

№ 2010124218/15; заявл. 11.06.10; опубл. 10.12.11. Бюллеть «Изобретения. Полезные модели». № 34. – С.172.

6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA». – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

7. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

Поступила 17.06.2014

A. V. БАБКИНА, В. А. КРУТОВА, Н. В. НАУМОВА

ВОЗМОЖНОСТИ ЭХОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРОСТОЙ И ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕЙ КОРПОРАЛЬНОЙ МИОМЫ МАТКИ

Базовая акушерско-гинекологическая клиника ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,

*Россия, 350072, г. Краснодар, ул. Зиповская, 4/1;
тел/факс (861) 257-05-09. E-mail: klinika@bagk-med.ru*

В зависимости от характера пролиферативных процессов выделяют морфологические формы миомы матки: простая и пролиферирующая. На основании изучения результатов морфологического строения миоматозных узлов, полученных при хирургическом лечении пациенток репродуктивного возраста, был проведен ретроспективный анализ эхографических показателей. Выделены параметры, обладающие наибольшей диагностической и прогностической ценностью. На основании полученных данных была разработана математическая модель, позволяющая с высокой чувствительностью и специфичностью определять морфологический тип миомы матки, что было доказано при проспективном исследовании.

Ключевые слова: эхография, простая миома, пролиферирующая миома.

A. V. BABKINA, V. A. KRUTOVA, N. V. NAUMOVA

SONOGRAPHY OPPORTUNITIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND SIMPLE PROIFERATING CORPORAL UTERINE FIBROIDS

*Basic obstetrics and gynecology clinic of Kuban state medical univercity,
Russia, 350072, Krasnodar, street of Zipovskaya, 4/1;
tel/fax (861) 257-05-09. E-mail: klinika@bagk-med.ru*

Depending on the nature of proliferative processes morphological forms isolated uterine fibroids: a simple and proliferating. Based on the study results of the morphological structure of fibroids received in the surgical treatment of patients of reproductive age was a retrospective analysis of sonographic parameters. Identifies parameters with the greatest diagnostic and prognostic value. Based on the data obtained mathematical model was developed that allows high sensitivity and specificity to determine the morphological type of uterine fibroids. That has been proven in a prospective study.

Key words: sonography, simple fibroids, fibroids proliferating.

Введение

Диагностика и лечение миомы матки – важная проблема современной гинекологии [1, 2, 3, 13, 14]. В зависимости от характера пролиферативных процессов в миоматозном узле выделяют морфологические формы миомы матки: простая и пролиферирующая. Разные гистологические типы миом обладают различным пролиферативным потенциалом и вследствие этого требуют дифференцированного подхода к диагностике, лечению и профилактике возмож-

ных рецидивов [13]. В современной медицинской практике актуальны методы компьютерного прогнозирования, призванные создать модель индивидуального течения заболевания, что позволяет оптимизировать лечебные мероприятия [11].

Цель – разработка алгоритма дифференциальной диагностики простой и пролиферирующей корпоральной миомы матки с различной величиной интерстициального компонента по данным ультразвукового исследования.

Материалы и методы

На основании изучения результатов морфологического строения миоматозных узлов, полученных при хирургическом лечении (консервативной миомэктомии) пациенток репродуктивного возраста (средний возраст составил $34,2 \pm 3,9$ года), оперированных в базовой акушерско-гинекологической клинике КубГМУ Минздрава РФ в период с 2009 по 2013 год, был проведен ретроспективный анализ ультразвуковых показателей. Всех больных информировали о необходимости проведения хирургического лечения (показаниями являлись: бесплодие, невынашивание беременности, большие размеры, центрипетальный рост узла при планировании беременности, быстрое увеличение размеров узла); целесообразности использования того или иного объема оперативного вмешательства и хирургического доступа; о возможных интра- и послеоперационных осложнениях, необходимости осуществления гемотрансфузий (по показаниям). Все больные давали письменное согласие на проведение им оперативных вмешательств. Микроскопическому исследованию подвергали все опухолевые узлы. Материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. Срезы толщиной 5 микрон окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Тщательная гистологическая диагностика основывалась на 3 основных признаках: плотность клеток, клеточная атипия, наличие в ядрах клеток фигур митоза. Важным показателем при дифференциальной диагностике служило также количество тучных клеток в одном большом репрезентативном поле зрения [15]. При микроскопии полученных препаратов (миоматозных узлов) с большим увеличением ($\times 500$) обращали внимание на форму, состояние гладкомышечных клеток, количество митозов в поле зрения, степень развития и морфологической трансформации сосудистого компонента, количество коллагеновых волокон соединительной ткани, соединительнотканно-сосудистой капсулы узлов, степень выраженности деструктивных, дегенеративных процессов в них. В зависимости от морфологических особенностей выделяли: пролиферирующие миомы, митотическая активность составила 10–15 митозов на 100 полей зрения, в пересчете на 1000 клеток митотический индекс в среднем составил 0,9%, простые миомы – митотический индекс не превышал 0,3% [14, 15, 16]. Для стандартизации условий все исследования проводились с использованием методики трансабдоминального и трансвагинального сканирования при помощи датчиков с частотой 3,5, 5 и 7 МГц в фолликулиновую фазу с 7-го по 9-й день менструального цикла 1 раз в 6 месяцев в течение 1 года. Допплерометрическое исследование проводилось в режиме цветового допплеров-

ского картирования (ЦДК) с основными параметрами настройки приборов: частотный фильтр 100 Гц в 100% для маточных и аркуатных артерий, 50 Гц в ряде случаев для более мелких сосудов миоматозных узлов, для регистрации медленного кровотока использовался также минимальный скоростной уровень – 3–10 см/с, оптимальный (до появления шумов) уровень приема допплеровского блока. Размер контрольного объема соответствовал диаметру сосуда или полностью перекрывал его. Скорость развертки определялась таким образом, чтобы одновременно можно было получить не менее 6 сердечных циклов. При помощи ЦДК визуально оценивали степень и характер васкуляризации миометрия, миоматозных узлов, тип кровотока (центральный, периферический, смешанный), количество цветовых локусов на единицу площади, соответствующих кровеносным сосудам. В 5–6 стоп-кадрах регистрировалось количество цветовых сигналов от сосудов миометрия и миоматозных узлов. При импульсной допплерометрии выявленных сосудов определяли тип кровотока (артериальный или венозный), производили измерение скоростных параметров. Показатели рассчитывали из 6 последовательных сердечных циклов, старались получить равноамплитудные систолические и диастолические компоненты кривой, используя качественные и количественные критерии оценки. При качественной оценке спектра ориентировались на форму допплерометрической кривой. Далее анализировались кривые скоростей кровотока в маточных артериях и венах, артериальных и венозных сосудах миоматозных узлов. Оценивали следующие показатели: максимальная систолическая скорость артериального кровотока (МАС), максимальная скорость венозного кровотока (МВС), индекс резистентности (ИР). При исследовании принимались во внимание только самые высокие значения скоростей кровотока и самые низкие показатели индекса резистентности из всех обнаруженных [5]. При исследовании маточных вен отслеживался кровоток от аркуатных сплетений, впадающих в маточные вены, диаметр которых составлял 5–6 мм в месте их образования. Спектр венозного кровотока в маточных венах в большинстве наблюдений двухфазный, синхронизированный с сердечным ритмом, в венозных сплетениях спектр, как правило, монотонный, а скоростные показатели кровотока ниже, чем в маточных венах [10].

Построение гистограмм ткани и математическая обработка показателей эхоплотности проводились при помощи программного обеспечения «Adobe Photoshop CS4». Яркостная гистограмма является диаграммой градиента яркости от нуля (абсолютно неяркий, черный) до 255 (абсолютно яркий, белый), по вертикали же откладывается

количество пикселей изображения, которые имеют соответствующую яркость. Из статистических данных использовались следующие параметры: среднее значение – среднеарифметическое или выборочное среднее, указывает среднее значение яркости изображения; отклонение – отклонение от этого значения, характеризует степень разброса значений яркостей пикселей. Для оценки эходнородности и степени изоэхогенности исследуемой зоны добивались такой плоскости сканирования, чтобы на экране монитора была ультразвуковая картина как исследуемой зоны, так и фоновой – на одном расстоянии от датчика. Сравнительный анализ двух зон проводился только на одном и том же изображении (т. е. при одних и тех же технических характеристиках). Производили сравнение двух зон, расположенных на одинаковом расстоянии от датчика: исследуемой (миоматозный узел) и фоновой (неизмененный миометрий). Для этого на ультразвуковом изображении выделяли сравниваемые зоны и с использованием функции «яркостная гистограмма» получали числовые значения параметров «среднее значение» и «отклонение» для сравниваемых зон и «отклонение» для участков фоновой зоны. При анализе гистограмм оценивали: среднее значение яркости в исследуемой и фоновой зонах, минимальные (минимальные ($Откл_{min}$) и максимальные ($Откл_{max}$) отклонения в исследуемой и фоновой зонах, критерий эходнородности исследуемой зоны (КЭО), критерий изоэхогенности исследуемой зоны (КИЗ). Критерий эходнородности определяли по формуле: КЭО = $P\text{Откл}_2 - \text{Откл}$, где $P\text{Откл}_2$ – погрешность отклонения в фоновой зоне ($P\text{Откл}_2 = \text{Откл}_{max} - \text{Откл}_{min}$), Откл – разница отклонений в исследуемой и фоновой зонах. Критерий изоэхогенности исследуемой зоны определяли по формуле: КИЗ = $|Сярк| - \text{Откл}_2$, где $|Сярк|$ – модуль разницы средних значений яркости в исследуемой и фоновой зонах, Откл_2 – отклонение в фоновой зоне [12].

Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро-Вилка. При сравнении двух групп данных, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий Манна-Уитни в случае независимых признаков и критерий Вилкоксона для зависимых признаков. При анализе качественных признаков данные представляли в виде количественных призна-

ков и анализировали с помощью критериев Фишера и χ^2 -квадрат Пирсона. Чувствительность, специфичность показателей, а также их диагностическую ценность определяли при помощи ROC (Receiver Operator Characteristic)-анализа с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). Для разработки математической модели, позволяющей дифференцировать различные типы миомы матки, использовали логистический регрессионный анализ. Вероятность наличия пролиферирующей миомы рассчитывали по формуле:

$$\frac{1}{1+e^{-z}},$$

где $z = B_1x_1 + B_2x_2 + \dots + B_nx_n + C$.

Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия, мерой которой служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции (-2LL). Меру определенности, показывающую часть дисперсии выборки, которую можно объяснить с использованием исследуемой модели, оценивали при помощи критериев Кокса-Шела и Наделькеркса. Проверку значимости коэффициентов проводили при помощи статистики Вальда (ZW), используя распределение χ^2 -квадрат.

Из-за вовлечения в анализ большого количества переменных для упрощения модели проводили отбор переменных. Отбор переменных для математической модели осуществляли методом обратной селекции на основании статистики Вальда. То есть из первичной модели, включающей в себя все предикторы, пошагово исключались предикторы с наименьшим значением статистики Вальда. На каждом шаге данного алгоритма проводился расчет доли верно классифицированных наблюдений. Алгоритм остановился, когда исключение переменной с наименьшим значением статистики Вальда привело к статистически значимому снижению доли верно классифицированных случаев. Прогностическую ценность полученной регрессионной модели проверили при помощи ROC-анализа по указанной выше методике.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения «Microsoft Excel 2010» (Microsoft Corp., США), пакетов статистического анализа данных «Statistica 8.0 for Windows» (StatSoftInc., США), «SPSS 15.0» (IBM, США), «Medcalc» (MedCalc Software, Бельгия).

В исследовании участвовали 98 пациенток с интерстициальной локализацией узлов (в 67 случаях – простая миома, в 31 – пролиферирующая); 95 пациенток с субсерозно-интерстициальной локализацией узлов (в 64 случаях – простая миома, в 31 – пролиферирующая); 103 пациентки

с субсерозной локализацией узлов (в 73 случаях имела место простая миома, в 30 – пролиферирующая миома), исследуемые группы были однородны по возрастным показателям. На момент обследования пациентки не принимали сердечно-сосудистых препаратов и им не проводилась заместительная гормональная терапия. Пациентки с шеечной, перешеечной, подслизистой локализацией миоматозных узлов, множественной миомой, размерами матки более 12 недель беременности, размерами миоматозных узлов менее 20 мм (в связи с высокой вероятностью необъективной оценки количественных показателей гемодинамики в сосудах узла [5, 7]) и более 50 мм (в связи с нецелесообразностью мониторинга больших узлов в течение длительного времени у пациенток, планирующих беременность [1, 2]), врожденными пороками развития матки, сахарным диабетом (с целью исключения погрешности при допплерометрии сосудов мелкого калибра [4, 8, 9]), декомпенсированными пороками сердца с недостаточностью кровообращения, наружным генитальным эндометриозом (диагноз верифицирован при лапароскопии), аденомиозом (диагноз верифицирован при гистероскопии), тромбофилиями различного генеза в исследование не включались.

Результаты исследования

На первом этапе исследования было произведено сравнение качественных и количественных УЗ-параметров в зависимости от локализации миоматозного узла. По количественным данным между группами не наблюдалось значимых различий (за исключением МВС в маточных венах). На основании этих данных было принято решение разработать общую формулу прогноза морфологического типа миомы для интерстициаль-

ной и субсерозно-интерстициальной локализаций и отдельную формулу для субсерозной локализации, поскольку в этой локализации отличалось распределение качественных УЗ-признаков.

Согласно полученным данным были определены параметры, обеспечивающие полиномиальную реализацию алгоритма дифференциальной диагностики для миом интерстициальной, субсерозно-интерстициальной локализаций и субсерозной локализации с нулевой ошибкой.

Перед включением в вычислительный алгоритм качественные показатели были преобразованы в количественные указанным в таблице 3 образом.

Рассмотренные выше качественные и количественные параметры были включены в модель многофакторной логистической регрессии. Исключение параметров, обладающих наименьшей диагностической ценностью, осуществлялось с помощью метода обратной селекции в соответствии со значением критерия Вальда.

При расчете было выполнено 8 шагов алгоритма не более чем с 1000 итераций на каждом шаге. На 8-м шаге при исключении параметра с наименьшим значением критерия Вальда происходило статистически значимое снижение качества приближения регрессионной модели, оцененное при помощи отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия (-2LL). Кроме того, после выполнения 1000-й итерации не удалось определить регрессионные коэффициенты модели с незначительными стандартными ошибками. Учитывая эти обстоятельства, алгоритм вычисления модели остановили на 8-м шаге, за итоговую математическую модель, позволяющую прогнозировать морфологический тип миомы матки, приняли модель, полученную на шаге 7.

Таблица 1

Различия количественных ультразвуковых параметров между группами с различными морфологическими вариантами при интерстициальной и субсерозно-интерстициальной локализациях узлов

Параметры	Простая миома (n = 131)	Пролиферирующая миома (n = 62)	p
Размеры миоматозных узлов, мм	38,1±6,5	39,3±6,6	0,660
Прирост максимального узла при динамическом наблюдении, мм	0,54±0,23	1,71±0,45	<0,001
Количество цветовых пикселей на 1 см ²	2,01±1,56	5,07±1,22	<0,001
ИР в маточных артериях	0,77±0,05	0,64±0,08	0,001
МАС в маточных артериях, см/с	35,0±2,4	44,0±4,4	<0,001
МВС в маточных венах, см/с	9,5±2,5	17,4±3,3	<0,001
ИР в сосудах очаговых образований	0,66±0,15	0,45±0,15	<0,001
МАС в узле, см/с	12,2±4,6	29,3±2,3	<0,001
МВС в узле, см/с	6,4±1,6	11,3±2,3	<0,001

Таблица 2

Различия количественных ультразвуковых параметров между группами с различными морфологическими вариантами при субсерозной локализации узлов

Параметры	Простая миома (n = 73)	Пролиферирующая миома (n = 30)	P
Размеры миоматозных узлов, мм	37,4±6,3	38,3±6,4	0,513
Прирост максимального узла при динамическом наблюдении, мм	0,57±0,19	1,80±0,36	<0,001
Количество цветовых пикселей на 1 см ²	1,99±1,47	5,12±1,16	<0,001
ИР в маточных артериях	0,75±0,10	0,72±0,12	0,195
МАС в маточных артериях, см/с	39,2±5,8	41,3±5,9	0,1
МВС в маточных венах, см/с	14,8±2,8	17,9±3,7	0,103
ИР в сосудах очаговых образований	0,71±0,12	0,49±0,23	<0,001
МАС в узле, см/с	16,6±3,6	27,3±2,4	<0,001
МВС в узле, см/с	7,8±1,8	11,1±3,0	<0,001

Таблица 3

Коды качественных показателей

Параметр	Частота	Код параметра	
		1	2
Вид гистограммы			
Одновершинный	39	1	0
Асимметричный	46	0	1
Мультипиковый	18	0	0
Эхогенность			
Изоэхогенные	44	1	0
Гипоэхогенные и гиперэхогенные	36	0	1
Неоднородные	23	0	0
Тип васкуляризации			
Единичный питающий сосуд	51	1	0
Периферический	44	0	1
Смешанный	8	0	0

С учетом регрессионных коэффициентов итоговая формула логистической регрессии для дифференциальной диагностики морфологического варианта субсерозной миомы принимает вид:

$$p = \frac{1}{1+e^{13,282-0,712x_1-1,105x_2-0,270x_3-0,486x_4+17,182x_5-0,270x_6}}$$

где x_1 – код типа гистограммы 1; x_2 – код типа гистограммы 2; x_3 – код типа васкуляризации 1; x_4 – код типа васкуляризации 2; x_5 – увеличение размера за 6 месяцев, мм; x_6 – коэффициент эходнородности (0 – менее 0; 1 – более или равен 0); x_7 – количество цветовых пикселей; x_8 – ИР в сосудах очаговых образований.

Итоговая формула логистической регрессии для дифференциальной диагностики морфологического варианта интерстициальной и субсерозно-интерстициальной миом принимает вид:

$$p = \frac{1}{1+e^{1,813+2,930x_1+0,245x_2+1,097x_3+1,032x_4-0,248x_5+1,272x_6-0,404x_7+5,911x_8}}$$

где x_1 – увеличение размеров за 6 месяцев, мм; x_2 – количество цветовых пикселей на 1 см²; x_3 – МАС в маточных артериях, см/с; x_4 – МВС в маточных венах, см/с; x_5 – ИР в сосудах очаговых образований; x_6 – МАС в узле, см/с.

Для подтверждения диагностической ценности модели была набрана отдельная группа

женщин с миомой матки субсерозной локализации (n=26) и интерстициальной, субсерозно-интерстициальной локализации (n=53). Тип узла сначала был оценен с помощью разработанной модели, а затем, после миомэктомии, гистологический тип был верифицирован морфологами.

Обсуждение

В результате сравнения качественных и количественных УЗ-параметров установлены различия в распределении качественных УЗ-признаков в зависимости от величины интерстициального компонента миоматозных узлов. В результате сравнения выделены 2 группы: 1) с интерстициальной и субсерозно-интерстициальной локализацией миоматозных узлов; 2) с субсерозной локализацией. Согласно полученным данным определены параметры, обеспечивающие полиноминальную реализацию алгоритма дифференциальной диагностики с нулевой ошибкой. Разработаны 2 формулы для прогноза морфологической формы миоматозных узлов каждой из групп.

Прогностическая модель для интерстициальной, субсерозно-интерстициальной локализаций миомы обладала достаточно высокими операционными характеристиками прогностического теста: чувствительность модели – 87,3%, специфичность – 95,0%, прогностическая ценность положительного результата – 95,0%, прогностическая ценность отрицательного результата – 87,3%.

Прогностическая модель для субсерозной локализации миомы также обладала высокими операционными характеристиками прогностического теста: чувствительность модели составила 73,3%, специфичность – 90,1%, прогностическая ценность положительного результата – 91,7%, прогностическая ценность отрицательного результата – 71,4%. Данные значения свидетельствуют о высокой эффективности разработанной модели по сравнению с использованием отдельных допплерометрических критериев, оценки динамики увеличения размеров доминантного миоматозного узла, обладающих высокой чувствительностью и низкой специфичностью [5, 6, 14].

Таким образом, использование разработанных математических моделей позволяет на основании комплексной оценки данных сонографии миоматозных узлов с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать морфологический тип корпоральной миомы матки с различной величиной интерстициального компонента узла.

ЛИТЕРАТУРА

- Адамян Л. В., Ткаченко Э. Р., Киселев С. И. и др. Современные методы диагностики и альтернативные методы лечения гиперпластических процессов и опухолей матки // Практическая гинекология. – М., 2001. – С. 89–115.
- Адамян Л. В., Ткаченко Э. Р. Принципы гистерорезектоскопической хирургии (гистерорезектоскопии) // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней / Под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян. – М., 2000. – С. 484–500.
- Бабкина А. В., Наумова Н. В., Котлова Т. В. Место эхографии в дифференциальной диагностике простой и пролиферирующей миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Материалы 7-го Международного конгресса по репродуктивной медицине. – 2013. – С. 45–46.
- Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Патогенез аngиопатии при сахарном диабете // Ж. «Сахарный диабет». – 1999. – № 2. – С. 1–12.
- Буланов М. Н. Ультразвуковая гинекология: Курс лекций в трех томах. Том 1. – М.: издательский дом «Видар-М», 2010. – 259 с.
- Давыдов А. И., Мехдиев В. Э., Сиордия А. А. Трехмерная трансвагинальная эхография в режиме цветового и энергетического допплера: перспективы, возможности, ограничения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7. № 1. – С. 56–64.
- Капустина И. Н., Сидорова И. С. Значение цветового допплеровского картирования в оценке типа миомы матки // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2001. – № 1. – С. 27–32.
- Кунцевич Г. И., Токмакова А. Ю., Анциферов М. Б., Староверова Д. Н. Ультразвуковые характеристики периферической диабетической аngиопатии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 106–111.
- Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая аngиология. Издание 3-е. – М.: Реальное время, 2007. – 416 с.
- Озерская И. А. Атлас гинекологической ультразвуковой нормы. – М.: Видар, 2010. – 225 с.
- Поморцев А. В., Гудков Г. В., Астафьев О. В. Роль допплеровских методов в дифференциальной диагностике опухолей матки и яичников // SonoAce-Ultrasound. – 2002. – № 10. – С. 37.
- Патент РФ № 2398513, МПК A61B8/00, A61B8/14. Силина Т. Л., Голубков С. С. // Способ определения эходонородности и степени эхогенности ультразвукового изображения. Патент России № 2008149311/14. Заяв. 16.12.2008; опубл. 10.09.2010.
- Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). – СПб: «ЭЛБИ», 2000.
- Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М. Миома матки. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 176 с.
- Shi Y. F., Xie X. et al. Histological diagnosis and clinical features in borderline smooth muscle tumors of the uterus // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 1994. – № 29 (4). – P. 201–204, 251.
- Valenti M., Azzarello G. et al. Differentiation, proliferation and apoptosis levels in human leiomyoma and leiomyosarcoma // J. cancer res. clin. oncol. – 1998. – № 124 (2). – P. 93–105.

Поступила 14.04.2014