

# Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез

О. С. Тонких<sup>1</sup>, Л. С. Сотникова<sup>2</sup>, О. М. Гергет<sup>3</sup>, Е. В. Удут<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Международного института биологических систем — Томск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, г. Томск

**Цель исследования:** разработка математической модели ультразвуковой диагностики диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ).

**Материалы и методы.** В рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» обследованы 269 женщин (средний возраст —  $30,4 \pm 0,3$  года). Основную группу составили 223 пациентки с диагнозом ДДМЖ, группу контроля — 46 практически здоровых женщин. Наличие ДДМЖ верифицировали с помощью УЗИ, МРТ с динамическим контрастным усилением и рентгеновской маммографии.

**Результаты.** На основании массива данных, полученных при обследовании пациенток, была построена последовательность, в которой признаки заболевания располагались в порядке убывания информативности. Признаки, имевшие низкую информативность, были исключены, далее рассчитывали диагностические коэффициенты (ДК). Для каждой формы ДДМЖ по ДК с учетом информативности признаков получены решающие правила, согласно которым разработана математическая модель для диагностики ДДМЖ. Она позволяет верифицировать форму ДДМЖ, оценивать эффективность лечебных мероприятий с позиций доказательной медицины.

**Заключение.** Использование математического моделирования для сравнительной оценки данных лучевой картины у пациенток с ДДМЖ дает возможность определить диагностический алгоритм и ДК для каждой формы заболевания. Полученные решающие правила в виде диагностических таблиц обеспечивают качество распознавания на уровне 78,6–94%.

**Ключевые слова:** диффузная доброкачественная дисплазия молочных желез, ультразвуковое исследование, диагностический коэффициент, математическое моделирование.

## Diagnosis of Diffuse Cystic Mastopathy Associated with Hormone Imbalance

O. S. Tonkikh<sup>1</sup>, L. S. Sotnikova<sup>2</sup>, O. M. Gerget<sup>3</sup>, E. V. Udut<sup>4</sup>

<sup>1</sup> International Institute of Biological Systems, Tomsk

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>3</sup> National Research Tomsk Polytechnic University

<sup>4</sup> E. D. Goldberg Research Institute for Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk

**Study Objective:** To develop an ultrasound-based mathematical model to detect diffuse form of benign mammary dysplasia (BMD).

**Materials and Methods:** A total of 269 women (mean age,  $30.4 \pm 0.3$ ) were examined as part of the *Female Health Program*, a targeted interministerial practical and research program. The main group included 223 patients with diffuse form of BMD, and the control group included 46 apparently healthy women. Diffuse BMD was verified using ultrasound, dynamic contrast-enhanced MRI, and X-ray mammography.

**Study Results:** All examination data were used to create a sequence, with signs of the disease being ranked in descending order of diagnostic value. The signs that had low diagnostic value were excluded; then diagnostic coefficients (DC) were calculated. For each form of diffuse BMD, decision rules were determined, based on DC and their diagnostic value. These rules were used to create a mathematical model to diagnose diffuse BMD in about. This model helps verify the form of diffuse BMD and assess treatment outcomes, based on principles of evidence-based medicine.

**Conclusion:** When used to compare and assess imaging data from patients with diffuse form of BMD, mathematical modelling helps create a diagnostic algorithm and determine DC for each form of diffuse BMD. The resulting decision rules, in the form of diagnostic charts, help detect this condition in about mathematical modelling 78.6-94% of cases.

**Keywords:** diffuse benign mammary dysplasia, ultrasound examination, diagnostic coefficient, mathematical modelling.

На современном этапе мастопатию следует рассматривать как фоновое заболевание для развития рака молочных желез. Только ранняя диагностика нераковых болезней молочных желез на стадии диффузного гиперпластического процесса, патогенетическая терапия, а также наблюдение за такими пациентками позволяют реализовать профилактические меры в отношении рака молочной железы. Пока же страшной реальностью является тот

факт, что рак молочных желез занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин России. Доброкачественные заболевания молочных желез выявляются у 25% женщин в возрасте до 30 лет и у 60% пациенток старше 40 лет. Наиболее часто наблюдается диффузная форма доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), составляющая 60–80% от числа всех болезней молочных желез в женской популяции [1, 8, 10].

**Гергет Ольга Михайловна** — к. т. н., заведующая кафедрой прикладной математики ГБОУ ВПО НИТПУ. 634050, г. Томск, пр-т Ленина, д. 30. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Сотникова Лариса Степановна** — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России; заведующая курсом клинической фармакологии, руководитель МНПП «Здоровье женщины». 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: sotnikova-larisa@mail.ru

**Тонких Ольга Сергеевна** — к. м. н., врач-рентгенолог ООО ЛДЦ «МИБС — Томск». 634049, г. Томск, ул. Рабочая, д. 21. E-mail: ostonkih@mail.ru

**Удут Елена Владимировна** — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патологической физиологии и экспериментальной медицины ФГБНУ «НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга». 634028, г. Томск, пр-т Ленина, д. 3. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Проблемы подтверждения наличия или отсутствия ДДМЖ, правильной интерпретации полученных клинико-анамнестических, лабораторных и эхоскопических данных, а также определения формы мастопатии у конкретной пациентки остаются актуальными и в настоящее время. Они ежедневно возникают у многих специалистов (гинекологов, онкологов, врачей ультразвуковой диагностики).

С 2007 г. выявление и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез входят в обязанности специалиста акушера-гинеколога [5–7]. Однако при практической реализации этого возникают определенные затруднения.

Основой для выявления заболеваний молочных желез являются методы лучевой диагностики. Именно гинеколог должен выбрать дифференцированную тактику: ежегодное наблюдение, лечение диффузных форм мастопатии или направление к онкологу при выявлении узловых форм заболевания и/или рака молочных желез [11, 13]. Для выбора правильной тактики наиболее удобный и доступный диагностический метод — УЗИ. Однако на современном этапе существуют трудности, касающиеся интерпретации сонографических характеристик клинических форм диффузной мастопатии различными авторами [4, 9, 12]. В связи с этим назрела необходимость создания и использования в практической медицине алгоритмов с целью получения диагностических коэффициентов (ДК) согласно современным требованиям доказательной медицины [2].

**Цель исследования:** разработка математической модели ультразвуковой диагностики ДДМЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» — совместного проекта Сибирского государственного медицинского университета, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга (Томск), НИИ психического здоровья, г. Томск (руководитель программы — профессор Л. С. Сотникова), — в 2009–2012 гг. обследованы 269 женщин репродуктивного возраста. Средний возраст пациенток —  $30,4 \pm 0,3$  года. Основную группу составили 223 женщины, имевшие в соответствии с клинико-рентгенологической классификацией Н. И. Рожковой (1993) диагноз ДДМЖ. Заболевание молочных желез верифицировали при помощи УЗИ с использованием линейного датчика 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования в первую фазу менструального цикла (5–10-й день). Пациенткам старше 35 лет дополнительно выполняли рентгенологическую маммографию.

Полученные эхографические показатели позволили разделить пациенток с ДДМЖ на четыре клинические группы: в первую группу ( $n = 93$ ) вошли женщины с ДДМЖ с преобладанием железистого, во вторую ( $n = 69$ ) — кистозного, в третью ( $n = 33$ ) — фиброзного компонента; участницы четвертой группы ( $n = 28$ ) имели смешанную форму ДДМЖ. Контрольную группу составили 46 практически здоровых женщин без соматических и гинекологических заболеваний, сопоставимых с участницами основных групп по возрасту.

Статистический анализ данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для обработки результатов обследования использовали анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей. Качественные признаки оценивали путем вычисления абсолютных и относи-

тельных частот. Анализ различий по количественным признакам выполняли методами множественного сравнения независимых групп (ANOVA Краскела — Уоллеса) и методами сравнения двух независимых групп (U-тест Манна — Уитни). Для изучения связей между признаками применяли корреляционный анализ Кенделла. Разницу между значениями считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

Для оценки индивидуальных особенностей пациенток был реализован алгоритм неоднородной последовательной процедуры распознавания (цит. по [3]).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения задач диагностики с помощью неоднородной последовательной процедуры распознавания из участниц основных групп были сформированы обучающая ( $n = 135$ ) и тестовая ( $n = 88$ ) выборки. Для обучающей выборки в ходе исследования были получены ДК применительно к каждому из возможных состояний («больна», «здорова») с использованием выражения следующего вида (по четырем формам ДДМЖ):

$$ДК = \lg \frac{P(x_{ij}/A_1)}{P(x_{ij}/A_2)}, \quad (1)$$

где

$x_{ij}$  — значимые для диагностики заболевания независимые (имеющие слабую связь) признаки, характеризующие состояние организма женщины,  $i$  — индекс диапазона,  $j$  — индекс признака;

$A_1$  — наличие заболевания в каждом конкретном случае;

$A_2$  — отсутствие данного заболевания;

$P$  — условная вероятность;

$P(x_{ij}/A_1)$  — вероятность события  $x_{ij}$  при условии наступления события  $A_1$ ;

$P(x_{ij}/A_2)$  — вероятность события  $x_{ij}$  при условии наступления события  $A_2$ .

Из всех признаков  $x_{ij}$  была построена последовательность, в которой они располагались в порядке убывания информативности. Впоследствии признаки, имевшие низкую информативность, были исключены из построенной последовательности. Информативность признаков определяли с помощью информационной меры Кульбака.

Для каждой формы ДДМЖ по ДК с учетом информативности признаков были получены решающие правила. Качество распознавания с использованием диагностических таблиц проверяли на тестовой выборке женщин.

Формула для принятия решения о наличии или отсутствии заболевания у женщин тестовой выборки имеет следующий вид:

$$ДК_{\text{пор}}(A_2) < ДК(x_1) + ДК(x_2) + \dots + ДК(x_n) < ДК_{\text{пор}}(A_1), \quad (2)$$

где

$ДК_{\text{пор}}(A_1) = \lg \frac{1-\alpha}{\beta}$  — пороговое значение для состояния  $A_1$ ;

$ДК_{\text{пор}}(A_2) = \lg \frac{\alpha}{1-\beta}$  — пороговое значение для состояния  $A_2$ ;

$\alpha$  — ошибка первого рода (ошибка пропуска состояния  $A_1$ );

$\beta$  — ошибка второго рода (ошибочная диагностика состояния  $A_1$ ).

Примем допустимыми ошибку первого рода  $\alpha = 0,05$  и ошибку второго рода  $\beta = 0,1$  при установленных нами значениях допустимых ошибок  $ДК_{\text{пор}}(A_1) = 10$ ;  $ДК_{\text{пор}}(A_2) = -12,5$ .

Как только неравенство (2) нарушается, т. е. достигается один из порогов, процедуру прерывают и выносят одно из диагностических решений. При достижении  $DK_{пор}(A_1)$  выносится решение о наличии состояния  $A_1$ , при достижении  $DK_{пор}(A_2)$  — состояния  $A_2$ . Если не достигнут ни один из порогов, это значит, что имеющейся информации недостаточно для принятия решения.

Полученные с помощью неоднородной последовательной процедуры распознавания диагнозы для женщин тестовой группы сопоставляли с клиническими данными, затем определяли количество правильно и неправильно принятых решений. Анализ полученных результатов показал, что отношение рисков составляет 0,3–0,7 при 95%-м ДИ, а построенные диагностические таблицы позволяют получить дополнительную информацию для повышения качества диагностики и прогнозирования заболевания.

Эхоскопически при ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (первая группа) у пациенток отмечали увеличение толщины фиброглангулярного слоя до  $19,2 \pm 6,7$  мм со средней или пониженной эхогенностью, уменьшение толщины премаммарной клетчатки (в среднем до  $3,5 \pm 5,4$  мм) и ретромаммарного слоя (в среднем до  $1,9 \pm 2,4$  мм). Дуктэктазия встретилась лишь у 7,5% пациенток первой группы. При проведении доплерографии нами выявлено увеличение количества сосудов и скорости кровотока. Средние значения скорости кровотока:  $V_{max} = 0,16$  (0,15–0,17) м/с,  $V_{min} = 0,06$  (0,05–0,07) м/с. Индекс резистентности составил 0,6 (0,5–0,7), пульсационный индекс — 1,13 (1,11–1,15).

На основании вышеприведенной формулы определения вероятности наличия у пациентки ДДМЖ с использованием неоднородной последовательной процедуры распознавания были получены диапазоны значений и ДК признаков, которые характерны для ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (табл. 1). Полученные решающие правила в виде диагностических таблиц для диагностики ДДМЖ с преобладанием железистого компонента обеспечивают качество распознавания 94%.

При ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (вторая группа) у всех пациенток определяли кисты, средний размер которых составил  $5 \pm 3,4$  мм. В большинстве случаев кисты были обнаружены в обеих железах (88,4%), у 11,6% женщин — в одной из желез. Толщина железистого слоя была увеличена у 76,8% пациенток и составила в среднем  $12,3 \pm 3,8$  мм, что статистически значимо ниже, чем при железистом варианте ДДМЖ ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,05$ ). Во второй группе также был отмечен более выраженный перидуктальный фиброз, а у 33,3% пациенток выявлено расширение млечных протоков. Анализ измеренных доплерографически показателей кровотока при ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента не выявил статистически значимых отличий от участниц первой группы.

Нами были получены диапазоны значений и ДК признаков, характерных для ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (табл. 2). Качество распознавания — 87%.

Характерными признаками ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (третья группа) оказались резкое повышение эхогенности железистой ткани, наличие перидуктального фиброза и фиброзирование связок Купера. При этом толщина фиброглангулярного слоя составила  $12,4 \pm 4,2$  мм, что статистически значимо не отличалось от значений у женщин контрольной группы. Сравнительный анализ показал, что в третьей группе степень увеличения толщины железистой ткани была существенно меньше, чем в первой группе

( $r = 0,81$ ;  $p < 0,05$ ), а сам показатель статистически значимо не отличался от такового у пациенток второй группы ( $r = 0,47$ ;  $p > 0,05$ ). В третьей группе отмечено статистически значимое увеличение толщины пре- и ретромаммарной клетчатки — до  $8,4 \pm 4,7$  и  $5,0 \pm 4,2$  мм соответственно. Дуктэктазия выявлена нами у 66,7% женщин — чаще, чем в первой и второй группах ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ). Оценка показателей кровотока при ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента не показала статистически значимых отличий от таковых при других вариантах ДДМЖ.

Диапазоны значений и ДК признаков, характерных для ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента, представлены в таблице 3. Примененный для диагностики алгоритм с использованием неоднородной последовательной процедуры распознавания обеспечивает качество распознавания 84%.

Признаками смешанной формы ДДМЖ (четвертая группа), наряду с увеличением толщины фиброглангулярной ткани до  $16,2 \pm 6,4$  мм, неоднородным повышением эхогенности железистого слоя, наличием перидуктального фиброза и фиброзированием связок Купера, послужили кисты различных размеров. В 78,6% наблюдений кисты были найдены в обеих железах. Дуктэктазия была обнаружена у 50,0% пациенток — чаще, чем в трех других группах исследования ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ). Анализ показателей кровотока при данной

Таблица 1

**Признаки, значимые для диагностики доброкачественной диффузной дисплазии молочных желез с преобладанием железистого компонента**

Признаки	Диапазон признака, мм	Диагностический коэффициент
Толщина премаммарной клетчатки	[1,91; 11,4]	-0,065018731
	[-2,85; 1,91] [11,4; 16,2]	0,165587858
	[-7,6; -2,85] [16,2; 20,9]	0,636044489
Толщина фиброглангулярного слоя	[8,08; 14,5]	-0,732954502
	[4,87; 8,08] [14,5; 17,7]	0,203376418
	[1,65; 4,87] [17,7; 20,9]	1,233187231
Толщина ретромаммарной клетчатки	[2,64; 8,95]	-0,401961283
	[-0,5; 2,64] [8,95; 12,1]	0,19762409
	...	...

Таблица 2

**Признаки, значимые для диагностики доброкачественной диффузной дисплазии молочных желез с преобладанием кистозного компонента**

Признаки	Диапазон признака, мм	Диагностический коэффициент
Толщина премаммарной клетчатки	[1,91; 11,4]	0,08916635
	[-2,85; 1,91] [11,4; 16,2]	0,64345356
	[-7,6; -2,85] [16,2; 20,9]	1,22780985
Толщина фиброглангулярного слоя	[8,08; 14,5]	-0,052137587
	[4,87; 8,08] [14,5; 17,7]	0,539938183
	[1,65; 4,87] [17,7; 20,9]	0,730378469
Толщина ретромаммарной клетчатки	[2,64; 8,95]	-0,216177212
	[-0,5; 2,64] [8,95; 12,1]	0,074868563
	...	...

Таблица 3

Признаки, значимые для диагностики доброкачественной диффузной дисплазии молочных желез с преобладанием фиброзного компонента

Признаки	Диапазон признака, мм	Диагностический коэффициент
Толщина премаммарной клетчатки	[1,91; 11,4] [-2,85; 1,91] [11,4; 16,2] [-7,6; -2,85] [16,2; 20,9]	0,069556 -0,091976 0,142107
Толщина фиброглан-дулярного слоя	[8,08; 14,5] [4,87; 8,08] [14,5; 17,7] [1,65; 4,87] [17,7; 20,9]	-0,0155011 0,09634927 0,74416675
Толщина ретромаммарной клетчатки	[2,64; 8,95] [-0,5; 2,64] [8,95; 12,1] ...	0,03944442 0,02400745 ...

форме не выявил статистически значимых отличий от других вариантов ДДМЖ.

При определении вероятности возникновения смешанной формы ДДМЖ с использованием неоднородной последовательной процедуры распознавания были получены диапазоны значений и ДК признаков, характерных для смешанной формы ДДМЖ (табл. 4). Отношение рисков для данных значений составило 0,6 при 95%-м ДИ; качество распознавания — 78,6%.

Разработанная математическая модель не только позволяет просто и объективно диагностировать форму ДДМЖ в любом возрасте с применением метода УЗИ, но и дает возможность оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий с позиций доказательной медицины (патент № 2452389 «Способ дифференциальной диагностики форм фиброно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией» от 10.06.2012). При этом значимыми критериями оценки эффективности являются не

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. Н., Хамошина М. Б. Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез // Эффектив. фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2001. № 1. С. 14–18.
2. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М.: МедиаСфера, 2001. 392 с.
3. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. СПб.: Медицина, 2002. 176 с.
4. Коновалова В. Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез // Эффектив. фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2009. № 6. С. 6–12.
5. О мерах по совершенствованию акушерско-гинекологической помощи населению Российской Федерации: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 623 от 24 сентября 2007 г. URL: <http://www.rg.ru/2007/10/31/polozhenie-dok.html> (дата обращения — 15.12.2014).
6. Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 808н от 2 октября 2009 г. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7595-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-808n-ot-2-oktyabrya-2009-g> (дата обращения — 15.12.2014).

Библиографическая ссылка:

Тонких О. С., Сотникова Л. С., Гергет О. М., Удуг Е. В. Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 1 (102). С. 17–20.

Таблица 4

Признаки, значимые для диагностики смешанной формы доброкачественной диффузной дисплазии молочных желез

Признаки	Диапазон признака, мм	Диагностический коэффициент
Толщина премаммарной клетчатки	[1,91; 11,4] [-2,85; 1,91] [11,4; 16,2] [-7,6; -2,85] [16,2; 20,9]	0,085640262 -0,29081083 -0,114719571
Толщина фиброглан-дулярного слоя	[8,08; 14,5] [4,87; 8,08] [14,5; 17,7] [1,65; 4,87] [17,7; 20,9]	-0,366531544 -0,156112257 1,362401683
Толщина ретромаммарной клетчатки	[2,64; 8,95] [-0,5; 2,64] [8,95; 12,1] [-3,6; -0,5] [12,1; 15,2] ...	0,346528038 -0,193900817 0,429348473 ...

только клинические симптомы, но и определенные объективные эхографические показатели (толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки и фиброглан-дулярного слоя).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования разработана математическая модель для ультразвуковой диагностики и объективной оценки эффективности терапии диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез, позволяющая вывести на качественно новый уровень раннюю профилактику рака молочных желез. Использование принципов доказательной медицины дает возможность определить диагностический алгоритм и диагностические коэффициенты для каждой конкретной формы заболевания. Полученные решающие правила в виде диагностических таблиц обеспечивают качество распознавания 78,6–94% и позволяют получить адекватные научные и практические выводы, существенно ускоряющие и облегчающие работу медицинского персонала.

7. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н от 1 ноября 2012 г. URL: <http://base.garant.ru/26741638/#ixzz3QHZ5bVlg> (дата обращения — 15.12.2014).
8. Радзинский В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни. М., 2010. 302 с.
9. Рожкова Н. И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / Под ред. А. С. Павлова. М.: Медицина, 1993. 227 с.
10. Филиппов О. С. Доброкачественные заболевания молочных желез: руководство по диагностике и лечению. М.: Медпресс-информ, 2007. 54 с.
11. Цой Л. К. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС // Эффектив. фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2010. № 3. С. 2–7.
12. Love S. M., Gelman R. S., Silen W. Fibrocystic disease of the breast: a nondisease // N. Engl. J. Med. 1982. Vol. 307. N 16. P. 1010–1014.
13. Olawaye A., Withiam-Leitch M., Danakas G., Kahn K. Mastalgia: a review of management // J. Reprod. Med. 2005. Vol. 12. N 50. P. 933–939. D