Проблемы репродукции
2024, Т. 30, №3, с. 33-42
https://doi.org/10.17116/repro20243003133

Russian Journal of Human Reproduction
2024, vol. 30, no.3, pp. 33-42
https://doi.org/10.17116/repro20243003133

Доброкачественные заболевания молочной железы в фокусе пролиферативной патологии репродуктивной системы

© Л.В. АДАМЯН[1, 2], А.Э. ПРОТАСОВА[3, 4], А.А. СТЕПАНЯН[5], А.В. АЛЯСОВА[1]

[1]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;
[5]Академия женского здоровья и эндоскопической хирургии, Атланта, США

РЕЗЮМЕ

Молочная железа — парный орган репродуктивной системы, относящийся к типу апокринных желез кожи. Основная функция молочной железы — синтез и секреция молока. Строение и функция молочных желез существенно меняются на разных этапах менструального цикла, беременности и лактации. В структуре заболеваний молочной железы выделяют доброкачественные, составляющие 95—97% и представляющие гетерогенную группу патологии и злокачественные новообразования, на долю которых приходится 3—5%. Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) — группа заболеваний, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений в ткани железы с нарушением соотношений эпителиального и соединительно-тканного компонентов. У пациенток с ДДМЖ часто выявляются гинекологические заболевания (нарушение менструального цикла, лейомиома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза). Женщины с данной патологией должны составлять особую группу для диспансерного наблюдения у врача-акушера-гинеколога, а их обследование и лечение необходимо направить на снижение пролиферативных процессов, профилактику прогрессирования и рецидивирования заболеваний молочной железы и женских половых органов. Каждая пациентка, обратившаяся к гинекологу с патологией молочных желез, должна быть полноценно обследована с целью исключения гинекологических заболеваний. Основными принципами профилактики доброкачественной дисплазии молочных желез в практике акушера-гинеколога должны стать как можно более раннее выявление, этиопатогенетическое лечение, профилактика абортов, правильное ведение беременности, родов и послеродового периода и, безусловно, рациональная индивидуализированная контрацепция.

Ключевые слова: *доброкачественная гиперплазия молочных желез, миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Адамян Л.В. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512
Протасова А.Э. — https://orcid.org/0000-0001-7930-8048
Степанян А.А. — e-mail: astep@migsurgery.com
Алясова А.В. — https://orcid.org/0000-0003-2621-0359
Автор, ответственный за переписку: Адамян Л.В. — e-mail: adamyanleila@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Адамян Л.В., Протасова А.Э., Степанян А.А., Алясова А.В. Доброкачественные заболевания молочной железы в фокусе пролиферативной патологии репродуктивной системы. *Проблемы репродукции.* 2024;30(2):33–42.
https://doi.org/10.17116/repro20243002133

Benign breast diseases in the focus of proliferative pathology of the reproductive system

© L.V. ADAMYAN[1, 2], A.E. PROTASOVA[3, 4], A.A. STEPANIAN[5], A.V. ALYASOVA[1]

[1]Russian University of Medicine, Moscow, Russia;
[2]National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia;
[3]National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, St. Petersburg, Russia;
[4]Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;
[5]Academy of Women's Health and Endoscopic Surgery, Atlanta, USA

ABSTRACT

The mammary gland is a paired organ of the reproductive system, belonging to the type of apocrine glands of the skin. The main function of the mammary gland is the synthesis and secretion of milk. The structure and function of the mammary glands change significantly at different stages of the menstrual cycle, pregnancy and lactation. In the structure of mammary gland diseases there are benign, accounting for 95—97% and representing a heterogeneous group of pathologies and malignant neoplasms, which account for 3—5%. Benign mammary dysplasia (BMD) is a group of diseases characterised by a wide range of proliferative and regressive changes in the gland tissue with disordered ratios of epithelial and connective tissue components. Patients diagnosed with AMD often have gynaecological diseases (menstrual disorders, uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia, endometriosis, STD). Such women should

form a special group of dispensary observation by a gynaecologist, and their examination and treatment should be aimed at reducing proliferative processes, prevention of progression and recurrence of diseases of the breast and female genital organs. Any patient who comes to a gynaecologist with breast pathology should be fully examined in order to exclude gynaecological diseases. The main principles of prevention of benign breast dysplasia in the practice of obstetrician-gynaecologist should be the earliest possible detection, etiopathogenetic treatment, prevention of abortion, proper management of pregnancy, childbirth and postpartum period and, of course, rational individualised contraception.

Keywords: *benign breast hyperplasia, uterine myoma, endometriosis, endometrial hyperplasia.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Adamyan L.V. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512
Protasov A.E. — https://orcid.org/0000-0001-7930-8048
Stepanyan A.A. — e-mail: astep@migsurgery.com
Alasova A.V. — https://orcid.org/0000-0003-2621-0359
Corresponding author: Adamyan L.V. — e-mail: adamyanleila@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Adamyan LV, Protasova AE, Stepanyan AA, Alyasova AV. Benign breast diseases in the focus of proliferative pathology of the reproductive system. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2024;30(3):33–42. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20243003133

ВВЕДЕНИЕ

Молочная железа — парный орган репродуктивной системы, относящийся к типу апокринных желез кожи. Основная функция молочной железы — синтез и секреция молока. Строение и функция молочных желез существенно меняются на разных этапах менструального цикла, беременности и лактации.

В структуре заболеваний молочной железы выделяют доброкачественные, составляющие 95—97%, и представляющие гетерогенную группу злокачественные новообразования, на долю которых приходится 3—5%.

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) — группа заболеваний, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений в ткани железы с нарушением соотношений эпителиального и соединительно-тканного компонентов [1—3]. Диффузные формы ДДМЖ составляют более 60%, узловые — 16,6%, смешанные формы встречаются в 23,4% случаев.

В структуре заболеваний женской репродуктивной системы частота ДДМЖ достигает 70%. Наиболее высокий уровень заболеваемости ДДМЖ регистрируется в возрастной группе 40—44 года с постепенным снижением ДДМЖ к 65 годам. Пролиферативные формы ДДМЖ, особенно с клеточной атипией, ассоциированы с повышенным риском развития рака молочной железы (РМЖ) [4—6].

В основе патогенеза ДДМЖ лежит хроническая гиперэстрогения. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, что приводит к обтурации протоков и формированию кист. В патогенезе ДДМЖ имеют значение такие факторы, как овариальная недостаточность (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы цикла, относительное преобладание эстрадиола и недостаток прогестерона), изменение рецепции к половым стероидным гормонам, активность пролиферации и апоптоза эпителия, изменение васкуляризации ткани молочной железы [2].

Гинекологическая заболеваемость женщин с ДДМЖ превышает 100% (115%), а это значит, что на каждую женщину с ДДМЖ приходится 1,1 гинекологических заболеваний.

Сочетание ДДМЖ с гиперпластическими процессами женских половых органов в репродуктивном возрасте достигает 92%, с нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями — 97,8%, с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи — 64,5%, с воспалительными заболеваниями органов малого таза — 90%. При синдроме поликистозных яичников сочетание ДДМЖ в 5 раз чаще по сравнению с общей популяцией женщин [7].

ДДМЖ может выявляться на 3—5 лет раньше, чем различные гиперпластические процессы эндометрия или миометрия, но развитие синдрома поликистозных яичников и воспалительные процессы органов малого таза опережают диагностику доброкачественной патологии молочных желез [8]. Выявленные различные формы ДДМЖ можно считать биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и непосредственно в ткани молочной железы [9].

Известны факторы риска развития доброкачественной дисплазии молочной железы и гинекологических заболеваний.

1. Генетические — отягощенный семейный анамнез (наличие кровных родственников с РМЖ), носительство мутантных генов *BRCA1* и *BRCA2*, полиморфизм генов, участвующих в биосинтезе половых гормонов и\или генов репарации ДНК.

2. Репродуктивные — раннее менархе (до 12 лет), низкая частота родов и поздняя первая беременность, частые искусственные аборты, отсутствие или короткий период грудного вскармливания.

3. Гормональные и обменные нарушения — избыток эстрогенов, пролактина, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, другие нарушения менструального цикла, сопутствующая патология (лейомиома матки, эндометриоз (ЭМ), гиперплазия эндометрия, кисты и опухоли яичников, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, болезни печени, гипотиреоз и другие).

4. Влияние внешней среды и образа жизни — депрессия, нарушения сна, работа в ночную смену, хронические стрессы, гиподинамия, сексуальная неудовлетворенность, злоупотребление алкоголем, высококалорийная пища с низким содержанием пищевых волокон, дефицит овощей, фруктов, минералов и витаминов.

Молочная железа — гормонозависимый орган. Регуляция нормального роста, развития и функции ткани молочной железы происходит под влиянием комплексного взаимодействия половых стероидов, гормонов гипофиза, в том числе фолликулостимулирующего гормона, лютеонизирующего гормона, пролактина, гормонов надпочечников, щитовидной железы и т.д. [10, 11]. Молочная железа — своеобразный интракринный орган, в котором есть все необходимые ферменты для локального синтеза и метаболизма стероидных гормонов [12]. Тканевой гомеостаз в молочной железе поддерживается за счет процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Избыточная и/или атипическая пролиферация эпителиальных клеток считается в настоящее время важнейшей характеристикой фиброзно-кистозной болезни, имеющей прогностическое значение [10, 13, 14].

Учитывая общность системных взаимодействий заболеваний молочной железы и гинекологической патологии, важно понимание функции основных стероидных гормонов и механизма их воздействия на молочную железу.

Системное влияние эстрогенов, прогестерона, пролактина на патогенез доброкачественной дисплазии молочной железы и гиперпластических процессов в женских половых органах

Под влиянием эстрогенов в течение фолликулиновой фазы менструального цикла инициируется пролиферация эпителия протоков и долек молочной железы, после овуляции под влиянием прогестерона осуществляются железистая трансформация альвеол, разрастание протоков и скопление в них секрета [15—17]. В норме эти процессы происходят в строго определенной последовательности.

Нейроэндокринные изменения на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой системы тесно взаимосвязаны с дисрегуляцией менструального цикла и развитием гиперпластических процессов органов репродуктивной системы.

Снижение уровня прогестерона на фоне избыточного количества эстрогенов и изменение соотношения активных метаболитов эстрогена приводят к избыточной пролиферации ткани молочной железы и нарушению ее рецепторного аппарата. Напротив, стойкая гипоэстрогения и ановуляции в репродуктивном возрасте часто сопровождаются недоразвитием структурных элементов молочной железы (гипоплазией) или ранними инволютивными, не соответствующие возрасту изменениями структуры органа.

Гиперпластические процессы (ГП) в эндометрии и миометрии также являются гормонозависимыми процессами [18, 19]. Так, установлена прямая связь между количеством рецепторов эстрадиола и содержанием гладкомышечной ткани в миоматозных узлах [20].

Общими звеньями патогенеза избыточной и патологической пролиферации в молочной железе и женских половых органах являются экспрессия факторов роста, торможение апоптоза, нарушения иммунного ответа, инициация неоангиогенеза.

В последние десятилетия уделяется существенное внимание метаболитам эстрогенов в патогенезе как ДДМЖ, так и ряда гинекологических заболеваний.

Показано, что концентрация 2-гидроксиэстрона (2-OHE1) в организме должна превышать содержание 16α-гидроксиэстрона (16α-OHE1) в 2 раза и более. 16α-OHE1 способен образовывать ковалентные связи с эстрогеновыми рецепторами, в результате чего продолжительность эстрогензависимого пролиферативного сигнала возрастает, и при увеличении уровня 16α-OHE1 патологические пролиферативные процессы в женских репродуктивных органах значительно активируются [21, 22]. Кроме того, 16α-OHE1 может индуцировать канцерогенные эффекты. Напротив, 2-OHE1 обладает антипролиферативными свойствами. Соотношение 2-OHE1/16α-OHE1 является надежным биомаркером риска развития эстрогензависимых заболеваний и новообразований [8, 16].

Важным аспектом является то, что эстрогены связываются с ядерными рецепторами двух типов — α и β (ERα и ERβ). ERβ может предотвращать апоптоз, индуцированный фактором некроза опухоли (внеклеточным белком, который практически отсутствует в крови здорового человека), усиливать адгезию, инвазию, пролиферацию, воспалительную активность организма, а ERα обеспечивает адгезию и пролиферацию клеток, а также регулирует передачу воспалительных сигналов при эктопических поражениях. Сочетанное развитие ГП в эндометрии и молочных железах определяется специфичностью в системе полиморфизма генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. При этом экспрессия гена рецепторов прогестерона регулируется уровнем эстрогенов [23, 24].

Повышение уровня циркулирующего прогестерона в секреторной фазе менструального цикла противодействует пролиферативным эффектам эстрогена, вызывая дифференцировку стромальных клеток

эстрогензависимых органов в сторону децидуализации [25]. Прогестерон тормозит развитие ЭМ [26, 27].

Биологическое действие пролактина (ПРЛ) включает начало и поддержание лактации, имплантацию беременности, пролиферацию и дифференцировку клеток молочных желез, иммунорегуляцию и ангиогенез.

ПРЛ модулирует репродуктивную ось на центральном (воздействуя на популяцию нейронов дугообразных ядер гипоталамуса, экспрессирующих ген *Kiss1*, который кодирует нейропептиды, участвующие в репродукции) [28, 29] и на периферическом уровне (оказывая прямое ингибирующее действие на яичники, приводящее к снижению синтеза эстрогенов из-за стимуляции каталитической активности 3β-гидроксидегидрогеназы) [30]. Физиологический антагонизм пролактина и прогестерона является одним из определяющих факторов формирования недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла и относительной гиперэстрогении. В сочетании с избыточной экспрессией эстрогеновых рецепторов на поверхности клеток гормоночувствительных тканей данный патогенетический механизм формирует клиническую картину собственно гиперпластического синдрома в репродуктивной системе. Повышение концентрации ПРЛ в сыворотке крови является маркером центральных гипоталамо-гипофизарных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции и оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях. Повышенный уровень пролактина встречается у каждой десятой пациентки с галактореей, при нарушениях менструального цикла (от олигоменореи до аменореи) распространенность гиперпролактинемии возрастает в 7,5 раза, что часто приводит к проблемам с фертильности и бесплодию.

Определение уровня ПРЛ может быть использовано в качестве биомаркера для диагностики и определения тяжести ЭМ [31]. По данным, полученным авторами, уровень пролактина более 17,5 нг/мл позволяет дифференцировать пациенток с ЭМ и без ЭМ, а уровень ПРЛ более 20,08 нг/мл дает возможность различить легкую (стадия I—II) и тяжелую форму ЭМ (III—IV стадии).

Клиническая картина доброкачественной дисплазии молочной железы и гинекологической патологии

Клинические проявления ДДМЖ весьма разнообразны — боль в молочной железе, чувство распирания, увеличение объема. Повышение плотности и неоднородности структур ткани способствует формированию узловых пролифератов и кист. Уплотнения и узловые образования, самопроизвольные выделения из соска, а также общие проявления, такие как раздражительность, повышенная нервная возбудимость, чувство страха варьируют в течение менструального цикла и нередко усиливаются в предменструальном периоде [32].

Наиболее частой жалобой пациенток, которая приводит их к врачу, является боль в молочной железе различной интенсивности — от очень слабой до выраженной, циклической или ациклической. Циклическая боль в молочной железе связана с менструальным циклом и усиливается до наступления менструаций, проходит самостоятельно после ее начала. Боль чаще имеет тянущий характер, симметрична, наиболее выражена в верхненаружных квадрантах МЖ, но может быть и односторонней, локальной, не связанной с менструальным циклом. Боль может иррадиировать в подмышечные области, плечо и лопатку. Частое сочетание симптомов ДДМЖ с пременструальным синдромом (ПМС) служит основанием для углубленного обследования пациентов. Заболевание может сопровождаться функциональными нарушениями менструального цикла по типу метроррагии, реже аменореи.

Часто женщин приводит на прием к врачу-акушеру-гинекологу симптом выделений из соска. В таких случаях необходимо исключить гиперпролактинемию. Именно у этой группы пациентов боль и нагрубание молочных желез появляются редко, но в этих случаях преобладают инволютивные изменения на фоне нормального строения желез или остаточных явлений ДДМЖ. Таких женщин необходимо активно расспрашивать о нарушениях менструального цикла и о сопутствующих гинекологических заболеваниях, проводить гинекологический осмотр и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза.

Диагностика

Диагностика ДДМЖ основана на детальном анализе жалоб пациентки, особенностей ее анамнеза, визуальной оценки, результатов пальпаторного обследования молочных желез и области подмышечных и надключичных лимфоузлов. При сборе анамнеза необходимо уточнить возраст женщины, семейный анамнез (наличие у родственников первой линии РМЖ и рака яичников), характер менструаций (возраст менархе, длительность и регулярность менструального цикла), акушерский анамнез (число беременностей и родов в анамнезе и их исход, продолжительность грудного вскармливания), перенесенные и имеющиеся гинекологические заболевания, хирургические вмешательства на органах малого таза. Следует выявить сопутствующие соматические заболевания — патологию щитовидной железы, гепатобилиарной системы и другие, уточнить наличие аллергических реакций и принимаемые лекарственные препараты [2].

У женщин, испытывающих боль в молочных железах, необходимо провести дифференциальную диагностику с болью внеорганного происхождения, например, обусловленной острыми и хроническими воспалительными процессами (остеохондрозом, меж-

реберной невралгией, плекситом), психопатической реакцией, приступами стенокардии.

Мануальное исследование включает поверхностную и глубокую пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических узлов в положении стоя и лежа. Проводится оценка узловых образований — размер, плотность, однородность, количество, подвижность, связь с подлежащими тканями, кожей. При пальпации у больных ДДМЖ можно выявить отечность ткани, диффузное уплотнение всей железы. Характерной чертой мастопатии является то большая, то меньшая болезненность при пальпации [8, 9].

Приказом Минздрава России от 20.10.20 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», а также клиническими рекомендациями [2] определены инструментальные методы обследования молочных желез, на проведение которые направляет врач-акушер-гинеколог [33]. Скрининг на выявление злокачественных новообразований МЖ (маммография обеих молочных желез в двух проекциях с двойным прочтением рентгенограмм) проводится у женщин в возрасте 40—75 лет включительно 1 раз в 2 года. Трактовка полученных результатов осуществляется с применением системы BI-RADS, что позволяет дифференцированно подойти к дальнейшему обследованию и лечению пациенток. Повышенная маммографическая плотность ткани молочной железы является независимым фактором риска развития РМЖ [34]. До 40 лет выполняется УЗИ молочных желез 1 раз в год, далее — по показаниям. При наличии узловых образований в МЖ маммография может проводиться независимо от возраста для верификации диагноза. При сомнительных результатах маммографии и УЗИ используют дуплексное (триплексное) исследование с применением режимов цветового допплеровского картирования, энергетического допплеровского картирования, ультразвуковой эластографии. Магнитно-резонансная томография (МРТ) в качестве скринингового метода ДДМЖ не рекомендуется.

В случаях галактореи целесообразно выполнить тест на беременность, провести исследование уровня пролактина и исключить прием препаратов, способных вызвать галакторею (метилдопа, метоклопрамид и некоторые другие), дополнительно провести цитологическое исследование выделений из соска, посев на флору и чувствительность к антибиотикам.

Врач-акушер-гинеколог выполняет бимануальное исследование и УЗИ огранов малого таза трансвагинальным, трансректальным или трансабдоминальны методом. Предпочтительно использовать 3D- УЗИ (3D-TVS), которое позволяет оценить внешние и внутренние контуры матки [35], выявить наличие миомы, эндометриоза, гиперплазии эндометрия. Выполнение 2-TVS в учреждениях первичного звена здравоохранения также считается эффективным и достоверным методом скрининга. МРТ позволяет выявлять эндометриоидные имплантаты в верхней части прямой или тонкой кишки, получить многоплоскостную характеристику окружающих матку мягких тканей, оценить состояние и положение яичников. При необходимости проводятся лапароскопическое исследование с забором гистологического материала, позволяющее более четко верифицировать диагноз заболевания, гистероскопия, гистеросальпингография. Кроме того, в зависимости от вида ГЗ могут быть проведены различные лабораторные исследования, более подробно описанные нами в предыдущих обзорах [36].

Следует отметить, что на сегодняшний день попрежнему актуальны принципы, положенные в основу перекрестного скрининга пациенток, разработанные В.Е. Радзинским и соавт. еще в 2010 г. Все женщины, обратившиеся к врачу-акушеру-гинекологу, независимо от гинекологического диагноза или его отсутствия, должны обязательно пройти обследование молочных желез, и всем женщинам с доброкачественными заболеваниями молочных желез требуется углубленное гинекологическое обследование. Такой подход позволяет выделить группу пациенток с серьезными отклонениями (гиперпролактинемией, гиперандрогенией и т.д.), обязательная коррекция которых необходима [37]. Указанные симптомы ДДМЖ являются показанием к диагностическому поиску заболеваний женской половой сферы — исключению лейомиомы матки, ЭМ и гиперпластических процессов как наиболее часто встречающихся и патогенетически взаимосвязанных нозологий.

Диффузные и/или узловые формы ДДМЖ с пролиферативным компонентом в 70% случаев встречаются у пациенток с ЭМ, лейомиомой матки, гиперпластическими процессами органов малого таза и синдромом поликистозных яичников.

Доброкачественные заболевания молочных желез и миома матки

Одним из наиболее частых гинекологических заболеваний, сочетающихся с диффузными формами и преобладанием кистозного компонента — до 66,0—96,0% ДДМЖ, является лейомиома матки. ДДМЖ выявляется у 69—89% пациенток с миомой матки [6]. Миома матки преимущественно определяется у больных пролиферативными (58%), реже — непролиферативными (34,7%) формами ДДМЖ. В связи с этими данными, для исключения лейомиомы матки всем пациенткам с ДДМЖ необходимо провести ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза.

Доброкачественные заболевания молочных желез и эндометриоз

У женщин с пролиферативными и непролиферативными формами ДДМЖ ЭМ наблюдается в 74—86% случаев. Наличие взаимосвязи этих заболеваний подтверждается в исследованиях, связанных с построением математических моделей [38].

Пролиферативные формы ДДМЖ более выражены у женщин с ЭМ и бесплодием в анамнезе (ОР 1,50, 95% ДИ 1,12—2,03; тест на гетерогенность, p=0,05) [27]. Авторы полагают, что женщины с ЭМ могут подвергаться повышенному риску развития РМЖ в более позднем возрасте.

Диффузная форма ДДМЖ в сочетании с ЭМ встречается в 66,4%, а узловая — только в 23,2% случаев [39].

По данным морфологических исследований ткани МЖ у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием чаще всего наблюдается фиброзклероз молочной железы (54,7%), реже — диффузная кистозная форма ДДМЖ (18,9%), фиброаденоз и воспалительные заболевания (по 9,43%), неуточненные формы ДДМЖ (5,7%) и фиброаденома молочной железы (1,9%) [19]. По мнению авторов, высокая частота фиброзклероза молочных желез у женщин с ЭМ связана с отсутствием дифференциации ткани МЖ в связи с нереализованной репродуктивной функцией.

В ряде работ оценивались изменения маммографической плотности молочной железы (МПМЖ) у пациенток, страдающих ЭМ. Так, больные ЭМ, имели более низкую МПМЖ, чем женщины без ЭМ [40]. Напротив, согласно исследованию L.V. Farland и соавт. (2016), ЭМ не связан с изменением МПМЖ [18]. В исследовании показано, что пациентки с аденомиозом имели более высокую МПМЖ, больше микро- и макрокальцинатов, более высокие показатели по шкале BI-RADS, чем группа контроля [41].

Доброкачественные заболевания молочных желез и гиперплазия эндометрия

В 90,5% случаев ДДМЖ сочетаются с гиперплазией эндометрия (ГЭ).

У пациенток с ДДМЖ ГЭ без атипии (19,8% против 10,5% соответственно, p=0,037) и полип эндометрия (12,2% против 4,8% соответственно, p=0,033) встречаются значительно чаще, чем в популяционной группе [42].

У группы пациенток с фиброаденомами в 50% случаев при дообследовании устанавливается диагноз ГЭ [6].

Наоборот, при обследовании больных ГЭ с помощью рентгенологической маммографии установлено, что частота изменений в молочных железах, оцениваемая как BI-RADS 2, у этих женщин в 9,5 раза выше, чем BI-RADS 1 (90,5 и 9,5% соответственно, p<0,05), а повышение маммографической плотности ткани молочной железы (ACR C+ACR D) выявлено в 61,8% случаев [7]. У женщин с гиперплазией эндометрия МПМЖ оценивалась как BI-RADS2 в 95,4%, BI-RADS 3 — в 4,6% наблюдений, причем в 37,3% случаев участки с высокой плотностью занимали 25—50% площади молочной железы [43]. В 64,2% наблюдений у пациенток имеет место отклонение от нормальных величин соотношения метаболитов эстрогена 2-OHE1/16a-OHE1 [7].

Лечение доброкачественной дисплазии молочной железы и гинекологических заболеваний

Терапия заболеваний ДДМЖ должна назначаться индивидуально с учетом факторов риска развития патологии и результатов проведенного обследования. Необходимо исключить заболевания желудочно-кишечного тракта и печени, чтобы предотвратить нарушение утилизации эстрогенов в организме пациентки, и при необходимости провести соответствующее лечение.

Рекомендуется изменить диету, ограничить потребление кофе, чая, шоколада, какао, что может существенно уменьшить боль и чувство напряжения в молочных железах, ввести в рацион пищу, богатую клетчаткой, и достаточное количество жидкости (до 2 л в сутки). Необходимо рассмотреть возможность применения витаминотерапии (витаминов А, В, Е или поливитаминных комплексов), которые усиливают терапевтическую активность действующих лекарственных средств, устраняют или ослабляют побочные эффекты, стабилизируют деятельность периферической и центральной нервной системы, укрепляют иммунную систему. Одновременно с терапией ДДМЖ нужно назначить лечение гинекологической патологии, что дает положительные результаты у подавляющего большинства больных, особенно с эндокринными нарушениям менструального цикла.

Из негормональных способов лечения диффузных эстрогензависимых заболеваний особое внимание уделяется использованию комплексных природных продуктов [2, 8, 37]. Одним из фитонутриентов, показавших свою эффективность для лечения эстрогензависимых заболеваний, является индол-три-карбинол (ИТК), который способен нормализовать метаболизм эстрогенов путем усиления синтеза 2-гидроксиэстрона, обладающего защитным эффектом в отношении гормоночувствительных тканей (молочной железы, матки, эндометрия, миометрия) и ингибировать факторы, отвечающие за патологическую клеточную пролиферацию, инвазию и ангиогенез [5, 8, 44, 45]. Кроме того, использование ИТК подавляет активацию эстрогеновых рецепторов и снижает их количество в тканях-мишенях [8].

Назначение препарата, содержащего ИТК, перорально по 200 мг 2 раза в сутки у женщин с диффузной ДДМЖ и гиперплазией эндометрия без атипии позволило уже через 6 мес терапии добиться снижения выраженности боли в МЖ в 73,8%, через 12 мес — в 83,0% случаев [43]. Одновременно наблюдалось улучшение показателей по шкале BI-RADS (повышение количества заключений, соответствующих BI-RADS 1 до 58,5% случаев через 6 мес и до 66,1% через 12 мес), уменьшение М-эхо до 7—10 мм по данным УЗИ в 59,6% наблюдений. При этом систем-

ные побочные реакции в виде умеренной тошноты, не требующей назначения дополнительного лечения, наблюдались только у 4,6% больных. Авторы отмечают, что эффективность терапии была выше при применении ИТК на фоне левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы. Использование ИТК у женщин с ГЭ в сочетании с ДДМЖ в течение 12 мес позволило у всех пациенток к моменту окончания лечения добиться полного исчезновения или заметного уменьшения боли в молочной железе [8]. В 92,9% случаев нормализовалось отношение 2-OHE1/16a-OHE1, в 19% наблюдений зарегистрировано улучшение ультразвуковой картины при обследовании молочных желез, в 28,5% — снижение категории BI-RADS, в 33,3% — улучшение показателей маммографической плотности по системе ACR.

Использование ИТК у больных ДДМЖ в сочетании с миомой матки продемонстрировало положительную динамику в виде уменьшения или стабилизации размеров миоматозных узлов, сокращения среднего диаметра и количества кист в МЖ, снижение маммографической плотности [46].

На фоне приема ИТК купирование клинических симптомов дискомфорта в молочных железах зарегистрировано в 62,5%, уменьшение их выраженности в 22,5%, нормализация психоэмоционального состояния в 27,4%, улучшение данных маммографической плотности и ультразвукового обследования в 33,7% случаев [47].

Заслуживает внимания препарат, представляющий собой комбинацию индол-3-карбинола и ресвератрола, двух компонентов, потенциально обеспечивающих онкопротективный эффект. К механизмам противоопухолевого действия ресвератрола относятся его фитоэстрогенные эффекты, уменьшение экспрессии NF-cB, подавление циклооксигеназы-2, регуляция SIRT1, ингибирование липогенеза, стимулирование антиоксидантной активности и апоптоза, регуляция пролиферации, снижение активности процессов ангиогенеза. Препарат обладает хорошей переносимостью и не вызывает эмбриотоксических и тератогенных эффектов и может быть использован у пациенток с диффузными формами ДДМЖ и ЭМ.

У больных с ДДМЖ в сочетании с предменструальным синдромом и/или нарушениями менструального цикла, связанными с недостаточностью лютеиновой фазы, может быть применен Мастодинон — комбинированный гомеопатический препарат, который снижает и нормализует продукцию пролактина, эффективен при нарушениях менструального цикла на фоне умеренной гиперпролактинемии и при дисфункциональной патологии молочных желез. Терапия способствует купированию вегетососудистых симптомов предменструального синдрома, снимает напряжение, отек и болезненность молочных желез. Эффективность его применения составляет 40—72% в зависимости от степени выраженности клинической симптоматики до начала лечения, причем эффект от приема препарата регистрируется раньше и более четко выражен, чем при назначении гормональной терапии. Мастодинон оказывает регулирующее влияние на менструальную функцию пациенток с нерегулярным менструальным циклом с гиперпролактинемией или без нее. Кроме того, препарат эффективен при появлении или усилении болей в молочных железах на фоне гормональной контрацепции или в начале проведения заместительной гормонотерапии, повышая таким образом комплайенс пациенток к основному препарату. По данным УЗИ молочных желез, использование Мастодинона обусловливает снижение гиперэхогенности железистого компонента (уменьшение отека тканей), сокращение числа расширенных протоков, уменьшение неровности их контуров и карманообразных расширений в них, а также количества мелких кист. Положительные изменения структуры молочных желез наблюдаются при использовании Мастодинона чаще, чем при применении гормональной терапии (81,9 и 76,1% соответственно).

По показаниям в лечении пациенток с ГП женской репродуктивной системы применяются гормональные препараты. Для профилактики гиперпластических процессов рекомендована комбинированная оральная контрацепция. Гестагены назначают с целью лечения основного симптома ГП эндометрия — нарушения менструального цикла.

Показано, что у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), наблюдается более низкая заболеваемость ДДМЖ и реже встречается мастодиния. Вероятно, это связано с ингибирующим действием КОК на пролиферативные процессы в молочных железах [48]. Прием КОК более 7 лет снижает риск возникновения ДДМЖ на 40%. Использование КОК с коротким безгормональным периодом у пациенток с тяжелой формой предменструального синдрома показывает значительное уменьшение симптомов заболевания и улучшение общего самочувствия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с доброкачественной дисплазией молочной железы часто выявляются гинекологические заболевания (нарушение менструального цикла, лейомиома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза). Женщины с данной патологией должны составлять особую группу диспансерного наблюдения, а их обследование и лечение необходимо направить на снижение пролиферативных процессов, профилактику прогрессирования и рецидивирования заболеваний молочной железы и женских половых органов. Любая пациентка, обратившаяся к врачу-акушеру-гинекологу с патологией молочных же-

лез, должна быть полноценно обследована с целью исключения гинекологических заболеваний. Основными принципами профилактики доброкачественной дисплазии молочных желез в практике врача-акушера-гинеколога должны стать как можно более раннее выявление данной патологии, этиопатогенетическое лечение, профилактика абортов, правильное ведение беременности, родов и послеродового периода и, безусловно, рациональная индивидуализированная контрацепция.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Адамян Л.В.
Сбор и обработка материала — Протасова А.Э., Степанян А.А., Алясова А.В.
Написание текста — Протасова А.Э., Степанян А.А.
Редактирование — Протасова А.Э., Степанян А.А., Алясова А.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. *Маммология: национальное руководство*. М.: Гэотар-Медиа; 2016.
Kaprin AD, Rozhkova NI. *Mammologiya: nacional'noe rukovodstvo*. M.: Ge'otar-Media; 2016. (In Russ.).
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Белокриницкая Т.Е., Долгушина Н.В. и др. *Клинические рекомендации. Доброкачественная дисплазия молочной железы*. Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. Ссылка активна на 27.04.24.
Adamyan LV, Andreeva EN, Arty'muk NV, Ashrafyan LA, Belokriniczkaya TE, Dolgushina NV i dr. *Klinicheskie rekomendacii. Dobrokachestvennaya displaziya molochnoj zhelezy'*. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. 2020. Accessed April 27, 2024. (In Russ.).
https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/598_1?ysclid=lvshavqme466584042
3. Тазина Т.В. Патогенетически обоснованная терапия циклической масталгии. *Акушерство и гинекология*. 2020;(9):187-190.
Tazina TV. Pathogenetically justified therapy of cyclic mastalgia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(9):187-190. (In Russ.).
https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.187-190
4. Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола. *Акушерство и гинекология*. 2020;(5):65-69.
Khashukoeva AZ, Khlynova SA, Ilyina IYu, Kerchelaeva SA. Estrogen-dependent conditions of the female reproductive system: possibilities of non-hormonal therapy using indole-3-carbinol. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(5):65-69. (In Russ.).
https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.65-69.
5. Овсянникова Т.В. Доброкачественные заболевания молочных желез — антипролиферативная терапия. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;(1):67-70.
Ovsyannikova TV. Benign diseases of the mammary glands — antiproliferative therapy. *RMZh. Mat' i ditya*. 2018;(1):67-70. (In Russ.).
https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-67-70
6. Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А. Состояние молочных желез при гинекологических заболеваниях (литературный обзор). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014;2(57):19-23.
Kravchenko EN, Ozherel'eva MA. The condition of the mammary glands in gynecological diseases (literary review). *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2014;2(57):19-23. (In Russ.).
7. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. *Гинекологическая эндокринология*. 5-е изд. М.: МедПресс-Информ; 2015.
Serov VN, Prilepskaya VN, Ovsyannikova TV. *Ginekologicheskaya e'ndokrinologiya*. 5-e izd. M.: MedPress-Inform; 2015. (In Russ.).
8. Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р., Сапрыкина Л.В., Ильина И.Ю., Мазо М.Л. Состояние молочных желез у женщин пременопаузального возраста с гиперплазией эндометрия. *Медицинский совет*. 2021;(3):120-127.
Dobrokhotova YuE, Narimanova MR, Saprykina LV, Ilyina IYu, Mazo ML. The condition of the mammary glands in premenopausal women with endometrial hyperplasia. *Medicinskij sovet*. 2021;(3):120-127. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-120-127.
9. Адамян Л.В., Припутневич Т.В., Пивазян Л.Г., Мурватова К.К., Григорян И.Э. Гиперпролиферативные заболевания женских половых органов и микробиота кишечника: эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2023;29(4):44-49.
Adamyan LV, Priputnevich TV, Pivazyan LG, Muratova KK, Grigoryan IE. Hyperproliferative diseases of the female genital organs and intestinal microbiota: endometriosis, uterine fibroids, endometrial hyperplasia. *Problemy' reprodukcii*. 2023;29(4):44-49. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro20232904144
10. Кулагина Н.В. *Доброкачественные заболевания молочных желез*. Учебное пособие. 2-е изд. М.: «Типография «Печатных дел мастер»; 2012.
Kulagina NV. *Dobrokachestvenny'e zabolevaniya molochny'x zhelez*. Uchebnoe posobie. 2-e izd. M.: «Tipografiya «Pechatny'x del master»; 2012. (In Russ.).
11. Коган И.Ю., Мясникова М.О., Мусина Е.В. *Прогестерон в лечении мастопатии*. Айламазян Э.К., ред. М.: «Типография «Печатных дел мастер»; 2012.
Kogan IYu, Myasnikova MO, Musina EV. *Progesteron v lechenii mastopatii*. Ajlamazyan E'.K., red. M.: «Tipografiya «Pechatny'x del master»; 2012. (In Russ.).
12. Сметник В.П., Коновалова В.Н. Молочная железа как своеобразный интракринный орган. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2009;1:39-44.
Smetnik VP, Konovalova VN. The mammary gland as a kind of intracrine organ. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2009;1:39-44. (In Russ.).
13. Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th ed. vol. 2(Pt 12: Hormonal control of breast development). Philadelphia PA USA: Elsevier; 2016.
14. Протасова А.Э., Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Вандеева Е.Н. Динамика клинических симптомов фиброзно-кистозной мастопатии на фоне трансдермального геля микронизированного прогестерона: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования БРЕСТ. *Акушерство и гинекология*. 2018;11:138-44.
Protasova AE, Andreeva EN, Rozhkova NI, Andreeva EN. Dynamics of clinical symptoms of fibrocystic mastopathy on the background of transdermal gel of micronized progesterone: results of the Russian multicenter observational study BREST. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;11:138-44. (In Russ.).
https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.138-134

15. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Дисбаланс эстрогенов и прогестерона в ткани молочной железы — главное звено патогенеза мастопатии и фактор риска развития рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(4):58-70. (In Russ.).
Bespalov VG, Travina ML. Imbalance of estrogen and progesterone in breast tissue is the main link in the pathogenesis of mastopathy and a factor risk of developing breast cancer. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy.* 2015;11(4):58-70. (In Russ.).

16. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(4):58-70.
Bespalov VG, Travina ML. Fibrocystic disease and breast cancer risk (a review of literature). *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy'*. 2015;11(4):58-70. (In Russ.).
https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-4-58-70

17. Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2010;4(2):28-32.
Ovsyannikova TV. The possibilities of therapy for dyshormonal pathology of the mammary glands in women with gynecological diseases. *Akusherstvo, ginekologiya, reprodukciya*. 2010;4(2):28-32. (In Russ.).

18. Farland LV, Tamimi RM, Eliassen AH, Spiegelman D, Bertrand KA, Missmer SA. Endometriosis and mammographic density measurements in the nurses' health study II. *Cancer Causes and Control*. 2016;27(10):1229-1237.
https://doi.org/10.1007/s10552-016-0801-y

19. Вандеева Е.Н., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Ярмолинская М.И. Морфологические особенности доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;10:22-25.
Andreeva EN, Protasova AE, Raskin GA, Yarmolinskaya MI. Morphological features of benign breast dysplasia in women with endometriosis-associated infertility. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2018;10:22-25. (In Russ.).

20. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Шило М.М. Миома матки: современные практические аспекты заболевания. *Проблемы репродукции*. 2022;28 (4):97-105.
Aganezova NV, Oganezov SS, Shilo MM. Uterine fibroids: modern practical aspects of the disease. *Problemy' reprodukcii*. 2022;28 (4):97-105. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro20222804197

21. Сметник А.А., Сметник В.П., Киселев В.И. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении заболеваний молочной железы и профилактике рака молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2017;(2):106-112.
Smetnik AA, Smetnik VP, Kiselyov VI. Experience in the use of indole-3-carbinol in the treatment of breast diseases and prevention of breast cancer. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(2):106-112. (In Russ.).
https://doi.org/10.18565/aig.2017.2.106-12

22. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Герфанова Е.В. Значение эстрогенных метаболитов в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы. *Медицинский оппонент*. 2019;(3):34-39.
Ashrafyan LA, Babaeva NA, Antonova IB, Alyoshikova OI, Efanova EV. The importance of estrogenic metabolites in the carcinogenesis of tumors of the female reproductive system. *Medicinskij opponent*. 2019;(3):34-39. (In Russ.).

23. Tang Z-R, Zhang R, Lian Z-X, Deng S-L, Yu K. Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. *Cells*. 2019;8(10):1123.
https://doi.org/10.3390/cells8101123

24. Персидская А.А., Гусейнова Р.Г., Ордиянц И.М. Роль генов ESR1 эстрогеновых и PRG прогестероновых рецепторов в развитии доброкачественной дисплазии молочных желез у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия. *Доктор.Ру*. 2021;20(6):68-72.
Persidskaya AA, Huseynova RG, Ordiyants IM. The role of ESR 1 genes of estrogen and PRG progesterone receptors in the development of benign breast dysplasia in women of reproductive age with endometrial hyperplasia. *Doktor.Ru*. 2021;20(6):68-72. (In Russ.).
https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-68-72

25. Bhurke AS, Bagchi IC, Bagchi MK. Progesterone-Regulated Endometrial Factors Controlling Implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;75(3):237-245.
https://doi.org/10.1111/aji.12473

26. Islam MS, Afrin S, Jones SI, Segars J. Selective Progesterone Receptor Modulators — Mechanisms and Therapeutic Utility. *Endocrine Reviews*. 2020;41(5):bnaa012.
https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa012

27. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone resistance in endometriosis: an acquired property? *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 2018;29(8):535-548.
https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.05.006

28. Li Y, Adur MK, Kannan A, Davila J, Zhao Y, Nowak RA, Bagchi MK, Bagchi IC, Li Q. Progesterone alleviates endometriosis via inhibition of uterine cell proliferation, inflammation and angiogenesis in an immunocompetent mouse model. *Plos One*. 2016;11(10):e0165347.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165347

29. Donato J, Frazão R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2016;60(6):587-595.
https://doi.org/10.1590/2359-3997000000230

30. Auriemma RS, Del Vecchio G, Scairati R, Pirchio R, Liccardi A, Verde N, de Angelis C, Menafra D, Pivonello C, Conforti A, Alviggi C, Pivonello R and Colao A The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:594370.
https://doi.org/10.3389/fendo.2020.594370

31. Mirabi P, Alamolhoda SH, Golsorkhtabaramiri M, Namdari M, Esmaeilzadeh S. Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women. *JBRA Assisted Reproduction*. 2019;23(3):225-229.
https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190020

32. Mansel RE, Webster DJ, Sweetland HM. Breast pain and nodularity. In: *Benign Disorders and Diseases of the Breast*. Elsevier; 2009:107-139.

33. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. №1130н *«Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»*. Ссылка активна на 27.04.24.
Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 20 oktyabrya 2020 g. №1130n *«Ob utverzhdenii poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «akusherstvo i ginekologiya»*. Accessed April 27, 2024. (In Russ.).
https://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037?ysclid=lod9vqq0ra307902625

34. Гарифуллова Ю.В. Лучевые методы диагностики доброкачественных заболеваний молочных желез. *Практическая медицина*. 2017;(7):51-56.
Garifullova YuV. Radiation methods of diagnosis of benign diseases of the mammary glands. *Prakticheskaya medicina*. 2017;(7):51-56. (In Russ.).

35. Heinonen PK. Distribution of female genital tract anomalies in two classifications. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2016; 206:141-146.
https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.09.009

36. Farland LV, Tamimi RM, Eliassen AH, Spiegelman D, Collins LC, Schnitt SJ, Missmer SA. A prospective study of endometriosis and risk of benign breast disease. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;159:545-552.
https://doi.org/10.1007/s10549-016-3957-y

37. *Молочные железы и гинекологические болезни*. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Медиабюро Статус презенс; 2010.
Molochny'e zhelezy' i ginekologicheskie bolezni. Pod red. VE Radzinskogo. M.: Mediabyuro Status prezens; 2010. (In Russ.).

38. Lee JH, Kwon S-Y, Chang J, Yuk J-S. Machine Learning Approach to find the relation between Endometriosis, benign breast disease, cystitis and non-toxic goiter. *Scientific Reports*. 2019;9:5410. https://doi.org/10.1038/s41598-019-41973-w

39. Дощанова А.М. Гормональная терапия эндометриоза и состояние молочных желез. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2015;15(4):32-35.
Doschanova AM. Hormonal therapy of endometriosis and the condition of the mammary glands. *Vestnik Ky'rgy'zsko-Rossijskogo slavyanskogo universiteta*. 2015;15(4):32-35. (In Russ.).

40. Moini A, Salari E, Rashidi H, Maajani K, Abedi M, Bayani L, Alipour S. Evaluation of the association of endometriosis and mammographic breast density, a cross-sectional study. *BMC Women's Health*. 2022;22:81. https://doi.org/10.1186/s12905-022-01663-8

41. Kadioğlu N, Yorganci A, Gumgumcu H, Kokanali MK, Ozyer Ş, Ustun Y E. Evaluation of mammographic features in women with adenomyosis. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2022, 39(4): 989-993. https://doi.org/10.52142/omujecm.39.4.13

42. Vural S, Özdemir O, Sağır M, Soysal Ç, Yılmaz Z. The association of fibrocystic breast disease with endometrial histopathological results in abnormal uterine bleeding. *Journal of Surgery and Medicine*. 2022;6(7):1115239. https://doi.org/10.28982/josam.1115239

43. Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И. Негормональная терапия пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в сочетании с гиперплазией эндометрия. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):182-189.
Borovikov IO, Kutsenko II, Bulgakova VP, Borovikova OI. Nonhormonal therapy of patients with fibrocystic mastopathy in combination with endometrial hyperplasia. *Meditsinskiy sovet*. 2021;(21-1):182-189. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-182-189

44. Zhang N, Ho S, Mo X, Lin F, Huang W, Luo H. Glucosinolate and Isothiocyanate Intakes Are Inversely Associated with Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *British Journal of Nutrition*. 2018;119(8):957-964. https://doi.org/10.1017/S0007114518000600

45. Кашукоева А.З., Клинова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола. *Акушерство и гинекология*. 2020;(5):65-69.
Khashukoeva AZ, Khlynova SA, Ilyina IY, Kerchelaeva SA. Estrogen-dependent states of the female reproductive system: the possibility of non-hormonal therapy with the use of indole-3-carbinol. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(5):65-69. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.65-69

46. Тихонова Н.Ю. *Оптимизация диагностики и контроляэффективности лечения гиперпластических процессов молочных желез и матки*. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Волгоград, 2011.
Tixonova NYu. *Optimizaciya diagnostiki i kontrolyae'ffektivnosti lecheniya giperplasticheskix processov molochny'x zhelez i matki*. Avtoref. diss. ...kand. med. nauk. Volgograd, 2011. (In Russ.).

47. Черниченко И.И., Кулакова Ю.А. Альтернативная терапия доброкачественной патологии молочных желез у женщин репродуктивного и пери- и постменопаузального возрастов. *Материалы X Юбилейного международного конгресса по репродуктивной медицине (19-22 января 2016 г., Москва)*. М.; 2016: 137-139.
Chernichenko II, Kulakova YuA. Al'ternativnaya terapiya dobrokachestvennoj patologii molochny'x zhelez u zhenshhin reproduktivnogo i peri- i postmenopauzal'nogo vozrastov. *Materialy' X Yubilejnogo mezhdunarodnogo kongressa po reproduktivnoj medicine (19-22 yanvarya 2016 g., Moskva)*. M.; 2016: 137-139. (In Russ.).

48. Бостанджян Л.Л., Прилепская В.Н. Современные направления гормональной контрацепции: нужны ли перерывы в приеме КОК? *Медицинский оппонент*. 2019;(3):70-76.
Bostanjyan LL, Prilepskaya VN. Modern trends in the field of hormonal contraception: do I need breaks in taking COCs? *Medicinskij opponent*. 2019;(3):70-76. (In Russ.).

Поступила 24.04.2024
Received 24.04.2024
Принята к печати 10.05.2024
Accepted 10.05.2024