

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Проф. В. И. СТАРИКОВ

PECULIARITIES OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF DYSHORMONAL HYPERPLASIA AND BREAST CANCER

V. I. STARIKOV

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

Представлены основные концепции развития дисгормональной гиперплазии молочных желез и вероятность ее трансформации в рак. Рассмотрены вопросы диагностики и лечения диффузных и узловых форм дисгормональной гиперплазии молочных желез. Показана эффективность симптоматического лечения препаратом прогестин-КР.

Ключевые слова: молочная железа, дисгормональная гиперплазия, рак, лечение.

Main concepts of breast dyshormonal hyperplasia and probability of its transformation to cancer are featured. The questions of diagnosis and treatment of diffuse and nodular forms of dyshormonal breast hyperplasia are discussed. The efficacy of symptomatic treatment with progestin-KR is shown.

Key words: breast, dyshormonal hyperplasia, cancer, treatment.

Проблема заболеваний молочных желез является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Дисгормональные заболевания молочных желез вне периода лактации и беременности — наиболее распространенная патология репродуктивных органов женщины. Частота их составляет 30–45%, а в популяции гинекологических заболеваний — 50–60%. Проблемой патологии молочной железы занимаются в основном хирурги, преимущественно онкологического профиля. Заболевания молочной железы в большинстве своем ограничиваются тремя группами нозологии: предраковые заболевания, рак молочной железы и различные формы маститов. При этом наиболее высокую группу риска патологии молочных желез составляют женщины с гиперпластическими заболеваниями половых органов [1].

С целью рационального выбора путей индивидуального лечения и оценки с позиции риска развития рака молочной железы В. И. Тарутинов и соавт. [2] предлагают выделять дисгормональные гиперплазии (ДГ) молочной железы следующих видов:

- масталгия (мастодиния);
- фиброзная форма;
- фиброзно-кистозная форма;
- аденозная форма;
- фиброзно-аденоматозная форма;
- тиреоидная форма;
- инволютивно-фиброматозная форма;
- мастопатия с галактореей;
- смешанные диффузные формы;

- узловато-локальная форма: узловые фиброаденоматозы;
- интрадуктальные папилломы, фиброаденомы, большие кисты (более 1 см).

Понятие дисгормональная гиперплазия молочных желез является собирательным. Существует более 60 различных названий этой болезни. Среди них: болезнь Купера, болезнь Реклю, болезнь Шиммельбуша, аденофиброма и целый ряд других названий. Впервые кистозная форма мастопатии была описана Бельто в 1838 г. как хронический кистозный мастит под названием *induration en masse*. В 1840 г. Броди описал причины этой болезни и назвал ее серокистозной опухолью молочной железы. Шиммельбуш в 1892 г. предложил термин «кистозная аденома».

Причины дисгормональных расстройств могут быть следующими:

отсутствие беременности и родов, поздняя первая беременность, искусственное прерывание беременности, отсутствие или кратковременный период грудного вскармливания, гинекологические заболевания, сексуальные расстройства, эндокринные нарушения (дисфункция щитовидной железы), наследственная предрасположенность, патологические процессы в печени и желчных путях, беременность и роды, стрессовые ситуации [3]. Часто фиброзно-кистозная мастопатия развивается в период менархе или менопаузы. В подростковом периоде и у молодых женщин наиболее часто выявляется диффузный тип мастопатии с незначительными клиническими про-

явлениями, характеризующимися умеренной болезненностью в верхненаружном квадранте молочной железы. В 30–40-летнем возрасте чаще всего выявляются множественные мелкие кисты с преобладанием железистого компонента; болевой синдром обычно выражен значительно. Единичные большие кисты наиболее характерны для больных в возрасте 35 лет и старше.

Было установлено, что при кормлении детей в течение короткого срока (до 6 мес) дисгормональные процессы развились у 71,9% женщин, при пролонгированной до 1 года лактационной функции — у 23,6%, при более продолжительных сроках кормления гиперплазия развилась лишь у 12,1% женщин. Эпидемиологические исследования указывают на то, что риск заболевания раком молочной железы и фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) увеличивается в 3,4 раза у женщин, в анамнезе которых отмечено три (и более) искусственных аборта, по сравнению с женщинами, не имевшими абортов [4]. Особенно велик риск заболевания, по данным этого автора, при самопроизвольных абортах. Подчеркивается, что риск заболевания ФКМ у перенесших самопроизвольные аборты в 7,2 раза выше, чем у не имевших абортов [3, 5].

Привлекают внимание работы, в которых изучено и доказано неблагоприятное воздействие на молочную железу патологических состояний женских половых органов, которые влияют на равновесие половых гормонов. Это хронические, часто рецидивирующие воспалительные заболевания (аднексит, эндометрит, кольпит), опухоли матки (лейомиома), нарушение менструально-овуляторного цикла (хроническая ановуляция, лютеиновая недостаточность, синдром преждевременной лютеинизации фолликула). Последние встречаются как у андрогенизированных женщин (поликистоз яичников, аденогенитальный синдром), так и при генитальном инфантилизме различного генеза [6].

Поскольку ДГ возникает в возрасте 20–45 лет, то есть в период наиболее активной функции половых желез, некоторые авторы связывают ее с заболеваниями гениталий. По данным, представленным в работе [7], у 93,7% больных ФКМ выявлены гинекологические заболевания. У больных миомой матки в возрасте 30–45 лет дисгормональная гиперплазия молочных желез установлена в 80,6% случаев, сочетание эндометриоза и миомы матки с доброкачественными заболеваниями молочных желез — у 87,4 и 86% больных соответственно. Этиология и патогенез мастопатии до сих пор окончательно не установлены, хотя со времени описания данного симптомокомплекса прошло более ста лет.

Основную роль в возникновении предопухолевых заболеваний и рака молочной железы отводят гормональным расстройствам в организме женщины. Известно, что развитие молочных желез, регулярные циклические изменения в них

в половозрелом возрасте, а также изменения их функции в период беременности и лактации происходят под влиянием целого комплекса гормонов: гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамуса, гонадотропинов — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ), пролактина, хорионического гонадотропина, тиреотропного гормона, андрогенов, кортикостероидов, инсулина, эстрогенов и прогестерона. Любые нарушения баланса гормонов сопровождаются диспластическими изменениями ткани молочных желез.

Щитовидная железа — важнейшее звено нейроэндокринной системы, оказывающее существенное влияние на репродуктивную функцию. Функция половой и тиреоидной систем регулируется тропными гормонами передней доли гипофиза, которые, в свою очередь, находятся под контролем таламогипоталамо-корковой синхронизирующей системы. Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) гипоталамуса является стимулятором секреции не только тиреотропного гормона (ТТГ), но и пролактина гипофиза.

Установлено, что недостаток гормона щитовидной железы снижает чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза. Кроме того, показано, что дефицит тиреоидных гормонов влияет на метаболизм эстрогенов, нарушая процесс перехода эстрадиола в эстрон. Нарушение периферического метаболизма эстрогенов приводит к нарушению секреции гонадотропинов; гипофункция щитовидной железы ведет к повышению секреции тиреолиберина, что сопровождается повышенным выделением не только ТТГ, но и пролактина. Йод стимулирует через щитовидную железу продукцию ЛГ. Повышенный уровень ЛГ должен обусловить лютеинизацию фолликулярных кист и исчезновение мастопатии. Изучение ДГ при некоторых эндокринных заболеваниях показало, что при тиреотоксикозе изменения в молочной железе протекают с преобладанием атрофических процессов, наблюдается общая картина преждевременных регрессивных изменений в молочных железах [8].

Установлено, что ДГ отмечается в 3 раза чаще у женщин с зобом. При изучении сочетанной дисгормональной патологии молочных желез и щитовидной железы было отмечено, что в морфологической структуре заболеваний при доброкачественном поражении преобладают в молочной железе — ФКМ и зоб — в щитовидной железе.

Одним из возможных патогенетических механизмов ДГ является влияние глюкокортикоидов. Сообщается, что гормоны коры надпочечников участвуют в регуляции роста и функции молочной железы, однако вопрос о роли кортикостероидов изучен недостаточно. При непролиферативных формах отмечен высокий уровень 17-кетогенных стероидов, особенно в период предпологаемой овуляции. У пациенток с пролиферативными формами ДГ наблюдается монотонное выделение глюко-

кортикоидов на протяжении всего менструального цикла без физиологического подъема их уровня в овуляторную фазу, когда повышается уровень эстрогенов. При изучении особенностей метаболизма стероидных гормонов коры надпочечников было установлено, что благодаря продукции всех видов стероидных гормонов кора надпочечников участвует в поддержании стероидного равновесия — основы противоопухолевой самозащиты.

Данные экспериментальных исследований показали, что как эстрогены в сочетании с гонадотропинами, так и прогестерон вызывают в молочной железе выраженную гиперплазию клеточных элементов. Однако характер гиперплазии, обусловленной действием различных половых стероидных гормонов, неодинаков. Гиперплазия, возникающая под влиянием эстрогенов и ФГС, затрагивает, прежде всего, молочные ходы и характеризуется присоединяющимися секреторными процессами, тогда как при гиперплазии, вызванной воздействием прогестерона, отмечается пролиферация и дифференциация преимущественно альвеолярного (железистого) аппарата, что может сопровождаться увеличением размеров и, возможно, количества долек паренхимы.

В связи с этим важную роль в обеспечении функционирования молочных желез играет соотношение концентрации эстрадиола и прогестерона в тканях молочной железы, так как прогестерон противодействует увеличению проницаемости капилляров, обусловленной эстрогенами, и уменьшает циклический отек соединительнотканной стромы молочной железы. В пределах эпителия протоков прогестерон предотвращает пролиферацию и обеспечивает дифференцировку на дольки и альвеолы. Он повышает активность 17-ОН-дегидрогеназы, которая инактивирует эстрадиол [7]. Эстрадиол усиливает митотическую активность эпителиальных клеток молочных протоков, прогестерон ее уменьшает. Этот эффект отчетливо продемонстрирован в условиях *in vitro* [9]. Возрастание концентрации эстрадиола сопровождается увеличением митотической активности и пролиферации эпителия в ткани молочной железы *in vitro*, а добавление прогестерона в концентрации, близкой к физиологической, приводит к уменьшению, а затем нивелирует эффект эстрадиола. Концентрация прогестерона в тканях молочной железы в 2–10 раз выше, чем в плазме крови [10].

Гормональный дисбаланс в тканях молочной железы в сторону дефицита прогестерона сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а пролиферация протокового эпителия приводит к образованию кист.

В начальной стадии диффузной ДГ в одной или двух молочных железах, чаще в периферических отделах, наблюдаются болезненность, набухание, незначительная диффузная плотность, зернистость ткани железы при пальпации. Эти изменения возникают в возрасте 25–35 лет, наиболее выражены в предменструальный период

и почти полностью исчезают после менструации. Эту форму заболевания называют масталгией, мастодинией или просто мастопатией.

При продолжительной мастопатии менее заметна связь между появлением боли и менструальным циклом. Болевые ощущения становятся слабее. Неравномерно выражена грубая дольчатость ткани или более четко отделены уплотнения в одной или обеих молочных железах. На фоне этих изменений нередко появляются малые или большие кисты, часто есть выделения из сосков типа молозива, серозные, бурые, вязкие зеленоватые. Эта форма мастопатии более характерна для 35–45-летних женщин.

При узловой форме ДГ в ткани молочной железы выявляются постоянные, четко ограниченные очаги уплотнения как результат продолжительных изменений, характерных для диффузной мастопатии. У больных, страдающих узловой формой ДГ, выявляются выраженные пролиферативные изменения ткани молочной железы, что в некоторых случаях угрожает развитием злокачественных опухолей.

Появление кровянистых или значительных серозных выделений из соска объясняется возникновением в больших протоках молочной железы сосочковых или солидных разрастаний пролиферирующего эпителия. Подобные разрастания встречаются и внутри кист. Внутрипротоковые и внутрикистозные папилломы могут пальпироваться в параареолярной зоне или вблизи от нее в виде локальных уплотнений. При надавливании на них из соска появляются выделения, кровянистые или другого вида.

Проявлением различных функциональных и органических заболеваний молочных желез является масталгия, которая представляет собой субъективные болевые ощущения различной интенсивности в молочных железах. Этот симптом наблюдается при циклической масталгии, мастопатии, масталгии, связанной с приемом оральных контрацептивов, беременностью, в пубертатном и пременопаузальном периодах. Масталгия может быть проявлением злокачественной опухоли молочной железы.

Циклическая масталгия — патологическое состояние, проявляющееся нагрубанием и болезненностью молочных желез в предменструальный период, в течение 1–7 дней, носит функциональный характер. Неприятные ощущения в молочных железах перед менструацией встречаются практически у всех женщин, но интенсивность болей незначительна, не приносит существенного дискомфорта. Патологическими являются выраженные болевые ощущения, имеющие большую продолжительность, снижающие качество жизни. Истинная масталгия, как правило, билатеральна, более выражена в местах наибольшего скопления соединительной ткани, в верхненаружных квадрантах и аксиллярной области. Боли имеют тянущий, распирающий характер.

Диагностика ДГ молочных желез является достаточно сложной и многоступенчатой и включает как физикальные, так и инструментальные методы исследования. К физикальным методам относится осмотр и пальпация молочных желез, к инструментальным — УЗИ молочных желез, маммография, а в отдельных случаях КТ и МРТ.

Исследование молочных желез у женщин репродуктивного возраста необходимо проводить в первой фазе менструального цикла (2–3-й день после окончания менструации), так как во второй фазе из-за нагрубания желез велика вероятность диагностических ошибок.

При осмотре молочных желез оценивают их внешний вид, обращая внимание на все проявления асимметричности (контуров, окраски кожи, положения сосков). Затем осмотр повторяется при поднятых руках пациентки. После осмотра производится пальпация молочных желез пациентки сначала в положении стоя, а затем лежа на спине. Одновременно пальпируются подмышечные, подключичные и надключичные лимфатические узлы. При обнаружении каких-либо изменений в молочных железах производятся маммография и ультразвуковое исследование.

Ультразвуковое исследование молочных желез приобретает все большее распространение. Этот метод безвреден, что позволяет при необходимости многократно повторять исследования. Когда речь идет об исследовании плотных молочных желез у молодых женщин, а также о выявлении кист, в том числе и мелких (до 2–3 мм в диаметре), этот метод без дополнительных вмешательств дает возможность в 90% случаев точно установить диагноз. Метод маммографии позволяет диагностировать непальпируемые опухоли, а также петрификаты, косвенно указывающие на наличие злокачественной опухоли. Маммограммы можно длительно сохранять и использовать как базовые при появлении новых изменений в молочных железах [11].

Для морфологической диагностики применяется пункционная и инцизионная биопсия. Все узловые формы ДГ подлежат пункционной биопсии, при отсутствии злокачественной трансформации и наличии клинических данных за опухолевый процесс показана секторальная резекция с гистологическим экспресс-исследованием препарата.

До настоящего времени вопрос об узловых формах ДГ как о предраке является предметом дискуссий. Риск перехода этого заболевания в рак, по данным различных авторов, варьирует от 1,2 до 18% [5, 11]. При пролиферативных формах ДГ рак молочной железы развивается в 7–14 раз чаще, а при локализованных формах с явлениями пролиферации — в 25–30 раз чаще, чем при других патологических состояниях молочной железы. В то же время ряд авторов показал, что нет эпидемиологических доказательств связи между доброкачественными заболеваниями молочной железы и раком [12]. Так, Spratt et al. [13], обследовав

10 000 женщин с фибронокистозной ДГ в рамках программы, которая называлась «Breast Cancer Detection and demonstration», не нашли связи между этой болезнью и раком молочной железы.

Однако к вопросу о возможной трансформации ДГ в рак молочной железы следует подходить дифференцированно, с учетом степени пролиферации клеток. Так, ДГ с явлениями атипичической пролиферации клеток увеличивает риск развития рака в 5,3 раза, а мастопатия с явлениями гиперплазии риска злокачественной трансформации практически не имеет [1]. Клиническая картина ДГ почти при всех типах поражения однообразна и укладывается в три группы симптомов: боль, болезненность при пальпации и наличие узлов в железе.

При диффузных формах ДГ интенсивность болевого синдрома со временем прогрессивно возрастает, начинаясь с незначительного дискомфорта в молочных железах перед менструацией (заканчивающегося с ее приходом), до длительных интенсивных болей, распространяющихся на плечо, подмышечную впадину, лопатку. В ряде случаев болезненность молочных желез достигает таких пределов, что у пациентки нарушается сон, появляются мысли о развитии у нее злокачественного заболевания, что приводит к социальной дезадаптации.

Для лечения ДГ, ассоциированной с масталгией применяются различные группы препаратов: анальгетики, бромкриптин, гомеопатические препараты, витамины, йодид калия, фитопрепараты, даназол, тамоксифен, а также натуральный прогестерон для трансдермального применения.

Эффективность вышеперечисленных средств разная, в большинстве случаев их терапевтический эффект проявляется косвенным путем. Наиболее патогенетически обоснованным средством лечения масталгии является прогестерон.

При трансдермальном применении прогестерона наблюдается ингибирование пролиферативных процессов в ткани молочной железы. Возможно, подобный эффект достигается тем, что при таком способе введения гормона локально в ткани достигается максимальная концентрация прогестерона. Подобная гиперпрогестеронная среда приводит, как описано выше, к активации паракринных факторов, которые вследствие избытка стимулирующего воздействия прогестерона обеспечивают ингибирующее воздействие на пролиферацию, а также нивелируют процессы, обусловленные его недостаточностью [14].

Клинические исследования трансдермального пути введения прогестерона показали высокую эффективность препарата. Во-первых, при кожном применении препарата его абсорбция составляет только 10% от дозы, при этом прогестерон практически не попадает в системный кровоток, то есть ограничивается местным действием, причем концентрация прогестерона в молочной железе в 10 раз превышает таковую в плазме. Кроме того,

значительная часть абсорбированного гормона достигает системного кровотока не в виде активного прогестерона, а в виде метаболита, инактивирующегося непосредственно в ткани молочной железы [14, 15].

Нами проведена клиническая оценка применения препарата прожестин-КР у 67 больных ДГ.

Препарат представляет собой 1% гель для наружного применения. Одна доза аппликатора (2,5 г геля) 1 раз в сутки наносилась на поверхность каждой молочной железы и втиралась до полного впитывания. Нанесение геля осуществлялось после мытья, на сухую кожу. Применялось независимо от дней менструального цикла. Продолжительность курса лечения составляла не менее трех месяцев.

При нанесении на кожу всасывается около 10% от применяемой дозы. В системный кровоток препарат не поступает, метаболизируется в коже и тканях молочной железы. При лечении ДГ, проявлявшейся в выраженной масталгии, у 79% больных в течение трех месяцев отмечено значительное снижение болевого синдрома. Отмечалось также улучшение пальпаторной картины у 32% больных с диффузной формой мастопатии.

Анализ переносимости, побочных эффектов и результатов лабораторных исследований свидетельствует о безопасности применения препарата прожестин-КР, гель 1%.

В литературе есть указания по применению 0,25% раствора калия йодида: по одной чайной ложке 2 раза в день на протяжении 4–6 мес. Эффект препарата связан с подавлением фолликулостимулирующей функции яичников.

В генезе развития дисгормональных процессов в молочной железе важную роль играет гиперпролактинемия. Для коррекции проявлений гиперпролактинемии используются бромкриптин или парлодел, действие которых направлено на подавление секреции гормона [11]. В начале лечения назначаются и адаптационные дозы (первые 4 дня по 0,5 табл. 1 раз в день, затем доза увеличивается до 1 табл. 2 раза в день). Длительность лечения — 3–4 мес.

Широко используются витамины: А с активностью 100 000 МЕ в одном мл — по 10 капель 2 раза в день 2–3 мес; «Аевит» — 1 капсула в день (способствует превращению неактивных соединений андрогенов и гестогенов в активные, снижает реакцию молочной железы на эстрадиол), курс повторяется через 3 мес; витамин Е внутрь по 100 МЕ в сутки в течение 2 мес (регулирует синтез белков и пролиферацию клеток); витамин В6 — по 0,005 г 2 раза в день в течение 30 дней (нормализует обмен веществ и по некоторым данным снижает уровень пролактина); витамин С — по 0,3 мг 2 раза в день после еды в течение 20 дней.

В настоящее время, как уже отмечалось, нет единой точки зрения в отношении того, является ли узловая локальная форма ДГ предраком в раз-

витии рака молочной железы. Однако, учитывая общность некоторых этиологических факторов этих заболеваний, необходимо рассматривать больных очаговой ДГ с выраженной пролиферацией и дисплазией клеток молочных протоков и долек железы как группу повышенного риска.

Тактика лечения доброкачественной узловой патологии при ДГ и по сей день является острой проблемой, относящейся не только и не столько к научным дискуссиям, сколько к практическому здравоохранению. Вероятность злокачественности отдельных узлов при ДГ невысока. Тем не менее, поскольку возможность рака все же существует, некоторые клиницисты, особенно хирурги, рекомендуют удалять все узлы без исключения. Другие же, особенно онкохирурги, придерживаются более консервативного подхода, стремясь избежать ненужных операций. Учитывая то, что ДГ молочных желез редко предшествует раку, необходим строгий отбор пациентов для хирургического лечения. В то же время оперативные вмешательства при ДГ несут неоправданный риск осложнений и не предотвращают дальнейшее злоообразование в молочных железах [12].

Значительный прогресс в области ультразвукового и цитологического исследований, отмеченный в последнее десятилетие, дает возможность качественно улучшить действующий клинический алгоритм лечения и наблюдения больных с узловой формой ДГ. Современные диагностические возможности этих методов достаточно велики, чтобы в большинстве случаев правильно установить диагноз, так как суммарный потенциал эхографии и пункционной биопсии превышает 99%.

Поскольку стратегия лечения больных с узловой ДГ молочной железы главным образом основывается на результатах аспирационной пункционной биопсии, целесообразно определить клиническую тактику при всех вариантах цитологических диагнозов.

Показаниями к хирургическому лечению больных с узловой патологией молочных желез являются цитологический рак, подозрение на рак, фиброаденома, ДГ молочной железы с выраженной пролиферацией, а также узел молочной железы, имеющий, по данным УЗИ или маммографии, признаки злокачественного роста и обызвествления.

К сожалению, приходится констатировать, что большинство оперативных вмешательств при узловых формах ДГ проводится вовсе не по указанным выше показаниям. Имеются клиники, где до настоящего времени больных с узловой патологией молочных желез оперируют без предварительной аспирационной пункционной биопсии. Это, как правило, хирургические отделения общелечебной сети. Такой неквалифицированный подход к лечению патологии молочной железы наносит большой вред здоровью женщин.

Таким образом, приведенные данные позволяют утверждать, что клиническую роль в диагно-

стике узловых форм ДГ молочных желез должны играть УЗИ, маммография в совокупности с аспирационной пункционной биопсией; отсутствие полного представления о патогенезе ДГ молочных желез дает основание проводить преимущественно паллиативную терапию, направленную на снятие отдельных симптомов; в качестве препарата локального воздействия при масталгии рекоменду-

ется прожестин-КР; хирургические вмешательства при узловой патологии молочных желез должны выполняться по строгим показаниям и только в специализированных онкологических учреждениях, располагающих диагностическим оборудованием и высококвалифицированными врачами, патоморфологами и возможностью проведения экспресс-диагностики.

Литература

1. Сенютович Р. В., Тащук В. І., Станкевич В. В. Скрінінг раку молочної залози.— Чернівці: Рута, 1999.— 202 с.
2. Тарутінов В. І., Гось Н. В., Досенко І. В. та ін. Дисгормональні гіперплазії молочних залоз (мастопатії), комплексна терапія з використанням системної ензимотерапії: Методичні рекомендації.— Київ.— 2001.— 20 с.
3. Сидоренко Л. Н. Мастопатия: психосоматические аспекты. Изд. 2-е, перераб. и доп.— Л.: Медицина, 1991.— 264 с.
4. Зотов А. С., Белик Е. О. Мастопатии и рак молочной железы: Краткое руководство.— Киев, 2003.— 82 с.
5. Цвелев Ю. В., Ильин А. Б. Патология молочных желез в гинекологической практике // Журн. акуш. и женск. бол.— 1999.— № 1.— С. 63–71.
6. Габунія М. С., Братак А. В., Олімпієва С. П. Факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы на фоне гинекологических заболеваний // Маммол.— 1998.— № 2.— С. 21–26.
7. Ильин А. Б. Дисгормональные гиперплазии молочных желез у больных миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1998.— 20 с.
8. Бухман А. И. Характеристика состояния молочных желез у эндокринных больных до и после лечения // Маммол.— 1995.— № 4.— С. 17–21.
9. Щепотин И. Б., Зотов А. С., Костюченко Е. А. Прогестин, его антагонисты и неопластический процесс в молочной железе // Новообразования.— 2007.— № 1.— С. 7–16.
10. Бубликов И. Д., Куликов Е. П., Варенов Б. М. Гормональный статус у больных мастопатией // Вопр. онкол.— 2000.— Т. 46, № 2.— С. 172–174.
11. Zondon S. J., Connolly J. Z., Schift S. J. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer // JAMA.— 1992.— Vol. 267.— P. 941–944.
12. Нейштадт Э. О. Что такое фиброаденоматоз? // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Матер. первой междунар. конф.— СПб., 2004.— С. 80.
13. Association of types of chronic cystic mastopathy, xeromammographic patherns and cancer / J. S. Spatt, J. G. Kuhns, J. B. Buchanan et al. // Cancer.— 1985.— Vol. 55, № 2.— P. 1372–1375.
14. Ильин А. Б., Бескровный С. В., Малахова В. Г. Эндокринотерапия в лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Матер. первой междунар. конф.— СПб., 2004.— С. 73–74.
15. Fadyen I. J., Raab G. M., Macintyre C. C. A. Progesterone cream for cyclic breast pain // Br. Med. J.— 1989.— Vol. 298.— 931 p.

Поступила 01.10.2007