

## SEMNIIFICAȚIA CLINICĂ A MIOMULUI UTERIN ÎN SARCINĂ

(Revista literaturii)

Olga Domenti, Corina Cardaniuc, Valentin Friptu, Mihail Surguci,

Natalia Prodan, Vitalie Mămăligă

Catedra de Obstetrică și Ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *The clinical significance of uterine myoma in pregnancy*

Uterine myomas are observed in pregnancy more frequently now than in the past. With the increasing age of the obstetric population and the widespread use of sonography, uterine myomas are more frequently detected during pregnancy. The present article represents a review of the recent published journal reports concerning the influence of uterine myomas on the course of pregnancy, delivery and post-partum period. Different aspects of coexistence of uterine myomas with pregnancy are presented. The relation between complications in pregnancy--fetal growth retardation, premature rupture of membranes, preterm labor, abruptio placentae, mode of delivery, puerperium--and the size, number and location of myomas is discussed.

### Rezumat

În ultimul timp se constată o creștere a frecvenței asocierii dintre miomul uterin și sarcină. O dată cu creșterea vârstei populației obstetricale și lărgirea utilizării ultrasonografiei, mioamele uterine sunt mai frecvent detectate în timpul sarcinii. Articolul prezent reprezintă o trecere în revistă a datelor publicate în literatura de specialitate despre influența miomului uterin asupra evoluției sarcinii, nașterii și a perioadei de lăuzie. Diverse aspecte ale coexistenței miomului uterin cu sarcina sunt prezentate. Relația dintre complicațiile sarcinii: retardul fetal, ruptura prematură a membranelor amniotice, nașterea prematură, abrupția placentară, modalitatea nașterii, perioada puerperală și dimensiunile, numărul și localizarea mioamelor este discutată.

### Introducere

Miomul uterin este o tumoră benignă, hormonodependentă, constituită din elemente histologice similare mușchiului uterin. Predominanța elementelor structurale îi conturează aspectul miomatos sau fibros [6,11]. În aceeași măsură este numit fibrom, fibromiom sau leiomiom uterin, pentru precizarea structurii histologice și a raportului dintre elementele conjunctive și musculare în tumoră [12].

Datele existente în literatura de specialitate indică o asociere între miomul uterin și sarcină, care variază de la 0,3% până la 7,5% [16]. Rasmussen K.L. et al. raportează o asociere a miomului uterin cu sarcina între 0,1-5 % [18], iar conform datelor expuse de Ștemberg M, Gladun E, Friptu V, Corolcova N. (2002), prevalența miomului uterin în sarcină constituie 0,5-3% [21].

Unii autori consideră că astăzi coexistența „miom uterin-sarcină” este o entitate mai puțin întâlnită, datorită adresabilității crescute a populației feminine la medic, care are drept consecință tratamentul precoce al afecțiunii [22].

Alții, din contra, consideră că în ultimul timp se constată o creștere a frecvenței asocierii dintre miomul uterin și sarcină, acest fapt fiind determinat de creșterea vârstei femeilor primipare. Conform opiniei lui Zsigmond I., o dată cu creșterea vârstei populației obstetricale și lărgirea utilizării ultrasonografiei, mioamele uterine sunt mai frecvent detectate în timpul sarcinii [25].

### Efectul miomului uterin asupra funcției reproductive

Rolul mioamelor uterine în infertilitate este controversat. Incidența miomului uterin la femeile infertile fără alte cauze vădite a infertilității este estimată în limitele de 1 și 2,4% [13,17]. O relație de cauzalitate, însă, între fibrozii uterini și infertilitate nu a fost definitiv demonstrată.

De regulă fibroamele nu interferează cu concepția și purtarea unei sarcini, dar uneori pot afecta fertilitatea. În aceste cazuri, fibroamele blochează orificiile trompelor uterine sau orificiul intern al colului uterin. Fibroamele submucoase pot împiedica implantarea și creșterea embrionului [16,18].

Diverse teorii au fost propuse pentru a explica efectul mioamelor asupra fertilității. Este unanim acceptat faptul, că localizarea anatomică a fibroizilor joacă un rol important în favorizarea infertilității, mioamele submucoase, intramurale și subseroase fiind în ordine descrescândă a importanței. Tumorile cu dimensiuni de peste 5 cm, mioamele submucoase și intramurale care deformează cavitatea uterină, cele localizate în apropierea orificiilor tubare sau a colului uterin, și tumorile multiple vor determina mai probabil probleme [14,18,22]. Mioamele intramurale și submucoase pot cauza contracții uterine disfuncționale, care pot interfera cu migrarea spermatozoidelor, transportul ovocitului sau nidarea. Jabiry-Zieniewich et al. a constatat o rată mai mică a sarcinilor în cazul localizării posterioare a mioamelor uterine [13].

În plus, mioamele uterine se pot asocia cu eșec al implantării sau întreruperea sarcinii datorită dereglărilor vasculare endometriale focale, cât și inflamație endometrială, secreția substanțelor vasoactive sau un mediu androgenic endometrial crescut.

Sintetizând datele literaturii de specialitate, concluziile despre influența numărului, dimensiunilor și localizării mioamelor uterine și a capacității lor de a deforma cavitatea uterină asupra ratei sarcinilor sunt contradictorii.

#### **Efectul sarcinii asupra miomului uterin**

Mioamele uterine asociate sarcinii se constată astăzi mai frecvent, comparativ cu timpul trecut. Acest fapt este explicat de creșterea vârstei populației obstetricale și utilizarea largă a ultrasonografiei, care favorizează o detectare mai frecventă a mioamelor uterine la femeile gravide [1].

Conform datelor literaturii de specialitate, mioamele uterine se constată la 0,3-2,6% din femeile gravide. Conform datelor lui Exacoustos și Rosatti (1993), aproximativ 1-4% din sarcini sunt asociate cu fibroizi uterini. Într-un caz din 10 aceste tumori cauzează complicații [8]. Bosev D. și Dimitrov A. susțin, că asocierea dintre miom și sarcină este mai frecventă la femeile cu vârsta medie de 30 ani și este mai frecventă la nulipare (63.2%) [4].

Sarcina care survine la o pacienta cu un uter fibromatos implica mai multe riscuri determinate, pe de-o parte, de modificări ale fibromului induse de sarcină, iar pe de alta de complicațiile sarcinii determinate de fibrom [22].

Mioamele împart câteva caracteristici cu miometrul normal în timpul sarcinii, inclusiv producția crescută de matrice extracelulară și expresia mărită a receptorilor pentru hormonii peptidici și steroizi. Miometrul în postpartum revine la greutatea, fluxul sanguin și dimensiunile celulare normale, prin intermediul apoptozei și diferențierii. Această remodelare poate fi responsabilă de involuția miomaleor. Altă teorie postulează că vasele care suplimentează mioamele regresează în timpul involuției uterine, deprivând miomul de sursa lor nutritivă [22,28].

Diagnosticul de sarcină în primele luni la pacientele cu miom uterin este dificil. Și mai dificil este acest lucru în cazul tumorilor multiple. O dată cu progresia sarcinii, de obicei în a doua jumătate, se conturează nodulii miomatoși fermi pe suprafața ramolită a uterului gravid [9].

Sarcina are un efect variabil și imprevizibil asupra creșterii miomului uterin, probabil dependent de diferențele genetice individuale, factorii de creștere circulanți, și receptorii localizați la nivelul miomului [3,33].

În trecut se credea că fibromul se dezvoltă mai repede în timpul sarcinii. Astfel, conform numeroaselor opinii, în cursul primului trimestru de sarcină, se produce o creștere în dimensiune a fibroamelor uterine din cauza modificărilor hormonale care apar în această perioadă. Rasmussen K.L. și Knudsen H.J. susțin că majoritatea mioamelor uterine cresc în decursul primului trimestru de sarcină [18]. Creșterea tumorilor are loc din contul edemului seros, a hiperplaziei și hipertrofiei fibrelor musculare, vascularizării excesive a acestora. Bosev D. și Dimitrov A. consideră că mioamele uterine care cresc în primul trimestru, continuă să crească și

pe parcursul trimestrului al doilea al sarcinii. Autorii n-au constatat o descreștere a dimensiunilor tumorale în decursul trimestrului III de gestație [4].

Irigația nodulilor este tributară teritoriului vascular unde aceștia își au originea. Amploarea vascularizației tumorilor depinde de localizarea, mărimea și vechimea lor. Aprovizionarea sanguină a nodulilor submucoși are loc mai frecvent prin intermediul a 1-2 vase de calibru mai mare, care pleacă de la ramura ascendentă a arterei uterine și o rețea vasculară de calibru mai mic, bine dezvoltată. Rețeaua vasculară este cel mai dezvoltată în cazul nodulilor interstițiali, aprovizionarea sangvină a acestora se realizează prin intermediul unui număr mare de anastomoze [14,26]. Fibromioamele cu o evoluție clinică rapidă au o vascularizație mult mai bogată [21].

Pentru miomul uterin este caracteristică reorganizarea circulației sanvine în lanțurile sale macro- și microcirculatorii. Majoritatea vaselor intramurale își pierd tunica medie și adventice, astfel încât mărimea fluxului sanguin parietal depinde exclusiv de presiunea de perfuzie. Dispar mecanismele de autoreglare a tonusului vaselor proprii ale miometrului, care va depinde de valoarea tonusului arterelor radiale, deci de reglarea fluxului sanguin către organ. Aceste modificări favorizează crearea unor condiții particulare ale hemodinamicii uterine [32].

Савицкий Г.А. și Савицкий А.Г. afirmă că augmentarea fluxului sanguin inevitabil acompaniază creșterea miomului [31]. Datele existente sugerează faptul, că între creșterea volumului tumorii și gradul tulburărilor circulației sanguine locale există o anumită interdependență [19,31,32].

Vasodilatarea care însoțește sarcina are o influență favorabilă asupra creșterii miomului uterin.

Rosati P. et al. au constatat o modificare semnificativă a volumului mioamelor uterine între trimestrele II și III de sarcină. Cea mai mare rată a creșterii tumorilor s-a constatat până la termenul de 10 săptămâni de gestație.

Studiile recente, însă, demonstrează contrariul. Majoritatea fibroamelor își pastrează dimensiunile, deși unele se maresc sau scad ușor, de obicei în primul trimestru.

Blok R. et al. (2002) susțin, că dinamica mioamelor uterine este specifică pentru fiecare caz în parte și nu depinde de volumul inițial sau de localizarea tumorilor. Cercetătorii au observat o descreștere a dimensiunilor mioamelor uterine în timpul perioadei antenatale [3].

Jabiry-Zieniewicz Z. și Gajewska M. n-au constatat o creștere semnificativă a miomului uterin în timpul sarcinii, iar Hammoud A.O. et al. susțin că mioamele uterine de obicei se micșorează pe parcursul sarcinii [13].

Simptome clinice și ecografice ale degenerării tumorii se dezvoltă la aproximativ 5% din femeile care au miom uterin în timpul sarcinii [9].

#### **Efectul miomului uterin asupra sarcinii**

Numeroase probleme există în prezent în literatura de specialitate referitor la efectul miomului uterin asupra sarcinii. Sarcina asociată cu miomul uterin este considerată o sarcină cu risc înalt din cauza unui număr mare de complicații posibile.

Studiile arată că femeile însărcinate cu fibrom uterin prezintă un risc crescut de avort spontan, naștere prematură, prezentații fetale anormale, separare prematură a placentei de peretele uterin (placenta abruptio). Dar nu toate studiile confirmă aceste concluzii. În plus, complicațiile variază în funcție de numărul, dimensiunea și localizarea fibroamelor [30,33].

Fibroamele multiple și fibroamele submucoase mari, care deformează cavitatea uterina sunt cele care provoacă cele mai multe probleme. O complicație mai frecventă în timpul sarcinii este durerea localizată, care survine de obicei între primul și al doilea trimestru [30].

Probabilitatea avortului spontan este mai mare dacă implantarea are loc deasupra miomului submucos [17,30]. Fibroizii în apropiere de placenta sunt mai probabil asociați cu avort spontan și hemoragii în timpul sarcinii. Localizarea fibroizilor în relație cu placenta pare să fie mai importantă decât dimensiunile tumorii. Fibroizii intramurali și subseroși mai mici de 3 cm sunt considerați frecvent ne semnificativi din punct de vedere clinic. Oricum, autorii Mayers

et al 2002 au observat o rată a avortului spontan în primul trimestru de 40% și de 17% în al doilea trimestru în cazul fibroizilor intramurali și subseroși [15].

Câteva mecanisme au fost propuse pentru a explica pierderile sarcinii asociate cu fibrozii. Într-un studiu care a examinat ultrastructura miometrului gazdă a uterului fibromiomas, s-a constatat că benzile dense de sarcolemă ale miocitelor miometrului gazdă au o lungime semnificativ mai mare comparativ cu miometrul normal, cu o descreștere corespunzătoare a numărului de caveole, făcând miometrul gazdă structural anormal. Aceste modificări specifice pot afecta metabolismul calciului în aceste țesuturi, care la rândul lor pot cauza contracții anormale care duc la pierderea sarcinii și infertilitate.

O serie de autori consideră că cauza principală a întreruperii sarcinii la gravidele cu miom uterin este deformarea cavității uterine, ceea ce duce la apariția contracțiilor uterine neuniforme și detașarea oului fetal de peretele uterului [20,24,27].

Alți autori, fără a nega influența negativă a deformării cavității uterine, consideră că modificările endometrului în prezența miomului uterin pot fi cauza avortului spontan [18,23]. Aceste modificări duc la hiperemie, hiperplazie, cu atrofie endometrială ulterioară, dilatarea vaselor mucoasei uterine, modificarea stromei endometriale.

Un anumit rol în întreruperea sarcinii la pacientele cu miom uterin îl joacă și hiperestrogenemia asociată tumorii, care favorizează o capacitate contractilă uterină sporită, cât și funcția diminuată a corpului galben. În cazul prevalenței hormonilor estrogeni în țesuturile uterului gravid crește și cantitatea substanțelor necesare pentru o activitate musculară eficientă. În plus, sub influența hormonilor estrogeni, se dereglează capacitatea ulterioară a uterului de a se extinde [1,7,31,32].

În mușchiul uterin în prezența miomului, se mărește cantitatea substanțelor fosforilate, a proteinelor fermentative sarcoplasmice și a actomiozinei. Accentuarea reactivității uterine în prezența dereglărilor hormonale și a sectoarelor uterine inadecvate reprezentate de nodulii miomatoși, poate duce la dezvoltarea contractilității uterine premature [2,7,25].

Pe lângă avortul spontan și sarcina ectopică fibrozii mai pot produce un număr de alte complicații pe parcursul sarcinii: naștere prematură, durere abdominală din cauza degenerării, decolare, retard de dezvoltare intrauterină a fătului, bazin clinic strâmtat și hemoragii postpartum.

Sarcina poate fi complicată de fibromul uterin prin apariția unor modificări de poziție intrauterină a fătului, care pot afecta mecanismul nașterii, apariția sarcinii extrauterine, dacă fibromul este localizat în vecinătatea cornului uterin, avortul, nașterea prematură, apariția placentelor aderente, sîngerari în lăuzie, putînd merge până la șoc hemoragic [27]. Poziția anormală a fătului se întâlnește mai frecvent în cazul tumorilor de dimensiuni mari și a celor cu localizare submucoasă [35,36].

Mioamele localizate în segmentul inferior uterin par să mărească rata operației cezariene, comparativ cu tumorile localizate la nivelul corpului uterin. Prezența mioamelor submucoase și multiple poate de asemenea mări rata operațiilor cezariene [30].

Studii recente au evaluat dimensiunile, numărul și poziția mioamelor și au constatat că dimensiunile miomului mai mari de 10 cm au fost asociate cu malpoziții fetale. Afectarea fetală datorită compresiunii mecanice exercitate de către miom a fost raportată foarte rar. Un reviu al literaturii de specialitate publicate între anii 1980-2005 a relevat un caz de anomalii craniene fetale, cu retard fetal, un caz de deformare posturală și un caz de deformare craniană fetală cu torticollis.

Complicațiile majore ale sarcinii par să fie legate de faptul dacă placenta și miomul uterin sunt în contact. Conform relatărilor lui Bosev D. et al (2007) complicațiile sarcinii sunt legate, în primul rând, de localizarea miomului uterin în raport cu placenta – dispoziția intramurală sau submucoasă a tumorii, situația retroplacentară a acesteia. În cazul, în care placenta este poziționată în proiecția nodului miomas, se constată semne de insuficiență placentară, în urma căreia se instalează hipotrofia și hipoxia fetală [4].

Localizarea și numărul mioamelor, în special în segmentul inferior uterin măresc probabilitatea nașterii cezariene și a malprezentărilor. Evaluarea ecografică frecventă pentru monitorizarea creșterii fetale, a prezentației și a dimensiunilor miomului ar trebui să fie luate în considerație la femeile gravide cu miom uterin [5,8,16].

În ultimii ani obstetricienii se confruntă tot mai frecvent cu problema prelungirii sarcinii în cazul asocierii acesteia cu miomul uterin. Aceasta este legat de faptul, că numărul femeilor de vârstă fertilă cu miom uterin, devine din ce în ce mai mare odată cu fiecare an [6].

Evoluția sarcinii, conduita obstetricală cât și metodele rezolvării sarcinii (metoda nașterii) în aceste cazuri au anumite particularități. La particularitățile evoluției sarcinii în cazul asocierii acesteia cu miomul uterin se referă iminența de întrerupere a sarcinii în diverse termene de gestație, insuficiența fetoplacentară, retardul de dezvoltare intrauterină a fătului, creșterea rapidă a tumorii, dereglări de nutriție și necroza nodulului miomatos, decolarea de placentă, în special în cazurile când acesatsa este parțial înserată/localizată în regiunea nodulului miomatos, poziții și prezentații anormale ale fătului [4,8,11]. Davis JL et al. au constatat o vârstă gestațională medie semnificativ mai mică în momentul nașterii la gravidele cu miom uterin [7].

Evoluția complicată a sarcinii impune o conduită obstetricală strict individualizată pentru fiecare gravidă în parte [8]. Indicații pentru efectuarea miomectomiei pot apărea în cazul când prelungirea sarcinii practic este imposibilă (localizare intraligamentară sau istmică a miomului, creșterea centripetă a nodulului miomatos interstițial, dimensiuni mari ale tumorii localizate subseros-interstițial. Sarcina la aceste femei de regulă decurge cu iminență pronunțată de întrerupere a sarcinii [30].

În același timp, la numeroase femei, în cazul dimensiunilor mici ale tumorii, lipsa semnelor de dereglare trofică în noduli, sarcina decurge favorabil, și de obicei se termină cu naștere spontană [8].

#### **Particularitățile nașterii la parturientele cu miom uterin**

Nașterea la această categorie de paciente la fel degurge cu complicații (scurgerea prematură a lichidului amniotic, anomalii a capacității contractile a uterului, detresă respiratorie fetală, inserția patologică a placentei: placenta aderentă, acreta, hemoragii hipotonice, subinvoluția uterului în perioada post-partum, etc.)

Majoritatea autorilor evidențiază că mioamele uterine favorizează insuficiența primară sau secundară a activității de naștere. Astfel, unii cercetători consideră că insuficiența travaliului și nașterea prelungică se întâlnește de 2 ori mai frecvent la parturientele cu miom uterin asociat sarcinii [8].

O influență deosebit de nefavorabilă asupra activității de naștere o au tumorile multiple interstițiale. Studiile experimentale efectuate pe fragmente uterine izolate, orientate spre cercetarea funcției contractile a uterului miomatos, au demonstrat că aceasta este diminuată comparativ cu uterul sănătos [27].

În același timp, există autori care susțin că funcția motorie a uterului în prezența miomului uterin nu este afectată [24].

Evoluția complicată a sarcinii și nașterii determină frecvența înaltă a intervențiilor chirurgicale și manoperelor obstetricale la gravidele cu miom uterin.

Printre indicațiile pentru operația cezariană, miomul uterin constituie circa 0,4-0,8% [30].

Daca fibroamele sunt mici, nasterea se poate produce pe cai naturale, dar daca fibroamele sunt mari si au o topografie care afecteaza mecanismul nasterii, atunci se impune operatia cezariana. In timpul operatiei nu se recomanda scoaterea lor din cauza riscului hemoragic [33]. În același timp, operația cezariană în prezența miomului uterin se poate finaliza cu extinderea volumului intervenției (miomectomie, histerectomie) [29,30,34].

#### **Perioada de delivrență placentară și perioada de lăuzie la pacientele cu miom uterin**

Numeroase complicații la parturientele cu miom uterin survin în perioada de delivrență placentară. La acestea se referă: retenția placentei decolate în uter, placenta aderentă, hemoragii hipotonice [31,35,36].

Contractiile uterine slabe sau contractia neuniforma a diferitor sectoare uterine, determinate de prezenta tumorii, explica retentia frecventa a placentei in uter [27].

Modificările patologice ale mucoasei uterine în prezența miomului, atrofia acesteia cu proces inflamator interstițial și fragilitatea vasculară accentuată reprezintă un substrat deficitar pentru implantarea placentei și pot fi cauza placentei aderente și chiar a placentei accreta [26]. Deosebit de nefavorabilă este implantarea placentei în regiunea nodulului miomatos submucos [36].

În cazul tumorilor submucoase apar mai frecvent hemoragii în perioada de delivrență placentară. Cauza hemoragiilor hipotonice este reprezentată de faptul, că miomul uterin împiedică retractia vaselor utero-placentare și contractia uniformă a miometrului. Posibil, un anumit rol îl joacă și modificările aparatului nervos al uterului miomatos, ceea ce poate perturba reacțiile reflectorii normale [35,36]. Unii cercetători consideră, că modificările degenerative ale elementelor nervoase periferice ale uterului miomatos reprezintă una din cauzele insuficienței activității de naștere și a atoniei uterine în perioada de delivrență placentară [15].

În literatura de specialitate există date care pledează pentru faptul că la pacientele cu miom uterin se constată dereglări în sistemul de coagulare. Astfel, la pacientele cu miom uterin asociat cu hemoragie s-a constatat o activitate fibrinolică mărită și o diminuare a toleranței plasmatică la heparină în sângele menstrual [12,17,21].

Evoluția perioadei de lăuzie depinde de dimensiunile, tipul tumorii și intervențiile sau manipulațiile obstetricale chirurgicale acordate în timpul nașterii. Cele mai frecvente complicații survin în urma dereglării contractilității uterine, infectării nodulului miomatos, dereglărilor circulatorii în tumoră. O complicație deosebit de severă este atonia uterină în perioada de lăuzie [31,35].

În prezența nodulilor submucoși și interstițiali de dimensiuni mari, în perioada de lăuzie survine frecvent subinvoluția uterului. O complicație frecventă a perioadei postpartum sunt procesele inflamatorii uterine.

Toate cele expuse reflectă faptul, că sarcina asociată cu fibromul uterin este considerată o sarcină cu risc și necesită o dispensarizare atentă a gravidei în cauză, pentru a preveni și a depista precoce eventualele complicații care pot surveni atât înainte, cât și după naștere, cu scopul de a proteja eficient atât mama, cât și copilul.

În sarcină, trebuie să se facă o monitorizare atentă a fibroamelor uterine, dacă acestea există, intervenindu-se chirurgical doar în situații de excepție, când complicațiile impun această metodă terapeutică [10].

Pe lângă dimensiunile tumorii, evaluarea ecografică a femeilor gravide cu miom uterin ar trebui să includă poziția, relația cu placenta și structura ecogenică a fibroizilor uterini. Aceste constatări ultrasonografice fac posibilă identificarea femeilor cu risc crescut pentru dezvoltarea complicațiilor legate de prezența miomului uterin și pot fi utile în managementul sarcinii [8,16].

Cu toate progresele înregistrate până în prezent în obstetrica contemporană, complicațiile sarcinii legate de prezența miomului uterin rămân o problemă actuală, cu numeroase controverse în acest domeniu. În momentul actual, nu există o opinie generalizată în ceea ce privește procedurile terapeutice optime și căile de rezolvare a sarcinii complicate de prezența tumorii.

În plus, literatura tinde să subestimeze prevalența fibroizilor uterini în sarcină și să supraestimeze complicațiile atribuite acestora.

Toate cele expuse sugerează necesitatea studierii mai profunde a particularităților evoluției sarcinii și nașterii la pacientele cu miom uterin, evidențierea complicațiilor asociate tumorilor, ceea ce ar putea permite îmbunătățirea metodelor de supraveghere și tratament aplicat.

## **Bibliografie**

1. Batoniak B., Stomko Z., Malewski Z., Drews K., The incidence of uterine leiomyomas in pregnancy and their influence upon its course. *Ginecol. Pol.* 2002 Apr. 73(4): 260-5.
2. Berainger N.A. *Ann. Inst. Pasteur. Immunol.*-1985-Vol. 136, № 1-P. 37-45.
3. Block R , Tatkowski K I , Blok K. *Ginekol. Pol.* 2002. Apr: 73(4): 266-70.

4. Bosev D, Dimitrov A. Changes in uterine myoma dimension during pregnancy. *Akuch Ginecol (Sofia)* 2007; 46(5): 3-6.
5. Campbell S., Diaz-Recaseus J., Griffin D. R. et al New Doppler technique for assessing uteroplacental blood. // *Lancet.*-1983-Vol.1-P. 675-677.
6. Christiansen, JK.The facts about fibroids. Presentation and latest management options. *Postgard. Med.*, 1993, 94(3), p. 129-34, 137.
7. Davis J L., Ray-Mazumder S., Hobel C J et al. Uterine leiomyomas in pregnancy: a prspective study.*Obstet.Ginecol* 1990 Jn;75(1):41-4
8. Exacoustos G; Rosati P. Materno-fetal complications in pregnancies with multiple myomas. *Jurnal of Ultrasound in Medicine*, Vol 11, Issue 10511-515, Copyright 1992 by American Institute of Ultrasound in Medicine.
9. Frusca T., Valcamonica A., Soregarolietal M/ Role of uterine Doppler velocimetri in lov- and high-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1994. v4, sup.1- p.144
10. Gladun, E.; Ciobanu, V. Terapia chirurgicală a miomului uterin- miomectomia subtotală cu păstrarea vascularizării endometrului. *Recomandări metodice. Chișinău*, 1999. 17 p.
11. Grabo, T.N.; Fahs, P.S.; Nataupsky, L.G. et al. Uterine myomas: treatment options.*J. Obstet.Gynecol. Neonatal. Nurs.*, 1999, 28(1), p. 23-31.
12. Hudița, D.Patogeneza fibromiomului uterin *Rev. Med. Chi. Soc. Med. Nat., Iași*, 2001, vol. 105, supl. no. 1, p. 171-2.
13. Jabiry-Zieniewicz; Gajewska M. The pregnancy and delivery course with pregnant women with uterine myomas. *Ginecol Pol.* 2002 Apr; 73(4): 271- 5.
14. Lumsden, M.A.; Wallace, E.M. Clinical presentation of fibroids. *Baillieres Clin.Obstet.Gynaecol.*, 1998 ,12(2),p. 177-95.
15. Myers,E.R.; Barber,M.D.; Gustilo-Ashby,T. et al. Management of uterine ieiomyomata; what do we really know? *Obstet. Gynecol.*, 2002, 100(1), p. 8-17.
16. Munteanu Ioan , *Tratat de obstetrică* , Ed. Medicală București, 2000, p.164-277.
17. Paladi Gh. *Ginecologie endocrinologică. Chișinău* 1999, p. 201-16.
18. Rasmussen K L, Knudsen H J. Effect of uterine fibromas and pregnancy. 1994, Dec. 19- 156(51); 7668-70.
19. Rădulescu, C. *Ginecologie. Editura Medicală București*, 1995, vol 2, subcap.4.11., *Fibromiomul uterin*, p. 459-97.
20. Surcel V. *Fibromiomul uterin. Editura Dacia, Cluj-Napoca*, 1989, 165 p.
21. Ștemberg M., Gladun E., Friptu V., Corolcova N.*Obstetrică practică. Chișinău*, 2004, p. 227-231.
22. Thaler I., Manor D., Itskovitz J. et al. Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*-1990-Vol. 162-P. 121-125.
23. Thibaud S., Lopes P., Simonnet et al . *Fibrome et grossesse : Quels sont les risques? J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999; 28:772-777.
24. Vîrtej P. *Ginecologie.București*, 1997, p. 229-246.
25. Zsigmond, I. Actualități în etiopatogenia fibromiomului uterin. *Caietele Clinicii Obstetrică-Ginecologie I. Editura Universală Iuliu Hațieganu. Cluj-Napoca*, 2003 Nr. 2, p. 102-111.
26. Бунин А.Т., Савчинко И.Ю. Акушерская тактика в зависимости от показателей кардиотокографии при различных нарушениях маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. // *Акуш. и гинек.*, 1994, №5, С. 8-11.
27. Вихляева Е. М. *Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ.* , 2004, 399с.
28. Кулаков В.И., Шмаков П.С. *Миомэктомия и беременность. М: МЕД пресс-информ*, 2001, 342с.
29. Курцер М.А., Лукашина М. В., Тищенко Е.П. Консервативная миомектомия во время кесарева сечения. *Москва. Медицина.* 2007, 12с.

30. Лабзина М.В., Пешев Л. П. и др. Гомеостаза у больных миомой матки в послеоперационном периоде. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Том 1. Выпуск 1. С. 21-24.
31. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки. 2000, С.235.
32. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое руководство. М.Медицина. 1989, 511с.
33. Сидорова И.С. Миома матки. М.Медицина 2003. 200с.
34. Стрижаков А.Н., Медведев М.В. Новые направления ультразвуковой диагностики в перинатальной медицине. Акуш. и гинек., 1991, №1, С.95-97.
35. Тимошенко Л.В.Плацентарная недостаточность, ее роль в развитии патологических состояний плода и новорожденного. //Акуш. и гинек., 1989, №3, С. 32-35.
36. Шмаков Г.С. Плодово-плацентарные взаимоотношения у женщин с миомой матки. Автореф. дисс.к.м.н. М.,1981.182 с.