



Фахрутдинова Севара Сражитдиновна

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ТУХУМДОНЛАРНИНГ МУДДАТИДАН ОЛДИН ЕТИШМОВЧИЛИГИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЎЛГАН АУТОИММУН КАСАЛЛИКЛАР

Фахрутдинова Севара Сражитдиновна

Академик Ё.Х. Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

AUTOIMMUNE DISEASES ASSOCIATED WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE

Fakhrutdinova Sevara Srahitdinovna

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: sevara-nigmatova@mail.ru

Резюме. Тухумдонлар эрта етишмовчилигининг патогенезида аутоиммун касалликларнинг аҳамиятини очиб берадиган адабиётларни кўриб чиқиш тақдим этилади. Ҳозирги вақтда касалликнинг ривожланиши сабаблари тўлиқ аниқланмаган, аммо 30% гача бўлган ҳолатлар турли органларга хос аутоиммун касалликлар билан боғлиқ.

Калим сўзлар: Тухумдонлар эрта етишмовчилиги, қалқонсимон безнинг аутоиммун касаллиги, аутоиммун полиэндокрин синдромлар, тухумдонларнинг эрта етишмовчилиги, тухумдон тўқималарига антитаначалар, тухумдонларга қарши антитаначалар.

Abstract. A literature review is presented that reveals the role of autoimmunity in the pathogenesis of premature ovarian failure. Currently, the causes of the development of the disease remain not fully determined, however, up to 30% of cases are associated with various organ-specific autoimmune diseases.

Key words: premature ovarian failure, autoimmune thyroid disease, autoimmune polyendocrine syndromes premature ovarian failure, antibodies to ovarian tissue, anti-ovarian antibodies, reference intervals.

Данные о распространенности отдельных аутоиммунных заболеваний, связанных с ПНЯ, в лучшем случае противоречивы. Некоторые публикации определяют аутоиммунный тиреодит как наиболее распространенное аутоиммунное заболевание, связанное с ПНЯ.

Одна из первых ассоциаций между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и ПНЯ была выявлена в 1972 г., когда de Moraes Ruehsen впервые обнаружил анти-ТГ-антитела у пациента с ПНЯ [29].

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, чаще всего тиреодит Хашимото, присутствует у 14-32,7% женщин с ПНЯ при первоначальном диагнозе [10; 13; 20].

В одном из первых исследований связи между ПНЯ и аутоиммунным тиреодитом было обнаружено, что среди 50 пациентов с ПНЯ 18% имели клинические признаки аутоиммунного заболевания щитовидной железы, а 10% имели сероконвертированные тиреодные аутоантитела [29].

В другом исследовании Goswami R. et al. обнаружили, что 24,1% пациентов с ПНЯ имели положительные титры антител к ТПО (ТРОАб) по сравнению с 9% в здоровой контрольной группе. Точно так же частота клинической дисфункции щитовидной железы была значительно выше у пациентов с ПНЯ (20,6%), чем в контроле [9].

Тем не менее, следует подчеркнуть, что, согласно Национальному исследованию здоровья и

питания США, ТРОАб и антитела к ТГ (ТgAb) присутствуют у 14,6% и 13,8% здоровых женщин соответственно [12].

У пациенток с ПНЯ снижен овариальный резерв. Одним из хорошо известных и часто используемых маркеров овариального резерва является АМГ (антимюллеров гормон).

Osuka S. et al. не обнаружили существенной разницы в уровнях АМГ в сыворотке между ТРОАб или ТgAb-позитивными женщинами и женщинами с двойным отрицательным антителом. Кроме того, не было обнаружено, что уровни АМГ в сыворотке значимо коррелируют с концентрацией ТgAb или ТРОАб. С другой стороны, сывороточный АМГ отрицательно коррелировал с уровнями ТТГ у пациентов, которые были положительными на ТРОАб или ТgAb. Это говорит о том, что дисфункция щитовидной железы может усугубить снижение овариального резерва [20].

В рекомендациях Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) подчеркивается необходимость скрининга на ТРОАб у каждой женщины с ПНЯ. Если у пациента обнаружен положительный результат на ТРОАб, ТТГ следует контролировать ежегодно [31].

Однако нет единого мнения о том, следует ли периодически контролировать титр ТРОАб и/или ТТГ в сыворотке у женщин с ПНЯ, когда эти тесты изначально были отрицательными [31].

Кроме того, все пациенты, желающие забеременеть (спонтанно в начале ПНЯ или иным образом после донорства ооцитов), должны пройти обследование функции щитовидной железы и получить соответствующее лечение по мере необходимости. Это связано с негативным влиянием дисфункции щитовидной железы на нейрокогнитивное развитие плода [31].

Преждевременная недостаточность яичников также может быть связана с поражением надпочечников. Он развивается из-за наличия перекрестно реагирующих аутоантител и их реакции на клетки, ответственные за выработку стероидов (аутоантитела к стероидным клеткам; SCA) в различных системах [23].

SCA классифицируются как поликлональные иммуноглобулины, принадлежащие к классу IgG.

По данным Bakalov V. et al. примерно у 10–20% женщин с диагнозом болезни Аддисона имеется ПНЯ [1].

С другой стороны, 2,5–20,0% женщин с ПНЯ имеют некоторые симптомы аутоиммунных заболеваний надпочечников [24]. La Marca A. et al. обнаружили, что около 5% женщин с ПНЯ будут иметь положительные титры на SCA [16].

Как правило, ПНЯ проявляется до начала клинического поражения надпочечников. В некоторых случаях ПНЯ может возникнуть за 8–14 лет до начала болезни Аддисона [13].

De Bellis A. et al. изучили 33 молодых женщины в возрасте до 40 лет, у которых была диагностирована субклинически-клиническая аутоиммунная болезнь Аддисона с 1993 по 2004 год.

У каждой пациентки в этом исследовании был нормальный менструальный цикл с овуляцией на момент включения, и они наблюдались в течение 10 лет. Оценивались долговременные изменения титров SCA, функции яичников и овариального резерва в зависимости от времени [3].

Авторы пришли к выводу, что ранние повышенные титры SCA надежно предсказывают последующее развитие аутоиммунной ПНЯ и, следовательно, имеют важное клиническое значение [3].

Надпочечниковая недостаточность может развиваться у 50% женщин с АПС [7]. Поскольку это тяжелое и часто опасное для жизни состояние, очень важно поддерживать низкий порог подозрения и проводить соответствующий скрининг и обследование надпочечников у пациентов с выявленной ПНЯ. Особенно важно контролировать функцию надпочечников у тех пациенток, которые планируют беременность с применением методов вспомогательной репродукции. У женщин с болезнью Аддисона титры SCA можно использовать в качестве маркеров для прогнозирования и стратификации риска развития ПНЯ [28].

В соответствии с клиническими рекомендациями скрининг на 21ОН-Ab (или, альтернативно, АСА) следует рассматривать у женщин с ПНЯ неизвестной причины или при подозрении на иммунное расстройство. Пациенты с ПНЯ с положительным тестом на 21ОН-Ab/АСА должны быть направлены к эндокринологу для дальнейшего исследования функции надпочечников и исключения болезни Аддисона [31]. Эндокринологическое обследование должно включать оценку АКТГ, активности ренина и тест стимуляции АКТГ.

Необходимо дальнейшее рассмотрение в отношении повторных и последующих интервалов тестирования титров аутоантител в сыворотке. Согласно рекомендациям ESHRE, отрицательный титр 21ОН-Ab/АСА в сыворотке у женщин с ПНЯ указывает на то, что дальнейшее повторное тестирование не требуется в более позднем возрасте, если только не появятся признаки или симптомы эндокринного заболевания [31].

Различают четыре типа АПС. Аутоиммунный оофорит связан с АПС 1 и 2 типа и является причиной 2–10% случаев ПНЯ (табл. 1).

Таблица 1. Аутоиммунные полиэндокринные синдромы (АПС), ассоциированные с ПНЯ [13; 17; 32].

АПС-1/APECED	АПС-2	АПС-3
Аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия	Синдром Шмидта-Карпентера	
Кожно-слизистый кандидоз (75 %) Болезнь Аддисона (60–79 %) Гипопаратиреоз (89 %) Хронический активный гепатит Пернициозная анемия Витилго Гипогонадизм Сахарный диабет 1 типа Синдром мальабсорбции Болезнь Грейвса Аутоиммунный гипотиреоз Дефицит IgA Алопеция Аспленизм Эктодермальная дисплазия Кератит Чистая красноклеточная аплазия	Болезнь Аддисона Пернициозная анемия Витилго Гипогонадизм Сахарный диабет 1 типа Целиакия Герпетиформный дерматит Болезнь Грейвса Аутоиммунное заболевание щитовидной железы Дефицит IgA Алопеция Миастения гравис Идиопатическая тромбоцитопения Болезнь Паркинсона Серозит Синдром Стиффмена Идиопатическая блокада сердца Гипофизит	Аутоиммунное заболевание щитовидной железы, а кроме того: при АПС-3А - сахарный диабет 1 типа, при АПС-3В - пернициозная анемия, при АПС-3С - альбицизм и/или алопеция, или аутоиммунные заболевания других органов (например, целиакия, гипогонадизм миастения).
у 39–72% развивается ПНЯ	10–25% развивают РОИ	

АПС-1, также известный как аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия/дисплазия (APECED), вызывается мутацией в гене аутоиммунного регулятора (AIRE), расположенном на хромосоме 21.

Он кодирует ядерный фактор транскрипции, который важен для тимуса и может участвовать в отборе и генерации регуляторных Т-клеток. Он также регулирует самопереносимость атак Т-клеток [27].

Считается, что у 45–60% женщин с мутациями AIRE развивается ПНЯ [13].

APECED обычно проявляется в детском и подростковом возрасте, но клиническая картина сильно варьирует. У пациентов выявляются аутоантитела против тканеспецифических антигенов. Классическая триада APECED включает хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и первичную надпочечниковую недостаточность [21; 25].

Клинический диагноз APECED основывается на двух из трех компонентов классической триады или одном крупном проявлении в сочетании с сиблингом с APECED [21; 25].

ПНЯ является третьим наиболее распространенным эндокринным компонентом APECED. Основным симптомом ПНЯ является вторичная аменорея, определяемая как отсутствие регулярного менструального цикла более 4 мес. Реже функция яичников может снижаться до завершения полового созревания, вызывая первич-

ную аменорею. Диагноз подтверждается обнаружением повышенных концентраций ФСГ и сниженных концентраций эстрадиола в сыворотке [19].

Концентрация ФСГ ≥ 40 МЕ/л у женщин в возрасте до 40 лет считается диагностическим критерием ПНЯ [4].

Функция яичников может колебаться у 50% пациенток с ПНЯ. Приблизительно 5–10% женщин начинают спонтанно и рожают ребенка после постановки диагноза ПНЯ. Беременность с донорской яйцеклеткой или эмбрионом возможна у пациенток с ПНЯ [8].

Saari V. et al. наблюдали 40 женщин с APECED (средний возраст 37,3 лет: 14,6–61,9). Из них 16 женщин (40%) были старше 40 лет ПНЯ развилась у 28 пациентов (70%) в среднем возрасте 16,0 лет (диапазон: 11,3–36,5) и у 20 из них (71%) до достижения взрослого роста. В 11 случаях половое созревание было вызвано или завершено гормональной терапией. Пациентки с ПНЯ были значительно ниже в период менархе, но рост взрослых не отличался от женщин без ПНЯ.

Пациентки с ПНЯ чаще имели первичную надпочечниковую недостаточность (93% против 58%, $p=0,017$) и антитела к овариальным антигенам (81% против 30%, $p=0,003$) по сравнению с пациентками с нормальной функцией яичников ($n=12$). Авторы пришли к выводу, что своевременное начало заместительной гормональной те-

рапии важно для обеспечения оптимального полового развития и роста [25].

АПС-1 преимущественно проявляется первичной надпочечниковой недостаточностью, кожно-слизистым кандидозом и гипопаратиреозом. Тем не менее, он также может быть связан с целым рядом других заболеваний [13; 17; 32].

АПС типа 2, также известный как синдром Шмидта-Карпентера, является аутосомно-доминантным заболеванием, что делает его более распространенным по сравнению с АПС-1. Он проявляется в основном болезнью Аддисона и аутоиммунитетом щитовидной железы или диабетом 1 типа. Среди пациентов с АПС-2 от 10 до 25 процентов будут развиваться ПНЯ [29].

АПС-3 характеризуется возникновением аутоиммунного тиреоидита, сопровождающегося другими органами (неяичниковыми) аутоиммунными нарушениями при отсутствии надпочечниковой недостаточности [13; 17; 32].

Szlendak-Sauer K. et al. наблюдали, что аутоиммунное заболевание щитовидной железы было представлено у 33,7% пациентов со спонтанной 46 XX ПНЯ, которым был поставлен диагноз АПС-3. Женщины с ПНЯ, ПНЯ/АПС-3(+) и ПНЯ/АПС-3(-) имели более низкий уровень тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростендиона сульфата по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у женщин с ПНЯ/АПС-3(+) наблюдалась гиперинсулинемия после 1 часа ПГТТ, но не установлено существенных различий в уровне глюкозы в сыворотке натощак [30].

АПС-4 диагностируется, когда болезнь Аддисона связана с любыми другими аутоиммунными заболеваниями, за исключением указанных в АПС-1, -2 или -3 [24].

Распространенность ПНЯ, связанного с АПС, зависит от каждого типа АПС. Самая высокая заболеваемость наблюдалась у пациентов с АПС-1 (>40%), за ней следовал АПС-4 (30%), а самая низкая - при АПС-2 (16%) [27].

У пациентов с сосуществующими болезнью Аддисона и ПНЯ развитие болезни Аддисона, как правило, предшествует развитию ПНЯ. Аналогичная картина наблюдается с АПС-1 и АПС-4. Такие результаты подчеркивают возможное преимущество тестирования на антитела к StCA у пациентов с диагнозом АПС-1 и АПС -4. Такое тестирование должно помочь стратифицировать риск развития ПНЯ у этих пациентов [27]. Антитела к StCA были обнаружены у большинства пациентов с АПС-1 с ПНЯ (11 из 13; 84,6%) [27].

По данным Reato G. et al. ПНЯ была обнаружена у 20 из 49 больных БА (40,8%) на фоне АПС-1 (у двух ПНЯ проявлялась в виде первичной аменореи); у шести из 18 женщин с БА (33,3%) на фоне АПС-4; у 26 из 163 больных БА (16%) на фоне АПС-2 (у одной ПНЯ развилась по

типу первичной аменореи). Ни у одной из 28 женщин с изолированным БА не было ПНЯ. В целом, БА предшествовала ПНЯ у пациентов с АПС-1 и АПС-4 и развивалась после ПНЯ у пациентов с АПС-2. [24].

Одновременное присутствие недостаточности яичников и надпочечников при аутоиммунных полигландулярных синдромах подчеркивает необходимость оценки аутоиммунитета надпочечников и признаков надпочечниковой недостаточности у всех пациентов с ПНЯ, даже при отсутствии патогномичных признаков АПС 1 или 2 типа [32].

Наличие надпочечниковых антител (АСА и/или СYP21Abs) является прогностическим фактором будущей клинической надпочечниковой недостаточности у 100% детей младше 16 лет, прошедших тестирование, и поэтому его следует измерять у любого подростка с ПНЯ [32].

Гипопаратиреоз был связан с ПНЯ, а также с другими эндокринными заболеваниями, такими как гипофизит, аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунная гемолитическая анемия, глютенная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, гломерулонефрит, синдром Шегрена и тяжелая миастения [15].

Vano G. et al. описали случай, когда первичного гипопаратиреоза (ПГПТ) был связан с ПНЯ. Развитие гипопаратиреоза связано с дефектом рецепторов ФСГ и ЛГ, связанных с G-белком. Из-за большого количества рецепторов, стимулируемых G-белком, гипопаратиреоз сопровождался ПНЯ.

В исследовании описан пациент с ПГПТ и ПНЯ в результате сбалансированной реципрокной транслокации 46X, t(X; 2) (q22; p13). ПГПТ, скорее всего, был результатом вовлечения хромосомы 2 [2]. В этом случае пациент имел повышенный скорректированный уровень кальция в сыворотке и повышенную концентрацию паратиреоидного гормона в сыворотке среди других клинических симптомов ПНЯ [2; 5].

Распространенность СД 1 типа у больных ПНЯ, по имеющимся в литературе данным, оценивается в 2,5% [22].

Диагноз диабета 1 типа обычно диагностируется до появления симптомов ПНЯ, однако в настоящее время нет значимых данных, которые указывали бы на необходимость рутинного скрининга на сопутствующий диабет у пациентов с ПНЯ [31].

В литературе сообщается об исследованиях, посвященных диабету и его связи с ПНЯ. Kulaksizoglu M. et al. провели исследование, в котором 43 женщины с ПНЯ были проверены (среди прочего) на толерантность к глюкозе и уровень инсулина.

Женщины с диагнозом ПНЯ имели более высокие уровни глюкозы и инсулина по сравнению с контрольной группой, а также более высокие уровни меди, более низкие уровни витамина D и НОМА-IR [14].

Эти результаты были подтверждены во втором исследовании, в котором авторы сравнивали распространенность сахарного диабета у пациентов с ПНЯ по сравнению с контрольной группой, придя к аналогичному выводу [11].

Антимюллеровский гормон считается надежным инструментом у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями для распознавания и оценки риска развития ПНЯ. АМГ снижается у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом независимо от уровней ФСГ, эстрадиола или ингибина В [3; 18; 26].

ESHRE рекомендует проводить рутинный скрининг на наличие аутоантител к щитовидной железе и 21ОН-Ab/АСА в каждом случае ПНЯ [31]. Некоторые исследования предлагают подтверждать недостаточность надпочечников с помощью тестов стимуляции АКТГ, а не только утреннего уровня кортизола в сыворотке [6].

Скрининг на антитела к ооцитам не рекомендуется из-за множественности потенциальных аутоантигенов в ткани яичника. Более того, распространенность АОА среди пациентов с ПНЯ сильно различается в литературе.

Скрининг, помимо болезней Хашимото и Аддисона, обычно не проводится [31]. Однако необходимо знать о более высоком риске аутоиммунных процессов при ПНЯ и сохранять бдительность в отношении признаков и клинического развития аутоиммунных заболеваний, для ранней диагностики и лечения ПНЯ.

Таким образом, риск развития ПНЯ в возрасте до 40 лет составляет 1%. Большинство причин ПНЯ остаются невыясненными, однако предполагается, что аутоиммунные процессы составляют от 4 до 30% случаев.

Яичник является частой мишенью для аутоиммунной атаки, и аутоиммунную этиологию ПНЯ следует рассматривать при наличии антиооцитарных антител (АОА), аутоиммунных заболеваний или лимфоцитарного оофорита в биопсии.

ПНЯ может быть изолированным, но часто связан с другими аутоиммунными состояниями. Важно принимать во внимание другие аутоиммунные патологии всякий раз, когда распознается или подозревается ПНЯ, и следует проводить соответствующий скрининг.

Литература:

1. Bakalov V., Vanderhoof V., Bondy C., Nelson L. Adrenal antibodies detect asymptomatic autoimmune adrenal insufficiency in young women with

- spontaneous premature ovarian failure. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2096–2100.
2. Bano G., Mansour S., Nussey S. The association of primary hyperparathyroidism and primary ovarian failure: A de novo t(X, 2) (q22p13) reciprocal translocation. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 158: 261–263.
3. De Bellis A., Bellastella G., Falorni A. et al. Natural history of autoimmune primary ovarian insufficiency in patients with Addison's disease: From normal ovarian function to overt ovarian dysfunction. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 177: 329–337.
4. De Vos M., Devroey P., Fauser B. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010; 376: 911–921.
5. Ebrahimi M., Asbagh F.A. Pathogenesis and Causes of Premature Ovarian Failure: An Update. *Int. J. Fertil. Steril.* 2011; 5: 54–65.
6. Ebrahimi M., Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med.* 2015; 13(8): 461–472.
7. Forges T., Monnier-Barbarino P., Faure G., Bene, M.C. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum. Reprod. Updat.* 2004; 10: 163–175.
8. Goswami D., Conway G. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 391–410.
9. Goswami R., Marwaha R., Goswami D. et al. Prevalence of Thyroid Autoimmunity in Sporadic Idiopathic Hypoparathyroidism in Comparison to Type 1 Diabetes and Premature Ovarian Failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4256–4259.
10. Grossmann B., Saur S., Rall K. et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2019; 25: 72–75.
11. Gunning M., Meun C., Van Rijn B. et al. Coronary artery calcification in middle-aged women with premature ovarian insufficiency. *Clin. Endocrinol.* 2019; 91: 314–322.
12. Hollowell J., Staehling N., Flanders W. et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 489–499.
13. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Menopausal Rev.* 2016; 4: 210–214.
14. Kulaksizoglu M., Ipekci S., Kebapcilar L. et al. Risk Factors for Diabetes Mellitus in Women with Primary Ovarian Insufficiency. *Biol. Trace Element Res.* 2013; 154: 313–320.
15. Kumar N., Manesh I. Premature Ovarian Insufficiency: Aetiology and Long-Term Consequences. *Women's Health Open J.* 2017; 3, 45–58.
16. La Marca A., Brozzetti A., Sighinolfi G. et al. Primary ovarian insufficiency: Autoimmune causes. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010; 22: 277–282.
17. Lewińska A., Ewa Płaczkiwicz-Jankowska E. APS-III. In *Internal Medicine, Medycyna Praktyczna: Kraków, Poland, 2019.*

18. Luisi S., Orlandini C., Regini C. et al. Premature ovarian insufficiency: From pathogenesis to clinical management. *J. Endocrinol. Investig.* 2015; 38:597–603.
19. Nelson L. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 606–614.
20. Osuka S., Iwase A., Goto M. et al. Thyroid Autoantibodies do not Impair the Ovarian Reserve in Euthyroid Infertile Women: A Cross-Sectional Study. *Horm. Metab. Res.* 2018; 50: 537–542.
21. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 2843–2850.
22. Podfigurna-Stopa A., Czyzyk A., Grymowicz M. et al. Premature ovarian insufficiency: The context of long-term effects. *J. Endocrinol. Investig.* 2016; 39: 983–990.
23. Pra C., Chen S., Furmaniak J. et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in patients with premature ovarian failure with and without Addison's disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;148: 565–570.
24. Reato G., Morlin L., Chen S. et al. Premature Ovarian Failure in Patients with Autoimmune Addison's Disease: Clinical, Genetic, and Immunological Evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: E1255–E1261.
25. Saari V., Holopainen E., Mäkitie O., Laakso S. Pubertal development and premature ovarian insufficiency in patients with APECED. *Eur J Endocrinol.* 2020; 183(5): 513-520.
26. Saglam F., Onal E.D., Ersoy R. et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of premature ovarian aging in autoimmune thyroid disease. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 31: 165–168.
27. Sharif K., Watad A., Bridgewood, C. et al. Insights into the autoimmune aspect of premature ovarian insufficiency. *Best Pr. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 33: 101323.
28. Silva C., Yamakami L., Aikawa N. et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun. Rev.* 2014;13: 427–430.
29. Szeliga A., Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M. et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency-Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5): 2594.
30. Szlendak-Sauer K., Jakubik D., Kunicki M., et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS-3) among patients with premature ovarian insufficiency (POI). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 203: 61–65.
31. Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction.* 2016; 31(5): 926–937.
32. Welt C. Autoimmune Oophoritis in the Adolescent. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1135: 118–122.

**АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ**

Фахрутдинова С.С.

Резюме. Представлен обзор литературы, раскрывающий значение аутоиммунных заболеваний в патогенезе преждевременной недостаточности яичников. В настоящее время причины развития заболевания до конца не установлены, но до 30% случаев связаны с аутоиммунными заболеваниями, специфичными для различных органов.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутоиммунные полиэндокринные синдромы, преждевременная недостаточность яичников, антитела к ткани яичников, антитела к яичникам.