

logical conditions has being carried and conditions, which might occur during pregnancy, are not an exception. Macrophages that are present at all the stages of normal gestation play an important role in the implantation, placentation and the progression of pregnancy. Scrutinizing study of the functioning macrophages and their polarization can contribute in prognosis of pregnancy outcomes. Macrophage polarization is induced by various signals and produces various cytokines, which, in turn, participate in the formation of pathological pregnancy, and, namely, IUGR. Cytokine transforming growth factor beta (TGF -  $\beta$ ), which participates in the formation of pathological pregnancy, is little known and considered as the most enigmatic. Soluble endoglin (s-Eng) plays an important role in the development of endothelial dysfunction and in the pathogenesis of placental insufficiency, as well as in the IUGR development. Therefore, further detailed study of immunological aspects in the delayed foetal growth provides the possibility to predict and diagnose this of this pathology of pregnancy and therefore is of significant therapeutic value.

УДК 616.89–058

*Гусейнова З. С.*

## **НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПАТОЛОГИЯХ МАТКИ**

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

*Доброкачественные патологии эндо- и миометрия матки у женщин репродуктивного периода относятся к числу наиболее распространённых патологических процессов в гинекологической практике. Нарушение репродуктивной функции при доброкачественных патологиях матки (гиперплазия эндометрия, миома и аденомиоз), несмотря на длительную историю изучения, продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что доброкачественные патологии матки являются причиной нарушения репродуктивной функции у женщин. Установленные патогенетические особенности свидетельствуют о необходимости более углубленного изучения данной проблемы для разработки эффективного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.*

Ключевые слова: нарушения репродуктивной функции, доброкачественные патологии матки, аденомиоз, миома, гиперплазия эндометрия.

*Данная работа является фрагментом выполняемой докторской диссертации по медицине «Клинико-патогенетические особенности нарушения репродуктивной функции при доброкачественных патологиях матки».*

### **Введение**

У женщин репродуктивного возраста, с нарушением фертильности, маточный фактор составляет 24-62% [3,36]. Среди маточных факторов важное значение в нарушении репродуктивной функции имеют гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, аденомиоз [2,6,25,33,38,39].

Миома матки (ММ), гиперплазия эндометрия (ГЭ) и аденомиоз (АМ) представляют собой актуальную медико-социальную проблему в виду неуклонного роста заболеваемости, в совокупности конкурируя за первое место в структуре гинекологической патологии с воспалительными процессами гениталий [4,16,22,30].

Многие авторы обращали внимание на сходство факторов риска, патогенеза, подходов к терапии ММ, АМ и ГЭ [3,5,9,29,37]. Однако данные исследования затрагивают лишь один из нескольких возможных механизмов развития и лечения доброкачественной патологии матки. Преобладание пролиферации над апоптозом, усиленный неангиогенез в патологическом субстрате на фоне измененного рецепторного статуса ткани являются общей особенностью патогенеза миомы матки, эндометриоза и гиперплазии эндометрия [1,4,19,20,23,26]. До сих

пор носит дискуссионный характер попытка объединить указанные нозологии в группу доброкачественных гиперпластических заболеваний матки. Особое место в проблеме занимают вопросы качественной диагностики и разработки тактики ведения больных с доброкачественной патологией матки в репродуктивном возрасте.

*Миома матки и нарушения репродуктивной функции*

Миома матки относится к наиболее часто встречающейся доброкачественной опухоли половых органов женщины и занимает значительное место среди причин нарушения репродуктивной функции. Отмечается заметный рост частоты заболевания миомой матки, особенно среди женщин репродуктивного возраста [2,14,16,34]. Считают, что миому матки диагностируют у 30-35% женщин репродуктивного возраста [9,17,33,38]. Учитывая то, что в современных условиях женщины зачастую реализуют репродуктивную функцию после 30 лет, актуальны вопросы восстановления фертильности и профилактики рецидивирования миомы матки.

В структуре гинекологических заболеваний миома матки занимает одно из первых мест. Частота ее, по данным разных авторов, колеблется от 24 до 50% [3,7,34]. Самым печальным последствием этого заболевания у женщин ре-

продуктивного возраста является бесплодие. Бесплодие как первичное, так и вторичное - нередкое явление при данном заболевании. По данным авторов первичное бесплодие встречается у 18-24% пациенток, а вторичное - более чем в 25% случаев [2,15,16,19].

Изучению состояния репродуктивного здоровья больных с миомой матки посвящено большое количество исследований [9,14,17,38]. При этом роль миомы матки в развитии нарушения репродуктивной функции до сих пор не определена, так как известны многочисленные случаи беременности с благополучным исходом при множественной миоме.

Основными факторами нарушения репродуктивной функции при миоме матки считают гормональные изменения, возникающие в организме женщины вследствие изменений в различных отделах единой функциональной системы гипоталамус- гипофиз- яичники-матка. Показано что, у 56-60% больных с миомой матки выявляются ановуляторные циклы с различной степенью эстрогенной насыщенности или двухфазные менструальные циклы с недостаточностью лютеиновой фазы [10,14,31,40,42].

Надо отметить что, определенную роль в развитии бесплодия при миоме матки играют механические факторы. По мнению некоторых исследователей, высокая частота аномальной перистальтики матки в середине лютеиновой фазы может быть из причин бесплодия, связанной с миомой матки интрамурального типа [9,16,28,41].

По мнению авторов, миома матки может быть причиной бесплодия, когда узел располагается в области трубного угла, сдавливает интерстициальную часть трубы и нарушает ее проходимость. Предполагается, что при этом затрудняется продвижение в полости матки сперматозоидов, а после оплодотворения — поступление эмбриона через маточные трубы в полость матки, также нарушается процесс имплантации у больных миомой матки. Кроме того, нарушения рецепторного аппарата, возникающие у больных с миомой матки, могут препятствовать адекватной подготовке эндометрия к реализации генеративной функции [9,16,28,40,42].

Были предложены различные теории, чтобы объяснить механизм влияния миомы матки на процесс имплантации эмбриона. Согласно одной из них, нарушение экспрессии ангиогенных факторов при наличии миомы матки может влиять на низкий уровень имплантации эмбрионов. Некоторые авторы рассматривают в качестве возможной причины нарушения имплантации и раннего развития эмбриона у больных с миомой матки изменение содержания в эндометрии вазоактивных веществ, а также нарушение экспрессии в опухолевой ткани генов, участвующих в этих процессах (инсулиноподобного фактора роста; фактора, регулирующего синтез ретиноидов и др.) [23,25,35].

Аналогичным образом изменения в эндометрии, опосредованные воспалением и влиянием факторов, участвующих в процессе фиброза, также могут оказывать негативное воздействие на процесс имплантации эмбриона. Кроме того, миома матки может повлиять на экспрессию эндометриальных генов (например, НОХА 10), нарушая окно имплантации [2,25,41,42].

В ряде исследований показано, что у больных с миомой матки меняется васкуляризация миометрия и эндометрия. Выявлено, что при данном заболевании происходит изменение активности ангиогенеза и нарушение микроциркуляции в интактном миометрии, что сопровождается снижением резистентности кровотока в артериях миометрия и маточных артериях [11,32].

Таким образом, на снижение репродуктивной функции у больных с миомой матки могут влиять самые разнообразные факторы. При этом в большинстве случаев наблюдается их сочетание [1,3,5,23]. Несмотря на существование множества способов лечения пациенток с миомой матки и нарушением репродуктивной функции, эффективность этих методов до сих пор остается предметом дискуссий.

Многие специалисты признают, что интрамуральное расположение миоматозных узлов способствует снижению фертильности, но результаты оперативного лечения при этом являются неоднозначными [29,34]. Поэтому необходимо проведение рандомизированных исследований, чтобы оценить эффективность миомектомии у пациенток с нарушением репродуктивной функции, сосредоточив внимание на локализацию, размеры, количество миоматозных узлов, близость этих узлов к эндометрию и характер их кровоснабжения.

#### *Миома матки и беременность*

Частота сочетаний миомы с беременностью среди всех беременных женщин достигает 2-5% [3,7,17,41]. При этом течение беременности, акушерская тактика, а также методы родоразрешения имеют свои особенности. К особенностям течения беременности при ее сочетании с миомой матки относятся угроза прерывания в различные сроки гестации, фетоплацентарная недостаточность (ФПН) и синдром задержки роста плода (СЗРП), быстрый рост опухоли, нарушение питания и некроз миоматозного узла, отслойка плаценты, неправильные положения и предлежания плода [15,17,34,38]. У беременных с миомой матки роды также протекают с осложнениями (несвоевременное излитие вод, аномалии сократительной деятельности матки, дистресс плода, плотное приращение плаценты, гипотонические кровотечения, субинволюция матки в послеродовом периоде и др.) [15,17]. Причиной нарушения имплантации и дальнейшего развития беременности может быть миома матки при субмукозной локализации. Однако межмышечная и субсерозная миомы обычно не

препятствуют наступлению беременности. Осложненное течение беременности и родов требует строго дифференцированного подхода к ведению беременных с миомой матки и определяет индивидуальную акушерскую тактику в каждом конкретном случае. Прежде всего, это касается решения вопросов о необходимости, возможности и условиях миомэктомии во время гестации. В большинстве случаев (75-80%), ведение беременности при миоме матки не отличается от такового у здоровых женщин [7,9,14]. Из осложнений чаще наблюдается преждевременное прерывание беременности (выкидыши, преждевременные роды). Иногда в миоме в период беременности развиваются дегенеративные изменения, которые требуют оперативного вмешательства.

#### *Аденомиоз и нарушения репродуктивной функции*

Одной из актуальных проблем современной гинекологии является аденомиоз матки, который проявляется в репродуктивном возрасте, встречаясь по данным литературы от 5% до 70% [4,13,21,40]. Актуальность изучения механизмов развития аденомиоза определяется не только высокой частотой встречаемости этого заболевания в популяции, но и его ассоциацией с бесплодием, а так же нарушением качества жизни женщины [19,25,36,37]. Провоцирующими факторами в развитии аденомиоза считают различные внутриматочные вмешательства (многократные выскабливания, ручное обследование полости матки и др.), которые приводят к разрушению гистологического барьера между базальным слоем эндометрия и миометрием [26,27,28].

Проблема нарушения фертильности при аденомиозе продолжает оставаться предметом дискуссий и сегодня все чаще болеют женщины молодого возраста, страдающие бесплодием, заинтересованные и в менструальной, и в генеративной функции [3,4,32,35,36]. Частота аденомиоза среди бесплодных пациенток составляет 15-45% случаев. Однако истинная частота распространения аденомиоза среди пациенток с бесплодием не известна. Течение аденомиоза может быть бессимптомным и он может быть обнаружен случайно, по данным УЗИ или в биопсийном материале [18,19,21,27,31,37]. Причиной невозможности зачатия является наличие спаечного процесса в области маточных труб, выраженное воспаление миометрия, нарушенная его структура, что препятствует имплантации яйцеклетки. Сопутствующий гипертонус матки повышает риск самопроизвольного прерывания беременности даже в случае успешного зачатия. Новые методы визуализации (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) позволяют диагностировать аденомиоз на ранних стадиях, что дает возможность проведения индивидуализированной своевременной коррекции репродук-

тивной функции. При аденомиозе, диагностика с помощью МРТ определяет наличие патологических включений, локализованных в стенке матки. В ряду сомнительных случаев для дифференциальной диагностики назначается компьютерная томография.

У больных с аденомиозом и бесплодием часто встречается патология эндометрия, которая является причиной нарушения фертильности [4,8,18,13,25,40]. Учитывая преобладание в структуре аденомиоза диффузной формы, возникает потребность в дифференциальной диагностике данного заболевания с другими диффузными процессами в миометрии. У больных аденомиозом с нарушением фертильности имеются морфологические признаки аномально высокого пролиферативного потенциала базального слоя или стромы эндометрия [18,19,24,35]. Нередкой сопутствующей патологией являются функциональные дефекты матки, аномальные уровни свободных радикалов, что приводит к нарушению баланса между активными формами кислорода и антиоксидантами [3,18,23,26]. Свободные радикалы также принимают участие в деятельности некоторых ферментов, например, рибонуклеозид дифосфат редуктазы, цитохром P-450 и простагландин синтазы. Оплодотворенная яйцеклетка находится под негативным влиянием окислительного стресса, что так же препятствует развитию эмбриона и беременности. При наличии аномальных уровней свободных радикалов эмбрион может быть атакован активированными макрофагами и Т-клетками, или подвергаться воздействию избытка оксида азота, что может привести к выкидышу на ранних сроках [18,21,23,36]. Полученные результаты свидетельствуют о гормональном влиянии на железы эндометрии при аденомиозе и возникновении воспалительной реакции, вызванной цитокинами, простагландинами и другими факторами, влияющими на пролиферацию гладких мышц матки, приводящих к изменению сокращений матки, которые влияют на способность к имплантации [4,8,19,20,24,28,40].

Приводятся данные об отсутствии экспрессии некоторых «маркеров имплантации», влияющие на изменение генов, которые необходимы для развития зародыша [3,13,25,36]. У женщин с аденомиозом выражение гена Noxa10 является частью транскрипционного фактора, который необходим для поддержания жизнеспособности эмбрионов в предимплантационный период. Снижение выражения гена Noxa10 на секреторную фазу цикла связывают со снижением уровня имплантации.

Механизм тканевой травматизации и восстановления ассоциируется со специфическим физиологическим процессом, запускающим продукцию интерлейкинов, в том числе и интерлейкина-6, приводя к развитию диффузного или местного аденомиоза различной степени

[8,13,26,27]. В огромном количестве находятся субстанции, контролирующие пролиферацию в эндометрии, апоптоз и влияющие на процессы инвазии при аденомиозе. У женщин с аденомиозом наблюдается увеличение активности фактора роста эндотелия сосудов, плотности капилляров, аномалии в секреции интерлейкинов IL-6, IL-8, IL-10 в эутопическом и эктопическом эндометрии, свидетельствующие о наличии воспалительной реакции, негативно влияющей на имплантацию [20,21,23,26].

Данные показывают, что причиной нарушения имплантационного потенциала эндометрия может быть задержка развития каскада морфологических и функциональных изменений в эндометрии, опоздание возникновения экспрессии рецепторов эстрогенов в периимплантационный период, нарушение регуляции процессов апоптоза и пролиферации эндометрия в средней лютеиновой фазе, отсутствие экспрессии молекул-маркеров имплантации, необходимых для успешного взаимодействия между эмбрионом и эндометрием [8,19,28,31,32,35]. Таким образом, нарушение рецептивности эндометрия, воспалительная реакция в нем и нарушение механизмов его пролиферации и апоптоза, функциональные аномалии матки, которые влияют на внутриматочный транспорт сперматозоидов, окислительный стресс, генетические аномалии, нарушающие механизмы формирования «имплантационного окна», являются основными факторами нарушения фертильности при аденомиозе [4,24,27,37,40]. В развитии бесплодия у пациенток с аденомиозом, изучение частоты и роли указанных факторов и поиск путей улучшения условий имплантации у таких больных определяет актуальность для продолжения научных исследований в этом направлении.

Вопрос о методах лечения больных с аденомиозом остается нерешенным, так как заболевание редко возникает в изолированной форме и чаще в сочетании с миомой матки, гиперпластическими процессами эндометрия [1,3,5,23,35]. Доказано, что именно на ранних стадиях медикаментозная терапия наиболее эффективна, потому что отсрочка диагностики и лечения приводит к увеличению времени терапии болевого синдрома и часто сопровождающего его бесплодия [21,37]. Частота рецидивов, запущенных форм заболевания, использования хирургических методов, несмотря на прогресс в диагностике и лечении аденомиоза, остается высокой. Ультразвуковое исследование является основным инструментальным методом диагностики аденомиоза. Однако золотым стандартом из визуализационных методов остается магнитно-резонансная томография и гистероскопия [19,27,28,31]. Нужно отметить, что подготовка к проведению ЭКО не включает лечение аденомиоза, осложняющего бесплодие, на прегравидарном этапе. В связи с этим актуальность проблемы преодоления бесплодия

при аденомиозе за счет дифференцированного подхода к лечебной тактике, а также снижения числа осложнений во время беременности и родов в настоящее время не вызывает сомнений.

Принимая во внимание вышеуказанное, научный и практический интерес представляет дальнейшее изучение вопросов возникновения аденомиоза. Совершенствование алгоритмов обследования и разработка современных критериев оценки эффективности проводимой терапии, направленной на восстановление репродуктивной функции у данного контингента пациенток, является актуальной задачей сегодняшнего дня.

#### *Гиперплазия эндометрия и нарушения репродуктивной функции*

Гиперплазия эндометрия относится к мультифакторным заболеваниям, развивающимся в результате комплексного действия генов, гормонов, факторов роста, цитокинов на фоне воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды [1,6,10,12,31]. По данным некоторых авторов, гиперплазией эндометрия страдают до 50% женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста [10,22,30]. Но и раннее формирование гиперплазии эндометрия является важным фактором нарушения репродуктивной функции. В течение многих лет патологические пролиферативные изменения эндометрия являются одной из наиболее актуальных проблем гинекологии. Это обусловлено ростом заболеваемости гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ), в том числе у женщин репродуктивного возраста и возможностью возникновения аномальных маточных кровотечений – наиболее характерного симптома ГПЭ, развития анемии, нарушений репродуктивных функций, нарушения оварияльно-менструального цикла [3,6,8,12,35].

Гиперплазия эндометрия - это патологический процесс, в результате которого разрастается слизистая ткань матки и происходит сбой в работе репродуктивной системы. Вследствие этого патологического процесса существенно снижается фертильность и выявляется более чем у 50% женщин фертильного возраста. Выявлено что, у 38,6 % женщин отмечается бесплодие, а у 11,9 % - привычное невынашивание беременности [8,10,12,35,39].

Как известно, гиперпластические процессы эндометрия являются следствием нарушения гормонального баланса в результате нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, что приводит к нарушению фолликуло- и стероидогенеза в яичниках [3,6,10,11,39]. При этом наблюдаются относительная или абсолютная гиперэстрогения и дефицит прогестерона, который не обеспечивает нормальную секреторную трансформацию гиперплазированного эндометрия, возникшего вследствие монотонного воздействия на него эстрогенов.

Активность пролиферативных изменений в

эндометрии различна и существует покоящаяся, умеренно-активная и активная формы гиперплазии, которые отличаются характером, степенью выраженности и длительностью патологических изменений слизистой матки [22,30]. Одним из самых страшных последствий при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте является бесплодие.

Нужно отметить, что в последние годы все больше внимания уделяется состоянию специфических белков-рецепторов в органах-мишенях, чувствительных к определенным стероидам, посредством взаимодействия которых и обеспечивается реализация биологического эффекта стероидных гормонов в тканях-мишенях, в частности в эндометрии [1,8,10,39]. Реализация гормонального эффекта в эндометрии зависит как от концентрации соответствующего стероида в крови, так и от содержания стероидов других классов и начинается с образования комплекса гормона со специфическим рецептором. В зависимости от вида патологии эндометрия, частота выявления рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также их концентрация варьируют и уменьшаются по мере прогрессирования пролиферативных процессов эндометрия [6,30]. Таким образом, ановуляция и дефицит прогестерона, нарушение процессов пролиферации и подавление процессов апоптоза, нарушение рецепторного аппарата эндометрия могут быть основными причинами развития нарушения репродуктивной функции при гиперплазии эндометрия.

Принимая во внимание этиологию и патогенез развития рассматриваемого патологического состояния, становится понятным, что гиперплазия эндометрия и беременность практически несовместимы [3,6,23,35]. Доказано, что бесплодие связано не только с тем, что измененная слизистая оболочка не позволяет имплантироваться плодному яйцу, а так же с преимущественным гормональным характером, вызвавшим эти патологические изменения. Но на этапе подготовки к беременности предварительное проведение курса необходимого лечения чаще всего способствует зачатию и успешному разрешению беременности. В некоторых случаях, имплантация оплодотворенной яйцеклетки возможна на относительно здоровом участке слизистой оболочки матки, если имеется умеренная гиперплазия. Однако это обычно приводит к самопроизвольному прерыванию беременности или к нарушениям развития плода [8,22].

Таким образом, адекватная патогенетически обоснованная терапия ГЭ приводит к нормализации менструальной функции и стабильному функционированию репродуктивной системы [1,3,5,6,12]. Качеством первоначального обследования и лечения в значительной мере определяется прогноз заболевания. При выявлении ГЭ важно оценить состояние всех отделов репродуктивной системы и провести тщательный

ультразвуковой контроль; не менее важна патогенетическая направленность последующего лечения. Контроль эффективности лечения проводится после его окончания. Метод контроля зависит от исходного морфологического диагноза. При сложной гиперплазии эндометрия без атипии через 3 недели от начала первого менструальноподобного кровотечения рекомендуется диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Простая гиперплазия без атипии не требует морфологического контроля. Вполне достаточно клинического наблюдения, которое включает оценку ритма менструаций и ультразвуковое исследование. Большим гиперпластическими процессами эндометрия возможно избежать оперативного вмешательства при правильном выборе гормональной терапии. Одним из методов лечения гиперплазии эндометрия являются комбинированные оральные контрацептивы, который при правильном подборе лекарственного средства, обеспечивает контроль состояния эндометрия, хорошую переносимость и долговременный протективный эффект.

### Заключение

Миома матки, аденомиоз и гиперплазия эндометрия являются взаимосвязанными и взаимосвязанными патологическими процессами, это также доказывает частое их сочетание и общность механизмов развития. Появление пролиферативных изменений в матке обусловлено воздействием сходных по направленности, но различающихся по способу реализации патологических процессов. Несмотря на важность и большое практическое значение данного вопроса, отсутствует достаточное количество информации о научно разработанной основе патогенеза нарушения репродуктивной функции при доброкачественных патологиях матки.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучаемой научной проблемы.

### References

1. Asaturova AV. Sovremennye podkhody k diagnostike giperplasticheskikh protsessov endometriya na osnove molekulyarno-biologicheskikh issledovaniya [Modern approaches to diagnostics of hyperplastic processes of an endometria on the basis of molecular and biological researches] [dissertation]. M; 2011. 25 p. (Russian)
2. Babunashvili EL. Reproduktivnyy prognoz pri miome матки [The genesial forecast at a hysteromyoma] [dissertation]. M; 2004. 24 p. (Russian)
3. Besplodnyy brak. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu: Rukovodstvo [Sterile marriage. Modern approaches to diagnostics and treatment: Management]. Pod red GT Sukhikh, TA Nazarenko. 2e izd. M: GEOTAR-Media; 2010. 784 p. (Russian)
4. Zhigalenko AR, Karakhalis LYu, Papova NS. Kliniko-diagnosticheskie paralleli pri adenomioz-assotsirovannom besplodii [Clinicodiagnostic parallels at an adenomyosis - the associated sterility]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2017; 24(4): 65–73. (Russian)
5. Kulagina NV, Semenova EA, Popova SS. Kompleksnoe lechenie giperplasticheskikh protsessov v endometrii u zhenshchin s miomoy матки [Complex treatment of hyperplastic processes in an endometria at women with a hysteromyoma]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2006; 6 (1): 41. (Russian)

6. Mustafaeva AS. Optimizatsiya taktiki vedeniya giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Optimization of tactics of conducting hyperplastic processes of an endometria at women of genesial age] [dissertation]. Almata, 2010. 19 p. (Russian)
7. Protopopova NV, Safanova OM, Portnyagina TV, Kravchuk NV. Taktika vedeniya beremennykh s miomoy matki [Tactics of maintaining pregnant women with a hysteromyoma]. Byulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN. 2002; 2 (5): 149-50. (Russian)
8. Serova OF, Milovanov AP, Lipovenko LN, i dr. Rol endometrialnykh faktorov v geneze nerazvivayushcheyasya beremennosti [Role of endometrial factors in a genesis of not developing pregnancy]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2004; 3 (1): 16-9. (Russian)
9. Smirnova TA, Pavshuk LI. Sovremennye podkhody k lecheniyu miomy matki u molodykh zhenshchin s tselyu sokhraneniya reproduktivnoy funktsii [Modern approaches to treatment of a hysteromyoma at young women for the purpose of conservation of genesial function]. Byulleten sibirskoy meditsiny. 2014; 13 (1): 145-52. (Russian)
10. Tomilova MV. Prognosticheskie faktory i patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin s khronicheskoy anovulyatsiyey [Prognostic factors and pathogenetic mechanisms of development of hyperplastic processes of an endometria in women with a chronic anovulation] [dissertation]. Moskva; 2006. 18 p. (Russian)
11. Fedina EV. Znachenie issledovaniya sistemy gemostaza dlya vybora taktiki vedeniya bolnykh reproduktivnogo perioda s giperplasticheskimi protsessami endometriya [Value of a research of system of a hemostasis for the choice of tactics of maintaining patients of the genesial period with hyperplastic processes of an endometria] [dissertation]. M; 2007. 19 p. (Russian)
12. Afifi K, Anand S, Nallapeta S, Gelbaya TA. Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2010; 151(2): 117–21. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.005.
13. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006; 20:511–21.
14. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, et al. Outcome of pregnancy in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. J Clin Ultrasound. 2001; 29(5): 261-4.
15. Borja de Mozota D, Kadhel P, Janky E. Fertility, pregnancy outcomes and deliveries following myomectomy: experience of a French Caribbean University Hospital. Arch Gynecol Obstet. 2014 Mar; 289(3): 681-6.
16. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, et al. Uterine Fibroids: pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endometrial Junction. Obstet Gynecol Int. 2013; 173: 184.
17. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. Obstetrics and Gynecology. 2000; 95(5): 764–9.
18. Curtis KM, Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis. Am J Obstet Gynecol. 2002; 187: 543–4.
19. Exacoustos C, Brienza L, Digiovanni A, et al. Adenomyosis three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 37(4): 471-9.
20. Ezaki K, Motoyama H, Sasaki H. Immunohistologic localization of estrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis. Obstet Gynecol 2001; 98: 815–9.
21. Graziano A, Lo Monte G, Piva I, et al. Diagnostic findings in adenomyosis a pictorial review on the major concerns. Eur Rev Pharmac Sci. 2015; 19(7): 1146-54.
22. Hannemann MM, Alexander HM, Cope N, Acheson NJ, Phillips A. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine. 2010; 20(4): 116-20.
23. Inagaki N, Ung L, Otani T, Wilkinson D, Lopata A. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. 2003; 111(2): 197–203.
24. Kissler S, Zangos S, Wiegratz I, et al. Utero-tubal sperm transport and its impairment in endometriosis and adenomyosis. Annals of the New York Academy of Sciences. 2007; 1101: 38–48.
25. Kunz G, Herbertz M, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period. Reprod Biomed Online 2007; 15: 681–5.
26. Li T, Li YG, Pu DM. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis. Gynecol Obstet Invest. 2006; 62: 229–35.
27. Luciano DE, Exacoustos C, Albrecht L, et al. Three-dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyosis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus. J Minim Invasive Gynecol. 2013; 20: 803–10.
28. Markis N, Kalmanits K, Srtados N, et al. Tree-dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities. Int J Obstet Gynecol. 2007; 97: 6-9.
29. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14; 11: CD003857.
30. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. Obstetrical & Gynecological Survey. 2004; 59(5): 368-78.
31. Ng Maubon A, Fauray A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2010; 36(3): 611–8.
32. Ng TH, Chan CC, Tang OS, Yeuhg WS, Ho PC. Changes in endometrial and subendometrial blood flow in IVF. Reprod Biomed. 2009; 18: 269-75.
33. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil Steril. 2009 Apr; 91(4): 1215-23.
34. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, et al. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. Fertil Steril. 2010; 93(1): 199–209.
35. Sanders B. Uterine factors and infertility. J Reprod Med. 2006; 51(3): 169-76.
36. Salim R, Riris S, Saab W, et al. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. Reprod BioMed Online. 2012; 25: 273–7.
37. Saremi A, Bahrami H, Salehian P, et al. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. Reprod Biomed Online. 2014; 28: 753–60.
38. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. Hum Reprod Update. 2007; 13: 465-76.
39. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. Fertility and Sterility. 2008; 90(1): 180-2.
40. Yen CF, Basar M, Kizilay G, Lee CL, Kayisli UA, Arici A. Implantation markers are decreased in endometrium of women with adenomyosis during the implantation windows. Fertility and Sterility, 2006; 86 (Suppl 1): 550.
41. Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, Orisaka M, et al. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. Hum Reprod. 2010 Oct; 25(10): 2475-9.
42. Yoshida S, Ohara N, Xu Q, et al. Cell-type specific actions of progesteron receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. Semin Reprod Med. 2010; 28(3): 260-73.

**Реферат**

**ПОРУШЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ ПАТОЛОГІЯХ МАТКИ**

Гусейнова З. С.

Ключові слова: порушення репродуктивної функції, доброякісні патології матки, аденоміоз, міома, гіперплазія ендометрію.

Доброякісні патології ендометрію та міометрію матки у жінок репродуктивного періоду відносяться до числа найбільш поширених патологічних процесів в гінекологічній практиці. Порушення репродуктивної функції при доброякісних патологіях матки (гіперплазія ендометрію, міома і аденоміоз), незважаючи на тривалу історію вивчення, продовжує залишатися в центрі уваги вітчизняних і зарубіжних дослідників. Результати проведених досліджень свідчать про те, що доброякісні патології матки є причиною порушення репродуктивної функції у жінок. Встановлені патогенетичні особливості свідчать про необхідність більш поглибленого вивчення даної проблеми для розробки ефективного алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

### **Summary**

#### **IMPAIRMENT OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN BENIGN UTERINE PATHOLOGIES**

Huseynova Z. S.

Key words: reproductive dysfunction, benign uterine pathology, adenomyosis, myoma, endometrial hyperplasia.

Benign pathology of uterine endo- and myometrium in women of child-bearing age are among the most common pathological processes in gynaecological practice. Uterine fibroids are among the most prevalent benign tumours of the female genital organs and occupy a significant share among the causes of reproductive dysfunction. There is a noticeable increase in the incidence of uterine myoma, especially among women of child-bearing age. The main factors of reproductive functional disorders in uterine myoma are hormonal changes that occur due to changes in various parts of the unified functional system of the hypothalamus – pituitary gland – ovaries-uterus. The prevalence rate of the condition combining fibroids and pregnancy among all pregnant women reaches 2-5%. At the same time, the course of pregnancy, obstetric tactics, and methods of delivery in this case have their own characteristics. The peculiarities of pregnancy when it is complicated with uterine fibroids include threatened abortion at different terms of pregnancy, fetoplacental insufficiency (FPI) and the syndrome of intrauterine growth retardation (IUGR), rapid tumour growth, malnutrition and necrosis of myoma nodes, placenta detachment, foetal malposition and presentation. It is shown that 56-60% of patients with uterine myoma have anovulatory cycles with different degrees of estrogen saturation or two-phase menstrual cycles with luteal phase insufficiency. Various intrauterine interventions (multiple scraping, manual examination of the uterine cavity, etc.), which lead to the destruction of the histological barrier between the basal layer of the endometrium and myometrium, are considered to be provoking factors in the development of adenomyosis. New imaging techniques (ultrasound, magnetic resonance imaging) allow to clinicians to diagnose adenomyosis in its early stages that makes it possible to carry out individual timely correction of reproductive function. In adenomyosis, diagnosis by MRI determines the presence of pathological inclusions localized in the uterine wall. In a number of doubtful cases, computed tomography is prescribed for differential diagnosis. Endometrial hyperplasia is a pathological process that results in the growth of the uterine mucosa and a failure in the reproductive functions. As a result, fertility is significantly impaired that is detected in more than 50% of women of fertile age. It has been revealed that 38.6% of women have infertility, and 11.9 % of women have habitual miscarriage. Impaired reproductive functioning in benign uterine pathologies (endometrial hyperplasia, fibroids and adenomyosis), despite the long history of their study, is still remaining to be in the focus of attention of national and foreign researchers. The results of the studies show that benign uterine diseases are the cause of reproductive dysfunction in women. The established pathogenetic features indicate the need for a more in-depth study of this problem to develop an effective algorithm of diagnostic and therapeutic and preventive measures.