

Репродуктивные расстройства, остеопороз и вторичный гиперпаратиреоз при целиакии

Л.М. КРУМС, С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Ц.В. АМНИНОВА, Н.И. ПОЛЕВА, Р.Б. ГУДКОВА, М.Б. ТУРАЕВА, А.И. ПАРФЕНОВ

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Аннотация

Описано клиническое наблюдение больной целиакией, 23 лет, с тяжелой формой остеопороза, сопровождавшегося атравматическими переломами костей, хромотой, поздним началом менструаций и патологией беременностей. Подчеркивается, что только вовремя установленный диагноз целиакии и своевременно назначенное лечение дают возможность избежать тяжелых осложнений.

Ключевые слова: типичная целиакия, остеопороз, атравматический перелом костей, репродуктивные расстройства, аглютенная диета.

Reproductive disorders, osteoporosis and secondary hyperparathyroidism with celiac disease

L.M. KRUMS, S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA, Ts.V. AMINOVA, N.I. POLEVA, R.B. GUDKOV, M.B. TURAEVA, A.I. PARFENOV

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

A clinical observation of a patient with celiac disease, aged 23, with severe form of osteoporosis, accompanied by atraumatic fractures bones, lameness, late onset of menstruation and pathology of pregnancy is described. It is emphasized that only a timely diagnosis celiac disease and timely prescribed treatment make it possible to avoid severe complications.

Keywords: typical celiac disease, osteoporosis, atraumatic fracture of bones, reproductive disorders, gluten-free diet.

АГД – аглютенная диета

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

Целиакия (глютеновая энтеропатия) – иммунозависимое заболевание, которое характеризуется развитием у наследственно предрасположенных лиц воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК) и вызвано приемом злаков, содержащих растительный белок глютен. Воспаление приводит к развитию атрофии ворсинок СОТК, которая постепенно исчезает при полном исключении из рациона глютена, содержащегося в пшенице, ржи и ячмене. В результате аутоиммунного процесса, лежащего в основе целиакии, клиническая картина заболевания может характеризоваться различными аутоиммунными и атипичными внекишечными проявлениями [1, 2].

Высокая распространенность заболевания, составляющая в мире около 1%, связана с выявлением скрытых и малосимптомных форм целиакии. Типичная целиакия, проявляющаяся диарейным синдромом, клиническими симптомами нарушенного пищеварения, потерей массы тела и развитием синдрома мальабсорбции встречается все реже. Основная часть больных целиакией в настоящее время представлена пациентами с внекишечными симптомами, такими как анемия, остеопения, неврологические нарушения или репродуктивные расстройства.

Среди всех больных целиакией 60–70% составляют женщины детородного возраста [3]. У пациенток с малосимптомным или бессимптомным течением длительно не диагностированная целиакия может приводить к таким последствиям, как самопроизвольное прерывание беременности или бесплодие [4]. Имеются данные, что у больных

целиакией чаще наблюдается бесплодие, чем в общей популяции. Частота выявления целиакии среди пациенток с бесплодием неясной этиологии составляет от 2,7 до 8,0%, по сравнению с 1,06% среди здоровых. Поэтому многие исследователи считают необходимым проведение скрининга среди пациенток репродуктивного возраста, страдающих бесплодием неясного генеза, с целью исключения у них целиакии [5].

Проявлениями целиакии у женщин также могут быть позднее начало менструаций и нарушения менструального цикла в виде аменореи. У больных целиакией снижен овариальный резерв, что приводит к нарушению репродуктивной функции и развитию преждевременной менопаузы [6]. Подобные расстройства связывают как с аутоиммунным характером заболевания, так и с дефицитом макро- и микронутриентов, развивающимся у пациенток, не получивших своевременного лечения [7].

Остеопения и остеопороз также являются частыми внекишечными проявлениями целиакии, даже в случае типичного течения заболевания. Частота выявления снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в виде остеопении или остеопороза у больных целиакией варьирует от 9 до 72%. При обследовании 208 больных целиакией в Саудовской Аравии 42% детей и 67% взрослых имели низкий уровень сывороточного витамина D, а по данным денситометрии у 45,6% взрослых пациентов выявлена остеопения и у 41,3% – остеопороз [8]. Широкий диапазон доли распространенности остеопороза среди больных целиакией

отражает различия в этнической принадлежности обследуемых групп, экономическом статусе и географическом положении [9]. Основными причинами развития низкой МПКТ являются вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина D и мальабсорбция кальция. Определенную роль может играть повышенный уровень провоспалительных цитокинов [10]. Однако наряду с нарушением всасывания кальция при целиакии имеет значение также недостаток витаминов, в том числе витамина D, и микроэлементов даже у больных, соблюдающих аглютеновую диету (АГД) [11]. Итальянскими учеными обследованы 169 больных целиакией с остеопенией. В исследовании преобладали женщины. МПКТ оценивалась по результатам денситометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. У 72 (42,6%) пациентов отмечались признаки остеопении и у 22 (13%) – остеопороз. Чаще изменения определялись у женщин в возрасте старше 50 лет. Степень остеопении, так же как и репродуктивные расстройства, коррелировали со степенью выраженности изменений морфологической картины СOTК, чаще всего соответствующей степени атрофии Marsh IIIС. Через год соблюдения АГД отмечалось значительное уменьшение остеопении у 76 пациентов (67 женщин и 9 мужчин) [12].

Основным методом диагностики снижения МПКТ у больных целиакией является денситометрия [12]. Согласно рекомендациям Британского общества гастроэнтерологов, скрининг с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) рекомендовано проводить только у лиц с высоким риском развития остеопороза [13]. Американское гастроэнтерологическое общество рекомендует в качестве скрининга измерение уровня витамина D сыворотки крови у больных с впервые диагностированной целиакией [14].

В качестве примера вневкишечных проявлений при типичной форме целиакии приводим клиническое наблюдение.

Больная М., 23 лет, поступила в отделение невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ (МКНЦ) 20.12.17 с жалобами на вздутие живота, боли, возникающие на высоте вздутия, урчание, обильный жидкий стул до 7 раз в сутки, без патологических примесей, боль в правом тазобедренном суставе при ходьбе, хромоту, общую слабость, похудение.

Из анамнеза известно, что с детства периодически беспокоила диарея. Лечилась по месту жительства (Дагестан) по поводу хронического гастрита. В 2012 г. по поводу поносов, выраженного похудения (на 6 кг за 1 мес), снижения уровня гемоглобина до 68 г/л находилась на стационарном лечении по месту жительства с подозрением на острую кишечную инфекцию.

В гинекологическом анамнезе обращали на себя внимание позднее начало менструаций и их нерегулярность. Пер-



Рис. 1. Рентгенологическое исследование костей предплечья. Остеопороз костей с атравматическим переломом левой локтевой кости.

вая беременность протекала со значительным снижением уровня гемоглобина. Ребенок родился с врожденным пороком сердца. Плохое самочувствие во время второй беременности послужило поводом к проведению преждевременного родоразрешения с помощью кесарева сечения. После второй беременности стул участился до 8 раз в сутки в дневное и ночное время, сохранялось снижение концентрации гемоглобина до 86 г/л и сывороточного железа (до 4 ммоль/л), появились боли в позвоночнике, тазобедренном суставе, отеки стоп и голеней. По месту жительства проводилось лечение кишечными антисептиками, ферментными препаратами, внутривенными трансфузиями солевых растворов с временным положительным эффектом.

Весной 2017 г. усилились боли в правом тазобедренном суставе, появилась хромота, затем присоединились боли в левом предплечье. Проводилась МРТ позвоночника, костей таза и бедренных костей, при котором обнаружены признаки консолидированного монокортикального перелома правой бедренной кости. Большая направлена на консультацию в ГБУЗ ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ г. Москвы, где при денситометрии позвоночника отмечены Z-критерий $L_{1-IV} - 4,4$; Z-критерий шейки бедра – 3,0; общий Z-критерий – 3,1. Витамин D – 6,0 нг/мл (норма 30–100 нг/мл), паратгормон – 57,28 (норма 1,6–6,9), тиреотропный гормон – 2,14 мЕ/л (норма 0,4–4,0). Установлен диагноз: гиперпаратиреоз на фоне мальабсорбции, выраженный дефицит витамина D. Гипокальциемия. Остеопороз смешанного генеза, тяжелого течения (недобор пика костной массы, потеря МПКТ при беременности, недостаточность питания) с атравматическими переломами левой локтевой и правой бедренной кости (рис. 1).

Сведения об авторах:

Крумс Лариса Матисовна – д.м.н., с.н.с. отд-ния невоспалительной патологии кишечника

Быкова Светлана Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., зам. директора по научной работе

Полева Наталья Ивановна – к.м.н., н.с. отд-ния невоспалительной патологии кишечника

Гудкова Раиса Борисовна – д.м.н., с.н.с. лаб. научно-диагностических исследований

Тураева Мунавар Бурхоновна – патологоанатом

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: asfold@mail.ru

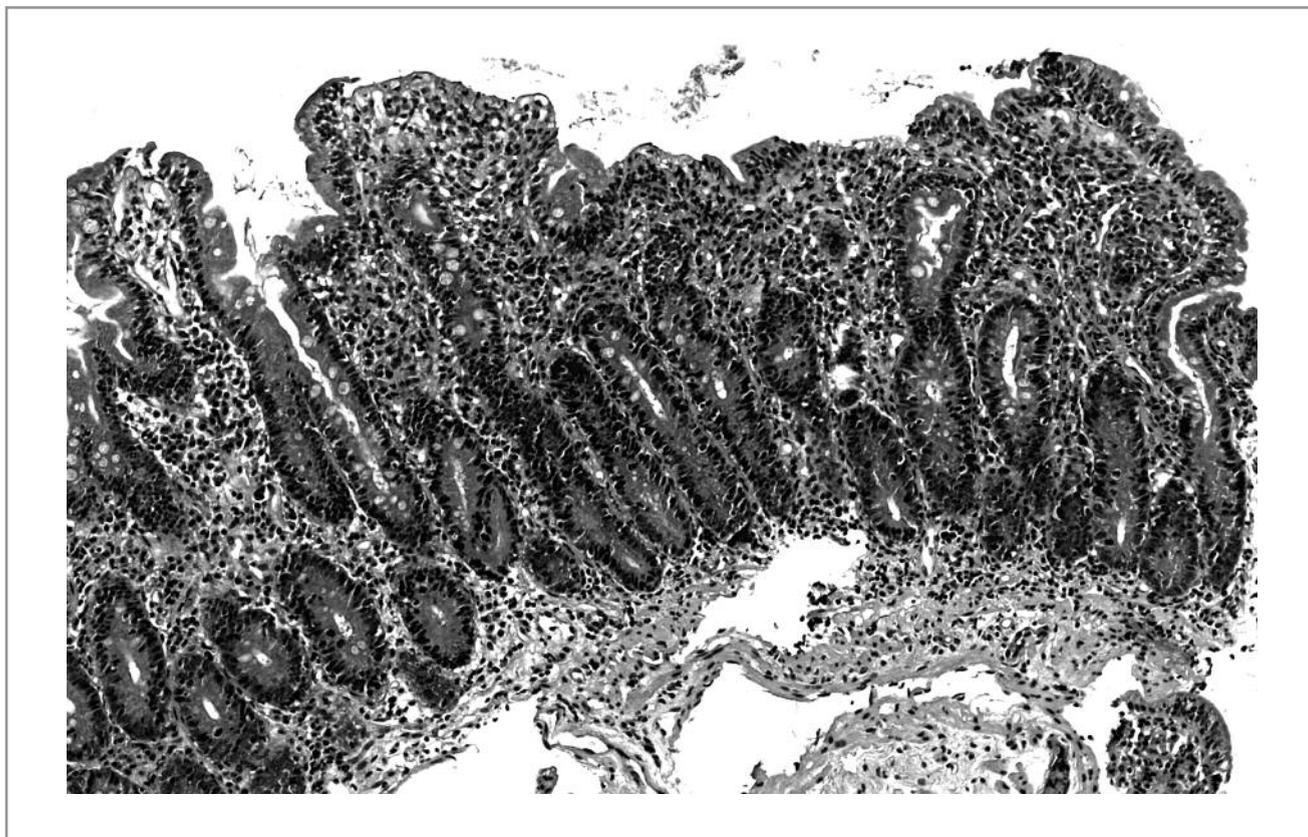


Рис. 2. Морфологическая картина СOTК больной М. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

Для уточнения причины мальабсорбции больная направлена в МКНЦ.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, отмечается дефицит массы тела: рост – 152 см, масса тела – 41,5 кг, индекс массы тела – 17,9 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, влажные. На лице под глазами нерезко выраженная пеллагроидная пигментация. Деформация коленных суставов. В легких – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в 1 мин. Область сердца и крупных сосудов шеи не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 89 уд/мин. Артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот вздут, при пальпации мягкий, «тестоватой» консистенции, болезненный в эпигастральной области и проекции ободочной кишки. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка и почки не пальпируются. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон.

В клиническом анализе крови отмечалось снижение гемоглобина до 11,9 г/дл, эритроциты $3,95 \cdot 10^6$ /мкл, гематокрит 37,0 г/л, тромбоциты $379 \cdot 10^3$ /мкл, лейкоциты $2,67 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 47,20%, эозинофилы 3,5%, моноциты 6,2%, лимфоциты 40%, базофилы 0,7%. Биохимические анализы крови: щелочная фосфатаза 852,4 Ед/л, кальций 2,21 ммоль/л, общий белок 71,1 г/л, аланинаминотрансфераза 21,6 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 27,4 Ед/л, билирубин общий 9,0 ммоль/л, глюкоза 5,0 ммоль/л, креатинин 33 ммоль/л, калий 4,46 ммоль/л, натрий 140,9 ммоль/л, хлор 106,8 ммоль/л, железо 14,4 мкмоль/л, магний 0,89 ммоль/л, холестерин общий 5,09 ммоль/л, альфа-амилаза 61 д/л, С-реактивный белок 0,45 мг/л.

Иммунологическое исследование: антитела к тканевой трансглутаминазе IgA – 103,4 Ед/мл (норма 0–10), IgG – 6,5 Ед/мл (норма 0–10).

В анализе кала: мышечные волокна единичные, жир нейтральный +, жирные кислоты ++++. Общий анализ мочи – в норме.

Выполнена эзофагогастродуоденоскопия. Аппарат свободно проведен в пищевод. Пищевод не деформирован, складки гладкие, эластичные, слизистая оболочка розовая. Кардия смыкается полностью. В просвете желудка небольшое количество прозрачного содержимого. Слизистая оболочка желудка розовая с очагами гиперемии, складки продольные, извитые, расправляются. Луковица двенадцатиперстной кишки и постбульбарные отделы округлой формы, слизистая оболочка бледно-розовая, складки эластичные. Биопсия – 5 фрагментов. Уреазный тест через 15 мин – отрицательный. Заключение: атрофический гастрит.

Гистологическое исследование СOTК: кишечные ворсинки сглажены. Поверхность слизистой оболочки выстлана клетками эпителия кубической формы. Количество бокаловидных клеток снижено. Число межэпителиальных лимфоцитов увеличено до 40 на 100 эпителиоцитов. Крипты глубокие, часть их разрушена и замещена грануляционной тканью. Соотношение ворсина/крипта не превышает 1:1. Собственная пластинка отечна и умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами. Заключение: морфологическая картина соответствует целиакии в стадии Marsh IIIС (рис. 2).

УЗИ органов брюшной полости: печень – контуры ровные, четкие, размеры немного увеличены. Общий желчный проток – 3–2 мм в диаметре. Желчный пузырь –

8,6×3,5 см, деформирован в шейке, стенка 2,6 мм, в просвете несколько смещаемых мелких конкрементов диаметром до 6 мм без тени. Поджелудочная железа нормальных размеров, эхогенность паренхимы диффузно неоднородная. Почки не изменены.

При колоноскопии патологии не выявлено.

Таким образом, в результате обследования в МКНЦ выявлено 10-кратное повышение уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgA (103,4 Ед/мл), а по данным морфологического исследования биоптатов СОТК – тотальная атрофия ворсин, характерная для целиакии в стадии Marsh IIIС. На основании полученных данных больной установлен диагноз: целиакия, типичная форма, впервые выявленная. Синдром нарушенного всасывания 3-й степени тяжести, с нарушением витаминного и электролитного обмена. Гипокальциемия. Дефицит витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз. Железодефицитная анемия. Остеопороз тяжелого течения с атравматическими переломами. Стеатоз печени. Желчнокаменная болезнь: холецистолитиаз.

Больной назначена АГД, проведены внутривенные вливания растворов электролитов, витаминов. Выписана в удовлетворительном состоянии: стул нормализовался, уменьшилась слабость, улучшился аппетит, прибавила в весе 2 кг за время госпитализации. Рекомендовано строгое пожизненное соблюдение АГД, энтеральное питание в течение 3 мес, прием препаратов кальция и витамина D₃ длительно. Динамическое наблюдение в МКНЦ им. А.С. Логинова.

Обсуждение

В представленном клиническом случае продемонстрирована типичная форма целиакии, которая характеризовалась диарейным синдромом начиная с детского возраста, анемией, гипопропротеинемическими отеками, отставанием в физическом развитии, потерей массы тела, репродуктивными расстройствами. Однако при такой классической картине больной по месту жительства не установлен правильный клинический диагноз, а лишь проводилась симптоматическая терапия. И только появление тяжелых симптомов остеопороза в виде болей в костях и хромоты заставили врачей направить пациентку на консультацию к узкопрофильным специалистам.

Расстройство репродуктивной функции у женщин в виде позднего начала и нерегулярности менструального цикла, невынашивания беременности и преждевременных родов являются частыми симптомами целиакии. Считается, что патогенез данных нарушений обусловлен повышением уровня пролактина и снижением содержания фолиевой кислоты, ответственной за благоприятное течение беременности.

Репродуктивные расстройства у данной больной представлены поздним началом менструального цикла и его нерегулярностью, а также трудностями протекания беременности: первая беременность завершилась рождением ребенка с врожденным пороком сердца, а вторая сопровождалась угрозой выкидыша и завершилась с помощью кесарева сечения.

В ЦНИИ гастроэнтерологии в 2011 г. проведено обследование 132 женщин с целиакией. Нерегулярность менструального цикла обнаружена у 61,4% больных, а самопроизвольное прерывание беременности – у 46,9%. Средний возраст начала менструального цикла составил 14±1,4 года. Почти у 50% женщин менструации начались в возрасте старше 15 лет. Одной из причин нарушения ре-

продуктивной функции оказалось повышение уровня пролактина, который достоверно выше у больных с выраженной атрофией СОТК. После начала соблюдения АГД у 45,3% женщин восстановился нарушенный менструальный цикл, у 30% – исчезла аменорея [15]. Аналогичные данные приводили и другие авторы. В Калифорнии из 329 женщин с целиакией спонтанные абортс наблюдались у 50,6%, преждевременные роды – у 23,3%, родоразрешение с помощью оперативного вмешательства (кесарева сечения) проведено у 35,9%. На фоне соблюдения АГД репродуктивная функция у женщин с целиакией восстанавливалась [16].

Еще одной особенностью представленного клинического наблюдения является наличие тяжелого остеопороза у молодой, 23-летней, женщины, который проявлялся болями в позвоночнике, тазобедренном суставе и хромотой. Выраженные нарушения обмена кальция и витамина D привели к появлению остеопороза, атравматических переломов левой плечевой, правой бедренной костей и вторичному гиперпаратиреозу.

Наличие низких показателей МПКТ в виде остеопении или остеопороза среди пациентов с целиакией до соблюдения АГД составляет от 38 до 72% [9]. По данным американского ретроспективного исследования, 59% из 530 взрослых больных с целиакией имеют дефицит или недостаточность витамина D [17]. Низкая МПКТ чаще встречается у взрослых и может присутствовать даже у бессимптомных пациентов на момент постановки диагноза [9]. Подтверждением этому служит и ранее проведенное в ЦНИИ гастроэнтерологии исследование по изучению состояния костной ткани у больных целиакией. Среди 125 обследованных женщин с целиакией у 17,5% отмечались переломы костей в анамнезе, а признаки остеопении и остеопороза по данным денситометрии выявлены у 74,6% обследованных [18].

Несмотря на растущую осведомленность врачей, наличие рекомендаций и протоколов обследований больных с целиакией, скрининг на выявление сниженной МПКТ практически не проводится [19, 20]. В 2016 г. P. Singh и J.J. Garber сообщили, что среди 222 взрослых с целиакией только 80 (36%) проведена денситометрия, при этом только у 43 из них показанием к назначению исследования явился диагноз целиакии. В результате проведенного обследования большинству пациентов в дополнение к соблюдению АГД понадобилось проведение лечения по восстановлению нарушенного обмена кальция [21].

Последние рекомендации по обследованию пациентов с целиакией указывают на необходимость проведения денситометрии и стандартных биохимических тестов с целью раннего выявления остеопороза и снижения риска возникновения переломов [1, 22].

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует типичную форму целиакии, которая характеризовалась появлением первых клинических симптомов заболелания в детском возрасте в виде диареи, отставания в физическом развитии с развитием железодефицитной анемии. Длительно не диагностированная целиакия привела к нарушениям менструального цикла, болям в костях и развитию остеопороза, осложненного атравматическими переломами. Между тем своевременно установленный диагноз целиакии позволил бы своевременно назначить лечение, предотвратить прогрессирование болезни и избежать тяжелых осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):94-107 [Parfenov AI, Bykova SV, Sabelnikova EA, Krums LM, et al. The russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(3):94-107 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789394-107
2. Nadhem ON, Azeez G, Smalligan RD, et al. Review and practice guidelines for celiac disease in 2014. *Postgrad Med*. 2015;127:259-265. doi: 10.1080/00325481.2015.1015926
3. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Dig Dis*. 2015;33:141-146. doi: 10.1159/000369518
4. Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, Bella CD, Crisafulli V, Villanacci V, Baldini V, Bassotti G. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016 Fall;9(4):241-249.
5. Karaca N, Yilmaz R, Aktun LH, et al. Is there any relationship between unrecognized Celiac disease and unexplained infertile couples? *Turk J Gastroenterol*. 2015;26:484-486. doi: 10.12659/MSM.909033
6. Cakmak E, Karakus S, Demirpence O, Coskun BD. Ovarian Reserve Assessment in Celiac Patients of Reproductive Age. *Med Sci Monit: Int Med J Exper Clin Res*. 2018;24:1152-1157.
7. De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New insights into the pathogenesis of celiac disease. *Front Med (Lausanne)*. 2017;3:137. doi: 10.3389/fmed.2017.00137
8. Fouda MA. Celiac disease-related osteopathy among Saudi celiac patients: Are we adherent to recommendations? *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(5):291-295. doi: 10.4103/sjg.SJG_58_17PMCI
9. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Luzzza F. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;19:8-25. doi: 10.1155/2012/198025
10. Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, Rios LP, McAssey K, Armstrong D. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: Position statement. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:819-829. doi: 10.1155/2012/823648
11. Krupa-Kozak U, Dradinska N. Calcium in gluten-free life: Health-related and nutritional implications. *Foods*. 2016;5(3):51. doi: 10.3390/foods5030051
12. Pantoleoni S, Luchino M, Adriani A, Pellicano R, Stradella D, Ribaldone DG, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *Sci World J*. 2014;173082. doi: 10.1155/2014/173082
13. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut*. 2000;4:61-68.
14. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-676. doi: 10.1038/ajg.2013.79
15. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И., Гудкова Р.Б., Крумс Л.М., Чикунова Б.З. Репродуктивные расстройства у женщин с целиакией. Эффект этиотропной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(3):12-18 [Bykova SV, Sabelnikova EA, Parfenov AI, Gudkova RB, Krums LM, Chikunova BZ. Reproductive disorders in women with celiac disease. Effect of the etiotropic therapy. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2011;(3):12-18 (In Russ.)].
16. Moleski SM, Lindenmeyer CC, Velosri JJ, Miller RS, Kastenberg D, DiMariano AJ. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):236-240.
17. Tavakkoli A, DiGiacomo D, Green PH, Lebowitz B. Vitamin D status and concomitant autoimmunity in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:515-519. doi: 10.1097/MCG.0b013e318266f81b
18. Албулова Е.А., Дроздов В.Н., Парфенов А.И. Минеральная плотность костной ткани у больных целиакией и лечение заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(3):25-30 [Albulova EA, Drozdov VN, Parfenov AI. Bone mineral density in patients with celiac disease and medical treatment of the disorder. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2011;(3):25-30 (In Russ.)].
19. Krupa-Kozak U, Swiatecka D, Waczek N, Brzoska MM. Inulin and fructooligo-saccharide affect in vitro calcium uptake and absorption from calcium-enriched gluten-free bread. *Food Funct*. 2016;7(4):1950-8. doi: 10.1039/c6fo00140h
20. Krupa-Kozak U, Markiewicz LH, Lamparski G, Juszkiewicz J. Administration of inulin-supplemented gluten-free diet modified calcium absorption and caecal microbiota in rats in calcium-dependent manner. *Nutrients*. 2017;9(7):piiE702. pii: E702. doi: 10.3390/nu9070702
21. Singh P, Garber JJ. Implementation and adherence to osteoporosis screening guidelines among coeliac disease patients. *Dig Liver Dis*. 2016;48:1451-1456. doi: 10.1016/j.dld.2016.08.121
22. Liu W, Yang LH, Kong XC, An LK, Wang R. Meta-analysis of osteoporosis: Fracture risks, medication and treatment. *Minerva Med*. 2015;106:203-214.

Поступила 21.05.2018