

В.В.Потин, Е.Е.Смагина,
А.М.Гзгзян, В.В.Рулев,
Т.Г.Иоселиани

ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННОГО ООФОРИТА

Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии имени
Д.О.Отта РАМН, Санкт-Петербург

В статье представлен обзор современной литературы по проблемам этиологии, патогенеза и диагностики аутоиммунных поражений яичников. Описаны гистологические и иммунологические методы диагностики заболевания. На основании сопоставления собственных данных с данными литературы обосновано представление о существовании нормогонадотропной формы аутоиммунного оофорита, не сопровождающегося поражением примордиальных фолликулов и не приводящего к развитию гипергонадотропной аменореи. Это представление подтверждается достоверными отличиями в частоте встречаемости антигенов системы HLA II класса при нормогонадотропной и гипергонадотропной формах заболевания. Обращается внимание на необходимость постановки диагноза на ранних стадиях заболевания, когда уровень гонадотропинов не выходит за пределы физиологических колебаний.



ЖУРНАЛЬ
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Определение уровня гонадотропинов в крови является ключевым моментом в диагностике гормональной недостаточности яичников [12]. В зависимости от содержания ФСГ и ЛГ в крови различают нормо-, гипер- и гипогонадотропные формы гормональной недостаточности яичников. Пониженное содержание гонадотропинов в крови является проявлением различных заболеваний гипофиза, гипоталамуса и других отделов центральной нервной системы [7]. Гипергонадотропная недостаточность яичников, наблюдаемая у 10,5% женщин с вторичной аменореей, возникает вследствие первичного поражения яичников. В основе патогенеза гипергонадотропной первично-яичниковой недостаточности лежит выраженное снижение или полное отсутствие примордиальных и полостных фолликулов в яичниках, результатом чего является абсолютная эстрогенная недостаточность. Снижение содержания эстрадиола в крови ниже порогового уровня включает механизм отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом и служит непосредственной причиной повышения гонадотропинов в крови. Дефицит эстрогенов снижает тонус эндогенной опиоидной системы, осуществляющей тормозящее влияние на секрецию люлиберина гипоталамусом. Нормогонадотропная недостаточность яичников является самой распространенной причиной нарушений менструального цикла и бесплодия. Эта форма овариальной недостаточности, характеризующаяся неизменным содержанием гонадотропинов в крови, может быть обусловлена самыми разными овариальными и экстрагонадными факторами. Диагностировать уро-

вень нарушений в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе позволяет тест с экзогенным эстрадиолом, с помощью которого можно оценить интактность или повреждение механизмов отрицательной и положительной обратной связи между яичниками и гипофизом [5, 6]. У 65,1% больных развитие нормогонадотропной недостаточности яичников в той или иной степени связано с центральными нарушениями регуляции гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы. К экстрагонадным факторам, наиболее часто приводящим к развитию нормогонадотропной недостаточности яичников, относятся функциональная и органическая гиперпролактинемия, ожирение, дефицит массы тела, синдром поликистозных яичников (СПЯ), надпочечниковая гиперандрогенемия, первичный гипотиреоз, гипоталамические нарушения, связанные с повреждением механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом.

К настоящему времени установлено, что приблизительно у 35% больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников механизм обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе не нарушен [5,6]. Овариальная недостаточность у этих больных, следовательно, связана с первично-яичниковыми факторами. Если при гипергонадотропной аменорее примордиальные и полостные фолликулы, как правило, полностью отсутствуют или число их резко снижено, то у женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников фолликулярный аппарат сохранен и способен поддерживать продукцию эстрадиола на уровне, превышающем пороговый для запуска меха-

низма отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом. Овариальная недостаточность связана с несостоятельностью только доминантного фолликула, уровень секреции эстрадиола которым недостаточен для реализации интактного механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. Целый ряд факторов, вызывающих первичное поражение яичников, может приводить к развитию нормогонадотропной и гипергонадотропной овариальной недостаточности. Сюда относятся ферментативные дефекты стероидогенеза, радиационное облучение, воздействие цитостатических веществ, хромосомные и генные нарушения. К причинам, вызывающим относительно снижение продукции эстрогенов яичниками, относятся инфекции и генитальный эндометриоз. Частой причиной возникновения первично-овариальной недостаточности является аутоиммунный процесс в яичниках.

Аутоиммунный оофорит - один из основных факторов, способствующих возникновению первично-яичниковой недостаточности. Он служит причиной развития гипергонадотропной недостаточности яичников в 43-69% случаев [2,29,43], нормогонадотропной - в 19,2-31,5% [2,8]. Основными методами диагностики заболевания являются гистологический, иммуногистологический (реакция прямой иммунофлюоресценции) и метод выявления циркулирующих антиовариальных антител (реакция непрямой иммунофлюоресценции). В настоящее время в связи с широким внедрением в клиническую практику лапароскопических операций все большее значение для диагностики аутоиммунного оофорита приобретает гистологический метод, с помощью которого выявляется специфический клеточный ответ. Этой патологии яичников свойственны четко определенные многими исследованиями, в том числе на экспериментальных моделях, гистологические изменения.

Для аутоиммунного процесса в яичниках, как и в других органах,

характерна воспалительная инфильтрация ткани, которая представлена лимфоцитами, плазмócитами, реже - эозинофилами [9,41]. Изначально инфильтрация локализуется во внутренней теке растущих фолликулов, по мере прогрессирования заболевания распространяется на клетки гранулезы и постепенно образует плотную воспалительную корону вокруг фолликулов. В ряде случаев дегенеративные изменения гранулезы и теки приводят к фиброзированию ткани, характерному для яичников больных с гипергонадотропной аменореей.

В отдельных работах есть указания на инфильтрацию желтых тел и их кист, атретических фолликулов и фолликулярных кист [9,69], а также на периваскулярную и периневральную воспалительную инфильтрацию [17]. Следует отметить, что при этом инфильтрация примордиальных фолликулов практически отсутствует. Описана лимфоидная инфильтрация стромы яичников [57]. Иммуногистохимическое исследование инфильтратов показывает наличие в них В-, Т-лимфоцитов: супрессоров (Т8+), естественных киллеров (NK), хелперов (Т4+) с преобладанием последних, поликлональных плазмócитов, макрофагов, которые в отличие от лимфоцитов в большей степени представлены в кистозных образованиях, но не в растущих фолликулах. Присутствие Т-клеток в воспалительном инфильтрате указывает на значение клеточного механизма в деструкции ткани при аутоиммунном оофорите.

Методы определения циркулирующих аутоантител в крови больных путем непрямой иммунофлюоресценции и фиксированных непосредственно в тканях пораженного органа известны относительно давно. Несмотря на некоторый субъективизм в оценке интенсивности флюоресценции и связанные с этим различия в частоте выявления аутоиммунных заболеваний в разных исследованиях, значение указанных методов для диагностики трудно переоценить. Наиболее распространен неинвазивный метод непрямой

иммунофлюоресценции, с помощью которого аутоиммунный оофорит диагностируется на основании выявления циркулирующих органоспецифических антител, направленных против клеток гранулезы, стромы, ооцитов, прозрачной зоны [2,40,52,57,67]. Помимо определения антиовариальных антител, дополнительным диагностическим критерием аутоиммунного оофорита может явиться обнаружение аутоантител к стероидпродуцирующим клеткам других эндокринных органов [21] и неорганоспецифических антител - антинуклеарных, антимитохондриальных, против гладкой мускулатуры, против ДНК, ревматоидных факторов [52], подтверждающее роль аутоиммунных механизмов в развитии овариальной патологии у конкретных больных.

В 1989 году появилась первая публикация о применении иммуноферментного метода определения антиовариальных антител [49]. Авторы нашли высокую корреляцию его результатов с иммунофлюоресцентным методом. Эта техника получила дальнейшее развитие в работах других исследователей [4,39,43,75]. Следует отметить, что с помощью иммуноферментного метода Н.Мопсауо с соавторами [49] определила, что среди аутоантител преобладали иммуноглобулины классов М и G, и выделила ряд подклассов последних, продемонстрировав этим поликлональность гуморального иммунного ответа по отношению к яичниковым антигенам. С помощью этой методики им также удалось выделить антитела, которые реагировали как со свободным рецептором к ЛГ, так и с гормонально-рецепторным комплексом. Кроме того, была обнаружена реакция антител с антигеном, представлявшим собой компоненты мембран клеток желтого тела.

В последние годы применяется также метод иммунофильтрации, при помощи которого у 21% больных с преждевременной овариальной недостаточностью были выявлены антитела, направленные против стероидогенного энзима 3-бета-гидроксистероиддегидрогена-

зы [14]. Эти антитела были определены методом иммунофлюоресценции с применением рекомбинантного человеческого энзима.

Небольшое число исследований посвящено методу прямой иммунофлюоресценции в диагностике аутоиммунной овариальной патологии, что связано, вероятно, с труднодоступностью материала для исследования. Ценность этого метода заключается в определении непосредственной локализации иммунных комплексов на структурах органа, что, по мнению D.D. Sedmak [65], параллельно с выявлением циркулирующих аутоантител, делает очевидным цитотоксическое действие их на соответствующие структуры при аутоиммунном оофорите. Так, E.K. Muechler с соавторами [52] показал наиболее частую локализацию антител и комплемента в клетках стромы и в стенках сосудов яичников у больных с гипергонадотропной первично-овариальной недостаточностью. Можно полагать, что в связи с большей доступностью лапароскопической биопсии яичников сегодня эта методика будет применяться все шире.

В настоящее время не существует единой теории патогенеза как аутоиммунного оофорита, так и других аутоиммунных заболеваний. Отмечено частое (до 50%) сочетание аутоиммунного процесса в яичниках с другой аутоиммунной патологией - с недостаточностью коры надпочечников аутоиммунного происхождения, аутоиммунным тиреоидитом, гипопаратиреозом, сахарным диабетом, с системной красной волчанкой, витилиго, ревматоидным артритом, гломерулонефритом, миастенией, пернициозной анемией, а также с тимэктомией в анамнезе. Сочетанное течение аутоиммунных заболеваний указывает на общность механизмов развития различной аутоиммунной патологии.

В последние годы большое число исследований посвящено изучению патогенеза аутоиммунного поражения яичников на экспериментальных моделях. Существует несколько способов индукции аутоиммунного процесса в яични-

ках в экспериментальных условиях: активная иммунизация антигенами яичника или пассивная - иммунной сывороткой, неонатальная тимэктомия, перенос иммунокомпетентных клеток от больного животного здоровому [42, 71].

Было показано, что у больных с преждевременной менопаузой аутоиммунного происхождения увеличиваются субпопуляции CD4- и CD8-клеток при снижении соотношения CD4/CD8. Корреляция выраженности этих изменений с содержанием эстрадиола в крови и восстановление нормального соотношения субпопуляций лимфоцитов в течение года от начала лечения эстрогенами [35] дали основание предположить, что нарушения в системе Т-клеток вторичны и являются следствием гипострогенемии. T. Giglio и соавторы [31] считают, что у женщин с преждевременной менопаузой происходит не относительное, а абсолютное снижение субпопуляции лимфоцитов CD4, играющих ключевую роль в регуляции иммунной системы, и повышение цитотоксических субпопуляций - CD8 и естественных киллеров. В другом исследовании [54] обнаружено снижение активности естественных киллеров при оофорите. В исследовании M. H. Mignot [48] у больных с преждевременной менопаузой происходило увеличение всех субпопуляций Т-лимфоцитов, и особенно хелперов. Содержание супрессоров было сравнимо с показателем в контрольной группе. В.П. Чернышов и соавторы [10] нашли у женщин с бесплодием, обусловленным наличием антител к прозрачной зоне, сниженный уровень Т-клеток, особенно за счет супрессоров. Количество Т-хелперов не менялось, а соотношение хелперы/супрессоры увеличивалось.

Помимо прямого цитотоксического действия на структуры пораженного органа Т-клетки оказывают стимулирующее влияние на продукцию аутоантител В-лимфоцитами [68]. Возможно, аутоиммунные заболевания могут развиваться вследствие непосредственной стимуляции поликлональных В-клеток суперантигена-

ми бактериальной и вирусной природы [11]. В физиологических условиях происходит элиминация аутореактивных В-клеток, при нарушении же этого процесса развивается аутоиммунное заболевание [38], так как иммуноглобулины, в свою очередь, также оказывают цитотоксическое действие на клетки-мишени. Так, еще в 1975 году К.Р. McNatty [46] выявила комплементзависимый статический эффект сыворотки крови больных с преждевременной менопаузой на клетки гранулы в культуре. Иммуноглобулины G, полученные из крови женщин с синдромом преждевременного истощения яичников, в 81% случаев блокируют *in vitro* рост клеток гранулы [72]. Обнаружено увеличение уровня В-клеток у женщин с бесплодием, являющихся носителями аутоантител против прозрачной зоны. В 82,4% случаев это были иммуноглобулины G, в 17,6% - M [10]. Исследование полученной при лапароскопии ткани яичников больных с нормогонадотропной овариальной недостаточностью аутоиммунного происхождения методом прямой иммунофлюоресценции показало, что у большинства больных возрастает концентрация иммуноглобулинов классов M и G - у 69,0 и 41,4% соответственно, тогда как содержание иммуноглобулинов класса A увеличивается лишь в 13,8% случаев. У всех больных отмечено увеличение содержания C3-компонента системы комплемента [8].

Циркулирующие аутоантитела, определяемые у больных с аутоиммунным оофоритом, направлены против клеток гранулы, теки, против отдельных структур стероидпродуцирующих клеток яичников - цитоплазмы, мембраны [49, 72], в том числе против рецепторов к гонадотропинам, против яйцеклетки [29] и непосредственно против гонадотропинов [43]. Некоторые авторы [67] предполагают, что в развитии аутоиммунной овариальной недостаточности играют роль антитела к прозрачной зоне. Ряд исследователей обнаружил у больных с этой патологией аутоантитела к гормонпродуцирующим

клеткам коры надпочечников [77], щитовидной железы [21,66], к ткани плаценты, к клеткам Лейдига [76], неорганоспецифические антитела - антинуклеарные, антимитохондриальные, к ДНК, к гладкой мускулатуре, ревматоидные факторы [47].

Известно, что баланс активности патогенных и регуляторных Т-клеток определяет состояние толерантности к аутоантигенам. Поэтому какими бы разнородными ни были данные о содержании различных клонов иммунокомпетентных клеток у больных с аутоиммунным оофоритом, логичной представляется концепция развития аутоиммунной патологии вследствие увеличения активности цитотоксических аутореактивных клонов и снижения осуществляющих протективную функцию Т-супрессоров [24]. Рядом авторов [20,26,30,42,71] изучались возможные механизмы нарушения баланса этих Т-клеточных субпопуляций. Причину развития аутоиммунного процесса они видят в снижении толерантности к своим тканевым антигенам за счет истощения регуляторных Т-клеток, например вследствие неонатальной тимэктомии, и в активации аутореактивных Т-клеток в результате молекулярной мимикрии. Молекулярная мимикрия происходит на уровне структуры белков, на которые реагируют Т-клетки. Она может быть обусловлена общностью некоторых аминокислотных остатков в структуре овариальных и эндогенных неовариальных, или чужеродных белков, в частности микробных или вирусных, то есть перекрестной реактивностью собственных и чужеродных белков, приводящей к активации патогенных Т-клеток по отношению к антигенам яичников. Белки яичников становятся мишенью аутоагрессии. В присутствии аутореактивных Т-хелперов эндогенные яичниковые антигены стимулируют продукцию антител В-клетками. Основное же событие в инициации аутоиммунного оофорита - индукция сильного персистирующего Т-клеточного ответа против собственных антигенов, в результате которого

происходит деструкция тканей и многократная стимуляция В-клеточного ответа.

Сторонники теории так называемых "забарьерных" тканей считают предпосылкой для развития аутоиммунного процесса относительность иммунологической толерантности в организме, а не нарушение или утрату ее механизмов. Существование "забарьерных" тканей делает возможной неверную оценку органа-мишени как чужеродного с последующей активацией иммунной системы [45].

Известно, что эндокринная и иммунная системы имеют тесную функциональную взаимосвязь, которая может быть проиллюстрирована взаимоотношениями тимозина и люлиберина: тимозин регулирует секрецию люлиберина на гипоталамическом уровне, люлиберин же способствует регенерации тимуса [49]. Иммунорегуляторной способностью обладает пролактин - он стимулирует продукцию антител В-клетками *in vivo* и *in vitro*, влияет на экспрессию генов, ответственных за продукцию факторов роста. Специфические рецепторы к пролактину выявлены на Т-, В-лимфоцитах и моноцитах. Лимфоциты могут продуцировать пролактиноподобные белки, являющиеся аутокринными регуляторами пролиферации лимфоцитов. При системных аутоиммунных заболеваниях повышается уровень этого иммунорегуляторного гормона в крови [32]. Показано, что иммунные клетки имеют рецепторы к ЛГ и люлиберину [16,61], и что люлиберин влияет на синтез интерлейкина-2 в лимфоцитах [19].

Среди гормонов, вырабатываемых периферическими эндокринными железами, отмечаются иммунорегуляторные свойства кортикостероидов и катехоламинов [67], половых стероидов [1,18,27,53,63]. Клетки иммунной системы имеют специфические рецепторы к половым стероидам [50,55], посредством чего стероиды влияют на функцию этих клеток, что показано на примере эффекта эстрогенов и прогестерона на лимфоциты периферической крови. Так, прогестерон об-

ладает иммуносупрессивным действием за счет усиления активности Т-супрессоров. Дефицит прогестерона отрицательно влияет на течение аутоиммунных заболеваний [63]. Эстрогены обладают как стимулирующим, так и подавляющим действием на иммунную систему - они подавляют активность Т-супрессоров, усиливают дифференцировку В-клеток и поликлональную продукцию иммуноглобулинов [27,53,63], но оказывают стимулирующий эффект на активность естественных киллеров и усиливают чувствительность органов-мишеней к их действию [1,18].

Иммунная система, в свою очередь, оказывает влияние на функцию центральных и периферических эндокринных желез с помощью механизма паракриной регуляции. Так, на секрецию гормонов гипоталамусом и гипофизом оказывают влияние локально вырабатываемые клетками иммунной системы цитокины [25]. Основными источниками продукции интерлейкина-1 в ЦНС являются астроциты и клетки микроглии (макрофаги мозга). Этими же клетками, а также нейронами продуцируется фактор некроза опухоли альфа [62]. Обнаружение рецепторов к интерлейкинам-1, 2 и 6 в клетках гипофиза свидетельствует о возможности непосредственного их действия на гипофиз [15,28]. Показано, что интерлейкин-1 способствует снижению продукции люлиберина и, следовательно, ЛГ [58], причем влияние это опосредовано и, возможно, осуществляется через стимуляцию выработки опиоидов, вазопрессина или кортиколиберина [59,60].

Изучение процесса атрезии фолликулов у здоровых женщин показало, что в физиологических условиях он обеспечивается иммунологическими механизмами. Нормальный процесс атрезии фолликулов, протекающий циклически, инициируется интерфероном гамма, который секретируется резидентными макрофагами и клетками гранулезы. Интерферон стимулирует экспрессию клетками гранулезы антигенов гистосовместимости с последующей актива-

цией Т-лимфоцитов, продуцирующих интерлейкин-1 [34]. Он, в свою очередь, активизирует резидентные овариальные макрофаги, которые секретируют цитокины, участвующие в атрезии фолликулов: трансформирующие факторы роста альфа и бета, фактор некроза опухолей альфа, фактор роста фибробластов, интерлейкин-1, интерферон гамма [22, 26, 33, 51]. Перманентное, а не циклическое, как в физиологических условиях, освобождение цитокинов с вовлечением все большего числа фолликулов приводит к формированию овариальной недостаточности [26].

Известно, что чужеродный антиген воспринимается Т-лимфоцитами-хелперами в комплексе с антигенами II класса главного комплекса гистосовместимости [13]. В норме антигены главного комплекса гистосовместимости класса II, или HLA-D, представлены некоторыми макрофагами, В-лимфоцитами, активированными Т-лимфоцитами. При аутоиммунной патологии интерферон гамма, секретируемый активированными Т-лимфоцитами, приводит к эктопической экспрессии антигенов класса II клетками эпителия, которые в норме не являются их носителями. J.A. Hill [34] показал, что при преждевременной менопаузе интерферон гамма вызывает экспрессию этих антигенов не только нормальными "антигенпредставляющими" клетками, но и эпителиальными структурами яичников, а именно клетками гранулезы. Патологическая экспрессия антигенов системы HLA класса II в нелимфоидных клетках идентифицирует их как мишень и делает аутоантигенами, на которые активируются аутореактивные Т-клетки, уничтожающие клетки-мишени, и В-лимфоциты, продуцирующие антитела, и таким образом развивается аутоиммунный процесс. Цитотоксическое действие Т-клеток обеспечивает атрезию фолликулов, находящихся на всех этапах развития. Даже в нормальных "антигенпредставляющих клетках" экспрессия антигенов основного комплекса гистосовместимости

класса II при оофорите патологически усилена: у больных с преждевременной менопаузой по сравнению со здоровыми женщинами увеличено число циркулирующих лимфоцитов с экспрессией антигенов II класса HLA, что говорит о генерализованной активации иммунной системы [31]. G.F. Bottazzo [23], первым предложивший эту теорию развития аутоиммунных эндокринных заболеваний, считает, что активация продукции интерферона гамма Т-лимфоцитами может происходить под действием факторов внешней среды бактериальной и вирусной природы, химических веществ. Y. Tomer [70] индуцировал аутоиммунные заболевания в эксперименте с помощью некоторых вирусов. Развитие патологии он связывает с поликлональной Т-клеточной активацией, индуцирующей экспрессию молекул системы HLA в эпителиальных клетках.

Таким образом, локальная продукция интерферона гамма - главного индуктора антигенов системы HLA класса II - решающий фактор в развитии органоспецифической аутоиммунной патологии. Дискутируется связь аутоиммунного оофорита с экспрессией только определенных антигенов системы HLA, а именно DR3 [73] и HLA DR4 [13]. Установлена повышенная частота встречаемости антигенов системы HLA DRB1*03 и DRB1*08 при гипергонадотропной форме аутоиммунного оофорита [4]. Относительный риск развития заболевания при наличии этих антигенов возрастает в 3,8 и 5,7 раза соответственно. При нормогонадотропной форме аутоиммунного оофорита достоверно повышена частота встречаемости антигенов DRB1*04 и DRB1*07. Наличие этих антигенов в фенотипе увеличивает риск развития заболевания в 2,3 и 3,1 раза соответственно, тогда как антигены DRB1*13 и DRB1*15 оказывают протективное действие.

Роль цитокинов в развитии аутоиммунных заболеваний подтверждается рядом экспериментов. Так, активность аутоиммунного процесса у людей и у экспе-

риментальных животных коррелирует с ростом уровня лимфокинов в периферической крови и локально. Введение интерферона и интерлейкина-2 ускоряет развитие аутоиммунных заболеваний у экспериментальных животных [37, 64], тогда как специфическая блокада лимфокинов обладает протективным действием. Протективным ингибирующим эффектом обладают, например, трансформирующий фактор роста бета и интерлейкин-4 [64].

Рассматривается роль химических, физических и генетических факторов в развитии аутоиммунного оофорита. Так, влияние генетического фактора на возникновение аутоиммунной патологии в отсутствие аномалий Х-хромосомы может заключаться в наследовании недостаточной иммунологической толерантности, что подтверждается на экспериментальных моделях оофорита, развивающегося вследствие тимэктомии: некоторые линии мышей в большей степени подвержены его развитию, другие же резистентны к нему [74]. Результатом генетической предрасположенности может явиться повышенная продукция интерферона гамма [26]. Химические агенты могут генерировать антигенспецифический иммунный ответ, перекрестно реагирующий с собственными тканями, или, связываясь с тканями организма, усиливать их иммуногенность. Нельзя исключить возможность иммуносупрессивного действия таких факторов, как озон и ультрафиолетовые лучи [80].

Следует отметить, что большинство исследований посвящены изучению развития аутоиммунного оофорита у женщин с гипергонадотропной овариальной недостаточностью, при которой аутоиммунный процесс поражает примордиальные и первичные фолликулы. Рядом авторов [2, 8, 17, 69] показано, что аутоиммунный оофорит развивается и у больных с нормогонадотропной овариальной недостаточностью. Гистологическое исследование биоптатов яичников показало, что у этих женщин аутоиммунный процесс в

яичниках поражает полостные фолликулы, практически не затрагивая примордиальные и первичные [8]. Интактность последних объясняет возможность длительного существования аутоиммунного оофорита без повышения уровня гонадотропинов в крови этих больных. Факторы, определяющие преимущественное поражение клеток тех или иных фолликулов в результате аутоиммунного процесса, не совсем ясны и требуют дальнейшего изучения. Возможно, процесс всегда начинается с растущих фолликулов, а затем затрагивает первичные и примордиальные. В этом случае можно говорить о его стадийности. Вероятно, далеко не всегда нормогонадотропная форма овариальной недостаточности яичников аутоиммунного происхождения переходит в гипергонадотропную форму, так как число женщин с нормогонадотропной формой значительно выше по сравнению с гипергонадотропной. Достоверные отличия в частоте встречаемости антигенов системы HLA у больных аутоиммунным оофоритом с неизменным и повышенным уровнем гонадотропинов в крови [4] указывают на существование особой формы заболевания, не сопровождающейся поражением примордиальных фолликулов.

Таким образом, совокупность экспериментальных и клинических данных литературы позволяет считать, что аутоиммунное поражение яичников является частой причиной овариальной недостаточности и бесплодия. Вместе с тем, до настоящего времени аутоиммунный оофорит является почти недодиагностируемой патологией в широкой врачебной практике. Единственным эффективным методом восстановления фертильности при гипергонадотропной форме заболевания является экстракорпоральное оплодотворение с применением донорской яйцеклетки. Индукция овуляции антиэстрогенными препаратами возможна лишь на ранних стадиях заболевания, когда уровень гонадотропинов в крови не выходит за пределы физиологических колебаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абашова Е.И. Наружный генитальный эндометриоз и гормональная недостаточность яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1999. - 22 с.
2. Гзгзян А.М. Роль аутоиммунного оофорита в развитии гипергонадотропной и нормогонадотропной недостаточности яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1995. - 21 с.
3. Ефуни С.С. Этиология и патогенез аутоиммунных заболеваний // Гематология и трансфузиология. - 1993. - Т. 38. - N 4. - С. 32-37.
4. Иоселиани Т.Г. Антигены системы HLA при аутоиммунном оофорите. // Вестник Ассоциации эндокринологов Санкт-Петербурга. - 2000. - N 1 (8). - С. 4.
5. Ниаури Д.А. Патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения нормогонадотропной недостаточности яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - СПб., 1995. - 34 с.
6. Потин В.В., Рулев В.В., Свечникова Ф.А., Сиклицкая Т.Ю., Кбейли Х. Нормогонадотропная первично-яичниковая недостаточность // Пробл. эндокринол. - 1990. - Т. 36. - N 4. - С. 83-87.
7. Сиклицкая Т.Ю. Патогенез, клиника и диагностика гипогонадотропной аменореи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1992. - 25 с.
8. Смагина Е.Е. Роль аутоиммунных процессов в патогенезе нормогонадотропной недостаточности яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1995. - 19 с.
9. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. - СПб., 1994. - 480 с.
10. Чернышов В.П., Галанина И.К., Иванюта Л.И., Вовк И.Б. Две формы антигаметного иммунитета при бесплодии воспалительного генеза и уровень регуляторных Т-лимфоцитов // Акуш. и гинек. - 1988. - N8. - С.34-37.
11. Acha-Orbea H. Bacterial and viral superantigens: roles in autoimmunity? // Ann. Rheum. Dis. - 1993. - Vol. 52 (Suppl. 1). - S. 6-16.
12. Ailamazyan E.K., Potin V.V. A symptom-syndrome-disease principle in diagnosis of hormonal ovarian insufficiency // Third Baltic Conference on obstetrics and gynecology (Tallinn - Tartu, May 9-12 1991). - Tartu, 1991. - P.37.
13. Anasti J.N., Adams S., Kimzey L.M., Defensor R.A., Zachary A.A., Nelson L.M. Karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure: evaluation of association with the class II major histocompatibility complex // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1994. - Vol. 78. - N 3. - P. 722-723.
14. Arif S., Vallian S., Farzaneh F. et al. Identification of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase as a novel target of steroid cell autoantibodies: association of autoantibodies with endocrine autoimmune disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1996, Dec. - Vol. 81. - N 12. - P. 4439-45.
15. Arzt E., Buric R., Stelzer G. et al. Interleukin involvement in anterior pituitary cell growth regulation: effects of IL-2 and IL-6 // Endocrinology. - 1993. - Vol. 132. - P. 459-467.
16. Azad N., Emanuele N.V., Malloran M.M. et al. Presence of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) mRNA in rat spleen lymphocytes // Endocrinology. - 1991. - Vol. 128. - P. 1679-81.
17. Bannatyne P., Russell P., Shearman R.P. Autoimmune oophoritis: a clinicopathologic assessment of 12 cases // Int. J. Gynecol. Pathol. - 1990. - Vol. 9. - N 3. - P. 191-207.
18. Baral E., Nagy E., Berczi I. Modulation of natural killer cell-mediated cytotoxicity by tamoxifen and estradiol // Cancer. - 1995. - Vol. 75. - N 2. - P. 591-599.
19. Batticane N., Morale M.C., Gallo F. et al. Luteinizing hormone-releasing hormone signalling at the lymphocyte involves stimulation of interleukin-2 receptor expression // Endocrinology. - 1991. - Vol. 129. - P. 277-286.
20. Baum M., Butler P., Davies H., Sternberg M.J., Burroughs A.K.

- Autoimmune disease and molecular mimicry: a hypothesis // *Trends Biochem. Sci.* - 1993. - Vol. 18. - N 4. - P. 140-144.
21. Belvisi L., Bombelli F., Sironi L., Doldi N. Organ-specific autoimmunity in patients with premature ovarian failure // *J. Endocrinol. Invest.* - 1993, Dec. - Vol. 16. - N 11. - P. 889-892.
22. Best C.L., McKinney D., Hill J.A. Immunohistochemical localization of interferon gamma and activated T-lymphocytes in the normal human ovary // 51th annual meeting of the American Society for reproductive medicine. - Seattle, 1995. - S. 83.
23. Bottazzo G.F., Pujol-Borrell R., Hanafusa T., Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity // *Lancet.* - 1983. - N 2. - P. 1115-1118.
24. Carnaud C., Bach J.F. Cellular basis of T-cell autoreactivity in autoimmune diseases // *Immunol. Res.* - 1993. - Vol. 12. - N 2. - P. 131-148.
25. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 332. - P. 1351-60.
26. Coulam C.B., Tung K.S.K. Autoimmune basis of premature ovarian failure // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* - 1994. - Vol. 14. - N 4. - P. 739-752.
27. Cuchakovich M., Gatica H., Tchernitchin A.N. Role of sex hormones in autoimmune diseases // *Rev. Med. Chir.* - 1993. - Vol. 121. - N 9. - P. 1045-1052.
28. Cunningham E.T., De Souza E.B. Interleukin-1 receptors in the brain and endocrine tissues // *Immunol. Today.* - 1993. - Vol. 14. - P. 171-181.
29. Damewood M.D., Zacur H.A., Hoffman G.J., Rock J.A. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure // *Obstet. Gynecol.* - 1986. - Vol. 68. - N 6. - P. 850-854.
30. Garza K.M., Tung K.S. Frequency of molecular mimicry among T-cell peptides as the basis for autoimmune disease and autoantibody induction // *J. Immunol.* - 1995. - Vol. 155. - N 11. - P. 5444-5448.
31. Giglio T., Imro M.A., Filaci G., Scudeletti M. et al. Immune cell circulating subsets are affected by gonadal function // *Life-Sci.* - 1994. - Vol. 54. - N 18. - P. 1305-1312.
32. Gutierrez M.A., Anaya J.M., Cabrera G.E., Vindrola O., Espinoza L.R. [Prolactin, a link between the neuroendocrine and immune systems. Role in the pathogenesis of rheumatic diseases]. A prolactin, un lieu entre le systeme neuro-endocrinien et le systeme immunitaire. Role dans la pathogenie des maladies rheumatismales // *Rev. Rhum. ed. Fr.* - 1994. - Vol. 61. - N 4. - P. 278-285.
33. Harlow C.R., Cahill D.J., Maile L.A., Wardle P.G., Hull M.G. Time-dependent effects of transforming growth factor on aromatase activity in human granulosa cells // *Hum. Reprod.* - 1995. - Vol. 10. - N 10. - P. 2554-2559.
34. Hill J.A., Welch W.R., Faris H.M., Anderson D.J. Induction of class II major histocompatibility complex antigen expression in human granulosa cells by interferon gamma: a potential mechanism contributing to autoimmune ovarian failure // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1990. - Vol. 162. - N 2. - P. 534-540.
35. Ho P.C., Tang G.W., Lawton J.W. Lymphocyte subsets and serum immunoglobulins in patients with premature ovarian failure before and after oestrogen replacement // *Hum. Reprod.* - 1993. - Vol. 8. - N 5. - P. 744-746.
36. Hoek A., Van Kasteren Y.M., de Haan-Meulmann M., Schoemaker J., Drexhage H.A. Defects in monocyte polarization and dendritic cell clustering capability in patients with premature ovarian failure (POF) // 8th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. - The Hague, 1992. - P. 74.
37. Hughes C., Wolos J.A., Giannini E.H., Hirsch R. Induction of T-helper cell hyporesponsiveness in an experimental model of autoimmunity by using nonmitogenic anti-CD3 monoclonal antibody // *J. Immunol.* - 1994. - Vol. 153. - N 7. - P. 3319-3325.
38. Isubata T., Murakami M., Honjo T. Antigen-receptor cross-linking induces peritoneal B-cell apoptosis in normal but not autoimmunity-prone mice // *Curr. Biol.* - 1994. - Vol. 4. - N 1. - P. 8 - 17.
39. Kim J.G., Anderson B.E., Rebar R.W., LaBarbera A.R. A biotin-streptavidin enzyme immunoassay for detection of antibodies to porcine granulosa cell antigens // *J. Immunoassay.* - 1991. - Vol. 12. - N 4. - P. 447-464.
40. Kirsop R., Brock C.R., Robinson B.G., Baber R.J., Wells J.V., Saunders D.M. Detection of anti-ovarian antibodies by indirect immunofluorescence in patients with premature ovarian failure // *Reprod. Fertil. Dev.* - 1991. - Vol. 3. - N 5. - P. 537-541.
41. Lewis J. Eosinophilic perifolliculitis: a variant of autoimmune oophoritis? // *Int. J. Gynecol. Pathol.* - 1993. - Vol. 12. - N 4. - P. 360-364.
42. Lou Y.H., McElveen M.F., Garza K.M., Tung K.S. Rapid induction of autoantibodies by endogenous ovarian antigens and activated T-cells: implication in autoimmune disease pathogenesis and B-cell tolerance // *J. Immunol.* - 1996, May. - Vol. 156. - N 9. - P. 3535-40.
43. Luborsky J.L., Visintin I., Boyers S., Asari T., Caldwell B., DeCherney A. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1990. - Vol. 70. - P. 69 - 75.
44. Luo A.M., Garza K.M., Hunt D., Tung K.S. Antigen mimicry in autoimmune disease sharing of amino acid residues critical for pathogenic T-cell activation // *J. Clin. Invest.* - 1993. - Vol. 92. - N 5. - P. 2117-2123.
45. Marrack P., McCormack J., Callahan J., Ignatowicz L., Kappler J. T-cell tolerance: Giles F. Filley Lecture // *Chest.* - 1993, Feb. - Vol. 103. - N 2 (Suppl.). - P. 76s-78s.
46. McNatty K.P., Short R.V., Barnes E.W., Irvine W.J. The cytotoxic effect of serum from patients with Addison's disease and autoimmune ovarian failure on human granulosa cells in culture // *Clin. Exp. Immunol.* - 1975. - Vol. 22. - P. 378-384.
47. Mignot M.H., Drexhage H.A., Kleingeld M., Van de Plassche-Boers E.M., Rao B.R., Schoemaker J. Premature ovarian failure. In: Considerations of cellular immunity defects // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 1989, Jan. - Vol. 30. - N 1. - P. 67-72.

48. Mignot M.H., Schoemaker J., Kleingeld M., Rao B.R., Drexhage H.A. Premature ovarian failure. In: The association with autoimmunity // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 1989, Jan. - Vol. 30. - N 1. - P.59-66.
49. Moncayo R., Moncayo H.E. Autoimmune endocrinopathies 4. The association of antibodies directed against ovarian antigens in human disease: a clinical review // *J. Int. Med.* - 1993. - Vol. 234. - P. 371-378.
50. Monterroso V.H., Hansen P.J. Regulation of bovine and ovine lymphocyte proliferation by progesterone: modulation by steroid receptor antagonists and physiological status // *Acta Endocrinol.* - 1993. - Vol. 129. - P. 532-5.
51. Mori T. Immuno-endocrinology of cyclic ovarian function // *Am. J.Reprod. Immunol.* - 1990. - Vol. 23. - P. 80-89.
52. Muechler E.K., Huang K.E., Schenk E. Autoimmunity in premature ovarian failure // *Int. J. Fertil.* - 1991. - Vol. 36. - N 2. - P. 99-103.
53. Nilsson N., Carlsten H. Estrogen induces suppression of natural killer cell cytotoxicity and augmentation of polyclonal B-cell activation // *Cell. Immunol.* - 1994. - Vol. 158. - N 1. - P. 131-139.
54. Pekonen F., Sieberg R., Makinen T., Mettinen A., Yli-Korkkala O. Immunological disturbances in patients with premature ovarian failure // *Clin. Endocrinol.* - 1986. - Vol. 25. - N 1. - P. 1-6.
55. Polan M.L., Loukides J., Nelson P. et al. Progesterone and estradiol modulate interleukin-1 beta messenger ribonucleic acid levels in cultured human peripheral monocytes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1989. - Vol. 69. - P. 1200-6.
56. Rabinow S.L., Ravinkar V.A., Dib S.A., George K.L., Dluhy R.G. Premature menopause: monoclonal antibody defined T-lymphocyte abnormalities and anti-ovarian antibodies // *Fertil. Steril.* - 1989. - Vol. 51. - P. 450-454.
57. Raj S., Nair S., Mastorakos G., Nelson L.M. Anamnestic development of lymphocytic infiltration in murine experimental autoimmune oophoritis is primarily localized in the stroma and theca // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1995. - Vol. 34. - N 2. - P. 125-131.
58. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 329. - P. 246-53.
59. Richards J.S. Gonadotropin-regulated gene expression in the ovary. In: The Ovary. - 1993. - P. 93-112. Adashi E.Y. and Leung P.C.K. (eds.), Raven Press, New York.
60. Rivier C., Vale W. Cytokines act within the brain to inhibit luteinizing hormone secretion and ovulation in the rat // *Endocrinology.* - 1990. - Vol. 127. - P. 849-856.
61. Rouabhia M., Chakir J., Deschaux P. Interaction between the immune and endocrine systems: immunomodulatory effects of luteinizing hormone // *Prog. Neuroendocrine Immunol.* - 1991. - Vol. 4. - P. 86-91.
62. Sabire D., Hery C., Peudener S., Tardieu M. Adhesion proteins on human microglial cells and modulation of their expression IL1 alpha and TNF alpha // *Res. Virol.* - 1993. - Vol. 144. - P. 47-52.
63. Savastano S., Tommaselli A.P., Valentino R., Ghiggi M.R., Rossi R., Lombardi G., Bottazzo G.F. The ovary and the immune function: our experience // *Acta Neurol. (Napoli).* - 1991. - Vol. 13. - N 5. - P. 442-447.
64. Schattner A. Lymphokines in autoimmunity - a critical review // *Clin. Immunol. Immunopathol.* - 1994. - Vol. 70. - N3. - P. 177-189.
65. Sedmak D.D., Hart W.R., Tubbs R.R. Autoimmune oophoritis: A histopathologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate // *Int. J. Gynecol. Pathol.* - 1987. - Vol. 6. - N 1. - P. 73-81.
66. Shah A., Mithal A., Bhatia E., Godbole M.M. Extraovarian endocrine abnormalities in North Indian women with premature ovarian failure // *Natl. Med. J. India.* - 1995. - Vol. 8. - N 1. - P. 9-12.
67. Smith T., Cuzner M.L. Neuroendocrine-immune interactions in homeostasis and autoimmunity // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* - 1994. - Vol. 20. - N 5. - P. 413-422.
68. Sobel E.S., Cohen P.L., Eisenberg R.A. Lpr cells are necessary for autoantibody production in Lpr mice // *J. Immunol.* - 1993. - Vol. 150. - N 9. - P. 4160-4167.
69. Suh Y.L. Autoimmune oophoritis - a case report // *J. Korean Med. Sci.* - 1992, Sep. - Vol. 7. - N 3. - P. 284-290.
70. Tomer Y., Davies T.F. Infections and autoimmune endocrine disease // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* - 1995. - Vol. 9. - N 1. - P. 47-70.
71. Tung K.S. Mechanism of self-tolerance and events leading to autoimmune disease and autoantibody response // *Clin. Immunol. Immunopathol.* - 1994. - Vol. 73. - N 3. - P. 275-282.
72. Van Weissenbruch M.M., Hoek A., van Vliet-Bleeker J., Schoemaker J., Drexhage H. Evidence for existence of immunoglobulins that block ovarian granulosa cell growth in vitro. A putative role in resistant ovary syndrome? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1991, Aug. - Vol. 73. - N 2. - P. 360-367.
73. Walfish P.G., Gottesman I.S., Shewchuk A.B., Bain J. et al. Association of premature ovarian failure with HLA antigens // *Tissue Antigens.* - 1983. - Vol. 21. - P. 168-169.
74. Wardell B.B., Michael S.D., Tung K.S., Todd J.A. et al. Add. 1. The immunoregulatory locus controlling abrogation of tolerance in neonatal thymectomy-induced autoimmune ovarian dysgenesis, maps to mouse chromosome 16 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* - 1995. - Vol. 92. - N 11. - P. 4758-4762.
75. Wheatcroft N.J., Toogood A.A., Li T.C., Cooke J.D., Weetman A.P. Detection of antibodies to ovarian antigens in women with premature ovarian failure // *Clin. Exp. Immunol.* - 1994. - Vol. 96. - N 1. - P. 122-128.
76. Winqvist O., Gebre-Medhin G., Gustafsson J., Ritzen E.M. et al. Identification of the main gonadal autoantigens in patients with adrenal insufficiency and associated ovarian failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1995. - Vol. 80. - N 5. - P. 1717-1723.
77. Wolfe C.D.A., Stirling R.W. Premature menopause associated with autoimmune oophoritis. Case report // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* - 1988. - Vol. 95. - N 6. - P. 630-632.
78. Yoshida S., Gershwin M.E. Autoimmunity and selected environmental factors of disease induction // *Semin. Arthritis Rheum.* - 1993. - Vol. 22. - N6. - P.399-419.