

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

Леваков С.А., Боровкова Е.И.

Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Боровкова Екатерина Игоревна (Borovkova E.I.) — д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; katanikitina@mail.ru

Обзор зарубежной литературы освещает вопросы эффективности терапии миомы матки. Представлены результаты рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности применения комбинированных оральных контрацептивов, агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона, селективных модуляторов рецепторов прогестерона, антипрогестинов. Обсуждаются данные эффективности проведения эмболизации сосудов и магнитотерапии.

Ключевые слова: миома матки; метроррагия; агонисты гонадотропин-рилизинг гормона; улипристала ацетат; мифепристон; эмболизация маточных артерий.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (1): 13—17.

MODERN ASPECTS OF TREATMENT OF UTERINE MYOMA (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

Levakov S.A., Borovkova E.I.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, 119991

Address for correspondence: katanikitina@mail.ru. Borovkova E.I.

The efficiency of therapies for uterine myoma is discussed. The results of randomized studies of the efficiency and safety of combined oral contraceptives, gonadotropin releasing hormone agonists and antagonists, progesterone receptor selective modulators, and antiprogestins are presented. The efficiency of vascular embolism and magnetic therapy are discussed.

Key words: uterine fibroid; metrorrhagia; gonadotropin releasing hormone agonists; ulipristal acetate; mifepristone; uterine artery embolization.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (1): 13—17. (in Russ.)

В настоящее время наблюдается неуклонный и весьма интенсивный рост частоты доброкачественных новообразований тела матки, которые занимают 3-е место в структуре гинекологических заболеваний. В репродуктивном возрасте миома матки выявляется с частотой до 40%, не только оказывая влияние на качество жизни женщины, но и ограничивая ее репродуктивный потенциал [1]. Несмотря на достаточно большой клинический опыт терапии миомы матки, эффект от лечения часто оказывается неполным, заболевание прогрессирует, что требует радикального хирургического лечения. В связи с этим поиск наиболее доступных и высокоэффективных методов терапии имеет большое практическое значение.

Большинство фармакологических препаратов, зарегистрированных для терапии миомы матки, оказывает лечебный эффект только на фоне их применения с быстрым прогрессированием заболевания после отмены. Кроме того, ряд развивающихся побочных эффектов ограничивает широкое применение данных препаратов у женщин в репродуктивном возрасте [1].

При бессимптомном течении заболевания допустима выжидательная тактика без назначения лекарственных препаратов. Проведение профилактической терапии с целью исключения возможных осложнений не рекомендуется. Исключение составляют субмукозная

локализация узлов для женщин, планирующих беременность, и субсерозная локализация узлов больших размеров, которые могут нарушать уродинамику и способствовать развитию гидронефроза. В этих случаях профилактическое лечение может предотвратить невынашивание беременности и развитие обтурационной непроходимости мочевых путей.

Основной задачей терапии является облегчение симптомов миомы матки (аномальное маточное кровотечение, боль, давление) [2]. Характер лечения определяется выраженностью клинической симптоматики, размерами и расположением миоматозных узлов, возрастом, а также репродуктивными планами пациентки. Учитывая возможность спонтанного регресса миомы в послеродовом и постменопаузальном периодах, для данных групп пациенток допустима выжидательная тактика [3]. При метроррагиях на фоне миомы матки обязательным является ежегодное исключение гипотиреоза и нарушений свертывающей системы крови.

Медикаментозная терапия эффективна у 75% пациенток с метроррагией, однако неоднозначна в долгосрочной перспективе. Данные систематического обзора показали, что на фоне пероральной терапии симптомной миомы матки почти 60% женщин подверглись операции в течение последующих 2 лет [3].

Гормональная терапия

Использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и прогестеронсодержащих препаратов имеет ограниченную эффективность в лечении миомы матки. Эти препараты можно применять в лечении пациенток с выраженными менструальными кровотечениями и дисменореей. Есть данные, что использование КОК эффективно в качестве профилактики развития миомы матки, однако при их назначении пациенткам моложе 16 лет отмечено увеличение риска развития миомы в старшем репродуктивном возрасте [4]. Кроме того, доказано, что на фоне применения КОК уменьшается риск появления новых миоматозных узлов, но возможно увеличение размеров уже существующих. Имеет значение и способ введения стероидных гормонов — перорально, трансдермально или местно, что также может оказывать влияние на прогрессирование и рост миом.

Эстроген-гестагенные контрацептивы

Препараты для терапии миомы матки официально не зарегистрированы, и многие исследователи полагают, что их применение противопоказано для данной группы больных. Однако клинический опыт показывает, что у некоторых женщин с выраженными менструальными кровотечениями на фоне миомы применение КОК позволяет добиться значительного клинического улучшения благодаря развитию атрофии эндометрия. Однако, если не получается добиться клинического улучшения на фоне применения одной формы КОК, нецелесообразны смена эстроген-гестагенных препаратов, а также использование различных способов их введения [4].

При использовании вагинального кольца (Новаринг) в локальном кровотоке отмечается более высокая концентрация стероидных гормонов, что может приводить к увеличению размеров миомы.

Левоноргестрел-рилизинг внутриматочная система

В настоящее время не проведены рандомизированные исследования по оценке эффективности применения левоноргестрел-рилизинг внутриматочной системы для лечения меноррагии, связанной с миомой матки. Обсервационные исследования и систематические обзоры показали, что на фоне применения внутриматочной спирали Мирена отмечается уменьшение размеров матки и объема менструальной кровопотери [5]. Согласно рекомендациям Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration — FDA), левоноргестрел-рилизинг система зарегистрирована в качестве средства для терапии маточных метроррагий на фоне миомы матки.

Прогестеронсодержащие импланты, инъекции и таблетки, как и КОК, могут применяться пациентками с миомой матки. Однако необходимо учитывать, что прогестерон является фактором роста миомы. Прогестеронсодержащие контрацептивы вызывают развитие

атрофии эндометрия и, таким образом, уменьшают объем менструальных кровотечений. Их можно применять для лечения легких симптомов миомы матки, особенно у женщин, которые нуждаются в контрацепции. Также, по данным когортных исследований, использование прогестеронсодержащих препаратов связано с уменьшением риска развития лейомиомы в будущем [4, 6].

Преимуществом применения КОК и прогестеронсодержащих препаратов является непрерывное воздействие низких доз гормонов, оказывающих минимум побочных эффектов и приемлемых для женщин репродуктивного возраста.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) — наиболее эффективные лекарственные средства в терапии миомы матки. Эти препараты на начальном этапе вызывают повышение высвобождения гонадотропинов с последующей десенсибилизацией и угнетением чувствительности к гонадотропинам, приводя к развитию гипогонадотропного гипогонадизма. На фоне их применения у большинства пациенток развивается аменорея, а также отмечается существенное уменьшение (от 35 до 60%) размеров матки в течение 3 мес с момента начала терапии [7]. Однако после прекращения курса лечения отмечается быстрое возобновление менструаций. На фоне использования аГнРГ развивается медикаментозная менопауза со всеми проявлениями климактерического синдрома. Потеря костной массы и развитие остеопороза происходят только после длительного (более 12 мес) использования препаратов. Отмечено, что у пациенток с эндометриозом применение аГнРГ более 12 мес приводит к снижению костной плотности на 6% с восстановлением только 3% после прекращения терапии [8].

В связи с выраженными побочными эффектами аГнРГ данные препараты используют в основном в качестве предоперационной терапии в течение 4—6 мес. Уменьшение размеров матки способствует снижению объема интраоперационной кровопотери, а также расширяет возможности для проведения малоинвазивной хирургии или влагалищного доступа. В случае отсутствия уменьшения размеров миомы матки на фоне 3 мес применения аГнРГ дальнейшее использование этого препарата нецелесообразно. Аналогичным образом лечение миомы матки размерами менее 2,8 см перед операцией нецелесообразно.

Побочные эффекты от длительного применения гонадолиберина могут быть сведены к минимуму при одновременном проведении терапии низкими дозами эстрогена и прогестина [8]. Агонисты ГнРГ могут использоваться для краткосрочной терапии у пациенток в перименопаузальном периоде при наличии противопоказаний к хирургическому лечению [8]. FDA одобрило использование лейпролина и препаратов железа у женщин с миомой матки, но не для лечения опухоли, а только в качестве предоперационной подготовки. Терапевтически эквивалентными вариантами являются

препараты лейпрорелина ацетат депо (внутримышечно 3,75 мг/мес или 11,25 мг/3 мес), гозерелина ацетат (3,6 мг/мес подкожно или 10,6 мг подкожной имплантации каждые 3 мес) или нафарелина ацетат (2 раза в день, спрей для интраназального введения).

Антагонисты ГнРГ

Эффективность применения антагонистов ГнРГ связана с конкурированием их с эндогенным ГнРГ с сайтами связывания в гипофизе [9]. Преимущество антагонистов над агонистами заключается в более быстром наступлении клинического эффекта без характерного первоначального всплеска гормональной активности. Однако эти препараты на рынке представлены преимущественно в дозах, используемых для индукции овуляции, пролонгированных препаратов нет, что требует ежедневного инъекционного введения лекарства.

Антипрогестины и модуляторы рецепторов прогестерона

В настоящее время доказано, что прогестерон может стимулировать рост миомы матки. Однако применение антипрогестинов и модуляторов рецепторов прогестерона потенциально повышает риск развития гиперплазии и рака эндометрия [10, 11]. По данным ряда исследований, на фоне использования антипрогестинов частота гиперплазии эндометрия варьирует в широких пределах (от 0 до 63%) и не коррелирует с дозой препарата. Однако не выявлено ни одного случая развития гиперплазии с атипией или рака эндометрия. Многоцентровое исследование, проведенное группой экспертов — патологоанатомов Национального института здравоохранения США, показало, что на фоне применения антипрогестинов развивается не истинная, а псевдогиперплазия эндометрия без риска озлокачествления [12, 13]. Еще одним моментом, который необходимо оценивать при применении антипрогестинов, является повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке.

Мифепристон (антипрогестин RU-486) — наиболее широко распространенный препарат в терапии миомы матки. На фоне его применения отмечается уменьшение объема миом у 26—74% женщин, что сопоставимо с эффективностью аГнРГ [11]. После прекращения терапии отмечается медленный и незначительный рост миомы. Данные рандомизированных испытаний и проспективных исследований показали, что при назначении высоких доз препарата (от 10 до 50 мг/сут) частота наступления аменореи сопоставима с таковой при приеме аГнРГ, а при более низких дозах (5—10 мг/сут) аменорея развивается у 40—70% пациенток, в остальных случаях отмечается значительное сокращение менструального кровотечения [11]. Кроме того, на фоне применения мифепристона облегчаются симптомы миомы матки и улучшается качество жизни пациенток [13].

В настоящее время представлены единичные результаты рандомизированных клинических испытаний с использованием PRM-CDB-2914 и экспериментально-го исследования с использованием азоприсила, кото-

рые оказывают аналогичные мифепристону эффекты в лечении лейомиомы [14].

Мифепристон не зарегистрирован FDA для лечения миомы матки. Препятствием для его использования является отсутствие таблеток дозой от 5 до 50 мг, эффективных в терапии миомы матки.

Улипристала ацетат. В 2012 г. в Европе зарегистрирован новый препарат для терапии миомы матки — улипристала ацетат, который является селективным модулятором рецепторов прогестерона, оказывая проапоптотическое и антипролиферативное действие. Согласно официальной инструкции, препарат зарегистрирован как лекарственное средство в качестве предоперационной терапии умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет продолжительностью не более 3 мес.

Препарат тормозит овуляцию, но не оказывает существенного влияния на уровень эстрадиола в сыворотке. Использование улипристала ацетата перорально по 5 или 10 мг один раз в день в течение 13 нед в рандомизированном исследовании 242 женщин с меноррагией и размерами матки менее 16 нед привело к значительному улучшению [15]. Прекращение меноррагии при применении 5 мг препарата достигнуто в 91% случаев, при применении 10 мг — в 92% случаев. Объем миомы сократился на 21% от исходного у женщин, получавших улипристала ацетат 5 мг, и на 12% на фоне приема 10 мг препарата.

По данным рандомизированного исследования сравнительной эффективности применения улипристала ацетата и аГнРГ было показано, что уже на 6-й день от начала терапии улипристалом уменьшается объем менструальной кровопотери, в то время как при применении аГнРГ эффект развивается только через 30 дней [16]. Кроме того, в группе пациенток, получавших терапию улипристала ацетатом, только в 11% случаев развились проявления климактерического синдрома по сравнению с 40% на фоне применения лейпрорелина [16]. Сокращение размеров матки было значительно меньше в группе пациенток, принимавших улипристала ацетат (5 мг на 20%; 10 мг на 22%; аГнРГ на 47%) [15, 16].

Ралоксифен. Эффективность применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов для лечения миомы матки неясна. Возможное повышение риска венозных тромбозов на фоне ралоксифена является дополнительным ограничивающим фактором.

Кроме того, отсутствуют данные об эффективности терапии миомы матки в репродуктивном возрасте с использованием ралоксифена. Имеющиеся в литературе исследования посвящены терапии в группах пациенток перименопаузального возраста и их результаты также противоречивы [17].

Ингибиторы ароматазы

В одном рандомизированном клиническом исследовании сообщили об уменьшении объема миомы и выработанности метроррагий на фоне применения ингибиторов ароматаз у пациенток в перименопаузе [18].

Антифибринолитические препараты

Из всех антифибринолитических препаратов только транексамовая кислота одобрена FDA для лечения тяжелых менструальных кровотечений на фоне миомы матки [19].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты можно применять у пациенток с метроррагиями и дисменореей, связанными с миомой матки.

Даназол и гестринон

Андрогенные стероиды могут быть эффективны в лечении лейомиомы матки, однако их применение сопряжено с развитием ряда побочных эффектов.

Даназол — производное 19-нортестостерона. Его механизм действия заключается в угнетении секреции гонадотропина, прямом торможении активности в очагах эндометриоза и синтеза эстрогенов в яичниках. В связи с этим даназол наиболее эффективен в отношении терапии метроррагии и эндометриоза и не оказывает влияния на размеры миоматозных узлов. Побочные эффекты препаратов неспецифичны и включают увеличение массы тела, мышечные спазмы, уменьшение размера груди, акне, гирсутизм, повышение жирности кожи, снижение уровня липопротеинов высокой плотности, повышение уровня печеночных ферментов, приливы, изменения настроения, депрессию [16].

Другой андрогенный стероид гестринон не только приводит к уменьшению размеров миомы, но и вызывает аменорею. Преимуществами этого препарата являются стойкое уменьшение размеров миоматозных узлов и продолжающееся их уменьшение уже после окончания приема препарата.

Будущие направления

Традиционно развитие миомы матки объяснялось с точки зрения стероидных гормонов, и практически все современные медицинские методы лечения основаны на манипуляции с этими гормонами. Однако развернутое представление о биологии этой доброкачественной опухоли с точки зрения дисрегуляции специфических генов позволяет открыть новые возможности для фармацевтического вмешательства и в конечном счете привести к появлению новых стратегий для профилактики развития болезни [19]. Одна из областей инновационных технологий — регулирование факторов роста. Имеются данные, что интерфероны могут снижать пролиферативный эффект фактора роста фибробластов на клетки лейомиомы в культуре. Было отмечено, что на фоне курсового лечения интерфероном- α у пациенток с гепатитом С резко и устойчиво уменьшается объем лейомиомы уже через 7 мес [20].

Хирургическое лечение

Оперативное лечение миомы матки является основным методом терапии. Показаниями для хирургического лечения служат аномальные маточные кровотечения, бесплодие или невынашивание беременности, быстрый

рост узлов, нарушение функции смежных органов, а также отсутствие эффекта от консервативной терапии.

Миома матки является наиболее частым показанием для проведения *гистерэктомии* (около 30% всех операций). Кумулятивный риск развития осложнений при гистерэктомии для пациенток с миомой матки в возрасте от 25 до 45 лет составляет 7% [21].

Консервативная миомэктомия — это метод выбора для пациенток репродуктивного возраста, желающих еще иметь детей. Однако сохраняется высокий риск роста новых миоматозных узлов из новых клонов аномальных миоцитов [21, 22].

Миолизис. Миолизис относится к лапароскопической тепловой коагуляции или криодеструкции миоматозной ткани [23].

Эмболизация маточных артерий (ЭМА). Этот минимально инвазивный метод терапии при симптомном течении миомы эффективен для женщин, которые хотят сохранить матку и не заинтересованы в деторождении. После проведенной эмболизации отмечается уменьшение объема узлов от 30 до 46% [24].

По данным систематического обзора рандомизированных испытаний, показано, что пациентки после ЭМА быстрее возвращаются к прежнему образу жизни и меньше времени остаются в стационаре по сравнению с перенесшими гистерэктомию или миомэктомию [24]. Однако при больших размерах миоматозных узлов частота повторных вмешательств высока [25].

Магнитно-резонансная фокусная ультразвуковая хирургия (MRgFUS) (например, ExAblate 2000) — более современный вариант для лечения миомы матки у женщин в пременопаузе. Этот неинвазивный метод основан на термической деструкции ткани и может проводиться в амбулаторных условиях [26, 27]. Максимальный размер лейомиомы для выполнения этой процедуры не определен [27, 28]. Сообщается о 50 пациентках с миомой матки размерами более 10 см, которым на первом этапе была проведена терапия аГнРГ, а после успешно проведено лечение с MRgFUS [27]. Противопоказаниями для данного лечения являются наличие эндометриоза и более 5 миоматозных узлов [29]. После использования MRgFUS отмечается снижение объема миоматозных узлов на 37—40% [30].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) дает хорошую визуализацию анатомических структур и предоставляет возможность в реальном времени осуществлять мониторинг температуры для оптимизации разрушения ткани. Симптоматическое улучшение наблюдается в течение первых 3 мес и сохраняется по крайней мере 24—36 мес [31, 32].

Заключение

При бессимптомном течении миомы матки рекомендуется выжидательная тактика, за исключением случаев развития умеренного или тяжелого гидронефроза или подготовки к беременности.

При выявлении миомы матки в постменопаузе необходимо проведение МРТ для исключения саркомы

(класс 2C). Заболеваемость саркомой составляет от 1 до 2% и при ее исключении пациентки не нуждаются в терапии.

При подслизистой локализации миоматозного узла показано проведение гистероскопической миомэктомии (класс 1C).

Учитывая отсутствие информации о безопасности течения беременности после других инвазивных процедур, рекомендовано проведение абдоминальной миомэктомии для лечения симптоматической и субсерозной миомы матки у пациенток репродуктивного возраста (класс 1B).

Лапароскопическая миомэктомия допустима при размерах матки до 17 нед или при небольшом количестве субсерозных или интрамуральных узлов. Из-за сообщений о разрыве матки во время беременности после лапароскопических миомэктомий хирурги должны обсудить риски и преимущества каждого варианта с пациентами, в том числе возможный риск разрыва матки, а также представить информацию о своем опыте с лапароскопическим наложением швов.

Рекомендуется использование аГНРГ до проведения оперативной терапии при больших размерах миоматозных узлов (класс 2B). Для женщин с выраженными маточными кровотечениями, связанными с миомой матки, желающих сохранить матку, возможно использование левоноргестрел-релизинг внутриматочной системы (класс 2C).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Parker W.H. Uterine myomas: management. *Fertil. and Steril.* 2007; 88: 255—71.
2. Alternatives to Hysterectomy in the management of leiomyomas (Am. Coll. Obstet. Gynecol. Pract. Bull. No. 96). *Obstet. and Gynecol.* 2008; 112: 201.
3. Laughlin S.K., Hartmann K.E., Baird D.D. Postpartum factors and natural fibroid regression. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204: 496.e1.
4. Wise L.A., Palmer J.R., Harlow B.L. et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159: 113—23.
5. Zapata L.B., Whiteman M.K., Tepper N.K. et al. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception.* 2010; 82: 41—55.
6. Venkatachalam S., Bagratee J.S., Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 24: 798—800.
7. Minaguchi H., Wong J.M., Snabes M.C. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J. Reprod. Med.* 2000; 45: 481—9.
8. Surrey E.S., Hornstein M.D. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet. and Gynecol.* 2002; 99: 709—19.
9. Flierman P.A., Oberyé J.J., van der Hulst V.P., de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2005; 112: 638—42.
10. Engman M., Granberg S., Williams A.R. et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 1870—9.
11. Bagaria M., Suneja A., Vaid N.B. et al. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2009; 49: 77—83.
12. Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod. Pathol.* 2008; 21: 591—8.

13. Wilkens J., Williams A.R., Chwalisz K. et al. Effect of asoprisnil on uterine proliferation markers and endometrial expression of the tumour suppressor gene, PTEN. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 1036—44.
14. Wilkens J., Chwalisz K., Han C. et al. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 4664—71.
15. Donnez J., Tatarчук T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 409—20.
16. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 421—32.
17. Lingxia X., Taixiang W., Xiaoyan C. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD005287.
18. Parsanezhad M.E., Azmoon M., Alborzi S. et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil. and Steril.* 2010; 93: 192—8.
19. Al-Hendy A., Lee E.J., Wang H.Q., Copland J.A. Gene therapy of uterine leiomyomas: adenovirus-mediated expression of dominant negative estrogen receptor inhibits tumor growth in nude mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191: 1621—31.
20. Minakuchi K., Kawamura N., Tsujimura A., Ogita S. Remarkable and persistent shrinkage of uterine leiomyoma associated with interferon alfa treatment for hepatitis. *Lancet.* 1999; 353: 2127—8.
21. Bocca S., Stadtmayer L., Oehninger S. Uncomplicated full term pregnancy after da Vinci-assisted laparoscopic myomectomy. *Reprod. Biomed. Online.* 2007; 14: 246—9.
22. Lönnerfors C., Persson J. Pregnancy following robot-assisted laparoscopic myomectomy in women with deep intramural myomas. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90: 972—7.
23. Garza Leal J.G., Hernandez Leon I., Castillo Saenz L., Lee B.B. Laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency volumetric thermal ablation of symptomatic uterine leiomyomas: feasibility study using the Halt 2000 Ablation System. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2011; 18: 364—71.
24. van der Kooij S.M., Bipat S., Hehenkamp W.J. et al. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205:317.e1.
25. Edwards R.D., Moss J.G., Lumsden M.A. et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 360—70.
26. Hesley G.K., Felmlee J.P., Gebhart J.B. et al. Noninvasive treatment of uterine fibroids: early Mayo Clinic experience with magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 936—42.
27. Smart O.C., Hindley J.T., Regan L., Gedroyc W.G. Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata. *Obstet. and Gynecol.* 2006; 108: 49—54.
28. Yoon S.W., Lee C., Cha S.H. et al. Patient selection guidelines in MR-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids: a pictorial guide to relevant findings in screening pelvic MRI. *Eur. Radiol.* 2008; 18: 2997—3006.
29. Taran F.A., Weaver A.L., Coddington C.C., Stewart E.A. Understanding adenomyosis: a case control study. *Fertil. and Steril.* 2010; 94: 1223—8.
30. Funaki K., Fukunishi H., Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 34: 584—9.
31. Gorny K.R., Woodrum D.A., Brown D. et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2011; 22: 857—64.
32. Kim H.S., Baik J.H., Pham L.D., Jacobs M.A. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. *Acad. Radiol.* 2011; 18: 970—6.

Поступила 27.06.14
Received 27.06.14