

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 4

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта [www.gynecology.su](http://www.gynecology.su) и не предназначена для использования в коммерческих целях.  
Информация о печати и подписках доступна по телефону: +7 (495) 707-01-05, электронной почте: [info@irbis-niia.ru](mailto:info@irbis-niia.ru).



# Индивидуальная коррекция дефицита половых стероидов в ранней постменопаузе у женщин с лейомиомой матки

М.В. Коваль, Т.А. Обоскалова

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения, Россия, 620014 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Для контактов: Марина Владимировна Коваль, e-mail: [marinakoval1203@gmail.com](mailto:marinakoval1203@gmail.com)

## Резюме

**Цель исследования:** выработать индивидуальные варианты коррекции дефицита половых стероидов у пациенток с лейомиомой матки в возрасте ранней постменопаузы.

**Материалы и методы.** Обследовано 180 пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки. Для коррекции климактерических проявлений пациенткам группы 1 (n = 60) был назначен низкодозированный препарат эстрадиол 1 мг/дрозпиренон 2 мг, пациенткам группы 2 (n = 60) – ультранизкодозированный препарат эстрадиол 0,5 мг/дрозпиренон 0,25 мг. Пациентки группы 3 (n = 60) отказались от приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Проведено клинико-анамнестическое, лабораторное и инструментальное обследование с оценкой вазомоторных и генитоуринарных симптомов, включая ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией внутрипупочных сосудов.

**Результаты.** Вазомоторные проявления климактерического синдрома у пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки эффективно купировались препаратом, содержащим 17β-эстрадиол/дрозпиренон независимо от дозы компонентов (OR = 0,25). Размеры узлов лейомиомы матки типов 2–6 по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (англ. The International Federation of Obstetricians and Gynecologists, FIGO) и показатели доплерометрии в маточной артерии у женщин в постменопаузе не изменились на протяжении 9 мес применения комбинации 17β-эстрадиол/дрозпиренон. В группе 1 выявили усиление интенсивности васкуляризации (OR = 1,4) и снижение периферического сосудистого сопротивления в интранодулярных сосудах у 6 % пациенток.

**Заключение.** Использование препаратов МГТ с различными дозировками компонентов не приводит к увеличению размеров узлов лейомиомы и не влияет на показатели гемодинамики в маточных артериях в течение 6 мес лечения. Однако по мере увеличения продолжительности МГТ происходит усиление васкуляризации узлов миомы: при оценке интранодулярного кровотока выявлено усиление васкуляризации и снижение индекса резистентности на фоне низкодозированного препарата МГТ по сравнению с ультранизкодозированным, что следует учитывать при планировании схемы и продолжительности терапии.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормонотерапия, генитоуринарный синдром, лейомиома матки, постменопауза

**Для цитирования:** Коваль М.В., Обоскалова Т.А. Индивидуальная коррекция дефицита половых стероидов в ранней постменопаузе у женщин с лейомиомой матки. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(4):457–468. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.161>.

## Individualized correction of sex steroid deficiency in early postmenopausal women with uterine leiomyoma

Marina V. Koval, Tatyana A. Oboskalova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Health Ministry of Russian Federation;  
3 Repina Str., Ekaterinburg 620014, Russia

Corresponding author: Marina V. Koval, e-mail: [marinakoval1203@gmail.com](mailto:marinakoval1203@gmail.com)



## Abstract

**Aim:** to develop individualized options for correcting sex steroid deficiency in early postmenopausal patients with uterine leiomyoma.

**Materials and Methods.** 180 postmenopausal patients with uterine leiomyoma were examined. To correct menopausal manifestations, patients were prescribed: Group 1 (n = 60) – low-dose drug estradiol 1 mg/drospirenone 2 mg, Group 2 (n = 60) – ultra-low-dose drug estradiol 0.5 mg/drospirenone 0.25 mg, Group 3 (n = 60) – patients refused to take menopausal hormone therapy (MHT). Clinical and anamnestic, laboratory and instrumental examination was carried out by assessing vasomotor and genitourinary symptoms. Special attention was paid to ultrasound examination of the pelvic organs with Dopplerometry of the intratumoral vessels.

**Results.** The vasomotor manifestations of menopausal syndrome in postmenopausal patients with uterine leiomyoma were effectively relieved with drug containing 17 $\beta$ -estradiol/drospirenone, regardless of component dosage (RR = 0.25). The size of nodes in uterine leiomyoma type 2–6 according to classification of The International Federation of Obstetricians and Gynecologists (FIGO) as well as Dopplerometry data in the uterine artery in postmenopausal women showed no changes after 9-month use of 17 $\beta$ -estradiol/drospirenone. In Group 1, increased vascularization intensity (RR = 1.4) and decreased peripheral vascular resistance in intranodular vessels were revealed in 6 % patients.

**Conclusion.** The use of MHT drugs at varying component doses did not enlarge size of leiomyoma nodes nor affected hemodynamic parameters in the uterine arteries during 6-month-treatment. However, while prolonging MHT duration, it increased vascularization of myoma nodes assessed by measuring intranodular blood flow, increased vascularization and decreased resistance index after administering low-dose vs. ultra-low-dose MHT therapy that should be taken into account upon planning therapeutic regimen and its timeframe.

**Keywords:** menopausal hormone therapy, genitourinary syndrome, uterine leiomyoma, postmenopause

**For citation:** Koval M.V., Oboskalova T.A. Individualized correction of sex steroid deficiency in early postmenopausal women with uterine leiomyoma. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(4):457–468. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.161>.

## Введение / Introduction

Постменопауза характеризуется большой частотой и различной тяжестью симптомов дефицита половых гормонов. В этот период значительно снижается качество жизни, возникают разноплановые расстройства здоровья [1]. Наиболее частыми и ранними симптомами являются вазомоторные проявления – приливы и гипергидроз, однако у немалой части женщин они сохраняются в течение 10 и более лет [2]. В связи с утратой слизистыми оболочками урогенитального тракта чувствительности к эстрогеновому влиянию почти у половины женщин в постменопаузе возникают симптомы, обусловленные атрофией вагинального эпителия, проявляющиеся нарушениями сексуальной функции и урологическими расстройствами [3]. Проявления генитоуринарного синдрома в отсутствие соответствующей терапии, как правило, прогрессируют, что ещё больше снижает качество жизни и приводит к функциональным и анатомическим изменениям мочеполового тракта [4, 5]. Рекомендации последних лет, принятые международным медицинским сообществом, предусматривают назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с учетом отсутствия противопоказаний с целью ликвидации вазомоторных симптомов, предотвращения остеопороза, профилактики кардиоваскулярных расстройств у тех женщин, у кого постменопауза составила менее 10 лет [6–8]. Современные женщины в последние годы стали чаще использовать систем-

ную менопаузальную гормонотерапию (СМГТ), начиная с периода менопаузального перехода. Признано, что МГТ должна использоваться в такой минимальной дозе, которая тем не менее позволяет получить лечебный эффект без повышения рисков негативных проявлений [8, 9]. Несмотря на подтвержденное клиническими исследованиями положительное влияние ультранизких доз МГТ на проявления климактерического синдрома, эффективность их в отношении влияния на мочеполовые пути изучена недостаточно [10]. В клинической практике 20–22 % пациенток, получающих системную заместительную гормональную терапию, нуждаются в дополнительном локальном применении препаратов, содержащих половые стероиды [11, 12].

В возрасте менопаузального перехода возрастает частота лейомиомы матки, с которой женщина вступает и в менопаузу, когда появляется необходимость в МГТ для коррекции климактерического синдрома. По данным зарубежных ученых, около 70 % женщин в возрасте старше 50 лет имеют различные варианты миомы матки [13]. Однако в научной литературе сведения о влиянии МГТ на лейомиому матки противоречивы. В исследовании T. Douchi с соавт. говорится об увеличении размеров миоматозных узлов на 8,9 % на фоне МГТ, применявшейся в течение полугода [14]. I. Chang с соавт. также выявили увеличение размеров узлов лейомиомы в сочетании со снижением индекса резистентности в маточных артериях [15]. На фоне

## Основные моменты

### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Практически во всех последних руководствах рекомендовано назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для устранения менопаузальных расстройств. Одним из основных требований, предъявляемых к МГТ, является необходимость использования минимальной клинически значимой дозы.
- ▶ Использование минимальной клинически значимой дозы гормональных препаратов у пациенток с лейомиомой не всегда оказывает достаточный эффект, а увеличение дозы может приводить к прогрессированию роста узла.
- ▶ Проведение ультразвукового исследования с интранодулярной доплерометрией до назначения и на фоне гормональной терапии может способствовать прогнозированию роста опухоли матки.

### Что нового дает статья?

- ▶ Терапия (17β-эстрадиол/дроспиренон) не влияет на размеры узлов лейомиомы матки и показатели доплерометрии в маточной артерии у женщин в постменопаузе. Однако имеет место усиление васкуляризации и снижение индекса резистентности в артериях узла при использовании препарата с низкой дозой в отличие от ультранизкодозированного аналога.
- ▶ Системная МГТ (СМГТ) наряду с купированием вазомоторных симптомов климактерического синдрома уменьшает генитоуринарные проявления.
- ▶ Разработан алгоритм персонализированного подхода к СМГТ в постменопаузе при наличии миомы матки.

### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Разработан комплексный подход к применению СМГТ у женщин с лейомиомой в постменопаузе, который включает оценку интранодулярного кровотока в узле лейомиомы матки, тяжесть климактерического синдрома и дифференцированное применение препаратов 17β-эстрадиол/дроспиренон в различной дозировке.
- ▶ Предложенный комплекс диагностических мероприятий позволяет своевременно проводить коррекцию дозировки препарата МГТ с целью предотвращения пролиферации миометрия и уменьшения нежелательных эффектов гормонотерапии.

гормонотерапии тиболоном в постменопаузе не выявлено изменений внутриопухолевого кровотока и объема лейомиомы матки, пульсационный индекс маточных артерий также оставался неизменным. В контрольной группе здоровых женщин в постменопаузе отмечено снижение пульсационного индекса и индекса резистентности маточных артерий у женщин в течение года наблюдения [16]. По данным F. Polatty с соавт., использование МГТ в сочетании эстрадиола валерат и ципротерона ацетат перорально не приводит к возникновению новых и росту существующих ранее миоматозных узлов [17].

## Highlights

### What is already known about this subject?

- ▶ Virtually all recent menopause-related guidelines recommended administration of menopausal hormone therapy (MHT) to eliminate menopausal disorders. One of the main requirements posed to MHT is the need to use it at the minimum clinically significant dose.
- ▶ The use of the minimum clinically significant dose of hormonal drugs does not always exert sufficient effects, whereas elevated MHT dose can lead to progression of node growth.
- ▶ Ultrasound imaging together with intranodular Dopplerometry before and during hormonal therapy can help to predict uterine tumor growth.

### What are the new findings?

- ▶ Therapy (17β-estradiol/drospirenone) does not affect the node size of the uterine leiomyoma and Dopplerometry parameters in the uterine artery of postmenopausal women. However, low-dose vs. ultra-low-dose drug usage increased vascularization and decreased resistance index in the intranodular arteries.
- ▶ Systemic MHT (SMHT) along with relieved vasomotor symptoms of menopausal syndrome lowers genitourinary manifestations.
- ▶ An algorithm has been developed for a personified approach to SMHT in postmenopausal women with uterine fibroids.

### How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ An integrated approach to SMHT use in postmenopausal women with leiomyoma has been developed, that includes assessment of intranodular blood flow in the uterine leiomyoma, severity of menopausal syndrome as well as differential use of drugs containing 17β-estradiol/drospirenone at varying doses.
- ▶ The proposed set of diagnostic measures allows to timely adjusting dosage of MHT drugs in order to prevent myometrial proliferation and lower undesirable effects of hormone therapy.

На сегодняшний день в клинической практике используются препараты с низкими и ультранизкими дозами гормонов и различными гестагенами, поэтому у врачей появляется возможность выбора медикаментозного воздействия и формирования персонализированного подхода к ведению пациенток с различной степенью и длительностью дефицита половых стероидов и лейомиомой матки.

**Цель исследования:** выработать индивидуальные варианты коррекции дефицита половых стероидов у пациенток с лейомиомой матки в возрасте ранней постменопаузы.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

Проведено открытое когортное проспективное рандомизированное исследование. Первоначально для участия в исследовании было отобрано 325 пациенток, обратившихся с жалобами на приливы жара, гипергидроз, нарушения сна и ухудшение самочувствия в постменопаузальном периоде. У 120 пациенток лейомиома тела матки не выявлена; у 12 пациенток выявлена лейомиома тела матки с узлами крупных размеров; у 8 женщин были обнаружены узлы с субмукозной локализацией типов 0 и 1 по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (англ. The International Federation of Obstetricians and Gynecologists, FIGO); у 5 пациенток выявлена множественная лейомиома (более 3 узлов), и все они ( $n = 145$ ) были исключены из дальнейшего исследования.

Путем случайной выборки (методом конвертов) пациентки были рандомизированы на 2 группы. Пациенткам группы 1 (основная группа,  $n = 60$ ) был назначен низкодозированный таблетированный, системный комбинированный препарат МГТ (эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг) ежедневно 1 раз в сутки. Пациенткам группы 2 (группа сравнения,  $n = 60$ ) назначен аналогичный препарат в ультранизкодозированной форме (эстрадиол 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг) ежедневно 1 раз в сутки. Третью группу (группа контроля,  $n = 60$ ) составили пациентки, которые отказались от приема МГТ. Дизайн исследования представлен на **рисунке 1**.

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

В исследование включено 180 пациенток, удовлетворяющих приведенным ниже критериям включения.

**Критерии включения:** период ранней постменопаузы; наличие вазомоторных проявлений климактерического синдрома; лейомиома матки с максимальным размером узлов до 3 см и количеством не более 3; соответствие узлов типам 2–6 по классификации FIGO; отсутствие приема препаратов половых стероидов с лечебной или контрацептивной целью в течение 1 года, предшествующего исследованию; подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** лейомиома матки крупных размеров; гистеровариоэктомия в анамнезе; наличие противопоказаний для МГТ; наличие острого вагинита.

### Методы исследования / Study methods

При обследовании проводили уточнение жалоб и анамнестических данных, общеклиническое обследование, использовали инструментальные и клинико-лабораторные методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выполнено на аппаратах Voluson E6, Vivid E9, Logiq-e (General Electric, США) в сочетании с доплерометрической оценкой маточных

артерий и сосудов, визуализирующихся внутри миоматозных узлов. Тип лейомиомы матки определяли с использованием классификации FIGO, которая описывает 8 типов миом по отношению к мышечному слою матки. Клинические проявления климактерического синдрома оценивали по шкале Грина. Шкала охватывает основные сферы, влияющие на качество жизни женщины (вазомоторные симптомы, физическое самочувствие, нервно-психическое состояние, сексуальная сфера), и состоит из 21 вопроса. Степень выраженности каждого из симптомов оценивают от 0 до 3 баллов. Итоговые баллы по 4 разделам суммировали и вычисляли общую оценку степени выраженности симптомов: 1–11 баллов – слабая выраженность, 12–19 баллов – средняя, более 20 баллов – тяжелая. Наличие вагинальной атрофии и ее степень определяли с помощью цитологического исследования с подсчетом индекса созревания влагалищного эпителия (ИСВЭ) =  $0,5 \times$  количество промежуточных клеток (%) +  $1 \times$  количество поверхностных клеток (%). Значение менее 15 % соответствует выраженной атрофии, 15–25 % – умеренной, 25–35 % – незначительной [18].

### Этические аспекты / Ethical aspects

Дизайн исследования утвержден ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, протокол № 1 от 15.01.2015. Все пациентки дали свое информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

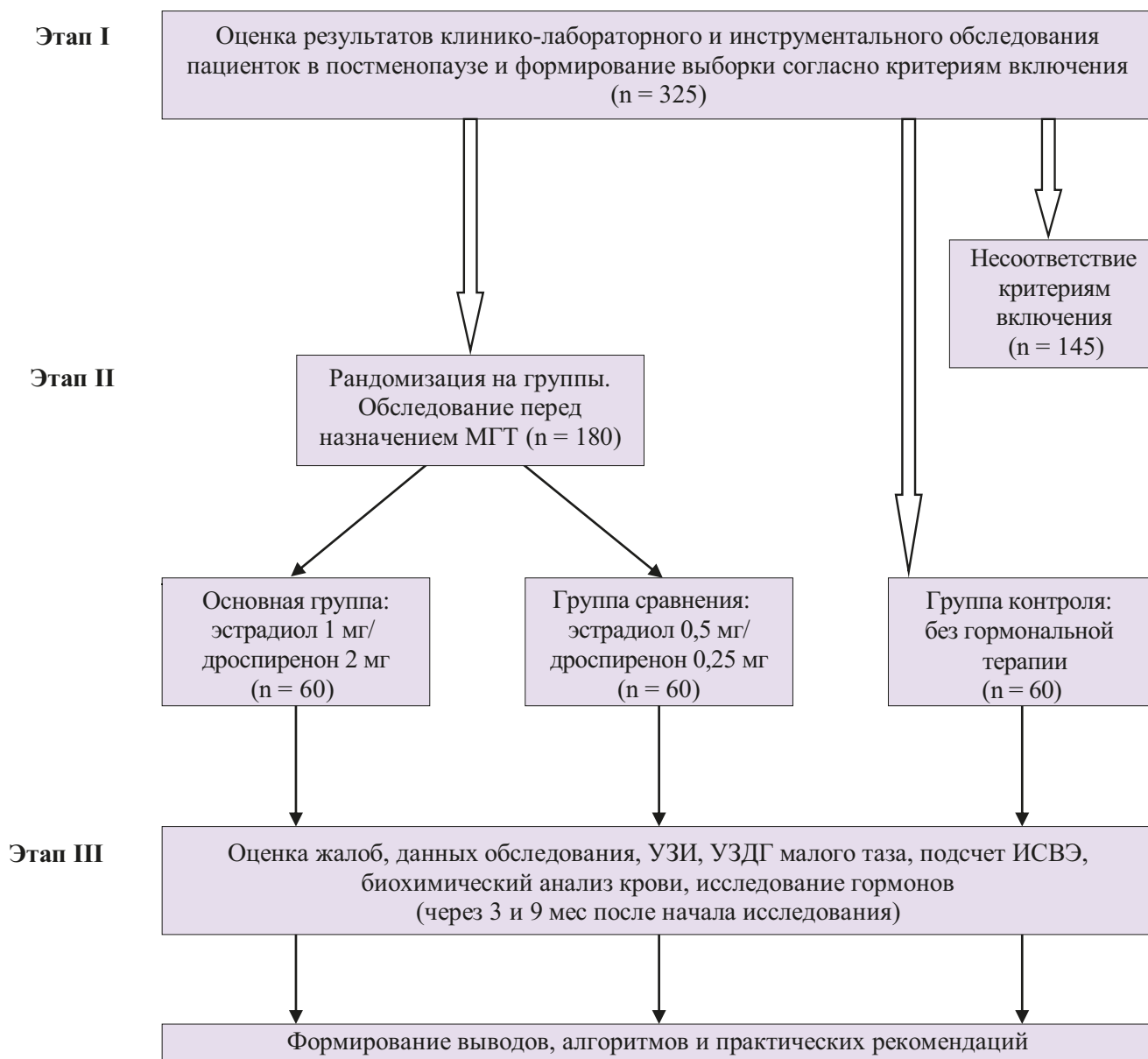
### Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием прикладных статистических пакетов SPSS Statistics 20.0 для Windows (IBM, США). Качественные признаки описывали следующим образом: абсолютная и относительная частота встречаемости. Сравнение между ними проводили с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и границ доверительного интервала (границы межквартильного интервала составляют 25 и 75 квартиль). Уровень значимости составлял  $p < 0,05$ . Для оценки влияния различных доз МГТ на изменение изучаемых параметров рассчитывали показатель относительного риска (ОР): значения более 1,0 демонстрируют то, что фактор повышает частоту исхода; значения менее 1,0 демонстрируют снижение вероятности исхода при воздействии фактора.

### Результаты / Results

#### Клинико-anamnестическая характеристика пациенток / Clinical and anamnestic characteristics of patients

Средний возраст участниц исследования не имел значимых различий, составляя для женщин групп 1, 2 и 3 – 53,0 (50,5÷55,0), 53,0 (52,2÷54,0) и 53,0 (51,0÷55,0) года, соответственно. Медиана продол-



**Рисунок 1.** Дизайн исследования.

**Примечание:** МГТ – менопаузальная гормональная терапия; УЗИ – ультразвуковое исследование; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; ИСВЭ – индекс созревания вагинального эпителия.

**Figure 1.** Study design.

**Note:** MHT – menopausal hormone therapy; УЗИ – ultrasound; УЗДГ – Doppler ultrasound; ИСВЭ – vaginal epithelium maturation index.

жительности постменопаузального периода составила 2,8 (2,0÷3,0), 2,7 (1,5÷3,0) и 3,0 (1,5÷4,0) года соответственно по группам и значимо не различалась. Структура гинекологической патологии характеризовалась высокой частотой нарушений менструального цикла – 77 % (n = 46), 70 % (n = 43) и 65 % (n = 39) соответственно группам 1, 2 и 3, с обильными и частыми менструациями при регулярном цикле (N92.0 по МКБ 10). Экстрагенитальная патология чаще всего проявлялась заболеваниями желудочно-кишечного тракта – 63 % (n = 38), 65 % (n = 39) и 57 % (n = 34) пациенток соответственно группам

1, 2 и 3; заболевания сердечно-сосудистой системы встречались у 40 % (n = 24), 30 % (n = 18) и 28 % (n = 17) пациенток соответственно.

#### Результаты обследования по климактерической шкале Грина / Results of examination according to Greene Climacteric Scale

Проявления климактерического синдрома согласно климактерической шкале Грина во всех группах соответствовали средней степени тяжести (табл. 1). При использовании 17β-эстрадиол/дроспиренон перорально по 1 таблетке в сутки в течение 3 мес средний



итоговый балл значительно уменьшился до 4 баллов в группе 1 и до 6 баллов в группе 2. Через 9 мес отмечено снижение баллов по шкале Грина до 3,0 в группе 1 и до 2,5 в группе 2. В группе 3 средний итоговый балл по климактерической шкале остался на уровне 15–16 баллов, что существенно выше, чем в группах, принимавших МГТ.

#### Результаты ультразвуковых исследований / Ultrasound results

При проведении УЗИ узлов лейомиомы матки у женщин в постменопаузе мы установили наличие преимущественно одиночных узлов типов 2–6 по классификации FIGO до 3 см в диаметре у 55, 66 и 60 % женщин соответственно по группам. Объем миоматозных узлов значительно не различался, составляя 4,5 (2,0÷6,9) см<sup>3</sup> в группе 1, 4,5 (2,0÷8,0) см<sup>3</sup> в группе 2 и 3,8 (1,5÷6,5) см<sup>3</sup> в группе 3. Независимо от дозировки препаратов МГТ в группах 1 и 2 не было обнаружено изменений объема лейомиомы матки через 3, 6 и 9 мес гормонотерапии по сравнению с первоначальными данными. Не выявлено разницы и с группой женщин, не принимавших МГТ.

Максимальная скорость кровотока в маточных артериях у женщин в постменопаузе при наличии лейомиомы матки составила 25 (21÷27) см/с, 26 (21÷32) см/с и 27 (20÷32) см/с соответственно по группам, и не имела значимых различий. Исходные данные индекса резистентности соответствовали средним показателям: 0,77 (0,72÷0,79) в группе 1, 0,77 (0,76÷0,8) в группе 2 и 0,79 (0,69÷0,76) в группе 3. Через 3, 6 и 9 мес наблюдения значимых различий

параметров кровотока в маточной артерии по сравнению с исходными характеристиками не установлено.

#### Результаты интранодулярной доплерометрии / Intranodular Dopplerometry

Доплерометрические исследования кровообращения внутри узлов миомы показали, что в группе 1 у 40 % (n = 24) пациенток, в группе 2 у 38 % (n = 23) и в группе 3 у 39 % (n = 23) женщин миоматозные узлы были аваскулярными. В остальных случаях регистрировался скудный периферический кровоток с низкой максимальной систолической скоростью, который существенно не изменился в течение 9 мес наблюдения. Индекс резистентности интранодулярных, периферических сосудов на начальном этапе исследования составил 0,65 (0,72÷0,79) в группе 1, 0,59 (0,72÷0,79) в группе 2 и 0,6 (0,72÷0,79) в группе 3. Через 9 мес наблюдения только в группе 1 зарегистрировано статистически значимое (p = 0,02) снижение индекса резистентности в периферических сосудах миоматозного узла (табл. 2) до 0,5 (0,69÷0,76). Полученные параметры свидетельствуют о тенденции лейомиомы к пролиферации. Кроме того, у 6 % пациенток в группе 1 отмечено появление центрального интранодулярного кровотока. В группах 2 и 3 изменений гемодинамики в узлах миомы не зафиксировано (рис. 2).

#### Результаты терапии вагинальной атрофии / Results of treated vaginal atrophy

Перед началом СМГТ 45 % (n = 27) пациенток группы 1 указывали на такие симптомы менопаузального генитоуринарного синдрома, как сухость

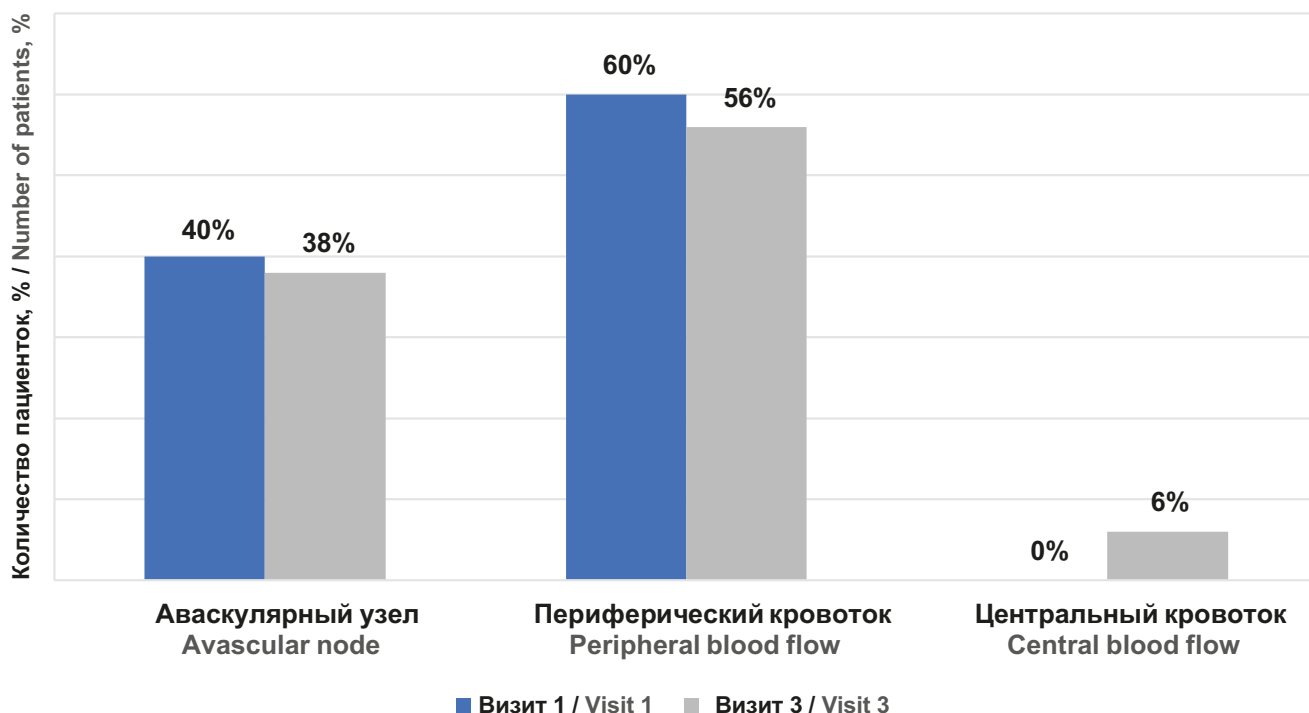
Таблица 1. Динамика среднего итогового балла по шкале Грина у женщин с лейомиомой матки в постменопаузе (Me [Q<sub>25</sub>÷Q<sub>75</sub>]).

Table 1. Dynamics of mean total score in Greene Climacteric Scale for postmenopausal women with uterine leiomyoma (Me [Q<sub>25</sub>÷Q<sub>75</sub>]).

Месяцы Months	Группы Groups	Группа 1 Group 1 (n = 60)	Группа 2 Group 2 (n = 60)	Группа 3 Group 1 (n = 60)	p
0 (исходные данные) 0 (baseline data)		15,5 (13÷20)	15 (12,2÷20)	16 (13,2÷19,7)	p1–3 = 0,85 p2–3 = 0,88 p1–2 = 0,95
Через 3 мес после начала исследования 3 months after the onset of the study		4 (2÷6)	6 (4÷6)	16 (14÷20)	p1–3 = 0,001 p2–3 = 0,001 p1–2 = 0,76
Через 9 мес после начала исследования 9 months after the onset of the study		3 (0÷5)	2,5 (2÷4)	15 (10÷17)	p1–3 = 0,001 p2–3 = 0,001 p1–2 = 0,62
p* между 0–3 мес p* between 0–3 months		0,001	0,001	1,0	
p* между 0–9 мес p* between 0–9 months		0,001	0,001	0,95	
p* между 3–9 мес p* between 3–9 months		0,86	0,36	0,95	

**Примечание:** p – статистическая значимость различий между группами; p\* – статистическая значимость различий внутри группы между визитами.

**Note:** p – statistical significance for inter-group differences; p\* – statistical significance of intra-group differences between visits.



**Рисунок 2.** Типы кровотока в миоматозном узле у пациенток в постменопаузе по данным цветового доплеровского картирования на фоне применения 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиол/2 мг дроспиренон (группа 1).

**Примечание:**  $OR1 = 1,4 (1,1-1,6)$  – относительный риск повышения васкуляризации миоматозного узла в группе 1 ( $p = 0,003$ ).

**Figure 2.** Types of blood flow in the myomatous node in postmenopausal patients administered with 1 mg 17 $\beta$ -estradiol/2 mg drospirenone and assessed by color Dopplerometry (Group 1).

**Note:**  $RR1 = 1.4 (1.1-1.6)$  – the relative risk of increased vascularization in myomatous node in Group 1 ( $p = 0.003$ ).

и дискомфорт во входе влагалища. В группах 2 и 3 данные жалобы предъявляли по 28 (47 %) пациенток. По истечению 3 мес гормонального лечения сухость и дискомфорт во влагалище испытывали 15 % ( $n = 9$ ) пациенток группы 1 и 25 % ( $n = 15$ ) группы 2. На фоне СМГТ произошло купирование указанных жалоб, причем у пациенток, которые принимали препарат 17 $\beta$ -эстрадиол/дроспиренон в низкой дозе, результат был более показательным. В группе 3 доля женщин, отмечавших наличие дискомфорта во влагалище, несколько возросла ( $p = 0,45$ ) и составила 52 % ( $n = 31$ ). Через 9 мес симптомы генитальной атрофии у пациенток, принимавших препараты МГТ, значимо регрессировали; однако 20 % ( $n = 12$ ) женщин группы 1 и 23 % ( $n = 14$ ) группы 2 по-прежнему предъявляли жалобы на вагинальный дискомфорт и сухость. Вышеперечисленные признаки вагинальной атрофии значительно прогрессировали в группе 3: через 9 мес наблюдения они встречались у 60 % ( $n = 36$ ) пациенток, что значительно больше, чем в группах 1 и 2.

Через 3 мес в группах 1 и 2 установлена тенденция к пролиферации эпителия, на что указывало повышение ИСВЭ. В группе 3 ИСВЭ сохранялся ( $p = 0,76$ ) прежним (рис. 3).

## Обсуждение / Discussion

В течение нескольких десятилетий успешного применения МГТ в мире для коррекции симптомов, связанных с угасанием эстрогенного влияния, сохраняется актуальность безопасности гормональных средств [6, 7]. У пациенток перименопаузального возраста, как правило, имеется набор и соматических и гинекологических заболеваний, течение которых может усугубиться на фоне приёма половых гормонов. Одной из таких нозологических форм является лейомиома матки. Вопросы влияния эстрогенов и прогестагенов на объем миомы матки, увеличение риска злокачественных заболеваний в период лечения женщин в постменопаузе остаются спорными [19–22].

Результаты нашего исследования согласуются с литературными данными об отсутствии негативного влияния СМГТ на лейомиому матки у женщин перименопаузального периода за исключением опухолей больших размеров, что ассоциируется со стабильностью кровотока в маточных артериях на фоне МГТ [23, 24]. Однако нами установлено, что решающее значение следует придавать оценке интранодулярного кровообращения. Периферические сосуды миоматоз-



**Таблица 2.** Динамика параметров интранодулярной доплерографии у женщин с лейомиомой матки в постменопаузе на протяжении исследования (Me [Q<sub>25</sub>÷Q<sub>75</sub>]).**Table 2.** Temporal dynamics of intranodular dopplerography parameters in postmenopausal women with uterine leiomyoma (Me [Q<sub>25</sub>÷Q<sub>75</sub>]).

Группа Group	Показатель Parameter	Исходные данные Baseline data	Через 3 мес After 3 months	Через 9 мес After 9 months	p
<b>Группа 1 / Group 1 (n = 60)</b>					
	Максимальная систолическая скорость кровотока, см/с Maximum systolic blood flow velocity, cm/s	10 (8÷13)	10 (7÷13)	11 (8÷11)	p0–3 = 1,0 p3–9 = 0,45 p0–9 = 0,45
	Индекс резистентности Resistance index	0,65 (0,72÷0,79)	0,58 (0,76÷0,8)	0,5 (0,69÷0,76)	p0–3 = 0,07 p3–9 = 0,07 p0–9 = 0,02
<b>Группа 2 / Group 2 (n = 60)</b>					
	Максимальная систолическая скорость кровотока, см/с Maximum systolic blood flow velocity, cm/s	9 (7÷13)	10 (7÷15)	10 (8÷16)	p0–3, p3–9, p0–9 = 1,0
	Индекс резистентности Resistance index	0,59 (0,72÷0,79)	0,60 (0,67÷0,77)	0,58 (0,7÷0,8)	p0–3 = 0,83 p3–9 = 0,78 p0–9 = 0,85
<b>Группа 3 / Group 3 (n = 60)</b>					
	Максимальная систолическая скорость кровотока, см/с Maximum systolic blood flow velocity, cm/s	11 (9÷16)	10 (7÷13)	9 (7÷13)	p0–3 = 0,86 p3–9 = 0,86 p0–9 = 0,56
	Индекс резистентности Resistance index	0,60 (0,72÷0,79)	0,6 (0,67÷0,77)	0,6 (0,69÷0,79)	p0–3, p3–9, p0–9 = 1,0

**Примечание:** p – статистическая значимость различий между визитами. Сравнения проведены в начале исследования (исходные данные), через 3 и 9 мес после начала исследования.

**Note:** p – statistical significance of differences between visits assessed before (baseline data) as well as 3 and 9 months after the onset.

ных узлов визуализируются чаще и в большем количестве, чем сосуды интранодулярной части узла. У 2/3 обследованных нами женщин с лейомиомой матки в периоде ранней постменопаузы при УЗИ выявлен интранодулярный кровоток, преимущественно носивший слабоинтенсивный периферический характер. Однако при применении препаратов с низкими дозами компонентов по мере увеличения продолжительности приёма СМГТ зарегистрировано появление центрального кровотока по данным цветового доплеровского картирования (OP = 1,4) и снижение индекса резистентности артерий узла (p = 0,02) как показателя усиления васкуляризации миоматозного узла. М.Н. Буланов считает, что данные изменения гемодинамики характерны для пролиферирующей лейомиомы матки [25]. В группе 2, в которой использовалась ультранизкодозированная СМГТ, таких изменений не было. Вероятно, существует дозозависимое влияние МГТ на лейомиому матки [15].

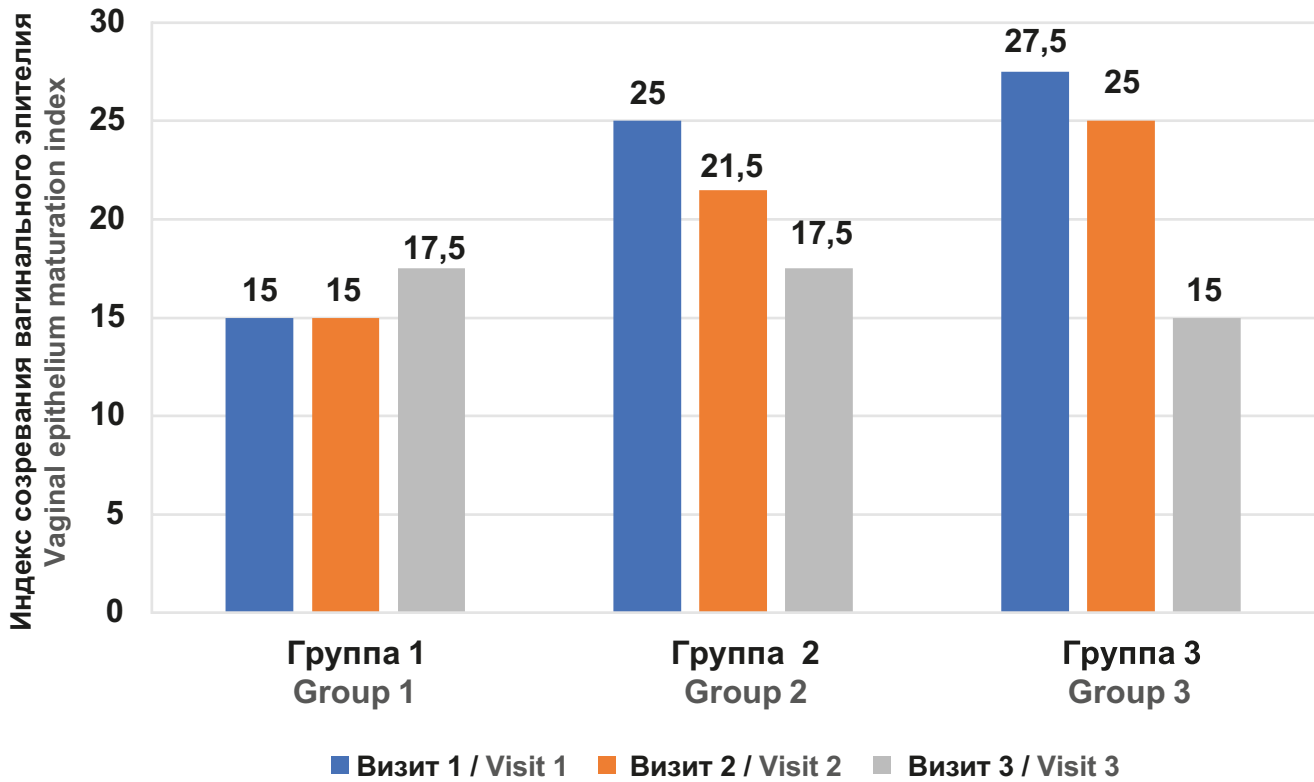
СМГТ, независимо от дозировки 17β-эстрадиол/дроспиренон, одинаково эффективно купировала вазомоторные и нейровегетативные симптомы климактерического синдрома у пациенток с лейомиомой матки в постменопаузе. Ультранизкодозированная комбинация 17β-эстрадиол/дроспиренон показала хорошую эффективность для купирования умеренных

приливов у женщин в постменопаузе, что согласуется с крупным рандомизированным исследованием, проведенным в США [10].

На фоне приёма препаратов с низкими и ультранизкими дозами эстрогенов выявлено положительное влияние на симптомы вагинальной атрофии, несмотря на то, что эти проявления не входят в число показаний для назначения СМГТ. Применение комбинации 17β-эстрадиол/дроспиренон улучшает состояние слизистой влагалища, что способствует снижению частоты жалоб на сухость и дискомфорт. При использовании СМГТ эффект коррекции вагинальной атрофии развивается не сразу [10]. У пациенток группы 1, принимавших 1 мг 17β-эстрадиол/2 мг дроспиренон, симптомы регрессировали через 3 мес, а у пациенток группы 2, принимавших 0,5 мг 17β-эстрадиол/0,25 мг дроспиренон, спустя 6 мес терапии. Легкие или умеренные проявления вагинальной атрофии сохранялись у 20 % пациенток в обеих группах, что предполагает назначение местных лекарственных форм, содержащих эстриол или эстриол в сочетании с прогестероном (рис. 4).

### Заключение / Conclusion

Таким образом, лейомиома матки небольших размеров не является противопоказанием для СМГТ.



**Рисунок 3.** Индекс созревания вагинального эпителия у женщин с лейомиомой матки в постменопаузе на протяжении исследования.

**Примечание:**  $OP1 = 0,45 (0,34-0,59)$  – относительный риск вагинальной атрофии в группе 1 ( $p = 0,001$ );  $OP2 = 0,31 (0,25-0,51)$  – относительный риск вагинальной атрофии в группе 2 ( $p = 0,001$ ).

**Figure 3.** Temporal vaginal epithelium maturation index in postmenopausal women with uterine leiomyoma.

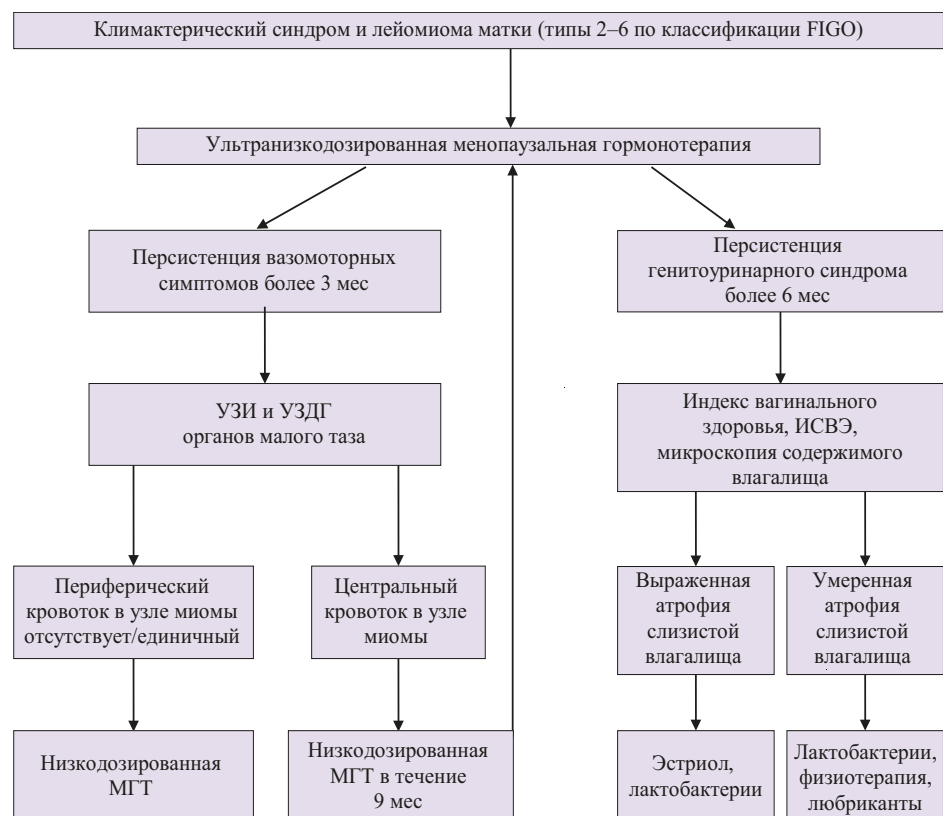
**Note:**  $RR1 = 0.45 (0.34-0.59)$  – the relative risk of vaginal atrophy in Group 1 ( $p = 0.001$ );  $RR2 = 0.31 (0.25-0.51)$  – the relative risk of vaginal atrophy in Group 2 ( $p = 0.001$ ).

**Рисунок 4.** Алгоритм применения системной менопаузальной гормональной терапии у женщин с лейомиомой матки в постменопаузе.

**Примечание:** FIGO – классификация Международной федерации акушеров и гинекологов; УЗИ – ультразвуковое исследование; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; ИСВЭ – индекс созревания влагалищного эпителия; МГТ – менопаузальная гормональная терапия.

**Figure 4.** Algorithm for using systemic menopausal hormone therapy in postmenopausal women with uterine leiomyoma.

**Note:** FIGO – the classification of the International Federation of Obstetricians and Gynecologists; УЗИ – ultrasound imaging; УЗДГ – Doppler ultrasound; МГТ – menopausal hormone therapy; ИСВЭ – vaginal epithelium maturation index.



Однако наличие опухоли матки вносит определённые нюансы в коррекцию менопаузальных расстройств, так как длительный приём препаратов с низкой дозой эстрогенов может вызвать усиление интранодулярного кровотока и создать предпосылки для роста узлов. Поэтому важно своевременно перевести пациентку на препараты с ультранизкой дозой эстрогенов и продолжить регулярный динамический контроль

кровообращения в матке в целом и интранодулярного кровотока в наиболее крупных узлах. На фоне СМГТ у части женщин можно ожидать купирования симптомов урогенитальной атрофии, однако индивидуальный подход к терапии определяется также назначением интравагинальных чисто эстрогеновых или комбинированных с прогестероном и лактобациллами лекарственных средств.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 22.06.2020. В доработанном виде: 21.07.2020.	Received: 22.06.2020. Revision received: 21.07.2020.
Принята к печати: 11.08.2020. Опубликовано онлайн: 13.08.2020.	Accepted: 11.08.2020. Published online: 13.08.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Коваль М.В. – проведение исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста; Обоскалова Т.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста.	Koval M.V. – conducted study, analysis and data interpretation, text writing; Oboskalova T.A. – study concept and design, text editing.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	Authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Работа выполнена без спонсорской поддержки.	Work performed without sponsorship.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Дизайн исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, протокол № 1 от 15.01.2015.	The study design was approved by Ethics Committee of Ural State Medical University, protocol № 1 dated January 15, 2015.
Политика раскрытия данных клинических исследований	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, все данные об отдельных участниках, собранные в ходе исследования, после деидентификации будут доступны сразу после и до 3 лет после публикации статьи исследователям, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик marinakoval1203@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, individual participant data collected during the study after deidentification will be available immediately after publication and up to 3 years after publication to researchers who will provide a methodologically sound proposal for individual participant data meta-analysis. Proposals must be sent to marinakoval1203@gmail.com. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

## Литература:

- Ковалева Л.А. Дополнительные возможности терапии климактерического синдрома. *Медицинский алфавит*. 2017;3(23):42–5.
- Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A. et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):2015–2236. <https://doi.org/10.1210/nc.2015-2236>.
- Gass M.L., Bachmann G.A., Goldstein S.R. et al. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;(9):888–902. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182a122c2>.
- Глазунова А.В. Клинико-патогенетическое обоснование ведения женщин с вагинальной атрофией в постменопаузе с учетом особенностей микробиоценоза влагалища и отдельных звеньев локального иммунитета: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2017. 26 с.
- Sinha A., Ewies A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013;16(3):305–17. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.756466>.
- Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (Протокол лечения). М., 2015. 54 с. Режим доступа: <http://www.minzdravrb.ru/download/0517/protokolmenopause.pdf>. [Дата доступа: 20.06.2020].
- Baber R., Panay N., Fenton S. IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Maturitas*. 2016;91(2):153–5. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.771520>.
- Отчет о заседании экспертного совета, посвященного выходу ультранизкодозированного препарата для менопаузальной гормональной терапии (0,5 мг эстрадиола/0,25 мг дроспиренона) на российский рынок. *Канкун, Мексика*, 2014. Режим доступа: <https://gynendo.ru/novosti/sobytiya/otchet-o-zasedanii-ekspertnogo-soveta>. [Дата доступа: 20.06.2020].
- Archer D.F., Schmelter T.H., Schaeffers M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17  $\beta$ -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227–35. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31829c1431>.
- Балан В.Е., Амирова Ж.С., Ковалева Л.А. и др. Особенности терапии нарушений мочеиспусканий у женщин в климактерии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(3):29–34.



12. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Эстриол (локальные и системные формы) в лечении атрофического вульвовагинита. *Гинекология*. 2015;17(1):66–8. [https://doi.org/10.26442/2079-5831\\_17.1.66-68](https://doi.org/10.26442/2079-5831_17.1.66-68).
13. Vilos G.A., Allaire C., Lefebvre G. et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol*. 2015;37(2):157–78. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30338-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30338-8).
14. Douchi T., Ijuin M., Ijuin T. Relationship of ultrasonographic endometrial thickness and uterine size to bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;48(3):219–23. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.10.010>.
15. Chang I., Hong G., Oh Y. Effects of menopausal hormone therapy on uterine myoma in menopausal women. *J Menopausal Med*. 2013;19(3):123–9. <https://doi.org/10.6118/jmm.2013.19.3.123>.
16. Gregoriou O., Koidaris S., Botsis D. Long-term effects of Tibolone on postmenopausal women with uterine myoma. *Maturitas*. 2001;40(1):95–9. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(01\)00234-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(01)00234-1).
17. Polatty F., Viasso F., Colleoni R., Nappi R.E. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. *Maturitas*. 2000;37(1):27–32. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(00\)00159-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(00)00159-6).
18. Jaisamrarn U., Triratanachat S., Chaikittisilpa S. et al. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2013;16(3):347–55. <https://doi.org/10.3109/1369-7137.2013.769097>.
19. Можейко Л.Ф. Миома матки: современный взгляд на этиопатогенез, классификацию, диагностику и лечение. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018;8(3):291–300.
20. Bulun S.E. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1344–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1209993>.
21. Horak P., Mara M., Dunder H. et al. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:436174. <https://doi.org/10.1155/2012/436174>.
22. Ceylan B., Ozerdoğan N. Menopausal symptoms and quality of life in Turkish women in the climacteric period. *Climacteric*. 2014;17(6):705–12. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.929108>.
23. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. Учебное пособие. М.: Видар-М, 2013. 564 с.
24. Олейник Н.С. Особенности доплерометрии при миоме матки. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012;15(2):237–8.
25. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций в трех томах. Том 2. М.: Видар-М, 2010. 306 с.

## References:

1. Kovalyova L.A. Additional options for climacteric syndrome treatment. [Dopolnitel'nye vozmozhnosti terapii klimaktericheskogo sindroma]. *Medicinskij alfavit*. 2017;3(23):42–5. (In Russ.).
2. Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A. et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):2015–236. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>.
3. Gass M.L., Bachmann G.A., Goldstein S.R. et al. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: a 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;(9):888–902. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182a122c2>.
4. Glazunova A.V. Clinical and pathogenetic justification of postmenopausal women management with vaginal atrophy with considering the peculiarities of vaginal microbiocenosis and individual links of local immunity. [Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie vedeniya zhenshchin s vaginal'noj atrofiej v postmenopauze s uchedom osobennostej mikrobiocenoza vlagalishcha i ot del'nyh zven'ev lokal'nogo immuniteta]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*, 2017. 26 s. (In Russ.).
5. Sinha A., Ewies A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013;16(3):305–17. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.756466>.
6. Menopausal hormone therapy and preservation of women's health in adulthood. Clinical guidelines (Treatment protocol). [Menopauzal'naya gormonoterapiya i sohranenie zdorov'ya zhenshchin v zrelom vozraste. Klinicheskie rekomendacii (Protokol lecheniya)]. *Moskva*, 2015. 54 s. (In Russ.). Available at: <http://www.minzdravrb.ru/download/0517/protokolmenopause.pdf>. [Accessed: 20.06.2020].
7. Baber R., Panay N., Fenton S. IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
8. Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Maturitas*. 2016;91(2):153–5. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.771520>.
9. Report about the meeting of the expert council dedicated an ultra-low-dose drug for menopausal hormone therapy (0.5 mg estradiol/0.25 mg drospirenone) entering the Russian market. [Otchet o zasedanii ekspertnogo soveta, posvyashchennogo vyhodu ul'tranizkodozirovannogo preparata dlya menopauzal'noj gormonal'noj terapii (0.5 mg estradiola/0.25 mg drospirenona) na rossijskij ryнок]. *Kankun, Meksika*, 2014. (In Russ.). Available at: <https://gynendo.ru/novosti/sobytiya/otchet-o-zasedanii-ekspertnogo-soveta>. [Accessed: 20.06.2020].
10. Archer D.F., Schmelter T.H., Schaefer M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227–35. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31829c1431>
11. Balan V.E., Amirova Zh.S., Kovaleva L.A. et al. Specific features of therapy for disordered urination in menopausal women. [Osobennosti terapii narushenij mocheispuskanij u zhenshchin v klimakterii]. *Rossijskij vestnik akushena-ginekologa*. 2015;15(3):29–34. (In Russ.).
12. Prilepskaya V.N., Ledina A.V. Estriol (local and systemic forms) in the treatment of atrophic vulvovaginitis. [Estriol (lokal'nye i sistemnye formy) v lechenii atroficheskogo vul'vovaginita]. *Ginekologiya*. 2015;17(1):66–8. (In Russ.). [https://doi.org/10.26442/2079-5831\\_17.1.66-68](https://doi.org/10.26442/2079-5831_17.1.66-68).
13. Vilos G.A., Allaire C., Lefebvre G. et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol*. 2015;37(2):157–78. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30338-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30338-8).
14. Douchi T., Ijuin M., Ijuin T. Relationship of ultrasonographic endometrial thickness and uterine size to bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;48(3):219–23. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.10.010>.
15. Chang I., Hong G., Oh Y. Effects of menopausal hormone therapy on uterine myoma in menopausal women. *J Menopausal Med*. 2013;19(3):123–9. <https://doi.org/10.6118/jmm.2013.19.3.123>.
16. Gregoriou O., Koidaris S., Botsis D. Long-term effects of Tibolone on postmenopausal women with uterine myoma. *Maturitas*. 2001;40(1):95–9. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(01\)00234-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(01)00234-1).
17. Polatty F., Viasso F., Colleoni R., Nappi R.E. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. *Maturitas*. 2000;37(1):27–32. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(00\)00159-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(00)00159-6).
18. Jaisamrarn U., Triratanachat S., Chaikittisilpa S. et al. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2013;16(3):347–55. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.769097>.
19. Mozheyko L.F. Uterine fibroids: modern view on etiology and pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. [Mioma матки: sovremennyy vzglyad na etiopatogenez, klassifikaciyu, diagnostiku i lechenie]. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2018;8(3):291–300. (In Russ.).
20. Bulun S.E. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1344–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1209993>.
21. Horak P., Mara M., Dunder H. et al. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:436174. <https://doi.org/10.1155/2012/436174>.

22. Ceylan B., Ozerdoğan N. Menopausal symptoms and quality of life in Turkish women in the climacteric period. *Climacteric*. 2014;17(6):705–12. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.929108>.
23. Ozerskaya I.A. Echography in gynecology. Study guide. [Ekhografiya v ginekologii. Uchebnoe posobie]. Moskva: Vidar-M, 2013. 564 s. (In Russ.).
24. Oleinik N.S. Peculiar properties of dopplerometry in uterine myoma. [Osobennosti dopplerometrii pri miome матки]. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2012;15(2):237–8. (In Russ.).
25. Bulanov M.N. Ultrasound gynecology: a course of lectures in three volumes. Volume 2. [Ul'trazvukovaya ginekologiya: kurs lekcij v trekh tomah. Tom 2]. Moskva: Vidar-M, 2010. 306 s. (In Russ.).

**Сведения об авторах:**

**Коваль Марина Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения, Екатеринбург, Россия. E-mail: [marinakoal1203@gmail.com](mailto:marinakoal1203@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-6583>.

**Обоскалова Татьяна Анатольевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения, Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7869>.

**About the authors:**

**Marina V. Koval** – MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: [marinakoal1203@gmail.com](mailto:marinakoal1203@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-6583>.

**Tatyana A. Oboskalova** – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7869>.