

Стан грудних залоз у жінок із безпліддям та лейоміомою матки на тлі запальних захворювань статевих органів (активний скринінг, чинники ризику)

О.Д. Дубенко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

У статті представлені результати вивчення клініко-анамнестичних особливостей стану грудних залоз у жінок з безпліддям та лейоміомою матки на тлі запальних захворювань статевих органів на етапах реабілітації репродуктивної функції. Обґрунтована необхідність розроблення та впровадження стратегії ризику розвитку мамологічної патології у пацієнок з безпліддям. Головна особливість та складність формування груп ризику по розвитку захворювань грудних залоз – необхідність комплексного підходу до проблеми з урахуванням стану репродуктивної системи в цілому. У свою чергу, комплексний підхід до терапії гінекологічних захворювань і захворювань грудних залоз підвищить ефективність лікування безпліддя, зменшить число випадків і рецидивів мамологічної патології.

Ключові слова: грудні залози, безпліддя, лейоміома матки, запальні захворювання статевих органів, скринінг, чинники ризику.

Доброякісна дисплазія грудних залоз (ДДГЗ), або фіброзно-кістозна хвороба грудних залоз є найбільш поширеною патологією у жінок, що в популяції складає 30–40%. А серед жінок з гінекологічною патологією досягає 73,8–85%, а при нейроендокринних порушеннях патологічна перебудова грудних залоз (ГЗ) виявлена в 97,8% випадків [1–4].

Поведені в останні роки дослідження свідчать про чітку кореляційну залежність особливостей формування патології ГЗ від рівня та характеру гормональних порушень. Найтяжчі форми дисгормональних ДДГЗ виникають у жінок з гіперпластичними захворюваннями статевих органів (ендометріоз, міома матки, стійка гіперплазія та поліпоз ендометрія) – в ізольованих та поєднаних варіантах, які в останній час визначаються як гіперпластичний синдром [5–8]. Особливу позицію серед них посідає міома матки: саме в цій категорії в 74,4% [8–11] випадків в ГЗ формуються тяжкі форми дифузної та вузлової мастопатії, часто проліферативного характеру, що супроводжуються гіперплазією залозистого компонента. Тому саме цей контингент хворих є групою високого ризику розвитку раку ГЗ, особливо в поєднанні з іншими чинниками ризику. Результати досліджень іноземних та вітчизняних учених, присвячені вивченню ролі різноманітних гормонів у патогенезі як мастопатії, так і лейоміоми, чисельні, суперечливі і навіть заперечливі [10–12].

В останнє десятиліття в структурі гінекологічної захворюваності питома вага міоми матки зросла від 4–8% до 20–40% [10, 12, 13]. Дослідження свідчать про спільність генезу патологічних змін органів-мішеней при гіперпластичних процесах [7, 8, 12, 14]. При цьому всі механізми, що регулюють формування патології статевих органів, як і фармакологічні механізми препаратів, що застосовують для лікування цієї патології, реалізують свою дію і на ГЗ. Враховуючи це,

ізолюване вивчення мамологічної та гінекологічної патології необхідно вважати стратегічною помилкою [5, 12, 15, 16]. За даними низки дослідників [3, 17–19], при запальних захворюваннях статевих органів частота ДДГЗ виявилася суттєво нижчою – 25%, а вузлові форми у них майже не виявлялися. Висока частота (54,2%) [12, 20, 21] поєднання міоми матки та ДДГЗ може бути зумовлена їхньою власною значною поширеністю і визначеною спільністю етіології та патогенезу.

Що стосується діагностики та профілактики гіперпроліферативних процесів ГЗ, то на сьогодні однозначно визнають необхідність щорічного обстеження стану ГЗ у жінок віком понад 30 років, особливо у всіх жінок з дисфункцією яєчників, гормонозалежними захворюваннями яєчників, матки і патологією щитоподібної залози (ЩЗ). Більшість авторів підкреслюють значення комплексного підходу, що включає клінічний, цитологічний, рентгенологічний, ультразвуковий методи обстеження [5, 22–24, 26].

Таким чином, літературні дані свідчать про залежність стану ГЗ від функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи як в різні періоди життя жінки, так і при різноманітних патологічних станах. Разом з тим, мало висвітлені особливості стану ГЗ у жінок з різними формами безпліддя, яке є одним із чинників ризику розвитку раку грудної (РГЗ). Необхідність гормональної терапії при лікуванні лейоміоми матки (ЛМ), ендометріозу, безпліддя, синдрому полікістозних яєчників, а також контрацепції, неминуче ставить питання про її допустимість і доцільність у пацієнок з мастопатією [15, 16, 27].

Ультразвукова діагностика доповнює і уточнює патологічну картину ГЗ, а при обстеженні жінок віком до 35 років є методом вибору. Ехографія дозволяє чітко виявити множинні або поодинокі кісти в ГЗ, провести диференціальну діагностику солідних утворень і кіст. Кісти мають вигляд ехонегативних утворень. Проходячи крізь рідинне середовище, ультразвуковий сигнал залишає за задньою стінкою кісти доріжку посиленого ехосигналу. Кісти ГЗ формуються за типом ретенційних кіст, зазвичай мають округлі обриси, добре відмежовані і замкнуті, оскільки вони не сполучаються з вивідними протоками. Найчастіше зустрічаються однокамерні кісти, кісти, що існують тривалий час, можуть бути багатокамерними. Діаметр великих кіст зазвичай становить 2–5 см. Ехографія дозволяє виявити і дрібні кісти діаметром 3–5 мм, які не виявляють ні пальпаторно, ні рентгенологічно. У пацієнок з аденозом може бути виявлена гіперплазія залозистих часточок [3–28]. Слід зазначити, що в літературі багато уваги приділено питанням функціональної взаємодії тиреоїдної та репродуктивної системи [31, 35], але практично відсутні дані про можливості розвитку та взаємозв'язок патології ЩЗ та ДЗМЗ у жінок з ЛМ та безпліддям.

Таблиця 1

Частота мамологічної та тиреоїдної сонографічної патології у жінок з ЛМ залежно від методу обстеження, абс. число (%)

Метод обстеження	Патологія ГЗ	Патологія ЩЗ
Катамнестичні дані, n=246	31 (12,1)	22 (8,9)
Активний УЗ-скринінг, n=77	65 (84,2)*	37 (48,0)*

Примітки: * – різниця достовірна між методами (p<0,05).

Таблиця 2

Частота поєднаної мамологічної та тиреоїдної сонографічної патології у жінок з ЛМ, абс. число, %

Група хворих	n (%)	Патологія ГЗ	Патологія ЩЗ
1-а	45 (56,8)	38 (84,4)	18 (40,0)
2-а	32 (43,2)	27 (84,3)	19 (59,3)
Усього	77 (100,0)	65 (84,2)	37 (48,0)

Захворювання ГЗ – одна з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. РГЗ є лідером у структурі онкологічної захворюваності жінок Європи та Північної Америки. На жаль, акушери-гінекологи надають цій патології мало уваги, незважаючи на те що основна відповідальність за проведення профілактичних оглядів лежить саме на них (Наказ МОЗ України № 503 від 28.12.2002 р.) [26, 36]. Результати досліджень, проведених за кордоном і в Україні, присвячені вивченню ролі різноманітних гормонів у патогенезі як мастопатії, так і ЛМ, чисельні, суперечливі і навіть заперечливі [9, 10, 37]. Зараз не існує єдиного раціонального комплексного підходу до ведення пацієнок із захворюваннями статевих органів і ГЗ, хоча в останні роки ведеться пошук подібного алгоритму [3, 5, 12, 28]. Раціональним є комплексний підхід, що забезпечує терапію, спрямовану на всі органи-мішені, що задіяні в патологічному процесі, та регуляторні системи організму, що забезпечують його гомеостаз [39–44]. Тісний взаємозв'язок патологічних змін в органах репродуктивної системи з патологією ГЗ диктує необхідність розроблення єдиної динамічної системи лікувально-діагностичних заходів цих станів. Вивчення даної проблеми становить безсумнівний інтерес не тільки для наукового загалу, але й для практичної багатогалузевої медицини.

Виявлення захворювання на ранніх стадіях, визначення чинників ризику з оцінювання системи адаптації дозволить застосовувати методи відновної терапії без застосування медикаментозної поліпрагмазії.

Ураховуючи викладене вище, представляється актуальним вивчення особливостей стану ГЗ у жінок з ЛМ (на першому етапі), а в подальшому – при застосуванні різних видів лікування – оцінювання його ефективності в досягненні більш високої якості життя та зниження мамологічної патології.

Мета дослідження: вивчити стан ГЗ у жінок з ЛМ на тлі запальних захворювань статевих органів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації мети дослідження та визначення клініко-епідеміологічних чинників розвитку патології ГЗ у жінок з ЛМ на тлі запальних захворювань була розроблена програма комплексного клініко-діагностичного обстеження. На першому етапі досліджень проведено ретроспективний аналіз історій хвороб (n=246) жінок з ЛМ на тлі запальних захворювань та супутньої патології ГЗ, які лікувалися в відділенні планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції за період 2009–2014 рр.

На другому етапі проведено скринінгове обстеження з виявлення патології ГЗ та ЩЗ. Обстеження ГЗ та ЩЗ починалося з сонографічного дослідження (УЗ-скринінг).

У світлі сучасних даних гіпофізарно-тиреоїдна система є певною мірою саморегулюючою системою, яка підпорядковується механізму зворотного зв'язку [30, 32], тому всім

пацієнткам з ЛМ (в якості основного діагнозу) було проведено клінічний скринінг з сонографічним обстеженням ГЗ та ЩЗ.

Сонографічне дослідження ГЗ і ЩЗ проводили на 6–11-й день менструального циклу (МЦ) або в будь-який день за його відсутності за допомогою ультразвукових апаратів «SIEMENS SONO LINK G 40», «SIEMENS SONO LINT SL-21» лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц за розробленим протоколом усім жінкам з ЛМ (Центр променевої діагностики НАМНУ, Центр ендокринної хірургії МОЗ та відділення УЗД ІПАГ НАМНУ). Визначали наявність патологічних утворень, їхній розмір, ехогенність, ширину молочних проток, розмір та локалізацію лімфатичних вузлів. УЗ-ознаками мастопатії була гіпертрофія стромы у вигляді нерівних шарів, розширення та деформація молочних протоків, неоднорідність структури ГЗ. За наявності вузлових та рідинних утворень за показаннями мамолога проводили рентгеномаммологічне (РМ) дослідження та пункційну біопсію. При ехографії ЩЗ вимірювали довжину, ширину, передньозадній розмір кожної частки і перешийка, а також оцінювали стан шийних лімфатичних вузлів, пацієнтки були консультовані ендокринологом.

Дослідження пацієнок проводили за розробленою єдиною програмою, яка включала як гінекологічне, так і маммологічне обстеження, з обов'язковим оглядом і мануальним дослідженням ГЗ, при якому вивчали ступінь розвитку, форми, розміри, стан шкірних покривів, соска і регіональних лімфатичних вузлів. Визначали наявність виділень із соска з подальшим цитологічним дослідженням. Проводили визначення стану ЩЗ. В анамнезі життя пацієнок звертали увагу на сімейний анамнез, наявність порушень менструальної та репродуктивної функції, гінекологічних захворювань та захворювань ГЗ.

При вивченні стану ГЗ була використана класифікація МКХ-10. Розрізняли наступні доброякісні зміни ГЗ непухлинного походження, а також не пов'язаних з пологами: n 60 Доброякісна дисплазія грудної залози (ДДГЗ) (що включали фіброзно-кістозну мастопатію); n 60.0 Кіста грудної залози; n 60.1 Дифузна кістозна мастопатія; n 60.2 Фіброаденоз грудної залози; n 60.3 Фібросклероз грудної залози.

Для оцінювання сонографічного стану ГЗ користувалися найбільш поширеною класифікацією [45], за якою розрізняють наступні форми мастопатії:

- а) дифузна залозисто-фіброзна мастопатія з перевагою залозистого компонента;
- б) дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з перевагою фіброзного компонента;
- в) дифузна кістозно-фіброзна мастопатія з перевагою кістозного компонента;
- г) змішана форма дифузної фіброзно-кістозної мастопатії;
- д) вузлова фіброзно-кістозна мастопатія.

Розподіл обстежених жінок за віком, абс. число (%)

Група хворих	n	Кількість жінок за віком (роки)				
		21-25	26-30	31-35	36-40	41-48
1-а	38	3 (7,9)	8 (21,1) *	6 (15,8)	12 (34,2)	8 (21,1)
2-а	27	1 (3,7)	1 (3,7)	8 (29,3)*	10 (37,0)	7 (25,9)
Усього	65	4 (5,3)	9 (13,8)	14 (21,5)	23 (35,4)	15 (23,0)

Примітка: * – достовірність різниці ($p_{1,2} < 0,05$) між групами.

Розподіл жінок за характером менструальної функції у обстежених жінок, абс. число (%)

Група хворих	n	Кількість пацієнток за характером менструального циклу					
		Регулярний цикл	Альгодисменорея	Оліго- та аменорея	Гіперполіменорея	Перед- та постменструальні виділення	Аномальні кровотечі
1-а	38	32 (84,2)	10 (26,3)	2 (5,3)	4 (10,5)	3 (7,8)	13 (34,2)
2-а	27	25 (92,5)	14 (51,8) *	-	5 (18,5) *	4 (14,8) *	9 (33,3)
Усього	65	57 (87,7)	24 (36,9)	2 (3,1)	9 (13,8)	7 (10,7)	22 (33,8)

Примітка: * – достовірність різниці ($p_{1,2} < 0,05$) між групами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження проводили послідовно в два етапи. Для визначення частоти та структури патології ГЗ у жінок з безпліддям на першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз 246 історій хвороб у жінок з ЛМ за період 2009–2014 рр. Патологія ГЗ в основному за даними анамнезу була відзначена лише у 31 (12,1%) жінки (табл. 1).

При проведенні активного клінічного мамологічного сонографічного скринінгу всім пацієнткам з ЛМ (n=77) (100%) патологія ГЗ виявлена у 65 (84,2%) жінок (табл. 2), що спостерігається значно частіше і свідчить про високу частоту поєднаної патології ЛМ з патологією ГЗ та про важливу роль активних скринінгових обстежень у даного контингенту жінок.

При порівнянні частоти ДДГЗ у жінок з ЛМ з популяційними показниками цифри є суттєво більшими, що свідчить про можливу спільність деяких ланок патогенезу розвитку дисгормональної патології як в матці, так і в ГЗ, адже ці органи є мішенями для статевих стероїдних гормонів, та обґрунтовує доцільність обстеження ГЗ у всіх жінок з ЛМ.

Під час активного скринінгового обстеження ЦЗ за допомогою УЗД виявлено значно більшу частку її патології – у 37 (48,0%) жінок, ніж при катанестичному аналізі – у 22 (8,9%) жінок (див. табл. 2). Аналіз структури виявлених захворювань ЦЗ у жінок з ЛМ та ДДГЗ буде наведено нижче.

На другому етапі дослідження з урахуванням анамністичних, клінічних і лабораторних даних всі пацієнтки (n=65) з ЛМ, у яких виявлена ДДГЗ залежно від супутніх запальних процесів у статевих органах, були розділені на 2 групи:

- 1-а група – жінки з ЛМ на тлі запальних захворювань та ДДМЗ (n=38);
- 2-а група – жінки з ЛМ та ДДГЗ (n=27).

Для реалізації мети дослідження проведена спроба узагальнення клініко-анамністичних даних у обстежених жінок з ЛМ (та з ЛМ на тлі запальних змін) і ДДГЗ та визначення вірогідних зв'язків між особливостями анамнезу та станом ГЗ.

Слід зазначити, що у більшості – 53 (81,8%) обстежених жінок з ЛМ та ДДГЗ виявлене безпліддя, з приводу чого пацієнтки проходили обстеження та лікування у відділенні реабілітації репродуктивної функції відповідно по групах: у 1-й групі – у 34 (88,9%), у 2-й групі – у 19 (71,1%).

Середній вік обстежених жінок складав відповідно по групах – 1-а – 33,7±4,25; 2-а – 34,1±4,6 року.

У табл. 3 представлено розподіл обстежених жінок за віком, із якої видно, що частіше зустрічаються ДДГЗ у обстежених жінок з ЛМ в пізньому репродуктивному віці – від 36 до 48 років, це складає відповідно 38 (58,5%). Найбільша кількість – 23 (35,4%) обстежені жінки знаходилися в віці від 36 до 40 років, старша вікова категорія переважала в 2-й групі. Отримані результати відповідають тенденції останніх років щодо реалізації репродуктивних планів в більш пізньому віці [5, 12].

Діагноз ДДГЗ встановлювали в першу чергу на основі клінічних даних: ретельно зібраного анамнезу, об'єктивного обстеження ГЗ і зон регіонарних лімфовідтоку, УЗД. Мамографію і цитологічне дослідження проводили за консультацією мамолога.

Головним клінічним проявом ДДГЗ був біль або більові відчуття (масталгія) у ГЗ, які посилювались за декілька днів до менструації і припинялися або зменшувалися після її закінчення. Біль мав різноманітні інтенсивності та характер. Частіше біль іррадіював у пахвову западину, плече, лопатку. Одним із проявів захворювання був синдром передменструального напруження (мастодінія), так званий передменструальний синдром (ПМС), який виражався в нагубанні залоз, збільшенні кровонаповнення, появи ущільнень у ГЗ в лютеїнову фазу МЦ. У 1-й групі він зустрічався у 42%, в 2-й – у 37% жінок. Виділення з сосків виникало у 29 (44,6%) жінок, в 1-й – у 16 (42,1%); в 2-й – у 11 (40,7%) пацієнток. Вони були серозними у 13 (44,8%) обстежених жінок, молочними (галакторея) – у 14 (48,2%), гноєподібними – 1 (3,4%) випадок. Колір виділень був білим та зеленим, кров'янисті виділення не виявляли. Із особливостей, що визначилися при подальших дослідженнях, встановлено, що виділення зеленого кольору переважали у пацієнток з кістозними мастопатіями.

Під час пальпації у 47 (72,3%) жінок виявляли дифузні форми ДДГЗ, вузлова патологія була верифікована у 18 (27,7%) жінок, вона була представлена кістами, фіброаденомами та ліпомами і переважала у жінок 2-ї групи – 9 (31,3%) проти 9 (23,7%) жінок 1-ї групи.

Вивчення сексуального анамнезу дозволило встановити, що більша частина обстежених жінок почали статеве життя у віці 15–18 років (63%).

Усі жінки мали регулярні статеві стосунки та майже не запобігали вагітності, оскільки переважну більшість жінок

Частота та структура мамологічної патології у обстежених жінок з ЛМ, абс. число (%)

Групи хворих	n	Дифузна мастопатія	Вид дифузної мастопатії			Вузлова патологія	Кісти	Лімфатичні вузли
			фіброзна	аденозна	кістозна			
1-а	38	29 (76,3)	14 (48,3)	7 (24,1)	8 (27,6)*	9 (23,7)	11 (27,7)*	13 (34,2) *
2-а	27	18 (68,7)	9 (50,0)	5 (27,8)	4 (22,2)	9 (31,3) *	3 (10,6)	5 (18,5)
Усього	65	47 (73,3)	23 (48,9)	12 (25,5)	12 (25,5)	18 (27,7)	14 (21,3)	18 (27,7)

Примітка: * – достовірність різниці ($p_{1-2} < 0,05$) між групами.

Завершення вагітностей у обстежених хворих в минулому, абс. число (%)

Групи хворих	n	Анамнестичні репродуктивні дані						
		Пологи	Аборти	Самовільні викидні	Позаматкова вагітність	Єдина вагітність	Єдині пологи	Пологи/ аборти
1-а	38	9 (23,7)	16 (41,2)	23 (60,5) *	5 (13,1) *	25 (65,8)	7 (18,4)	0,55
2-а	27	5 (18,5)	12 (44,4)	7 (25,9)	2 (7,4)	22 (81,4) *	2 (7,4) *	0,38
Усього	65	14 (21,5)	28 (43,0)	30 (46,2)	7 (10,8)	47 (72,3)	9 (14,9)	

Примітка: * – достовірність різниці ($p_{1-2} < 0,05$) між групами.

лікували від безпліддя (81,8%). Більшість жінок перебували у другому шлюбі (52%).

Масо-зростовий індекс складав відповідно по групах: 1-а – $27,4 \pm 5,3$; 2-а – $22,8 \pm 2,8$. Слід зазначити, що в 1-й групі жінок разом із запальними змінами частіше в якості супутнього захворювання зустрічався синдром полікістозних яєчників, що свідчить про метаболічні порушення, які характеризуються як надлишком, так і дефіцитом маси тіла.

За соціальним положенням переважна більшість обстежених жінок були службовці – 86,7%, решта – домогосподарки – 13,3%. Кількість міських мешканок складала 87,6%, сільських – 12,4%. Переважна кількість жінок вели активний професійний спосіб життя, який пов'язаний зі стресовими ситуаціями як на роботі, так і через відсутність вагітності, що є одним із факторів розвитку ДДГЗ [46].

Частота екстрагенітальних інфекційних і алергічних захворювань деякою мірою відображає стан імунної системи. Високий показник інфекційних захворювань впливає на процес становлення центрів регуляції функції репродуктивної системи, що спричинює розлади менструального циклу, репродуктивної функції і розвиток нейроендокринних захворювань. Дитячі інфекційні захворювання, такі, як вітряна віспа, інфекційний паротит, кір, скарлатина, кашлюк, хворіли 65% пацієнток.

При аналізі соматичної патології у жінок виявлено, що частіше зустрічались хвороби органів кровообігу (31,1%), дихання (25,3%), хвороб нирок (18,6%), травлення у (22,6%), які були в основному представлені гепатитом, холециститом. Дані літератури свідчать, що у 25% жінок з мастопатією спостерігаються хвороби печінки [4, 5, 47], які відіграють суттєву роль у виникненні патології ГЗ і часто супроводжуються розвитком хронічної гіперестрогенії, внаслідок повільної утилізації естрогенів в печінці, що призводить до розвитку гіперпластичних процесів у ГЗ [47, 48].

Достовірної відмінності віку менархе між групами не було. Мінімальний вік менархе спостерігався в 2-й групі – 9 років. За даними різних авторів, раннє менархе є одним із факторів ризику розвитку ДДГЗ [1, 5]. Характер менструальної функції у обстежених жінок свідчить, що регулярний МЦ був у 57 (87,7%) жінок, у 24 (36,9%) спостерігалась альгодисменорея, лише у 2 (3,1%) випадках була олігоменорея, гіперполіменорея спостерігалась у 30 (46,2%) жінок, аномальні кровотечі у 22 (33,8%), перед- та постменструальні виділення зустрічались у 7 (10,7%) пацієнток (табл. 4). При тому частіше порушення МЦ переважали у жінок 2-ї групи.

При вивченні особливостей МЦ можна передбачити, які частіше гормональні зрушення характерні для різних гінекологічних захворювань, та прогнозувати зміни в ГЗ на цьому тлі [19].

У табл. 5 наведені дані про частоту та структуру мамологічної патології у жінок з ЛМ, які отримані при проведенні активного ультразвукового клінічного скринінгу.

За даними табл. 5 можна виділити низку особливостей: із 94 пацієнток з ДДГЗ у 47 (73,3%) обстежених були виявлені різноманітні дифузні форми мастопатії, у 14 (21,3%) – кісти, у 18 (27,7%) – вузлові форми. За наявності вузлових та рідинних утворень за показаннями мамолога проводили РМ (мамографія) дослідження та пункційну біопсію з гістологічною верифікацією (атипія виявлена в одному випадку, пацієнтка прооперована онкологами). Найчастіше – у 23 (48,9%) обстежених жінок визначали дифузну фіброзну мастопатію (ДФМ), по 12 (25,5%) мали як залозистий компонент (аденоз), так і кістозну форму мастопатії.

Залежно від поєднання ЛМ із запальними захворюваннями статевих органів виявлені наступні особливості патології ГЗ. У жінок 1-ї групи зустрічались всі види мастопатії, найчастіше – у 29 (76,3%) пацієнток – дифузна мастопатія, а саме з переважанням фіброзного компонента – 14 (48,3%). Майже в чверті випадків однаково часто зустрічались аденозинні (24,1%) та кістозні (27,6%) види мастопатії. У 9 (23,7%) жінок 1-ї групи виявлені вузлові форми (в основному фіброаденоми).

У жінок 2-ї групи з ЛМ також переважали дифузні зміни – у 18 (68,7%) жінок, у половини – у 9 (50,0%) із них – фіброзна форма, аденозний компонент дещо переважав над кістозним – 5 (27,8%) проти 4 (22,2%). У 9 (31,3%) пацієнток, майже у кожній третій, виявлені вузлові фіброаденоми – найчастіше з усіх обстежених жінок.

Залежно від виду мастопатії достовірні відмінності спостерігались лише при виявленні ізольованих кіст – у 11 (27,7%) жінок 1-ї групи та при вузлових формах фіброаденом – у 9 (31,3%) жінок 2-ї групи.

Як бачимо, в обох групах визначали надзвичайно різноманітну і майже однаково за частотою патологію ГЗ, що пояснюється спільними глибокими патогенетичними механізмами, які майже не залежать від ініціюючого чинника [12, 17, 27].

Привертає увагу кількість виявлених незмінених лімфатичних вузлів майже у кожній четвертій пацієнтки – 18 (27,7%), з достовірним переважанням в 1-й групі – у

Патологія ЩЗ у жінок з ЛМ та ДДГЗ, абс. число (%)

Група хворих	n	Кількість патології ЩЗ	Кількість жінок за видом патології ЩЗ					
			Вузловий зоб	Дифузний зоб	Поєднана патологія	Тиреоїдит	Гіперплазія	Кісти
1-а	45	18 (40,0)	8 (44,4)	6 (33,3)	-	3 (16,7)	-	1 (5,6)
2-а	32	19 (59,3) *	8 (42,1)	3 (15,8)*	2 (10,5)*	2 (10,5)	3 (15,8)*	1 (5,3)
Усього	77	37 (48,0)	16 (43,2)	9 (24,3)	2 (5,4)	5 (13,5)	3 (8,1)	2 (5,4)

Примітка: * – різниця достовірна відносно показників жінок 1-ї групи ($p < 0,05$).

13 (34,2%), що потребує додаткового обстеження та осмислення в порівнянні з мікробіологічними, імунологічними та цитологічними даними виділень із ГЗ в зв'язку з первинним бактеріальним чинником ушкодження [79, 80] для можливо-го виділення запального предиктора.

У 10 (15,4%) обстежених жінок відзначалася обтяжена спадковість (пухлини ГЗ у родичів жіночої статі), із них у матерів – 6 (60,0%), у бабусь – 3 (30,0%) та у 2 (20%) відзначалась онкопатологія як у матері, так і у бабусі (за типом сімейного раку), у однієї пацієнтки РГЗ був у обох батьків. Заслуговує на увагу те, що у 5 (50,0%) із них при проведенні генетичного дослідження (кафедра генетики НМАПО) в жодному випадку не було виявлено мутації генів BRCA-1, 2. У 4 (6,2%) в сім'ї зустрічалися інші онкологічні захворювання. Шість (9,2%) жінок перенесли хірургічне втручання на ГЗ з приводу доброякісної вузлової патології та мастопластики. Цікаво, що 47 (73,3%) обстежених жінок не мали суб'єктивних скарг з приводу патології ГЗ і лише 14 (21,3%) виявили її при самообстеженні.

Для досягнення мети дослідження проведена спроба узагальнення клініко-анамнестичних даних у обстежених жінок з ЛМ (та ЛМ на тлі запальних змін) та дисгормональними доброякісними дисплазіями ГЗ та визначення вірогідних зв'язків між особливостями детального репродуктивного анамнезу та станом ГЗ, оскільки саме нереалізована репродуктивна функція є одним з основних чинників ризику розвитку як ДДГЗ, так і РГЗ [7, 38].

Як уже було зазначено у більшості – 53 (81,8%) обстежених жінок з ЛМ та ДДГЗ виявляли безпліддя, з приводу чого пацієнтки проходили обстеження та лікування у відділенні реабілітації репродуктивної функції відповідно по групах: в 1-й групі – у 34 (88,9%), в 2-й групі – у 19 (71,1%). Первинне безпліддя зустрічалось у 36 (55,3%), вторинне – у 29 (44,7%) пацієнток. У 1-й групі первинне та вторинне безпліддя зустрічалось майже однаково часто і становило 49,0% та 51,0% відповідно, в той час як у 2-й групі переважало первинне безпліддя і складало 53,0%. У табл. 6 наведені дані про завершення вагітностей в минулому у обстежених жінок.

За даними літератури, низький паритет збільшує ризик виникнення патологічних змін ГЗ у жінок із захворюваннями статевих органів [5, 12, 17].

Головним чинником вторинного безпліддя був результат тривалих запальних процесів, які ускладнювали перенесені в минулому порожнинні операції, в тому числі з приводу трубної вагітності (24,2%), кесарева розтину (13,2%), кістектомії (7,9%), консервативних міомектомій (10,5%), абортів (43,0%), мимовільних викиднів (46%) та патологічних пологів (15%).

Тривалість безпліддя частіше становила від 2 до 5 років у всіх групах – (45,7%), рідше зустрічалось безпліддя більше 10 років (13,8%). Пік виникнення захворювань ГЗ у жінок з безпліддям в усіх групах при тривалості безпліддя від 2 до 5 років, слід зазначити, що при більш тривалому безплідді частота виникнення ДДГЗ не збільшується, можливо, не лише за рахунок збільшення вікової категорії, а і через тривалість негативного впливу та пошкоджувальної дії як патогенетичних так і лікувальних (фармакологічних) чинників [15, 16, 32].

Таким чином, на основі проведеного аналізу дитородної функції обстежених жінок характерним для пацієнток з ДДГЗ

є наступні особливості: медичний аборт як результат завершення першої вагітності у жінок із вторинним безпліддям 28 (43,0%); співвідношення пологів і абортів (1:2); висока частота переривання вагітностей в анамнезі – у 30 (46,2%) жінок; одні пологи – у 7 (10,8%) жінок; жінки з нереалізованою вагітністю: абортів у 28 (43,0%) жінок; мимовільних викиднів – у 30 (46,2%) жінок; позаматкових вагітностей – у 7 (10,8%), жінок з первинним безпліддям – 58% та з вторинним – 42%.

Частіше звертались жінки з тривалим лікуванням безпліддя в анамнезі. Установлено, що 88% пацієнток усіх груп отримували антибактеріальну терапію з приводу запальних захворювань внутрішніх статевих органів як амбулаторно, так і в умовах стаціонару. У багатьох випадках курси протизапальної терапії проводили неодноразово.

З лікувально-діагностичною метою у 83,3% жінок 1-ї групи та у 89,5% – 2-ї проведена гістеро-, резектоскопія, при цьому у всіх, без виключення, випадках виявлена гіперплазія ендометрія, що узгоджується з сучасними літературними даними [7, 8, 12, 14] про спільність генезу патологічних змін органів-мішеней при гіперпластичних процесах (єдиний гіперпластичний синдром).

У жінок обох груп у 37% випадків застосовували препарати для стимуляції овуляції, нормалізації менструальної функції та регресу симптомів мено-, метрорагії, а також для досягнення ребаунд-ефекту. У 48% хворих проводили корекцію гормональних змін при недостатності лютеїнової фази, гіперпролактинемії – 12%, у 58% жінок з метою лікування або передопераційної підготовки застосовували агоністи гонадотропних гормонів і комбіновані оральні контрацептиви, у 2 випадках антагоністи прогестеронових рецепторів. У 18% обстежених жінок лікування безпліддя проводили з застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в основному за методикою «довгого» протоколу. Отже із 100% жінок з ЛМ та різними видами ДДГЗ 89,7% отримували різні групи гормональних препаратів в минулому. Це підтверджує думку, що ГЗ як орган репродуктивної системи знаходиться під опосередкованою дією гормональних стимулів як ендо-, так і екзогенних [5], і є плацдармом їх не тільки позитивного, а і негативного впливу, між якими важко визначити межу [12, 15, 16].

Проведені дослідження свідчать, що в разі призначення лікування жінкам з ЛМ у поєднанні з безпліддям та ДДГЗ необхідно проводити індивідуальне оцінювання шкоди та користі того чи іншого засобу в першу чергу для здоров'я жінки і її репродуктивного здоров'я та реалізації бажання мати дітей. Тому ці питання потребують подальшого вивчення і ретельного обґрунтування для визначення груп ризику як з розвитку мамологічної патології, так і її профілактики.

У світлі сучасних даних гіпофізарно-тиреоїдна система певною мірою є саморегулюючою, яка підпорядковується механізму зворотного зв'язку [31–34]. Правильний розвиток статевих систем відбувається тільки при нормальному функціонуванні ЩЗ [32, 33]. Привертає увагу висока частота супутньої тиреоїдної патології, яка виявлена у 37 (48,0%) пацієнток при проведенні УЗД жінок з безпліддям (див. табл. 1). Проведення обов'язкового клінічного скринінгу дало можливість визначити кількість та види патології ЩЗ у обстежених жінок з ЛМ (табл. 7).

Під час подальшого лабораторного обстеження при визначенні тиреотропних гормонів підтверджена тиреоїдна патологія, яка визначалася з переважанням у 2-й групі – у 19 (59,3%) проти 18 (40,0%) жінок 1-ї групи. Аналіз структури виявлених захворювань ШЦЗ у жінок з ЛМ та ДДГЗ показав, що найбільш частою патологією є вузловий зоб, який виявлено у 16 (43,2%) жінок, та дифузний зоб, що виявлено у 9 (24,3%) всіх обстежених, з достовірним переважанням у жінок 1-ї групи – 33,3% проти 15,8%. Лише в 2-й групі зустрічалася гіперплазія ШЦЗ – у 3 (15,8%) жінок та поєднана патологія – у 2 (10,5%) пацієнток. А у 2 (5,4%) пацієнток обох груп виявлені кістозні утворення, розміри яких стали показанням до пункційної біопсії (Центр ендокринної хірургії). Більшість – 30 (81,1%) жінок з тиреоїдною патологією були жителями ендемічних районів (Західна та Центральна Україна, Київська область). Отримані результати узгоджуються з даними літератури [31, 32], що підтверджують роль тиреоїдної дисфункції та йод-дефіциту в патогенезі ДДГЗ. Аналіз отриманих даних підтверджує висновки авторів [12, 32–34] про те, що захворювання ШЦЗ, які супроводжуються порушеннями її функції, спричиняють розлади МЦ і розвиток гормонозалежних пухлин. А, з іншого боку, можна припустити, що саме функціональні розлади репродуктивної системи з порушеннями гормонального гомеостазу статевих гормонів в свою чергу можуть стати одним з чинників розвитку або рецидиву патології ШЦЗ.

Таким чином, значна частота ендокринної патології ШЦЗ та ГЗ свідчать про:

- єдині патогенетичні механізми органів-мішеней;
- необхідність проведення скринінгових саномографічних обстежень для формування груп ризику та виявлення мамологічної та тиреоїдної патології у безплідних жінок;
- підбір лікувальних схем та визначення лікувальної тактики різноманітних форм безпліддя слід проводити при співставленні (необхідності) очікуваного результату терапії (гормонального, хірургічного лікування) та ступеня ризику (очікуваних) можливих ускладнень з боку ГЗ з урахуванням УЗД-верифікованої патології. Сонографія ГЗ та ШЦЗ є методом вибору при скринінговому обстеженні жінок з гінекологічною патологією в репродуктивному віці.

Розвиток сучасної клінічної медицини включає в себе розроблення та впровадження стратегії ризику тих чи інших

патологічних станів і нозологічних форм. Формування груп ризику підвищує ефективність діагностики та відкриває можливості для максимально раннього виявлення захворювань. Головна особливість та складність формування груп ризику щодо розвитку захворювань ГЗ – необхідність комплексного підходу до проблеми з урахуванням стану репродуктивної системи в цілому [5, 12, 17, 27].

У свою чергу, комплексний підхід до терапії гінекологічних захворювань і захворювань ГЗ підвищить ефективність лікування безпліддя, зменшить число рецидивів і випадків мамологічної патології.

ВИСНОВКИ

1. У жінок з лейоміомою матки (ЛМ) виявлена висока частота поєднаної патології: доброякісна дисплазія грудних залоз (ДДГЗ) виявлена у 65 (84,2%) жінок, а патологія щитоподібної залози (ШЦЗ) у 37 (48,0%).

2. Вираженість клінічних проявів ДДГЗ залежить від впливу найбільш значущих чинників ризику, які асоціюють із захворюваннями грудних залоз (ГЗ): пізній репродуктивний вік, кількість невдало закінчених вагітностей (аборт, викидень), захворювання статевих органів, вік менархе, характер менструального циклу, його порушення та тривалість менструації, термін безпліддя та період вигодовування, супутня соматична патологія, особливо захворювання печінки, ШЦЗ, часті стреси та обтяжена спадковість.

3. В алгоритм обстеження жінок з ЛМ повинен обов'язково входити активний клінічний сонографічний скринінг ГЗ та ШЦЗ, консультації ендокринолога та мамолога з наступним формуванням груп ризику розвитку мамологічної патології.

4. При всіх видах лікування жінок з ЛМ (хірургічне, консервативне) реабілітаційні заходи повинні включати в себе засоби лікування та профілактики тиреоїдної та мамологічної патології, з оглядом на реалізацію репродуктивних планів пацієнток.

5. Висока частота поєднання ЛМ та ДДГЗ у жінок з безпліддям свідчить про необхідність своєчасної діагностики та адекватної корекції даної патології як одного з чинників розвитку захворювань ГЗ та найбільш раннього застосування методів реабілітації репродуктивної функції, що сприятиме підвищенню ефективності лікування безпліддя та профілактиці маткової та мамологічної патології.

Состояние грудных желез у женщин с бесплодием и лейомиомой матки на фоне воспалительных заболеваний половых органов (активный скрининг, факторы риска) О.Д. Дубенко

В статье представлены результаты изучения клинико-анамнестических особенностей состояния грудных желез у женщин с бесплодием и лейомиомой матки на фоне воспалительных заболеваний половых органов на этапах реабилитации репродуктивной функции. Обоснована необходимость разработки и внедрения стратегии риска развития маммологической патологии у пациенток с бесплодием. Главная особенность и сложность формирования групп риска по развитию заболеваний грудных желез – необходимость комплексного подхода к проблеме с учетом состояния репродуктивной системы в целом. В свою очередь, комплексный подход к терапии гинекологических заболеваний и заболеваний грудных желез повысит эффективность лечения, уменьшит число рецидивов и случаев злокачественной патологии.

Ключевые слова: грудные железы, бесплодие, миома матки, воспалительные заболевания половых органов, скрининг, факторы риска.

Breast condition of women with infertility and uterine leiomyoma against the background of inflammatory genital diseases (screening, risk factor) O.D. Dubenko

The article presents the results of the study clinical and anamnestic features of breast condition for women with infertility and uterine leiomyoma against the background of inflammatory genital diseases while period of rehabilitation on reproductive function. The necessity of developing and implementing strategies for risk of mammary pathology in patients with infertility. The main feature and problem of formation the groups of risk developing breast diseases is necessity for a comprehensive approach to the problem in the light of the reproductive system as a whole system. An integrated approach to the treatment of gynecological diseases and breast diseases would increase the effectiveness of treatment, reduce the number of relapses and cases of malignant disease.

Key words: breast cancer, infertility, uterine leiomyoma, inflammatory diseases of genitals, screening, risk factors.

Сведения об авторе

Дубенко Ольга Дмитриевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 332-28-31. E-mail: dubenko.od@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Теория и практика гинекологической эндокринологии. [Под ред. З.М. Дубо-сарской]. – Днепрпетровск, «Лири ЛТД». – 2005. – С. 409.
2. Летягин В.П. Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению / Летягин В.П. Издат.: «Миклош», 2004. – С. 332.
3. Корнацька А.Г., Дубенко О.Д. Оптимизация комплексной современной терапии у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и доброкачественной дисплазией молочных желез. // Здоровье женщины – 2001 – № 1 (37). – С. 43–48.
4. Ильин А.Б. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез / Ильин А.Б., Цвелев Ю.В., Аболшен В.Г. – СПб., 2005. – С. 19–20.
5. Молочные железы и гинекологические болезни / Под редакцией В.Е. Радзинского. – М., 2010. – 304 с.
6. Зеленина Н.В. Нейроэндокринные нарушения менструального цикла/ Зеленина Н.В., Долгов Г.В., Ильина А.Б. // Акушерство и женские болезни. – 2002. – Вып. 1. – С. 87–94.
7. Иванова Т.М. Нарушение репродуктивного здоровья женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Т.М. Иванова. – М., 2001. – 23 с.
8. Ильин А.Б. Дисгормональные гиперплазии молочных желез у больных миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / А.Б. Ильин. – Москва, 1998. – 20 с.
9. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индиол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. – М.: Мирас. – 2005. – С. 72–76.
10. Пиддубный М.И. Сочетание миомы матки с дисгормональной патологией молочных желез: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / М.И. Пиддубный. – Москва, 1994. – 23 с.
11. Карагулян О.Р. Эффективность лечения фиброзно-кистозной болезни молочных желез и миомы матки при воздействии электромагнитных волн крайне высокой частоты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / О.Р. Карагулян. – М., 2010. – 18 с.
12. Косей Н.В. Лейомиома матки (клиника, патогенез, диагностика та лікування): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Н.В. Косей. – К., 2009. – 42 с.
13. Сочетание патологии молочных желез с гинекологической патологией у женщин репродуктивного возраста: материалы конференции [«Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женщин»] (Беларусь, 2008 г.) Григорьева Е.Е., Абдумов О.Б., Моисеенко В.К., Ковалева Е.Г. – Беларусь, 2008. – С. 5–7.
14. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. – К.: Заповіт. – 2003. – С. 303.
15. Ильин А.Б. Этиология и лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез/ Ильин А.Б., Бескровный С.В., Малахова Е.В. // Матер. Первой междунар. онкологической конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». – С.-Петербург. – 2004. – С. 73–77.
16. Дж. Шенкер. Лікування безплідності і рак молочної залози/ Дж. Шенкер, Л. Бжезинский //Проблеми репродукції, № 1. – 1998. – С. 57–60.
17. Бурдина Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез/ Бурдина Л.М. //Терапевтический архив. – 1998. – № 10. – С. 37–11.
18. Харченко В.П. Клиническая маммология /Харченко В.П., Рожкова Н.И. (Тематический сборник). – 2005. – С. 28.
19. Огнерубов Н.А. Мастопатия / Огнерубов Н.А. – Воронеж, 2001. – 245 с.
20. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа / Сметник В.П. Гинекология. – 2000, 2 (5). – 133–136 с.
21. Russo J.J. In the progress in the management of the menopause / Russo J.J., Russo I.H. BG Wren (td-). – Parthenon Publist, 1996. – 184–193 p.
22. Чистяков С.С. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез – взгляд онколога // Чистяков С.С. Клинические лекции по материалам школы «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез». – М., 2008. – С. 54–72.
23. Merethe Kumble. 3 rd European Breast Cancer Conferenc. Barcelona 22.03.2002.
24. Татарчук Т.Ф. Дисгормональные заболевания молочных желез в практике гинеколога эндокринолога // Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Рось Н.В. Эндокринная гинекология/ Клинические очерки. – К., 2003.
25. Чумаченко П.А., Шлыков И.П. Молочная железа: морфометрический анализ / П.А. Чумаченко, И.П. Шлыков. – Воронеж: Изд-во Ворон. университета, 2004. – С. 160.
26. Основи репродуктивної медицини. Практичне керівництво / Под ред. член-корр. НАНМ України В.К. Чайки. – Донець: ЧП «Лавис». – 2011. – 896 с.
27. Корнацька А.Г. Фітоселективна терапія у жінок з безплідністю та доброякісними захворюваннями молочних залоз на етапах реабілітації репродуктивної функції // Корнацька А.Г., Дубенко О.Д. Здоровье женщины, № 6 (72). – 2012. – С. 76–78.
28. Алибахшова Ф.К. Возможность ультразвукового исследования в оценке состояния молочных желез у женщин с бесплодием при индукции суперовуляции в программе ЭКО / Алибахшова Ф.К., Кузьмина С.В., Лопатина Т.В.// Материалы конференции «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 317–318.
29. Сметник В.П. Рентгенологическая плотность молочных желез на фоне длительного использования различных режимов заместительной гормональной терапии в постменопаузе / Сметник В.П., Новикова О.В., Леонова Н.Ю. // Рос. Онкол. Журн. – 2003. – № 2. – С. 26–32.
30. Асеев А.В. Использование УЗИ при патологии молочных желез у детей и подростков на амбулаторном этапе лечения / Асеев А.В., Серяков В.Н., Козлова С.В. // Материалы 4 съезда РАСУДМ. – 2006. – С. 260.
31. Ткачева И.А. Состояние щитовидной железы у больных мастопатиями и злокачественными новообразованиями молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / И.А. Ткачева. – М., 1997. – С. 23.
32. Базисная и клиническая эндокринология. Дэвид Гарднер, Долорес Шобек: перевод с англ. / Под редакцией член-корр. РАМН проф. Г.А. Мельниченко. – М.: «БИНОМ», 2011. – 695 с.
33. Титенко Т.М. Функциональное состояние тиреоидной и репродуктивной системы при миоме матки /Репродуктивное здоровье женщины. – № 4 (38). – 2008. – С. 189–190.
34. Поликарпов А.Ф. Влияние щитовидной железы на развитие мастопатии.// Поликарпов А.Ф. / Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии. – М., 2003. – 267–268 с.
35. Ласачко С.А., Трегубенко А.А., Квашенко В.П., Железная А.А. Оптимизация подходов к диагностике и лечению мастодинии у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией щитовидной железы /Сборник трудов Крымского гос. мед. университета. – 2008, том 144, ч. III. – С. 168–171.
36. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». – К., 2004. – С. 160–169.
37. Сидорова И.С. Состояние молочных желез у больных миомой матки в постменопаузе / И.С. Сидорова, М.И. Пиддубный, С.Л. Леваков [и др.] //Вестник российской ассоциации акушеров и гинекологов. – 1999. – № 1. – С. 92–95.
38. Чистяков С.С. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез – взгляд онколога// Чистяков С.С. Клинические лекции по материалам школы «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез». – М., 2008. – С. 54–72.
39. Yasasever V. Diagnostic value of the tumor markers in breast cancer /Yasasever V., Karaloglu D., Erturk N. – Eur. J. Gynecol Oncol. – 1994, 15 (1). – 33–36 p.
40. Карданова М.Х. Влияние гистерэктомии и заместительной гормональной терапии на состояние молочных желез у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / М.Х. Карданова. – М., 2007. – 17 с.
41. Кулирование мастодинии при гормональном лечении пациенток с миомой матки / А.Л. Тихомиров, А.А. Леденкова // Русский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. – 2014. – № 19.
42. Мезин В.Я. Сочетанные предопухолевые состояния молочных желез, эндометрия и их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / В.Я. Мезин. – Рязань, 1997. – 21 с.
43. Черкасов Е.Ю. Оптимизация диагностики дисгормональных дисплазий молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е.Ю. Черкасов. – М., 2006. – 23 с.
44. Лечение дисгормональных заболеваний молочных желез с позиции эндокринной гинекологии / Чайка В.К., Сергиенко М.Ю., Желтоноженко Л.В. // Российский вестник акушеров-гинекологов. – 2009. – № 1. – С. 71–75.
45. Кулаков В.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике злокачественных молочных желез / Кулаков В.И., Панов В.О., Волобуев А.И. //Акушерство и гинекология. – 2007. – № 2. – С. 55–58.
46. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщин // Междунар. эндокрин. Журнал. – № 3 (5). – С. 2–9.
47. Хасанов Р.Ш., Гилязудинов И.А. Мастопатия /Хасанов Р.Ш., Гилязудинов И.А. /Казань, ЗАО Новое издание. – 2006. – 234 с.
48. Чистяков С.С. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез – взгляд онколога // Чистяков С.С. Клинические лекции по материалам школы «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез». – М., 2008. – С. 54–72.
49. Черевко М.А. Возможности диагностики рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной мастопатии /Черевко М.А., Слонимская Е.М. и др. // Маммология. – 1998. – № 4. – С. 40–43.

Статья поступила в редакцию 28.01.2015