МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НИИ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»

Индекс УДК: 618.19.009.7

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

д.м.н., профессор _____В.А. ПЕТРУХИН
« _____ » 2021 года

ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ
«ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА МАСТОПОЛ В КОРРЕКЦИИ СИМПТОМОВ МАСТАЛГИИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ, В ТОМ ЧИСЛЕ АССОЦИИРОВАННЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ЭНДОМЕТРИОЗА В ПРОГРАММАХ ВРТ».

Москва -2021г

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 [10]. Независимое исследование показало, что качество жизни женщин, страдающих бесплодием, аналогично качеству жизни больных хроническими аутоиммунными заболеваниями (ОР=1,85; 95% ДИ 1,04–3,29) [11]. Таким образом, сама бездетность у женщин с бесплодием достоверно ухудшает такие аспекты качества жизни, как физическое здоровье ($p < 0,001$), психическое здоровье ($p < 0,001$), социальное здоровье ($p < 0,001$) и общее качество жизни ($p < 0,001$), в сравнении с фертильными женщинами [12].

Менеджмент инфертильных пациенток запротоколирован клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов и Российской ассоциации репродукции человека [13]. В тех ситуациях, когда существует шанс наступления спонтанной беременности, широко применяются методы восстановления естественной фертильности (ВЕФ). Например, при бесплодии, ассоциированным с некоторыми трубно-перитонеальными факторами, миомой или эндометриомами яичников, первой линией лечения является хирургическое вмешательство, обеспечивающее устранение патологических образований. У пациенток не старше 36 лет с сохранным овариальным резервом после таких операций предусматривается ожидание наступления спонтанной беременности (обычно в течение от 6 месяцев до 1 года), а при сохраняющейся

инфертильности рекомендуется переходить к использованию ЭКО, которое в таких случаях выступает в качестве второй линии менеджмента бесплодия [1].

Принято считать, что ЭКО, дополняемая при необходимости другими методиками ВРТ (получение мужских гамет, технология криоконсервации генетического материала и проч.), является сегодня наиболее действенным средством преодоления практически любого варианта женского и мужского бесплодия [1]. Тем не менее, эффективность программ ЭКО не превышает 8,6-46,2% [14], 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 ВРТ.** Следует отметить, что каждая неудачная попытка ЭКО дополнительно ухудшает и без того сниженное при бесплодии качество жизни [15, 17]. Имплантационные неудачи достоверно повышают частоту тревожно-депрессивных состояний и общего дистресс-синдрома в сравнении с теми пациентками, кто проходит программы ЭКО впервые [15, 16].

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 (син. мастодиния). При том, что боль в груди *per se* всегда ухудшает качество жизни женщин [18]: 40-48% из них отмечают отрицательное воздействие масталгии на половую жизнь, 30-36% — на физическую активность, 13% — на сон и 10% пациенток — на трудоспособность и социальную активность; возникает канцерофобия [25, 18, 19, 2, 3], повышается утомляемость и астенизация [20], повышается риск реализации депрессивных расстройств [21].

Около 60-75% женщин репродуктивного возраста испытывают масталгию [22, 23], но за реальной медицинской помощью обращается около 30-40% [24, 5]. Большинство из обратившихся – пациентки с бесплодием, пребывающие именно в вышеобозначенном выжидательном периоде, имеющие не только акцентуацию на состояние репродуктивного здоровья, но и переживающие репродуктивные неудачи. **Формируется 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 её связь с раком молочной железы не доказана [24], нарушение рецепции и дисгормональные расстройства, которые сопровождают боли в области молочных желез, способствуют развитию доброкачественной дисплазии, которая, в свою очередь, увеличивает риск рака молочной железы (находится в пределах 1,2-6,7%) [2, 3, 31]. Онкогенный риск ниже у женщин с маловыраженной и непродолжительной масталгией (сопоставим с риском у женщин без масталгии), но увеличивается в два раза при усилении боли или увеличении ее продолжительности [31].

С учетом этих обстоятельств масталгию можно рассматривать как защитный сигнал нервной системы о неблагополучии в организме, ассоциированный с патологическим процессом. С другой стороны, болезненность молочных желез в ряде случаев может считаться физиологическим симптомом [22, 23, 29].

Врачебную тактику при масталгии выстраивают, изучив характер и интенсивность боли [27], которую стратифицируют по трём основным категориям: циклическую, нециклическую (варианты интрамаммарной формы) и экстрамаммарную масталгию [2, 3].

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 [25, 28], сопровождает прием циклической гормональной терапии или оральных контрацептивов [29]. Циклическая масталгия, как правило, носит тянущий характер, двусторонняя, диффузная, но иногда затрагивает только область наружне-верхних 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) [29].

Ациклической масталгией страдают в основном женщины в позднем репродуктивном периоде жизни или в периоде менопаузального перехода. Нециклическая боль встречается в четверти 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)

[26], предшествующими оперативными вмешательствами на молочных железах [30].

Наконец, боли в груди могут быть **экстрамаммарными** – в результате новообразований, костно-мышечных травм, межреберных невралгий, рубцовых деформаций, воспаления реберно-грудинных сочленений (синдром Титце), тромбофлебита подкожных вен груди и грудной стенки (болезнь Мондора) приема некоторых лекарственных средств (антибиотиков, сердечно-сосудистых препаратов и некоторых антидепрессантов) [25, 28].

Согласно клиническим рекомендациям (2020), в процессе диспансеризации и/или при появлении симптомов неблагополучия молочной железы, в первую очередь, требуется исключить органические изменения, включая ДДМЖ, РМЖ. Для этих целей помимо физикального осмотра, имеющего низкую чувствительность и специфичность, необходимо обязательно использовать визуализирующие методики – УЗИ и рентгеновскую маммографию, в том числе цифровую технологию film screen. Для правильной трактовки результатов визуализирующих методик и адекватной маршрутизации пациенток 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 [32].

При возникновении симптома масталгии и категориях BI-RADS 1 или BI-RADS 2 базовой рекомендацией является модификация образа жизни. К этим мерам относится 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 [29]. В большинстве случаев интенсивность боли в результате этих мер значительно уменьшается [29]. 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 первой линии и тамоксифена как препарата второй 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 [4, 5]. Мастопол® – зарегистрированное в РФ для лечения ДДМЖ и мастодинии как гомеопатическое лекарственное средство, представляет собой комбинацию трех растительных и одного минерального компонентов (Conium maculatum (Conium) C6 0,075 г, Thuja occidentalis (Thuja) C6 0,075 г, Hydrastis canadensis (Hydrastis) C3 0,075 г, Calcium fluoratum C6 0,075 г) с доказанной терапевтической эффективностью благодаря противовоспалительному, антипролиферативному, антиоксидантному, противоотёчному, обезболивающему, иммуномодулирующему действию. Все вышесказанное обусловливает актуальность выбранной темы и свидетельствует о важности более эффективных методов алгологической диагностики и рационального подхода к выбору медикаментозной терапии инфертильных женщин, страдающих мастагией, 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 анти пролиферативных и анельгизирующих возможностей у пациенток изучаемой когорты.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ: открытое, рандомизированное, несравнительное, обсервационное исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В репродуктологическом и в поликлиническом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ было 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 различные хирургические вмешательства (в основном по поводу трубно-перитонеальных факторов бесплодия) для восстановления естественной фертильности и наблюдались с целью оценки результатов выполненного лечения. Возраст этих пациенток в среднем составлял 31,5+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+3,8 года (min – max = 24 – 42 года).

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

N97- Женское бесплодие, верифицированное на основании приказа №1130н Минздрава России (МКБ-N97);

- N 80 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 клинико-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 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
- Рак молочной железы (подозрение);
- прием препаратов с целью купирования симптомов масталгии, в течение последних 6 месяцев;
- сахарный диабет
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, которое включало в себя клинический осмотр, маммографию (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 клинико-алгологического тестирования. С целью объективизации интенсивности болевых ощущений в молочных железах использовали Визуальную Аналоговую Шкалу оценки боли (ВАШ) [7]. 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 соответствовала 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 час после еды сублингвально. Курс лечения составлял 8 недель.

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 и более балла от исходного уровня;
- «**слабый** эффект- **неполное купирование боли**» лечения констатировали при ослаблении интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 1-3 балла от исходного уровня;
- «отсутствие 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 результаты анкетирования по опроснику SF-36. Опросник включает 36

вопросов, которые сгруппированы в восемь шкал: физического функционирования, ролевой деятельности, телесной боли, 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 к 1. Эти данные наглядно демонстрируют, что в общем контингенте инфертильных женщин, в том числе и ассоциированных 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 соответственно по шкале ВАШ 4-6 баллам (40,5%). Выраженные боли, равные по шкале ВАШ 7-9 баллам 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 соответственно по шкале ВАШ 4-6 баллам (40,5%). Выраженные боли, равные по шкале ВАШ 7-9 баллам 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 болевых ощущений на 4 и более балла 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 исходами (по критерию уменьшения

интенсивности ощущаемой боли) при использовании Мастопола показал следующее (табл.2):

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% против 33,3%, p=0,031). Также в группе А отмечалось достоверно более низкая частота случаев отсутствия терапевтического эффекта (4,1% против 16,7%, p=0,045). Доли больных со «слабыми результатами» лечения (19,7 % против 50%, p=0,048), что 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 первой 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 жалуются на боли или дискомфорт в области молочных желез в качестве основной или сопутствующей жалобы [24]. В когортах пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья и особенно – с различными 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 в свою очередь факторами риска масталгии и даже ДДМЖ, одно из старинных названий которых – «истерическая опухоль». Суммирование этих доминант возникает при менеджменте пациенток с бесплодием, качество жизни которых само по себе значительно ниже [10, 11, 12].

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 [22, 23, 29]. Несмотря на то, что масталгия может быть проявлением рака молочной железы, доброкачественных пролиферативных образований, и циклический, и ациклический её варианты имеют не очень высокий онкогенный риск [2, 3, 31]. Тем не менее, именно канцерофобия заставляет пациенток обратиться к врачу [18], значит, любая масталгия требует обязательного онкоскрининга, запротоколированного в актуальных клинических рекомендациях.

Все вышеизложенные 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 первой линии могут быть также неспецифичными – НПВС или микронизированный прогестерон [25, 28] в течение полугода, а в случае неэффективности следует применять препараты второй линии – тамоксифен или даназол с их большим числом побочных, в том числе гипоэстрогенных и андрогенных эффектов [28].

Получается, что медикаментозное лечение масталгии в когорте инфертильных пациенток сильно ограниченно, особенно если на основании визуализационных методик исключены структурные изменения молочных желез. Особенные сложности возникают при консультировании по поводу болей в молочных железах инфертильных пациенток, планирующих беременность после ВЕФ и справедливо опасливо относящихся в этот преконцепционный 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 [4, 5, 8].

Программа исследования строилась исходя из цели – изучить эффективность Мастопола не только в купировании боли в молочной железе у пациенток с бесплодием, но и с целью выявления переносимости препарата, установления его комплаенса, и выявления его анти пролиферативных и анельгизирующих возможностей 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 формировать 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), основным методом диагностики состояния молочных желез выступают визуализационные методики с целью верификации/исключения пролиферативных и канцерогенных процессов. Проведя УЗИ 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 неё.

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 относится 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 преконцепционного 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 половины инфертильных пациенток с циклической масталгией. Хорошим эффектом лечения мы считали снижение интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 4 и более балла 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 больных (у 19,7 %) 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 астопола у женщин, страдающих ациклическими формами, но не имеющими 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 первой и, тем более, второй 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

В заключении 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 рака молочной железы, важно уделить этой жалобе особое внимание одновременно с несколькими целями:

- онконастороженность;
- влияния на риск ментального дистресса и качество жизни;
- правильной маршрутизации 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;
- непременный 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 преконцепционном этапе после проведенного хирургического лечения в рамках программ ВЕФ или в периоде после имплантационнной неудачи ЭКО, в качестве стартового воздействия вкупе с немедикаментозными мерами следует назначать поликомпонентных гомеопатических лекарственных препаратов.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.



Рисунок 1 **Визуальная Аналоговая Шкала оценки боли (ВАШ)**

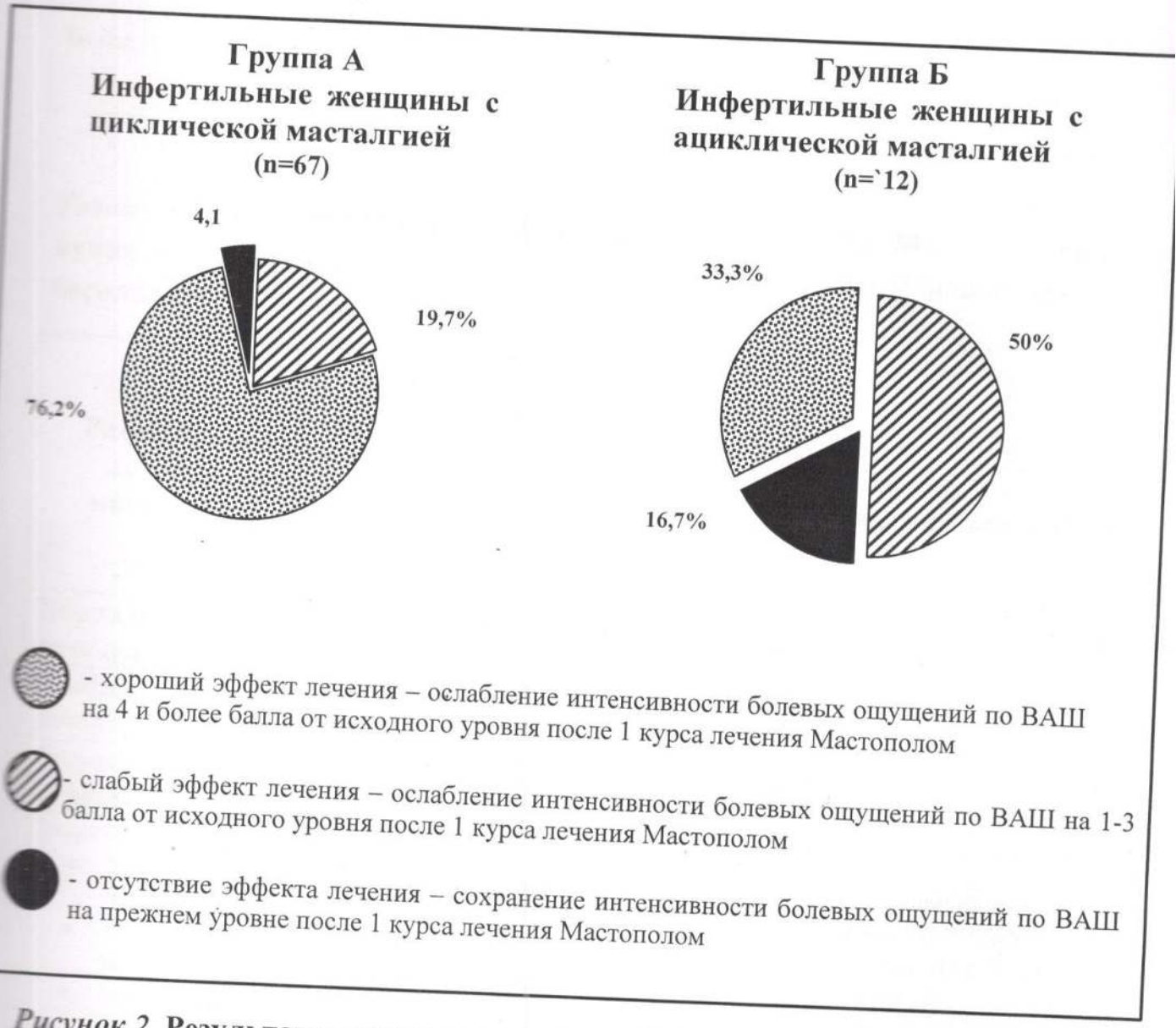


Рисунок 2 **Результаты лечения препаратом Мастопол проявлений циклической и ациклической масталгии у больных бесплодием (n=79)**

Таблица 1 **Распределение обследованных инфертильных женщин с масталгией по интенсивности болевых ощущений до начала терапии Мастополом (n=79).**

Интенсивность болевых ощущений во 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%

Таблица 2 **Сравнительная эффективность препарата Мастопол при купировании циклической и ациклической масталгии у пациенток с бесплодием**

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 и более балла 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)**

Группы	**Группа А:** пациентки с циклической масталгией (n=67)	**Группа Б:** пациентки с ациклической масталгией (n=12)	p^b
Физический компонент здоровья - PH			
Исходный уровень	42,12±10,21	43,16±10,56	p>0.05
Через 8 недель после лечения	65,44±1,21	55,95±3,13	p<0.05
p^a	p> 0.05	p< 0.05	
Ментальный компонент здоровья — MH			
Исходный уровень	42,95±5,13	39,13±6,15	p> 0.05
Через 8 недель	65,13±5,94	49,21±2,25	p< 0.05
p^a	p> 0.05	p< 0.05	

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. – 376 с.
2. *Гинекология: национальное руководство* / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1088 с.
3. *Опухоли женской репродуктивной системы: Учебное пособие* / под ред. С.С. Чистякова. М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 224 с.
4. 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.
5. Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы и мастодинии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9(3): 22-27. https://doi.org/10.17749/2070-4968.2015.9.3.022-027
6. Меморандум №2 Комиссии РАН по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований: О ЛЖЕНАУЧНОСТИ ГОМЕОПАТИИ. М: 17 февраля 2017.
7. Hawker G.A., 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 & Research*. 2011; 63 (issue S11): 240–252.

https://doi.org/10.1002/acr.2054

8. Кулагина Н.В. Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом. *Медицинский совет*. 2019; 6: 136-140 https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-136-140.
9. Кедрова А.Г., Леваков С.А. Фитопрепараты в лечении гинекологических больных с выраженной масталгией. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017; 13(4): 63-70. https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-4-63-70
10. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Mar;20(1):41-47. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney. PMID: 29946210; PMCID: PMC6016043.
11. Boulet SL, Smith RA, Crawford S, Kissin DM, Warner L. Health-Related Quality of Life for Women Ever Experiencing Infertility or Difficulty Staying Pregnant. Matern Child Health J. 2017 Oct;21(10):1918-1926. doi: 10.1007/s10995-017-2307-y. PMID: 28721649.
12. Bakhtiyar K, Beiranvand R, Ardalan A, Changaee F, Almasian M, Badrizadeh A, Bastami F, Ebrahimzadeh F. An investigation of the effects of infertility on Women's quality of life: a case-control study. BMC Womens Health. 2019 Sep 4;19(1):114. doi: 10.1186/s12905-019-0805-3. PMID: 31484531; PMCID: PMC6727411.
13. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)// Клинические рекомендации. https://www.minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovyedokumenty/klinical_protokols/Клинический%20протокол%20Бесплодие.pdf
14. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 8. Art. No.: CD010537. DOI: 10.1002/14651858.CD010537.pub5

15.Karaca N, Karabulut A, Ozkan S, Aktun H, Orengul F, Yilmaz R, Ates S, Batmaz G. Effect of IVF failure on quality of life and emotional status in infertile couples. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Nov;206:158-163. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.017. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27693938.

16.Massarotti C, Gentile G, Ferreccio C, Scaruffi P, Remorgida V, Anserini P. 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 Jun;35(6):485-489. doi: 10.1080/09513590.2018.1540575. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30612477.

17.Maroufizadeh S, Ghaheri A, Omani Samani R. Factors associated with poor quality of life among Iranian infertile women undergoing IVF. Psychol Health Med. 2017 Feb;22(2):145-151. doi: 10.1080/13548506.2016.1153681. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26892628.

18.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 Jan;9(1):55-63. doi: 10.30476/ijcbnm.2020.85560.1274. PMID: 33521149; PMCID: PMC7829592.

19.Cornell LF, Sandhu NP, Pruthi S, Mussallem DM. Current Management and Treatment Options for Breast Pain. Mayo Clin Proc. 2020 Mar;95(3):574-580. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.12.014. PMID: 32138883.

20. Alimoğulları M, Buluş H. Existence of Cervical Discopathy in Non-Cyclic Mastodynia. Breast Care (Basel). 2020 Apr;15(2):178-181. doi: 10.1159/000501792. Epub 2019 Jul 19. PMID: 32398987; PMCID: PMC7204837.

21.Kyranou M, Paul SM, Dunn LB, Puntillo K, Aouizerat BE, Abrams G, Hamolsky D, West C, Neuhaus J, Cooper B, Miaskowski C. 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 Apr;17(2):190-5.

doi: 10.1016/j.ejon.2012.06.001. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22892272; PMCID: PMC3524405.

22. Hubbard TJ, Sharma A, Ferguson DJ. Breast pain: assessment, management, and referral criteria. Br J Gen Pract. 2020 Jul 30;70(697):419-420. doi: 10.3399/bjgp20X712133.

23. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. J Reprod Med. 2005 Dec;50(12):933-9.

24. Joyce DP, Alamiri J, Lowery AJ, Downey E, Ahmed A, McLaughlin R, Hill AD. Breast clinic referrals: can mastalgia be managed in primary care? Ir J Med Sci. 2014 Dec;183(4):639-42. doi: 10.1007/s11845-013-1066-z.

25. Grullon S, Bechmann S. Mastodynia. 2020 Jun 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.

26. Hafiz SP, Barnes NLP, Kirwan CC. Clinical management of idiopathic mastalgia: a systematic review. J Prim Health Care. 2018 Dec;10(4):312-323. doi: 10.1071/HC18026.

27. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. Dtsch Arztebl Int. 2019 Aug 9;116(33-34):565-574. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565.

28. Клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы», 2020 год.

29. 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 Oct 4;6:85. doi: 10.4103/jehp.jehp_83_16.

30. Wang K, Yee C, Tam S, Drost L, Chan S, Zaki P, Rico V, Ariello K, Dasios M, Lam H, DeAngelis C, Chow E. Prevalence of pain in patients with breast cancer post-treatment: A systematic review. Breast. 2018 Dec;42:113-127. doi: 10.1016/j.breast.2018.08.105.

Мастопатии. Под ред. АД.Каприна, Н.И.Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. / Mastopatii. Pod red. A.DKaprina, N.I.Rozhkovoj. Moscow: GEOTAR-Media, 2019.

Главный исследователь:

Член-Корр.РАН, д.м.н.,профессор Краснопольская К.В.

Подпись Член-Корр.РАН, д.м.н.,профессора Краснопольской К.В. «заверяю»

Ученый секретарь ГБУЗ МО «МОНИИАГ» д.м.н. И.Г. Никольская

Резюме

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 анельгизирующих возможностей у пациенток изучаемой когорты.

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, несравнительное, обсервационное исследование.

Материал и методы. Обследованы и пролечены с применением препарата Мастопол 79 инфертильных женщин с масталгией, включавших 67 пациенток с ее циклической формой и 12 – с ациклической формой. Мастопол назначали по 1 таблетке 3 раза в день сублингвально. Курс лечения составлял 8 недель. Эффективность купирования масталгии оценивали с применением Визуальной Аналоговой Шкалы (ВАШ). Результаты лечения считались хорошими при ослаблении интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 4 и более балла от исходного уровня по завершении курса лечения Мастополом.

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

Выводы. 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.

Ключевые слова: масталгия, инфертильность, Мастопол.

Главный исследователь:

Член-Корр.РАН, д.м.н.,профессор **Краснопольская К.В.**

Подпись Член-Корр.РАН, д.м.н.,профессора Краснопольской К.В. «заверяю» Ученый секретарь ГБУЗ МО «МОНИИАГ д.м.н. И.Г. Никольская

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НИИ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ГБУЗ МО МОНИИАГ

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а

guzmoniiag@gmail.com

+7 (495) 011-00-42

прошуровано
пронумеровано
количество страниц 27