

Масталгия при бесплодии: поиск дополнительных возможностей терапии

К.В. Краснополянская¹, В.Е. Балан¹, И.Ю. Ершова¹, Е.О. Скорик¹, С.Е. Малыгин², М.Р. Оразов^{✉3},
Л.Р. Токтар³, Е.В. Лагутина³

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

²Клиника репродуктивного здоровья Prior Clinic, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность использования гомеопатического лекарственного средства Мастопол® в купировании масталгии у женщин, страдающих бесплодием, в том числе и ассоциированным с эндометриозом, а также для выявления переносимости препарата, установления его комплаенса и выявления его антипролиферативных и анальгезирующих возможностей у пациенток изучаемой когорты.

Материалы и методы. Дизайн – открытое проспективное сравнительное обсервационное исследование. Обследованы и пролечены с применением препарата Мастопол® 79 инфертильных женщин с масталгией, из них 67 пациенток – с циклической формой и 12 – с ациклической. Мастопол® назначали по 1 таблетке 3 раза в день сублингвально. Курс лечения составлял 8 нед. Эффективность купирования масталгии оценивали с применением визуальной аналоговой шкалы. Результаты лечения считались хорошими при ослаблении интенсивности болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале на 4 балла и более от исходного уровня по завершении курса лечения Мастополом.

Результаты. Проведение одного курса терапии Мастополом обеспечило хорошие результаты лечения у 76,2% больных с циклической масталгией и у 33,3% – с ациклической масталгией. При использовании Мастопола ни в одном случае не отмечалось каких-либо побочных реакций или осложнений.

Заключение. Мастопол® зарекомендовал себя как вполне эффективное и безопасное средство у пациенток изученной когорты, в случае недостаточного воздействия Мастопол® может дополнить традиционные фармакологические средства, запатентованные в актуальных клинических рекомендациях.

Ключевые слова: масталгия, инфертильность, Мастопол

Для цитирования: Краснополянская К.В., Балан В.Е., Ершова И.Ю., Скорик Е.О., Малыгин С.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Лагутина Е.В. Масталгия при бесплодии: поиск дополнительных возможностей терапии. Гинекология. 2021; 23 (4): 354–363. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201084

ORIGINAL ARTICLE

Mastalgia in infertility: search for additional possibilities of therapy

Ksenia V. Krasnopolskaya¹, Vera E. Balan¹, Irina Yu. Ershova¹, Elena O. Skorik¹, Sergey E. Malygin², Mekan R. Orazov^{✉3},
Lilia R. Toktar³, Elena V. Lagutina³

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

²Clinic of reproductive health Prior Clinic, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the efficacy and safety of using the homeopathic drug Mastopol for the relief of mastalgia in women with infertility, including those associated with endometriosis, as well as to study the drug tolerability and adherence to the treatment, as well as to determine its antiproliferative and analgesic effects in patients of the study cohort. Study design: open-label, randomized, non-comparative, observational study.

Material and methods. 79 infertile women with mastalgia (67 with cyclic mastalgia and 12 with acyclic mastalgia) were examined and treated with Mastopol. Mastopol was prescribed 1 tablet 3 times a day sublingually. The course of treatment was 8 weeks. The efficacy of mastalgia relief was assessed using a Visual Analogue Scale (VAS). Treatment outcomes were considered good if pain severity by the VAS decreased by 4 or more points from the baseline levels at the end of Mastopol treatment course.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Краснополянская Ксения Владиславовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд.-ния репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: guzmoniiag@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1275-9220

Балан Вера Ефимовна – д-р мед. наук, проф., рук. поликлинического отд.-ния ГБУЗ МО МОНИИАГ, президент Российской ассоциации «Менопауза». E-mail: balanmed@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2364-6838

Ершова Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, репродуктолог, глав. врач клиники репродуктивного здоровья Prior Clinic. E-mail: i3236987@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9327-0656

Скорик Елена Олеговна – врач – акушер-гинеколог, репродуктолог клиники репродуктивного здоровья Prior Clinic. E-mail: skorikelena14@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1976-2959

✉ **Mekan R. Orazov** – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Ksenia V. Krasnopolskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: guzmoniiag@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1275-9220

Vera E. Balan – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: balanmed@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2364-6838

Irina Yu. Ershova – Cand. Sci. (Med.), Clinic of reproductive health Prior Clinic. E-mail: i3236987@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9327-0656

Elena O. Skorik – obstetrician-gynecologist, reproductive specialist, Clinic of reproductive health Prior Clinic. E-mail: skorikelena14@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1976-2959

Results. One Mastopol treatment course provided good treatment outcomes in 76,2% of patients with cyclic mastalgia and in 33,3% of patients with acyclic mastalgia. There were no adverse reactions or complications in patients treated with Mastopol.

Conclusions. Mastopol has established itself as a quite effective and safe drug in patients of the study cohort; if there is an insufficient effect, Mastopol can supplement traditional pharmacological agents recorded in the current clinical guidelines.

Keywords: mastalgia, infertility, Mastopol

For citation: Krasnopol'skaya KV, Balan VE, Ershova IYu, Skorik EO, Malygin SE, Orazov MR, Toktar LR, Lagutina EV. Mastalgia in infertility: search for additional possibilities of therapy. *Gynecology*. 2021; 23 (4): 354–363. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201084

Актуальность проблемы

Диагноз бесплодия значительно ухудшает качество жизни женщин, требует комплексного клинического подхода и оптимальной маршрутизации пациенток. Взаимосвязь бесплодия и стресса – тема множества научных работ. С учетом длительности неудачных попыток планирования беременности, иногда занимающих годы, и понятного разочарования, неудовлетворенности женщин в базовой потребности стать матерью продолжительный стресс – постоянный фон их жизни. Этот хронический стресс ассоциирован с повышением тревожности и даже с развитием клинической депрессии [1]. Независимое исследование показало, что качество жизни женщин, страдающих бесплодием, аналогично качеству жизни больных хроническими аутоиммунными заболеваниями (отношение рисков 1,85, 95% доверительный интервал 1,04–3,29) [2]. Таким образом, сама бездетность у женщин с бесплодием достоверно ухудшает такие аспекты качества жизни, как физическое здоровье, психическое здоровье, социальное здоровье и общее качество жизни, в сравнении с фертильными женщинами [3].

Менеджмент инфертильных пациенток запатентован клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов и Российской ассоциации репродукции человека [4]. В тех ситуациях, когда существует шанс наступления спонтанной беременности, широко применяются методы восстановления естественной фертильности (ВЕФ). Например, при бесплодии, ассоциированном с некоторыми трубно-перитонеальными факторами, миомой или эндометриозом яичников, 1-й линией лечения является хирургическое вмешательство, обеспечивающее устранение патологических образований. У пациенток не старше 36 лет с сохраненным овариальным резервом после таких операций предусматривается ожидание наступления спонтанной беременности (обычно в период от 6 мес до 1 года), а при сохраняющейся инфертильности рекомендуется переходить к использованию экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которое в таких случаях выступает в качестве 2-й линии менеджмента бесплодия [5].

Принято считать, что ЭКО, дополняемое при необходимости другими методиками вспомогательных репродуктивных технологий (получение мужских гамет, технология криоконсервации генетического материала и пр.), является сегодня наиболее действенным средством преодоления практически любого варианта женского и мужского бес-

плодия [5]. Тем не менее эффективность программ ЭКО не превышает 8,6–46,2% [6], требуя проведения повторных протоколов, которые могут быть отложены на длительный срок.

Таким образом, **в менеджменте пациенток, страдающих бесплодием, возникает период выжидательной тактики в надежде на естественную спонтанную беременность или между попытками получить беременность посредством вспомогательных репродуктивных технологий** [5]. Следует отметить, что каждая неудачная попытка ЭКО дополнительно ухудшает и без того сниженное при бесплодии качество жизни [7, 8]. Имплантационные неудачи достоверно повышают частоту тревожно-депрессивных состояний и общего дистресс-синдрома в сравнении с теми пациентками, которые проходят программы ЭКО впервые [7, 9].

В этот выжидательный период сохранение здоровья пациенток, пребывающих зачастую в состоянии ментального дистресс-синдрома, требует особого подхода. Ситуацию усугубляет факт возникновения на этом фоне такой жалобы, как масталгия (мастодиния). При том, что боль в груди *per se* всегда ухудшает качество жизни женщин [10]: 40–48% из них отмечают отрицательное воздействие масталгии на половую жизнь, 30–36% – на физическую активность, 13% – на сон и 10% – на трудоспособность и социальную активность, возникает канцерофобия [10–14], повышаются утомляемость и астенизация [15], повышается риск реализации депрессивных расстройств [16].

Около 60–75% женщин репродуктивного возраста испытывают масталгию [17, 18], но за реальной медицинской помощью обращаются около 30–40% [19, 20]. Большинство из обратившихся – пациентки с бесплодием, пребывающие именно в обозначенном выжидательном периоде, имеющие не только акцентуацию на состоянии репродуктивного здоровья, но и переживающие репродуктивные неудачи. **Возникает картина порочного круга патогенеза, когда дистресс-синдром и его ментальные осложнения при бесплодии провоцируют формирование масталгии, которая в свою очередь усугубляет ментальные нарушения.**

Масталгию следует также рассматривать и как маркер дисгормональных расстройств, приводящих к формированию одновременно пролиферативных и инволютивных изменений тканей молочной железы. Несмотря на то что масталгия носит чаще всего доброкачественный характер и

Малыгин Сергей Евгеньевич – врач-онколог, маммолог клиники репродуктивного здоровья Prior Clinic

Sergey E. Malygin – oncologist, mammologist, Clinic of reproductive health Prior Clinic

Токтар Лилия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: toktarli@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4369-3620

Lilia R. Toktar – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: toktarli@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4369-3620

Легутина Елена Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: lagutina_e.v@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3895-8359

Elena V. Lagutina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: lagutina_e.v@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3895-8359

ее связь с раком молочной железы (РМЖ) не доказана [19], нарушение рецепции и дисгормональные расстройства, которые сопровождают боли в области молочных желез, способствуют развитию доброкачественной дисплазии, а она в свою очередь увеличивает риск РМЖ (находится в пределах 1,2–6,7%) [13, 14, 21]. Онкогенный риск ниже у женщин с маловыраженной и непродолжительной масталгией (сравним с риском у женщин без масталгии), но увеличивается в 2 раза при усилении боли или увеличении ее продолжительности [21].

С учетом этих обстоятельств масталгию можно рассматривать как защитный сигнал нервной системы на неблагополучие в организме, ассоциированный с патологическим процессом. С другой стороны, болезненность молочных желез в ряде случаев может считаться физиологическим симптомом [17, 18, 22].

Врачебную тактику при масталгии выстраивают, изучив характер и интенсивность боли [23], которую стратифицируют по трем основным категориям: циклическая, нециклическая (варианты интрамаммарной формы) и экстрамаммарная масталгия [13, 14].

Циклическая масталгия встречается чаще других форм, возникает преимущественно в раннем репродуктивном периоде жизни и связана с функциональными изменениями ткани молочных желез (нагрубанием, отечностью, обратимым увеличением объема) за несколько дней до менструации [11, 24], сопровождается приемом циклической гормональной терапии или оральных контрацептивов [22]. Циклическая масталгия, как правило, носит тянущий характер, двусторонняя, диффузная, но иногда затрагивает только область наружневерхних квадрантов груди. Эти проявления часто сопровождают синдром предменструального напряжения вместе с болью внизу живота, головной болью (нередко в виде мигрени), диспептическими явлениями (тошнотой, дисфункцией кишечника, метеоризмом), отеками лица и конечностей и самостоятельно купируются с началом менструации. Но в ряде случаев циклическая боль в молочной железе считается физиологическим явлением, связанным с колебаниями пролактина и половых стероидов в течение менструального цикла (относительное повышение эстрогенов и пролактина, относительное снижение прогестерона) [22].

Ациклической масталгией страдают в основном женщины в позднем репродуктивном периоде жизни или в периоде менопаузального перехода. Нециклическая боль встречается в 1/4 всех случаев масталгии и не связана с менструальным циклом, носит односторонний, локальный характер, может быть постоянной или преходящей и требует обязательного исключения органических изменений ткани молочной железы – опухолевых, воспалительных или сосудистых заболеваний. Чаще всего это пролиферативная масталгия, ассоциированная с возникновением кист, поражением стромы молочной железы, эктазией протоков, чрезмерным натяжением Куперовых связок, но может быть и симптомом мастита, в том числе абсцесса. Нециклическую масталгию связывают с нарушением диеты и образа жизни (высокое потребление жиров и кофеина, курением, алкоголем) [25], предшествующими оперативными вмешательствами на молочных железах [26].

Наконец, боли в груди могут быть экстрамаммарными – в результате новообразований, костно-мышечных травм, межреберных невралгий, рубцовых деформаций, воспаления реберно-грудинных сочленений (синдром Титце), тромбоза подкожных вен груди и грудной стенки (болезнь Мондора), приема некоторых лекарственных средств

(антибиотиков, сердечно-сосудистых препаратов и некоторых антидепрессантов) [11, 24].

Согласно клиническим рекомендациям (2020 г.), в процессе диспансеризации и/или при появлении симптомов неблагополучия молочной железы в первую очередь требуется исключить органические изменения, включая доброкачественную дисплазию молочной железы – ДДМЖ, РМЖ [24]. Для этих целей помимо физикального осмотра, имеющего низкую чувствительность и специфичность, необходимо обязательно использовать визуализирующие методики – ультразвуковое исследование и рентгеновскую маммографию, в том числе цифровую технологию film screen. Для правильной трактовки результатов визуализирующих методик и адекватной маршрутизации пациентов рекомендовано применение системы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), где категория 1 – это отсутствие изменений, категория 2 – однозначно доброкачественные изменения, а остальные категории требуют уточнения или верифицируют раковый процесс [21, 26].

При возникновении симптома масталгии и категориях BI-RADS 1 или BI-RADS 2 базовой рекомендацией является модификация образа жизни. К этим мерам относятся подбор хорошо поддерживающего белья правильного размера, соблюдение диеты со снижением потребления метилксантинов (кофе, чай, шоколад, сладкие газированные напитки), насыщенных жирных кислот, а также увеличение в рационе ненасыщенных жирных кислот [22]. В большинстве случаев интенсивность боли в результате этих мер значительно уменьшается [22]. Несмотря на это, пациентки, анамнез которых отягощен бесплодием, его лечением методами ВЕФ или неудачными попытками ЭКО, настаивают на применении медикаментозных средств. Препаратами выбора в подобных случаях могут стать полипотентные фитокорректоры. Категория BI-RADS 2, подразумевающая верифицированный доброкачественный процесс (ДДМЖ), уже требует назначения гормональной терапии: микронизированного прогестерона в качестве терапии 1-й линии и тамоксифена как препарата 2-й линии. При этом пациентки с сочетанием бесплодия, масталгии, после неудачных попыток ЭКО при диффузных доброкачественных изменениях молочных желез могут отказываться от применения гормонального лечения. Эти клинические ситуации также заставляют искать дополнительные возможности негормональной терапии, оценить, с одной стороны, их безопасность, а с другой – эффективность.

Согласно сообщениям разных авторов, гомеопатический лекарственный препарат Мастопол® хорошо зарекомендовал себя в лечении мастопатии и ассоциируемой с ней масталгии в неселективной популяции женщин репродуктивного возраста [20, 27]. Мастопол® – зарегистрированное в РФ для лечения ДДМЖ и мастодисплазии гомеопатическое лекарственное средство, оно представляет собой комбинацию трех растительных и одного минерального компонента (Conium maculatum [Conium] С6 0,075 г, Thuja occidentalis [Thuja] С6 0,075 г, Hydrastis canadensis [Hydrastis] С3 0,075 г, Calcium fluoratum С6 0,075 г) с доказанной терапевтической эффективностью благодаря противовоспалительному, антипролиферативному, антиоксидантному, противоотечному, обезболивающему, иммуномодулирующему действию. Все сказанное обуславливает актуальность выбранной темы и свидетельствует о важности более эффективных методов алгологической диагностики и рационального подхода к выбору медикаментозной терапии инфертильных женщин, страдающих масталгией, поскольку решение всех этих вопросов не только улучшит исходы лечения, но и повысит качество жизни пациенток.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность использования гомеопатического лекарственного средства Мастопол® в купировании масталгии у женщин, страдающих бесплодием, в том числе и ассоциированного с эндометриозом, а также для выявления переносимости препарата, установления его комплаенса и выявления его антипролиферативных и анальгезирующих возможностей у пациенток изучаемой когорты.

Дизайн исследования: открытое проспективное сравнительное обсервационное исследование.

Материалы и методы

В репродуктологическом и в поликлиническом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ проведено исследование эффективности купирования масталгии у 79 инфертильных женщин, в том числе с эндометриозом, в возрасте от 20 до 44 лет, страдающих болями в области молочных желез. Основную когорту составили пациентки в программе ВЕФ (период выжидания спонтанной беременности после хирургического лечения), а также пациентки в периоде между программами ЭКО.

Среди включенных в исследование больных 46 (58,2%) женщин перенесли разные хирургические вмешательства (в основном по поводу трубно-перитонеальных факторов бесплодия) для ВЕФ и наблюдались с целью оценки результатов выполненного лечения. Возраст этих пациенток в среднем составлял $31,5 \pm 2,2$ года (min–max – 22–36 лет).

Остальные 33 (41,8%) женщины наблюдались в периоде между исходной (неудачной) и последующей (планируемой) попыткой ЭКО. Средний возраст у этих больных в среднем составлял $35,2 \pm 3,8$ года (min–max – 24–42 года).

Таким образом, **критериями включения в исследование явились:**

- N97 – Женское бесплодие, верифицированное на основании приказа №1130н Минздрава России (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – N97);
- N80 – Эндометриоз, верифицированный на основании эндоскопического и морфологического исследования;
- наличие показаний к проведению ЭКО в соответствии с приказом №107н Минздрава России;
- N64.4 – Мастодиния, верифицированная на основании клинко-алгологического тестирования (циклическая/ациклическая мастодиния);
- N60 – Доброкачественная дисплазия молочной железы, верифицированная на основании визуализационных методов диагностики согласно категориям BI-RADS 1, BI-RADS 2;
- отказ от локальной гормонотерапии ДДМЖ и системного длительного применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС);
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения служили:

- узловые формы ДДМЖ, требующие оперативного лечения;
- категория BI-RADS 3 и выше, пролиферативные формы ДДМЖ;
- РМЖ (подозрение);
- прием препаратов с целью купирования симптомов масталгии в течение последних 6 мес;
- сахарный диабет;
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, которое включало в себя клинический осмотр, мам-

Рис. 1. ВАШ оценки боли.

Fig. 1. Visual analogue scale.

Описание степени боли с помощью слов	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Боль отсутствует	Легкая боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Умеренная боль
Шкала лиц Вонг–Бейкер											
Шкала переносимости боли	Боль отсутствует	Боль можно игнорировать	Боль можно игнорировать	Боль мешает деятельности	Боль мешает концентрации	Боль мешает концентрации	Боль мешает концентрации	Боль мешает концентрации	Боль мешает основным потребностям	Боль мешает основным потребностям	Необходим постельный режим

мографию (в прямой и боковой проекции), сонографию молочных желез и аксиллярных областей. Маммографию и сонографию молочных желез выполняли также по завершении 8-недельного приема Мастопола.

Факт наличия масталгии подтверждали на основании клинко-алгологического тестирования. С целью объективизации интенсивности болевых ощущений в молочных железах использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) оценки боли [28]. Интенсивность болевых ощущений отображали в баллах от 0 (полное отсутствие боли) до 10 (непереносимая боль), выделяя интервалы слабой боли (1–3 балла), умеренной боли (4–6 баллов) и выраженной боли (7–9 баллов); рис. 1. В настоящее исследование включали только тех больных с масталгией, у которых интенсивность болевых ощущений по ВАШ составляла не менее 3 баллов.

С целью купирования масталгии всем пациенткам изучаемой когорты назначали препарат Мастопол®. Пациентка принимала Мастопол® по 1 таблетке 3 раза в день за полчаса до еды или через 1 ч после еды сублингвально. Курс лечения составлял 8 нед.

Вместе с тем всем пациенткам исследуемой когорты на основании действующих клинических рекомендаций рекомендовали модификацию образа жизни, диету и подбор белья согласно стратифицированным факторам риска.

Результаты лечения после проведения 1 терапевтического курса трактовали следующим образом:

- хороший эффект (**полное купирование боли**) лечения подтверждали в случаях нивелирования болевых ощущений по ВАШ на 4 балла и более от исходного уровня;
- слабый эффект (**неполное купирование боли**) лечения констатировали при ослаблении интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 1–3 балла от исходного уровня;
- отсутствия эффекта лечения констатировали в случаях сохранения интенсивности болевых ощущений по ВАШ на прежнем уровне.

При анализе результатов лечения Мастополом проводили раздельную оценку с учетом характера масталгии, которая могла быть циклической и ациклической. С учетом наличия/отсутствия данного клинического признака все наблюдавшиеся больные с масталгией были распределены в 2 группы:

- **группа А:** пациентки с циклической масталгией – 67 (84,8%) женщин;
- **группа Б:** пациентки с ациклической масталгией – 12 (15,2%) женщин.

Качество жизни пациенток, вошедших в изучаемую когорту, анализировали с учетом результатов анкетирования по опроснику SF-36. Опросник включает 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь шкал: физического функционирования, ролевой деятельности, телесной боли,

Таблица 1. Распределение обследованных инфертильных женщин с масталгией по интенсивности болевых ощущений до начала терапии Мастополом (n=79)**Table 1. Distribution of the examined infertile women with mastalgia by pain severity before the start of treatment with Mastopol® (n=79)**

Интенсивность болевых ощущений по ВАШ		Число пациенток			
		циклическая масталгия (n=67)		ациклическая масталгия (n=12)	
		абс.	% от n	абс.	% от n
Слабая боль	1–3 балла	10	15,2	4	33,3
Умеренная боль	4–6 баллов	27	40,5	5	41,6
Выраженная боль	7–9 баллов	30	44,3	3	25,1

общего здоровья, жизненной активности, социального функционирования, эмоционального состояния и психического здоровья.

Собранный фактический материал обрабатывали с использованием методов вариационной статистики. Различия частот анализируемого признака при парных сравнениях считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

В случае подтверждения нормального распределения количественных показателей полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин (M) и средних квадратических отклонений (σ) по стандартным формулам. Анализ осуществляли с использованием методов параметрической статистики.

Результаты

При уточнении частоты встречаемости циклической и ациклической форм масталгии среди больных бесплодием с болями в молочных железах было установлено, что их доли составляют соответственно 84,8 и 15,2%, т.е. они соотносятся примерно как 6:1. Эти данные наглядно демонстрируют, что в общем контингенте инфертильных женщин, в том числе с эндометриозом, репродуктивного возраста, страдающих масталгией, доминируют пациентки с ее циклической формой, которая, как правило, сопровождается еще и другими ментальными расстройствами.

Изучение распределения инфертильных женщин с циклической масталгией по интенсивности болевых ощущений показало (табл. 1), что среди них пациентки с болевым синдромом слабой интенсивности по шкале ВАШ 1–3 балла составили 15,2%, с умеренно выраженными болями по шкале ВАШ 4–6 баллов – 40,5%. Выраженные боли, равные по шкале ВАШ 7–9 баллам, наблюдались у 44,3% пациенток. Полученные результаты показывают, что у взятых под наблюдение инфертильных пациенток интенсивность болевых ощущений при масталгии в подавляющем большинстве случаев носила выраженный характер и, как правило, составляла от 7 до 9 баллов по ВАШ.

Анализ алгологического исследования в группе пациенток, страдающих ациклической масталгией, продемонстрировал, что среди них пациентки с болевым синдромом слабой интенсивности по шкале ВАШ 1–3 балла составили 15,2%, с умеренно выраженными болями по шкале ВАШ 4–6 баллов – 40,5%. Выраженные боли, равные по шкале ВАШ 7–9 баллам, наблюдались у 44,3% пациенток.

При оценке результатов использования Мастопола было установлено (рис. 2), что в группе А (среди пациенток с циклической масталгией) после проведения 8-недельного терапевтического курса достигнуто полное нивелирование боли у 76,2% женщин, что свидетельствует о наличии хорошего эффекта от терапии, т.е. снижение выраженности

Рис. 2. Результаты лечения препаратом Мастопол® проявлений циклической и ациклической масталгии у больных бесплодием (n=79).**Fig. 2. Outcomes of treatment with Mastopol® for manifestations of cyclic and acyclic mastalgia in infertile patients (n=79).**

болевых ощущений на 4 балла и более по ВАШ. Слабый эффект лечения (ослабление болевых ощущений на 1–3 балла по ВАШ) был отмечен у 19,7% пациенток, что свидетельствует о перетрансформации градации болевых ощущений до слабой степени интенсивности. Отсутствие эффекта лечения (сохранение болевых ощущений по ВАШ на прежнем уровне) было констатировано лишь у 4,1% пациенток.

Результаты алгологического исследования после лечения масталгии в группе Б, т.е. у пациенток с ациклическими болями в молочных железах, показали, что доля пациенток с хорошим эффектом лечения составила 33,3% (в 2,0 раза меньше, чем в группе А), со слабым эффектом терапии – 50,0% (в 2,5 раза больше, чем в группе А), а доля пациенток с отсутствием эффекта лечения достигала 16,7% (в 4 раза больше, чем в группе А). Полученные результаты свидетельствуют о наличии дополнительных стратифицируемых факторов реализации ациклической масталгии у пациенток изучаемой когорты.

Анализ достоверности различий между группами А и Б по частоте больных с разными терапевтическими исходными (по критерию уменьшения интенсивности ощущаемой боли) при использовании Мастопола показал (табл. 2), что статистически значимые различия между группами А и Б отмечались в частоте больных с хорошими результатами лечения, которых было заметно больше в группе А (76,2%

Таблица 2. Сравнительная эффективность препарата Мастопол® при купировании циклической и ациклической масталгии у пациенток с бесплодием**Table 2. Comparative efficacy of Mastopol® in the relief of cyclic and acyclic mastalgia in infertile patients**

Результаты лечения масталгии	Сравниваемые группы пациенток, %		p (между группами А и Б)
	группа А: пациентки с циклической масталгией (n=67)	группа Б: пациентки с ациклической масталгией (n=12)	
Хороший эффект лечения	76,2	33,3	0,031
Слабый эффект лечения	19,7	50,0	0,048
Отсутствие эффекта лечения	4,1	16,7	0,045

Примечание. Хороший эффект лечения – ослабление интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 4 балла и более от исходного уровня после 1 курса лечения Мастополом, слабый эффект лечения – ослабление интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 1–3 балла от исходного уровня после 1 курса лечения Мастополом, отсутствие эффекта лечения – сохранение интенсивности болевых ощущений по ВАШ на прежнем уровне после 1 курса лечения Мастополом.

Таблица 3. Качество жизни пациенток изучаемой когорты (до и после лечения)**Table 3. Quality of life of patients in the study cohort (before and after treatment)**

Группы	Группа А: пациентки с циклической масталгией (n=67)	Группа Б: пациентки с ациклической масталгией (n=12)	p*
<i>Физический компонент здоровья (РН)</i>			
Исходный уровень	42,12±10,21	43,16±10,56	>0,05
Через 8 нед после лечения	65,44±1,21	55,95±3,13	<0,05
p*	>0,05	<0,05	
<i>Ментальный компонент здоровья (МН)</i>			
Исходный уровень	42,95±5,13	39,13±6,15	>0,05
Через 8 нед	65,13±5,94	49,21±2,25	<0,05
p*	>0,05	<0,05	

*Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

против 33,3%, $p=0,031$). Также в группе А отмечалась достоверно более низкая частота случаев отсутствия терапевтического эффекта (4,1% против 16,7%, $p=0,045$). Доля больных со слабыми результатами лечения (19,7% против 50%, $p=0,048$) доказывает вовсе не слабый результат лечения, а перетрансформацию боли из выраженной интенсивности в слабую.

Изучение качества жизни показало в целом положительный эффект от проведенной терапии. Наилучшие показатели были достигнуты в 1-й группе исследования по показателям «физический компонент здоровья» и «ментальный компонент», средние значения балльной оценки увеличились среди этих женщин более чем в 1,5 и 2,0 раза (табл. 3).

Антипролиферативные эффекты на фоне использования Мастопола проанализированы на основании сонографического и маммографического исследования после проведенной терапии, статистически значимых различий не установлено, а также не выявлено ни одного случая отрицательной динамики структурных изменений ткани молочной железы ($p=0,738$).

В процессе использования Мастопола в группах А и Б не зарегистрировано ни одного случая каких-либо побочных реакций или осложнений.

Обсуждение

Масталгия – чрезвычайно распространенный симптом у женщин. Не менее 40% пациенток гинекологов отмечают боли или дискомфорт в области молочных желез в качестве основной или сопутствующей жалобы [19]. В когортах пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья и

особенно – с разными формами бесплодия эта доля значительно увеличена. Это объясняется не только общностью глубинных механизмов – нарушением регуляции репродуктивной системы, но и психологическим аспектом боли. Тревога, хронический стресс и депрессия женщин, сопровождающие бесплодие, являются факторами риска масталгии и даже ДДМЖ, одно из их устаревших названий – «истерическая опухоль». Суммирование этих доминант возникает при менеджменте пациенток с бесплодием, качество жизни которых само по себе значительно ниже [1–3].

Удивительно, но при такой распространенности проблемы масталгию рассматривают не как самостоятельное состояние или нозоформу, а как сигнал неблагополучия в ткани молочной железы, а иногда – и физиологический симптом, аналогично дискомфорту при менструации [17, 18, 22]. Несмотря на то что масталгия может быть проявлением РМЖ, доброкачественных пролиферативных образований, и циклический и ациклический ее варианты имеют не очень высокий онкогенный риск [13, 14, 21]. Тем не менее именно канцерофобия заставляет пациенток обратиться к врачу [10], значит, любая масталгия требует обязательного онкоскрининга, запрототипированного в актуальных клинических рекомендациях.

Все изложенные обстоятельства заставляют клиницистов испытывать трудности при ведении пациенток с жалобами на боли в области молочных желез. Актуальные клинические рекомендации рекомендуют неспецифический общий подход – релаксирующую терапию, модификацию диеты, образа жизни, подбор правильного белья. Медикаментозные средства 1-й линии могут быть также неспецифичными – НПВС или микронизированный прогестерон [11, 24]

в течение полугода, а в случае неэффективности следует применять препараты 2-й линии – тамоксифен или даназол с их большим числом побочных эффектов, в том числе гипоэстрогенных и андрогенных [24].

Получается, что медикаментозное лечение масталгии в когорте инфертильных пациенток сильно ограничено, особенно если на основании визуализационных методик исключены структурные изменения молочных желез. Специфические сложности возникают при консультировании по поводу болей в молочных железах инфертильных пациенток, планирующих беременность после ВЕФ и справедливо с опасением относящихся в этот прекоцепционный период к любым лекарственным воздействиям. Другим препятствием может стать период после репродуктивной неудачи ЭКО, когда пациентки категорически отказываются после пройденного протокола от любых «сильных» медикаментов и тем более длительного их приема.

Поиск дополнительных возможностей медикаментозного воздействия можно осуществлять среди многокомпонентных гомеопатических лекарственных препаратов, состав которых оказывает разноплановое воздействие на ткани организма, например, хорошо зарекомендовавший себя Мастопол® [20, 27, 29–31].

Программа исследования строилась с целью не только изучить эффективность Мастополя в купировании боли в молочной железе у пациенток с бесплодием, но и выявить переносимость препарата, установить его комплаенс и выявить его антипролиферативные и анальгезирующие возможности у пациенток изучаемой когорты. Независимо от формы бесплодия пациентки находились вне гормональной терапии в периоде между программами ЭКО или в выжидательный период программы ВЕФ, и масталгия была дополнительной жалобой, ухудшающей качество жизни в это время и требующей обоснованного лечения.

С учетом сопоставимости клинических характеристик пациенток нами принято решение сформировать группы исследования на основании вида масталгии. Для этого мы провели опрос и алгологический скрининг. Экстрамаммарные боли были исключены у всех пациенток, вошедших в программу исследования, поэтому женщины разделены на тех, у кого была верифицирована циклическая масталгия, и пациенток с ациклическими болями в области молочных желез.

Дальнейшая программа изучения строилась в основном на качественном отборе женщин. Согласно клиническим рекомендациям (2020 г.), основным методом диагностики состояния молочных желез выступают визуализационные методики с целью верификации/исключения пролиферативных и канцерогенных процессов [24]. Проведя ультразвуковое исследование и рентгеновскую маммографию, мы включили в исследование только пациенток с BI-RADS 1 или диффузными формами BI-RADS 2. Пациентки с BI-RADS 2 не требовали гормональной терапии или отказывались от нее.

Первым этапом терапии была модификация образа жизни и диеты – все женщины получили соответствующие рекомендации и старались придерживаться их, но оценить комплаентность этих назначений не представлялось возможным. Отсутствие объемных образований в ткани молочной железы позволяет строить поиск медикаментозных средств среди препаратов негормонального действия. К ним относятся НПВС и препараты микронизированного прогестерона, от системного и продолжительного применения которых пациентки изученной когорты категорически отказались или имели противопоказания к их использованию, в том числе с учетом прекоцепционного периода после хирургического лечения бесплодия в программах ВЕФ.

Медикаментозным назначением в изученной когорте стал препарат Мастопол®.

Проведенное нами исследование способности гомеопатического лекарственного препарата Мастопол® купировать боли в молочных железах показало, что при 8-недельном непрерывном применении он обеспечивает хороший терапевтический эффект почти у 1/2 инфертильных пациенток с циклической масталгией. Хорошим эффектом лечения мы считали снижение интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 4 балла и более от исходного уровня. Данные результаты наглядно демонстрируют, что Мастопол® может оказать помощь в купировании циклической масталгии у большого числа (76,2%) пациенток с таким расстройством. С другой стороны, эти же результаты свидетельствуют о том, что у другой половины (19,7%) больных Мастопол® оказывает лишь слабовыраженный терапевтический эффект (в рамках перетрансформации боли) или даже вообще никак не влияет на выраженность болевых ощущений (у 4,1%).

При лечении ациклической масталгии Мастопол® оказался также эффективным. По нашим наблюдениям, среди больных с таким проявлением масталгии этот препарат обеспечил хороший терапевтический эффект у 33,3%. Это вовсе не означает низкую эффективность Мастополя у женщин, страдающих ациклическими формами, но не имеющих структурных изменений молочных желез по данным визуализационных методик (BI-RADS 1). В подобных ситуациях надо принять во внимание тот факт, что в генезе ациклической масталгии большую роль играют не только органические, но и иные факторы, в частности ментальные нарушения.

Положительная алгологическая картина, полученная в ходе исследования, вне сомнения, улучшила и качество жизни пациенток обеих групп. Из полученных нами результатов следует, что Мастопол® может быть рекомендован к «стартовому» лечению масталгии, дополняя базовую легитимную терапию (модификацию образа жизни, диеты и подбор белья согласно стратифицированным факторам риска), в особенности при ее циклической форме и ограниченных возможностях системного и длительного применения медикаментов 1-й и тем более 2-й линии у женщин с бесплодием. При ациклических формах Мастопол® может стать хорошим подспорьем для дополнения купирования ментальных нарушений или должен быть включен в комплексную медикаментозную терапию диффузных ДДМЖ.

Заключение

Следует отметить, что и без того сложный менеджмент пациенток с бесплодием может дополнительно отягощаться возникновением жалоб как на циклическую, так и ациклическую масталгию. Несмотря на низкую взаимосвязь этого симптома с риском РМЖ, важно уделить этой жалобе особое внимание одновременно с несколькими целями:

- онконастороженность;
- влияние на риск ментального дистресса и качество жизни;
- правильная маршрутизация пациенток;
- подбор адекватной (эффективной и безопасной) терапии с хорошей комплаентностью.

Этим целям служит:

- тщательный сбор анамнеза с учетом всех особенностей репродуктивной функции и связанным с этим ограничением по целому спектру медикаментов;
- непрерывный алгологический скрининг с оценкой качества боли, в том числе стратификация по циклическому, ациклическому и экстрамаммарному типам;

- психологическое консультирование пациенток для диагностики и коррекции возможных нарушений;
- обязательное физикальное и инструментальное обследование, позволяющее исключить объемные образования молочных желез, в том числе рак, и для формирования правильной маршрутизации пациенток.

Всем пациенткам с BI-RADS 1 или диффузными формами BI-RADS 2, находящимся на выжидательном прекопцеционном этапе после проведенного хирургического лечения в рамках программ ВЕФ или в периоде после имплантационной неудачи ЭКО, в качестве стартового воздействия в купе с немедикаментозными мерами следует назначать поликомпонентные гомеопатические лекарственные препараты. Мастопол® зарекомендовал себя как вполне эффективное и безопасное средство у пациенток изученной когорты, в случае недостаточного воздействия Мастопол® может дополнить традиционные фармакологические средства, запротоколированные в актуальных клинических рекомендациях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

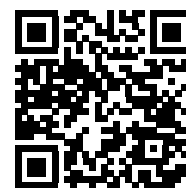
Литература/References

- Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):41-7. DOI:10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney
- Boulet SL, Smith RA, Crawford S, et al. Health-Related Quality of Life for Women Ever Experiencing Infertility or Difficulty Staying Pregnant. *Matern Child Health J*. 2017;21(10):1918-26. DOI:10.1007/s10995-017-2307-y
- Bakhtiyar K, Beiranvand R, Ardalan A, et al. An investigation of the effects of infertility on Women's quality of life: a case-control study. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):114. DOI:10.1186/s12905-019-0805-3
- Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации. Режим доступа: https://www.minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovyyedokumenty/klinikal_protokols/Клинический%20протокол%20Бесплодие.pdf. Ссылка активна на 01.08.2021 [Zhenskoe besplodie (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu). Klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://www.minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovyyedokumenty/klinikal_protokols/Клинический%20протокол%20Бесплодие.pdf. Accessed: 01.08.2021 (in Russian)].
- Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностические и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Krasnopol'skaia KV, Nazarenko TA. Clinical aspects of infertility treatment in marriage. Diagnostic and therapeutic programs using methods of restoring natural fertility and assisted reproductive technologies: guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
- Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Sys Rev*. 2018;8:artCD010537. DOI:10.1002/14651858.CD010537.pub5
- Karaca N, Karabulut A, Ozkan S, et al. Effect of IVF failure on quality of life and emotional status in infertile couples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;206:158-63. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.09.017
- Maroufizadeh S, Ghaheri A, Omani Samani R. Factors associated with poor quality of life among Iranian infertile women undergoing IVF. *Psychol Health Med*. 2017;22(2):145-51. DOI:10.1080/13548506.2016.1153681
- Massarotti C, Gentile G, Ferreccio C, et al. Impact of infertility and infertility treatments on quality of life and levels of anxiety and depression in women undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):485-9. DOI:10.1080/09513590.2018.1540575
- Fakhravar S, Bahrami N, Qurbani M, Olfati F. The Effect of Healthy Lifestyle Promotion Intervention on Quality of Life in Cyclic Mastalgia via Individual Counseling: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2021;9(1):55-63. DOI:10.30476/ijcbnm.2020.85560.1274
- Grullon S, Bechmann S. Mastodynia. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
- Cornell LE, Sandhu NP, Pruthi S, Mussallem DM. Current Management and Treatment Options for Breast Pain. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(3):574-80. DOI:10.1016/j.mayocp.2019.12.014
- Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Gynecology: a national guide. Ed. by VI Kulakov, IB Manukhin, GM Savel'eva. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].
- Опухоли женской репродуктивной системы: учебное пособие. Под ред. С.С. Чистякова. М.: Медицинское информационное агентство, 2011 [Tumors of the female reproductive system: a textbook. Ed. by SS Chistiakov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011 (in Russian)].
- Alimoğullari M, Buluş H. Existence of Cervical Discopathy in Non-Cyclic Mastodynia. *Breast Care (Basel)*. 2020;15(2):178-81. DOI:10.1159/000501792
- Kyranou M, Paul SM, Dunn LB, et al. Differences in depression, anxiety, and quality of life between women with and without breast pain prior to breast cancer surgery. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(2):190-5. DOI:10.1016/j.ejon.2012.06.001
- Hubbard TJ, Sharma A, Ferguson DJ. Breast pain: assessment, management, and referral criteria. *Br J Gen Pract*. 2020;70(697):419-20. DOI:10.3399/bjgp.20X712133
- Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med*. 2005;50(12):933-9.
- Joyce DP, Alamiri J, Lowery AJ, et al. Breast clinic referrals: can mastalgia be managed in primary care? *Ir J Med Sci*. 2014;183(4):639-42. DOI:10.1007/s11845-013-1066-z
- Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., и др. Лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы и мастодинии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;9(3):22-7 [Rozhkova NI, Burdina II, Zapirova SB, et al. Lechenie diffuznykh dobrokachestvennykh zabolevanii molochnoi zhelezy i mastodinii. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia*. 2015;9(3):22-7 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4968.2015.9.3.022-027
- Мастопатии. Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Mastopathy. Ed. by AD Kaprin, NI Rozhkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Jaafarnejad F, Adibmoghaddam E, Emami SA, Saki A. Compare the effect of flaxseed, evening primrose oil and Vitamin E on duration of periodic breast pain. *J Educ Health Promot*. 2017;6:85. DOI:10.4103/jehp.jehp_83_16
- 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
- Клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы». 2020 [Klinicheskie rekomendatsii "Dobrokachestvennaia displaziia molochnoi zhelezy". 2020 (in Russian)].
- Hafiz SP, Barnes NLP, Kirwan CC. Clinical management of idiopathic mastalgia: a systematic review. *J Prim Health Care*. 2018;10(4):312-23. DOI:10.1071/HC18026
- Wang K, Yee C, Tam S, et al. Prevalence of pain in patients with breast cancer post-treatment: A systematic review. *Breast*. 2018;42:113-27. DOI:10.1016/j.breast.2018.08.105
- Солопова А.Г., Сафаров А.А., Макацария А.Д. Опыт применения Мастопола в лечении мастопатии и предменструального синдрома. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(4):38-41 [Solopova AG, Safarov AA, Makatsariia AD. Opyt primeneniia Mastopola v lechenii mastopatii i predmenstrual'nogo sindroma. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia*. 2014;8(4):38-41 (in Russian)].

28. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res.* 2011;63(Suppl. 11):S240-52. DOI:10.1002/acr.2054
29. Кулагина Н.В. Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом. *Медицинский совет.* 2019;6:136-40 [Kulagina NV. Fitoterapiia tsiklicheskoj mastalgii u patsientok s diffuznoi dobrokachestvennoi displaziei molochnykh zhelez i predmenstrual'nyim sindromom. *Meditsinskii sovet.* 2019;6:136-40 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-6-136-140
30. Меморандум №2 Комиссии РАН по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований «О лженаучности гомеопатии». М., 2017 [Memorandum №2 Komissii RAN po bor'be s lzhenaukoi i fal'sifikatsiei nauchnykh issledovanii "O lzhenauchnosti gomeopatii". Moscow, 2017 (in Russian)].
31. Кедрова А.Г., Леваков С.А. Фитопрепараты в лечении гинекологических больных с выраженной масталгией. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2017;13(4):63-70 [Kedrova AG, Levakov SA. Fitopreparaty v lechenii ginekologicheskikh bol'nykh s vyrazhennoi mastalgiei. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2017;13(4):63-70 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2017-13-4-63-70

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU