.

Группы больных	Женщины с целиакией n=30	Общепопуляционные данные *	P
Выкидыши	73%	15-20%	<0,05
Внематочная беременность	23%	1-4%	<0,05
Угроза прерывание беременности	26,6%	10-25%	>0,05
Токсикозы первой половины беременности	66%	50-60%	>0,05
Токсикозы второй половины беременности	60%	40-60%	>0,05
Анемия во время беременности	46%	40-80%	>0,05

*Айламазян Э.К. 2007, Кулавский В.А., Пушкарев В.А., 2006

При гинекологическом осмотре выявлялись эрозии шейки матки у 24 - (80%) женщин, воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, сальпингит, оофорит, миометрит) у 21 - (70%) женщин.

По данным УЗИ органов малого таза все размеры матки у обследуемых пациенток обеих групп не имели существенных различий. В то же время общий объем яичников у взрослых женщин был достоверно больше, чем у девочек-подростков. У них же чаще, чем у девочек-подростков выявлялись увеличенные в размерах яичники (8,7% и 46,6%, p<0,05), яичники с

измененной эхогенностью (13% и 66,6%, р <0,05) и структурой (9% и 46,7%, р <0,05), кистозно измененные яичники (9% и 46,6%, р <0,05). Данные УЗИ представлены в таблицах 22, 23 и 24.

Таблица 22

Эхографические показатели матки (M±m) у женщин и девочек-подростков с целиакией

Группы больных	Девочки-подростки n=46	Женщины n=30	P
Продольный размер (см)	4,3±0,2	5,3±0,4	>0,05
Сагиттальный размер (см)	2,9±0,3	3,8±0,5	>0,05
Поперечный размер (см)	3,8±0,2	4,6±0,2	>0,05
Толщина эндометрия (см)	0,64±0,1	0,68±0,1	>0,05

Таблица 23

Эхографические размеры яичников у женщин и девочек-подростков с целиакией

Группы больных	Девочки-подростки n=46	Женщины n=30	P
Продольный размер (см)	3,4±0,1	3,7±0,3	>0,05
Сагиттальный размер (см)	2±0,2	2,4±0,2	>0,05
Поперечный размер (см)	2,3±0,3	2,8±0,2	>0,05
Общий объем яичников ($см^3$)	14,6±0,2	22±0,6	<0,05
Яичниково-маточный индекс	2,5±0,05	2,44±0,3	>0,05

Таблица 24

Эхографические показатели яичников
у женщин и девочек-подростков с целиакией

Группы больных	Девочки-подростки n=46	Женщины n=30	P
Норма размеры	39 (85%)	16 (53,3%)	<0,05
Уменьшение размеров	3 (6,5%)	0 (0%)	>0,05
Увеличение размеров	4 (8,7%)	14 (46,6%)	<0,05
Нормальная эхогенность	40 (87%)	10 (33,3%)	<0,05
Измененная эхогенность	6 (13%)	20 (66,6%)	<0,05
Норма структура	42 (91%)	16 (53,3%)	<0,05
Множественные кисты обоих яичников	1 (2,2%)	2 (6,6%)	>0;05
Множественные кисты одного яичника	1 (2,2%)	2 (6,6%)	>0,05
Единичная киста	2 (4,3%)	3 (10%)	>0,05

Средние уровни ФСГ (5,05±0,45 МЕ/л и 9,2±0,7 МЕ/л, p>0,05) и ЛГ (16,1±2,3 МЕ/л и 13,8 ±1,3 МЕ/л, p>0,05) в обеих изучаемых группах не имели достоверных различий. Показатели ФСГ колебались от 1,42 МЕ/л до 9,56 МЕ/л, что соответствовало возрастной норме. Средний уровень ЛГ у девочек-подростков находился выше возрастной нормы. У них же достоверно выше оказалось соотношение ЛГ/ФСГ. В обеих группах было отмечено пониженное содержание эстрадиола в крови (67,6±12,6 пмоль/л и 163,6±16,2 пмоль/л, p<0,01). Результаты гормонального исследования представлены в таблице 25.

Таблица 25

Средний уровень гонадотропинов и эстрадиола у женщин и девочек-подростков с целиакией

Группы больных	Девочки-подростки n=46	Женщины n=30	P
ФСГ (МЕ/л)	5,05±0,45	9,2±0,7	>0,05.
ЛГ (МЕ/л)	16,1±2,3	13,8±1,3	>0,05
Эстрадиол (пмоль/л)	67,6±12,6	163,6±16,2	<0,01
Соотношение ЛГ/ФСГ	3,25	1,48	<0,05

В таблице 26 представлены корреляционные связи между уровнем половых гормонов и эхографическими показателями яичников. У девочек выявлена корреляция между объемом яичников и соотношением ЛГ/ФСГ, а у взрослых женщин - между объемом яичников и уровнем ЛГ.

Таблица 26

Корреляционные связи между уровнем половых гормонов и размерами яичников

Группы	Размеры яичников	Уровень гормонов	r	p
Девочки-подростки n=46	Общий объем яичников	ФСГ	r=0,66	>0,05
		ЛГ	r=0,09	>0,05
		Эстрадиол	r=-0,6	>0,05
		Соотношение ЛГ/ФСГ	r=0,89	<0,05
Женщины n=30	Общий объем яичников	ФСГ	r=-0,09	>0,05
		ЛГ	r=0,89	<0,05
		Эстрадиол	r=0,43	>0,05
		Соотношение ЛГ/ФСГ	r=0,14	>0,05

Кроме того, у девочек-подростков достоверно выше, чем у женщин оказался средний уровень антиовариальных аутонтител (18,4±3,1 Е/мл и 6,72±0,8 Е/мл, $p<0,05$) и частота выявления повышенных показателей этих аутоантител (рис. 7.).

Рис.7. Распределение обследованных больных целиакией в зависимости от уровня антиовариальных аутоантител.

Как следует из рисунка, антиовариальные аутоантитела отсутствовали у большинства женщин с целиакией, что достоверно чаще, чем при целиакии у девочек (43,5% и 90%, $p<0,01$). При целиакии у девочек достоверно чаще регистрировался как умеренно повышенный (21,7% и 3,3%, $p<0,05$), так и значительно повышенный уровень антиовариальных аутоантител (34,8% и 6,6%, $p<0,05$).

Корреляционных связей между повышенным уровнем антиовариальных аутоантител и гормональным фоном (таблица 27) нами не выявлено.

Таблица 27

Корреляционные связи между повышенным уровнем антител и гормональным фоном.

Группы	Антиовариальные антитела	Гормоны	r	p
Девочки-подростки n=46	Повышенный уровень А0А	ФСГ	- 0,05	>0,05
		ЛГ	- 0,28	>0,05
		Е2	- 0,36	>0,05
		Соотн. ЛГ/ФСГ	-0,29	>0,05
Женщины n=30	Повышенный уровень А0А	ФСГ	-0,02	>0,05
		ЛГ	0,25	>0,05
		Е2	- 0,03	>0,05
		Соотн. ЛГ/ФСГ	0,37	>0,05

В то же время повышение уровня антиовариальных аутоантител у девочек коррелировало с эхографическими показателями (продольный размер, общий объем и яичниково-маточный индекс). В таблице 28 представлены корреляционные связи между повышенным уровнем антиовариальных антител и эхографическими показателями яичников.

Таблица 28

Корреляционные связи между повышенным уровнем антиовариальных антител и эхографическими показателями яичников

Группы	Антиовариальные антитела	Размеры яичников	r	p
Девочки-подростки n=46	Повышенный уровень А0А	продольный размер	0,79	<0,05
		сагиттальный размер	- 0,29	>0,05
		поперечный размер	- 0,11	>0,05
		общий объем	0,89	<0,05
		яичниково-маточный индекс	0,83	<0,05
Женщины n=30	Повышенный уровень А0А	продольный	0,43	>0,05
		сагиттальный	0,2	>0,05
		поперечный	0,26	>0,05
		общий объем	-0,43	>0,05
		яичниково-маточный индекс	0,52	>0,05

Таким образом:

1. Выявленный нами отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, менструальные дисфункции, морфологическо-функциональные изменения яичников и повышенный уровень антиовариальных антител у девочек и женщин с целиакией, могут быть связаны с сопутствующим аутоиммунным оофоритом.

2. Диагностика целиакии во взрослом возрасте и, следовательно, длительный период отсутствия безглютеновой диеты, по нашему мнению, может способствовать прогрессированию аутоиммунного поражения яичников у женщин, приводя к бесплодию, возникновению внематочной беременности и привычным выкидышам.

3. Меньшую частоту выявления антиовариальных аутоантител у женщин мы связываем с соблюдением ими строгой безглютеновой диеты, т.е. исключением триггерной роли глютена в развитии аутоиммунных реакций в организме.

Глава 4
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, ИМЕЮЩИХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ АНТИОВАРИАЛЬНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА

Выраженные нарушения репродуктивной функции у женщин с целиакией (бесплодие, возникновение внематочной беременности и привычные выкидыши) и начало аутоиммунных поражений яичников при целиакии у девочек требуют раннего выявления групп риска, профилактического наблюдения и мониторинга состояния органов репродукции при целиакии, начиная с детского возраста.

С целью выявления клинических диагностических критериев аутоиммунного оофорита у девочек-подростков и оптимизации его ранней диагностики нами были изучены клинические, лабораторные и инструментальные показатели 128 девочек-подростков в возрасте от 12 до 17 лет, предъявляющих гастроэнтерологические жалобы. Все девочки были обследованы на наличие в сыворотке крови антиовариальных аутоантител. Согласно полученным результатам девочки были распределены на 2 группы.

В первую, основную группу вошли 42 девочки, имеющие повышенный уровень антиовариальных аутоантител. Причем, 18 девочек имели умеренно повышенный уровень антител (10-20 Е/мл), у 24 девочек уровень антител превышал повышенное значение в 2-5 раз и составлял 20-110 Е/мл.

Вторую, контрольную группу составили 86 девочек, не имеющих антиовариальных антител в сыворотке крови.

Сравнение проводилось по всем признакам, предусмотренным протоколом исследования, используя метод анализа таблиц сопряженности.

Нам удалось выявить следующие различия между основной и контрольной группами:

- у девочек основной группы достоверно чаще отмечался разлитой болевой абдоминальный синдром (45% и 6%, $p<0,05$).

- большинство девочек основной группы предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла (82% и 34%, $p<0,05$), нерегулярный менструальный цикл и болезненные месячные (59% и 26%, $p<0,05$). В основной группе наблюдались нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи (50% и 24%, $p<0,05$).

- у девочек основной группы достоверно чаще отмечалось позднее начало менархе (14±0,1 года и 12±0,2 года, $p<0,05$) соответственно.

- в анамнезе у девочек основной группы достоверно чаще отмечались токсикозы у матерей во время беременности (69% и 33,7%, $p<0,05$), отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям (54,7% и 15%, $p<0,05$), отягощенная наследственность по заболеваниям щитовидной железы (40,4% и 17,4%, $p<0,05$) и отставание в развитии в период раннего детства (54,7% и 23%, $p<0,05$).

- в основной группе достоверно чаще была выявлена целиакия (88% и 4,6%, $p<0,05$) и другие, сопутствующие ей аутоиммунные заболевания (50% и 11,6%, $p<0,05$).

- при объективном обследовании было отмечено, что у девочек с наличием в крови антиовариальных аутоантител чаще отмечалась задержка полового развития (59,5% и 24,4%, $p<0,05$), чаще отмечались боли внизу живота при пальпации (71,4% и 29%, $p<0,05$), чаще выявлялись воспалительные заболевания половых органов (69% и 32,5%, $p<0,05$).

- лабораторное и инструментальное обследование выявило достоверно более частую встречаемость увеличения общего объема яичников при УЗИ (20% и 3,5%, $p<0,05$), дисформии желчного пузыря при УЗИ (76% и 46,5%, $p<0,05$) и понижение уровня эстрадиола (54,7% и 21%, $p<0,05$) в основной группе.

Клинические и морфологическо-функциональные признаки, характерные для девочек основной группы, оказались типичными для аутоиммунного оофорита [6,24,77,102]. Это позволило создать диагностический алгоритм для раннего выявления аутоиммунного оофорита у девочек-подростков. По вероятности встречаемости каждого из признаков в основной группе и контрольной группе мы рассчитали диагностический балл для каждого симптома. Критическое значение, разделяющее группы, определено с помощью дискриминантного анализа и анализа таблиц сопряженности. В результате была составлена диагностическая таблица, включающая 18 признаков (таблица 29).

Таблица 29

Диагностическая таблица для девочек с гастроэнтерологическими жалобами

№	ПРИЗНАКИ	%	Баллы
1	Установленный диагноз целиакия	7,8%	4
2	Нарушение менструального цикла	7,8%	4
3	Дисформия желчного пузыря при УЗИ	7%	4
4	Увеличение общего объема яичников при УЗИ	7%	4
5	Болезненность внизу живота при пальпации	7%	4
6	Воспалительные гинекологические заболевания	5,6%	3
7	Токсикозы у матерей во время беременности	5,6%	3
8	Позднее начало менархе	6%	4
9	Задержка полового развития	5%	3
10	Болезненные менструации	5%	3
11	Отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям	5%	3
12	Дефицит массы тела на момент осмотра	5%	3
13	Отставание в развитии в период раннего детства	5%	3
14	Понижение уровня эстрадиола	5%	3
15	Сопутствующие целиакии аутоиммунные заболевания других органов и систем	4%	2
16	Отягощенная наследственность по заболеваниям щитовидной железы	4%	2
17	Обильные менструальные кровотечения	4%	2
18	Разлитой болевой абдоминальный синдром	3,8%	1

Сумма баллов 37 позволяет с высокой долей вероятности диагностировать дебют аутоиммунного оофорита у девочек-подростков.

Глава 5
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Репродуктивное здоровье, как составная часть индивидуального здоровья человека, формируется с ранних этапов эмбриогенеза, завершается в периоде полового созревания и реализуется в периоде половой зрелости [5,16,30,90]. Возможность девочки при вступлении в чадородный возраст воспроизвести здоровое потомство характеризует её репродуктивный потенциал [8,29,35,49,53].

Одним из важнейших показателей, характеризующих репродуктивный потенциал лиц подросткового возраста и женщин, является общая заболеваемость репродуктивной системы [41,49,54,110]. Патологическая пораженность репродуктивного здоровья девочек-подростков в России выражается цифрой 120 на 1000 человек, т.е. каждая восьмая-девятая девочка страдает тем или иным гинекологическим заболеванием или нарушением полового развития. Согласно данным статистических отчетов детских гинекологов хронические заболевания органов репродуктивной системы выявляются у каждой 3-4 девочки, начинающей обучение в школе, и у 75% девушек, достигших совершеннолетия. Доля абсолютно здоровых девочек снизилась за 10 лет с 28,6 до 6,3% [16,30,55,66]. Расстройства соматического и психического здоровья в сочетании с патологией репродуктивной системы встречаются более чем у половины девочек в возрасте до 18 лет [30,70,90].

В последние годы во всём мире вырос интерес к проблеме целиакии у детей и взрослых [18,61,92,144,188,224,227]. Показано, что нейроэндокринные и иммунологические нарушения при этом заболевании являются причиной невынашивания и неблагоприятных исходов беременности у взрослых женщин (Gasparrini A. Et al., 2000; Martinelli P.et al., 2000; Ramos-Arroyo M.A. et al., 2002). В течение последних лет в Санкт-Петербурге ди-

агноз «целиакия» ставится еженедельно 3-5 впервые выявленным больным. Многообразие клинических форм заболевания и трудности диагностики приводит к поздней постановке диагноза - в подростковом и взрослом возрасте (Ревнова М.О. 2007).

В нашем исследование в первую группу вошли 46 девочек, средний возраст которых составил 13,6±0,8 лет и которым на основании данных анамнеза, клиники, морфологического и серологического исследования впервые был поставлен диагноз целиакия. Вторую группу сравнения составили 82 аналогичного возраста, имеющие ХГД.

В соответствии с современными стандартами [1,11,26,63,119,174], верификация всех диагнозов была осуществлена эндоскопическим и гистологическим методом. Эндоскопическая характеристика хронического гастрита у обследованных девочек обеих групп не имела существенных различий. Наиболее часто при эндоскопическом исследовании диагностировался антральный гастрит (56,5% - 70,7%), поражение обоих отделов желудка встречалось реже. Изолированное поражение тела желудка не выявлено ни у одного больного. В теле желудка превалировала нормальная эндоскопическая картина, поверхностный гастрит выявлялся с частотой 23,3%-32,7%, нодулярный - 3,6%-4,3%, эрозивный - 2,4%-4,3%, атрофия тела желудка была выявлена только у 1 больного с целиакией, $p>0,05$. В антральном отделе чаще всего диагностировался поверхностный гастрит (58,7%-72%), нодулярный гастрит выявлялся с частотой 23,2%-32,6%, эрозивный - 2,4%-6,5%, атрофический -2,2%-2,4%, без достоверной разницы между группами. У подавляющего большинства детей гастрит сочетался с дуоденитом (80% и 65,8%, $p>0,05$). При целиакии чаще диагностировался субатрофический дуоденит (43,5% и 6,1%, $p<0,05$) и реже встречался поверхностный (13% и 42,7%, $p<0,05$). Нодулярный дуоденит (17,4% и 13,4%, $p>0,05$) и эрозивный (6,5% и 3,7%, $p>0,05$) встречались реже и одинаково часто в обеих группах.

Морфологическая характеристика хронического гастрита, как и эндоскопическая, не имела существенных различий в изучаемых группах, однако гистологически поражение тела желудка выявлялось значительно чаще, чем при эндоскопическом исследовании. Частота активного антрального гастрита составила - 2,4%-6,5%, неактивного антрального - 0%-2,25, $p>0,05$. Чаще всего в обеих группах выявлялся активный гастрит с вовлечением в патологический процесс обоих отделов желудка: активный гастрит (52% и 53,6%, $p>0,05$) и неактивный гастрит (39,3% и 44%, $p>0,05$). Полученные результаты согласуются с литературными данными [28,47,50,72,116, 125,257]. Сходство эндоскопической и гистологической картины СОЖ в обеих группах мы связываем с одинаковой частотой хеликобактериоза, выявленной в обеих изучаемых группах (43,4% и 63,4%, $p>0,05$) [84,95,132, 133,235,244,250,261,271].

При гистологическом исследовании дуоденит выявлялся у всех обследованных. Одинаково часто в обеих группах регистрировалось воспаление вне обострения по R.Whitehead (17,5% и 31,7%, $p>0,05$). Выраженность морфологических изменений при целиакии была больше: дуоденит второй степени встречался достоверно чаще, чем при ХГД (56,5% и 20,7%, $p<0,05$), а дуоденит первой степени-реже (26% и 47,6%, $p<0,05$).

У девочек с целиакией чаще всего (80%) выявлялась гиперпластическая стадия целакии по классификации M.Marsh (1995), характерная для молодых лиц и свидетельствующая о повышении регенераторных процессов в эпителии 12-перстной кишки [225,226,227]. Инфильтративная стадия с обильной инфильтрацией лимфоцитами эпителиального слоя СОДК выявлялась у 13% пациенток, деструктивная - у 6,5%. Гипопластическая стадия не выявлена ни у одной больной.

С целью уточнения структурных изменений СОДК у больных целиакией и ХГД были изучены линейные и морфофункциональные показатели. Сравнительная оценка линейных параметров СОДК показала, что при це-

лиакии и ХГД отмечались их достоверные различия: общая толщина СО - (601,17±34,3 мкм и 756,26±68,3 мкм, $p<0,05$), высота ворсин - (331,6±113 мкм и 453,3±39,6 мкм, $p<0,05$), ширина ворсин - (157,89±34 мкм и 120,6±19,2 мкм, $p<0,05$), глубина крипт - (275,4±60 мкм и 212,5±31,3 мкм, $p<0,05$), соотношение высоты ворсинок и глубины крипт - (1,2 и 2,2, $p<0,05$). Эти структурные изменения свидетельствуют о гиперрегенераторных атрофических процессах в СОДК у девочек с целиакией [2,61,92,150, 193,226,251,273].

Морфофункциональные показатели СОДК у девочек с целиакией и ХГД также достоверно различались. Так высота энтероцитов ворсин при целиакии составила - 32,97±5,2 мкм, при ХГД - 49,85±3,7 мкм., $p<0,05$, отношение высоты энтероцитов ворсинок к высоте энтероцитов крипт (ВЭВ/ВЭК) - 1,94±0,6 и 3,04±0,4 соответственно, $p<0,05$.

При целиакии определялась достоверно большая выраженность инфильтрации СОДК внутриэпителиальными лимфоцитами (26,86±6,02 и 14,67±3,4 на 100 эпителиоцитов, $p<0,05$), что свидетельствует о наличии клеточно-опосредованных цитотоксических реакций (Аруин Л.И.,1998).

В целом, можно отметить, что эндоскопическая и гистологическая картина СОДК при целиакии была весьма характерной и основополагающей в постановке правильного диагноза [57,61,94,147,191,242,265]. Дополнительными диагностическими критериями явились результаты иммунологического обследования, проведенные у всех пациентов. Средний уровень антиглиадиновых антител IgA при целиакии составил 34,6±5,2 МЕ/мл, IgG-41,4±8,3 МЕ/мл, IgG TTg-38,6±15,4 МЕ/мл, что было достоверно выше,чем у пациенток с ХГД ($p<0,05$).

Следует также отметить, что морфологические и иммунологические показатели, типичные для целиакии, были получены впервые только в подростковом возрасте, что говорит о гиподиагностике этого заболевания на догоспитальном этапе.

Диагностика целиакии на догоспитальном этапе была затруднена тем, что характер стула не имел достоверных различий в изучаемых группах. В обеих группах отмечался нормальный стул (22% и 40%, p>0,05), поносы (26% и 12,5%, p>0,05) и запоры (17% и 23%, p>0,05). Болевой синдром также имел много общего. У большинства обследуемых девочек боли были тупыми (56,5-61%), средней интенсивности (48-53,6%) и продолжительности (61%-68%), без достоверной разницы между группами.

В то же время анализ болевого и диспепсического синдромов показал, что во второй группе достоверно чаще отмечались тошнота (43% и 70%, p<0,05), тощаковые боли (21,7% и 47,5%, p<0,05) и боли, возникающие сразу после еды (9% и 33%, p<0,05), боли в эпигастрии (35% и 75%, p<0,05) и околопупочной области (4% и 40%, p<0,05),т.е. проявления симптомов желудочной диспепсии. При целиакии же у девочек чаще, чем при ХГД отмечались боли по ходу кишечника (56;5% и 20%, p<0,05) и боли в правом подреберье (26% и 2,5%, p<0,05), вздутие живота (61% и 23%, p<0,05), урчание (56,5% и 12,5%, p<0,05), т.е. превалировали симптомы кишечной диспепсии. Полученные данные совпадают с описаниями клинической картины манифестной формы целиакии [18,82,92,94,113,144,188,224].

Следует отметить, что на догоспитальном этапе имело место явная недооценка кишечных симптомов заболевания. У девочек с впервые выявленной целиакией отмечался длительный анамнез более 3 лет (61% и 32,5%, p<0,05) и монотонное течение заболевания (43% и 15%, p<0,05), что достоверно чаще, чем при ХГД. В то же время у девочек с ХГД чаще отмечался короткий срок заболевания от 1 до 3 лет (26% и 55%, p<0,05), и рецидивирующее течение (43% и 72,5%, p<0,05), что побуждало их раньше обращаться за врачебной помощью.

Большинство девочек в обеих изучаемых группах предъявляли жалобы общего характера, такие как слабость (86% и 95%, p>0,05), раздражительность (61% и 60%, p>0,05), однако при целиакии достоверно чаще от-

мечались утомляемость (91% и 57%, p<0,05) и снижение аппетита (52% и 20%, p<0,05). Симптомы функциональных расстройств нервной системы при целиакии обусловлены хронической эндогенной интоксикацией, возникающей вследствие нарушения процессов гидролиза белков растительного происхождения и их всасывания [3,227,236]. Высокая частота общих симптомов при ХГД, по нашему мнению, может быть связана с высокой частотой глистно-паразитарных инвазий, выявленной в исследовании: лямблиоз - (45,6% и 51%, p>0,05); энтеробиоз – (24% и 19,5%, p>0,05). Известно, что глистно-паразитарные инвазии способны усиливать проявления астено-вегетативного синдрома [4,60,86,119].

Перинатальный анамнез в изучаемых группах имел достоверные различия. Патология беременности достоверно чаще встречалась у матерей девочек больных целиакией. Отмечались токсикозы первой половины беременности (87% и 55%, p<0,05), токсикозы второй половины беременности (91% и 50%, p<0,05), анемия во время беременности (100% и 55%, p<0,05), выкидыши в анамнезе (56,5% и 22,5%, p<0,05), инфекционные заболевания во время беременности (87% и 20%, p<0,05). Полученные данные совпадают с результатами исследования Мухина Ю.Г. и соавт. (1988). В то же время по данным Ревновой М.О.(2005) осложнения беременности отмечены в анамнезе у 43,1% матерей детей с целиакией; токсикозы беременных 16,5%, анемия беременных 6%, что существенно реже, чем в нашем исследовании.

Анализируя течение первого года жизни у обследованных девочек, мы выявили целый ряд неблагоприятных факторов, одинаково часто встречающихся в изучаемых группах: родовая травма (22% и 16%, p>0,05), раннее исскуственное вскармливание (43% и 50%, p>0,05), экссудативный диатез (22% и 30%, p>0,05). Большинство гастроэнтерологов полагают, что эти факторы имеют существенное значение в формировании гастропатологии у детей [12,28;37,44,140,239].

Структура перенесенных раннее заболеваний у девочек в изучаемых группах не имела существенных различий. Наиболее часто в анамнезе отмечались частые простудные заболевания (96% и 80%, p>0,05), острые кишечные инфекции (35% и 37,5%, p>0,05), лямблиоз (39% и 47,5% p>0,05,). Наследственная отягощенность по таким заболеваниям, как ожирение (13,5% и 16% p>0,05), сахарный диабет второго типа (17% и 2,5%, p>0,05), онкологические заболевания (4% и 2,5%, p>0,05), аллергические заболевания (9% и 5%, p>0,05) не имела достоверных различий между изучаемыми группами. Однако среди девочек болеющих целиакией достоверно чаще у родственников встречались заболевания щитовидной железы (35% и 12,5%, p<0,05) и аутоиммунные заболевания различных органов (33% и 5%, p<0,05). Полученные данные подтверждают наличие генетической предрасположенности и связь целиакии с нарушением иммунного гомеостаза [58,94,147,150,193,226].

Целиакия у девочек первой группы и хронический гастродуоденит у девочек второй группы не были единственными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. ГЭРБ (13% и 15,8%, p>0,05) без достоверный различий встречалась у девочек как в первой, так и во второй группе. При целиакии достоверно чаще диагностировались заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей (ДЖВП – 78%), по сравнению с группой ХГД (40%, p<0,05). Полученные результаты согласуются с данными литературы [18,93, 170,180,211,231,264].

Обращает на себя внимание то, что у девочек болеющих целиакией достоверно чаще, чем в контрольной группе отмечались отставание в развитии (43% и 15%, p<0,05) и низкая масса тела на первом году жизни (61% и 15%, p<0,05), что не было своевременно оценено педиатрами. У большинства девочек с целиакией низкая масса тела сохранялась к моменту обследования. Так, объективное обследование выявило, что при целиакии больше, чем у половины девочек встречался микросоматический тип развития,

что достоверно чаще, чем у девочек с гастродуоденитом (52% и 19,5%, $p<0,05$). Мезосоматический тип развития, наоборот, чаще отмечался при гастродуодените (43% и 73%, $p<0,05$). В обеих изучаемых группах с одинаковой частотой (4%-7,3%) выявлялись девочки с макросоматическим типом развития ($p>0,05$).

Учитывая одинаковый средний возраст обследованных девочек в обеих группах, мы сравнили у них средние значения основных показателей физического развития. Средние рост, масса тела и индекс массы тела у девочек с целиакией были достоверно меньше, чем у пациенток с гастродуоденитом. При целиакии достоверно чаще диагностировалась как легкая степень белково-энергетической недостаточности (63% и 26,8%, $p<0,05$), так и средняя (26% и 4,8%, $p<0,05$). Отставание массы тела и роста от должных возрастных показателей является характерным симптомом целиакии [18,58,93,94, 148,168,201,223,263,270]. Повреждение слизистой тонкой кишки вызывает достоверное повышение числа соматостатин-продуцирующих Д-клеток в активной стадии целиакии, результатом чего является гиперпродукция соматостатина, что приводит к задержке роста [68,128].

Следует отметить, что 70% девочек с целиакией имели массу тела менее критической массы 47 кг, тогда как при гастродуодените их число составило только 13%, $p<0,05$. Эти показатели имеют большое значение, т.к. известно, что у девочек возраст менархе совпадает с увеличением массы тела до 47 кг [14,30,48,90]. При снижении веса уменьшается содержание эстрона в крови и коэффициента эстрон/андростендион, что отражает уменьшение массы жировой ткани и связанного с этим перехода андрогенов в эстрогены. Высокая чувствительность гипофиза к ингибирующему действию эстрогенов не позволяет фолликулам достигать стадии развития [15,39,52,69,100], что проявляется отставанием в половом развитии.

В нашем исследовании при объективном обследовании было выявлено, что у 19 девочек с целиакией отмечалась задержка полового развития.

Она соответствовала 2 стадии пубертата (Pb2) по Tanner, что составило (41% и 7%, p<0,01) с достоверным различием с группой ХГД. Возраст наступления менархе колебался от 10 до 16 лет в среднем 13,8±0,6 года у девочек с целиакией и достоверно (p<0,01) превышал возраст менархе у девочек с ХГД - 11,2±0,3 года. Т.о. наши исследования подтвердили взаимосвязь трофологических нарушений при целиакии с задержкой полового развития и нарушением репродуктивного статуса у девочек-подростков (Ревнова М.О. 2007).

Неблагоприятное влияние на репродуктивный статус оказывают также сопутствующие заболевания щитовидной железы [18,58,113], выявляемые у девочек с целиакией достоверно чаще, чем при ХГД (30,4% и 4,8% ,p<0,05), анемия [92] (74% и 34%, p<0,05) и нейродермит [94,124] (43,4% и 22%, p<0,05), также чаще встречающиеся в группе больных целиакией. При этих сопутствующих заболеваниях причиной нарушений менструальной функции являются как нарушения циклической регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, так и нарушения на уровне периферических тканей [48,49].

В нашем исследовании нарушения менструального цикла были основными жалобами больных. Их длительность нарушений варьировала от 1 года до 3 лет, в среднем 2±0,4 года. Жалобы на нерегулярный менструальный цикл и боли внизу живота достоверно чаще предъявляли пациентки первой группы (70% и 28%, p<0,05). В первой же группе наблюдались нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи (56,5% и 22%, p<0,05). Жалобы на обильные месячные (меноррагию) предъявляли – 22 пациентки, что составило (48% и 16%, p<0,05), на скудные месячные (олигоменорею) – 13 девочек (28% и 4,8%, p<0,05), на аменорею - 4 девочек (8,7%). Средняя продолжительность менструального цикла у девочек с целиакией составила 26-30 дней, что достоверно больше, чем (p<0,05), чем у девочек с ХГД – 22- 24 дня. Обращает на себя внимание, что и у девочек,

страдающих ХГД и не имеющих столь выраженных нарушений физического и полового развития, имела место высокая частота менструальных дисфункций, совпадающая с общепопуляционными данными [30,70,92].

Менструальная функция является интегральным показателем не только функционального состояния и зрелости репродуктивной системы, но и всего организма в целом. Высокая частота нарушений менструальной функции в пубертатном периоде объясняется особой уязвимостью гипоталамо-гипофизарной-яичниковой системы вследствие ее незрелости и повышенной чувствительности к различным неблагоприятным факторам внешней среды (повышение нервно-психической и информационной нагрузки в социальной среде, сопутствующие хронические соматические заболевания, стрессовые ситуации, несбалансированное питание) [31,55,99,107,114,123].

Многочисленные эндогенные и экзогенные раздражители, действующие на организм в напряженном периоде становления новой для него менструальной функции, большие энергетические затраты, необходимые для завершения периода полового созревания, снижают резистентность организма девочки к действию повреждающих факторов. Материалы отечественной статистики свидетельствуют о высокой частоте воспалительных заболеваний нижней половой сферы в этот возрастной период (от 40% до 86% в разных популяциях) [16,30,48,115]. В нашем исследовании при целиакии у девочек чаще диагностировались вульвовагиниты (39% и 17%, $p<0,05$), проявляющиеся жалобами на выделения желтовато-белого цвета (39% и 12%, $p<0,05$) и зуд (35% и 12%, $p<0,05$), гиперемией наружных половых органов (39% и 15%, $p<0,05$), наличием творожистых выделений (39% и 17%, $p<0,05$). Остроконечные кондиломы, являющиеся наиболее специфичными проявлениями папиломавирусной инфекции, в изучаемых группах выявлялись одинаково часто (22% и 11% $p>0,05$).

Высокую частоту воспалительных заболеваний нижней половой сферы у обследованных девочек мы связываем со снижением неспецифической

резистентности организма, обусловленной нарушением микробиоценоза кишечника при целиакии и ХГД, высокой частотой сопутствующей аллергопатологии, иммунологическими и нейроэндокринными нарушениями, характерными для целиакии [147,150,193,226,251]. Неблагоприятная ситуация с воспалительными гинекологическими заболеваниями у обследованных девочек во многом обусловлена их сексуальным поведением (сексуальной неграмотностью, ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров). В нашем исследовании начало половой жизни до совершеннолетия составило (39% и 24,4%, $p<0,05$) с достоверными различиями в изучаемых группах. Обращает на себя внимание тот факт, что девочки с целиакией, достоверно чаще имеющие задержку физического и полового развития, раньше начинали вести половую жизнь, чем девочки с ХГД. Причины такого сексуального поведения, вероятно, обусловлены психологическими причинами компенсаторного характера и требуют специального изучения.

Учитывая одинаковый средний возраст обследованных в обеих группах, мы сочли возможным сравнить абсолютные значения эхографических размеров матки и яичников у девочек. Эхографические показатели матки у всех обследуемых пациенток соответствовали возрастной норме; достоверных различий между группами мы не получили.

В то же время при целиакии не только чаще выявлялись пациентки с увеличением размеров яичников (8,7% и 1%, $p<0,05$), но и были достоверно больше продольные размеры яичников (3,4±0,1см. и 2,2±0,3см., $p<0,05$), их общий объем (14,6±0,2 см^3 и 5,1±0.3см^3, $p<0,05$) и яичниково-маточный индекс (2,5±0,05 и 0,95±0,08, $p<0,05$). Общий объем яичников у девочек с целиакией был не только больше, чем у девочек с ХГД, но и больше средневозрастных показателей [94,124,148,168,201,223].

Кроме того, при ультразвуковом исследовании у 2 девочек первой группы были выявлены множественные кисты размерами 0,5-0,9 и у 2 дево-

чек этой же группы были выявлены одиночные кисты размерами 3,4*4,6 и 2,6*3,4.

Для выяснения генеза выявленных изменений яичников у обследованных девочек, нами был определен уровень антиовариальных антител в обеих изучаемых группах. Уровень антиовариальных антител у обследованных колебался от 2,32 Е/мл до 91 Е/мл.

С достоверной разницей он был выше у пациенток с целиакией (18,4±3,1 Е/мл), чем у пациенток с ХГД (6,6±1,4 Е/мл). Антиовариальные аутоантитела отсутствовали у большинства девочек с ХГД, что достоверно чаще, чем при целиакии (80,5% и 43,5%, $p<0,01$). При целиакии же достоверно чаще регистрировался значительно повышенный уровень антиовариальных аутоантител (34,8% и 12,2%, $p<0,05$). В то же время умеренно повышенный уровень антиовариальных аутоантител одинаково часто регистрировался в обеих группах (21,7% и 7,3%, $p>0,05$). Кроме того, нами выявлены положительные корреляционные связи между продольным размером яичников ($r=0,79$, $p<0,05$), их общим объемом ($r=0,89$, $p<0,05$), яичниково-маточным индексом ($r=0,83$, $p<0,05$) и повышенным уровнем антиовариальных аутоантител у девочек с целиакией.

Увеличение размеров и изменение структуры яичников в сочетании с выявлением в периферической крови антиовариальных аутоантител у девочек с целиакией являются характерными признаками аутоиммунного оофорита. Существует много данных о сочетании аутоиммунного оофорита с другими заболеваниями с аутоиммунным компонентом – аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный хронический гастрит, недостаточность коры надпочечников, сахарный диабет первого типа и др., что позволяет рассматривать его как составную часть аутоиммунного полиэндокринного синдрома [Гзгзян А.М., 1995; Alper M.M., 1985; Betterle C., 1993; Wieacker P., 1991]. Хотя при целиакии аутоиммунный оофорит не описан, но учитывая общность патогенетических механизмов, их сочетание весьма вероятно.

Подтверждает взаимосвязь аутоиммунного оофорита с целиакией также выявленная нами высокодостоверная положительная корреляционная связь между уровнем антител к тканевой трансглютаминазе и уровнем антиовариальных аутоантител у девочек с целиакией (r=0,1, p<0,01).Она может быть результатом феномена молекулярной мимикрии, играющего ведущую роль в запуске аутоиммунных реакций в организме.

По современным представлениям, аутоиммунный оофорит принято считать одним из основных факторов, способствующих развитию первично-яичниковой недостаточности. Считается, что аутоиммунный оофорит служит причиной развития гипергонадотропной недостаточности яичников в 43 – 69% случаев [6,24,130;163], и нормогонадотропной – в 19,2-31,5% [24,77,102,121,260]. Изучение уровня гонадотропных гормонов в крови у обследованных девочек показало, что показатели ФСГ у всех обследованных колебались от 1,42 МЕ/л до 9,56 МЕ/л, что соответствовало возрастной норме. Средний уровень ФСГ в изучаемых группах также не имел достоверных различий.

В то же время в обеих группах выявлялись пациентки с повышенным уровнем ЛГ, причем в первой группе повышенный уровень ЛГ определялся достоверно чаще, чем во второй (65% и 40%, p<0,05). Средний уровень ЛГ при целиакии был достоверно выше, чем при ХГД. Максимальный уровень ЛГ составил - 80,19 МЕ/л., минимальный - 0,59 МЕ/л. Соотношение ЛГ/ФСГ у девочек с целиакией было не только достоверно выше, чем у девочек с ХГД, но и выше возрастной нормы, которая составляет 1,5-2.

Пониженный уровень эстрадиола у пациенток первой группы отмечался чаще (52% и 23%, p<0,05). Средний уровень эстрадиола при целиакии оказался достоверно, ниже, чем при ХГД. Показатели эстрадиола колебались от 39,4 пмоль/л до 169,7 пмоль/л.

Снижение уровня эстрадиола у пациенток с целиакией мы связываем с первичным аутоимунным поражением яичников. Известно, что в соответ-

ствии с механизмом отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом, снижение содержания эстрадиола в крови ниже порогового уровня, приводит к повышению секреции гипофизом гонадотропинов [30,48,85,115, 134,185,182,198]. Именно этим объясняется повышение уровня ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ у девочек с целиакией, у которых чаще выявляются антиовариальные антитела и структурно-морфологические изменения яичников, характерные для аутоиммунного оофорита.

Таким образом, полученные нами данные выявили снижение репродуктивного потенциала девочек с целиакией, о чем свидетельствует позднее начало менархе, нерегулярный менструальный цикл, менструальные дисфункции, задержка полового развития и функционально-морфологические изменения яичников. Снижение репродуктивного потенциала и задержка полового развития у девочек с целиакией обусловлено трофологическими нарушениями вследствие мальабсорбции, высокой частотой сопутствующей соматической (эндокринной и иммунологической) патологии, высокой частотой воспалительных заболеваний нижней половой сферы и развитием аутоиммунного поражения яичников. Репродуктивный потенциал девочек при ХГД сходен с общепопуляционными показателями [23,49,70,90,114].

С целью выявления прогностической значимости выявленных нарушений репродуктивного потенциала у девочек при целиакии нами были обследованы также 30 женщин чадородного возраста с верифицированным диагнозом целиакия. Диагноз целиакии им был выставлен впервые во взрослом возрасте на основании морфологического и морфометрического исследования биоптатов 12 перстной кишки, иммунологического (антиглиадиновых IgA и IgG) и генетического (HLA - типирование) исследований на базе больницы Петра Великого (д.м.н. Л.С. Орешко). К моменту нашего обследования все женщины находились длительное время на строгой безглютеновой диете. Проведено сравнение показателей репродуктивной функции у обследованных нами девочек с целиакией в возрасте от 12 до 17

лет, в среднем 13±0,8 года (группа 1) и группой женщин с целиакией от 24 до 35 лет, в среднем 30±0,6 года (группа 2).

Большинство девочек и женщин предъявляло жалобы на боли внизу живота (70% и 63%, p>0,05), нарушения менструального цикла по типу гиперменорреи (56,5% и 53%, p>0,05). Одинаково часто отмечались меноррагии (48% и 33%, p>0,05) и олигоменоррея (28% и 30%, p>0,05). Возраст наступления менархе у девочек и женщин был одинаков и колебался от 11 до 18 лет (13,8±0,6 лет и 14±0,2 года, p>0,05). Сходство жалоб пациенток разного возраста обусловлено едиными патогенетическими механизмами развития патологических изменений при целиакии в разном возрасте [Л.С. Орешко.2009].

Начало нарушений менструальной функции у женщин приходилось на подростковый период; их длительность варьировала от 1 года до 8 лет, в среднем составляя 4,3±1,2 года. Жалобы на первичное бесплодие предъявляло – 13 (43,3%) женщин, на вторичное – 5 (16,6%). Длительность первичного бесплодия варьировала от 1 года до 7 лет (в среднем 4,2±0,5 года), вторичного бесплодия от 1 года до 3 лет (в среднем 2,3±0,3 года). Следует отметить, что бесплодие отмечалось у женщин с целиакией существенно чаще, чем в популяции [92,148,159,162,188]. У пациенток с целиакией, имеющих в анамнезе беременности, часто наблюдалась также патология в акушерском анамнезе, причем число выкидышей (73%) и внематочной беременности (23%) значительно превышала общепопуляционные данные [5,52,92,94,103,110].

Как и следовало ожидать, частота гинекологических заболеваний и их структура у девочек и женщин с целиакией имели существенные различия.

У женщин чаще отмечались патологические выделения из половых путей (39% и 66,6%, p<0,05) и если в подростковом возрасте в основном диагностировались вульвовагиниты (39%), то у женщин при гинекологическом осмотре выявлялись эрозии шейки матки в 80% случаев, воспалитель-

ные заболевания органов малого таза (эндометрит, сальпингит, оофорит, миометрит) у 70% женщин. В литературе приводятся данные анализа динамики заболеваемости в различных возрастных группах женского населения, согласно которым наибольшая частота гинекологических заболеваний приходится именно на подростковый возраст [8,16,52,6678,108]. Таким образом, прогрессирование и учащение воспалительных гинекологических заболеваний с возрастом выявленное в нашем исследовании, можно считать особенностью, характерной именно для целиакии, а не всей популяции в целом.

По данным УЗИ органов малого таза все размеры матки у обследуемых женщин были несколько больше, однако статистически значимой разницы с группой девочек мы не получили. Кроме того, средние размеры матки у пациенток обеих групп находились в пределах возрастной нормы.

В то же время общий объем яичников у взрослых женщин был достоверно больше, чем у девочек-подростков (14,6±0,2см^3 и 22±0,6 см^3, $p<0,05$). У них же чаще, чем у девочек-подростков выявлялись увеличенные в размерах яичники (8,7% и 46,6%, $p<0,05$), яичники с измененной эхогенностью (13% и 66,6%, $p<0,05$) и структурой (9% и 46,7%, $p<0,05$), кистозно измененные яичники (9% и 46,6%, $p<0,05$), т.е. наблюдались более выраженные морфо-структурные изменения.

У пациенток обеих групп морфологические изменения яичников были тесно связаны с их функциональным состоянием. У девочек выявлена корреляция между объемом яичников и соотношением ЛГ/ФСГ ($r=0,89$, $p<0,05$), а у взрослых женщин - между объемом яичников и уровнем ЛГ ($r=0,89$, $p<0,05$). Средние уровни ФСГ (5,05±0,45 МЕ/л и 9,2±0,7 МЕ/л, $p>0,05$) и ЛГ (16,1±2,3 МЕ/л и 13,8 ±1,3 МЕ/л, $p>0,05$) в обеих изучаемых группах не имели достоверных различий. В обеих группах было отмечено пониженное содержание эстрадиола в крови (67,6±12,6 пмоль/л и 163,6±16,2 пмоль/л, $p<0,01$), однако у женщин этот показатель был досто-

верно выше, чем у девочек, что отражает возрастную динамику уровня этого гормона [20,85100,110,123].

Вопреки ожиданиям, у женщин, у которых наблюдались более выраженные морфоструктурные изменения яичников, средний уровень антиовариальных аутоантител оказался ниже (18,4±3,1 Е/мл и 6,72±0,8 Е/мл, $p<0,05$) и частота выявления повышенных показателей этих аутоантител реже, чем у девочек. При целиакии у девочек достоверно чаще регистрировался как умеренно повышенный (21,7% и 3,3%, $p<0,05$), так и значительно повышенный уровень антиовариальных аутоантител (34,8% и 6,6%, $p<0,05$). У большинства женщин с целиакией антиовариальные аутоантитела отсутствовали, что достоверно чаще, чем при целиакии у девочек (43,5% и 90%, $p<0,01$).

Полученные данные противоречат данным возрастной динамики аутоантител при других аутоиммунных заболеваниях; обычно с возрастом увеличивается частота выявления и средний уровень аутоантител.

Однако известно, что при целиакии на фоне соблюдения строгой безглютеновой диеты наблюдается нормализация уровня антиглиадиновых антител и антител к тканевой трансглютаминазе [18,113,190,242,263]. Поскольку в нашем исследовании все женщины длительное время находились на строгой безглютеновой диете и могли иметь нормальные значения антител к TTG во-первых и во-вторых нами выявлена высокодостоверная положительная корреляционная связь между уровнем антител к тканевой трансглютаминазе и уровнем антиовариальных аутоантител, мы объясняем выявленные иммунологические различия у девочек и женщин эффектом безглютеновой диеты у взрослых пациенток.

Эффектом безглютеновой диеты на уровень антиовариальных аутоантител мы объясняем отсутствие корреляционных связей между уровнем антиовариальных аутоантител и измененными размерами яичников у женщин, в то время как у девочек, не получавших диету на момент обследования на-

ми выявлены положительные корреляционные связи между продольным размером яичников ($r=0,79$, $p<0,05$), их общим объемом ($r=0,89$, $p<0,05$), яичниково-маточным индексом ($r=0,83$, $p<0,05$) и повышенным уровнем антиовариальных аутоантител.

Таким образом:

1. Выявленный нами отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, менструальные дисфункции, функционально-морфологические изменения яичников и повышенный уровень антиовариальных антител у девочек и женщин с целиакией, могут быть связаны с сопутствующим аутоиммунным оофоритом.

2. Диагностика целиакии во взрослом возрасте и, следовательно, длительный период отсутствия безглютеновой диеты, по нашему мнению, может способствовать прогрессированию аутоиммунного поражения яичников у женщин, приводя к бесплодию, возникновению внематочной беременности и привычным выкидышам.

3. Меньшую частоту выявления антиовариальных аутоантител у женщин мы связываем с соблюдением ими строгой безглютеновой диеты, т.е. исключением триггерной роли глютена в развитии аутоиммунных реакций в организме.

Выраженные нарушения репродуктивной функции у женщин с целиакией (бесплодие, возникновение внематочной беременности и привычные выкидыши) и начало аутоиммунных поражений яичников при целиакии у девочек требуют раннего выявления групп риска, профилактического наблюдения и мониторинга состояния органов репродукции при целиакии, начиная с детского возраста.

С целью выявления клинических диагностических критериев аутоиммунного оофорита у девочек-подростков и оптимизации его ранней диагностики нами были изучены клинические, лабораторные и инструментальные

показатели 128 девочек-подростков в возрасте от 12 до 17 лет, предъявляющих гастроэнтерологические жалобы. Все девочки были обследованы на наличие в сыворотке крови антиовариальных аутоантител. Согласно полученным результатам девочки были распределены на 2 группы.

В первую, основную группу вошли 42 девочки, имеющие повышенный уровень антиовариальных аутоантител. Причем, 18 девочек имели умеренно повышенный уровень антител (10-20 Е/мл), у 24 девочек уровень антител превышал повышенное значение в 2-5 раз и составлял 20-110 Е/мл.

Вторую, контрольную группу составили 86 девочек, не имеющих антиовариальных антител в сыворотке крови.

Сравнение проводилось по всем признакам, предусмотренным протоколом исследования, используя метод анализа таблиц сопряженности.

Нам удалось выявить следующие различия между основной и контрольной группами:

- у девочек основной группы достоверно чаще отмечался разлитой болевой абдоминальный синдром (45% и 6%, $p<0,05$).

- большинство девочек основной группы предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла (82% и 34%, $p<0,05$), нерегулярный менструальный цикл и болезненные месячные (59% и 26%, $p<0,05$). В основной группе наблюдались нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи (50% и 24%, $p<0,05$).

- у девочек основной группы достоверно чаще отмечалось позднее начало менархе (14±0,1 года и 12±0,2 года, $p<0,05$) соответственно.

- в анамнезе у девочек основной группы достоверно чаще отмечались токсикозы у матерей во время беременности (69% и 33,7%, $p<0,05$), отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям (54,7% и 15%, $p<0,05$), отягощенная наследственность по заболеваниям щитовидной железы (40,4% и 17,4%, $p<0,05$) и отставание в развитии в период раннего детства (54,7% и 23%, $p<0,05$).

- в основной группе достоверно чаще была выявлялась целиакия (88% и 4,6%, $p<0,05$) и другие, сопутствующие ей аутоиммунные заболевания (50% и 11,6%, $p<0,05$).

- при объективном обследовании было отмечено, что у девочек с наличием в крови антиовариальных аутоантител чаще отмечалась задержка полового развития (59,5% и 24,4%, $p<0,05$), чаще отмечались боли внизу живота при пальпации (71,4% и 29%, $p<0,05$), чаще выявлялись воспалительные заболевания половых органов (69% и 32,5%, $p<0,05$).

- лабораторное и инструментальное обследование выявило достоверно более частую встречаемость увеличения общего объема яичников при УЗИ (20% и 3,5%, $p<0,05$), дисформии желчного пузыря при УЗИ (76% и 46,5%, $p<0,05$) и понижение уровня эстрадиола (54,7% и 21%, $p<0,05$) в основной группе.

Клинические и функционально-морфологические признаки, характерные для девочек основной группы, оказались типичными для аутоиммунного оофорита (Айламазян Э.К., Габелова К.А., Гзгзян А.М. 2002). Это позволило создать диагностический алгоритм для раннего выявления аутоиммунного оофорита у девочек-подростков. По вероятности встречаемости каждого из признаков в основной группе и контрольной группе мы рассчитали диагностический балл для каждого симптома. Критическое значение, разделяющее группы, определено с помощью дискриминантного анализа и анализа таблиц сопряженности. В результате была составлена диагностическая таблица, включающая 18 признаков.

Таблица

Диагностическая таблица для девочек с гастроэнтерологическими жалобами

№	ПРИЗНАКИ	%	Баллы
1	Установленный диагноз целиакия	7,8%	4
2	Нарушение менструального цикла	7,8%	4
3	Дисформия желчного пузыря при УЗИ	7%	4
4	Увеличение общего объема яичников при УЗИ	7%	4
5	Болезненность внизу живота при пальпации	7%	4
6	Воспалительные гинекологические заболевания	5,6%	3
7	Токсикозы у матерей во время беременности	5,6%	3
8	Позднее начало менархе	6%	4
9	Задержка полового развития	5%	3
10	Болезненные менструации	5%	3
11	Отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям	5%	3
12	Дефицит массы тела на момент осмотра	5%	3
13	Отставание в развитии в период раннего детства	5%	3
14	Понижение уровня эстрадиола	5%	3
15	Сопутствующие целиакии аутоиммунные заболевания других органов и систем	4%	2
16	Отягощенная наследственность по заболеваниям щитовидной железы	4%	2
17	Обильные менструальные кровотечения	4%	2
18	Разлитой болевой абдоминальный синдром	3,8%	1

Сумма баллов 37 позволяет с высокой долей вероятности диагностировать дебют аутоиммунного оофорита у девочек-подростков.

ВЫВОДЫ

1. В группе девочек, болеющих целиакией, достоверно чаще, чем при ХГД, отмечается белково-энергетическая недостаточность, задержка полового развития, имеются сопутствующие гиперплазия щитовидной железы, дискинезия желчевыводящих путей, нейродермиты и анемия. У них же имеется значительное большее количество неблагоприятных анамнестических факторов, таких как патология беременности и раннего детского возраста, наследственная отягощенность по заболеванию щитовидной железы, аутоиммунные заболевания различных органов и аллергологические заболевания.

2. Снижение репродуктивного потенциала у девочек с целиакией проявляется не только задержкой полового развития, но и высокой частотой менструальных дисфункций и воспалительных заболеваний нижней половой сферы, а также морфологическо-функциональными изменениями яичников аутоиммунного генеза. Репродуктивный потенциал при ХГД не отличается от общепопуляционных данных.

3. Возрастная динамика репродуктивного здоровья при целиакии проявляется прогрессированием морфологическо-функциональных изменений яичников у женщин и приводит к бесплодию, возникновению внематочной беременности и привычным выкидышам. При этом соблюдение безглютеновой диеты сопровождается понижением уровня антиовариальных аутоантител.

4. Применение разработанного нами вероятностного диагностического метода, основанного на использовании наиболее информативных показателей анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных обследований (разлитой болевой абдоминальный синдром, нарушение менструального цикла, позднее начало менархе, токсикозы у матерей во время беременности, отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям и заболеваниям щитовидной железы, отставание в развитии в период

раннего детства, наличие целиакии и других аутоиммунных заболеваний, задержка полового развития, боли внизу живота при пальпации, воспалительные заболевания половых органов, увеличение общего объема яичников при УЗИ, дисформии желчного пузыря при УЗИ, понижение уровня эстрадиола в крови) способствует ранней диагностике аутоиммунного оофорита у девочек-подростков.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано проводить оценку репродуктивного потенциала девочек-подростков при целиакии и ХГД, включающую оценку физического и полового развития, гинекологическое и в т.ч. ультразвуковое обследование органов малого таза, определение уровня ЛГ, ФСГ и эстрадиола.

2. У девочек-подростков и молодых женщин с целиакией рекомендовано определение уровня антиовариальных аутоантител в сыворотке крови с помощью иммуноферментной системы фирмы «Orgentex».

3. Для раннего выявления аутоиммунного оофорита у девочек-подростков целесообразно применять разработанный нами вероятностный диагностический метод.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимова Г.М., Эйберман А.С., Трифонов В.Д. Диагностические аспекты гастродуоденальной патологии у детей // Русский медицинский журнал. – 2003. – №3. – Т.11. – С. 116–117.
2. Аверкина Н.А., Потапов А.С., Боровик Т.Э. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и панкреатобилиарной системы у детей с целиакией // Материалы V съезда Научного общества гастроэнтерологов России. - 2005. - С. 424-425.
3. Аверкина Н.А., Рославцева Е.А., Боровик Т.Э. Осложнения целиакии у детей и подростков // Материалы IX Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2007». - 2007. - №1-2 – С. 3-4.
4. Азизова Р.Ш., Маершина Н.К., Камалова А.Ф. Оценка вегетативного статуса у детей с заболеваниями органов пищеварения // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. – 2005. – С. 190–191.
5. Айламазян Э.К. Гинекология: от пубертата до постменопаузы. – СПб.: МЕДпресс-информ, - 2007. – 512с.
6. Айламазян Э.К., Габелова К.А., Гзгзян А.М., Потин В.В. Аутоиммунный оофорит (патогенез, диагностика, перспективы лечения) // Акушерство и гинекология. – 2002. - № 2. - С. 7-9.
7. Актуальные проблемы современной эндокринологии // Материалы 4 всероссийского конгресса эндокринологов. - Санкт-Петербург. - 2001. - С. 597.
8. Альбицкий В.Ю., Юсупова А.Н., Шарапова Е.И. Репродуктивное здоровье и поведение женщин в России. – Казань.: Медицина, 2001. - 248с.
9. Артамонов Р.Г., Рыбина Л.Н., Бекташянц Е.Г. Синдром рецидивирующих болей в животе у детей // Педиатрия. - 2000. - №5. - С. 70-72.
10. Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клиническая медицина. - 2000. - №1. - С. 5-11

11. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триа-да-Х, 1998. – 483с.

12. Баранов А.А., Щербаков П.Л. Детская гастроэнтерология: проблемы и задачи на современном этапе // Вопросы современной педиатрии. – 2007. - №5. – С. 5-14.

13. Баранова А.А, Климанской Е.В., Римарчук Г.В. Детская гастроэнтерология. – М.: МИА, 2002. – 256с.

14. Богданова Е.А., Антипина Н.А., Долженко И.С. Роль массы тела в становлении менструального цикла // Акушерство и гинекология. - 1994. – №5. – С. 48-50.

15. Богданова Е.А. Вторичная аменорея у девушек после потери массы тела // Акушерство и гинекология. - 1991. - №12. - С. 3-7.

16. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М.: МИА, - 2000. – 168с.

17. Богомолов Е. С. Оценка физического развития детей и подростков. – М.: НГМА, - 2006. – 252с.

18. Василькова И.В., Прокофьева А.Д. Целиакия – непереносимость злаков. – СПб.: 2002, – 36с.

19. Виноградова М.А. О влиянии яичников на секреторную функцию желудка // Клиническая медицина. - 1963. - №3. - С. 59-62.

20. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: МИА, 2006. – 784с.

21. Войткевич А.А. Восстановительные процессы и гормоны. – Л.: Лениздат, 1965. – 164с.

22. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П. К вопросу об этиологии аутоиммунного гастрита у детей // Медлайн. – 2004. – № 8–9. – С. 6–8.

23. Гадиева Ф.Г. Взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. - 2001. - №1. – С.

42-46.

24. Гзгзян А.М. Роль аутоиммунного оофорита в развитии гипергонадотропной и нормогонадотропной недостаточности яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1995. – 21с.

25. Глухов Н.В. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста: Дис. ... канд. мед. наук. - Санкт-Петербург, 2004. – 151с.

26. Голофеевский В.Ю., Смолянинов А.Б. Хронический гастрит: важнейшие вопросы клинической и морфологической диагностики // Рос. мед. журнал «Aqua Vitae». – 2001. – №1. – С.6–18.

27. Голофеевский В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки. – СПб.: 2005. – 110с.

28. Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерология. – М.: МИА, 2004. – 768с.

29. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. – СПб.: Фолиант, 1998. – 560с.

30. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. – М.: МИА, 2009. – 696с.

31. Гуркин Ю.А. Охрана репродуктивного здоровья населения // Материалы 11 Национальной ассамблеи. М., 1997. - С. 34-37.

32. Гус А.И., Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Ультразвуковые критерии синдрома поликистозных яичников: состояние стромы и внутрияичникового кровотока //Акушерство и гинекология. - 2005. - №4. - С. 28-31.

33. Дедов И.И. Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. – М.: МИА, 2007. – 368с.

34. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. – М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 600с.

35. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. – М.: МИА, 2002. – 355с.

36. Денисов М.Ю. Болезни органов пищеварения у детей и подростков. – М.: Феникс, 2005. – 608с.

37. Денисов М.Ю., Казначеева Л.Ф., Рычкова Н.А. и др. Ранние признаки поражения желудочно-кишечного тракта при нарушениях питания у детей // Педиатрия. - 2001. - №5. - С. 12-16.

38. Джубатова Р.С., Умарова З.С., Алимов Э.Л. Физическое развитие детей как критерий риска трансформации патологического процесса из острого в хронический // Педиатрия. - 2001. - №4. - С. 37-39.

39. Долженко И.С. Состояние репродуктивной системы девушек-подростков, страдающих аменореей на фоне потери массы тела: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1988. – 22с.

40. Долженко И.С. Эндокринная функция репродуктивной системы девушек, страдающих аменореей на фоне потери массы тела // Акушерство и гинекология. - 1987. - №5. - С. 12-17.

41. Захарова Л.В. Клинико-эхографические особенности становления репродуктивной системы девочек // Педиатрия. - 2001. - №4. - С. 25-28.

42. Захарова Л.В. УЗ-диагностика морфологии репродуктивной системы. В книге: Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): под ред. Баранова А.А., Щеплягиной Л.А. – М., 2000. – 508с.

43. Звягин А.А. Аутоиммунный гастрит у детей // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – №3. – С. 25-29.

44. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Хронический гастрит современные представления, принципы диагностики и лечения // Рус мед журнал. - 2001. - №2. - С. 54-60.

45. Каухова А.А. Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2003. – 195с.

46. Каухова А.А., Затонских Л.В., Коколина В.Ф. Синдром поликистозных

яичников у девочек-подростков и девушек: диагностика и лечение // Акушерство и гинекология. - 2003. - №2. - С. 41-44.

47. Кильдиярова Р.Р., Баженов Е.Л. Клинико-морфологические сопоставления хронического гастрита, гастродуоденита и язвенной болезни у детей // Педиатрия. - 2000. - №2. - С. 15-18.

48. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. – М.: МИА, 1998. – 286с.

49. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология. – М.: Медпрактика, 2006. – 640с.

50. Конорев М. Р., Литвяков А. М., Матвеенко М. Е. и др. Принципы современной классификации гастродуоденитов // Клиническая медицина. - 2003. - №2. - С. 15-20.

51. Кузнецова И.В., Коновалова В.Н. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. - 2004. - №4. - С. 6-9.

52. Кулавский В.А., Пушкарев В.А., Кулавский Е.В. Физиология и патология репродуктивной системы женщины. – Уфа.: Информреклама, 2006. – 289с.

53. Кулаков В.И. Гинекологическая эндокринология: новые аспекты старых проблем //Акушерство и гинекология. - 2003. - №2. - С. 6-10.

54. Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., Сорокина Т.М. и др. Структура наследственных нарушений репродуктивной системы // Вестник РАМН. - 2000. - №5. - С. 32-34.

55. Кустаров В.Н. Нарушение менструального цикла. – М.: Гиппократ, 2008. – 128с.

56. Лаврова А.Е. Нарушение обмена микроэлементов у детей с хроническим гастродуоденитом и их пищевая коррекция // Педиатрия. - 2003. - №4. - С. 59-61.

57. Лаврова Т.Е., Аверкина Н.А., Лысиков Ю.А. и др. Методы дифференциальной диагностики целиакии и гастроинтестинальной формы пищевой аллергии // Материалы IX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2004. - С. 245-246.

58. Лаврова Т.Е., Рославцева Е.А., Боровик Т.Э. Как и когда диагностировать непереносимость глютена // Материалы XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва, 2007. - С. 380.

59. Липовский С.М. Эндокринные железы и желудок. – Л.: Лениздат, 1969. - С.108-140.

60. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – 631с.

61. Лысиков Ю.А., Аверкина Н.А., Калинцева В.А. и др. Состояние слизистой оболочки желудка у детей с целиакией // Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» - Москва, 2006. - том 4. - №1 - С. 288-289.

62. Лысиков Ю.А., Малицына Т.А., Аверкина Н.А. и др. Морфоэндоскопические параллели при исследовании желудка и тонкой кишки у детей с целиакией // Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» - Москва, 2006. - том 4. - №1 - С. 291-292.

63. Лычев В.Г. Основы клинической гастроэнтерологии. – М.: Медицинская книга, 2000. – 184с.

64. Маев И.В. Болезни двенадцатиперстной кишки. – СПб.: МЕДпресс-информ, 2005. – 512с.

65. Манухин И.Б. Синдром поликистозных яичников. – М.: МИА, 2004. – 192с.

66. Манухин И.Б. Аксененко В.А. Репродуктивное здоровье больных с воспалительными заболеваниями придатков матки. – Ставрополь.: 2002. –

54с.

67. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е. Синдром поликистозных яичников. – М.: МИА, 2004. – 89с.

68. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: МИА, 2001. - 38с.

69. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Гинекологическая эндокринология. – М.: МИА, 2008. – 280с.

70. Маркин Л.Б., Гуркин Ю.А. Детская гинекология. – М.: МИА, 2007. – 408с.

71. Минкина Г.Н., Студеная Л.Б., Манухин И.Б. и др. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. - 1999. - №4. - С. 7-13.

72. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Хронический гастрит // Лечащий врач. – 2003. – №5.– С. 24–31.

73. Мосин В.И. Желудок и гормоны. – Ставрополь.: Книжное изд-во, 1974. – 245с.

74. Мосин В.И. Патология органов пищеварения при эндокринных заболеваниях. – Ставрополь.: Книжное изд-во, 1975. – 112с.

75. Мосин В.И., Радбиль О.С., Смагин В.Г. Лечебное применение гормонов при заболеваниях органов пищеварения. – Ставрополь.: Книжное изд-во, 1975. – 152с.

76. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. – М.: МИА, 2005. – 207с.

77. Ниаури Д.А. Патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения нормогонадотропной функции яичников: Автореф. дисс. … доктр. мед. наук. - СПб., 1995. – 34с.

78. Никитина И.Л. Детская эндокринология. – М.: Феникс, 2006. – 224с.

79. Новикова В.П., Азанчевская С.В., Иванова В.Ф. Морфологические и

ультраструктурные особенности аутоиммунного гастрита // Материалы VII Международной научно – практической конференции: «Здоровье и образование в XXI веке». – 2006. – С. 27.

80. Ногаллер А.М. Иммунологическая реактивность и аутоиммунные нарушения у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения // Клиническая медицина. - 2001. - №10. - С. 50-54.

81. Окороков А.Н. Хронический гастрит. – М.: Медицинская литература, 2004. – 160с.

82. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Современная концепция, дефиниция и классификация целиакии. // Материалы V създа научного общества гастроэнтерологов России. М.: Анахарсис. – 2005. - С. 473–475.

83. Парфенов А.И. Системные проявления болезней кишечника // Клиническая медицина. - 2001. - №4. - С. 9-13.

84. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на инфекцию Helicobacter pylori // Клиническая медицина. - 2000. - №11. - С. 9-14.

85. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Исследование гормонального статуса женщины в практике гинеколога. – М.: МИА», 2006. – 69с.

86. Пучнина О.Н., Шмаков П.Ю., Коновалов О.Е. Факторы развития заболеваний органов пищеварения у детей раннего возраста // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. – 2005. – С. 86–87.

87. Радбиль О.С., Вайнштейн С.Г. Эндокринная система и желудок. – Казань.: 1973. – 231с.

88. Радбиль О.С., Шпигельман С.Д. Болезни желудка. – Казань.: 1971. – 145с.

89. Разживина Г.Н., Усанова Е.П., Шерементьева С.Н. Значение социально–психологических факторов при хронических заболеваниях органов пищеварения у детей // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. – 2005. – С. 95–96.

90. Раскуратов Ю.В., Калинина О. В. Становление менструальной функции у девочек подростков как показатель состояния репродуктивной системы. – Тверь.: 2000. – 134с.

91. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 21с.

92. Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: Автореф. дисс. ... доктр. мед. наук. - СПб., 2005. – 39с.

93. Ревнова М.О. Целиакия у детей: Учебно-методическое пособие для врачей и студентов медицинских факультетов. – СПб.: 2001. – 58с.

94. Ревнова М.О., Лайл Х.Б. Клинические аспекты целиакии у детей // Педиатрия. - 2000. - №5. - С. 147-149.

95. Решетников О.В., Курилович С.А. Хеликобактерная инфекция у детей: клинико-эпидемиологическое исследование // Педиатрия. - 2001. - №2. - С. 7-10.

96. Римарчук Г.В., Урсова Н.И., Щеплягина Л.А., и др. Патоморфоз хронического гастродуоденита у детей в индустриальном городе // Педиатрия. - 2003. - №1. - С. 56-58.

97. Сазанова Н.Е., Шабунина Е.И., Волков А.И., и др. Совершенствование стандартов лечения хронического гастродуоденита на фоне пищевой аллергии у детей дошкольного возраста // Педиатрия. - 2003. -№5. - С. 21-24.

98. Санникова Н.Е. Коррекция гормонального дисбаланса у детей с хроническим гастродуоденитом // Детская гастроэнтерология: Настоящее и будущее: Мат. VII Конгресса педиатров России. - М., 2002. -С. 260-261.

99. Семичева Т.В. Гипоталамо-гипофизарные нарушения в патологии пубертатного периода // Материалы II Российской научно-практической конференции "Актуальные проблемы нейроэндокринологии". - М., 2001. – С.

61-68.

100. Серов В.Н., Прилепская В.И., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 528с.

101. Сиклицкая Т.Ю. Патогенез, клиника и диагностика гипогонадотропной аменореи: Автореф. дис. ...канд. мед. наук - СПб., 1992. – 36с.

102. Смагина Е.Е. Роль аутоиммунных процессов в патогенезе нормогонадотропной недостаточности яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Спб., 1996. – 25с.

103. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: МИА, 2005. – 632с.

104. Смотрина Е.В. Ультразвуковая диагностика воспалительных изменений желудка у детей // Педиатрия. - 2002. - №3. - С. 52-54.

105. Сотникова Е.И., Дуринян Э.Р., Назаренко Т.А., и др. Синдром поликистозных яичников: вопросы патогенеза // Акушерство и гинекология. - 1998. - №1. - С. 36-40.

106. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. – СПб.: Питер, 2002. – 576с.

107. Строев Ю.А. Эндокринология подростков. – Спб.: ЭЛБИ, 2004. – 384с.

108. Сухарева Л.М., Куинджи Н.Н. Особенности формирования репродуктивного потенциала у современных школьниц // Педиатрия. - 1998. - №1. - С. 14-17.

109. Тепляков А.А. Клинический полиморфизм, морфологические особенности и состояние местного иммунитета при хроническом гастрите, ассоциированном с Helicobacter pylori, у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – СПб., 2002. – 22с.

110. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Основы репродуктивной гинекологии. - М.: МЕДПРАКТИКА, 2003. – 200с.

111. Транковская Л.В., Лучанинова В.Н., Иванова Г.Г. Особенности микроэлементного гомеостаза у детей с хроническими заболеваниями желудка

и двенадцатиперстной кишки // Педиатрия. - 2003. - №5. - С. 14-16.

112. Туголуков В.Н. Гормоны желез внутренней секреции и их роль в патологии органов пищеварения. – Л.: Лениздат, 1972. – 199с.

113. Турчина В.Н., Табак Т.А. Целиакия у детей: Учебно-методическое пособие. – Челябинск: УГМАДО, 2004. – 32с.

114. Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. – М.: Триада-Х, 2008. – 176с.

115. Уварова Е.В., Тарусин Д.И. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков. – М.: МИА, 2009. – 232с.

116. Филимонов Р.М. Подростковая гастроэнтерология. – М.: МИА, 2008. – 576с.

117. Федоров Г.Н. Гормональный профиль у детей 2-16 лет. – М.: ГОУ ВУНМЦ, 2009. – 128с.

118. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система и заболевания желудочно–кишечного тракта // Вестн. РАМН. – 1997. – №11. – С. 13–17.

119. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника. – М.: Миклош, 2004. – 88с.

120. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения. Пер с англ. М.-СПб.: Бином-Невская диалектика, 1997. – 287с.

121. Хури Х. Эпидемиология, патогенез, клиника и диагностика нормогонадотропной первично-яичниковой недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1993. – 18с.

122. Циммерман Я.С. Актуальные проблемы гастроэнтерологии в нашей стране // Клиническая медицина. - 2003. - №4. - С. 4-11.

123. Чен П. Т.К., Гоулдстайн М. Секреты репродуктивной медицины. - М.: МИА, 2006. – 448с.

124. Черкасова Т.А. Клинико-иммунологические особенности целиакии у де-

тей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2000. – 26с.

125. Чернин В.В., Джулай Г.С. Клинико-патогенетические варианты хронического гастрита // Терапевтический архив. - 2004. - №2. - С. 22-23.

126. Шаргородская А.В., Пищулин А.А., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников в возрастном аспекте // Проблемы Репродукции. - 2003. - №1. - С. 19-22.

127. Шевченко Ю.Л., Бойцов С.А., Новик А.А., и др. Концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний // Вестник РАМН. - 2004. - №9. – С. 40-43.

128. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н. и др. Рост и развитие ребёнка. - СПб.: Питер, 2008. – 272с.

129. Alonso Cotoner C, Casellas Jorda F, Chicharro Serrano M.L. Iron deficiency: not always blood losses. // An. Med. Interna. – 2003. – Vol.20. – P. 227–231.

130. Alper M.M., Garner P.R. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease // Obstet. Gynecol. - 1995. - Vol.66. - №1. - P. 27-30.

131. Anasti J.N., Adams S., Kimzey L.M. et al. Association of Helicobacter pylori autoimmunity: a population–based study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. – Vol.78. - №3. – P. 722-723.

132. Annibale B. Two-thirds of atrophic body gastritis patients have evidence of Helicobacter pylori infection // Helicobacter. - 2001. - №6. - P. 225-233.

133. Appelmelk B.J., Simoons-Smit et al. Serological response to Helicobacter pylori lipopolysacharide // Pathogenesis and Host Response in Helicobacter pylori Infections. - Galwey: National University of Irland. - 1997. - P. 43-57.

134. Bannatyne P., Russell P., Shearman R. P. Autoimmune oophorotis: a clinicopathologic assessment of 12 cases // Int. J. Gynecol. Pathol. - 1990. - Vol.9. - №3. - P. 191-207.

135. Barbieri R.L. Polycystic ovarian disease //Annu Rev. Med. - 1991. - Vol.42. - P. 199-204.

136. Barlet J.P. Interrelations between gastrointestinal hormones and calcitonin // Hormonal recaptors in digestive tract physiology. - Amsterdam: North-Holland Publ. - 1997. - P. 414-416.

137. Belvisi L, Bombelli F, Sironi L. Organ-specific autoimmunity in patients with premature ovarian failure // J. Endocrinol. Invest. - 1993. - Vol.16. - N11. - P. 889-892.

138. Blumenfeld Z., Halachmi S., Peretz B. A. et al. Association of antibodies directed against ovarian antigens in human disease // Fertil. and Steril. – 1993. – Vol.59. - N4. – P. 750-755.

139. Burrell L.M., Murdoch A., Angus B. Autoimmune ovarian failure with elevated serum levels of luteinized hormone and enlarged ovaries. Case report // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1990. - Vol.97. - N4. - P. 362-364.

140. Cammarota G., Cesaro P., Martino A. et al. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol.23. – P. 61–69.

141. Card T.R., West J., Holmes G.K. Increased HLA-DR expression by enterocytes in children with coeliac disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol.20. – P. 769–775.

142. Cariani G. Autoimmune gastritis: is Helicobacter pylori a merely commensal or a pathogenic agent? // Dig. Dis. Sci. - 1992. - Vol.37. - N8. - P. 1304-1305.

143. Catassi C.A. Coeliac disease. // Tampere, 2006. - P. 23-33.

144. Catassi C., Fabiani E., Iacono G. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease // American Journal of Clinical Nutrition. – 2007. - Vol.85. – N.1. – P. 160-166.

145. Catassi C., Fanciulli G., Appello et al. Antiendomysium versus Antigliadin Antibodies in Screening the General Population for Coeliac Disease. // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol.95. – N.7. – P. 732–736.

146. Catassi C.A., Ratsch I.M., Fabiani E. Coeliac disease. // Lancet. - 1994. - Vol.343. - P. 200-203.

147. Catassi C., Ratsch I.M., Fabiani E. et al. High prevalence of undiagnosed coelias disease in 5280 italian students screened by antigliadin antibodies // Acta Paediatr. 1995. – Vol.84. – P. 672-676.

148. Cellier C, Grosdidier E. Adult celiac disease. // Rev Prat. – 2001. – Vol.15. – N51. – P. 959–963.

149. Chernishov V.P., Radysh T.V., Gura I.V. et al. Immune disorders in women with premature ovarian failure in initial period // Am. J.Reprod. Immunol. – 2001. – Vol. 46. – N3. – P. 220 – 225.

150. Chirdo F.G., Rumbo M., Carabajal P. et al. Determination of Anti–Gliadin Antibodies in Serologic Tests for Coeliac Disease. // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol.95. - N5. – P. 508–516.

151. Ciacci C., Iovino P., Amoruso D. et al. Epidemiology of coelias disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol.21. – P. 421–429.

152. Claeys D. Neonatal injection of native proton pump antigens induces autoimmune gastritis in mice // Gastroenterology. - 1997. - Vol.113. - N4. - P. 1136-1145.

153. Clung T.K., Haims C.J., Yip S.K. Case report: spontamous pregnancy following thymectomy for myasthenia gravis associated with premature ovarian failure // Asia Oceania J Obstet Ginecol. - 1993. - Vol.19. - P.253-255.

154. Cook H.B., Burt M.J., Collett J.A. et. al. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol.15. – P. 1032–1036.

155. Goldstein N.S. Subclinical coelias disease // Histopathology. – 2004. – Vol. 44. – P. 199—205.

156. Collin P., Maki M., Keyrilainen O. et al. Selective IgA deficiency and coelias disease. // Scand. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol.27. – P. 367-371.

157. Collin P., Kankinen K. Changing features of coeliac disease. // Tampere, 1998. - P. 89-91.

158. Collin P., Kankinen K. Endocrinological disease and celiac disease. // Endocrine Rev. - 2002. - P. 464-483.

159. Collin P., Reunala T., Maki M. Coeliac disease. // Tampere. - 1996. - P. 47-51.

160. Collin P., Reunala T., Rasmussen M. High incidence and prevalence of adult celiac disease. Augmented diagnostic approach // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol.32. – P. 1129–1133.

161. Corazza G.R., Andreani M.L., Venturo N. et al. Classification of gastritis // Gastroenterology. - 1995. - Vol.109. – N.3. - P. 1333-1337.

162. Corazza G.R., Villanacci V. Coeliac disease. // J. Clin. Pathol. – 2005. – Vol.58. – P. 573–574.

163. Corenblum B., Rowe T., Taylor P. J. Autoimmune oophoritis // Fertil. and Steril. – 1993. – Vol.59. - N5. – P. 988-991

164. Coulam C.B., Stern J.J. Evaluation of immunological infertility // Am. J Reprod Immunol. - 1992. - Vol.27. - P. 130-135.

165. Damewood M.D., Zacur H.A., Hoffman G. J. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure // Obstet. Gynecol. - 1996. - Vol.68. - N6. - P. 850-854.

166. De Aizpurua H.J. Autoantibody to the gastrin receptor in pernicious anemia // N. Engl. J. Med. - 1995. - Vol.33. - P. 479-483.

167. De Angelis G.L. Antigastric antibodies and gastritis in insulin-dependent diabetes in children // Arch. Fr. Pediatr. -1993. - Vol.50. - N6. - P. 475-478.

168. Dewar D.H., Ciclitira P.J. Clinical features and diagnosis of celiac disease. // Gastroenterology. – 2005. – Vol.128. – P. 19–24.

169. Dickey W. Increasing incidence of childhood coelias disease in Sweden Results of national study // Nature Clin. Practice Gastroenterology and Hepatology. – 2006. – Vol.10. – P. 546—551.

170. Dickey W., Hughes D.F., McMillan A. Endomysial Antibody of Coeliac. //

Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol.95. - N2. – P. 181 – 183.

171. Dickson B.C, Streutker C.J, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. // J Clin Pathol. – 2006. – Vol.59. – P. 1008–1016.

172. Dieterich W., Ehnis T., Bauer M. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. // Nat. Med. – 1997. – Vol.3. – P. 797–801.

173. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis // The updated Sydney System. In.: Graham D.Y., Genta R.N., Dixon M.F., Editors. Gastritis. Philadelphia: hippincoff Williams Wilkins. – 1999. – P. 35–49.

174. Dohil R. Gastritis and gastropathy in childhood // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 1999. - Vol.29. - P. 378-394.

175. Dunaif A., Givens J., Haseltine F. et al. Polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. - 1992. - 384p.

176. Eidt S. Autoimmune gastritis in its various stages // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. - 1996. - Vol.80. - P. 196-198.

177. Eight S., Oberhuber G., Stolte M. Autoimmune gastritis in its various stages // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. – 1996. – Vol.80. – P. 196–198.

178. Ericson K., Hubbard N.E. Probiotic Immunomodulation in Health and Disease. // J. Nutr. – 2000. – Vol.130. – N.2. – P. 403-409.

179. Frisch R. E. Pubertal adipose tissue: is it necessary for normal sexual maturation? Evidence from the rat and human females // Fed. Proc. - 1980. - V.39. - P. 2395-2400.

180. Fry L. Coeliac Disease. // Tampere. - 1996. - P. 65-74.

181. Galperin C. Immunopathogenesis of gastrointestinal and hepatobiliary diseases // JAMA. -1997. - Vol.278. - №22. - P. 1946.

182. Gandar R. Premature failure of the ovaries // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris). - 1988. - Vol.17. - №3. - P. 351-361.

183. Givens J.R. Familial polycystic ovarian disease // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. - 1998. - Vol.17 - №1. - P. 1-17.

184. Glaser R. Handbook of Human Stress and Immunity // Academic, San Diego and London. - 1994. - P. 1-414.

185. Gleicher N., Pratt D. What dowe really know about autoantibody abnormalities and reproductive faihere: a critical review // Autoimmunity. - 1993. - V.16. - P. 115-140.

186. Goggins M.A., Kelleher D. Celiac Disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract // The Amer. J. gastrointestinal tract. – 1994. – Vol.8. – P. 138–154.

187. Gomez J.C., 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. – P. 2700–2704.

188. Greco L. Changing features of coeliac disease. // Tampere. - 1998. - P. 79-82.

189. Greco L., Romino R., Coto I. et al. The first large population based twin study of coeliac disease. // Gut. – 2002. – Vol.50. – P. 624–628.

190. Green P.H.., Jabri B. Excerpts from 'Celiac Disease // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 383—391.

191. Green P.H., Rostami K., Marsh M.N. Epidemiology of coeliac disease // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol.19. – N.3. – P. 389—400.

192. Hausch F., Shan L., Santiago N.A. et al. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2002. – Vol. 283. – P. 996–1003.

193. Holmes G. Changing features of coeliac disease // Tampere, 1998. - P. 55-59.

194. Hughesdon P.E. Morphology and morphogenesis of the Stein-Levental ovary and of so-called hyperthecosis // Obst. Gyn. Sur. - 1992. - Vol.37. - №2. - P. 59-76.

195. Hutton S.W. Thyrotropin-releasing hormone suppressed gastric acid output in

patients with Zollinger-Ellison syndrome and systemic gastrocytosis // Mer. J. Med. - 1991. - Vol.71. - P.957-960.

196. Janatuinen E.K., Kemppainen T.A., Julkunen R.J. et al. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. // Gut. – 2002. – Vol.50. - N3. – P. 332–335.

197. Janatuinen E.K., Kemppainen T.A., Pikkarainen P.H., et al. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease // Gut. – 2000. – Vol.46. - N3. – P. 327–331.

198. Jansson L., Holmdah R. Estrogen-mediated immunosuppression in autoimmune disease // Inflamm. Res. – 1998. – Vol. 47. – 7. – P. 290-301.

199. Jarvinen T.T., Collin P., Rasmussen M. et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease // Scand J Gastroenterol. – 2004. – Vol.39. – P. 428–433.

200. Johansson T., Ritzen E. M. Very long-term follow–up of girls with early and late menarche // Endocr Dev. – 2005. - №8. – P. 36.

201. Jones R.B., Robins G.G., Howdle P.D. Guidelines for the management of patients with celiac disease // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 22. – P. 117–123.

202. Kaukinen K., Partanen J., Maki M. HLA–DQ typing in the diagnosis of celiac disease // Am J Gastroenterol. – 2002. – Vol.97. - N3. – P. 695–699.

203. Kingham J.G.C., Parker D.R. Coeliac disease // Gut. - 1998. - Vol.42. - P. 120-122.

204. Kirsop R., Brocn C.R., Wells J. V. Detection of anti-ovarian antibodies by indirect immunofluorescence in patients with premature ovarian failure // Reprod. Fertil. Dev. - 1991. - Vol.3. - №5. - P. 537-541.

205. Kolho K.L., Akerblom H., Viikari J., et al. Coeliac disease // Tampere, 1996. - P. 16-18.

206. Kolho K.L., Akerblom H., Viikari J. et al. Coeliac disease // Tampere. - 1998.

- Vol.16. – N.2. - P. 32-37.

Kolho K., Farkkila M.A., Savilahti E. Undiagnosed Coeliac Disease Is Common in Finnish Adults // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol.93. - N12. – P. 1280 – 1283.

208. Korhonen M., Ormio M., Burgeson R. E. et al. Unaltered distribution of laminins, fibronectin, and tenascin in celiac intestinal mucosa // J Histochem Cytochem. – 2000. – Vol. 48. – P. 1011–1020.

209. Kushima R. Lymphocytic gastritis: autoimmune disease or variant of Helicobacter gastritis? // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. - 1996. - Vol.80. - P. 208-

210. Larkin C.J. Gastric corpus atrophy following eradication of Helicobacter pylori // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2001. - Vol.13. - P. 377-382.

211. Leffler D.A., Kelly C.P. Celiac Disease: WGO—OMGE Practice Guideline // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol.6. – P. 191–196.

212. Leon F., Camarero C., Pena R., et al. Anti–transglutaminase IgA ELISA: Clinical Potential and Drawbacks in Celiac Disease Diagnosis // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol.96. - N8. – P. 849–853.

213. Lewis J. Eosinophilic perifolliculitis: a variant of autoimmune oophoritis? // Int. J. Gynecol. Pathol. - 1993. - Vol.12. - №4. - P. 360-364.

214. Lindh E, Ljunghall S, Larsson K, et al. Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis // J Intern Med. – 1992. – Vol.231. – P. 403–406.

215. Lonsdale R.N., Roberts P.F., Trowell. J.E. Autoimmune ooforitis associated with polycystic ovaries // Histopathology - 1991. - Vol.19. - №1. - P. 77-81.

216. Lopez–Vazquez A., Rodrigo L., Fuentes D. et al. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer // Gut 2002. – Vol.50. – P. 336–340.

217. Lougcope C., Baker R., Johnston C.C. Androgen and estrogen metabolism relation to obesity // Metabolism. - 1996. - V.35. - №3. - P. 235-237.

218. Loughlin T., Cunningham S. K., Culliton M. Altered androstendione and es-

trone dynamics associated with abnormal profiles in amenorrheic subjects with weight loss or obesity // Fertil. steril. - 1995. - V.43. - №5. - P. 720-726.

219. Luborsuy J.L., Visintin I., Boyers S. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1990. - Vol.70. - P. 69-75.

220. Maclaren N., Chen Q. Y., Kukreja A. et al. Autoimmun hypogonadism as part of an autoimmune polyglandular syndrome // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2001. – Vol. 8 (Suppl. 1) – P. 52-54.

221. Maiori L., Troncone R., Fais s. et al. In untrearted coeliac mucosa crypt epithelial cells express the 4F2 antigen // Proceedings of the VVI International Congress of mucosal Immunology. Prague. – 1992. – P. 66-72.

222. Maki M., Holm K., Lipsanen V. et al. Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease // Lancet. – 1991. – Vol.338. – P. 1350-1353.

223. Maki M., Mustalahti K., Kokkonen J., et al. Prevalence of coeliac disease among children in Finland // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol.348. – P. 2517–2524.

224. Markku R., Collin. P. IgA–class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten–free diet in coeliac disease // Europ. J. Gastroenterol Hepatol. – 2002. – Vol.14. – P. 311–315.

225. Marsh M.N., Bjarnason I., Shaw J. et al. Studies of intestinal lymphoid tissue. XIV–HLA status, mucosal morphology, permeability and epithelial lymphocyte populations in first de gree relatives of patients with coeliac disease // Gut. – 1990. – Vol.31. – P. 30–36.

226. Marsh M.N., Crowe P.T. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity // Baillieres Clin Gastroenterol. – 1995. – Vol.9. – P. 273–293.

227. Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensi-

tivity // Gastroenterology. – 1992. – Vol.102. – P. 330–354.

228. Mayer M., Greco L., Auricchio S. et al. Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten free diet // Gut. – 1991. – Vol.32. – N.8. – P. 881–885.

229. McCarthy C. Malignancy in coeliac disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1991. – Vol.3. – P. 25–128.

230. McKenna T.J. Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome // N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol.318. - P. 558.

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

232. Moncayo R., Moncayo H.E. Autoimmune endocrinopathies. The association of antibodies directed against ovarian antigens in human disease: a clinical review // J. Int. Med. - 1993. - Vol.234. - P. 371-378.

233. Murray J.A. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron–deficiency, or osteoporosis? // Gastroenterology. – 2005. – Vol.128. – P. 147-157.

234. Nakamura Y., Xoshimura., Ode T. Clinical and endocrine studies on patients with amenorrhea associated with weight loss // Clin. Endocr. - 1995. - Vol.23. - №6. - P. 643-651.

235. Negrini R. Helicobacter pylori infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa // Gastroenterology. - 1991. - Vol.101. - P. 437-445.

236. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 1999. – Vol.11. – P. 1185–1194.

237. O'Leary C., Walsh C.H., Wieneke P., et al. Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical patfall // QJM. – 2002. – Vol.95. – P. 79–82.

238. Patterson R.N., Johnston S.D. Iron deficiency anemia: are the British Society of Gastroenterology guidelines being adhered to? // Postgrad. Med. J. – 2003. -

Vol.79. – P. 226–228.

239. Potet F. Chronic gastritis: prevalence in the French population // Gastroenterol. Clin, Biol. - 1993. - Vol.17. - №2. - P. 103.

240. Raj S., Nair S., Mastorakos G. Anamnestic development of lumphocytic infiltration in murine autoimmune oophoritis is primarily localized in the stroma and theca // Am. J. Reprod. Immunol. - 1995. - Vol.34. - №2. - P. 125-

241. Reinorgida V., Venturini P.L., Anserinr P. et al. Use of combined exogenous gonadotropin and pulsatile gonadotropin-releasing hormone in patients with polycystic ovarian syndrome // Fertil. Steril. - 1991. - Vol.55 - №1. - P. 61-65.

242. Reunala T. Changing features of coeliac disease // Tampere. - 1998. - P. 13-17.

243. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Human Reproduction. – 2004. – Vol.19. - №1. – P. 41-47.

244. Rosenstock S.J., Jorgensen T., Andersen L.P. Association of H. pylori infection with lifestyle, chronic disease, body-indices, and age at menarche in Danish adults // Scand J Public Health. - 2000. – №28. – P. 32-40.

245. Rossmanith W.G. Circadian and ultradian rythms in gonadotropin secretion: regulation by ovarian steroids // Geburtshilfe - Frauenheilkd. - 1991. - Vol.51 - №8. - P. 585-594.

246. Rostami K., Kerckhaert J., Blomberg B.M. et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiacs: disapointing in clinical practice // Am J Gastroenterol. – 1999. – Vol.94. – P. 888–894.

247. Rostom A., Murray J.A., Kagnoff M.A. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease // Gastroenterology. – 2006. – Vol.131. – P.

248. Salvati V.M., MacDonald T.T., Bajaj–Elliott M. et al. Interleukin 18 and associated markers of T helper cell type 1 activity in coeliac disease // Gut. – 2002. – Vol.50. – P. 186–190.

249. Sander G.R., Cummins A.G., Henshall T. et al. Rapid disruption of intestinal barrier function by gliadin involves altered expression of apical junctional proteins // FEBS Lett. – 2005. – Vol.579. – P. 4851–4855.

250. Sanz Torre E., Gasbarrini A., Trevillini C. High prevalence of H. pylori cytotoxic type I strains in recurrent spontaneous abortion // Gut. - 1999. – №45. – P. A42.

251. Sategna–Guidetti C., Volta U., Ciacci C. et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult coeliac disease patients and effect of gluten withdrawal: An Italian multicenter study // Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol.96. – P. 757–757.

252. Scarff K.J. Immunization with gastric H^+/K^+-ATPase induces a reversible autoimmune gastritis // Immunology. - 1997. - Vol.92. - №1. - P. 91.

253. Shoham Z., Conway G., Patel A. et al. Polycystic ovaries in patients with hypogonadotropic hypogonadism: simularity of ovarian response to gonadotropin stimulation in patients with polycystic ovarian syndrome // Fertil. Steril. - 1992. - Vol.58 - №1. - P. 37-45.

254. Simpson J.L., Rebar R.W. Normal and abnormal sexual differentiation and development // Philadelphia: JB Lippincott Co. - 1990. - P. 710-739. .

255. Simpson J.L. The de Watterwille Memorial Lecture: Reproductive technologies and genetic advances in obstetrics and gynecology // Int. J. Gynecol. Obstet. - 1992. - Vol.38 - №2. - P. 261-280.

256. Sipponen P. Helicobacter pylori gastritis – epidemiology // J. Gastroenterology. – 1997. – Vol.32. – №1. – P. 273–277.

257. Siurala M. New aspects on epidemiology, genetics and dynamics of chronic gastritis // Front. Gastrointest. Res. - 1980. - Vol.6. - P. 148-166.

258. Smedby K.E., Akerman M., Hildebrand H. et al. Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relator to gliadin and coeliac disease // Gut. – 2005. – Vol.54. – P. 54–

59.

259. Smith S., Hosid S. Premature ovarian associated with auto antibodies to the zone pellucida // Int. J. Fertil. Menopausal. Stud. - 1994. - Vol. 39. - №6. - P. 316-319.

260. Somerville J.E., Iftikhar M., Hayes D. Autoimmune oophoritis. An incidental finding // Pathol. Res. React. - 1993. - Vol.189. - №4. - P. 4.

261. Stolte M. Cure of autoimmune gastritis by Helicobacter pylori eradication in a 21-year-old male // Z. Gastroenterol. - 1998. - Vol.36. - №8. - P. 641-643.

262. Suh Y.L. Autoimmune oophoritis – a case report // J. Korean Med. Sci. - 1992. - Vol.7. - №3. - P. 284-290.

263. Troncone R., Ferguson A. Coeliac disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 1991. - Vol.12. - P. 150-158.

264. Troncone R., Maurano F., Lovine G. et al. Changing features of coeliac disease // Tampere. - 1998. - P. 7-12.

265. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G. M. P. National Institutes of Health consensus development conference statement on celiac disease // J. Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol.36. – P. 219–221.

266. Tursi A., Brandimarte G. The sympromatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy. // J Clin Gastroenteol. – 2003. – Vol.36. – P. 13–17.

267. Van Kasteren Y.M., Von Blomberg M., Koek A. et all. Incipient ovarian failure the same immunological profile // Am. J. Reprod. Immunol. – 2000. – Vol. 43. – N6. – P. 359-366.

268. Van Meensel B., Hiele M., HoffmanI. et al. Coliac disease: a critical review of aetiology and pathogenesis // Clin. Chem. – 2004. – V.50. – P. 2125–2135.

269. Van Weissenbruch M.M., Hoek A. Evidence for existence of immunoglobulins that block ovarian granulose cell growth in vitro // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1991. - Vol.73. - №2. - P. 360-367.

270. Ventura A. Changing features of coeliac disease // Tampere. - 1998. - P. 67-72.

271. Vibo R. Association of Helicobacter pylori and gastric auto-immunity: a population - based study // FEMS Immunol. Med. Microbiol. - 1995. -Vol.11. - №1. - P. 65-68.

272. Volpe R. Autoimmune diseases of the endocrine system // CRC, Boca Ration. - 1990. - P. 1-364.

273. Walker-Smith J.A. Coeliac Disease // Tampere. - 1996. - P. 191-193.

274. Walsh J.H., Peterson W.L. Amenorrhea assotiated with bilateral polycystic ovaries // New. England J. Med. - 1995. - Vol.333. - №15. - P. 984-991.

275. Wang X.H. Characterization of human autoantibodies reactive to gastric parietal cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1993. - Vol.190. - №1. - P. 207.

276. Wieacker P., Emmerich D., Runge M. Primary Ovarian Insufficiency in the polyendocrinopathy syndrome // Geburt. Frauen. - 1991. - Vol.51. - P. 1004-1005.

277. Williamson H.O., Phansey S.A., Mathur S. Myasthenia gravis, premature menopause, and thyroid autoimmunity // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1980. - Vol.137. - №8. - P. 893-901.

278. Wrigth R. Role of autoimmunity in disease of gastrointestinal tract and liver // Immunology of gastrointestinal tract and liver. - New-York: Ravens Press, 1998. - P. 193-199.

279. Zhebrun A.B., Safonova N.V. Chronic gastritis on epidemiology, genetics // Acta. Gastroenterol. Belg. - 1993. - Vol.56. - P. 8.

280. Yen S.S.C. Polycystic ovarian syndrome // Clin. Endocrinol. - 1990. - Vol.12. - P. 177-208.