

О.В. Кичигин

УО «Витебский государственный
медицинский университет»,
г. Витебск

Частота гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с лейомиомой матки

В статье проанализированы ретроспективные данные анамнеза и данные гистологических ответов эндометрия у пациенток, подвергшихся оперативному лечению в объеме экстирпации матки или трансцервикальной электрохирургической миомэктомии.

Исходя из результатов полученных гистологических заключений можно сделать вывод, что частота гиперпластических процессов эндометрия у оперированных по поводу миомы матки не превышает частоту данной патологии у женщин в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте. Вероятно, миома матки не является фактором риска развития ГЭ в пременопаузальном возрасте.

Ключевые слова: миома, гиперплазия эндометрия.

Введение

Актуальность проблемы лейомиомы матки обусловлена ее большой распространенностью. Лейомиома матки (ЛМ) является самой частой опухолью женских половых органов и выявляется во всех возрастных группах женщин, достигая своего максимума к периоду менопаузы. К 50 годам 70 - 80% женщин имеет миому матки [10]. Следует отметить, что у 50% женщин ЛМ остается асимптомной и требует только амбулаторного наблюдения [12]. Несмотря на это, миома матки остается ведущим показанием для гистерэктомии не только в нашей стране, но и во всем мире. В США выполняется ежегодно около 200000 гистерэктомий по поводу миомы матки [13]. Такая высокая оперативная активность может быть обусловлена двумя причинами. Во-первых, значительная часть женщин предъявляет определенные жалобы, обусловленные миомой матки. Основные проблемы связаны с: 1) аномальными маточными кровотечениями, чаще по типу мено- и/или метроррагии, в большинстве случаев приводящими к развитию железодефицитной анемии; 2) тазовыми болями или чувством давления, сжатости в области таза; 3) нарушениями функции мочевой и/или кишечной системы [9,15]. Во-вторых, существует определенный риск малигнизации миомы матки, хотя в последнее время опубликован ряд исследований, подтверждающих незначительную частоту лейомиосаркомы по данным патоморфологической диагностики (0,23-0,58%) [8,17].

Хотя причины образования и развития миомы матки неизвестны до настоящего времени, научная литература содержит широкий спектр информации относительно эпидемиологии, генетических, гормональных аспектов, и молекулярной биологии данной опухоли. К факторам риска, связанными с миомой матки могут относиться

возраст менархе, репродуктивная функция, возраст женщины, этническая принадлежность, ожирение, физическая активность, пищевые предпочтения, курение, прием оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия. Причем факторы риска могут рассматриваться в отдельности или в сочетании, например, ожирение, пищевые предпочтения и физическая активность.

Существуют несколько теорий, объясняющих образование миомы матки. Одна теория утверждает, что увеличенный уровень эстрогенов и прогестерона приводит к соматическим мутациям в гладкомышечных клетках миометрия и таким образом вызывает образование миомы. Согласно другой в основе патогенеза миомы матки лежит ответ гладкомышечной ткани на повреждение по типу формирования келоидного рубца после хирургической операции или в ответ на ишемию тканей, связанную с освобождением повышенного количества вазоконстрикторов (простагландинов, вазопрессина) во время месячных [7].

Много исследований посвящено генетическим характеристикам лейомиомы матки. Главным открытием в области цитогенетики лейомиомы стало выявление свойства моноклональности данной опухоли. Данный факт означает, что миоматозный узел растет из одной клетки, а при наличии в матке нескольких узлов каждый из них развивается независимо друг от друга. Около 40% лейомиом имеют хромосомные aberrации, которые могут иметь вторичный характер [4].

Традиционно основным фактором, участвующим в поддержании роста миомы матки считался эстрадиол. Эти данные основаны на том, что миома выявляется только после менархе, развивается в течение репродуктивного периода, может увеличиваться во время беременности и регрессирует после менопаузы. Эстрогенная гипотеза также подтверждается результатами работ, в которых применялись агонисты гонадотропин рилизинг гормона с целью лечения миомы матки. В результате, в условиях гипоэстрогении происходило уменьшение узлов миомы матки. Но следует отметить, что и прогестерон подвергается таким же циклическим изменениям в организме женщины в репродуктивном возрасте, увеличивается во время беременности и уменьшается после менопаузы. Кроме того регрессия миомы матки была достигнута путем применения антагониста рецепторов прогестерона RU 486. Вероятно, необходимо признать, что оба гормона играют важную роль в инициации и поддержании роста миомы матки.

Факторы роста, посредством которых регулируются изменения, происходящие в миоматозных узлах, являются медиаторами действия половых гормонов. Несколько факторов роста и их рецепторов исследовано в миометрии и узлах лейомиомы. Было выявлено, что уровень факторов роста и их рецепторов увеличен в клетках миомы. Наиболее изученными являются трансформирующий фактор роста (TGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулин подобный фактор роста (IGF). Важность TGF обусловлена его способностью стимулировать пролиферацию лейомиомы и вызывать перестройку экстрацеллюлярного матрикса. Важность EGF обусловлена его повышенной концентрацией в клетках лейомиомы по сравнению с миометрием в секреторную фазу цикла, когда митотическая активность в миоме максимальная. Важность IGF обусловлена повышенной концентрацией не только самого фактора роста, но и его рецепторов в миоматозном узле по сравнению с миометрием [7].

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) относится к одной из основных форм пролиферативных заболеваний матки и считается наиболее распространенной патологией слизистой оболочки тела матки. По данным Г.Е. Чернухи (1999), железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ) у женщин в возрасте до 45 лет с различными нарушениями репродуктивной функции выявляется у 6,1%, а аденоматозная гиперплазия - у 6,6% пациенток [5]. По данным Н.М. Подзолковой и И.В. Кузнецовой, распространенность сложной гиперплазии эндометрия в пременопаузе сохраняется на уровне репродуктивного возраста (6,5%), а простой гиперплазии без атипии - возрастает до 17%.

Нормальное по интенсивности размножение клеток обозначают термином «пролиферация», а чрезмерное «гиперплазия». Особенностью эндометрия является то, что эта гормонально-зависимая ткань очень динамична, обладает способностью к циклическому обновлению почти всего клеточного состава и чутко реагирует на изменения гормонального фона. Гормоны яичников участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия, действуя на ткань как прямо, так и опосредованно, влияя на экспрессию рецепторов, локальные факторы роста, процессы апоптоза, внеклеточный матрикс и межклеточное взаимодействие. Число рецепторов в тканях мишенях зависит от содержания соответствующего гормона и от концентрации стероидов других классов. Эстрадиол увеличивает синтез собственных рецепторов, рецепторов прогестерона, андрогенов, а прогестерон уменьшает как количество рецепторов эстрадиола, так и своих собственных. Кроме того, прогестерон ингибирует связывание эстрадиола с рецепторами, реализуя свое антиэстрогенное действие [2].

В настоящее время в мире наиболее широко используется классификация гиперпластических процессов эндо-

метрия, предложенная ВОЗ в 1994 году. Согласно этой классификации выделяют простую и сложную гиперплазии, в зависимости от степени структурного изменения слизистой оболочки тела матки, а также учитывают наличие или отсутствие клеточной атипии. Полипы эндометрия выносятся за рамки данной классификации и рассматриваются как опухолевидные образования слизистой оболочки тела матки, не имеющие признаков истинного пролиферативного роста, за исключением аденоматозного полипа.

Наличие клеточной атипии позволяет делить виды чрезмерной пролиферации на две принципиальные разные группы, представляющие по сути гиперпластические (гиперплазия без атипии) и неопластические (гиперплазия с атипией) процессы. Атипичная гиперплазия является предраковым процессом эндометрия. По данным разных авторов трансформация атипичной гиперплазии в рак наблюдается, по разным оценкам в 10-40% случаев. Но патогенез ГЭ не следует рассматривать как последовательное увеличение степени тяжести пролиферативных, структурных и клеточных изменений. В отсутствие клеточной атипии эндометриальная гиперплазия не является предшественницей аденокарциномы. Рецидив простой эндометриальной гиперплазии возникает как результат рецидива ановуляторной дисфункции яичников. В присутствии атипии рецидив (или персистенция) патологического процесса возникает (или сохраняется) в 75% случаев и не зависит полностью от состояния функции яичников.

Наиболее частой причиной гиперэстрогении является ановуляция, которая реализуется в двух вариантах: персистенция фолликула или атрезия фолликулов. Если в репродуктивном возрасте стойкая ановуляция является свидетельством нарушения репродуктивного здоровья, то уже после 40 лет овуляторная функция яичников может снижаться, а в поздней пременопаузе ановуляция считается физиологическим феноменом. Именно это является причиной увеличения частоты простой гиперплазии эндометрия в пременопаузальном периоде.

Одним из существенных факторов риска рака эндометрия и гиперпластических процессов является ожирение и ассоциированные с ним метаболические расстройства. В жировой ткани происходит превращение андростендиона в эстрон, что приводит к увеличению эстрогенового влияния. Кроме того, у женщин с большой массой тела отмечается снижение уровня в крови половых гормонов связывающих глобулина (ПГСГ) и, как следствие, возрастание фракции свободного тестостерона и эстрадиола. Важное значение имеет тип ожирения. Ожирение по висцеральному (андроидному) типу, с присущей ему инсулинорезистентностью является независимым фактором риска атипичной гиперплазии и рака эндометрия. У значительного числа больных с раком эндометрия

определяется повышенная концентрация С- пептида в крови, что свидетельствует об истинном увеличении у них секреции инсулина поджелудочной железой. В связи с этим обращают на себя внимание особенности системы инсулиноподобных факторов роста (ИПФР), баланс в которой достигается оптимальным соотношением между ИПФР и соответствующими связывающими белками, число которых доходит до 5-6. Синтез в эндометрии связывающего белка- 1 (ИПФР- 1) угнетается инсулином и стимулируется прогестинами.

Ожирение является также фактором риска, связанным с миомой матки [6, 11]. В тоже время, получены результаты исследования, в котором выраженное ожирение снижает риск развития миомы матки [14]. Хотя инсулиноподобному фактору роста также отводится важная роль в патогенезе миомы матки, недавно проведенное исследование не обнаружило связи между высоким уровнем ИПФР- 1 и инсулина и увеличением распространенности миомы матки, а также выявило обратно пропорциональное соотношение миомы с сахарным диабетом [16]. Ведущая роль, может принадлежать в этом случае прогестерону, который ингибирует ИПФР- 1 и стимулирует эпидермальный фактор роста (EGF). Необходимо отметить, что пациентки, включенные в данное исследование, находились в возрасте 35-49 лет.

Необходимо обратить внимание на существенное отличие в патогенезе миомы матки и гиперплазии эндометрия. Образование и рост миоматозных узлов наблюдается при колебаниях концентраций половых гормонов в общем кровотоке близких или идентичных тем, которые свойственны и здоровым женщинам соответствующих возрастных групп [3,2]. Исходя из этих данных, миома развивается при содержании гормонов в периферической крови, свойственным овуляторному менструальному циклу, что противоречит концепции развития ГЭ и рака эндометрия. Согласно данной, концепции гиперэстрогения является необходимым условием для развития ГЭ и рака эндометрия в детородном и пременопаузальном возрасте, а наиболее частой причиной гиперэстрогении является ановуляция.

Согласно данным отдельных авторов, гиперпластические процессы эндометрия выявляются у 22-50% женщин с миомой матки, а встречаемость эндометриальной гиперплазии на фоне миомы в пременопаузальном периоде возрастает до 73% [1,3]. Высокую частоту сочетания пролиферативной патологии мио- и эндометрия объясняют общностью патогенетических механизмов развития данных процессов.

Таким образом, изучение структурно -морфологических особенностей эндометрия при миоме матки позволяет оценить его состояние как отражение уровня гормональных влияний и позволит выяснить распространенность ГЭ у данной группы пациенток.

Цель

Определить распространенность гиперпластических процессов эндометрия, ожирения, артериальной гипертензии у женщин, прооперированных по поводу миомы матки в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте.

Материал и методы

Материалом для исследования в настоящей работе послужили ретроспективные данные о 90 пациентках с миомой матки в возрасте от 32 до 54 лет, прооперированных в гинекологическом отделении УЗ «ВГКРД №2». Были проанализированы данные анамнеза и результаты гистологических ответов биопсийного материала эндометрия, а также распространенность ожирения и артериальной гипертензии. Для определения степени ожирения использовался подсчет индекса массы тела (ИМТ), который равен весу (в килограммах), деленному на рост (в метрах) в квадрате. Для характеристики абдоминальной формы ожирения определяли отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). Распространенность артериальной гипертензии определяли с помощью классификации уровня артериального давления (ВОЗ, Международное общество артериальной гипертензии, 1999).

Результаты и обсуждение. У 49 (54,45%) пациенток выполнена трансцервикальная электрохирургическая миомэктомия по поводу субмукозной миомы матки, у 41 (45,55%) - лапаротомия, экстирпация или ампутация матки по поводу миомы матки больших размеров или быстрого роста. Средний возраст пациенток составил $45,1 \pm 4,8$ лет. В возрасте 32-39 лет находилось на момент операции 13,6%, в возрасте 40-44 года - 27,3%, в возрасте 45-49 лет - 40,9%, в возрасте старше 50 лет - 18,2% женщин. Согласно данным анамнеза возраст менархе 14 (10;18) лет. Длительность месячных составила 5 (3;8) дней. У 62,9% пациенток месячные были умеренные, у 37,1% обильные. Регулярный менструальный цикл отмечен у 97,7% пациенток. У 79,5% месячные протекали безболезненно. Не было родов в анамнезе у 5,6%, 1 роды - у 32,6%, 2 родов - у 49,4%, 3 родов - у 12,4% пациенток. Медицинские аборт в анамнезе были у 51,7% женщин в количестве от 1 до 6. Прерывание беременности путем в/аспирации было выполнено у 52,3% женщин в количестве от 1 до 5. Самопроизвольные выкидыши имели в анамнезе 13,9% женщин в количестве от 1 до 4. Бесплодие выявлено всего у 2 женщин.

Самой частой патологией в гинекологическом анамнезе были заболевания шейки матки (эндоцервикоз, цервицит), по поводу которых у 51,8% женщин была выполнена ДЭК. По поводу воспалительных заболеваний матки или придатков получали противовоспалительное лечение 37% женщин. Предохранялись от беременности с помощью ВМС 66% пациенток, причем осложнения были

выявлены у 60,4% женщин, использующих данный метод контрацепции. Самыми частыми осложнениями были эндометрит, менометроррагия и экспульсия ВМС. Оральные контрацептивы использовали 31,8% пациенток.

Для определения степени ожирения использовался подсчет индекса массы тела (ИМТ), который равен весу (в килограммах), деленному на рост (в метрах) в квадрате. Показатель менее 18,5 свидетельствовал о пониженной массе тела. Таких пациенток в нашем исследовании не было выявлено. Показатель ИМТ 18,5-24,9 (нормальная масса тела) выявлен у 35,6% ; 25,0 – 29,9 (избыточная масса тела) выявлен у 33,3% ; 30,4 – 34,9 (ожирение 1 степени) выявлен у 21,1%; 35,0-39,9 (ожирение 2 степени) выявлен у 7,8%; 40 и более (выраженное ожирение) выявлено у 2,2% пациенток.

Одним из критериев диагностики метаболического синдрома является наличие абдоминального ожирения. Для характеристики абдоминальной формы ожирения определяли отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). Показатель нормы 0,8 и меньше. Отношение ОТ к ОБ менее 0,81 выявлено у 27,3%; 0,81 – 0,85 у 24,7%; 0,86 – 0,9 у 24,7%; более 0,9 у 23,3%.

Согласно классификации уровня артериального давления (ВОЗ, Международное общество артериальной гипертонии, 1999) выделяют следующие категории по уровню систолического и диастолического АД. Оптимальное АД: систолическое меньше 120, диастолическое меньше 80; нормальное АД: систолическое меньше 130, диастолическое меньше 85; высокое нормальное АД: систолическое 120-139, диастолическое 85-89; АГ 1 степени: систолическое 140-159, диастолическое 90-94; АГ 2 степени: систолическое 160-179, диастолическое 100-109; АГ 3 степени: систолическое 180 и выше, диастолическое 110 и выше. По уровню систолического АД : оптимальное выявлено у 24,7%, нормальное 23,5%, высокое нормальное 19,8%, АГ 1 ст. 24,7%, АГ 2 ст. 7,3%. По уровню диастолического АД : оптимальное выявлено у 18,3%, нормальное у 24,4%, высокое нормальное у 12,2%, АГ 1 ст. 26,8%, АГ 2 ст. 14,6%, АГ 3 ст. 3,4%.

Экстрагенитальная патология выявлена у 82,6% женщин. Наиболее часто выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта – у 54,7% женщин, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 12,8% женщин, заболевания дыхательной системы – у 8,1% женщин, заболевания мочевыделительной системы – у 10,5% женщин.

Таким образом, у обследованных пациенток преобладали ожирение различной степени выраженности, выявленное у 31,1% женщин (ИМТ – 30 и более), избыточная масса тела у 33,3% (ИМТ – 25 – 29,9). Показатель отношения ОТ к ОБ, характерный для абдоминальной формы ожирения (больше 0,8), выявлен у 72,3% пациенток. Систолическое АД, повышенное до уровня АГ 1-2 степени, выявлено у 32% пациенток, диастолическое АД

до уровня АГ 1-3 степени выявлено у 43,8% пациенток.

Жалобы на нарушение менструальной функции по типу мено- и/или метроррагий предъявляли - 83,5%, аномальные маточные кровотечения беспокоили 3,4% женщин. Жалобы на слабость предъявляли 35,2% женщин. Боли внизу живота или пояснице беспокоили 21,6% женщин, не было жалоб у 3-х пациенток. Двум из них была выполнена экстирпация матки по поводу миомы матки больших размеров, одной выполнена трансцервикальная миомэктомия по поводу диагностированного по УЗИ субмукозного узла и анемии 1 степени, впервые обнаруженной при профосмотре у терапевта. Обращает на себя внимание то, что многие женщины с анемией не предъявляли жалобы на слабость и/или головокружение. Это вероятно, свидетельствует о довольно длительном периоде избыточной менструальной кровопотери, вследствие которой наступила хроническая анемизация с определенной адаптацией организма.

Большинство женщин имело в анамнезе раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) в количестве от 1 до 4 раз. Гормональное лечение гестагенами (норколут, дюфастон, депо-провера, ментен) получало 35,5% женщин.

В результате обработки данных гистологических ответов эндометрия, полученных при экстирпации матки и трансцервикальной электрохирургической миомэктомии, установлены следующие данные. Простая неатипическая гиперплазия эндометрия была диагностирована у 7,1% женщин. Случаев сложной неатипической гиперплазии эндометрия, а так же любой формы атипической гиперплазии не было диагностировано. В 6% случаев диагностирован полип эндометрия при нормальном состоянии эндометрия. У 2 (2,3%) пациенток диагностирована очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия при нормальном состоянии эндометрия, у 1 (1,2%) пациентки - гиперплазия базального слоя эндометрия. В остальных случаях эндометрий соответствовал варианту нормы. Дополнительно проведен анализ данных на предмет наличия гиперплазии эндометрия в анамнезе у данных пациенток. Простая неатипическая гиперплазия эндометрия выявлена у 4 (4,7%) пациенток, простая атипическая гиперплазия эндометрия у 2 (2,3%), очаговая сложная неатипическая гиперплазия эндометрия у 2 (2,3%), очаговая гиперплазия эндометрия базального слоя у 2 (2,3%).

Выводы

Выявляемость миомы матки и гиперплазии эндометрия возрастает после 40 лет, когда овуляторная функция яичников может снижаться, а в поздней пременопаузе ановуляция считается физиологическим феноменом. Именно это является причиной увеличения частоты не только простой гиперплазии эндометрия в пременопаузальном периоде, но и причиной увеличения выявляемости миомы матки, вероятно, как следствие более частого

обращения женщин к гинекологу с нарушением менструальной функции в данном возрасте.

Проблему развития миомы матки и ГЭ необходимо рассмотреть в комплексе, учитывая, что они развиваются в одном органе, и оба являются гормонозависимыми заболеваниями. Но факт одновременного выявления миомы матки и ГЭ нельзя объяснять общностью патогенетических механизмов развития данных процессов, т.к. миома матки возникает и развивается в условиях овуляторного цикла, а ГЭ в условиях ановуляторного цикла.

Анализ данных гистологических ответов эндометрия

Литература

1. Литвинова, Н.А. Проллиферативная активность эндометрия у пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий / Н.А.Литвинова, Г.Т.Сухих, Ю.Э. Доброхотова // материалы 4 съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сентября – 2 октября 2008 г. / М-во здравоохр. и соц. разв. Рос. Федерации, ФГУ « Науч. центр акуш., гинек. и перинат. им. акад. В.И. Кулакова Федерал. агентства по высокотехнол. мед. помощи», Российское общ. Акушеров-гинекологов; ред.: Г.Т. Сухих. – Москва, 2008. – С.397-398.
2. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева [и др.]. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 768с.
3. Савицкий, Г.А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2000. – 236с.
4. Тихомиров, А.Л. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -. 2004. – Т.3, № 6.-. С.62-68.
5. Чернуха, Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Г.Е. Чернуха. –М., 1999. – с 38.
6. Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma / K.L. Terry [et al.] // *Epidemiology*. – 2007. – Vol. 18, N 6. – P. 758-763.
7. Etiology and Pathogenesis of Uterine Leiomyomas : A Review / G.P. Flake [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2003. – Vol. 111, N 8. – P. 1037-1054.
8. Hysterectomies performed for presumed leiomyomas:

O.V. Kichigin

Health care institution

“Vitebsk city clinical maternity hospital №2”.

Occurrence of hyperplastic processes of endometrium among patients with uterine leiomyoma

In the article are analyzed retrospective data of anamnesis and data of histological responses of endometrium among patients who underwent operative treatment in the volume of hysterectomy or transcervical electrosurgical myomectomy.

On the basis of the results of the received histological reports one can draw a conclusion that the occurrence of hyperplastic processes of endometrium among patients operated because of the hystero-myoma does not exceed the occurrence of this pathology among women in the late reproductive and premenopausal age. Probably, hystero-myoma is not the risk factor of endometrium hyperplasia development in the premenopausal age.

Keywords: myoma, endometrium hyperplasia, apoptosis, insulin resistance, endometrium biopsy, anovulation, metabolic syndrome.

пациенток, оперированных по поводу миомы матки, показал, что уровень гиперпластических процессов эндометрия в данной группе (простая неатипическая гиперплазия эндометрия была диагностирована у 7,1% женщин, случаев сложной неатипической гиперплазии эндометрия, а также любой формы атипической гиперплазии не было диагностировано) не превышает показатели распространенности данной патологии в позднем репродуктивном и пременопаузальном периоде. Вероятно, миома матки не является фактором, увеличивающим риск развития ГЭ в пременопаузальном возрасте.

should the fear of leiomyosarcoma make us apprehend non laparotomic surgical routes? / F. Leung [et al.] // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2009. – Vol.37, N 2. – P. 109-114.

9. Levy, B.S. Modern management of uterine fibroids / B. S. Levy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2008. – Vol.87, N8. – P. 812-823.

10. 10 Management of uterine fibroids: an update of the evidence / M. Viswanathan [et al.] // *Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep)*. – 2007. – Vol. 154, N 7. – P.1 – 122.

11. Okolo, S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids / S. Okolo // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol.22, N 4. – P.571-588.

12. 12 Overview of current surgical management of fibroids: «Organ-preserving modalities» / S.M. Elahi [et al.] // *J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 28, N 1. – P.28-31.

13. Reynolds, A. Diagnosis and management of uterine fibroids / A. Reynolds // *Radiol. Technol.* -. 2008. – Vol.79. – N 3. – P.239.

14. Uterine fibroids risk and history of selected medical conditions linked with female hormones / F. Parazzini [et al.] // *Eur J Epidemiol.* – 2004. – Vol.19, N 3. – P.249-253.

15. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment / P. Evans [et al.] // *Am. Fam. Physician.* – 2007. – Vol.75, N10. – P. 1503-1508.

16. 16 Uterine leiomyomata in relation to insulin-like growth factor-I, insulin, and diabetes / D.D. Baird [et al.] // *Epidemiology*. – 2009. – Vol.20, N 4. – P.604-610.

17. Uterine smooth muscle tumors: retrospective epidemiological and pathological study of 2760 cases / S. Rammeh-Rommani [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2005. – Vol.34, N 6. – P.568-571.