

Мастодиния. Современные данные о причинах, течении, диагностике и подходах к коррекции

О.Я. Лещенко ✉

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Аннотация

Мастодиния является частым клиническим симптомом в общей врачебной и гинекологической практике. Задачи данного библиографического обзора: провести анализ научных сведений об эпидемиологии мастодинии/масталгии, о влиянии на качество жизни, противоречиях в определении этиологии, сформулировать диагностическую концепцию, классификацию, лечение, а также выяснить терапевтические эффекты Vitex Agnus-Castus. Проведен поиск научных публикаций в основных исследовательских базах данных, CochraneLibrary, PubMed, Science Direct, Google Scholar, ELibrary за последние 30 лет; использованы термины «масталгия/mastalgia», «мастодиния/mastodynia», «прутняк/Vitex Agnus-Castus», «боль в груди», «боль в молочных железах/chest pain, breast pain». Патопиология мастодинии объясняется не одним механизмом, а разными причинами с независимыми путями формирования болезненных ощущений. Большинство исследований подчеркнули важность правильной классификации боли в молочных железах для точной диагностики и эффективной терапии, чтобы уменьшить частоту и выраженность эпизодов боли и улучшить качество жизни при минимизации побочных эффектов. Препараты на основе Vitex Agnus-Castus являются безопасными и эффективными в лечении мастодинии.

Ключевые слова: масталгия, мастодиния, Vitex Agnus-Castus, боль в груди, боль в молочных железах

Для цитирования: Лещенко О.Я. Мастодиния. Современные данные о причинах, течении, диагностике и подходах к коррекции. Гинекология. 2023;25(3):282–289. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202341

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Mastodynia: Current data on the causes, course, diagnosis, and treatment approaches. A review

Olga Ya. Leshchenko ✉

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Abstract

Mastodynia is a common clinical symptom in general medical and gynecological practice. The objectives of this literature review are to analyze scientific information on the epidemiology of mastodynia/mastalgia, the impact on quality of life, inconsistencies in the etiology determination, to formulate a diagnostic concept, classification, and treatment, and to assess the therapeutic effects of Vitex Agnus-Castus. Scientific publications over the past 30 years were searched in the main research databases, CochraneLibrary, PubMed, Science Direct, Google Scholar, and ELibrary, using the terms "mastalgia," "mastodynia," "Vitex Agnus-Castus," "chest pain," "chest pain, breast pain." The pathophysiology of mastodynia is multifaceted, with various etiology factors and independent ways of pain occurrence. Most studies have emphasized the importance of correctly classifying breast pain for accurate diagnosis and effective therapy to reduce the frequency and severity of pain episodes and improve quality of life while minimizing side effects. Vitex Agnus-Castus is safe and effective in the treatment of mastodynia.

Keywords: mastalgia, mastodynia, Vitex Agnus-Castus, chest pain, breast pain

For citation: Leshchenko OYa. Mastodynia: Current data on the causes, course, diagnosis, and treatment approaches. A review. Gynecology. 2023;25(3):282–289.

DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202341

Введение

Мастодиния – это медицинский термин симптома болезненных ощущений в молочных железах, также обозначаемый как масталгия, в большинстве случаев имеет доброкачественную этиологию и выявляется у 60–70% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Отмечено, что многие женщины с мастодинией обращаются за врачебной помощью только из-за боязни рака молочной железы (РМЖ) [3]. Альтернативной причиной обращения является влияние боли в молочных железах на качество жизни [4–6].

Мастодиния ассоциирована с предменструальным синдромом (ПМС), фиброзно-кистозной мастопатией, психологическими расстройствами и редко РМЖ. Некоторые

эксперты считают, что только 15% женщин с мастодинией нуждаются в обезболивающей терапии, причем стратегией первого выбора видятся немедикаментозные подходы, такие как механическая поддержка груди, диетические рекомендации, психотерапия [2, 4]. В некоторых публикациях отмечается, что поздний старт терапии приводит к тяжелым рецидивам мастодинии и снижению качества жизни [6, 7].

Препараты, традиционно назначаемые при выраженной мастодинии (даназол, бромокриптин, тамоксифен), плохо переносятся, имеют большое количество противопоказаний, и, кроме того, за последние 15–20 лет рандомизированные исследования этих групп препаратов не проводились [8–10]. Мы проанализировали научную литературу с целью изуче-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Лещенко Ольга Ярославовна – д-р мед. наук, гинеколог-эндокринолог, врач высшей категории, гл. науч. сотр. отд. научных технологий ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: loyairk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5335-1248

✉ Olga Ya. Leshchenko – D. Sci. (Med.), Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. E-mail: loyairk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5335-1248

ния терапевтического влияния одного из распространенных растений, *Vitex Agnus-Castus* (VAC, витекс священный, прутняк обыкновенный), на выраженность и продолжительность циклической мастодинии, его побочных эффектов по сравнению с плацебо или любыми другими препаратами.

Цель работы – проанализировать научные данные по эпидемиологии мастодинии/масталгии, ее влиянию на качество жизни; оценить противоречия в этиологии, определить диагностическую концепцию, классификацию, а также возможности терапии и роль VAC в коррекции болей в молочных железах у женщин.

Проведен поиск научных публикаций за последние 30 лет в основных исследовательских базах данных, CochraneLibrary, PubMed, Science Direct, Google Scholar, eLibrary; использованы понятия «масталгия/mastalgia», «мастодиния/mastodynia», «прутняк/*Vitex Agnus-Castus* (VAC)», «боль в груди», «боль в молочных железах/chest pain, breast pain». Ограничения поиска: полные тексты (обзоры, метаанализы, клинические испытания) на иностранных и русском языках. По результатам выявлено 158 документов, соответствующих критериям поиска, из которых 69 статей отобраны на основании их актуальности и общепринятых стандартов качества исследований.

Статистика, варианты, причины, клинические проявления

На определенных этапах жизни 60–70% женщин испытывают разную степень боли в молочных железах, а в 10–20% случаев эта боль описывается как сильная [11, 12]. Анализ литературы выявил две основные проблемы пациенток с мастодинией: потенциальное развитие РМЖ и наличие сильной боли, влияющей на качество жизни [4]. Большинство исследователей этого вопроса считают важной задачей врача успокоить пациентку, исключить РМЖ, выяснить причины этих болей и в соответствии с причиной подобрать терапию [2, 4, 13]. Распространенность боли в молочных железах различается в зависимости от этнической принадлежности. Всего лишь 5% женщин азиатского происхождения сообщают о мастодинии, в то время как исследования в Великобритании выявили 60% женщин [2].

Циклическая боль в молочных железах возникает за 1–2 нед до менструации, чаще ее испытывают пациентки 30–40 лет [7]. Обычно ощущается диффузно в обеих молочных железах, с возможной иррадиацией в плечо и подмышечную впадину, ее выраженность зачастую снижается/купируется с началом менструации. Циклическая мастодиния спонтанно разрешается у 20% пациенток и сохраняется у 65% после лечения [11, 14]. Она также может разрешиться гормональным событием, таким как беременность или менопауза, поэтому патогенетическим фактором ее возникновения считается гормональная стимуляция паренхимы молочной железы, особенно в конце лютеиновой фазы менструального цикла [4, 11, 15]. У многих женщин мастодиния наблюдается на протяжении многих лет, вплоть до менопаузы, если ее не лечить [6].

Нециклическая мастодиния – односторонняя боль, чаще локализуется в определенном квадранте молочной железы и наблюдается у пациенток старшей возрастной группы, от 40 до 55 лет, особенно в перименопаузе [15]. Описано несколько объективных причин нециклической мастодинии, включая кисты, перидуктальный мастит, растяжение связок Купера, травматический жировой некроз, болезнь Мондора, диабетическую мастопатию и новообразования [12, 15]. Нециклическая боль в молочных железах может возникать в результате изменений анатомических структур, предшествующей травмы грудной клетки или хирургического вме-

шательства, повреждения мышц или суставов. Данный вид боли может разрешиться без лечения в 50% случаев, а лечению поддается сложнее [12].

Некоторые **заболевания, не связанные с молочной железой**, могут имитировать мастодинию. Среди них реберный хондрит, или синдром Титце (болевого синдром хрящевых реберных соединений), боль в нервных корешках, как при шейном спондилите, и опоясывающий герпес. Боль в груди может возникать по разным причинам, таким как ишемическая болезнь сердца, билиарная боль и пептическая язва [12, 15, 16, 25].

В Великобритании проведено лонгитудинальное исследование, в котором оценивали тип и длительность мастодинии у 258 женщин с болями в молочных железах, которых обследовали дважды: исходно и через 2–7 лет после этого. Боль сохранялась у 65% при повторном визите, была циклической у 2/3. В случае купирования имела место в среднем на протяжении 6,8 года, а при наличии на контрольном осмотре – от 2 до 30 лет. Облегчение или существенное уменьшение выраженности боли в 22% случаев оказалось спонтанным, а в остальных ассоциировано с гормонально связанным событием (менопаузой, беременностью или использованием оральные контрацептивов – ОК).

Циклическая мастодиния, которая проявилась до 20 лет, характеризовалась затяжным течением. Среди пациенток с нециклической болью часть испытала облегчение в среднем через 3 года, у других боли сохранялись на протяжении 3–22 лет. В 1-м случае облегчение было спонтанным и редко сопровождалось гормонально связанным событием. Около 70% женщин как с циклической, так и с нециклической мастодинией считали, что их боль требует активного лечения. Это исследование показало, что тип боли и возраст пациентки при манифестации мастодинии могут в некоторой степени позволить предсказать ее будущее течение и помочь в выборе терапии [15].

Эндокринные и другие нарушения как причины мастодинии

Точная этиология данного состояния остается невыясненной. Однако есть мнение, что повышенная чувствительность ткани молочной железы к гормональным изменениям во время менструального цикла играет важную роль в развитии циклической мастодинии. Более того, эта циклическая боль часто купируется при беременности или менопаузе, что подтверждает роль гормональных изменений [7, 11, 16].

Исследователи выделяют три основных теории относительно этиологии циклической боли: увеличение секреции эстрогенов (относительное или абсолютное), недостаточная выработка прогестерона (относительная или абсолютная), гиперпролактинемия [16]. Есть данные, которые не подтверждают первые две теории, поскольку обнаружено, что уровни гормонов не имеют значимых различий у женщин с мастодинией и без нее; однако есть и другие исследования, показывающие значительно сниженный уровень прогестерона в лютеиновую фазу, что подтверждает вторую теорию [17, 18].

Согласно результатам F. Peters и соавт (1981 г.) у женщин с мастодинией выявлены относительно высокие уровни пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой [19]. Высвобождение ПРЛ, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов значительно выше у пациенток с циклической мастодинией, чем в контрольной группе. Кроме того, базальные уровни тиреотропина, Т3 и Т4 находились в пределах нормы у всех женщин, что свидетельствует о нормальном статусе щитовидной железы при доброкачественных заболеваниях молочной железы [20].

Основным патофизиологическим объяснением циклической боли в молочных железах является ее связь с лютеиновой фазой менструального цикла, а снижение ее выраженности происходит с началом менструации. Периодический дискомфорт связан с повышением уровня эстрогенов, которые стимулируют пролиферацию протокового эпителия молочной железы, и одновременно с этим снижается прогестероновая стимуляция стромы. Увеличение уровня ПРЛ, вызывающее повышенную секрецию протоков, также способствует боли и отеку в этой фазе. Некоторые авторы считают, что развитие циклической мастодинии на фоне гормональной терапии, такой как ОК и заместительная гормональная терапия (ЗГТ), а также купирование циклической мастодинии во время беременности/лактации и менопаузы являются обоснованием ее гормональной этиологии [11, 21–24].

Есть данные о связи приема некоторых лекарственных препаратов с болями в молочных железах: ОК, гормональная терапия эстрогенами и прогестероном, некоторые группы антидепрессантов, например селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и антигистаминные препараты [1–4, 25]. Выявлена высокая частота гиперпролактинемии (23,6%) у девушек, планирующих прием ОК ($n=220$, средний возраст – 21,6 года). На фоне их приема снижался уровень ПРЛ у большинства исследуемых с исходной гиперпролактинемией (90%), однако у 10% выявлено дальнейшее повышение ПРЛ, что сопровождалось выраженной мастодинией [26].

Существует много противоречивой информации в исследованиях 1980–90-х годов, где утверждается, что тревога, стресс, депрессия, напитки с кофеином, жирная диета и курение являются провоцирующими факторами мастодинии [7, 27–29]. Женщины с циклической мастодинией имели относительный избыток холестерина липопротеинов высокой плотности во время симптоматической поздней лютеиновой фазы менструального цикла и более высокое потребление жиров на протяжении всего цикла, чем здоровые женщины контрольной группы [29]. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что липиды (особенно холестерин липопротеинов высокой плотности) и диета с высоким содержанием жиров играют роль в патофизиологических характеристиках циклической мастодинии.

В исследовании 1984 г. С. Boyle и соавт. сравнили группу из 634 женщин с мастодинией и группу из 1066 женщин без жалоб. У потреблявших 31–250 мг кофеина в день вероятность мастодинии увеличивалась в 1,5 раза, а у тех, кто употреблял более 500 мг в день, – в 2,3 раза [27]. Другое исследование не нашло прямой связи мастодинии с частым употреблением продуктов и напитков с кофеином. Авторы этого обзора пришли к выводу, что врачам не нужно рекомендовать избегать продуктов/напитков с кофеином женщинам с мастодинией без соматической патологии [28].

В исследовании С. Idiz и соавт., результаты которого опубликованы в 2018 г., включили 256 женщин с мастодинией и 200 без таковой, средний возраст участниц – $35,9 \pm 11,0$ и $36,6 \pm 10,6$ года соответственно, индекс массы тела и среднее число родов было выше в группе мастодинии ($p < 0,005$). Не отмечено различий в курении, использовании ОК, употреблении алкоголя и чая ($p > 0,005$), а женщины из контрольной группы употребляли больше фастфуда и десертов, выпивали больше воды и кофе и меньше тренировались ($p < 0,005$) [29].

Еще одно устойчивое предположение – пациентки с мастодинией часто имеют невротические расстройства. С помощью анкетирования протестированы психоневротические профили 300 пациенток с мастодинией (циклической и нециклической). Уровни показателей, характерные для психоневротических расстройств, у пациенток с

мастодинией оказались значительно ниже, чем у пациенток с диагностированными расстройствами, таким образом, авторы сделали заключение об отсутствии компонента психоневроза при возникновении мастодинии [4, 22, 30]. Тем не менее в крупном рандомизированном исследовании К. Johnson и соавт. (2006 г.) выявлена связь мастодинии с посттравматическим стрессовым расстройством, большой депрессией, паническими атаками, расстройством пищевого поведения, злоупотреблением алкоголем или насилием в семье. Женщины с болями в молочных железах чаще сообщали о фибромиалгии, хронической тазовой боли и синдроме раздраженного кишечника [31].

Значимость методов визуализации молочных желез у женщин с мастодинией

При всех типах мастодинии визуализация молочных желез полезна для определения потенциально поддающейся лечению причины этого состояния. Существует мало литературы, посвященной боли в молочных железах и визуализации молочных желез, даже несмотря на то что длительная или очаговая мастодиния является одним из показаний к диагностической маммографии вне рамок скрининга [32]. Единичные исследования продемонстрировали отсутствие существенной разницы в частоте выявления РМЖ у женщин, направленных на маммографию с мастодинией (0,5%) по сравнению с женщинами, у которых отсутствовала боль в молочных железах (0,5%), и пациентками, прошедшими маммографический скрининг (0,7%) [32].

Результаты визуализации также могут быть полезны для уменьшения беспокойства пациентки. Исследование различных методов визуализации у 99 женщин с очаговой мастодинией показало, что ультразвуковое исследование (УЗИ) полезно в первую очередь для успокоения пациенток в связи с невыявлением у них серьезной патологии [33]. Однако женщины, включенные в исследование, имели низкий риск развития РМЖ, в основном это молодые пациентки без семейного анамнеза РМЖ. Примерно у 20% основной причиной очаговой боли в молочных железах были кисты или доброкачественные образования [33].

В ретроспективном исследовании L. Tumuay и соавт. уточняли прогностическую ценность маммографии и сонографии в популяции с очаговой болью в молочных железах, для чего сопоставляли результаты этих исследований у 86 пациенток и выявление у них РМЖ в местах локализации болей в дальнейшем на протяжении 26,5 мес. Авторы сделали вывод о 100% надежности отрицательного результата маммографии и сонографии у пациенток с очаговой болью в молочных железах, если планируется последующее наблюдение и не вызывает подозрений физикальный осмотр [34]. Исследование V. Loving (2010 г.) показало, что УЗИ у женщин до 30 лет с очаговыми признаками и подозрениями на РМЖ предпочтительнее маммографии: УЗИ молочной железы имело 100% чувствительность с отрицательным прогностическим значением в 100% случаев [35].

Экспертная группа по визуализации молочных желез (Американская коллегия радиологов) опубликовала рекомендации для женщин с различными типами мастодинии в качестве единственного симптома [32]. Этот документ ориентирован на случаи невысокого риска РМЖ и тем не менее рекомендует всем женщинам с симптомами боли или без них проводить плановую маммографию в соответствии с существующими рекомендациями Американской коллегии радиологов по скринингу. Женщинам с циклической или двусторонней нефокальной болью или болезненностью в молочных железах обычно не требуется нестандартная ви-

зуализация (вне скрининга РМЖ) ввиду низкой вероятности выявления конкретной причины.

Пациенткам с нециклической, односторонней или фокальной болью может быть проведена визуализация, чтобы исключить маловероятное наличие РМЖ как причины боли, определить доброкачественную, поддающуюся лечению причину или исключить анатомические отклонения. У женщин до 30 лет с мастодинией УЗИ позволяет точнее поставить диагноз, чем маммография [32, 36]. В возрастной группе 30–39 лет может быть целесообразной односторонняя или двусторонняя маммография, поскольку некоторые небольшие онкологические образования в месте локализации боли видны только при данном виде обследования.

Маммография может быть показана пациенткам до 30 лет, если обнаружено подозрительное локальное поражение или история болезни пациентки и группа риска оправдывают облучение. Это исследование рекомендовано проводить пациенткам 40 лет и старше или пациенткам любого возраста на основании факторов риска и даты последней маммографии. Пока мало данных, позволяющих предположить, что магнитно-резонансная томография молочной железы или ядерная визуализация (молекулярная визуализация молочной железы или позитронно-эмиссионная маммография) соответствуют критериям соотношения риска и пользы или экономической эффективности, которые можно считать полезными при лечении боли в молочной железе [32].

Лечение

Большинство экспертов, изучающих мастодинию, считают, что любая боль, оцениваемая в 3 балла и выше по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), является достаточно сильной и требует коррекции [6, 37]. Есть мнение, что женщина, у которой не выявлено аномалий при клиническом обследовании и визуализации (УЗИ, маммография), может быть уверена в том, что риск невыявленного злокачественного новообразования молочной железы составляет менее 5%. Большинство женщин успокаиваются и начинают чувствовать себя комфортно, как только РМЖ исключен [38, 39].

Примечательным явился тот факт, что 70% женщин носят бюстгалтеры неправильного размера/формы. В исследовании M. Nadi (2000 г.) пациенток с мастодинией рандомизировали в 2 группы: 100 женщин получали даназол и 100 женщинам подобрали спортивные бюстгалтеры для ношения в течение 12 нед. У 42% участниц из 1-й группы отмечены выраженные побочные эффекты терапии, в то время как во 2-й 85% женщин отметили облегчение симптомов и улучшение качества жизни. Авторы этого исследования сделали вывод, что спортивные правильно подобранные бюстгалтеры облегчали боль, уменьшая чрезмерное растяжение связок Купера [40]. Поэтому на I этапе коррекции важно убедиться, что пациентка носит достаточно поддерживающий молочные железы и хорошо подобранный по размеру бюстгалтер [40], это особенно полезно при большом размере молочных желез [40, 41].

В литературе есть сообщения, что 4 нед релаксационной терапии принесли облегчение 60% пациенток [42], однако рандомизированные исследования, посвященные этому вопросу, не проведены. Большое количество авторов из Китайской Народной Республики высказывают предположение о позитивном влиянии акупунктуры на купирование циклической и нециклической мастодинии [43–45].

Фитоэстрогены, такие как генистеин, изофлавоны и соевое молоко, богатое генистеином, исследовали в качестве средств для лечения мастодинии. Соевое молоко изучали в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании

с использованием коровьего молока в качестве контроля. Наблюдалось улучшение симптомов на 56% по сравнению с 10% в контрольной группе. Авторы сообщили о несоблюдении требований к проведению исследования из-за плохого вкуса соевого молока и возможном эффекте плацебо [7, 22].

Некоторые клиницисты продолжают назначать витамины В₁, В₆ и Е, хотя их эффективность в лечении мастодинии не имеет убедительных доказательств. Более того, звучат категоричные заявления, что рутинное назначение витаминов не играет никакой роли и витаминные добавки не должны использоваться [46]. Недавний метаанализ также показал, что длительное употребление витамина Е может увеличить риск геморрагического инсульта [47]. Однако есть исследования, оценивающие параметры антиоксидантной системы в динамике менструального цикла у женщин с мастодинией в сравнении со здоровыми, которые показали дефицит глутатиона на протяжении всего менструального цикла, периодическое снижение альфатокоферола и в меньшей степени – ретинола, которое зависело от уровня компенсаторных механизмов в системе антиоксидантной защиты. Авторы пришли к выводу, что назначение антиоксидантов, таких как глутатион, альфатокоферол и ретинол, патогенетически оправданно при их дефиците, который надо подтверждать лабораторными исследованиями сыворотки крови [48, 49].

Масло вечерней примулы представляет собой полиненасыщенную незаменимую жирную кислоту из цветов, которая содержит гамма-линоленовую кислоту, предшественник простагландина Е₁. Механизм его действия неясен, предположительно оно восполняет низкий уровень метаболитов гамма-линоленовой кислоты в плазме женщин, страдающих циклической масталгией. Многоцентровое рандомизированное исследование показало, что эффективность гамма-линоленовой кислоты аналогична эффективности плацебо, независимо от того, были добавлены витамины-антиоксиданты или нет [50]. Масло вечерней примулы использовали для лечения мастодинии до 2002 г., после чего Агентство по контролю за лекарственными препаратами Соединенного Королевства ограничило медицинское использование этого продукта [51]. Однако некоторые центры по-прежнему предпочитают его, полагаясь на мнения единичных экспертов и некоторые собственные исследования.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) продемонстрировали эффективность у 80% женщин, однако в России мастодиния не зарегистрирована в качестве показания к применению НПВС. В рандомизированном исследовании T. Colak и соавт. (2002 г.) обнаружено, что гель диклофенак, применяемый местно на болезненные участки молочных желез, эффективнее, чем гели с плацебо и ибупрофеном [52]. Среди 108 пациенток проведена терапевтическая оценка эффективности местного геля диклофенака на циклическую и нециклическую мастодинию: 1-я группа – 60 женщин с циклической мастодинией, 2-я – 48 с нециклическими болями. Пациенток в пределах каждой группы рандомизировали для использования геля диклофенака или крема плацебо 3 раза в день в течение 6 мес. Показатель боли значительно снизился в группе диклофенака в виде геля по сравнению с плацебо. Значимое уменьшение выраженности боли наблюдалось как при циклической, так и при нециклической мастодинии. Никаких побочных эффектов не зарегистрировано ни в одной из групп [52].

Влияние ОК, ЗГТ, менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на мастодинию, по данным исследований, вариативно. В то время как у некоторых женщин может развиваться мастодиния при приеме ОК или ЗГТ/МГТ, другие могут почувствовать облегчение болей в молочных железах. Ис-

следования низкодозированных ОК (20 мкг этинилэстрадиола) не выявили усиления симптомов со стороны молочных желез по сравнению с плацебо [53].

Исследования местных, пероральных и парентеральных прогестагенов при мастодинии показали переменные результаты. Пероральные прогестагены, линестренол и промегестон, вводимые во время лютеиновой фазы, значительно уменьшили мастодинию у 66–80% женщин [54]. Не удалось найти систематических обзоров для оценки эффектов ЗГТ/МГТ при лечении мастодинии. Препараты ЗГТ или МГТ обычно увеличивают риск возникновения боли в молочных железах, что, вероятно, является причиной отсутствия испытаний ЗГТ/МГТ для лечения мастодинии.

Клиническую эффективность и безопасность вагинального микронизированного прогестерона для лечения мастодинии в течение 6 циклов с 19-го по 25-й день оценивали в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 80 женщин. Вагинальный прогестерон оказался значительно более эффективным, чем плацебо, в снижении средней оценки боли в груди по ВАШ и средней оценки болезненности груди при прикосновении [55]. В исследовании М. Brkic и соавт. (2016 г.) у 50 женщин с мастодинией отмечено снижение отношения эстрадиол/прогестерон на фоне шестимесячной терапии гелем прогестерона, а также снижение уровня эстрадиола на 24-й день по сравнению с таковым до терапии. На фоне лечения отмечено уменьшение болей и напряжения в молочных железах, количества и размеров кист ($p < 0,001$) [56].

В российском исследовании терапевтического влияния трансдермального геля с прогестероном у 798 пациенток с жалобами на мастодинию провели оценку динамики симптомов с помощью ВАШ, опросника качества жизни SF-36 и УЗИ. Выраженность боли по ВАШ при включении составила 5,7 (5,0; 7,0) балла, через 3 мес терапии уровень боли статистически значимо снизился до 2,4 балла (1,0; 4,0), через 6 мес – до 1,0 (0,0; 2,0) балла. На 44,3% уменьшилась частота диффузных изменений, на 60,4% – узловых, на 61,8% – кистозных образований диаметром 10 мм и больше, на 44,3% – кистозных образований диаметром менее 10 мм [57].

В России для лечения циклической мастодинии зарегистрирован препарат с индол-3-карбинолом. В основе его терапевтического эффекта лежит антиэстрогенное и антипролиферативное действие, а также способность вызывать гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью. В плацебо-контролируемом исследовании 104 женщины с циклической мастодинией и исключенной гиперпролактинемией получали индолкарбинол по 400 мг/сут в течение 6 менструальных циклов и 52 принимали плацебо по 1 капсуле 2 раза в сутки. Боль в молочных железах по ВАШ значимо уменьшилась в группе терапии индол-3-карбинолом (84,4% против 53,3%, $p = 0,002$), также отмечены стабилизация или уменьшение размеров кист, увеличение содержания в плазме крови глобулина, связывающего половые стероиды, и увеличение соотношения метаболитов эстрогенов в моче 2-гидроксиэстрогена/16 α -гидроксиэстрогена [58].

По данным I. Fentiman (1987 г.), тамоксифен по 10 мг в день облегчает циклическую мастодинию в 70–90% случаев и нециклическую в 56%. Побочные эффекты при этой низкой дозе в течение 3 мес были минимальны и включали нерегулярные менструации и приливы [10]. Тамоксифен является препаратом выбора при мастодинии в большинстве специализированных маммологических клиник на Западе, но в России эти показания не зарегистрированы.

Терапия аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона – депо-формой гозерелина – в плацебо-контролируемом ран-

домизированном исследовании 147 случаев упорной рецидивирующей мастодинии в пременопаузе способствовала значительному снижению среднего количества дней выраженной масталгии, с 17,6 до 5,9 (на 67%). У пациенток, получавших гозерелин, наблюдалась сухость влагалища, приливы, снижение либидо, жирность кожи или волос, а также уменьшение размера молочных желез чаще, чем у пациенток в группе плацебо. Авторы исследования высказали мнение, что из-за риска побочных эффектов гормональные препараты следует использовать только в течение 2–6 мес [59].

Бромокриптин действует как дофаминергический агонист в гипоталамо-гипофизарной оси, результатом этого действия является подавление секреции ПРЛ, у 47–88% пациенток отмечалось значительное длительное облегчение боли в молочных железах. В метаанализе А. Srivastava и соавт. (2007 г.) обнаружено, что бромокриптин обеспечивает снижение средней оценки боли (по шкале ВАШ) на 16,31 по сравнению с плацебо. Тем не менее при его использовании отмечены такие побочные эффекты, как тошнота, рвота и головокружение у 1/2 пациенток, что требует приостановки лечения, а в 10% случаев терапия бромокриптином сопровождалась серьезными нежелательными явлениями. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в США отозвало регистрацию бромокриптина по показаниям «подавление послеродовой лактации» и «предотвращение физиологической лактации» после нескольких случаев судорог. Его также не следует использовать в качестве стартовой терапии мастодинии [60].

Терапевтические эффекты VAC для лечения масталгии

Некоторые лекарственные растения обладают полезными целебными свойствами, оказывают существенное терапевтическое влияние на организм и широко используются в народной медицине как альтернатива и/или дополнение к фармакотерапии. По сравнению с химическими препаратами лекарственные растения связаны с меньшим риском нежелательных явлений, экологичны и в ряде случаев не уступают по эффективности [61]. Это побудило врачей широко использовать их в терапевтических целях. Одним из самых изученных лекарственных растений является *Vitex Agnus-Castus*, или прутняк обыкновенный, витекс священный, относящийся к семейству Verbenaceae. Это кустарниковое дерево в основном произрастает в тропических и субтропических регионах. В его ягодах и листьях в большом количестве содержатся эфирные масла, флавоноиды и дитерпены. Уже сообщалось о многих «точках приложения» VAC, включая лечение мастодинии и предменструальных жалоб, регулирование менструального цикла и бесплодия, помимо этого есть исследования его респираторных и сердечно-сосудистых эффектов [61, 62].

Циклическая мастодиния может быть связана с латентной гиперпролактинемией ввиду недостаточного ингибирующего действия дофамина на гипофиз. VAC известен своей дофаминергической активностью и возможным действием на латентную гиперпролактинемия [63]. Однако его лечебное воздействие на циклическую мастодинию остается неясным. В обзоре А. Carmichael проведен анализ и дана характеристика потенциала альтернативного терапевтического эффекта VAC при мастодинии [63].

R. Schellenberg и соавт. (2001 г.) провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое включили 170 женщин с мастодинией, получавших VAC или плацебо в течение 3 циклов (активные – 86; плацебо – 84). Средний возраст участниц – 36 лет. Результаты показали более значительное уменьшение выраженности мастодинии в группе, получавшей препарат витекса, по сравнению с

группой плацебо (52% против 24%, $p < 0,001$). О легких нежелательных явлениях сообщили 7 женщин (4 из 1-й группы и 3 из группы плацебо), ни одно из которых не привело к прекращению лечения. Авторы пришли к выводу, что VAS эффективен для облегчения симптомов мастодинии, связанной с ПМС, и хорошо переносится [64].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании M. Halaska и соавт. (1999 г.) препарат витекса священной назначали 48 пациенткам с циклической мастодинией в дозировке 30 капель 2 раза в день на протяжении 3 мес [65]. VAS хорошо переносился и эффективно контролировал симптомы циклической мастодинии. У пациенток, получавших препарат, интенсивность мастодинии, измеренная по ВАШ, значительно уменьшилась после одного или двух циклов лечения и оставалась сниженной после третьего цикла ($n=48$) по сравнению с группой плацебо ($n=49$); $p=0,018$; $p=0,006$. Не только интенсивность, но и продолжительность боли снизилась при лечении препаратом прунгьяка. В группе принимавших витекс священный 50% пациенток не испытывали сильной боли во время менструального цикла и только у 25% сильная боль сохранялась: 4% против 20% до лечения. Не отмечено различий в частоте нежелательных явлений между обеими группами (VAS: $n=5$; плацебо: $n=4$).

M. Atmasa и соавт. (2003 г.) в слепом рандомизированном исследовании оценили эффективность VAS в лечении циклической мастодинии, связанной с предменструальным дисфорическим расстройством, группа сравнения получала флуоксетин. VAS более чем на 50% снижал выраженность циклической мастодинии [66]. Крупномасштабное исследование с участием 1634 пациенток, страдающих циклической мастодинией в составе ПМС, выявило снижение ее частоты и выраженности через 3 мес терапии VAS [67]. Так, 80% врачей и пациенток оценили VAS как хорошее или очень хорошее средство, а 94% пациенток оценили переносимость лечения как хорошую или очень хорошую.

В проспективном многоцентровом исследовании эффективность VAS (20 мг нативного экстракта – 1 таблетка в день) при лечении циклической мастодинии изучали у 43 пациенток с ПМС в течение трех менструальных циклов и в последующем наблюдении. Использовали валидированный менструальный дистресс-опросник Рудольфа Муса (Moos Menstrual Distress Questionnaire – MMDQ), ВАШ и шкалу хорошего впечатления (Gi). По результатам, симптомы, связанные с ПМС, уменьшились благодаря лечению. Баллы по MMDQ значительно снизились (на 42,5%) – параметр основного эффекта ($p < 0,001$). Симптомы постепенно возвращались после прекращения лечения, однако разница с исходным уровнем сохранялась (20%; $p < 0,001$) вплоть до 3 последующих циклов. При снижении балла по MMDQ не менее чем на 50% по сравнению с исходным уровнем пациентки рассматривались как «отвечающие» на терапию, такими были 20 пациенток из 43. На фоне лечения показатель ВАШ снизился в поздней лютеиновой фазе (47,2%; $p < 0,01$) и остался на уровне 21,7% ($p < 0,001$), т.е. ниже исходного спустя 3 цикла после прекращения лечения. Уровень ПРЛ в крови в покое оставался в пределах физиологического диапазона на протяжении всего периода наблюдения [68].

S. Ooi и соавт. (2020 г.) опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа, цель которого заключалась в оценке терапевтического воздействия VAS на циклическую мастодирию. Обзор включал 25 исследований (17 рандомизированных контролируемых и 8 нерандомизированных) [69]. Авторы сделали вывод, что VAS эффективен для уменьшения интенсивности боли в молочных железах и снижения

повышенного уровня ПРЛ в сыворотке крови у пациенток репродуктивного возраста (18–45 лет) с ПМС или без него.

Стандартная доза составляла 20–40 мг/сут при продолжительности лечения 3 мес. Метаанализ выявил умеренную величину эффекта в пользу VAS по сравнению с плацебо (стандартизованная средняя разница SMD: 0,67, 95% доверительный интервал 0,5–0,85). Из включенных в анализ работ 7 клинических исследований показали, что VAS можно рассматривать в качестве равноценной фармацевтической терапии при циклической мастодинии наравне с агонистами дофамина, НПВС, ингибиторами обратного захвата серотонина и гормональными контрацептивами.

VAS безопасен и связан только с легкими и обратимыми побочными эффектами, наиболее частые из которых – тошнота, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, нарушения менструального цикла, акне, зуд и эритематозная сыпь. Следует избегать применения препарата во время беременности или кормления грудью. Хотя для оценки безопасности VAS необходимы дальнейшие исследования, существующие данные указывают на то, что он является безопасным растительным лекарственным средством [69].

Заключение

Мастодиния – одно из частых симптомов приблизительно у 70% женщин моложе 55 лет, и только часть из них обращаются к врачу по этому поводу. Многие врачи ошибочно не рассматривают жалобы на болезненные ощущения в молочных железах как важные, даже в случае их выраженности, связывают их с психологическими проблемами, а в ряде случаев объясняют как физиологическую норму, соответственно, игнорируют состояние и не назначают лечение. Целесообразно рекомендовать пациенткам с мастодинией проанализировать по ВАШ тяжесть боли в молочных железах. Большинство экспертов по мастодинии считают, что любая боль от 3 баллов по ВАШ является достаточно сильной и требует терапии.

Женщинам нужно объяснить возможную связь менструального цикла и мастодинии, рекомендовать записывать ежедневные болевые ощущения на графике (от 1-го дня менструального кровотечения до 1-го дня следующего менструального кровотечения) не менее 3 циклов. Когда интенсивность мастодинии оценивается от умеренной до тяжелой, длится более 5 дней и является основной причиной дискомфорта, она считается патологической и требует обследования и лечения.

Управление болью часто определяется ее категоризацией. Тип боли и возраст женщины в момент манифестации мастодинии позволяют предсказать ее течение и определяют выбор тактики наблюдения/лечения. Так, циклическая мастодиния, которая проявилась до 20 лет, часто характеризуется затяжным течением с развитием выраженного болевого синдрома – эта группа пациенток требует особого внимания специалистов.

Разработаны критерии выбора метода визуализации молочных желез у женщин с мастодинией, основанные на возрасте, характеристиках боли, анамнезе:

- Женщины до 30 лет. УЗИ является первым выбором, учитывая его информативность в этом возрасте. Тем не менее маммография должна быть предложена, если есть подозрительные находки по результатам физического осмотра или УЗИ или у пациентки есть семейный анамнез РМЖ в репродуктивном возрасте среди ближайших родственников.
- Женщины 30–39 лет. Рекомендуются УЗИ с возможным дополнительным проведением односторонней или двусторонней маммографии при локализованной боли или

подозрительных находках по результату физикального осмотра или УЗИ.

- Женщины в возрасте 40 лет и старше. Следует проводить рентгеновскую маммографию в рамках скрининга РМЖ, независимо от жалоб.

Наиболее часто назначаемые за рубежом препараты (даназол, бромкриптин) плохо переносятся и обеспечивают временное облегчение. Их применение часто сопровождается побочными эффектами (головкружением, тошнотой, увеличением массы тела, запором, головной болью, болью в груди, нарушением зрения и желудочно-кишечным кровотечением); у некоторых из этих препаратов не зарегистрированы показания к лечению мастодинии в России.

Есть убедительные лабораторные и клинические данные, что препараты на основе ВАС безопасны и эффективны при лечении циклической мастодинии ввиду снижения/купирования интенсивности и продолжительности боли и отсутствия рецидивов спустя 3 мес после окончания терапии. ВАС является альтернативой фармацевтической терапии циклической мастодинии наряду с агонистами дофамина, НПВС, ингибиторами обратного захвата серотонина и гормональными контрацептивами.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственной бюджетной научной темы «Улучшение качества жизни, здоровья и долголетия: фундаментально-прикладные аспекты», FGMZ-2023-0016.

Funding source. The study was conducted within the state budget research project, "Improving the quality of life, health, and longevity: fundamental and applied aspects," FGMZ-2023-0016.

Литература/References

1. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med.* 2005;50(12):933-9.
2. Grullon S, Bechmann S. Mastodynia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022; 2023.
3. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(33-34):565-74. DOI:10.3238/arztebl.2019.0565
4. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, et al. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg.* 2014;76(3):217-22. DOI:10.1007/s12262-013-0813-8
5. Кулагина Н.В., Одинцов В.А. Мастодиния: патогенез, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология.* 2022;6:33-9 [Kulagina NV, Odintsov VA. Mastodynia: patogenez, diagnostika, lechenie. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2022;6:33-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022-6.33-39
6. Kumar S, Rai R, Das V, et al. Visual analogue scale for assessing breast nodularity in non-discrete lumpy breasts: the Lucknow-Cardiff breast nodularity scale. *Breast.* 2010;19(3):238-42. DOI:10.1016/j.breast.2010.02.002
7. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity and impact of breast pain in the general population. *Breast J.* 2014;20(5):508-13. DOI:10.1111/tbj.12305
8. Sutton GL, O'Malley VP. Treatment of cyclical mastalgia with low dose short term danazol. *Br J Clin Pract.* 1986;40(2):68-70.
9. Mansel RE, Dogliotti L. European multicenter trial of bromocriptine in cyclical mastalgia. *Lancet.* 1990;335(8683):190-3. DOI:10.1016/0140-6736(90)90278-d
10. Fentiman IS, Powles TJ. Tamoxifen and benign breast problems. *Lancet.* 1987;2(8567):1070-2. DOI:10.1016/s0140-6736(87)91491-7
11. Ader DN, South-Paul J, Adera T, Deuster PA. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2001;22(2):71-6. DOI:10.3109/01674820109049956
12. Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM. Breast pain and nodularity. In: Benign disorders and disease of the breast. 3d ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2009.
13. Padden DL. Mastalgia: evaluation and management. *Nurse Pract Forum.* 2000;11(4):213-8.
14. Rungruang B, Kelley JL 3rd. Benign breast diseases: epidemiology, evaluation, and management. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(1):110-24. DOI:10.1097/GRE.0b013e318208010e
15. Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE, et al. Natural history of breast pain. *Lancet.* 1983;2(8351):672-4. DOI:10.1016/S0140-6736(83)92543-6
16. Goyal A. Breast pain. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011:0812.
17. Malarkey WB, Schroeder LL, Stevens VC, et al. Twenty-four-hour preoperative endocrine profiles in women with benign and malignant breast disease. *Cancer Res.* 1977;37(12):4655-9.
18. Sitruk-Ware R, Sterkers N, Mauvais-Jarvis P. Benign breast disease I: hormonal investigation. *Obstet Gynecol.* 1979;53(4):457-60.
19. Peters F, Pickcardt CR, Zimmermann G, Breckwoldt M. PRL, TSH and thyroid hormones in benign breast diseases. *Klin Wochenschr.* 1981;59(8):403-7. DOI:10.1007/BF01698519
20. Kumar S, Mansel RE, Scanlon MF, et al. Altered responses of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion to thyrotrophin releasing hormone/gonadotropin releasing hormone stimulation in cyclical mastalgia. *Br J Surg.* 1984;71(11):870-3. DOI:10.1002/bjs.1800711123
21. Parlati E, Travaglini A, Liberale I, et al. Hormonal profile in benign breast disease: Endocrine status of cyclical mastalgia patients. *J Endocrinol Invest.* 1988;11(9):679-83. DOI:10.1007/BF03350214
22. Bonilla-Sepulveda OA, Giraldo-Santa DC. Mastodynia. *CES Med.* 2019;33(2):111-8. DOI:10.21615/cesmedicina.33.2.4
23. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Масталгия: клиника, диагностика, лечение. *Гинекология.* 2011;13(5):66-76 [Ledina AV, Prilepskaya VN. Mastalgiya: klinika, diagnostika, lechenie. *Gynecology.* 2011;13(5):66-76 (in Russian)].
24. Лещенко О.Я. Гиперпролактинемия в период постменопаузы: версии и контраверсии. *Терапевтический архив.* 2021;93(10):1234-9 [Leshchenko OYa. Hyperprolactinemia in the postmenopause: versions and contraversions. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(10):1234-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201073
25. Bundred NJ. Breast pain. *BMJ Clin Evid.* 2007;2007:0812.
26. Лабьгина А.В., Сутурина Л.В., Лещенко О.Я., и др. Изменение пролактина на фоне приема современных оральных контрацептивов у девушек с функциональной гиперпролактинемией. *Бюллетень ВЧЦ СО РАМН.* 2006;1(47):79-81 [Labygina AV, Suturina LV, Leshchenko OYa. Change of prolactin against a background of intake of oral contraceptives in girls with functional hyperprolactinemia. *Biulleten' VSNTs SO RAMN.* 2006;1(47):79-81 (in Russian)].
27. Boyle CA, Berkowitz GS, LiVolsi VA, et al. Caffeine consumption and fibrocystic breast disease: a case-control epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst.* 1984;72(5):1015-9.
28. Levinson W, Dunn PM. Nonassociation of caffeine and fibrocystic breast disease. *Arch Intern Med.* 1986;146(9):1773-5.
29. Idiz C, Çakır C, Ulusoy Aİ, İdiz UO. The Role of Nutrition in Women with Benign Cyclic Mastalgia: A Case-Control Study. *Eur J Breast Health.* 2018;14(3):156-9. DOI:10.5152/ejbh.2018.3827
30. Preece PE, Mansel RE, Hughes LE. Mastalgia: psychoneurosis or organic disease? *Br Med J.* 1978;1(6104):29-30. DOI:10.1136/bmj.1.6104.29
31. Johnson KM, Bradley KA, Bush K, et al. Frequency of mastalgia among women veterans. Association with psychiatric conditions and unexplained pain syndromes. *J Gen Intern Med.* 2006;21Suppl. 3(Suppl. 3):S70-5. DOI:10.1111/j.1525-1497.2006.00378.x
32. Expert Panel on Breast Imaging: Jokich PM, Bailey L, D'Orsi C, et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Pain. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5S):S25-33. DOI:10.1016/j.jacr.2017.01.028

33. Leung JW, Kornguth PJ, Gotway MB. Utility of targeted sonography in the evaluation of focal breast pain. *J Ultrasound Med.* 2002;21(5):521-6. DOI:10.7863/jum.2002.21.5.521
34. Tummy L, Hoyt AC, Bassett LW. Negative predictive value of sonography and mammography in patients with focal breast pain. *Breast J.* 2005;11(5):333-7. DOI:10.1111/j.1075-122X.2005.00018.x
35. Loving VA, DeMartini WB, Eby PR, et al. Targeted ultrasound in women younger than 30 years with focal breast signs or symptoms: outcomes analyses and management implications. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(6):1472-7. DOI:10.2214/AJR.10.4396
36. Harper AP, Kelly-Fry E, Noe JS. Ultrasound breast imaging-the method of choice for examining the young patient. *Ultrasound Med Biol.* 1981;7(3):231-7. DOI:10.1016/0301-5629(81)90033-8
37. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Heal.* 1990;13(4):227-36. DOI:10.1002/nur.4770130405
38. Talimi-Schnabel J, Fink D. Mastodynie – wie soll man «Brustschmerz» abklären und behandeln? *Praxis (Bern 1994).* 2017;106(20):1101-6 (in German). DOI:10.1024/1661-8157/a002795
39. Iddon J, Dixon JM. Mastalgia. *BMJ.* 2013;347:f3288. DOI:10.1136/bmj.f3288
40. Hadi MS. Sports brassiere: is it a solution for mastalgia? *Breast J.* 2000;6(6):407-9. DOI:10.1046/j.1524-4741.2000.20018.x
41. White J, Scurr J. Evaluation of professional bra fitting criteria for bra selection and fitting in the UK. *Ergonomics.* 2012;55(6):704-11. DOI:10.1080/00140139.2011.647096
42. Jaiswal G, Thakur GS. An alternative yogic approach for cyclical mastalgia—A narrative review. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(2):601-8. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_1688_20
43. Yu C, Wang J, Shen B, et al. Effectiveness of acupuncture in the treatment of cyclic mastalgia: a study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Complement Med Ther.* 2022;22(1):297. DOI:10.1186/s12906-022-03779-8
44. Yu GH, Zou LY, Liu JG. Combination of acupuncture with medication for treatment of hyperplasia of mammary glands in 46 cases. *J Tradit Chin Med.* 2010;30(3):232-4. DOI:10.1016/s0254-6272(10)60047-7
45. Wang Y. Acupuncture for treatment of hyperplasia of mammary gland and its effects on images and hemodynamics in the mammary gland. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2005;25(9):619-21 (in Chinese).
46. Ernster VL, Goodson WH 3rd, Hunt TK, et al. Vitamin E and benign breast «disease»: double-blind, randomized clinical trial. *Surgery.* 1985;97(4):490-4.
47. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2010;341:c5702. DOI:10.1136/bmj.c5702
48. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Гальченко Е.В., и др. Некоторые показатели антиоксидантной системы у женщин с дисгормональной мастопатией в динамике менструального цикла. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2005;54(1):74-7 [Kolesnikova LI, Suturina LV, Gal'chenko EV, et al. Some parameters of antioxidant system in women with dysgормонаl mastopathy in dynamics of menstrual cycle. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2005;54(1):74-7 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD81580
49. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А., и др. Окислительный стресс при диффузной мастопатии в различные фазы менструального цикла. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007;56(4):41-5 [Kolesnikova LI, Osipova EV, Grebenkina LA, et al. Oxidation stress in women with diffusion mastopathy in dynamics of menstrual cycle. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2007;56(4):41-5 (in Russian)].
50. Goyal A, Mansel RE; Efamast Study Group. A randomized multicenter study of gamolenic acid (Efamast) with and without antioxidant vitamins and minerals in the management of mastalgia. *Breast J.* 2005;11(1):41-7. DOI:10.1111/j.1075-122X.2005.21492.x
51. Osouli Tabrizi S, Meedya S, Ghassab-Abdollahia N, et al. The effect of the herbal medicine on severity of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis. *J Complement Integr Med.* 2021;19(4):855-68. DOI:10.1515/jcim-2020-0531
52. Colak T, Ipek T, Kanik A, et al. Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg.* 2003;196(4):525-30. DOI:10.1016/S1072-7515(02)01893-8
53. Coney P, Washenik K, Langley RG, et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception.* 2001;63(6):297-302. DOI:10.1016/s0010-7824(01)00208-6
54. Uzan S, Denis C, Pomi V, Varin C. Double-blind trial of promegestone (R 5020) and lynestrenol in the treatment of benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;43(3):219-27. DOI:10.1016/0028-2243(92)90177-z
55. Nappi C, Affinito P, Di Carlo C, et al. Double-blind controlled trial of progesterone vaginal cream treatment for cyclical mastodynia in women with benign breast disease. *J Endocrinol Invest.* 1992;15(11):801-6. DOI:10.1007/BF03348808
56. Brkic M, Vujovic S, Ivanisevic MF, et al. The influence of progesterone gel therapy in the treatment of fibrocystic breast disease. *Open J Obstet Gynecol.* 2016;6(5):334-41. DOI:10.4236/ojog.2016.65042
57. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И. Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии. Результаты российского исследования. *Акушерство и гинекология.* 2016;12:131-6 [Andreeva EN, Rozhkova NI. Efficacy of micronized progesterone-containing transdermal gel in the treatment of fibrocystic mastopathy: results of a russian study. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016;12:131-6 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2016.12.131-6
58. Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В., и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодии. *Акушерство и гинекология.* 2013;7:56-63 [Kiselev VI, Smetnik VP, Suturina LV, et al. Indole carbinol is a multitargeted therapy option for cyclic mastodynia. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2013;7:56-63 (in Russian)].
59. Mansel RE, Goyal A, Preece P, et al. European randomized, multicenter study of goserelin (Zoladex) in the management of mastalgia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):1942-9. DOI:10.1016/j.ajog.2004.06.100
60. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, et al. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Breast.* 2007;16(5):503-12. DOI:10.1016/j.breast.2007.03.003
61. Zeqiri A, Dermaku-Sopjani M, Sopjani M. The mechanisms underlying the role of Vitex agnus-castus in mastalgia. *Bratisl Lek Listy.* 2022;123(12):913-8. DOI:10.4149/BLL_2022_147
62. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, et al. Chaste tree (Vitex agnus-castus)-pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine.* 2003;10(4):348-57. DOI:10.1078/094471103322004866
63. Carmichael AR. Can Vitex Agnus Castus be used for the treatment of mastalgia? What is the current evidence? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008;5(3):247-50. DOI:10.1093/ecam/nem074
64. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ.* 2001;322(7279):134-7. DOI:10.1136/bmj.322.7279.134
65. Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast.* 1999;8(4):175-81. DOI:10.1054/brst.1999.0039
66. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2003;18(3):191-5. DOI:10.1002/hup.470
67. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing Vitex agnus castus. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000;9(3):315-20. DOI:10.1089/152460900318515
68. Berger D, Schaffner W, Schrader E, et al. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet.* 2000;264(3):150-3. DOI:10.1007/s004040000123
69. Ooi SL, Watts S, McClean R, Pak SC. Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2020;29(2):262-78. DOI:10.1089/jwh.2019.7770

Статья поступила в редакцию /

The article received: 24.05.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU