

ЛЕЙОМІОМА МАТКИ: НОВІ ПІДХОДИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЛІКУВАННІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

кафедра акушерства і гінекології

(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)

Ключові слова: лейоміома матки, консервативна міомектомія, ЕМА, репродуктивна функція, органозберігаюче лікування, агоністи ГнРГ, вагітність, пологи

Key words: uterine leiomyoma, myomectomy, reproductive function, UAE, conservative treatment, GnRH agonists, pregnancy, parturition

Резюме. В исследовании принимало участие 780 женщин, из них 80 практически здоровых женщин составили контрольную группу. После ретроспективного анализа миомэктомий у 158 женщин был создан алгоритм органосохраняющего лечения ЛТМ, который использовался в дальнейшем для проспективной части исследования, куда вошли 542 больные с ЛТМ. Было проведено рандомизированное исследование новой схемы применения агонистов ГнРГ, когда инъекция депо-формы препарата проводилась на 1-3 день менструального цикла, а миомэктомия с перевязкой маточных артерий выполнялась на фоне flare-up эффекта, сопровождающегося супрафизиологическим повышением уровня эстрадиола и, как следствие, повышением васкуляризации миомы. Предложенная новая схема использования а-ГнРГ перед миомэктомией и эмболизацией маточных артерий, так называемая транзиторная гиперваскуляризация миомы, позволила достоверно уменьшить частоту рецидивов миомы, улучшить краткосрочные и долгосрочные результаты инвазивного лечения ЛТМ, повысить частоту наступления беременности, улучшить ее течение и результаты родоразрешения. Проведенные исследования позволили рассматривать миому как «лейомиоматозную болезнь матки» с характерными изменениями нормального миометрия, которые играют существенную роль в патогенезе опухоли.

Summary. The study involved 780 women, of them 80 healthy ones served as controls. After a retrospective analysis of myomectomy in 158 women an algorithm of uterine leiomyoma (UL) treatment was created, used in the future for the prospective part of the study, which included 542 patients with UL. A randomized study of the new scheme of GnRH agonists when injected depot form of the drug was carried out on 1-3 days of the menstrual cycle, and myomectomy with uterine artery ligation or UAE was performed against flare-up effects associated with supraphysiological increase in estradiol level and, consequently, higher vascularization of fibroids. The proposed new scheme of a-GnRH usage before myomectomy and uterine artery embolization, so-called transient uterine hypervascularity, allowed to significantly reduce the recurrence rate of fibroids, to improve short-and long-term results of invasive UL treatment, frequency of pregnancy onset, to better its course and results of delivery. Conducted research considers myoma as a "leiomyomatous disease of the uterus" with characteristic changes in the normal myometrium, which play an essential role in the pathogenesis of this benign tumor.

В останні роки в Україні багато уваги приділяється репродуктивному здоров'ю жінок, про що свідчить створення в 2011 році нового Національного проекту під патронатом президента України – «Нове життя – нова якість охорони здоров'я материнства та дитинства».

Одним із факторів, що негативно впливають на жіночу репродуктивну функцію, є лейоміома тіла матки (ЛТМ) – найбільш поширена пухлина жіночої репродуктивної системи, яка знижує ре-

продуктивний потенціал, працездатність та якість життя жінок [1, 5].

Незважаючи на велику кількість доступних органозберігаючих методів лікування ЛТМ, залишаються гострими питання необхідності відновлення репродуктивної функції, впливу цих методів лікування міоми на перебіг вагітності та пологів, високої частоти рецидивів та поступового зниження якості життя після інвазивного лікування.

Метою дослідження була розробка та впровадження комплексу діагностично-лікувальних заходів, направлених на підвищення якості органозберігаючого лікування лейоміоми матки, зниження частоти рецидивів та відновлення репродуктивної функції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У клінічному дослідженні брало участь 780 соматично практично здорових жінок репродуктивного віку. Після ретельного вивчення результатів лікування 158 жінок (група 2), яким проводилась консервативна міомектомія з 1998 по 2004 рік, їх клінічного обстеження та анкетування, а також на основі вивчення сучасних даних літератури та власного клінічного досвіду було створено алгоритм вибору лікувальної тактики у жінок з ЛТМ, детально описаний раніше [2]. Контрольну групу склали 80 відносно здорових жінок, які планували вагітність у найближчі 3-4 роки (група 1). 542 жінки з ЛТМ, яким було виконано інвазивне лікування згідно із запропонованим алгоритмом, увійшли у проспективну частину дослідження (група 3). Ця група шляхом простої рандомізації та стратифікації за віком була розділена на три підгрупи: підгрупа 1 (n=124), де була призначена запропонована методика; у підгрупу 2 (n=109) увійшли жінки, яким були використані а-ГнРГ до операції; підгрупу 3 (n=136) склали жінки, яким не призначалася передопераційна підготовка. ЕМА була виконана 62 жінкам, які також були розділені на дві підгрупи – підгрупа 1 (n=33), де була використана запропонована методика, та 2 (n=29) – без підготовки. Результати перебігу вагітності, особливості пологів та перинатальні наслідки досліджені у 128 жінок основних груп після інвазивних методів лікування.

Суть запропонованої методики полягала у призначенні депо-форми а-ГнРГ підшкірно на 1-3 день менструального циклу, після чого за рахунок flare-up ефекту протягом тижня суттєво підвищуються рівні ФСГ та естрадіолу за рахунок підсиленої стимуляції рецепторів ГнРГ гіпофізу. Це спричиняє вазодилатацію і активізацію мітотичних та синтетичних процесів у клітинах міоми, що підвищує чутливість клітин міоми до ішемії, яка спричинюється оклюзією маткових артерій під час міомектомії або ЕМА [3,4,6,7].

Консервативна міомектомія або ЕМА була призначена на 5-10 добу після ін'єкції препарату на тлі гіперестрогенії (відразу після закінчення менструації). Після міомектомії жінки, які отримували а-ГнРГ (підгрупи 1 та 2), продовжували отримувати цей препарат протягом 2-3 місяців.

Жінки з підгрупи 3 (або 2 після ЕМА) не отримували гормональної терапії, але підлягали такому ж ретельному спостереженню, як і основна група.

Всі пацієнтки були оглянуті напередодні втручання, був ретельно зібраний анамнез, виконано УЗД органів малого тазу, вибірково – МРТ органів малого тазу. Повторне УЗД, огляд гінеколога та анкетування були виконані через 1, 3, 6, 12 місяців після операції. Подальше обстеження проводилось щорічно. У разі настання вагітності відстежувався її перебіг та наслідки. Для досягнення поставленої в роботі мети, окрім перелічених, використовувались імунологічні, гістологічні, морфометричні, електронно-мікроскопічні, імуногістохімічні методи дослідження.

Отримані дані оброблялися за допомогою програми Statistica (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA; Statsoft, США). У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$. Для порівняння досліджуваних груп використовувалися параметричні та непараметричні критерії залежно від нормальності розподілу. Крім того, використовували кореляційний та регресійний аналіз, а також аналіз доживання з метою математичного моделювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній період спостереження за жінками становив $44 \pm 4,5$ місяця. Мінімальний термін – 18 міс., максимальний – 67 міс. Групи, що досліджувались, не відрізнялися вірогідно за тривалістю спостереження.

До основних епідеміологічних чинників та найпоширеніших супутніх захворювань при ЛТМ були віднесені ранній вік менархе (на $1,7 \pm 0,04$ року менше ніж у контрольній групі); ЗЗОМТ в анамнезі (в 5,1 разу частіше ніж у контрольній групі); гіперплазія ендометрія (в 6,4 разу частіше); гіпертонічна хвороба (в 3 рази частіше); залізодефіцитна анемія – у 22,2 разу перевищувала її у здорових жінок; запальні захворювання нирок – у 2,6 разу; доброякісні захворювання молочних залоз – у 2,77 разу; уrogenітальна хламідійна інфекція – в 1,8 разу; частота внутрішньоматкових оперативних втручань на прикладі діагностичного вишкрібання була в 7,7 разу частішою у жінок основних груп.

У результаті проведених досліджень було розроблено новий напрямок терапії міоми матки – концепцію транзиторної гіперваскуляризації міоми, суть якої полягає в здатності супрафізіологічних концентрацій натурального естрадіолу, які виникають під впливом flare-up ефекту а-ГнРГ підвищити чутливість міоми до ішемії

шляхом зсуву метаболізму у бік аеробного гліколізу, підвищення проліферації та синтетичної функції міоцитів. Перев'язка або емболізація маткових артерій на тлі такої стимуляції призводить до загибелі дрібних майже аваскулярних міоматозних вузлів, що вірогідно знижує частоту рецидивів та підвищує якість життя та репродуктивний потенціал у віддаленій перспективі.

Використання запропонованої концепції лікування призвело до зменшення тривалості виконання ЕМА в 1,38 разу. Крововтрата у підгрупах 1 була в 1,32 разу нижчою порівняно з підгрупами 3; середнє зниження гемоглобіну – в 1,58 разу; частота гіпертермії після ЕМА в 1,52 разу ($p<0,05$); вдалося знизити тривалість госпіталізації у підгрупах міомектомій на $1,15\pm 0,16$ доби ($p<0,05$).

Найвиразніших результатів лікування із запропонованою концепцією вдалося досягти наприкінці спостереження через найменшу кількість рецидивів міоми матки. Всього рецидив ЛТМ діагностовано у 173 жінок, що становило 24,7%. В середньому частота рецидивів була 5-9% кожен рік спостереження. Вже через рік спостереження у підгрупах 1 міомектомій частота рецидивів була в 7 разів меншою, ніж у підгрупах 2 та в 3,66 разу меншою, ніж у підгрупах 3. Наприкінці спостереження середня частота рецидивів у підгрупах 1 міомектомій становила 12,7%, тоді як у підгрупах 2 вона була 32,9%, що перевищувало частоту у підгрупах 1 в 2,59 разу. У підгрупах 3 частота рецидивів становила 25,4%, що було в 2 рази більше, ніж у підгрупах 1. У жінок, яким була виконана ЕМА, частота рецидивів у підгрупі 2 наприкінці спостереження перевищила її у підгрупі 1 в 2,27 разу.

Проведене лікування дозволило знизити середню виразність симптомів ЛТМ з $33,0\pm 2,4$ бала до $11,0\pm 1,1$ бала наприкінці спостереження. Наприкінці спостереження середня виразність симптомів у підгрупах 1 міомектомій була нижчою ніж у підгрупах 2 в 1,6 разу та в підгрупах 3 – в 1,27 разу ($p<0,05$). Виразність симптомів у підгрупі 3d2 перевищувала її в підгрупі 3d1 в 1,76 разу. Частка безсимптомних жінок серед підгруп 1 міомектомій перевищувала її у жінок підгруп 2 в 1,33 разу, підгруп 3 – в 1,21 разу ($p<0,05$). У підгрупі 1 ЕМА кількість безсимптомних жінок була в 1,49 разу більшою, ніж у підгрупі 2. В цілому кількість безсимптомних жінок серед груп міомектомії була 81,3%, тоді як у групі ЕМА – 55,8% ($p<0,05$). Привернуло увагу зниження якості життя в усіх проспективних групах наприкінці спостереження. Якість життя

в підгрупах 1 міомектомій перевищувала підгрупи 2 в 1,25 разу, в підгрупах 3 – в 1,15 разу ($p<0,05$). У підгрупі 1 ЕМА вона була вищою в 1,38 разу, ніж у підгрупі 2 ($p<0,05$). Це чітко корелювало з виникненням рецидивів міоми ($r=-0,71$).

За даними УЗД, застосування запропонованої методики привело до вірогідного зменшення розмірів міометрія наприкінці спостереження за рахунок меншої частоти рецидивів, більш якісної репарації, що підтвердилося зменшенням виявлення рубцевих змін в 1,7 разу порівняно з підгрупами 2 та в 1,6 разу із групами 3 ($p<0,05$). Так, об'єм матки у підгрупах 1 міомектомії через 48 місяців після оперативного лікування знижувався порівняно з попереднім у 5,2 разу; в підгрупах 3 – в 3,9 разу; в підгрупах 2 – лише в 2,4 разу ($p<0,05$). Об'єм матки в підгрупі 1 ЕМА знизився через 48 місяців в 2,2 разу, а в підгрупі 2 – лише в 1,5 разу ($p<0,05$).

За допомогою доплерометрії була виявлена залежність ступеня розвитку кровотоку через маткові артерії від розмірів міоматозної матки. Так, МСШК в МА позитивно корелювала з кількістю міоматозних вузлів ($r=0,54$) та об'ємом матки ($r=0,86$). Також був виявлений сильний позитивний зв'язок об'єму матки та внутрішнього діаметру МА ($r=0,84$). Периферійний кровотік міоматозних вузлів повторює зміни, які виникають в МА, тоді як для центрального кровотоку було характерне зниження МСШК в 1,68 разу порівняно з периферійним ($p<0,05$). Незмінений міометрій характеризується значно більшою васкуляризацією та перфузією, ніж тканина лейоміоми. Так, середні значення VI, FI та VFI в незміненому міометрії перевищували цей показник в міоматозних вузлах в 2,47, 2,17 та 4,47 разу відповідно. Суттєва роль у підвищенні кровопостачання матки належить системній та локальній гіперестрогенемії. Так, МСШК МА підгрупи 1 була в 1,59 разу більшою порівняно з підгрупою 2. Аналогічно в підгрупі ЕМА 1 МСШК була в 1,23 разу більшою порівняно з підгрупою ЕМА 2 ($p<0,05$). Середній діаметр МА в підгрупі 1 міомектомій був в 1,32 разу більшим, ніж у підгрупі 2 ($p<0,05$). У підгрупах 1 відмічалася підвищення частоти виявлення центрального кровотоку в 1,9 разу порівняно із контрольними підгрупами ($p<0,05$). Короткотривала терапія аналогами гонадоліберину призвела до зменшення кількості вузлів зі слабким кровотоком в 2,7 разу та збільшення в 1,31 разу частки вузлів з вираженим кровотоком порівняно із жінками підгрупи 3 ($p<0,05$). Застосування запропонованої методики підвищувало перфузію

домінантного міоматозного вузла в 1,35 разу, нормального міометрія – в 1,33 разу. Гіпоестрогенія у підгрупах 2 призвела до 2,5-разового зниження частоти виявлення центрального кровотоку порівняно з підгрупами 3 ($p < 0,05$). Тривале застосування а-ГнРГ знижувало перфузію домінантного міоматозного вузла в 1,55 разу, а також перфузію нормального міометрія – в 1,49 разу порівняно з жінками, у яких не використовувалась гормональна терапія. При порівняльній характеристиці перфузії міоматозної тканини у жінок з одиничним вузлом та множинною міомою матки не було виявлено статистично значущої відмінності ($p > 0,05$), але перфузія міометрія жінок із множинною ЛТМ (VFI) перевищувала її у жінок з одиничними вузлами в 1,34 разу ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу отримано дуже сильний позитивний кореляційний зв'язок між рецидивом міоми та виразністю перфузії домінантного вузла після ЕМА ($r = 0,91$), а також рецидивом міоми та виразністю перфузії незміненого міометрія після ЕМА ($r = 0,74$). Отже, збільшення перфузії нормального міометрія асоційоване з підвищеним ризиком виникнення рецидиву лейоміоми матки.

За результатами ІГХ дослідження різних ділянок міоматозних вузлів виявилось, що периферійні ділянки мають значно більшу проліферативну активність (в 1,47 разу), підвищену експресію VEGF (в 1,32 разу), TSP-1 (в 1,4 разу), eNOS (в 1,41 разу), bcl-2 (в 1,14 разу), ароматазу (в 1,45 разу), PR (в 1,16 разу), ER (в 1,19 разу) та, навпаки, знижену експресію матриксних металопротеїназ (в 1,3 разу) порівняно з центральною ділянкою одного і того ж міоматозного вузла. Була виявлена залежність виразності експресії ароматази від розміру вузлів до 8 см ($r = 0,71$). При розмірах міоматозних вузлів більше ніж 8 см такої закономірності не було виявлено. Це свідчить про дві стадії розвитку міоми – прогресивну (стадія активного росту) та регресивну, коли у більшості випадків для лейоміоми матки характерна втрата здатності до подальшого активного росту. Повторюючи гістологічні та морфометричні дослідження, було встановлено, що рівні експресії різних ІГХ маркерів суттєво відрізняються не тільки у різних пацієнток, а і в різних міоматозних вузлах однієї пацієнтки, що робить складним будь-яке прогнозування, засноване на дослідженні зразків лейоміоми.

Поглиблене вивчення зразків нормального міометрія у жінок з лейоміомою матки дозволило виявити два основні морфотипи. Міометрій

у жінок з підвищеним ризиком рецидиву міоми характеризувався вірогідно підвищеною експресією CD34 – в 1,16 разу, TSP-1 – в 1,73 разу, VEGF – в 2,8 разу та ароматази – в 5,33 разу ($p < 0,05$). Вивчення шляхом ультразвукового дослідження перфузії міометрія у жінок як з одиничними вузлами, так і з множинною міомою матки виявило вірогідно більші значення показників перфузії у останніх ($p < 0,05$). Для VFI, як інтегрованого показника перфузії міометрія, було розраховано коефіцієнт кореляції з експресією CD34 – $r = 0,83$; VEGF – $r = 0,66$; ароматази – $r = 0,74$; TSP-1 – $r = 0,72$. Отже, збільшення експресії вказаних маркерів було асоційоване з більш виразною перфузією міометрія. Наявність виразної перфузії міометрія у жінок з одиничною міомою і, навпаки, уповільненої перфузії у жінок з множинною міомою свідчить про імовірне існування початку та закінчення захворювання «лейоміоматозна хвороба матки», які можливо ідентифікувати саме шляхом вивчення стану міометрія, а не спираючись на характеристики міоми.

Перебіг вагітності у жінок після органозберігаючого лікування ЛТМ характеризувався підвищенням частоти загрозливого абортів в 1,76 разу; частоти госпіталізації в 1,29 разу; середньої тривалості госпіталізації на $3,8 \pm 0,3$ дні. У другому триместрі у 18,2% жінок з ЛТМ спостерігалися ознаки ішемії вузлів, які піддалися консервативній терапії, скарги на болі внизу живота у другому триместрі вагітності зустрічалися в 1,73 разу частіше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Окрім ознак ішемії міоматозних вузлів та загрози передчасних пологів, протягом III триместру досліджувані групи не відрізнялися вірогідно за частотою прееклампсії, ЗВУР, дистресу плода.

При аналізі впливу вагітності на об'єм міоми у першому триместрі спостерігалось 13% збільшення середнього діаметру домінантних вузлів. Але, починаючи з II триместру, середній об'єм домінантного вузла був меншим, ніж розміри до вагітності, сягаючи максимального зниження в III триместрі (71% від попереднього). Навіть через 24 місяці після пологів, коли 100% досліджених жінок припинило лактацію, середній об'єм домінантного вузла був 94% від значення до вагітності. На відміну від маткових артерій, швидкість кровотоку в міоматозних вузлах прискорювалась порівняно з вимірюваннями до вагітності в 1,27 разу ($p < 0,05$) лише в I триместрі, тоді як, починаючи з другого триместру вагітності та далі, МСШК в артеріях домінантних міоматозних вузлів знижувалась в 1,73

разу ($p < 0,05$). Проведений кореляційний аналіз залежності відсотка зниження домінантного міоматозного вузла від відсотка зменшення МСШК показав позитивний зв'язок середньої сили ($r = 0,67$). Отже, під час вагітності у більшості випадків виникає «обкрадання» кровопостачання міоми, що зумовлює регресію або припинення росту вузлів.

Пологами завершилось 125 вагітностей, що становило 16% від загальної кількості жінок та 49,8% всіх вагітностей, що відбулися. Запропонована концепція дозволила підвищити частоту пологів у підгрупах 1 в 1,85 разу порівняно з підгрупами 3 ($p < 0,05$). Основні групи характеризувалися високою частотою кесаревого розтину – 47,8%, що в 4,1 разу перевищувало її у контрольній групі (11,8%). Виконання міомектомії під час кесаревого розтину призводить до підвищення середнього часу втручання на $11,4 \pm 0,9$ хвилини та збільшення середньої крововтрати на $92,7 \pm 4,6$ мл ($p < 0,05$), але не призводить до вірогідного підвищення крововтрати порівняно з жінками, які мали ЛТМ та міомектомія не виконувалась. Було встановлено, що сама наявність ЛТМ є фактором, що зумовлює збільшення крововтрати під час кесаревого розтину навіть без міомектомії.

Шляхом математичного моделювання виявлено фактори з найбільш несприятливим впливом на частоту рецидивів після міомектомії: множинна міома матки; розміри матки більше ніж 10 тижнів; відсутність пологів після міомектомії; приналежність до другої підгрупи; підвищені значення перфузії міометрія. До факторів, які впливають на імовірність рецидиву ЛТМ після ЕМА, належали: множинна міома матки (більше ніж 5 вузлів); розмір міоми більше ніж 500 см^3 ; відсутність кровопостачання в центрі вузла; перфузія міометрія $VFI > 5$; належність до підгрупи 2. Кумулятивна імовірність ре-

цидиву для групи ЕМА через 10 років після лікування була в 1,54 разу меншою, ніж у жінок після міомектомії ($p < 0,05$). Причетність до основної групи лікування як фактор, що знижує імовірність рецидиву міоми у жінок після консервативної міомектомії в 2 рази ($p < 0,05$), а у жінок після ЕМА – в 1,9 разу ($p < 0,05$), підтверджує високу протирецидивну ефективність запропонованого лікування.

У жінок з одиничною міомою та нормальною перфузією міометрія була дуже низька кумулятивна імовірність рецидиву міоми матки – 7,4% через 4 роки, що було менше, ніж у жінок з підвищеною перфузією ($p < 0,05$). Одиничний вузол та підвищена перфузія міометрія характеризує жінок, у яких ЛТМ виявлена на ранньому етапі. Це підтверджується високою кумулятивною імовірністю рецидиву, яка становила 18,7% через 4 роки та 62,4% через 10 років спостереження. З іншого боку, множинна міома матки з нормальною перфузією міометрія є стадією регресу «лейоміоматозної хвороби матки», оскільки кумулятивна імовірність рецидиву через 10 років у них була в 1,66 разу меншою, ніж у жінок з підвищеною перфузією ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Запропонована нова концепція протирецидивного лікування ЛТМ дозволила вірогідно зменшити частоту рецидивів, покращити короткотривалі та довготривалі результати інвазивного лікування ЛТМ, підвищити частоту настання вагітності, покращити її перебіг та результати пологорозрішення.

2. Проведені спостереження та розрахунки дають підстави розглядати міому матки не як окрему доброякісну пухлину матки, а говорити про «лейоміоматозну хворобу матки», коли сам міометрій сприяє появі нових міоматозних вузлів та підтримує їх прогресування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камінський В.В. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін, С.І. Жук // *Здоров'я України*. – 2008. – №9. – С. 58-61.
2. Медведєв М.В. Алгоритм органосохраняющего лечения лейомиомы матки / М.В. Медведєв // *З турботою про жінку*. – 2011. – Т.827, №6. – С. 22-24.
3. Медведєв М.В. Нова схема перед- та післяопераційного застосування аналогів ГнРГ у жінок з лейоміомою матки / М.В. Медведєв // *Здоров'я жінчини*. – 2011. – Т.63, №7. – С. 32-37.
4. Медведєв М.В. Прединдиктори рецидивування лейомиоми матки після емболізації маткових артерій / М.В. Медведєв, В.О. Потапов, Н.К. Рубан // *Актуальні*

питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2011. – №1. – С. 157-160.

5. Татарчук Т.Ф. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский, Е.И. Сухоребрая [и др.] // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2006. – Т.25, №1. – С. 123-129.

6. A parametric study of freezing injury in ELT-3 uterine leiomyoma tumour cells / J. Bischof, W. Fahssi, D. Smith [et al.] // *Hum Reprod*. – 2001. – Vol.16, N2. – P.340-348.

7. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization / S. Isonishi, R.L. Coleman, M. Hiramata [et al.] // *Am J. Obstet. Gynecol*. – 2008. – Vol.198, N 3. – P. 270-276.