

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Шабает Рамис Маратович

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД ВЫБОРА КОНСЕРВАТИВНОГО И
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

**доктор медицинских наук, профессор
Благовестнов Дмитрий Алексеевич**

**доктор медицинских наук, профессор
Колядина Ирина Владимировна**

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.....	20
1.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	20
1.3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 22	
1.4. КЛАССИФИКАЦИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ	24
1.5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 25	
1.6. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	26
1.7. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
1.8. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЗМЖ	30
1.9. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	33
1.10. РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	37
1.11. ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПРОВЕДЁННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ПОСОБИЙ ПО ПОВОДУ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ДЗМЖ).....	40
1.12. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ.....	45
2.3. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТОК С ОБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	52
2.4. ОПЕРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЗМЖ	55
2.4.1. Секторальная резекция молочной железы.....	55
2.4.2. Применение медицинского лазера в лечении ДЗМЖ.....	55
2.4.3. Применение склерозирования в лечении ДЗМЖ (кист)	56
2.4.4. Удаления множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый разрез с последующей коррекцией птоза	56
2.5. МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЗМЖ.....	57
2.6. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	57
2.7. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	57
2.8. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ БОЛИ ПО ШКАЛЕ ВАШ	58
2.9. СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРУЮЩИХСЯ С РАЗВИТИЕМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	60

ГЛАВА. 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО КОНСЕРВАТИВНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ.....	69
ГЛАВА 5. МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С КИСТОЗНЫМ КОМПОНЕНТОМ	79
ГЛАВА 6. УДАЛЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ЧЕРЕЗ ЕДИНЫЙ ДОСТУП С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КОРРЕКЦИЕЙ ПТОЗА ПОЛУСФЕРИЧЕСКИМ ГЛАНДУЛЯРНЫМ ЛОСКУТОМ.....	92
6.1. Сравнительный анализ с применением различных хирургических операций — двусторонней секторальной резекцией молочных желёз и удалением множественных доброкачественных новообразований молочных желёз через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом	103
6.2. Сравнительный анализ показателей качества жизни между двусторонней секторальной резекцией молочных желёз и удалением множественных доброкачественных новообразований молочных желёз через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом.	109
ГЛАВА 7. ПРОФИЛАКТИКА РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	113
7.1. Гидроксиптилдиметилдигидропиримидин как препарат фармакотерапии сопровождения у пациенток ДЗМЖ (группы VA/VB)	114
7.2. Гидроксиптилдиметилдигидропиримидин как способ профилактики ранних послеоперационных осложнений у пациенток РМЖ, развившимся на фоне длительного течения ДЗМЖ (группы VC/VD)	124
ГЛАВА 8. АНАЛИЗ НОВОГО ПРОТОКОЛА УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ДЗМЖ И РМЖ С РАЗРАБОТКОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ И ВНЕДРЕНИЯ ИХ В ПРОГРАММУ СКРИНИНГА ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ...	133
8.1. Анализ эффективности нового протокола ультразвукового исследования у пациенток с ДЗМЖ и РМЖ с разработкой дифференциально-диагностических критериев и внедрение их в программу скрининга заболеваний молочной железы	133
8.2. Маршрутизация и организация диспансерного наблюдения	141
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	147
ВЫВОДЫ	158
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	160
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	161

Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПП – внутривнутрипротоковая папиллома

Груп. - группа

ДЗМЖ – доброкачественные заболевания молочной железы

ЗНО – злокачественные новообразования

ИГХИ – иммуногистохимическое исследование

КЖ – качество жизни

ЛПО – лечебно-профилактическая организация

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МЖ – молочные железы

МКБ – международная классификация болезней десятого пересмотра

ММГ - маммография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПАБ – пункционно-аспирационная биопсия

ПМЭ – психоэмоциональное состояние

ПЭС – психоэмоциональный статус

РВО – реконструктивно-восстановительные операции

РМЖ – рак молочной железы

САК – сосково-ареолярный комплекс

ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

ФА – фиброаденома

ЦНС – центральная нервная система

ЩЖ – щитовидной железа

BI-RADS – Breast Imaging Reporting and Data System

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Доброкачественные заболевания молочной железы (ДЗМЖ) являются наиболее распространённой клинической проблемой, с которой женщины обращаются к онкологу [54]. Однако этиология, патогенез и клиническое многообразие доброкачественной патологии молочной железы требуют мультидисциплинарного подхода и привлечения к дифференциальной диагностике и лечению заболевания специалистов различных профилей: онколога, акушера-гинеколога, хирурга [116]. Согласно ВОЗ (1984), мастопатия (или дисгормональная дисплазия молочной железы, доброкачественные заболевания молочной железы, фиброзно-кистозная болезнь) — это группа патологических состояний, для которых характерно нарушение соотношения эпителиальной, фиброзной и жировой тканей молочной железы, с развитием как пролиферативных процессов, так и дегенеративных изменений.

Являясь наиболее частой причиной обращения к врачу, помимо субъективных жалоб со стороны органа и ухудшения качества жизни, данная проблема воспринимается женщинами с большой тревогой в связи с риском развития рака молочной железы [145].

Рак молочной железы (РМЖ) является социально-значимой женской онкопатологией с лидирующими показателями заболеваемости и смертности [49, 166]. Ежегодно отмечается неуклонный рост числа новых случаев заболевания во всем мире, что делает актуальной индивидуальную оценку риска развития РМЖ и разработку программ первичной профилактики. Несмотря на то, что точная оценка риска развития РМЖ не может быть достижима до сих пор, появляется всё больше исследований по оценке индивидуального риска, учитывающих наличие этиологических факторов, генетической и семейной предрасположенности [38, 144].

Общепризнанными факторами высокого риска развития РМЖ считаются носительство патогенных герминальных мутаций генов BRCA1/2, отягощённый

семейный или индивидуальный анамнез по ряду злокачественных новообразований (рак молочной железы, яичников, предстательной железы или поджелудочной железы), наличие в анамнезе облучения области грудной клетки, а также морфологически подтверждённая атипическая гиперплазия молочной железы [188, 195]. Наличие факторов высокого риска развития РМЖ лежит в основе интенсификации программ скрининга, проведения риск-редуцирующих операций или назначения эндокринотерапии как метода превенции развития злокачественного заболевания [200]. При этом, наличие ДЗМЖ остается дискуссионным этиологическим фактором риска развития РМЖ ввиду разнообразия форм доброкачественной патологии, морфологических вариантов и отсутствия единых подходов к лечебно-диагностическому алгоритму. Также остается малоизученной протекторная роль для снижения риска развития РМЖ консервативного и хирургического лечения по поводу различных форм ДЗМЖ [54].

По данным Клиники Мейо, США [195], около 75% чрескожных биопсий выполняется по поводу доброкачественной патологии молочной железы; результаты долгосрочного наблюдения за женщинами с ДЗМЖ показывают значимое нарастание риска развития РМЖ (в 1,4 раза при непролиферативных формах ДЗМЖ, в 2,2 раза – при пролиферации без атипии и в 3,9 раз —при наличии атипической пролиферации - протоковой или дольковой), что требует особой онконастороженности и индивидуализации лечебной стратегии в отношении пациентов с доброкачественной патологией молочной железы.

Крупные популяционные исследования последних лет показали весомую роль наличия ДЗМЖ как фактора долгосрочного риска развития РМЖ как у пременопаузальных женщин, так и у пациенток в менопаузе [191, 194]. Женщины пременопаузального возраста представляют собой особую популяцию для внимания онкологов: высокий эндогенный фон в сочетании с пролиферативными доброкачественными заболеваниями и высокой рентгенологической плотностью создают условия как для значимого увеличения риска развития РМЖ, так и для пропуска уже имеющихся микрокарцином. Анализ крупных баз данных по

скринингу РМЖ демонстрирует значимую и независимую роль в увеличении риска развития рака как наличия ДЗМЖ, так и высокой рентгенологической плотности молочных желез. При этом сочетание ДЗМЖ и высокой рентгенологической плотности, что является характерным именно для пременопаузальных женщин, увеличивает риск развития РМЖ в 3 раза, что необходимо учитывать при планировании лечебно-диагностического алгоритма в данной клинической ситуации [193].

Множественные ДЗМЖ в одной или обеих молочных железах представляют комплексную проблему как в отношении оценки риска развития рака, так и в выборе хирургического подхода. С одной стороны, доброкачественная патология, подтверждённая в трёх и более областях молочной железы кратно увеличивает риск развития РМЖ (в 2,4 раза — при отсутствии пролиферации, в 3,7 раз — при пролиферации без атипии, в 5,3 раза — при атипической гиперплазии), что требует интенсификации хирургического подхода у данных пациенток [195]. С другой стороны, увеличение объёма хирургического лечения приводит к снижению эстетических результатов и удовлетворённости женщин от таких операций, что ухудшает качество жизни пациенток [49]. Разработка методов хирургического лечения множественных доброкачественных образований, позволяющих успешно сочетать обширное удаление тканей с высокими эстетическими результатами лечения, является важной мультидисциплинарной задачей современной клинической медицины.

Нередко резекция молочной железы приводит к формированию остаточной полости и длительной лимфореи, что способствует развитию воспалительного процесса в ране и требует назначения дополнительной фармакотерапии, удлиняет период реабилитации и увеличивает экономические расходы на лечение ДЗМЖ как для пациентки, так и для лечебного учреждения [147]. Необходимо изучение возможностей улучшения репаративных процессов в ране после резекции молочной железы и профилактики длительной лимфореи, а также оценки возможностей внедрения современных малоинвазивных хирургических

стационарзамещающих технологий в лечебные алгоритмы при ДЗМЖ.

Наличие патологии в молочной железе значительно влияет на многие стороны жизни женщины: её психоэмоциональное состояние, выполнение служебных обязанностей, профессиональный рост, семейный уют и другие аспекты. В современном понимании это можно сформулировать единым понятием — «качество жизни» (КЖ), сохранение уровня которого является важной современной задачей лечебной стратегии у пациенток с ДЗМЖ [70].

Таким образом, выработка единого понимания патогенетических механизмов возникновения и развития доброкачественной патологии молочной железы, определение наиболее оптимальных, доступных диагностических методик, применение патогенетически обоснованных и эффективных методов консервативного и хирургического лечения являются многогранными целями современного комплексного подхода к проблеме ДЗМЖ, что является актуальной современной мультидисциплинарной задачей.

Степень разработанности темы исследования

Выработка единого представления о патогенетических механизмах ДЗМЖ, разработка оптимального лечебно-диагностического алгоритма, вопросы дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями, а также эффективное диспансерное наблюдение и методы профилактики весьма актуальны для всей мультидисциплинарной команды врачей, вовлечённой в сохранение здоровья женщины [13].

В настоящее время достаточно чётко и информативно определены программы скрининга и уточняющей диагностики новообразований молочной железы у женщин, а создание высокоинформативных и доступных диагностических технологий создают условия для раннего обнаружения патологии молочной железы и её лечения [108]. Консервативное лечение ДЗМЖ, направленное на нормализацию гормонального фона женщины, далеко не всегда устраняет проявления болезни и способствует регрессу доброкачественной патологии; определённая доля пациенток продолжает нуждаться в радикальных

хирургических методах лечения, которые претерпели значимые изменения в последние годы [67]. Внедряются более щадящие методики, все шире применяются малоинвазивные хирургические технологии, возросла направленность на применение более эстетических вариантов радикального лечения, что немаловажно для сохранения психоэмоционального статуса и качества жизни женщин [111].

Оперативное лечение кист молочной железы является наиболее эффективным методом лечения и позволяет радикально удалить патологически изменённую ткань [24]. Однако до настоящего времени не выработана единая точка зрения на показания к оперативному лечению пациенток с кистами различной локализации и этиологии, и на выбор метода операции [54, 69]. Во многих лечебных учреждениях преимущественно применяются резекционные методики, имеющие ряд недостатков. Внедрение малоинвазивных хирургических технологий позволяет сохранять протоковую систему молочной железы, не вызывает ее грубой рубцовой деформации, сокращает период послеоперационного восстановления, позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений (кровотечение, гематома, лимфорея) и срока госпитализации, что имеет финансовые преимущества для системы здравоохранения [112]. Внедрение и использование малоинвазивных технологий благоприятнее воспринимается пациентками в психоэмоциональном плане, а показатели качества жизни женщин после хирургического лечения ДЗМЖ служат объективным критерием эффективности выбранного метода [113].

Отрицательным моментом после выполненной резекции молочной железы является формирование остаточной полости с накоплением серозно-геморрагического экссудата, что в последующем может способствовать развитию воспалительного процесса [147]. Необходимо создавать условия для улучшения репаративных процессов в ране после резекции молочной железы и профилактики длительной лимфореи [41, 76].

Хирургические операции по удалению множественных доброкачественных

новообразований молочных желез с одномоментной симметризацией играют немаловажную роль в ранней реабилитации пациенток с ДЗМЖ, их своевременное проведение в комплексе с современными способами лечения патологии МЖ позволяет добиться стойких результатов и минимизировать уровень депрессивности, сохраняя активную жизненную позицию пациенток [70, 144].

Таким образом, спектр необходимых для решения вопросов в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы весьма широк – от оценки онкологических рисков до выбора оптимального консервативного и оперативного лечения выявленной патологии. Поэтому разработка персонализированной лечебно-диагностической стратегии у женщин с доброкачественными заболеваниями с целью устранения клинических симптомов доброкачественной патологии и улучшения качества жизни является актуальной междисциплинарной клинической задачей современной медицины. Решение этой проблемы требует дальнейших исследований, с чем и связана актуальность выбранной темы.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения и качества жизни пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы за счёт внедрения персонализированного лечебно-диагностического алгоритма.

Задачи исследования

1. Оценить факторы, ассоциирующиеся с развитием рака молочной железы, у женщин на фоне длительного течения доброкачественных заболеваний молочной железы
2. Оценить результаты консервативного лечения узловых форм ДЗМЖ препаратом «Масло примулы вечерней»
3. Провести сравнительный анализ современных методик хирургического лечения ДЗМЖ и стационарзамещающих малоинвазивных технологий
4. Сравнить способ удаления множественных доброкачественных новообразований молочной железы через единый доступ с последующей

коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом со стандартной секторальной резекцией молочных желез

5. Изучить результаты фармакологической эффективности влияния на раневой процесс в молочной железе препарата пиримидинового ряда – гидроксипропилдиметилдигидропиримидина с целью профилактики образования сером и лимфореи в раннем послеоперационном периоде у больных с ДЗМЖ и раком молочной железы

6. Разработать новый протокол ультразвукового исследования у пациенток с ДЗМЖ и раком молочной железы с внедрением дифференциально-диагностических критериев в программу скрининга онкологического заболевания

Научная новизна работы

Впервые определены факторы, ассоциирующиеся с развитием рака молочной железы на фоне длительного течения доброкачественных заболеваний: наличие ожирения, гинекологической патологии, гиперпролактинемия, длительное нахождение женщины в стрессовой ситуации, отсутствие хирургического лечения по поводу доброкачественных заболеваний МЖ, а также сокращение длительности или полное отсутствие консервативного лечения по поводу доброкачественной патологии.

Впервые разработаны и внедрены в клиническую практику малоинвазивные технологии лечения ДЗМЖ, а именно внедрено в клиническую практику лазерная абляция (вапоризация) кист молочной железы под УЗ-навигацией, внедрен в клиническую практику метод склерозирования кист молочных желез под УЗ-навигацией с применением современного склерозанта на основе 1% раствора натрия тетрадецилсульфата. Патент на изобретение № RU 2669048 C1 [131].

Впервые разработан и внедрен новый способ консервативного лечения доброкачественных заболеваний препаратом на растительной основе «Масло Примулы вечерней». Патент на изобретение № RU 2819077C1 [135].

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику новый способ удаления множественных доброкачественных новообразований молочной железы

через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом. Патент на изобретение № RU 2815765 C1 [137].

Впервые разработан и внедрен способ хирургической коррекции птоза молочной железы после объемных оперативных вмешательств по поводу ДЗМЖ. Патент на изобретение № RU 2780368 C1 [132].

Проведен анализ течения раневого процесса в молочной железе после объемных оперативных вмешательств по поводу рака молочной железы и возможности влияния на него препаратом гидроксипропилдиметилдигидропиримидина с целью снижения риска образования жидкостных скоплений и лимфорей. Патент на изобретение № RU 2788259 C1 [138].

Впервые разработан способ лекарственной коррекции и оптимизации регенерационных процессов в послеоперационной ране после секторальной резекции молочной железы. Патент на изобретение № RU 2792555 C1 [130].

Разработан персонализированный лечебно-диагностический алгоритм ведения пациенток с ДЗМЖ с целью профилактики рака молочной железы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана научная концепция персонализированного, комплексного подхода к выбору лечебно-диагностического алгоритма у пациенток с ДЗМЖ с учетом оцениваемых факторов риска развития РМЖ. Внедрены новые методы консервативного лечения ДЗМЖ и сравнительного анализа различных хирургических технологий. Исследование открыло перспективы индивидуализации программ скрининга рака молочной железы на основании оценки индивидуального риска и возможности первичной профилактики развития злокачественных новообразований.

Значимость результатов диссертационной работы определены внедрением в клиническую практику новых консервативных методов, малоинвазивных технологий хирургического лечения ДЗМЖ, а также эффективного способа профилактики ранних послеоперационных осложнений в хирургии МЖ.

Полученные результаты диссертационной работы повысят эффективность лечебно-диагностической тактики при доброкачественных заболеваниях молочной железы, будут способствовать достижению оптимальных и долгосрочных результатов лечения ДЗМЖ, улучшению качества жизни пациенток, а также уменьшению сроков госпитализации и числа хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде, что имеет важные социально-экономические перспективы для системы здравоохранения.

Внедрение в хирургическую практику нового метода удаления множественных доброкачественных образований молочной железы с последующей коррекцией птоза позволяет совместить радикальное удаление патологической ткани молочной железы с эстетической симметризирующей операцией, что положительным образом отразится на качестве жизни пациенток, прежде всего за счет одномоментной коррекции птоза молочных желез.

Разработанные и внедренные в практику малоинвазивные методы хирургического лечения ДЗМЖ (склерозирование и лазерная абляция кист молочной железы под ультразвуковой навигацией) позволяют при рациональном, взвешенном подборе пациенток для данных операций значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения. Малоинвазивные методы позволяют эффективно проводить лечение кист и имеют ряд преимуществ по сравнению с резекционными методами, прежде всего отсутствием послеоперационных эстетических дефектов.

Применение гидроксипропилдиметилдигидропиримидина в фармакотерапии сопровождения после реконструктивно-восстановительных операций по поводу рака молочной железы и секторальной резекции по поводу ДЗМЖ позволяет значительно уменьшить степень воспалительной реакции в операционной ране, оптимизировать течение раннего послеоперационного периода, уменьшить длительность лимфореи и сроки удаления дренажей, минимизировать формирование серомы, достичь значительно лучших показателей КЖ в периоде реабилитации.

Персонализированный подход в лечении ДЗМЖ может быть предложен для создания клинических рекомендаций, практического применения в работе хирургических стационаров, амбулаторно-поликлинического звена, а также для использования в обучающих программах для онкологов, хирургов и врачей других специальностей. Кроме того, результаты работы актуальны для учебного процесса и подготовки квалификационных медицинских кадров в вузах и учреждениях непрерывного профессионального образования.

Методология и методы исследования

В ходе диссертационного исследования осуществлено последовательное применение общенаучных и специальных методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами, для решения которых были использованы современные клинико-лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы и непараметрические методики.

Предмет исследования диссертационной работы – проблема совершенствования диагностики и лечения пациенток с доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочных желез.

Объект исследования – пациентки, получившие консервативное и/или оперативное лечение малоинвазивным и традиционным способом с новообразованиями молочных желез.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследований основывается на достаточном объеме полученных экспериментальных и клинических данных и их статистической обработке. Полученные результаты исследований были статистически обработаны с использованием пакета программ Microsoft Excel 2019 и Statistica 10.0 с расчетом критерия Стьюдента (t), и непараметрической статистики (тест Манна-Уитни). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Оценку методологического

качества исследований, включенных в метаанализ, оценивали в программе Review Manager 5.3. Сетевой метаанализ проводили с использованием программы R Statistica (пакет NetMeta XI) на ресурсе «<https://crsu.shinyapps.io/MetaInsight/>». Суммарный эффект для дихотомических данных описывали 95% достоверным интервалом.

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 6 от 03.06.2024 г). Тема диссертации утверждена Советом хирургического факультета РМАНПО (протокол № 5 от 11 июня 2024 г).

Достоверность полученных результатов подтверждается также актом проверки первичного материала (акт проверки первичной документации от 20.12.2024 г.).

Апробация диссертации состоялась 25 декабря 2024 г. на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры неотложной и общей хирургии имени профессора А.С. Ермолова и кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Результаты исследования доложены и обсуждены на XVI съезде хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции «Хирургия Беларуси на современном этапе» (г. Гродно, 2018 г); на VII Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 30-летию Ульяновского государственного университета «Медико-физические проблемы экологии человека» (г. Ульяновск, 2018 г); на 51-й научно-практической конференции «Диагностика и лечение внутренних болезней в многопрофильном стационаре» (г. Красногорск, 2019 г); на IV Всероссийской межведомственной научно-практической конференции и учебно-методических сборах хирургов Вооруженных Сил Российской Федерации «Актуальные вопросы военной медицины: современные аспекты хирургии» (г. Санкт-Петербург, 2019 г); «Nexus Medicus: Актуальные проблемы современной медицины» (г. Ульяновск, 6-7 октября 2021 г); на конференции «Медико-физиологические проблемы экологии

человека» (г. Ульяновск, 01-04 декабря 2021 г.); на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицины», (г. Ульяновск, 6 – 7 октября 2021 г.); на III съезде хирургов ПФО, (г. Нижний Новгород, 7 октября 2022 г.); на Общероссийской межведомственной научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению хирургических заболеваний, травм и осложнений», (г. Балашиха, 2022 г.); на 57-й Межрегиональной научно-практической конференции «Цифровые технологии на страже здоровья», (г. Ульяновск, 12–13 мая 2022 г.); на VIII Moscow Breast Meeting, VIII международном конгрессе по эстетической и реконструктивной хирургии молочной железы, (г. Москва, 24-26 февраля 2023 г.); на конференции «Современная хирургия: новые подходы и актуальные вопросы», (г. Нижний Новгород, 23 марта 2023 г.); на конференции «Здоровье в 21 веке – ответственность каждого». (г. Ульяновск, 26 мая 2023 г.); на IX Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека», (г. Ульяновск, 17–19 октября 2023 г.); на XV Съезде хирургов России, (г. Москва, 24–26 октября 2023 г.); на XXVII Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 15 и 16 ноября 2023 г.); на XII Национальном Конгрессе с международным участием им. Н.О. Миланова «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология». (г. Москва, 12-13 декабря 2023 г.); на IX Международном конгрессе по эстетической и реконструктивной хирургии молочной железы Moscow Breast Meeting (г. Москва, 1-3 марта 2024 г.); на XV Национальном хирургическом конгрессе (г. Санкт-Петербург, 02–04 октября 2024 г.); на XXVIII Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 12 ноября 2024 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Потенциальными триггерами развития РМЖ на фоне длительного течения ДЗМЖ могут быть наличие ожирения, гинекологической патологии, гиперпролактинемии, длительное нахождение женщины в стрессовой ситуации, отсутствие хирургического лечения по поводу доброкачественных заболеваний МЖ, а также сокращение длительности или полное отсутствие консервативного

лечения по поводу доброкачественной патологии, что необходимо учитывать при индивидуальной оценке риска развития РМЖ, разработке программ первичной профилактики и персонализированного скрининга онкологического заболевания.

2. Применение препарата «Масло примулы вечерней» не менее 6 месяцев способствует значимому сокращению клинических проявлений мастопатии и может использоваться в качестве нового метода консервативной терапии ДЗМЖ.

3. Применение малоинвазивных методов, а именно склеротерапия кист и лазерная абляция под УЗ–контролем, являются эффективными методами стационарзамещающего хирургического лечения кист молочной железы, которые могут быть активно внедрены в работу профильных отделений при рациональном и взвешенном подборе пациенток для данных операций.

4. Применение нового оперативного способа — «удаление множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый доступ» — позволяет совмещать радикальное удаление доброкачественных заболеваний МЖ и коррекцию птоза, что способствует повышению качества жизни пациенток.

5. Применение гидроксипропилдиметилдигидропиримидина в раннем послеоперационном периоде способствует снижению воспалительного процесса, улучшает общие результаты хирургического лечения доброкачественных новообразований и рака молочной железы.

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу онкологического отделения ведомственного ЛПО г. Голицыно (акт внедрения от 20.12.2024 г.), на клинических базах кафедры неотложной и общей хирургии имени профессора А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ (акт внедрения от 24.12.2024 г.) и на кафедре хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики Филиала Военно–медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ (г. Москва) (акт внедрения от 24.12.2024 г.).

Материалы работы внедрены и используются в учебном процессе на кафедре хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики Филиала Военно–медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, в программах повышения квалификации в рамках ДПО кафедры неотложной и общей хирургии имени профессора А.С. Ермолова (акт от 24.12.2024 г.) и кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, (акт от 24.12.2024 г.), а также материалы диссертационной работы используются в программах подготовки в ординатуре по специальности хирургия и онкология.

Личный вклад автора

Личное участие соискателя заключается в получении результатов, представленных в докторской диссертации, и играет ключевую роль на всех этапах планирования и проведения работы. А именно: включает изучение и анализ отечественной и зарубежной научной литературы; обоснование актуальности темы диссертационной работы и степени ее разработанности; формирование идеи работы, формулировка цели и задач исследования; определение методологического подхода и методов их решения. Самостоятельно выполнена основная часть работы: клиническое обследование больных, заполнение первичной документации, рассмотрение клинических, лабораторных, инструментальных данных. Автором лично разработаны методики персонализированного подхода выбора консервативного и хирургического лечения пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы; проведено наблюдение пациенток в динамике, анкетирование пациентов согласно протоколу исследования; проведена статистическая обработка полученных данных, обобщение полученных результатов исследования; самостоятельно сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации; подготовлены публикации по теме докторской диссертации, проведена апробация данных исследований.

Публикации

По материалам диссертации опубликована 71 печатная работа, в том числе 16 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 6 – в научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных Web of Science и Scopus, получено 6 патентов РФ на изобретения, 4 – рационализаторских предложений. Опубликовано в открытой печати 3 учебные пособия для врачей.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует пунктам 1 и 2 паспорта научной специальности 3.1.9. Хирургия: изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний; разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний. А также пунктам 1 и 3 паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия: осуществление профилактики возникновения злокачественных опухолей на основе изучения факторов внешней и внутренней среды организма, разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний.

Объём и структура диссертации

Диссертационная изложена на 189 страницах печатного текста. Включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты обследования и лечения, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы из 208 источников: 152 отечественных, 56 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 45 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность проблемы

Рак молочной железы (РМЖ) является доминирующей онкологической патологией у женщин во всем мире с неуклонным ростом заболеваемости, что делает изучение факторов риска развития РМЖ и возможностей первичной профилактики развития заболевания актуальным и своевременным [28, 52, 81, 196]. Одним из наиболее дискуссионных факторов риска развития РМЖ является наличие доброкачественных заболеваний молочной железы (ДЗМЖ), прежде всего, ввиду клинического и морфологического многообразия от непролиферативных процессов до атипичической пролиферации, что требуют мультидисциплинарного подхода и привлечения к дифференциальной диагностике и лечению заболевания специалистов различных профилей: онколога, акушера-гинеколога, хирурга. [81, 176, 208]. Без коллаборации врачей, вовлечённых в сохранение здоровья молочных желёз, не может быть конструктивного решения проблемы профилактики, раннего выявления ЗНО, а также эффективного лечения данных категорий женщин [51]. Выработка единого понимания патогенетических механизмов возникновения и развития доброкачественных заболеваний МЖ (ДЗМЖ), определение наиболее оптимальных, доступных диагностических методик, применение современных, патогенетически обоснованных и эффективных лечебных методов, как консервативных, так и хирургических, онконастороженность на всех этапах обследования и лечения, диспансеризация и профилактика являются актуальными на современном этапе [115, 156].

1.2. Эпидемиология доброкачественной дисплазии молочной железы

Быстро меняющиеся современные условия определяют тенденции развития эпидемиологических процессов в онкологии на многие годы вперед.

Учитывая ряд объективных и субъективных причин, таких как продолжительность жизни населения, экономические, экологические и другие факторы, следует ожидать тенденцию роста заболеваемости ЗНО во всём мире. При этом, наибольший прирост заболеваемости РМЖ отмечен у женщин трудоспособного возраста (от 40 до 60 лет) [51, 151, 170, 192]. Установлено, что РМЖ развивается в 1,5-2 раза чаще на фоне доброкачественных заболеваний МЖ с пролиферацией, но без атипии, и более чем в 4 раза чаще при атипических формах протоковой и дольковой пролиферации, что требует повышенного внимания врачей различных специальностей и онконастороженности при ведении пациенток с ДЗМЖ [77, 82, 88, 208]. Дисгормональные пролиферативные формы фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), не поддающиеся консервативному и оперативному лечению, также негативным образом влияют на рост предопухолевой патологии [47, 56]. Частота возникновения доброкачественных заболеваний МЖ весьма широка и достигает 75-80% среди женщин репродуктивного возраста [90, 93, 119]. ФКБ по праву считается одним из самых распространённых заболеваний, с которым обращаются женщины на приём к специалистам различного профиля (акушеру-гинекологу, онкологу, хирургу, врачу общетерапевтической сети) в связи с наличием характерных жалоб в МЖ, снижающих качество жизни женщин и влияющих на развитие тревожности из-за боязни развития онкологической патологии [85]. Заболеваемость населения с ФКБ не регистрируется, но, согласно оценкам некоторых специалистов, ее распространенность среди женского населения, превышает 50% [161]. За последние десятилетия рост заболеваемости ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста увеличивается, у каждой 4й пациентки в возрасте до 29 лет выявляется доброкачественная дисплазия, а в возрастной популяции старше 40 лет различные доброкачественные изменения в МЖ диагностируются в 60% случаев [167; 149]. Среди 75-80% женщин репродуктивного возраста с собирательным диагнозом ФКБ (или мастопатия) у большинства женщин отмечены её диффузные формы; примерно в равных долях наблюдаются фиброаденомы и кисты МЖ; наиболее редко (в 1-5% случаев)

встречаются узловые формы ФКБ (узловые фиброзы) [1, 34, 92, 94]. Наличие сопутствующей гинекологической патологии, как патогенетический триггер, значительно увеличивает частоту развития ДЗМЖ у женщин [27, 114].

1.3. Этиология и патогенез доброкачественных заболеваний молочной железы

Мастопатия (синонимы: фиброзно-кистозная болезнь, дисгормональная дисплазия МЖ) является полиэтиологическим заболеванием, в патогенезе которого ключевую роль играет дисбаланс половых гормонов с преобладанием эстрогенов и дефицитом прогестерона [18, 20, 101]. ФКБ, согласно определению ВОЗ, — это группа заболеваний с широким спектром клинических проявлений — от диффузных форм до узловых вариантов заболевания [46]. К факторам риска развития ДЗМЖ относятся низкий индекс массы тела в детском и подростковом возрасте, быстрый темп роста в пубертате, чрезмерное употребление в пищу животных жиров, мяса и кофеина, недостаток овощей, фруктов, орехов, пищевых волокон, ряда витаминов (А и Е), гиподинамия, фрустрирующие ситуации, комбинированная менопаузальная гормональная терапия более восьми лет, врождённые и приобретённые генетические изменения [20, 98, 187]. Также доброкачественные заболевания или ДЗМЖ могут возникать в связи с гормонозависимым заболеванием, обусловленным дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе [161]. Как отмечают акад. А.Д. Каприн и проф. Н.И. Рожкова, данная патология наиболее распространена у женщин репродуктивного возраста [46]. Наличие выраженных клинических симптомов ДЗМЖ, беспокоящих женщину на протяжении длительного времени, значительно отражается на качестве жизни (КЖ) [99, 125]. Клиницистами давно признана связь патологии со стороны МЖ и органов малого таза, тем самым данной проблемой должны заниматься специалисты различных профилей [93]. Доказано, что частота патологических изменений в МЖ при миоме матки достигает до 89%, особенно часто при сочетании миомы матки с аденомиозом [86]. Доказано, что до 90% пациенток гиперпластические процессы женских половых органов сочетаются с

ДЗМЖ, что доказывает единую связь с патогенезом [97].

МЖ является мишенью для гормонов женской репродуктивной системы, ее физиологическое функционирование находится под постоянным влиянием эндокринной системы [15, 93, 97, 149]. Давно отмечена связь появления новообразований МЖ и повышения уровня пролактина; в свою очередь, отмечена тесная патогенетическая связь между гиперэстрогенным состоянием и гиперпролактинемией, что делает проблему развития ДЗМЖ комплексной [37, 78, 87, 102, 104, 127, 157]. Кроме того, изменения в структуре молочной железы тесно связаны и с дисгормональными заболеваниями щитовидной железы [151, 155].

Ключевым факторов в патогенезе развития пролиферации эпителия МЖ лежит дисбаланс половых гормонов, а именно – избыток эстрогенов и дефицит прогестерона [90]. Высокий уровень эстрогенов и недостаток прогестерона приводят к избыточной пролиферации эпителия молочной железы, образованию пролифератов из железистой ткани, которые сдавливают и нарушают дренажную функцию протоков, что приводит к их компенсаторной дилатации и кистообразованию. Кроме того, недостаток прогестерона способствует развитию отека соединительной ткани МЖ, в результате чего возрастает капиллярный кровоток, появляется напряжение МЖ и боль в них [36].

Появления ФА МЖ могут способствовать появлению патологий со стороны ЦНС, ЩЖ, нарушения функции почек [80, 177]. Отмечена связь развития данной формы ДЗМЖ с ранней менархией и наступления менопаузы в возрасте старше 55 лет. Так же в зонах повышенного риска женщины с поздней первой беременностью, с отказом от кормления грудью, с наличием аборт в анамнезе [1].

Необходимо отдельно остановиться на кистозных образованиях МЖ. Кисты являются наиболее распространённым типом доброкачественных образований МЖ с пиковой заболеваемостью в возрасте от 35 до 50 лет [8]. Простые кисты составляют до 25% узловых образований МЖ, возникают вследствие закупорки протоков МЖ и компенсаторной дилатации с накоплением в структуре

жидкостного секрета. Как правило, простые кисты имеют круглую или овальную структуру, покрыты эпителием плоского или апокринного типа. Будучи гормонально чувствительными, кисты МЖ могут меняться в размерах и количестве в зависимости от менструального цикла, могут быть наиболее заметными в второй фазе менструального цикла [46].

Сложные и многофакторные механизмы развития ДЗМЖ побуждают клиницистов к поиску и формированию наиболее оптимальных и эффективных лечебно-диагностических и профилактических мероприятий у данной обширной когорты пациенток [98]. Кроме того, данная клиническая проблема является междисциплинарной и требует чётких и согласованных действий специалистов различных направлений: онкологов, гинекологов, хирургов, эндокринологов, лучевых диагностов и других [51].

1.4. Классификация доброкачественной дисплазии молочных желез

Многообразие форм ДЗМЖ привело к последовательному формированию клинической, рентгенологической и патоморфологической классификации.

Доброкачественные заболевания МЖ включены в международную классификацию заболеваний под категорией N60 (доброкачественная дисплазия молочной железы). В данную категорию включены: киста МЖ, диффузная мастопатия, фиброаденоз МЖ, фибросклеротические изменения [185]. При этом, по классификации МКБ-10, узловые формы ДЗМЖ (аденома, фиброаденома, внутрипротоковая папиллома) относят к доброкачественным новообразованиям и трактуются как D24.

Наиболее приемлемой с позиции специалистов и удобной в применении является клинико-рентгенологическая классификация, предложенная профессором Рожковой Н.И. (1993) [115]. Согласно данной классификации, было предложено систематизировать ДЗМЖ на семь форм.

Градация форм ДЗМЖ на диффузные и узловые формы выполняется по результатам стандартного инструментального обследования женщин (маммографии и УЗИ молочных желез) [46].

Патоморфологическая классификация доброкачественных изменений в МЖ была сформирована коллегией патологов из Соединенных Штатов Америки. Согласно данной классификации, рекомендовано подразделять женщин ДЗМЖ на III категории [161].

Оценка выявленных при инструментальном исследовании изменений в МЖ и выработка дальнейшего диагностического алгоритма (стандартное наблюдение, укороченный интервал наблюдения, дообследование или верификация диагноза) проводится в соответствии с принятой во всём мире международной системой интерпретации протоколирования данных визуализации МЖ – классификацией BI-RADS [4, 141, 165]. Система BI-RADS предназначена для снижения вариабельности между заключениями врачей инструментальной диагностики (маммографии, ультрасонографии, МРТ) и для выработки единого алгоритма дальнейшего ведения пациента при различных категориях BI-RADS [7, 32, 205].

Такое многообразие классификаций по данной клинической проблеме ещё раз подчёркивает важность представленного материала и пробуждает к новым научным разработкам по данной теме.

1.5. Клиническая картина доброкачественных заболеваний молочной железы

Клиника ДЗМЖ формируется из 3 ведущих жалоб пациенток: боли в МЖ, появление выделений из САК и наличие пальпируемого образования МЖ [55, 112].

Приоритетной жалобой при ДЗМЖ, является боль (синоним - масталгия) [186, 107]. Масталгия характеризуется субъективными болевыми ощущениями в МЖ различной интенсивности и является наиболее частым симптомом (45-70%) у пациенток с ДЗМЖ [17, 102]. Боль в МЖ может иррадиировать в надплечье, спину, в межреберья, а ее интенсивность может широко варьировать, от невыраженной болезненности до сильной боли [46, 102]. Необходимо отметить, что женщины с масталгией и отсутствием физикальных изменений МЖ имеют тот же риск развития РМЖ (1,2-6,7%), что и женщины без масталгии [3].

Патологические выделения из соска/сосков МЖ являются второй жалобой

по частоте у женщин с ДЗМЖ; при этом, выделения из соска или сосков могут быть проявлением как дисгормональных нарушений (гиперпролактинемия), так и новообразований МЖ (внутрипротоковая папиллома- ВПП) [109]. Выделения при ДЗМЖ могут быть молозивоподобными, слизистыми, гнойными, серозными, и даже носить геморрагический характер. Цитологическое исследование выделений из сосков позволяет уточнить причину их возникновения и разработать оптимальный алгоритм ведения пациентки [46, 55, 96].

При наличии узлового образования в МЖ следует помнить о дифференциально – диагностических критериях, позволяющих у пациентов с доброкачественной патологией заподозрить злокачественное новообразование (в том числе и на фоне ФКБ): малоподвижность образования, каменистая консистенция, безболезненность при пальпации, нечёткие границы, ограниченная подвижность кожных покровов над опухолью при его поверхностном расположении; втянутость и фиксация соска (при центральной локализации новообразования), а также наличие кожных симптомов, отёка и инфильтрации молочной железы и увеличения регионарных лимфоузлов [96].

1.6. Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика выявления дисгормональных нарушений в МЖ включает изучение, в первую очередь, гормонального фона пациентки (уровней ФСГ, ЛГ, ТТГ, Т4, прогестерона, тестостерона, пролактина, эстрадиола, кортизола) с последующей консультацией врачей профильных специальностей [55, 84, 115].

У женщин с ДЗМЖ с отягощённым семейным анамнезом по таким онкологическим заболеваниям, как РМЖ, яичников, предстательной железы или поджелудочной железы, необходима консультация генетика и онколога для проведения медико-генетического тестирования крови на носительство патогенных герминальных мутаций (в первую очередь генов BRCA 1/2) и выработки, при обнаружении патогенных герминальных мутаций в данных генах, индивидуальной программы скрининга и профилактики РМЖ [99, 114, 158, 187].

1.7. Инструментальные методы исследования

Скрининговые мероприятия позволяют выявить не только РМЖ на этапе микрокарцином, но и обнаружить доброкачественную патологию, своевременное лечение которой является патогенетической профилактикой и «санацией» предопухолевых очагов в МЖ [127, 129].

Рентгеновская маммография (ММГ). Данное исследование является «золотым стандартом» как скрининговой, так и уточняющей диагностики новообразований МЖ [11, 152, 190]. Масштабным внедрением маммографического скрининга позволяет распознать патологические изменения в МЖ в 95–98 % случаев [118, 150].

Ультразвуковое исследование. Женщинам до 39 лет рекомендуется проводить первым этапом УЗИ МЖ. При наличии имплантантов, воспалительных изменениях в МЖ, отечных формах заболеваний МЖ именно УЗИ позволяет уточнить состояние ткани МЖ и провести необходимую дифференциальную диагностику выявленной патологии [30, 46, 106].

Ультразвуковое исследование является важным и эффективным методом уточняющей диагностики статуса молочных желёз у женщин любого возраста, позволяет оценить наличие изменения структуры тканей и наличия новообразований, их локализацию, структуру и объём распространения [79]. Крайне важно, что на оценку качественных характеристик опухоли не оказывает существенного влияния наличие плотного железистого фона, что делает метод ультразвукового исследования ключевым в дифференциальной диагностике изменений в МЖ у пациенток молодого возраста до 30 лет [202].

Мультипараметрическая УЗ-диагностика за последние десятилетия заняла первое место в ранней диагностике РМЖ [95, 31]. Точность УЗ-исследования в МЖ у пациенток до 35 лет составляет 95,5%, а в коллаборации УЗИ с ММГ увеличивается до 98%, чувствительность почти до ста процентов [75, 95, 101]. Сочетанное применение рентгеновского и ультразвукового исследования МЖ позволяет выявить патологические изменения до 97% случаев [45].

Дуктография (галактография). Данный метод является рентгенологическим и применяется для изучения состояния протоков МЖ. Перед выполнением дуктографии необходимо цитологическое исследование отделяемого из соска. В ряде случаев МРТ и дуктография могут дать дополнительную информацию в отношении патологического процесса и его локализации. Полученная при исследовании дуктограмма позволяет специалисту обнаруживать дефекты млечных протоков, их сужение или расширение, оценить наличие внутримаммариальных образований, их размер, локализацию и протяженность [55, 117].

Эластография. Появление эластографии как нового вспомогательного компонента ультразвукового исследования позволило оценивать эластичность (жесткость) ткани опухоли, что дает преимущество методу в дифференциальной диагностике новообразований МЖ и получению важной клинической информации [197]. Картирование жесткости можно оценить с помощью анализа деформации ткани под напряжением (квазистатические методы), либо с помощью визуализации сдвиговых волн, механических волн, распространение которых регулируется жесткостью ткани, а не её объёмным модулем упругости [204]. Эластосонография в настоящий момент стала рутинным инструментом в ультразвуковой диагностике, который может измерять консистенцию или твёрдость тканей неинвазивным способом, что важно для дифференциальной диагностики доброкачественных изменений и злокачественных новообразований МЖ [183].

Данное исследование подразделяется на несколько методик: компрессионная, точечная, сдвиговой волны и двумерная эластография сдвиговых волн [25]. Эластография не только дает возможность проводить дифференциальную диагностику между ЗНО и ДЗМЖ, но и позволяет оценить плотность ткани МЖ, что очень актуально для оценки патоморфоза на фоне химиотерапии ЗНО [8]. При проведении эластографии используется шкала эластичности университета Цукубы с включением пяти категорий эластотипа, при которой большинство злокачественных образований соответствует 4 и 5

категориям, а большинство доброкачественных образований - категориям 1 и 2 [184]. К высокоспецифичным диагностическим признакам доброкачественного процесса относятся 0, 1, 2, 3 эластотипы, а 5 эластотип является достоверным диагностическим маркером злокачественного. Эффективность ЦДК по сравнению с СЭГ в дифференциальной диагностике образований молочной железы показала следующие параметры: чувствительность — 77,6% против 85,5%; специфичность — 51,7% против 84,6%; точность — 58,8% против 84,8% [25].

Магнитно-резонансная томография молочной железы. В последнее время для дифференциальной диагностики выявленных новообразований и оценки состояния МЖ стала активно использоваться МРТ с контрастом [2]. Применение МРТ МЖ дает возможность точно оценить размеры и локализацию новообразования МЖ, а также оценить протоковую систему МЖ и состояние регионарных коллекторов МЖ [55, 96].

При совместном анализе данных ММГ, УЗИ и МРТ точность диагностики выявленных изменений в МЖ достигает 100% [26].

Методы верификации диагноза при ДЗМЖ. В случае выявления образований в МЖ по данным интрузивных методов исследований необходимо провести ПАБ под УЗ-навигацией с последующим цитоморфологическим исследованием в целях исключения ЗНО МЖ.

В большинстве стран для точного установления диагноза при обнаружении патологии в МЖ используют стандартные методы забора материала с целью верификации: ПТАБ, core -биопсия, эксцизионный метод биопсии [55].

При наличии выделений из сосков взятие отпечатков выделений с последующим цитологическим исследованием позволяет уточнить характер процесса в молочной железе и разработать оптимальный лечебно-диагностический алгоритм.

Пункционную тонкоигольную аспирационную биопсию (ПТАБ) рекомендуется выполнять с целью получения материала для цитологического исследования. ПТАБ и трепанобиопсию МЖ оптимально выполнять под

инструментальным контролем, при использовании методов визуализации – маммографии (стереотаксическая биопсия), УЗИ, МРТ. Эксцизионная биопсия МЖ предполагает иссечение фрагмента ткани МЖ с новообразованием и носит лечебно-диагностический характер [46, 47]. Трепанобиопсия МЖ (core-биопсия) под УЗ-контролем с использованием автоматической биопсийной системы рекомендуется во всех случаях, когда имеются подозрения на наличие ЗНО (BI-RADS 4-5) [153].

Важнейшим финальным этапом установления диагноза при наличии патологических изменений ткани молочной железы является морфологическая верификация (цитологическое и/или гистологическое исследование), позволяющее проводить дифференциальную диагностику выявленных новообразований МЖ [120].

1.8. Медикаментозное лечение ДЗМЖ

В основе патогенеза развития пролиферации эпителия МЖ лежит дисбаланс половых гормонов, а именно избыток эстрогенов и прогестерона [90]. Высокий уровень эстрогенов и недостаток прогестерона приводят к избыточной пролиферации эпителия МЖ, образованию пролифератов, которые сдавливают и нарушают дренажную функцию протоков МЖ, что приводит к формированию кист МЖ. Дефицит прогестерона способствует развитию отечности соединительной ткани что приводит к появлению болевого синдрома [36]. В настоящий момент ежегодно разрабатываются и внедряются современные препараты для восстановления гормонального статуса пациенток [83, 89].

Спектр лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) для лечения ФКБ и устранения её ключевых симптомов достаточно широк.

Ключевым препаратом для консервативного лечения мастопатии (как диффузных, так и узловых форм) является гель с 1% содержанием микронизированного прогестерона (прожестожель) для трансдермальной доставки препарата непосредственно в ткань молочной железы. [84, 107].

Вобэнзим, полиферментный препарат, назначают в качестве

симптоматического лечения при мастопатии для снижения остроты клинических проявлений [47, 55, 106].

Индол-3-карбинол используется для лечения различных форм ДЗМЖ с довольно позитивными результатами [105, 108, 143].

Для лечения ДЗМЖ широко применяются препараты на растительной основе (Мастодинон, препарат на основе Витекса священного) [47].

Достинекс, Бромокриптин, ингибиторы секреции пролактина, назначают пациенткам с ФКБ на фоне лабораторно доказанной гиперпролактинемии.

Мастопол, состоящий из 3 растительных и 1 минерального компонентов с подтверждённой и доказанной эффективностью в лечении ДЗМЖ. Механизм действия ингибиторов пролактина заключается в подавлении секреции пролактина посредством стимуляции рецепторов дофамина без влияния на нормальные уровни других гипофизарных гормонов [97, 114].

Кламин, также входит в терапевтические комплексные схемы лечения дисгормональной дисплазии МЖ [47, 63].

Известен способ лечения мастопатии путём применения комплекса антиоксидантных веществ, отличающийся тем, что пациенткам с мастопатией назначают препарат Каринат внутрь по 1 таблетке 2 раза в день после еды с интервалом между приемами 12 ч. в течение 3-6 месяцев, после чего курсы лечения повторяют [19].

Применение антиэстрогенов в лечении ДЗМЖ наиболее востребовано при высоком риске развития РМЖ (атипических формах пролиферации). Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (тамоксифен), конкурентно захватывают рецептор, прерывают сигнальный путь к стимуляции деления клеток, не позволяя циркулирующим эндогенным эстрогенам осуществлять своё основное действие в органе-мишени. Это становится особенно актуальным в случае гиперэстрогении, часто наблюдающейся при ФКБ с атипией. Использование селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов позволяет добиться терапевтического эффекта до 97% пациенток с выраженной масталгией. У пациенток с наличием в

анамнезе атипической гиперплазии использование препарата Тамоксифен в дозе 20 мг в сутки в течение 5 лет достоверно привело к снижению риска развития РМЖ до 86%. [47, 199].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) также рекомендуются пациенткам с выраженной масталгией (мастопатией), в том числе и для локального нанесения.

Препарат Даназол, антагонист гонадотропинов, активно использовался ранее для второй линии лечения ДЗМЖ, при тяжёлом течении, не поддающемся консервативной коррекции [48, 153].

В настоящее время для лечения ДЗМЖ во всём мире стал активно использоваться растительный препарат под названием «Масло примулы вечерней» [171]. Примула вечерняя (также известная под названиями Энотера или Ослиник) – травянистое растение родом из Америки, один из самых богатых естественных источников гамма-линоленовой кислоты (ГЛК), являющейся омега-6 жирной кислотой из ряда эссенциальных жирных кислот (ЭЖК) [155]. Получаемое масло из Примулы вечерней - является довольно хорошим источником полиненасыщенных жирных кислот, а также витамина Е. В связи с этим, казалось бы, данный препарат должен был найти достойное место в линейке препаратов для лечения ДЗМЖ. Однако два систематических обзора, опубликованных в 2018 г. [167] и 2021 г. [155] и включивших, соответственно, 5 и 13 исследований, большинство из которых были рандомизированными, продемонстрировали, что «Масло примулы вечерней» не имеет никаких преимуществ перед плацебо, местным применением НПВП, даназолом и витамином Е в плане уменьшения интенсивности боли у пациенток с масталгией. Лишь в одном когортном исследовании, проведённом в Китае, у 97% женщин с масталгией, принимающих препарат Эфамаст® (1 капсула содержит 40 мг гамма-линоленовой кислоты) по 2 капсулы 3 раза в день в течение 3-6 месяцев, отмечалось уменьшение боли в МЖ. Тем не менее «Масло примулы вечерней» не включено в большинство национальных рекомендаций по лечению ДЗМЖ. При этом состав препарата и его

потенциал в лечении ДЗМЖ требует более углублённого изучения его эффективности, а также правильного подбора схемы лечения (длительность применения, терапевтические дозы препарата).

Таким образом, клиническая проблема ДЗМЖ образовалась как научное, отдельное направление у специалистов различного профиля уже несколько лет назад [46, 65, 66]. Разработка современных технологий для доклинической диагностики новообразований МЖ позволяет выявлять большое число женщин с доброкачественной патологией, что создает условия для ее успешного консервативного лечения [6, 7, 60]. Помимо выявления микрокарцином МЖ, маммографический скрининг позволяет накоплению пула пациенток с доброкачественной патологией МЖ – диффузными и узловыми формами ФКБ [32, 59]. Присутствие дисгормональных заболеваний у пациенток является фактором риска развития злокачественного процесса, а при наличии ее пролиферативных форм с атипией кратно повышает риск развития РМЖ, в связи с чем создание результативных схем традиционного лечения, ориентированных на угнетения пролиферации клеток тканей желез у женщин с клиническими и рентгенологическими признаками дисгормональной дисплазии, пользуется большим спросом у врачей различных профилей [46, 65, 66, 160]. Изучение и интеграция актуальных консервативных и хирургических методов лечения ДЗМЖ остаются востребованы во всем мире не только в целях устранения клинических проявлений доброкачественных заболеваний, но и для превенции предопухолевой патологии, и требует дополнительного изучения данной проблемы.

1.9. Хирургическое лечение доброкачественных новообразований молочной железы

При неэффективности консервативного лечения ДЗМЖ, рецидивирующем течении кист, при узловых формах ФКБ нередко возникает необходимость в выполнении радикального хирургического вмешательства [33, 107]. За длительное время изучения проблемы сформировались показания к хирургическому лечению ДЗМЖ: узловые пролиферативные формы; кисты, размер которых превышает 2,0

см, а также присутствие тканевого компонента в полости кисты; рецидивы кистообразования; выявлении кальцинатов по данным рентгенологического исследования; отсутствие позитивной динамики после проведенного консервативного лечения. Узловые формы ДЗМЖ, такие как ФА, ВПП также являются дискуссионными, как с позиции их иссечения, так и с позиции онконастороженности [111].

В мире наиболее популярной хирургической операцией на молочной железе при ДЗМЖ является секторальная резекция – удаление фрагмента железистой ткани органа вместе с образованием [46, 102, 111]. Как известно, недостатком данного оперативного вмешательства является последующая асимметрия МЖ, появление эстетического дефекта в результате дефицита тканей, а также видимых и, нередко, грубых послеоперационных рубцов в проекции САК или других отделов молочной железы, что негативным образом отражается на качестве жизни женщин [44, 136].

В начале двадцать первого века клиническая медицина получила широкий толчок развития малоинвазивных методов лечения, позволяющие снизить возможные риски появлений ранних послеоперационных осложнений, а также формирование грубых рубцов за счет минимального доступа [10, 32]. Проанализировав современную литературу, можно констатировать, что во всем мире отсутствует единое мнение на четкое определение показаний к оперативному лечению женщин с ДЗМЖ различной локализации [110, 116]. Международные исследования подтверждают целесообразность проведения ПТАБ и эвакуации содержимого кисты с лечебно-диагностической целью [103]. Однако для достижения стойкой ремиссии кистообразования процедуры ПТАБ в большинстве случаев недостаточно.

С целью профилактики рецидивирования кистообразования стали изучаться различные методики склерозирования кист, среди которых следует упомянуть использование 96% раствора этанола [108]. Однако, введение данного раствора обладает деструктивным действием на протоковую систему МЖ, что негативным

образом отражается на возможности последующей лактации [107]. Кроме того, при применении этилового спирта в качестве склерозанта, наблюдается выраженный болевой синдром, пролонгированный во времени.

Известен в мировой литературе метод использования клея Сульфакрилат, который вызывает склеивание стенок кисты, что снижает вероятность её рецидивирования [131]. Однако, эффективность и безопасность применения данного метода склерозирования кист молочной железы до конца не были изучены.

Ещё одним направлением лечения ФКБ с кистозным компонентом является озонотерапия: для обработки и склерозирования стенок кисты в ее полость вводят озонокислородную смесь (40–80 мкг/мл). Технология выполняется под УЗ–контролем [48, 107].

Вышеуказанные способы инвазивного метода лечения кист не применяются для лечения множественных, распространенных кист МЖ. Тем самым, единственным хирургическим способом лечения рецидивирующих и множественных кист остается расширенная секторальная резекция [125, 131].

Перспективным малоинвазивным методом хирургического лечения ДЗМЖ с кистообразованием является склерозирование полости кисты раствором натрия тетрадецилсульфата, который наделен доказанным, эффективным склерозирующим действием [68, 109]. Необходимо отметить, что применение данного склерозанта весьма перспективно, обработанные препаратом кисты хорошо склеиваются, образуется прочный и эластичный рубец [134].

Применение лазеров в клинической медицине существенно расширяются [133]. Их применение позволило: уменьшить травматичность хирургических вмешательств, снизить риск послеоперационных осложнений, повысить КЖ [126]. Появился потенциал использования медицинских лазеров и в лечении ДЗМЖ [189].

Важным звеном внедрения малоинвазивных технологий является УЗ-контроль и навигация на всём протяжении применения методик [8, 106]. Высокая точность навигации позволяет повысить эффективность и снизить вероятность развития побочных эффектов и осложнений при использовании малоинвазивных

методик хирургического лечения ДЗМЖ [5, 9]. Проведённые исследования отдалённых результатов лечения ФКБ с применением малоинвазивных технологий подтверждают их ценность и актуальность в лечении доброкачественной патологии МЖ [107, 126].

Особое место в лечении узловых форм ДЗМЖ следует уделить появлению вакуум-аспирационной биопсии, явными преимуществами которой является возможность точного и полного удаление фрагмента ткани молочной железы с включением узлового образования МЖ (в том числе и глубоко расположенного) под стереотаксическим контролем с последующей тотальной морфологической верификацией удалённых тканей [172]. Однако, метод имеет ряд ограничений: во-первых, размер узловых образований (узловых фиброзов, фиброаденом, зон скоплений кальцинатов), которые безопасно и полностью можно резецировать при вакуум-аспирационной биопсии, ограничен диаметром инструмента, как правилом, не более 2,0-2,5 см; во-вторых, использование данного метода не подходит удаления ряда других узловых форм ДЗМЖ (кист, внутрипротоковых папиллом и т.д.). Таким образом, процедура требует селективность выборки для её выполнения, наличия аппаратуры, квалификации рентгенолога, что затрудняет её повсеместное применение в рутинной практике [206].

Следует отметить, что вакуумная тотальная биопсия под УЗ-контролем не уступает по диагностической точности открытой эксцизионной биопсии [206].

Видеоассистированная эндоскопическая хирургия в лечении ДЗМЖ является ещё одним витком эволюции хирургического лечения данной патологии; преимущества метода использования – оптимальные эстетические результаты, которые достигаются мини-доступами в аксиллярной или перiareолярной области, а также возможность сокращения сроков госпитализации больных [168, 169]. Видеоассистированная хирургия через перiareолярный доступ представляется автором метода наиболее перспективной для лечения новообразований МЖ с оптимальными эстетическими результатами [168, 203]. Необходимо отметить тот

факт, что основным ограничением при проведении эндоскопической операции на МЖ является необходимость общей анестезии.

Внедрение в клиническую практику малоинвазивных методов лечения ДЗМЖ представляется весьма актуальным направлением [9, 113]. Внедрение малоинвазивных методик с навигационным УЗ-контролем позволяет точно и таргетно визуализировать новообразования МЖ для их удаления или терапевтической обработки [10, 14, 44].

Необходимо оценивать показатели КЖ пациенток после оперативного лечения ДЗМЖ в целях оценки эффективности применяемого того или иного оперативного метода лечения, как в раннем послеоперационном периоде, так и в долгосрочной перспективе [43, 73, 148]. Для определения КЖ необходимо оценивать уровень боли по шкале ВАШ, поскольку развитие болевого синдрома после хирургических вмешательств является одним из важных факторов развития неудовлетворённости женщин и снижения качества жизни [57]. Поиск эффективных, малоинвазивных и в то же время менее болезненных методов хирургического лечения ДЗМЖ является весьма актуальным в современном мире [129]. Изучение и внедрение современных методов лечения ДЗМЖ остаются актуальными в мировой практике, не только в целях устранения непосредственных клинических симптомов мастопатии, но и потенциальной радикальной санации предопухолевой патологии с целью профилактики развития РМЖ [129].

1.10. Реконструктивно-восстановительные операции при доброкачественных заболеваниях молочной железы

Наиболее популярной хирургической операцией на молочной железе является секторальная резекция – удаление определенного фрагмента железистой ткани вместе с образованием [108]. При этом, наличие значимого опущения тканей МЖ (птоза II-III ст) минимизирует попытки сохранения оптимального эстетического и хирургического результата после резекции МЖ [12, 132]. В таких случаях наиболее оптимальные результаты дают различные реконструктивно-восстановительные операции (РВО) на МЖ [33].

В настоящее время РВО на МЖ представлены широким спектром методик с использованием собственных тканей, аллопластических материалов и их комбинацией [100]. Целью данных оперативных вмешательств является достижение высоких эстетических результатов, сохраняющихся в долгосрочном периоде, улучшение показателей КЖ и психоэмоционального состояния [33, 144]. Важными составляющими успеха в реконструктивно-восстановительной хирургии МЖ являются стремление к минимизации операционной травмы, количества корригирующих операций, оптимизации реабилитационного периода, снижению финансово-экономических затрат [22].

Среди наиболее радикальных хирургических методик лечения ДЗМЖ следует отметить выполнение двусторонней подкожной мастэктомии с сохранением САК с одномоментной реконструкцией имплантатом; такой объём операции возможен у женщин с подтвержденным носительством патогенных герминальных мутаций генов BRCA 1/2, что позволяет не только радикально удалить область доброкачественной патологии, но и максимально снизить риск развития рака молочной железы при удалении органа-мишени (ткани МЖ) [71, 142, 146].

В случае проведения РВО при ДЗМЖ на одной МЖ возникает необходимость коррекции формы контрлатеральной железы в целях её симметризации, которая, как правило, достигается путем редукционной маммопластики [71, 72, 144]. Однако редукция МЖ (уменьшение тканей и их перемещение), как правило, имеет ограничения с наполнением верхнего склона молочной железы [131]. Определенная категория пациенток соглашаются на проведение данного оперативного лечения, другая часть пациенток выбирает восполнение утраченного объема МЖ за счет имплантантов [70]. Аугментационная мастопексия (аугментационная маммопластика) представляет собой тот характер оперативного лечения, который решает данную потребность этих категорий пациенток [132]. Снижение объёма тканей МЖ и одномоментное его замещение имплантантом кажется довольно казусным, однако именно такие хирургические маневры и

позволяют получить хорошую форму молочных желез с «пышным» верхним склоном железы [131]. Однако есть пациентки, не желающие использовать алломатериалы для коррекции формы МЖ и достижения оптимальных эстетических результатов [115]. Разработка новых методик восстановления формы МЖ и коррекции птоза без использования алломатериалов является актуальной и востребованной задачей современной клинической медицины [69].

Существуют несколько вариантов операций, применяемых для удаления множественных новообразований МЖ, среди них:

- способ удаления опухоли МЖ вместе с окружающими тканями (участок кожи и подлежащей ткани до фасции грудной мышцы) через два полуовальных разреза, радиально ориентированных по отношению к соску. При этом ткань МЖ иссекают на всю толщю МЖ до фасции большой грудной мышцы, отступя 3–5 см от пальпируемого края новообразования [12];

- способ удаления новообразований МЖ с использованием проекционного доступа. При данной методике доступ размечают на коже в зоне опухоли МЖ и ориентируют в радиальном направлении или концентрически, параллельно ареоле, разрез выполняют до образования, а затем проводят мобилизацию окружающих тканей по его передней и задней поверхности, образование отделяют от окружающих тканей и удаляют [181];

- способ оперативного лечения ДЗМЖ, включающий предоперационную разметку операционного доступа на поверхности кожи в положении пациентки «стоя» и «лежа», фиксацию опухоли через кожу инъекционной иглой к мягким тканям молочной железы, разрез ниже проекции образования по краю ареолы или в субмаммарной складке через кожу и подкожную клетчатку до переднего листка поверхностной фасции, формирование подкожного канала до противоположного края опухоли и её удаление [64].

Однако, все эти способы имеют ряд недостатков: при локализации множественных новообразований в разных квадрантах МЖ невозможно их удалить через один доступ; наличие исходного птоза МЖ, множественных

послеоперационных радиальных рубцов нарушает эстетический вид МЖ и делает невозможным его коррекцию с целью достижения оптимальных эстетических результатов [137].

При изучении данных мировой литературы установлено, что отсутствуют единые протоколы хирургической операции при необходимости удаления множественных доброкачественных новообразований ДЗМЖ МЖ. Как правило, существуют всевозможные варианты хирургического доступа отдельно, над каждым новообразованием. При этом большинство авторов считает необходимым иссечение только наибольших по размеру или наиболее пролиферирующих новообразований МЖ, что способствует продолженному росту неудаленных образований и необходимости повторной операции. Отсутствует единый подход к хирургическому лечению множественных ДЗМЖ, нуждающихся одновременно и в коррекции формы МЖ. В этом случае при наличии у пациентов исходного птоза МЖ и доброкачественных новообразований часто рекомендуется выполнить первым этапом удаление ДЗМЖ, а затем, вторым отсроченным этапом провести корригирующую операцию на МЖ [23]. Способ создания одномоментной коррекции верхнего склона с хирургическим удалением множественных новообразований МЖ, без использования силиконовых эндопротезов, является актуальным и весьма востребованным в лечении пациенток с узловыми формами доброкачественной патологии.

1.11. Профилактика осложнений в раннем послеоперационном периоде после проведённых оперативных пособий по поводу новообразований молочной железы (ДЗМЖ)

В числе открытых вопросов современных оперативных пособий в хирургии молочной железы сохраняется длительно протекающая лимфорея в раннем послеоперационном периоде, приводящая к жидкостным скоплениям (образованию серомы), снижающая репаративный потенциал и увеличивающая риск развития воспалительных осложнений и инфицирования послеоперационной раны [74]. В ходе оперативного этапа лечения по поводу образований молочных

желез пересекаются кровеносные и лимфатические протоки с формированием межтканевой полости, с дальнейшим скоплением в ней серозно-гемморагического отделяемого, что запускает развитие воспалительного процесса за счет наличия большого количества медиаторов воспаления в закрытом пространстве [76, 178]. В 2022 году ряд авторов выделили 2 порочных круга в патогенезе развития серомообразования, которые являются спутниками любого оперативного лечения, повышающие риски появлений ранних послеоперационных осложнений [76].

В клинической практике применяют разнообразные консервативные способы профилактики послеоперационных осложнений, улучшения репаративных процессов и приживляемости эндопротеза после хирургических операций, такие как применение антибактериальных препаратов, введение тканевых сеалентов, использование метилурацила, применение пирфенидона [41, 76].

В 2001 г. ряд ученых в своей научной работе применили препарат гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин для лечения ран в абдоминальной хирургии, а именно в герниологии [39, 41]. Данный препарат увеличивает клеточный потенциал и процессы заживления ран, обладает противовоспалительными свойствами, иммуномодулирующими, что исключительно важно в процессах регенерации тканей [39, 41, 76].

Доказано, что наиболее эффективное действие препарата гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина появляется на 4-8 сутки после его применения, что совпадает с фазами воспаления в операционной ране [39, 41, 76, 179]. Регенерация операционных тканей происходит гораздо быстрее после применения данного препарата [40].

Немаловажно, что применение данного препарата не способствует смене этапности регенерации операционной раны, отсутствуют побочные эффекты после его применения [16, 35, 39].

Изучив полученные позитивные результаты Лукоянычева Е.Е. в 2023 г., который успешно применил и внедрил данный препарат в герниологии (в целях профилактики послеоперационных осложнений), нами принято решение применить

и изучить данный препарат для профилактики и улучшение регенераторных процессов ткани МЖ во время проведения оперативных пособий на молочные железы у больных с ДЗМЖ и раком молочной железы.

1.12. Заключение

ДЗМЖ – одна из распространённых патологий, связанных со здоровьем женщин [91]. С данной патологией пациентки наиболее чаще обращаются на приём к хирургу, акушеру-гинекологу, онкологу, врачу общей практики. Разнообразие форм и проявлений заболевания требует самого тщательного проведения комплекса диагностических мероприятий, привлекая к этому различных специалистов. Атипические формы пролиферации эпителия являются предопухолевым заболеванием с высокой частотой малигнизации, что требует онконастороженности и повышенного внимания к данной популяции женщин с ДЗМЖ [67]. Клинические симптомы доброкачественной патологии МЖ значительно влияют на физический и психический компоненты здоровья, снижают трудоспособность и качество жизни женщин. Поэтому вопросы дифференциальной диагностики, патогенетического консервативного лечения и наиболее эффективные методики современного хирургического лечения женщин с ДЗМЖ являются залогом положительного решения данной клинической проблемы. Важным является проведение своевременных медицинских осмотров, лечение заболеваний органов женской репродуктивной и эндокринной системы, а также применение современных методов дифференциальной диагностики [56, 62]. Необходимо применять комплексный мультидисциплинарный подход к лечению ДЗМЖ (ФКБ), обеспечивающий многогранность влияния на патогенез заболевания и его клинические проявления.

Оперативное лечение ДЗМЖ является важным этапом комплексного подхода и имеет свои показания. Внедрение малоинвазивных методов хирургического лечения ДЗМЖ является весьма перспективным, позволяющим не только достичь хороших результатов как в ближайшем, так и отдалённом периоде у женщин, но и сократить финансовые расходы государства и лечебного учреждения на лечение

весомого пула женщин с данной проблемой. Удаление множественных новообразований молочной железы с одномоментной коррекцией птоза является весьма востребованным с точки зрения как радикальности хирургического лечения, так и достижения оптимальных эстетических результатов, что требует дополнительного изучения данной проблемы.

Профилактика серомообразования и улучшение регенераторных процессов в послеоперационной ране после операций на МЖ по поводу ДЗМЖ и РМЖ являются актуальными для всех хирургов и онкологов, вовлечённых в проблему лечения данной патологии, что делает изучение влияния препарата гидроксипропилдиметилдигидропиримиди на течение раневого процесса особо своевременным и востребованным для различных отраслей клинической медицины.

Суммируя вышеизложенное, разработка современного лечебно-диагностического алгоритма ведения пациенток с ДЗМЖ, анализ факторов, ассоциирующихся с риском развития РМЖ при длительном течении ДЗМЖ, внедрение новых эффективных патогенетических консервативных и малоинвазивных хирургических методов, сочетающих высокую непосредственную и отдаленную эффективность и улучшение качества жизни остаются актуальным в мировой практике и требуют мультидисциплинарного подхода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Для решения поставленных задач в рамках диссертационной работы был разработан последовательный план исследования с шестью этапами. Исследование включает данные 1510 пациенток, которые находились на наблюдении и лечении по поводу ДЗМЖ с 2013 по 2024 гг. в отделении онкологии ведомственного ЛПО (г. Голицыно) и на клинических базах кафедры неотложной и общей хирургии имени профессора А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Москва). Исследование когортное, одноцентровое, интервенционное, лонгитюдное, комбинированное проводилось в VI этапов: этапы I и III ретроспективные, II, IV, V и VI - проспективные. Исследование проведено в соответствии с этическими нормами, нормативными документами ВАК РФ и одобрено комитетом по этике ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 6 от 03.06.2024 г.).

Всем исследуемым пациенткам производился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Обследование пациенток на этапе включения в исследование: тщательный сбор анамнеза пациенток, осмотр и пальпация МЖ, инструментальные методы исследований, ТАБ или core-биопсия. По завершению первичного лечения проводились контрольные осмотры и консультации 1 раз в три месяца на протяжении до двух лет, при необходимости, с инструментальной диагностикой.

Критерии включения: пациентки старше 20 лет; наличие клинических и рентгенологических признаков ДЗМЖ, наличие увеличения размеров и структуры доброкачественных новообразований молочной железы в динамике; наличие атипических клеток при морфологическом исследовании.

Критерии невключения: наличие другого онкологического заболевания в анамнезе; декомпенсированные хронические заболевания; отсутствие согласия пациенток на проведение лечения; пациентки до 20 лет; пациентки с хирургической менопаузой; наличие тяжелых хронических заболеваний.

2.2. Общая характеристика клинических наблюдений

Первый этап исследования.

Анализ факторов, ассоциирующихся с развитием РМЖ на фоне длительного течения ДЗМЖ

Первым этапом выполнен ретроспективный анализ 504 пролеченных женщин в ЛПО за период с 2013 по 2023 гг.

Пациентки были разделены на 2 группы:

IA) пациентки с ДЗМЖ, прослеженными в течение 10 лет без развития РМЖ (n = 261; 51,8%);

IB) пациентки с ДЗМЖ, прослеженными в течение 10 лет с развитием РМЖ (n = 243; 48,3%).

Десятилетний интервал был выбран с целью адекватного сравнения групп. Все пациентки, включённые в исследование, находились на динамическом наблюдении по поводу доброкачественных изменений молочных желёз в течение 10 лет, обследовались с периодичностью 1 раз в 6–12 мес. в обеих группах (а также дополнительно при наличии жалоб и обращении к врачу).

Проанализированы потенциальные факторы риска развития РМЖ, а именно клинические данные, анамнестические данные и перенесённые заболевания, показатели гормонального фона и другие лабораторные характеристики. Полученные результаты сравнили между группами и определили статистически значимые различия, для которых получено $p < 0,001$.

Второй этап исследования.

Оценка клинической и рентгенологической эффективности нового консервативного метода лечения фиброзно-кистозной болезни

Амбулаторно в период 2022 – 2023 гг. выполнено исследование с участием 144 женщин, имевших клинические проявления мастопатии.

В данное клиническое наблюдение женщины подбирались преимущественно репродуктивного возраста с различными формами ДЗМЖ. Исследуемые были разделены случайным образом на две исследуемые группы:

- в группу IА (основная группа) вошли 72 (50%) женщины, которым назначался перорально на протяжении 6 мес. препарат «Масло примулы вечерней» по 500 мг 4 раза в день после еды с интервалом между приемами 6 ч. Данная схема консервативного лечения мастопатии нами разработана и использовалась впервые (патент № RU 2819077 C1);

- в группу IВ вошли 72 (50%) пациентки, им назначался по аналогичной методике приёма препарат – плацебо, а именно: аскорбиновая кислота 25 мг 4 раза в день.

Все исследуемые женщины принимали только данные препараты для лечения мастопатии. В процессе исследования в группах оценивали степень выраженности болевого синдрома в МЖ по шкале ВАШ, а также изменение состояния тканей МЖ с помощью инструментальных методов обследования МЖ по классификации BI-RADS.

Каждая пациентка была дообследована три раза. Первый осмотр – в день обращения. Второй прием через три месяца. Третье обращение и обследование было через шесть месяцев от начала приёма препарата.

Критериями эффективности нового консервативного метода явились: 1) снижение боли по шкале ВАШ; 2) Положительная динамика по результатам инструментальных методов обследования (УЗИ МЖ).

Третий этап исследования.

Малоинвазивные методы хирургического лечения

ДЗМЖ с кистозным компонентом

Для оценки эффективности лечения и КЖ пациенток с ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента, перенёсших малоинвазивные чрескожные технологии и секторальную резекцию МЖ проведён ретроспективный анализ эффективности применения медицинского лазера и современных склерозантов под

УЗ-навигацией. В данный, третий этап вошли 471 женщина, которые прошли лечение в период с 2013 до 2023 г по поводу доброкачественных образований МЖ с преобладанием кистозного компонента, а именно - множественных кист МЖ.

Для достижения поставленной цели, женщины были разделены на три группы:

- группа IIIA составило 155 пациенток (32,9%) перенесла секторальную резекцию одной или обеих МЖ;

- группа IIIB (152 пациенток; 32,3%) перенесла чрезкожную лазерную абляцию кист с использованием гольмиевого лазера под УЗ- навигацией;

- группа IIIC группа (164 пациентки; 34,8%) перенесла склеротерапию кист 1% раствором натрия тетрадецилсульфата под УЗ-навигацией.

Показания к хирургическому лечению были: наличие кист МЖ с пролиферацией эпителия, размер кисты более 2,0 см, рецидив кисты МЖ после ее опорожнения, а также наличие пристеночного компонента в кисте или подозрительных кальцинатов в проекции новообразований МЖ. Пациенткам группы IIIA проведена секторальная резекция (удаления сектора железистой ткани с кистами (или кистой) в пределах здоровых тканей МЖ; в группе IIIB и IIIC применялись малоинвазивные чрезкожные хирургические технологии, критериями отбора для проведения которых являлись кисты МЖ с отсутствием эффекта на консервативную терапию в течение года.

Лечение ДЗМЖ в группе IIIB проводилось с помощью медицинского лазера «VersaPulse PowerSuite Dual 80/100», для выполнения данной задачи была разработана и впервые внедрена оригинальная методика (заявка на изобретение в ФИПС РФ № 2020143413). Данный способ лечения кист МЖ у 24 (15,5%) женщин использовался в условиях стационара, у 131 (84,5%) — в амбулаторном режиме, что позволило снизить экономические затраты на лечение пациенток, койко-дню,

времени операции.

В группе ШС лечение кист МЖ проводилось малоинвазивным способом с использованием чрезкожной склеротерапии под УЗ-навигацией раствором натрия тетрадецилсульфата. Данный метод хирургического лечения кист МЖ также разработан впервые, впервые применён при ДЗМЖ (патент № RU 2669048 C1).

В группе ШС лечение кист выполнено в стационаре у 51 пациентки (31%), в амбулаторных условиях у 113 (79,8%).

В каждой из исследуемой групп были оценены непосредственные результаты лечения кист МЖ, длительность хирургического лечения и пребывания в стационаре, частота и интенсивность развития ранних послеоперационных осложнений, интенсивность боли в раннем послеоперационном периоде, а также эстетические результаты спустя 24 месяца и КЖ пациенток после различного объёма операций.

Для оценки интенсивности боли после операции использована визуальная аналоговая шкала ВАШ с градацией интенсивности боли от 0 до 100%. Пациентки самостоятельно анализировали интенсивность боли по шкале ВАШ в течение первых трёх часов после операции (секторальной резекции МЖ, лазерной абляции-коагуляции МЖ, склерозирования МЖ).

IV этап исследования.

Удаление множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом

Для анализа оценки клинической эффективности нового способа удаления множественных ДЗМЖ через единый доступ по сравнению с классическим хирургическим лечением (секторальной резекцией МЖ) проведено проспективное исследование с 2022 по 2024 гг. с включением 154 пациенток; в группу IVA (n=78) включены женщины, которым проводилось впервые разработанное нами

оперативное пособие - удаление множественных образований МЖ через единый разрез с последующей коррекцией птоза II-III степени полусферическим лоскутом [37].

Технический результат такой операции заключается в возможности удаления множественных доброкачественных новообразований молочной железы независимо от их локализации по квадрантам через единый доступ, тем самым достигается максимальный и долгосрочный эстетический эффект, что способствует не только избавлению от множественных новообразований молочной железы, но и психосоциальной реабилитации пациенток.

В IVB группу (n=76) вошли пациентки, которым проводилось удаление множественных ДЗМЖ путём выполнения двусторонней секторальной резекции МЖ (удаление единым блоком фрагмента железистой ткани с новообразованиями в пределах здоровых тканей МЖ).

V этап исследования.

Профилактика ранних послеоперационных осложнений в лечении новообразований молочной железы

В данной главе уделено вниманию изучению регенеративных процессов в раннем послеоперационном периоде после проведенной операции – секторальной резекции МЖ (1 подэтап исследования - секторальные резекции по поводу ДЗМЖ – VA/VB группы; 2 подэтап исследования - реконструктивно-пластические операции по поводу лечения РМЖ – VC и VD группы). Известно, что какое-либо усовершенствование оперативной техники хирургической операций не дает возможности устранить травмирование тканей с формированием сером. Изучено влияние на темпы лимфореи и серомообразования, в ответ на оперативную агрессию при использовании консервативного сопровождения, а именно применения препарата гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина в раннем послеоперационном периоде.

С целью оценки эффективности применения нового способа профилактики ранних послеоперационных осложнений проведено клиническое исследование с

оценкой анализа крови за 120 минут до операции, и на третьи, седьмые и десятые дни после хирургической агрессии.

Оценивались маркеры воспаления крови; данные исследуемые показатели были сравнены в группах больных с использованием фармакотерапии сопровождения и в контрольной группе больных.

Были оценены показатели КЖ с помощью опросника MOS SF-36 в обеих группах. Данные этого этапа исследования позволили нам доказать эффективность и преимущество впервые примененного хирургического способа лечения множественных ДЗМЖ.

Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат фармакотерапии сопровождения у пациенток ДЗМЖ (группы VA/VB)

С 2020 по 2022 гг. в ЛПУ выполнен проспективный анализ результатов исследования 101 женщины, которым выполнена секторальная резекция МЖ по поводу доброкачественных новообразований. Возраст оперированных женщин составил от 20 до 60 лет. Все пациентки находились на стационарном лечении в профильном отделении. Диагноз установлен на основании данных клинического, лабораторного, рентгенологического и ультразвукового исследований и был верифицирован при цитологическом исследовании.

Обследуемые группы пациенток отличались применением фармакотерапии сопровождения во время послеоперационного периода. Для проведения данного этапа анализа пациентки были поделены случайным образом на две группы:

— в первую группу (группу VA) включены 52 женщины (51,5%), которым был назначен препарат гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин за 120 минут до оперативного пособия и в раннем послеоперационном периоде, с первых часов и до десятых суток, включительно, по разработанной и впервые использованной схеме [138];

— вторую группу исследования (VB) составили 49 женщин (48,5%), перенёсших секторальную резекцию без применения данного препарата.

**Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат
фармакотерапии сопровождения у больных РМЖ, развившегося на фоне
длительного течения ДЗМЖ (группы VC/VD)**

С 2020 по 2022 гг. выполнено исследование 138 пациенток, перенёвшие оперативные пособия по поводу выявленного впервые РМЖ на фоне длительного течения ДЗМЖ с 2020 по 2022 гг., из них в группу VC (n=34, 45,3%) вошли женщины, которым впервые применялся препарат гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин в дозировке по 0,5 грамм 4 раза в сутки до операции и в раннем послеоперационном периоде до 10 суток.

Во VD группе (n=41, 54,7%) применение данного лекарственного средства не назначалось.

Распределение пациенток по возрасту в группе VC составило: с 30 – 39 лет – 6 пациенток; с 40 – 49 лет – 14 пациенток; с 50 – 59 лет – 14 женщин. Распределение пациенток по возрасту в группе VD составило: с 30 – 39 лет – 12 пациенток; с 40 – 49 лет – 16 пациенток; с 50 – 59 лет – 1 женщина; с 60 – 69 лет – 3 пациентки. Все эти пациентки были, преимущественно, трудоспособного, репродуктивного возраста.

Предоперационное обследование женщин проводилось в соответствии с «Клиническими рекомендациями по лечению РМЖ» от 2021 г.

VI этап исследования.

**Анализ нового протокола ультразвукового исследования
у пациенток с ДЗМЖ и РМЖ с разработкой
дифференциально-диагностических критериев и внедрения их
в программу скрининга заболеваний молочной железы**

Шестым этапом нами проведён проспективный анализ нового протокола ультразвукового исследования у больных с ДЗМЖ и РМЖ с разработкой дифференциально-диагностических критериев и внедрения их в программу

скрининга заболеваний молочной железы и маршрутизации пациенток в профильном ЛПО.

В период с 2020 по 2024 гг. выполнено проспективное, контролируемое исследование, с включением 61 женщины с ДЗМЖ и РМЖ. Пациентки (средний возраст - 43 года) разделены на две группы: в группу VIA включены 33 женщины (54%) с диагнозом РМЖ; в группу VIB – 28 женщин (46%) с диагнозом ДЗМЖ. Диагноз был верифицирован при ТАБ под УЗИ навигацией (у всех пациентов) и при гистологическом исследовании после core-биопсии (у всех пациентов с РМЖ). Больным с окончательным клиническим диагнозом РМЖ выполнялось морфологическое и ИГХИ биопсийного материала.

При выполнении УЗИ с эластографией нами был впервые разработан и внедрён в клиническую практику протокол эластографического исследования МЖ. Данный протокол применялся у всех больных в исследовании (n=61).

На разработанный нами протокол было получено рационализаторское предложение № 712 от 19 октября 2023 года: «Адаптированный протокол эластографического исследования молочных желёз в условиях военного госпиталя».

Этим же этапом исследования нами разработана маршрутизация и организация диспансерного наблюдения за женщинами с новообразованиями молочной железы в многопрофильном ЛПО.

2.3. Методы диагностики пациенток с образованиями молочной железы

Всем пациенткам проводились клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические исследования перед началом лечения, после лечения – контрольные осмотры в течение 2х лет, а также инструментальные исследования, при наличии показаний к их проведению.

Лабораторная диагностика проводилась в отделении и включала такие исследования крови, как клинический и биохимический анализ, исследование

уровня пролактина, эстрадиола, ЛГ, ФСГ, тестостерона свободного, ТТГ, Т3 (св.), Т4 (св.), АТ ТПО; а также анализ крови на РЭА, СА 125, СА 15 – 3, молекулярно-генетическое исследование крови на носительство патогенных герминальных мутаций генов BRCA ½.

ММГ и УЗИ молочных желез проводилось согласно стандартам обследований в РФ. МРТ молочных желез с контрастом и сцинтимаммография выполнялось строго по показаниям, а именно при высокой плотности молочных желёз и неясной клинико-рентгенологической картине.

Пациенткам проводилась морфологическая верификация процесса в молочной железе, включавшая тонкоигольную аспирационную биопсию для цитологической верификации или core-биопсию для гистологической верификации на этапе наблюдения по поводу ДЗМЖ, core-биопсию с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием – при подозрении или верификации РМЖ.

При выполнении УЗИ молочных желез с эластографией нами был разработан и впервые внедрен в клиническую практику оригинальный протокол УЗИ (эластографического исследования) МЖ, который был применен во всех случаях нашего оригинального исследования, рис. 1. На разработанный нами протокол было получено рационализаторское предложение № 712 от 19 октября 2023 года: «Адаптированный протокол эластографического исследования молочных желёз в условиях военного госпиталя».

Протокол эластографического исследования молочных желез №

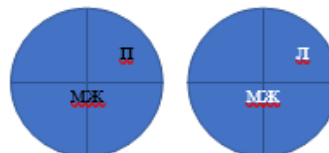
УЗ-аппарат Rezona 7

Ф.И.О.:

Год рождения:

№ истории болезни:

Отделение:



Качественная оценка:

Эластотип 1, 2, 3, 4, 5, RGN (по шкале Цукубы)

Отношение размера образования в режиме эластографии и в В- режиме: меньше

1, больше 1

Количественная оценка:

Strain Ratio:

BI-RADS 2(<2,8)_____

BI-RADS 3(2,8-4,5)_____

BI-RADS 4(2,8-4,5)_____

BI-RADS 5(>4,5)_____

Эластография сдвиговой волны

BI-RADS 2(<30 кПа)_____

BI-RADS 3(30-60 кПа)_____

BI-RADS 4(60-80 кПа)_____

BI-RADS 5(>80 кПа)_____

Заключение:

1. Доброкачественное (вероятность злокачественности 0,05-0,1 %). ММГ.

2. Доброкачественное (вероятность злокачественности 0,3-1,8 %). Наблюдение 6 мес.

3.Высокое подозрение на злокачественность (10-55%). Биопсия.

4.Злокачественное (60 и более%). Биопсия.

Данные протоколы позволяют вынести заключение в течении 2-5 минут.

Рисунок 1. Протокол эластографического исследования молочных желёз

Лучевые методы диагностики. Для исследования МЖ применялась стандартная рентгеновская ММГ, которая выполнялась в I фазе менструального цикла (МЦ) у пременопаузальных женщин. Длительность исследования составляла примерно 8 мин. ММГ проводили в 2 проекциях, при необходимости проводился прицельный снимок.

По показаниям проводилась МРТ молочных желез с контрастным усилением, также в первую фазу МЦ.

2.4. Оперативные методы хирургического лечения ДЗМЖ

Методы хирургического лечения применяли в зависимости от локализации и выраженности патологического процесса, а также учитывалось желание самих пациенток при выборе метода хирургического лечения.

2.4.1. Секторальная резекция молочной железы

Перед проведением оперативного пособия, обязательно проводилось стандартное дообследование пациенток, консультация терапевта, осмотр анестезиолога. Перед оперативным вмешательством производилась «разметка» топографии образований МЖ с применением УЗ-аппарата. По завершению реабилитации в послеоперационном периоде и получения морфологического заключения - пациентки выписывались на дальнейшее амбулаторное наблюдение. Лекарственная терапия сопровождения в раннем послеоперационном периоде включала адекватное обезболивание и профилактику тромбоэмболических послеоперационных осложнений. В первые 3 – 5 суток после операции у пациенток была возможна транзиторная субфебрильная лихорадка, которая не требовала специального лечения.

В нашем исследовании односторонняя резекция для удаление кист в пределах здоровых тканей МЖ выполнена 155 пациенткам (группа IIIA); у 101 пациентки выполнена односторонняя секторальная резекция по поводу различных ДЗМЖ с применением и без применения препарата – гидроксипропилдиметилдигидропиримидина (группы VA и VB), 76 пациенткам проведено удаление множественных ДЗМЖ путём выполнения двусторонней секторальной резекции МЖ (удаление единым блоком фрагмента железистой ткани с новообразованиями в пределах здоровых тканей МЖ) – группа IVB.

2.4.2. Применение медицинского лазера в лечении ДЗМЖ

Нами применялось лечение ДЗМЖ с помощью лазерной абляции-коагуляции полости кисты с применением медицинского лазера, данный способ применен нами впервые [122].

Хирургическое лечение с использованием медицинского лазера выполнялось с применением УЗ-аппарата. Выполнялось введение игл-проводников размером 16G в полость кисты, где число вводимых медицинских игл равно количеству зон лазерного воздействия. После расположения игл-проводников проводилась поэтапное (через канал каждой иглы) лазерное воздействие на все стенки кисты МЖ. Данная методика использовалась в условиях ЛПУ в 24 (15,5%) случаях, у 131 (84,5%) — в амбулаторном режиме, что позволило снизить расходы по количеству койко-дней и времени операции.

2.4.3. Применение склерозирования в лечении ДЗМЖ (кист)

Лечение кист МЖ выполнялось малоинвазивным хирургическим методом - путем чрезкожного введения в кисту раствора натрия тетрадецилсульфата под УЗ-навигацией. Данный метод лечения кист МЖ был применен впервые [131].

Склерозирование кист МЖ проведено в ЛПУ у 51 женщины (31%), в амбулаторном режиме у 113 (79,8%). Данный способ лечения кист был внедрён в ЛПУ с 2017 г., что подтверждено актом внедрения [121].

2.4.4. Удаление множественных доброкачественных новообразований молочных желёз через единый разрез с последующей коррекцией птоза

Нами выполнено удаление множественных образований молочных желёз (ДЗМЖ) через единый разрез последующей коррекцией птоза 78 пациенткам.

Данный способ хирургического лечения ДЗМЖ нами использовался впервые, что подтверждено получением нами патента на изобретение [137]. Технический результат, достигаемый изобретением, заключается в возможности удаления множественных доброкачественных новообразований МЖ независимо от их локализации по квадрантам через единый доступ, устранения птоза молочной железы с сохранением наполнения верхнего контура молочной железы без использования эндопротеза, сохранения способности к лактации молочной железы, адекватной чувствительности САК, тем самым имеет место максимальный и долгосрочный эстетический эффект и достигается основная цель лечения —

избавление от множественных новообразований молочной железы и психо-социальная реабилитация пациенток.

2.5. Методы проведения консервативного лечения ДЗМЖ

Нами проведено консервативное лечение мастопатии (ДЗМЖ) 72 пациенткам путем применения препарата «Масла примулы вечерней» по оригинально разработанной схеме [135].

Препарат «Масло примулы вечерней» уже давно известен для консервативного лечения циклической масталгии у женщин.

Однако, эффективность «Масло примулы вечерней» в отношении клинических симптомов и динамики УЗ-изменений в МЖ при ФКБ остается до настоящего времени недостаточно изученной.

2.6. Методы профилактики ранних послеоперационных осложнений в лечении новообразований молочной железы

Для лечения 176 пациенток нами был впервые применён препарат гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин с целью улучшения регенераторных процессов в операционной ране и снижения риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Данные методики применения гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина у пациенток с ДЗМЖ и РМЖ нами использованы впервые, что подтверждено получением нами патента на изобретение в ФИПС РФ [130, 138].

2.7. Методы исследования качества жизни женщин с новообразованиями молочной железы

Оценка динамики показателей КЖ до лечения и после проведенного того или иного лечения, являются наиболее объективными в оценке эффективности проводимого оперативного лечения. Оценка КЖ дает возможность определить целесообразность применения определенного способа/метода лечения, применение различных препаратов.

Для оценки КЖ при различных вариантах лечения в нашем исследовании проводилось анкетирование женщин с применением опросника MOS SF-36 (Short Form) с использованием русскоязычной версии, что позволило адекватно оценить эффективность применения того или иного нового нашего способа лечения ДЗМЖ. Методика оценки КЖ с помощью данного опросника подразумевает не только физическую составляющую здоровья женщин, но и оценивается социальное функционирование, что не мало важно для женщин. Пациентки заполняли анкеты самостоятельно.

2.8. Методы оценки динамики боли по шкале ВАШ

Оценку динамики масталгии в МЖ выполняли с помощью визуально-аналоговой шкалы, согласно которой градация интенсивность болевого синдрома у женщин оценивалась от нуля до ста процентов. Каждой женщине предлагалось отметить самостоятельно на неградуированной линии длиной 10,0 см точку, соответствующую ее интенсивности масталгии при мастопатии (рис. 2).



Рисунок 2. Шкала 10-бальной оценки интенсивности боли.

Вне зависимости от причин развития масталгии градация боли по шкале ВАШ >5 баллов ассоциируется со значимым снижением КЖ женщин [57], вследствие чего поиск более эффективных, качественных режимов терапии мастопатии при ДЗМЖ с клиническими проявлениями масталгии в настоящее время актуален и весьма значим.

2.9. Статистические методы исследования

Непременным условием последующей статистической обработки являлось обоснование критериев как для отбора источников, подлежащих информационному анализу, так и для формализованного представления содержащейся в них информации. Результаты расчетов, основные исходные данные визуализировали буквенно-цифровыми и графическими способами. Для сравнительного анализа, оценки достоверности исследуемых обобщающих показателей применены традиционные методы параметрической и непараметрической статистики с проверкой нормальности частных распределений.

Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением пакета прикладной программы Statistica 13.5 с расчетом критерия Стьюдента (t), и непараметрической статистики (тест Манна-Уитни).

Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку методологического качества исследований, включённых в метаанализ, оценивали в программе Review Manager. Сетевой метаанализ проводили с использованием программы R Statistica (пакет NetMeta) на ресурсе «<https://crsu.shinyapps.io/MetaInsight/>». Суммарный эффект для дихотомических данных описывали 95% достоверным интервалом.

Для сравнения независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРУЮЩИХСЯ С РАЗВИТИЕМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Цель нашего исследования заключалась в оценке возможной взаимосвязи длительно протекающей ДЗМЖ и последующего развития РМЖ, а также в выявлении факторов, ассоциирующихся с последующим развитием РМЖ в зависимости от проведённого лечения доброкачественной патологии молочной железы.

Критериями включения были возраст женщин 39–49 лет и наличие клинических и рентгенологических признаков ДЗМЖ на протяжении не менее 6 мес.

Критериями исключения были наличие другого онкологического заболевания в анамнезе, возраст младше 39 и старше 49 лет, отсутствие признаков доброкачественной патологии со стороны молочных желёз.

В данном разделе представлен анализ историй болезни 504 пациенток с ДЗМЖ, пролеченных в онкологическом отделении ЛПО, г. Голицыно за 10-летний период (с 2013 по 2023 г.) [127].

Пациентки разделены на 2 группы:

I А) пациентки с ДЗМЖ, прослеженной в течение 10 лет без развития РМЖ (n = 261; 51,8%);

IB) пациентки с ДЗМЖ, прослеженной в течение 10 лет с развитием РМЖ (n = 243; 48,3%).

Ключевые клинические характеристики пациенток были сбалансированы в группах, в группу IB (с развитием РМЖ) было включено достаточное для проведения корректного статистического анализа число женщин.

Десятилетний интервал был выбран с целью адекватного сравнения групп.

Все пациентки в нашем исследовании находились на динамическом

наблюдении по поводу ДЗМЖ в течение 10 лет, обследовались с периодичностью 1 раз в 6–12 мес в обеих группах (дополнительно – по показаниям, при наличии жалоб и обращении к врачу). Пациенткам в обеих группах были выполнены лабораторные и инструментальные методы обследования: анализы крови (клинический и с оценкой гормонального статуса), исследование онкомаркеров. Исследование молочных желёз включало выполнение маммографии и УЗИ у всех женщин.

Пациенткам обеих групп проведена морфологическая верификация процесса в молочной железе, включавшая тонкоигольную аспирационную биопсию или core-биопсию для цитологической или гистологической верификации на этапе наблюдения по поводу ДЗМЖ в обеих группах, core-биопсию с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием – на этапе обследования по поводу возникшего РМЖ (в группе IV).

Проанализирована частота распределения различных факторов в группах с возникновением РМЖ и без такового; в анализ включены клинические и анамнестические данные, перенесённые заболевания, показатели гормонального фона и другие лабораторные характеристики. Полученные результаты сравнили между группами и определили статистически значимые различия, для которых получено $p < 0,05$.

Из 1510 женщин с ДЗМЖ при дальнейшем наблюдении рак молочной железы выявлен у 243 пациенток (16%), таблица 1.

Таблица 1

Распределение пациенток в группе IV с возникновения РМЖ
в 10-летнем наблюдательном периоде, n=243

Год	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
n	10	15	14	23	21	26	28	32	36	38
%	(4,1)	(6,8)	(5,7)	(9,5)	(8,6)	(10,7)	(11,5)	(13,1)	(14,8)	(15,6)

Средний возраст включённых в исследование пациенток составил $43,3 \pm 2,3$ года и в группах не различался: $42,7 \pm 2,3$ (группа IA) и $43,8 \pm 2,2$ года (IB). Нами было предположено, что одной из возможных причин возникновения РМЖ в группе IB стало длительное динамическое наблюдение доброкачественной патологии молочной железы без консервативного и хирургического лечения. Для подтверждения значимости данного фактора выполнен анализ методов лечения ДЗМЖ в группах (в группе IA – до финальной точки наблюдения, в группе IB – до развития РМЖ). Полученные результаты исследования были весьма интригующими.

В группе IA (без развития РМЖ) в 93,5% случаев пациенты получали консервативное лечение ДЗМЖ при общей длительности лечения $78,0 \pm 1,7$ мес. Консервативная терапия включала курсовое назначение лекарственных препаратов (33,7%), биологически активных добавок (БАД) – у 30,2% больных, комбинаций лекарственных препаратов и БАД – у 28,3%. Повторные курсы консервативного лечения проводились тотальному большинству пациенток – 93,4%, а отсутствие проведения консервативного лечения по поводу ДЗМЖ в группе IA было крайне редким (всего 6,5% случаев). В противоположность этому, в группе IB (с дальнейшим развитием РМЖ) всего у 37% женщин применялось консервативное лечение ДЗМЖ и длительность терапии составила всего $15,0 \pm 0,8$ мес, что существенно меньше, чем в группе IA, $p < 0,001$. Консервативная терапия включала назначение лекарственных препаратов в 9%, БАД – в 9,8% случаев, гормональной терапии – у 7,4%, а комбинации лекарственных препаратов и БАД использованы у 11,1% женщин. Повторные курсы лечения проводились всего в 20,1% случаев, что существенно меньше, чем в группе IA, $p < 0,001$. Следует отметить, что в 62,5% случаев пациентки группы IB динамически наблюдались по поводу ДЗМЖ и не получали никакого консервативного лечения по поводу доброкачественной патологии в МЖ, что значимо разнится с данными пациенток группы IA, $p < 0,001$ (табл. 2).

Таким образом, основные различия между группами касались самого факта

проводимой консервативной терапии по поводу ДЗМЖ и её длительности; в группе IA (без развития РМЖ) частота проведения консервативного лечения с применением различных групп препаратов достигла 93,4% со средним периодом лечения $78,0 \pm 1,7$ мес., в то время как в группе IB (с дальнейшим развитием РМЖ) из 243 пациенток только 37,4% получали консервативное лечение по поводу ДЗМЖ и средний период лечения составил всего $15,0 \pm 0,8$ мес., $p < 0,001$. Исходя из полученных данных, можно предположить, что широкий охват контингента пациенток с ДЗМЖ и регулярное патогенетическое консервативное лечение в течение длительного периода могут быть важными составными успеха в первичной профилактике развития новообразований МЖ.

Таблица 2

Анамнез проводимого лечения ДЗМЖ в группах IA (без развития РМЖ) и IB (с развитием РМЖ)

Вид проводимого лечения	Группа IA (n = 261)		Группа IB (n = 243)	
	Абс.	%	Абс.	%
Консервативное лечение лекарственными препаратами	88	33,7	22	9
	$p < 0.001^*$			
Лечение с включением биологически активных добавок	79	30,2	24	9,8
	$p < 0.001^*$			
Лечение гормональными препаратами	3	1,1	18	7,4
	$p = 0.0004^*$			
Консервативное лечение комбинацией лекарственных препаратов и биологически активных добавок	74	28,3	27	11,1
	$p < 0.001^*$			
Повторное консервативное лечение	244	93,4	49	20,1
	$p < 0.001^*$			
Не проводили консервативное лечение	17	6,5	152	62,5
	$p < 0.001^*$			

Вторым этапом нашего исследования был сравнительный анализ данных анамнеза жизни и перенесённых заболеваний в обеих группах. Оказалось, чтоотягощённую наследственность по РМЖ/раку яичников и другим потенциально BRCA-ассоциированным опухолям имела каждая 10-я женщина в группах IA и B (9,9% против 9,4%, $p = 0,841$). Репродуктивный анамнез (отсутствие родов, применение экстракорпорального оплодотворения) также был весьма схож в группах, $p = 0,698$. Избыточная масса тела (ожирение; индекс массы тела ≥ 30) отмечена значимо реже у женщин группы IA (33,5% против 44%, $p = 0,017$), как и частота доброкачественных гинекологических заболеваний в анамнезе (24,9% против 63,7%, $p < 0,001$). Ещё одним существенным фактором оказалось длительное нахождение в стрессовой ситуации (24,1% в группе IA против 63,3% в группе IB, $p < 0,001$). Наиболее интересным анализируемым фактором оказалось наличие в анамнезе ранее проведённой секторальной резекции по поводу доброкачественной патологии молочной железы: в группе IA (без развития РМЖ) в 39,4% случаев больных перенесли в течение 10-летнего периода наблюдения как минимум 1 операцию на молочной железе по поводу ДЗМЖ, а в группе IB только 28,4% пациенток имели аналогичный хирургический анамнез, $p = 0,008$, таблица 3.

Третьим этапом сравнения групп был анализ гормонального фона женщин, уровня онкомаркеров и носительства патогенных мутаций генов BRCA 1/2. При изучении лабораторных данных было выявлено, что в группе без развития РМЖ уровень тиреотропного гормона превышал допустимые значения всего у одной (7,4%) исследуемой, концентрация PRL (пролактин) в крови показала выше допустимых значений у 13%, а уровень PROG (прогестерона) – у 2% пациенток. У женщин группы IB (с развитием ЗНО) уровень PRL оказался достоверно выше допустимых значений у 31% пациенток, а концентрация PROG превышала допустимые значения в 19% случаев, что весьма значимо отличается от аналогичных показателей в группе IA, $p < 0,001$.

Таблица 3

Данные анамнеза и перенесённые заболевания в группах

Сопутствующие заболевания и факторы риска	Группа IA (n = 261)		Группа IB (n = 243)	
	n	%	n	%
Отягощенная наследственность по раку молочной железы	26	9,9	23	9,4
	p = 0.841			
Избыточный вес	87	33,5	107	44
	p = 0.017*			
Отсутствие родов	7	2,6	10	4,1
	p = 0.374			
Применение экстракорпорального оплодотворения	9	3,4	10	4,1
	p = 0.698			
Доброкачественные гинекологические заболевания	65	24,9	155	63,7
	p <0.001*			
Длительное нахождение в стрессовой ситуации	63	24,1	154	63,3
	p = <0.001*			
Ранее проведённые секторальные резекции молочной железы	103	39,4	69	28,4
	p = 0.008*			

При исследовании онкомаркеров (раково-эмбриональный антиген, СА-125 и СА-15-5) в группе IA во всех случаях отмечены показатели в пределах нормы, в то время как в группе IB уровни онкомаркеров в крови соответствовали норме только в 44% случаев, $p < 0,001$.

Интересно отметить, что при медико-генетическом исследовании крови женщин с отягощённым семейным анамнезом патогенные герминальные мутации генов BRCA 1/2 обнаруживались несколько чаще у пациенток группы без развития РМЖ (12%) по сравнению с группой с РМЖ (7,4%), однако различия не достигли статистической значимости, $p = 0,068$.

Проанализировав полученные данные, можно резюмировать, что наиболее значимым достоверным отклонением среди лабораторных показателей был значимо более высокий уровень пролактина у женщин в группе IB – 31% против 13% ($p < 0,001$) [127].

Анализируемые лабораторные показатели и их различия в группах наглядно представлены в таблице 4.

Таблица 4

Лабораторные показатели у пациенток исследуемых групп

Показатель	Результаты, %			
	Группа IA (n = 261)		Группа IB (n = 243)	
	n	%	n	%
Наличие патогенных мутаций генов BRCA ½	32	12	18	7,4
	$p = 0.068$			
Уровень тиреотропного гормона (превышение нормы)	18	7,4	17	7
	$p = 1$			
Уровень пролактина (превышение нормы)	5	13	75	31
	$p < 0.001^*$			
Уровень прогестерона (превышение нормы)	5	2	46	19
	$p < 0.001$			
Уровни раково-эмбрионального антигена, СА-125 и СА-15-5 в пределах нормы	261	100	107	44
	$p < 0.001^*$			

Резюме

Вопросы первичной профилактики РМЖ находятся под пристальным вниманием мирового онкологического сообщества; избыточная масса тела, образ жизни и доброкачественная патология молочной железы изучаются как топовые модифицируемые факторы риска развития онкологического заболевания [59, 129,

159, 162, 182]. В нашем исследовании, согласно его оригинальному дизайну, все пациентки имели ДЗМЖ и наблюдались в течение 10-летнего периода, поэтому сам факт наличия ДЗМЖ не оценивался в качестве потенциального фактора риска развития РМЖ, однако, изучен вклад в развитие злокачественного заболевания других клинических, анамнестических и лабораторных факторов. Согласно полученным результатам, наши пациентки с развитием РМЖ на фоне ДЗМЖ значимо чаще имели избыточную массу тела ($p=0,017$), доброкачественные гинекологические заболевания ($p<0,001$) и длительные стрессовые ситуации ($p<0,001$). Аналогичная причинно-следственная связь (наличие ожирения и развитие РМЖ) представлена в ряде исследований наших зарубежных коллег [163, 175]. Кроме того, хронический стресс как потенциальный фактор риска развития РМЖ изучен в проспективных когортных исследованиях; авторы подчёркивают важность сохранения психологического здоровья как превентивной меры в развитии злокачественных новообразований молочных желёз.

Одним из этапов нашего исследования было сравнение лабораторных показателей у пациенток обеих групп (с последующим развитием РМЖ и без такового); отмечено значимое повышение уровня пролактина крови у пациенток с ДЗМЖ с развитием злокачественного новообразования ($p<0,001$). Исторически пролактин рассматривался как эндокринный пептидный гормон, который отвечает за окончательное функциональное развитие молочной железы и лактацию [173], однако исследования последних лет демонстрируют недооцененную роль пролактина как участника различных сигнальных каскадов, запускающих дифференцировку и пролиферацию клеток. Более того, пролактин, секретируемый эпителиальными клетками молочной железы, участвует в аутокринно-паракринной передаче сигналов как в нормальной, так и в опухолевой ткани [173]. Пролактин способен моделировать микроокружение как первичной опухоли, так и ее метастазов; стала известна его значимая роль в развитии и поддержании костного метастазирования при РМЖ [173]. Таким образом, анализ уровня пролактина у женщин с ДЗМЖ и терапия, направленная на снижение его избыточного уровня,

могут стать важной ступенью в профилактике развития злокачественных новообразований молочных желёз в рутинной практике.

Наиболее интересным результатом нашего исследования оказалось обнаружение значимого влияния на развитие РМЖ проводимого хирургического и консервативного лечения доброкачественных заболеваний молочной железы. Большинство (93,4%) пациенток группы IA (без развития РМЖ) имели длительный анамнез консервативной терапии ДЗМЖ ($78,0 \pm 1,7$ мес), и почти 40% перенесли в течение 10-летнего периода наблюдения различные хирургические вмешательства по поводу доброкачественной патологии, что может являться и патогенетической профилактикой, и «санацией» потенциальных предопухолевых очагов в молочной железе. В группе IB с дальнейшим развитием РМЖ доля пациенток с консервативным или хирургическим лечением ДЗМЖ значимо ниже.

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что потенциальными триггерами развития РМЖ на фоне длительного течения доброкачественных заболеваний молочной железы могут быть наличие ожирения, гинекологической патологии, гиперпролактинемия, длительное нахождение женщины в стрессовой ситуации, отсутствие хирургического лечения по поводу доброкачественных заболеваний МЖ, а также сокращение длительности или полное отсутствие консервативного лечения по поводу доброкачественной патологии, что необходимо учитывать при индивидуальной оценке риска развития РМЖ и разработки программы персонализированного скрининга заболевания.

ГЛАВА. 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО КОНСЕРВАТИВНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

Доказано, что дефицит прогестерона может вызывать мастопатию и масталгию, в следствии чего данное нарушение приводит к отеку соединительной ткани МЖ и повышению капиллярного кровотока, а также напряжению и боли. Поэтому в настоящее время активно разрабатываются и внедряются лекарственные препараты, восстанавливающие нормальный гормональный статус женщины [98].

Для консервативного лечения ФКБ с симптоматическими проявлениями (боль, напряжение в МЖ) нами впервые в мире был разработан и оценен новый консервативный способ лечения ФКБ – пероральный приём препарата «Масло примулы вечерней» по 2 грамма в сутки не менее шести месяцев (патент № RU 2819077C1). Препарат «Масло примулы вечерней», содержащий полиненасыщенные жирные кислоты, в том числе гамма-линоленовую кислоту, и витамины Е, давно применяются при циклической масталгии (ДЗМЖ или ФКБ). Однако его эффективность в отношении клинических симптомов в МЖ и рентгенологических изменений проявлений ФКБ до сих пор не была достаточно исследована [164].

В целях подтверждения эффективности разработанного нами нового консервативного способа лечения мастопатии (ФКБ) нами выполнено слепое, рандомизированное клиническое исследование в ЛПУ с 2022 по 2023 гг. с включением пациенток с клиническими симптомами масталгии и ФКБ. Все женщины были репродуктивного возраста с различными формами ФКБ.

Для проведения данного исследования 144 женщины были распределены случайным образом на две группы исследования:

— в первую группу (в группу IА) включены 72 (50%) женщины, которым применялся данный препарат по разработанной нами схеме лечения [129].

— во вторую группу (в группу IВ) включены 72 (50%) пациентки, которым данный препарат не назначался, применялся препарат-плацебо.

Критерии включения: женщины с узловыми (узловой фиброз, солитарная киста, склерозирующий аденоз) и диффузными формами ФКМ, соответствующими рентгенологическим категориям BI-RADS II или III. У всех пациенток с узловыми формами ФКМ (ДЗМЖ) перед началом исследования проводилась верификация диагноза (тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологической диагностикой или core-биопсия с гистологическим исследованием) для исключения ЗНО.

Критерии исключения: пациентки с ЗНО МЖ, с обострением хронических заболеваний, с перенесенными радикальными операциями на органах малого таза или другими операциями по поводу эндокринной патологии (тиреоидэктомия, адреналэктомия), а также здоровые женщины без признаков симптомного течения ФКМ.

Средний возраст исследуемых - $43,4 \pm 2,1$ г. После проведенного обследования установлены формы мастопатии (диффузная или узловая) и категория BI-RADS согласно выявленным изменениям в МЖ.

В 50 случаях (34,7%) выявлена диффузная форма ФКБ, в 42 случаях (29,2%) – узловая форма, у 52 женщин (36,1%) – смешанная форма мастопатии. Перед началом исследования в группе IIA (активного лечения) категория BI-RADS I отсутствовала во всех типах ФКМ. Распределение категорий BI-RADS II и III было следующим: диффузная мастопатия – 10 (13,9%) и 14 (19,4%), соответственно; узловая мастопатия – 6 (8,3%) и 14 (19,4%), соответственно; смешанная форма – 28 (38,9%) случаев - BI-RADS II и 0 случаев - BI-RADS III. В группе плацебо (IIB) также отсутствовала категория BI-RADS I у всех пациенток. Распределение категорий BI-RADS II и III было следующим: при диффузной форме – 10 (13,9%) и 16 (22,2%), соответственно; при узловой ФКБ – 16 (22,2%) и 6 (8,3%), соответственно; при смешанная форма мастопатии – все 24 (33,3%) пациентки имели категорию BI-RADS II [129], данные приведены в табл. 5.

Через шесть месяцев лечения в основной группе IIA у всех женщин наблюдалась положительная динамика (снижение симптомов мастопатии и уменьшение масталгии), улучшение КЖ и ПЭС у 80,5% (58 из 72). Болевой

синдром купировался у 63,9% (46 из 72), у остальных пациенток масталгия сохранялась, но была слабой, незначительной. В группе плацебо ПВ - положительной динамики не было отмечено, $p < 0,001$.

Рентгенологическое обследование (маммография и УЗИ) через 6 месяцев показало значимые различия между группами, $p < 0,001$. В группе ПА активная терапия привела к снижению категории BI-RADS: у пациенток с узловой мастопатией (14 женщин) категория BI-RADS III снизилась до категории II, а у 6 пациенток – с BI-RADS II до BI-RADS I. У пациенток с диффузной мастопатией ($n=14$) категория BI-RADS III уменьшилась до категории II, и в 10 случаях – с II до I. Аналогично, у всех больных со смешанной формой мастопатии ($n=28$, 38,9%) наблюдалось улучшение и понижение категории BI-RADS II до категории I. В итоге, в группе ПА после 6 месяцев лечения у женщин с диффузной мастопатией категории BI-RADS I и II составили 13,9 и 19,4%, соответственно, и 8,3 и 19,4% – с узловой формой ФКБ. У всех женщин со смешанной формой мастопатии категория BI-RADS снизилась до I. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Динамика проявлений ФКБ и категорий BI-RADS до и после 6 месяцев терапии
в основной группе

Период	Виды мастопатии								
	Диффузная мастопатия			Узловая мастопатия			Смешанная форма мастопатии		
	BI-RADS			BI-RADS			BI-RADS		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
До лечения	0	10 (13,9)	14 (19,4)	0	6 (8,3)	14 (19,4)	0	28 (38,9)	0
После лечения	10 (13,9)	14 (19,4)	0	6 (8,3)	14 (19,4)	0	28 (38,9)	0	0

Полученные результаты в группе ПВ были противоположными, через шесть месяцев обследование не выявила значительных изменений в молочной железе у женщин с диффузной мастопатии, в связи с чем категория BI-RADS осталась на том же уровне. Более того у пациенток с узловыми формами ФКБ через шесть месяцев наблюдалась отрицательная динамика по результатам маммографии и УЗИ в 10 случаях, что привело к ре-классификации категории BI-RADS II в III. Схожие результаты были получены при смешанной форме мастопатии: спустя шесть месяцев приема плацебо у восьми женщин была отмечена отрицательная динамика и категория BI-RADS II была переведена в BI-RADS III (табл. 6).

В результате, после 6 месяцев исследования у женщин второй группы категории BI-RADS II и III были зафиксированы в 13,9 и 22,2% случаев, соответственно, при диффузной форме ФКМ, у 8,3 и 22,2% случаев, соответственно, при узловой форме, в 22,2 и 11,1% случаев, соответственно, при смешанной форме мастопатии. Ни в одном случае не было понижения категории BI-RADS до I, различия с группой активной терапии высоко значимы ($p < 0,001$).

Таблица 6

Динамика проявлений ФКБ и категорий BI-RADS до и после 6 месяцев терапии в контрольной группе (плацебо).

Период	Виды мастопатии								
	Диффузная мастопатия			Узловая мастопатия			Смешанная форма мастопатии		
	BI-RADS			BI-RADS			BI-RADS		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
До лечения	0	10 (13,9)	16 (22,2)	0	16 (22,2)	6 (8,3)	0	24 (33,3)	0
После лечения	0	10 (13,9)	16 (22,2)	0	6 (8,3)	16 (22,2)	0	16 (22,2)	8 (11,1)

Следующим этапом исследования была оценка изменений клинической картины и интенсивности болей в МЖ по шкале ВАШ, которые оценивались до начала лечения и спустя 6 месяцев в основной группе активного лечения и группе приема плацебо. У пациенток ПА группы на фоне активного лечения мастопатии были отмечены значимые положительные изменения ($p < 0,001$): до лечения среднее арифметическое значение боли по оценке шкалы ВАШ составляло 7,2 балла (сильная боль в МЖ – более 70%), после проведенного лечения – 1,8 балла (слабая боль – до 40%) [129]. Во ПВ группе (плацебо) после 6 мес отмечено сохранение болей и напряжённости в молочных железах; по шкале ВАШ до лечения среднее арифметическое значение составило 7,3 балла (сильная боль – более 70%), после 6 месяцев — 7,1 балл (сильная боль – более 70%). Более того, в 55,6% случаев у пациенток второй группы наблюдалось снижения ПЭС при сохранении интенсивности боли (масталгии), $p < 0,001$. Данные представлены на рисунке 3.



Рисунок. 3. Определение уровня болевых ощущений в молочной железе с использованием визуального-аналоговой шкалы «до» и «после» лечебной терапии в группе, где применялось активное лечение, а также в группе, принимавшей плацебо.

Полученные результаты исследования оценки изменений в клинических проявлениях мастопатии по степени их интенсивности, по шкалам ВАШ у пациенток группы активного лечения доказывают терапевтический эффект применения препарата на растительной основе «Масло примулы вечерней» в целях купирования и лечения мастопатии. В процессе нашего обследования и лечения пациенток не было отмечено развития каких-либо побочных эффектов от применения данного препарата в разработанной нами схеме лечения. Данный препарат применен нами впервые и внедрен в клиническую практику для лечения пациенток с ДЗМЖ (ФКБ). Данный способ лечения можно использовать в условиях стационара, поликлинических отделений, амбулаторного звена, и, при необходимости – сочетать с другой патогенетической терапией мастопатии [129].

Клинический пример №1.

Пациентка Е. 1981 г.р. обратилась в поликлинику ЛПО 26 января 2022 года с жалобами на боли и напряжённость в обеих МЖ. При УЗИ молочных желёз выявлены признаки ФКМ обеих молочных желёз, множественные мелкие кисты МЖ, BI-RADS II (рисунок 4).

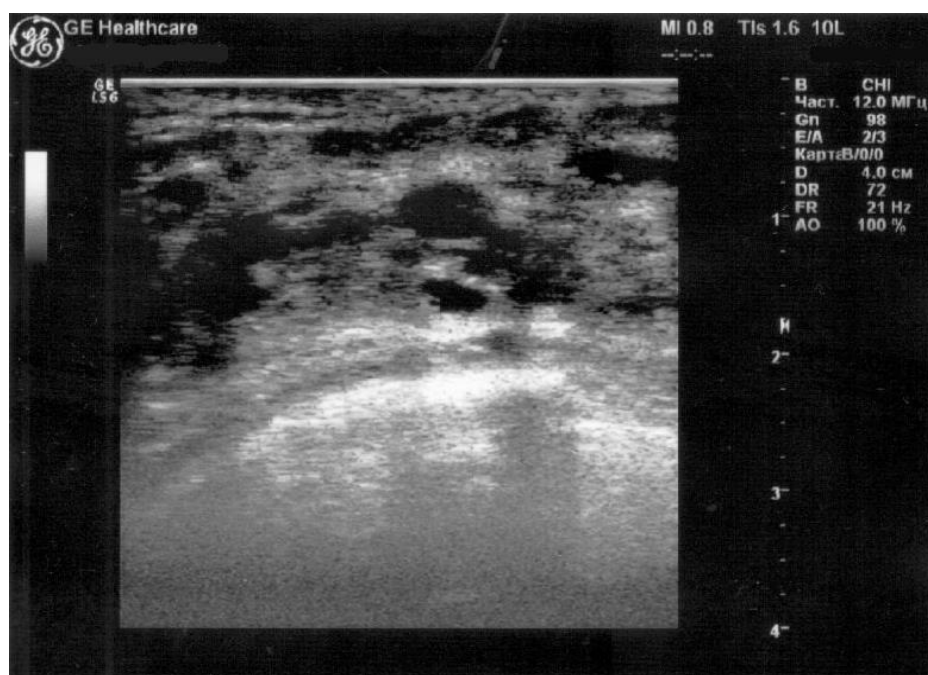


Рисунок 4. Ультразвуковая картина состояния молочной железы до начала лечения, пациентка Е. 1981 г.р. BI-RADS II.

Выполнено ТПАБ новообразований МЖ под ультразвуковой навигацией, цитологическое исследование № 389, заключение: цитограмма кист. Установлен клинический диагноз: фиброзно-кистозная мастопатия, диффузная форма, множественные мелкие кисты обеих молочных желёз.

Проведен опрос и сбор сведений анамнеза, оценена степень интенсивности боли по ВАШ. Оцененный уровень боли у данной пациентки был более 70%, сильная боль (соответствует 8 см по шкале ВАШ).

По завершении осмотра назначен приём растительного препарата «Масло примулы вечерней» по 500 мг 4 раза в день, с непрерывным курсом лечения 6 месяцев. Динамическое наблюдение и контрольный осмотр через 6 месяцев, с ультразвуковым контролем состояния молочных желез.

Выполнен этапный осмотр пациентки спустя 6,5 мес; протокол Ультразвукового исследования желез №475 от 08.08.2022 года заключение: эхо-признаки диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, BI-RADS II. В сравнении с результатом УЗИ молочных желез от 10.01.2022 года – отмечается положительная динамика (уменьшение количества кист молочной железы), рисунок 5.

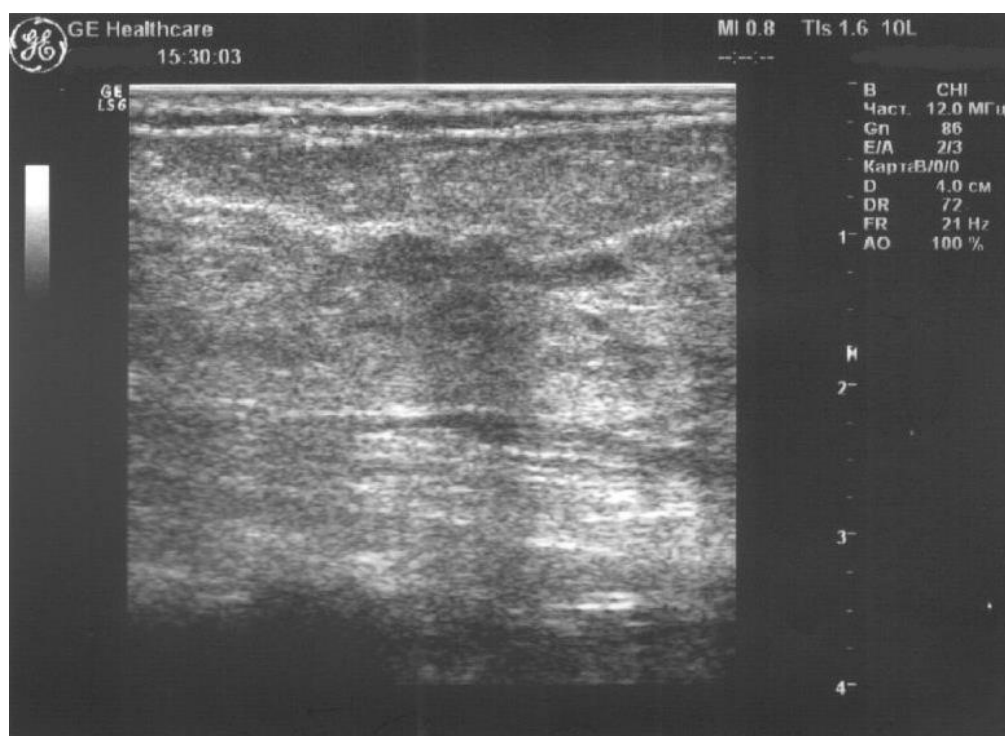


Рисунок 5. Ультразвуковой картина состояния молочной железы после проведения активного лечения ФКМ, спустя 6 месяцев. BI-RADS II.

Выполнена оценка интенсивности боли по шкале ВАШ: уровень боли в МЖ составил 40% — 2 см (слабая боль). Во время этапного осмотра в амбулаторном режиме спустя один год и ультразвуковой оценке: состояние молочных желез стабильное, признаков рецидива масталгии и кистообразования не выявлено.

Клинический пример № 2.

Пациентка А. 1979 г.р. обратилась в поликлинику ЛПО 01 февраля 2022 года с жалобами на сильные ноющие боли при ношении нижнего белья в обеих МЖ. При УЗИ молочных желёз от 29 января 2022 года выявлены признаки фиброзно-кистозной мастопатии, множественные кисты обеих МЖ, с наибольшим размером до 1,5 см. слева, BI-RADS III. (рисунок 6).

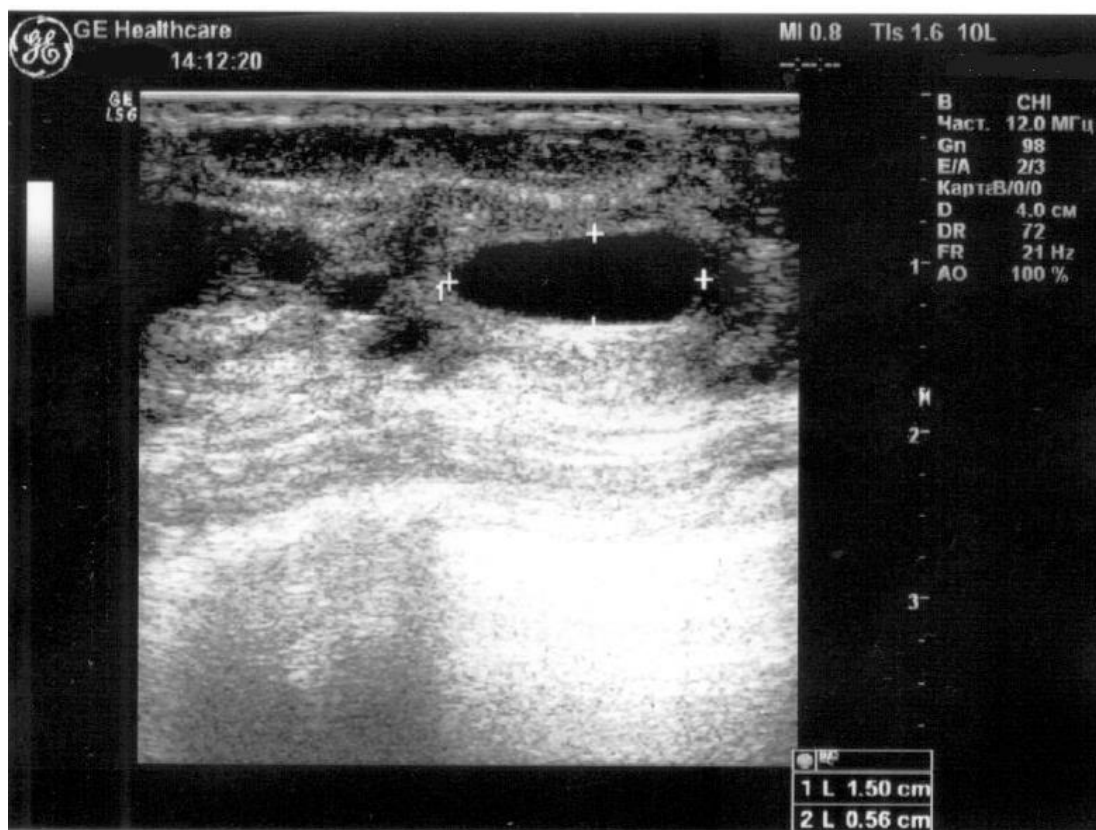


Рисунок 6. Ультразвуковая картина состояния молочной железы до начала лечения, пациентка А. 1979 г.р. BI-RADS II-III.

Проведена под УЗ-навигацией пункционно-аспирационная биопсия (ПАБ) образований (кист) МЖ, цитологическое заключение: № 1 — цитограмма кисты; № 2 — цитограмма кисты; № 3 — цитограмма кисты.

После осмотра установлен диагноз: фиброзно-кистозная мастопатия, множественные кисты МЖ.

Проведен опрос и сбор сведений анамнеза, оценена степень интенсивности боли по шкале ВАШ. Оценённый уровень боли составили у данной пациентки более 70%, сильная боль (9 см).

По завершении осмотра назначен приём растительного препарата «Масло примулы вечерней» по 500 мг 4 раза в день, с непрерывным курсом лечения 6 месяцев.

Проведён контрольный осмотр пациентки А. спустя 6 месяцев, по сравнению с результатом УЗИ молочной железы от 10.01.2022 года – отмечается положительная динамика (уменьшение количества и размер кист МЖ), категория BI-RADS II, рисунок 7.



Рисунок 7. Ультразвуковая картина состояния молочной железы после проведения активного лечения, спустя 6 месяцев. BI-RADS II.

Выполнен контрольный опрос после лечения и оценён уровень боли, который составили у данной пациентки 40 % — 3 см (слабая боль). Во время этапного осмотра в амбулаторном режиме спустя один год по результатам УЗ-исследования желез повторения данного заболевания не отмечено, симптомов масталгии нет [129].

Резюме.

Шестимесячный курс лечения мастопатии при ФКБ препаратом «Масло примулы вечерней» продемонстрировал высокую эффективность. Консервативное лечение привело к значительному улучшению состояния ткани молочных желез, снижению категории BI-RADS на один уровень как при узловых, так и при диффузных формах ФКМ ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Существенно уменьшилась боль у пациенток и напряжение в молочных железах (с 7,1 до 1,8 баллов по шкале интенсивности ВАШ, что положительно сказалось на ПЭС пациенток. Отсутствие побочных эффектов делает этот метод комфортным для лечения доброкачественных заболеваний молочной железы. Лечение препаратом «Масло примулы вечерней» может применяться как в монотерапии, так и в составе комплексной терапии ФКМ с довольно позитивными эффектами и результатами.

ГЛАВА 5. МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С КИСТОЗНЫМ КОМПОНЕНТОМ

В данном разделе приведены результаты ретроспективного исследования, в которое были включены женщины (n=471), находившиеся на лечении с 2013 по 2023 гг. по поводу ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности лечения и качества жизни пациенток с ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента, перенёсших малоинвазивные чрескожные технологии и секторальную резекцию молочной железы.

В зависимости от варианта лечения кист МЖ пациентки были разделены случайным образом на три группы:

IIIA группа включала 155 пациенток (32,9%), перенёсших секторальную резекцию одной или сразу обеих молочных желёз;

IIIB группа – 152 больных (32,3%), перенёсших под УЗ-навигацией чрескожную лазерную абляцию кист с использованием гольмиевого лазера;

IIIC группа – 164 пациентки (34,8%), у которых применена склеротерапия кист 1% раствором тетрадецилсульфата натрия под УЗ-навигацией.

В группе IIIB и IIIC применялись малоинвазивные чрескожные хирургические технологии, критериями отбора для проведения которых являлись: кисты молочной железы с отсутствием эффекта на консервативную терапию в срок >12 месяцев, повторное наполнение кист после эвакуации содержимого, кистозные образования с регулярным их ростом в количестве и по объёму в период свыше полугода; кистозные образования размерами превышающие более 21 мм, желание женщин не иметь косметический дефект в виде послеоперационного рубца на МЖ после секторальной резекции МЖ, а также страх проведения общей анестезии.

Диагноз ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента был установлен на основании клинического осмотра, данных инструментальных методов

исследования (маммографии и ультразвукового исследования, МРТ молочных желёз с контрастом — по показаниям), а также цитологического результата, полученного при тонкоигольной пункционной биопсии с аспирацией.

Оперативное лечение (секторальная резекция) доброкачественных образований молочных желез проводилось в соответствии с показаниями: при кистозных образованиях размером более 21 мм с пролиферацией эпителия, рецидивах после пункции, наличии пристеночных образований или подозрительных кальцинатов.

В группе ПИВ хирургическое лечение с применением медицинского лазера PowerSuite Dual 80/100 выполнялось в условиях операционной под местной анестезией раствором новокаина; под УЗ-контролем в полость кисты вводился проводник размером 16G; после его расположения выполнялась поэтапная (через канал каждого доступа с помощью иглы) лазерная вапоризация всех стенок кисты медицинским лазером с длиной волны 2,5 нм, энергией импульса 1,5 Дж, частотой 15 Гц, мощностью излучения 10 Вт. Нюансом процедуры была неполное удаление содержимого кисты перед введением световода в целях исключения спадания стенок самой кисты.

Подготовка к хирургическому лечению включала обработку операционного поля антисептиком и определение местоположения кисты (рис. 8), и местную анестезию 0,5 % раствором новокаина в объёме 5,0 – 15,0 мл в зависимости от объёма и проекции расположения кисты или кист, пункцию с частичным удалением жидкости из кисты.

Далее, через пункционную иглу с надетым световодом под ультразвуковым контролем проводилась обработка стенок кисты медицинским лазером PowerSuite Dual 80/100 (2-11 минут, в зависимости от размера кист, с перемещением световода), рис. 9, 10. Результативность данной операции заключалась в образовании линейного рубца, рис. 10-12. После удаления иглы проводилось контрольное ультразвуковое исследование.



Рисунок 8. Киста молочной железы перед проведением лазерной коагуляци-
абляции, определения расположения кисты в МЖ под УЗ-навигацией.

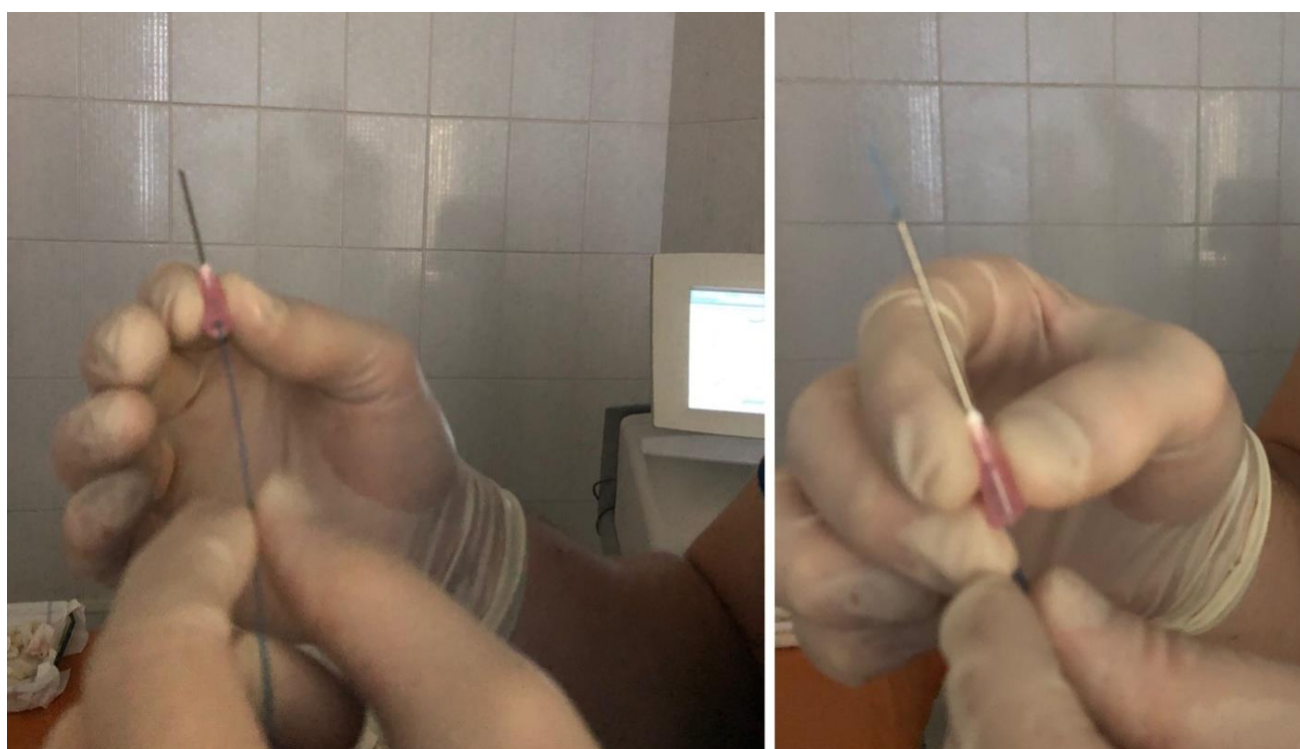


Рисунок 9. Через медицинскую иглу проведен проводник от медицинского лазера
PowerSuite Dual 80/100

Данный способ лечения применялся у 24 (15,5%) пациенток в условиях стационара, у 131 (84,5%) - в амбулаторном режиме, что позволило сократить необходимость госпитализаций, снизить показатель «койко-день» и время хирургической операции.

В группе ПС лечение кист МЖ у 164 пациенток проводилось малоинвазивным способом с применением склеротерапии раствором натрия тетрадецилсульфата. Данный метод лечения кист МЖ нами впервые разработан и запатентован [131]. Чрескожная пункционная склеротерапия кист молочных желез данным препаратом направлена на превращение кисты в лишенную эпителиальной выстилки.

Процедура проводилась в операционной или процедурном кабинете с контролем ультразвукового аппарата: после обработки операционного поля и пункции кисты иглой 16G аспирировалось содержимое. Затем, не извлекая иглу, в полость вводился 1% раствор натрия тетрадецилсульфата (рис. 13, 14)

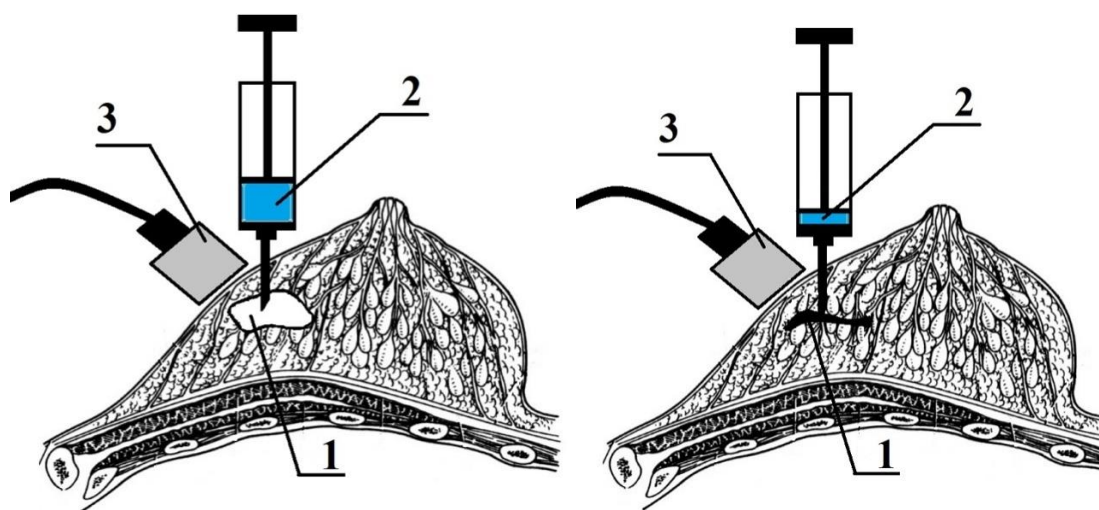


Рисунок 13. 1 — Киста молочной железы (опорожнена). 2 — Шприц со склерозирующим раствором; 3 — Ультразвуковой датчик.

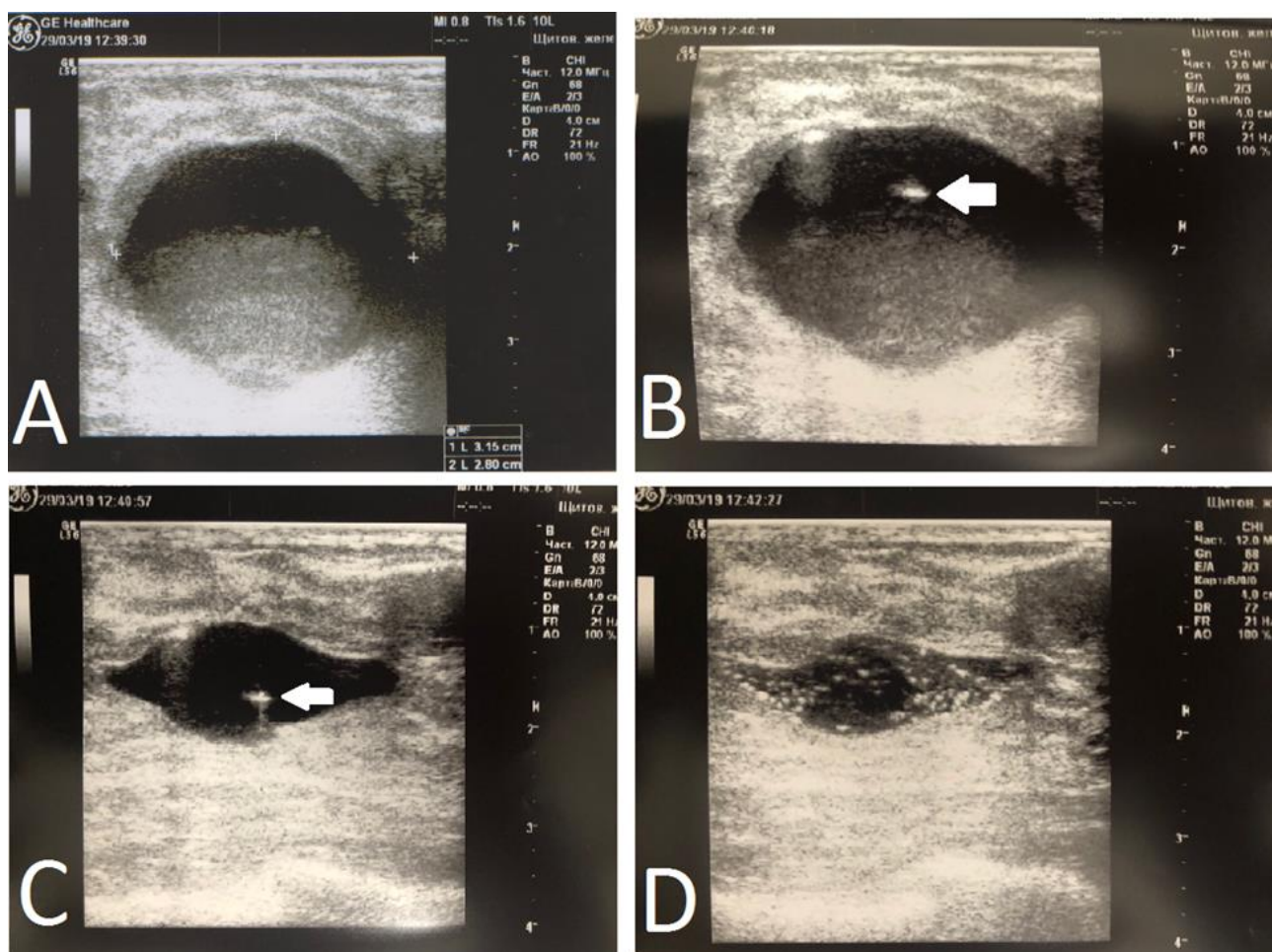


Рисунок 14. Проведение склерозирования кисты МЖ: А – киста правой МЖ размером 3,15 x 2,80 см перед началом склерозирования; В – эхопризнаки дистального проводника аппарата PowerSuite Dual 80/100; С – удаление жидкостного компонента кисты под УЗ-контролем; D – введение в полость кисты МЖ склерозанта 1% раствор тетрадецилсульфата натрия.

Во избежание передозировки склерозирующего раствора за один сеанс склерозировали не более шести кист [70]. Критерием эффективного склерозирования кисты являлось появление на мониторе УЗ-аппарата белой линии, свидетельствующей о склерозировании кисты МЖ, рисунок 15.

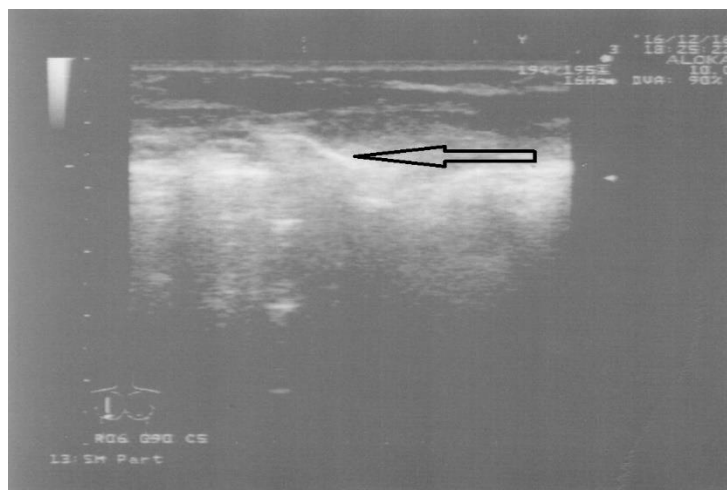


Рисунок 15. Появление на мониторе УЗ-аппарата белой линии после склеротерапии кисты МЖ.

В группе ИС лечение кист выполнено в ЛПО у 31%, в амбулаторно-поликлинических условиях - 79,8%. Все это доказывает эффективность применения данного способа лечения кист в амбулаторных условиях.

Большинство женщин ($n=384$; 81,3%), принявших участие в данном этапе исследования, были репродуктивного возраста; средний возраст составил $42,5 \pm 2,1$ года. При анализе жалоб пациенток обращает внимание наличие масталгии в одной железе у 59,9%, в обеих молочных железах – у 32,1%; выделения из сосков отмечали 36,9% женщин. Психозомоциональные расстройства, связанные с состоянием своего здоровья со стороны МЖ, имели 85,9% пациенток.

Длительность анамнеза наблюдения по поводу ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента в среднем составляла $5,3 \pm 0,6$ года, 64,5% пациенток получали ранее консервативное лечение до включения в исследование. В половине случаев кисты были односторонними (в 27,5% — справа, в 21,4% — слева), двусторонняя локализация выявлена в 51,2% случаев. Множественные кисты МЖ выявлены у большинства женщин (66,2%); единичная киста – в 26,6% случаев, у 7,2% пациенток было отмечено наличие 2-3 солитарных кист МЖ.

Пациентки ША группы находились в стационаре в среднем $9,1 \pm 0,8$ койко-день, а оперативное лечение (секторальная резекция) длилось $31,1 \pm 2,2$ минуты. В

послеоперационном периоде у всех пациенток наблюдалась боль различной интенсивности, субфебрильная температура у 31,6% и серозно-гемморагическое отделяемое из раны у 23,2% женщин. Это потребовало назначения антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, а также активного наблюдения за ранами.

Необходимо отметить, что у большинства исследуемых (85,8%) отмечены различные эстетические дефекты в МЖ после стандартной операции: у 101 женщины (65,1%) отмечен дефект в проекции САК (не эстетический послеоперационный рубец); у 5 (3,2%) - келлоидный рубец; у 27 (17,4%) женщин возникла послеоперационная деформация формы МЖ в зоне выполненной операции в виде западения тканей. Следует отметить развитие рецидива кист МЖ после секторальной резекции в половине случаев (79 пациенток; 51%).

В группе ПИВ (лазерной вапоризации, $n=152$) длительность оперативного лечения составила $8,1\pm 0,9$ минут, пребывание в ЛПУ — $3,3\pm 0,1$ койко-день. Жалобы на боли предъявляли 43 (28,3%) женщин, в среднем до шести-семи часов после выполнения хирургической процедуры.

Спустя два года после лазерной вапоризации кист у 100% женщин не выявлены эстетические изменения в МЖ (различия в МЖ по объему и форме), что позитивно отражалось на показателях ПЭС и качества жизни. Рецидива кистообразования у пациенток спустя 2 года после лечения не отмечено.

В ПИС группе (склерозирование кист, $n=164$) среднее время склеротерапии составило $5,1\pm 0,3$ мин., длительность пребывания в стационаре — $3,2\pm 0,3$ койко-дня. У более половины женщин ($n=88$; 53,6%) болевой синдром отсутствовал после хирургической процедуры, что не требовало применение обезболивающих препаратов. Эстетические результаты были высокими спустя 24 месяца после склерозирования кист МЖ, дефекты отсутствовали, что положительным образом отражалось на показателях КЖ. Рецидива образования кист не отмечено.

Следует отметить, что в группе малоинвазивных технологий (ПИВ и ПИС) не выявлено случаев субфебрильной гипертермии, скопления раневого отделяемого

или образование инфильтратов в области операции.

Полученные результаты проведённого нами лечения ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента при применении различных хирургических методик наглядно представлены в таблице 7.

Таким образом, сравнение различных вариантов операций выявило значимое преимущество малоинвазивных чрескожных технологий лечения кист молочных желез по сравнению с секторальной резекцией по меньшей длительности операций и времени пребывания в стационаре, низкой частоте развития послеоперационных осложнений. Немаловажно, что лучшие эстетические результаты и стойкий результат (отсутствие рецидива кист) спустя 24 месяца также отмечены у женщин группы IIВ и IIС, что подтверждает высокую эффективность лазерной абляции и склеротерапии в лечении пациенток с доброкачественными образованиями МЖ, $p < 0,001$.

Таблица 7

Результаты хирургического лечения различными способами

Показатели	ICгруппа (n=155)	IIC группа (n=152)	IIICгруппа (n=164)	p
Длительность хирургической операции (минуты)	31,1±2,2	8,1±0,9	5,1±0,3	< 0.001
Койко-день	9,1±0,8	3,3±0,1	3,2±0,3	< 0.001 pII-pIII = 0.172
Жалобы на боли	155 (100%)	42 (28,3%)	0	<0.001
Длительность боли	~48 ч	~6 ч	~1 ч	<0.001
Повышение температуры тела	31,6%	0	0	-
Эвакуация «серомы» после операции	23,2%	0	0	-
Эстетический дефект (деформации, асимметрии)	85,8%	0	0	-

При анализе интенсивности боли по шкале ВАШ в первые 6 часов после выполнения хирургического лечения различного объёма было показано, что у женщин в группе IIIА (секторальная резекция) среднее значение боли составило 7,2 балла (сильная боль в МЖ), что потребовало назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), после которых отмечено снижение интенсивности боли до «умеренной». В группе IIВ (лазерная абляция) среднее значение боли по шкале ВАШ составило 2,7 балла (слабая боль), НПВС не применялись. В группе IIIС после склеротерапии среднее значение боли составило 1,5 балла (слабая боль), НПВС также не назначались, рисунок 16.

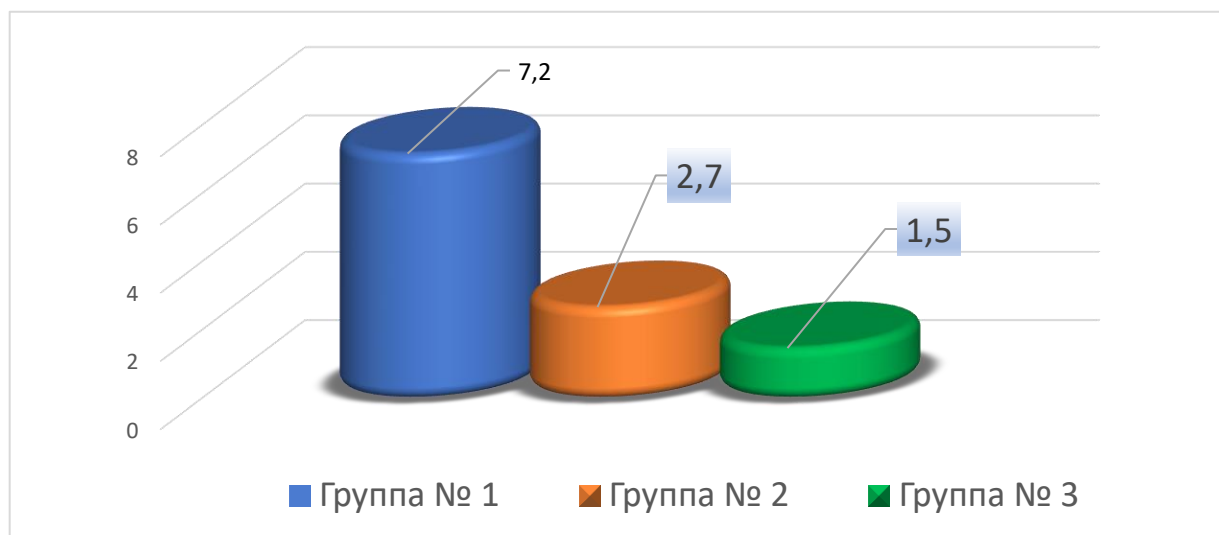


Рисунок 16. Оценка боли по визуально-аналоговой шкале после проведенного хирургического лечения.

Невысокий болевой порог после малоинвазивных чрескожных хирургических технологий даёт дополнительные преимущества лазерной абляции и склеротерапии в лечении больных с ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента.

Для комплексного анализа эффективности малоинвазивных хирургических методик в сохранении качества жизни проведено сравнение физического и психического компонента здоровья до операций и спустя 2 года.

У всех пациенток с преобладанием кистозного компонента качество жизни

было снижено до начала лечения. Любой вид операции (как малоинвазивной, так и традиционной) приводил к улучшению КЖ в долгосрочной перспективе. Наиболее значительное улучшение КЖ наблюдалось в группах ШВ и ШС (после лазерной абляции/вапоризации и склеротерапии) по сравнению с секторальной резекцией ($p<0,001$), таблица 8. Показатели психического компонента качества жизни (оценка по опроснику SF-36) были достоверно выше в группе ШС, чем в группе ША (рисунок 17).

Таблица 8

Результаты полученных данных по КЖ пациенток перед началом лечения и после проведения различных оперативных методик

Показатели качества жизни		Перед началом лечения (n – 471)	После проведенного лечения		
			ША гр (n – 155)	ШВ гр (n – 152)	ШС гр (n – 164)
Физический компонент здоровья (PH)	Физическое функционирование (PF)	64,3±0,8	69,1±0,5	79,1±1,8	80,1±1,9
		p<0,001			
	Ролевое физическое функционирование (RP)	59,1±0,9	66,1±1,1	73,3±1,2	79,2±1,8
		p<0,001			
	Болевой синдром (P)	46,9±0,6	53,3±0,7	72,2±1,1	76,1±1,2
		p<0,001			
	Общее здоровье (GH)	44,8±0,5	57,1±0,9	71,6±0,7	77,2±1,0
		p<0,001			
Психический компонент здоровья (MH)	Жизнеспособность (VT)	57,5±0,7	58,1±0,8	60,3±0,7	65,9±0,8
		p<0,001			
	Социальное функционирование (SF)	49,3±0,6	53,2±0,8	63,2±0,9	67,8±1,9
		p<0,001			
	Эмоциональное функционирование (RE)	50,3±0,4*	66,4±1,6	75,5±2,3	77,1±1,9
		p<0,001			
	Психологическое здоровье (MH)	48,9±0,8*	51,4±1,2	70,1±1,4	73,1±0,9
		p<0,001			

Результаты исследования вновь подтвердили, что у пациенток, которым проводилось лечение с применением медицинского лазера и склеротерапии кист молочных желез, значительно улучшились показатели психического здоровья. Это проявлялось в улучшении настроения, снижении тревожности и нормализации сна.

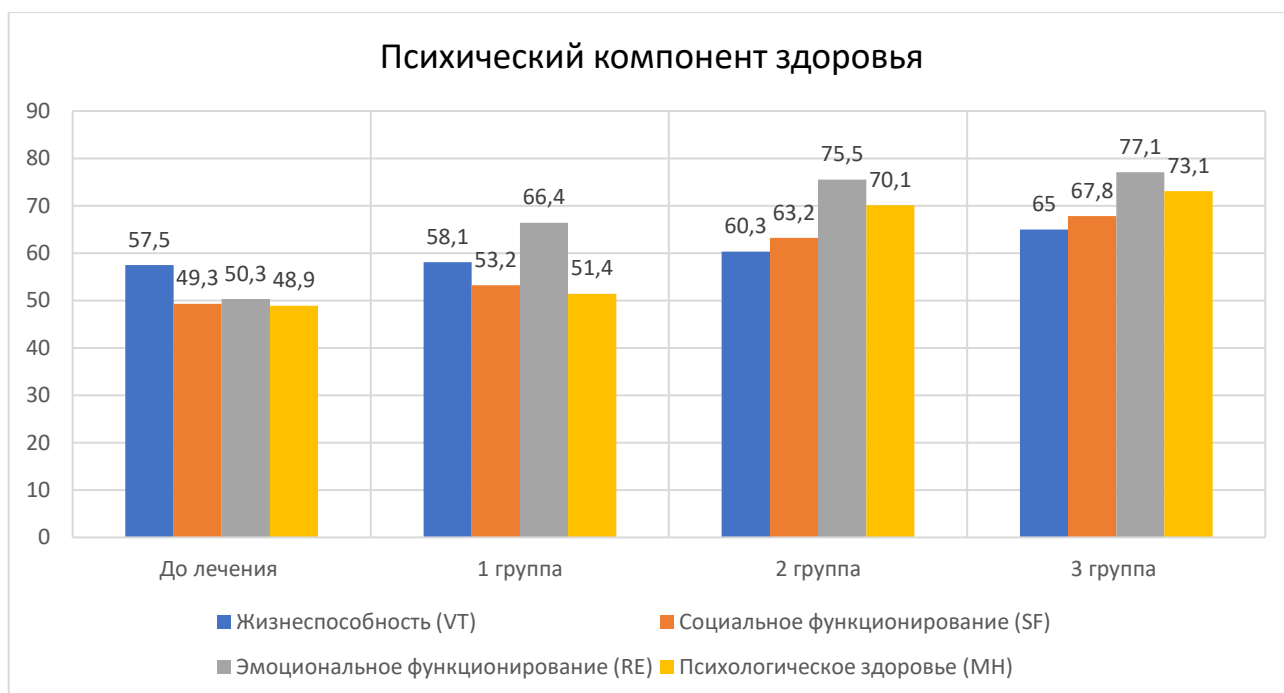


Рисунок. 17. «Психический компонент здоровья» до начала лечения и после проведённого лечения всех трёх групп пациенток.

Резюме.

Малоинвазивные чрескожные методы хирургического лечения (лазерная абляция и склеротерапия) при ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента позволяют снизить степень хирургической агрессии, получить высокие эстетические результаты, минимизировать возможные риски послеоперационных осложнений и предотвратить рецидив кистообразования.

Немаловажно, что данные малоинвазивные способы хирургического лечения имеют положительный экономический эффект ввиду возможности их применения в амбулаторных условиях, снижению продолжительности лечения и госпитализации, отсутствию необходимости назначения НПВС и антибактериальных препаратов. Проведённый анализ показателей качества жизни

спустя 2 года после операции подтвердил значимое преимущество лазерной абляции и склеротерапии в лечении кист молочной железы в достижении высоких показателей психического здоровья женщин, что является основанием для широкого внедрения описанных хирургических технологий в рутинную практику профильных отделений.

ГЛАВА 6. УДАЛЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ЧЕРЕЗ ЕДИНЫЙ ДОСТУП С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КОРРЕКЦИЕЙ ПТОЗА ПОЛУСФЕРИЧЕСКИМ ГЛАНДУЛЯРНЫМ ЛОСКУТОМ

В главе 6 представлены данные проведённого нами рандомизированного исследования, в которое были включены 154 пациентки, находившиеся на лечении с 2022 по 2024 гг. по поводу множественных доброкачественных заболеваний молочных желёз (ДЗМЖ). Целью нашего исследования послужила разработка нами оригинального оперативного способа удаления множественных доброкачественных образований молочной железы через единый разрез с последующей коррекцией птоза, а также оценка отдалённых результатов после его применения по сравнению с двусторонней секторальной резекцией МЖ [123, 137].

Все пациентки были трудоспособного возраста; прошли комплексное обследование в многопрофильном ЛПО г. Голицыно, которое включало: физикальное исследование, клинический осмотр, сбор жалоб и данных анамнеза, оценку клинических проявлений основного заболевания. Инструментальная диагностика включала стандартное исследование молочной железы. Всем пациенткам выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) доброкачественных новообразований под УЗ-навигацией. В обязательном порядке проводилось цитологическое исследование полученного материала после ПАБ образований в целях исключения ЗНО МЖ, при необходимости проводили core-биопсию с морфологическим исследованием.

Наши критерии включения женщин в исследование: доброкачественные образования молочной железы такие как ФА, кисты, ВПП, кистозные образования с пролиферацией эпителия стенкокистозные образования больше 20 мм, повторное образование кист после их опорожнения, а также наличие пристеночного компонента в кисте или кальцинатов в проекции образований МЖ, листовидная опухоль; обязательным условием включения в исследование было наличие птоза молочных желез II-III степени.

Критерии исключения из исследования: отсутствие согласия участвовать в данном исследовании; женщины с наличием ЗНО любой этиологии; отсутствие признаков птоза молочных желез; возраст <25 либо >60 лет; не рожавшие пациентки.

Все пациентки были распределены в две группы, в зависимости от вариантов объёма выполненной операции.

В группу IVA (n=78) вошли женщины, которым проводилось удаление множественных образований молочных желёз через единый оперативный доступ с последующей коррекцией птоза. Данный способ хирургического лечения множественных образований нами применен впервые, получен патент РФ от ФИПС. Позитивный результат данной операции заключается в возможности совмещения удаления множественных доброкачественных новообразований молочной железы независимо от их локализации в МЖ через единый доступ с одномоментной и долгосрочной коррекцией птоза молочной железы. Данный подход позволяет получить долгосрочный эстетический эффект, избавить пациентку от множественных новообразований молочной железы, что обеспечивает и психо-социальную реабилитацию пациенток [137].

В группу IVB (n=76) вошли пациентки, которым проводилось удаление множественных новообразований молочных желёз (ДЗМЖ) путём выполнения двусторонней секторальной резекции МЖ в виде удаления единым блоком фрагмента железистой ткани с новообразованиями в пределах здоровых тканей.

Общеизвестно, что секторальная резекция молочной железы имеет ряд недостатков: формирование сером в месте удалённого сектора молочной железы, деформации формы МЖ, появление видимых послеоперационных рубцов, что приводит к нарушению психоэмоционального состояния и появлению неудовлетворенности результатами хирургического лечения. Задачами нашего изобретения являлись создание возможности удаления доброкачественных новообразований МЖ через единый доступ, оптимизация способа ремоделирования МЖ с долгосрочным сохранением наполнения верхнего контура

без использования силиконового имплантанта, сохранение возможности лактации МЖ, и полноценного сохранения чувствительности САК.

Разработанный нами способ осуществляется следующим образом:

— перед оперативным лечением выполняется предоперационная разметка. С помощью ультразвукового аппарата в положении лежа на спине с отведённой верхней конечностью под углом 90° по отношению к туловищу производится визуализация расположения доброкачественных новообразований МЖ. В положении стоя определяется и маркируется верхняя граница железистой ткани МЖ и вертикальная разметка центра железы. Новое положение ареолы определяется путем проекции кончика указательного пальца кисти, помещенного в подгрудинную складку, на переднюю поверхность молочной железы вдоль ее оси. Вертикальные границы кожных лоскутов для редукции (10-12 см) отмечаются с помощью маневра Lejourn, что позволяет определить зону деэпидермизации ниже-центральной дермо-железистой питающей ножки.

Затем размечаются границы мобилизации полусферического железистого и верхнего дермо-железистого лоскутов (включая ретромаммарную мобилизацию последнего) рис. 18.

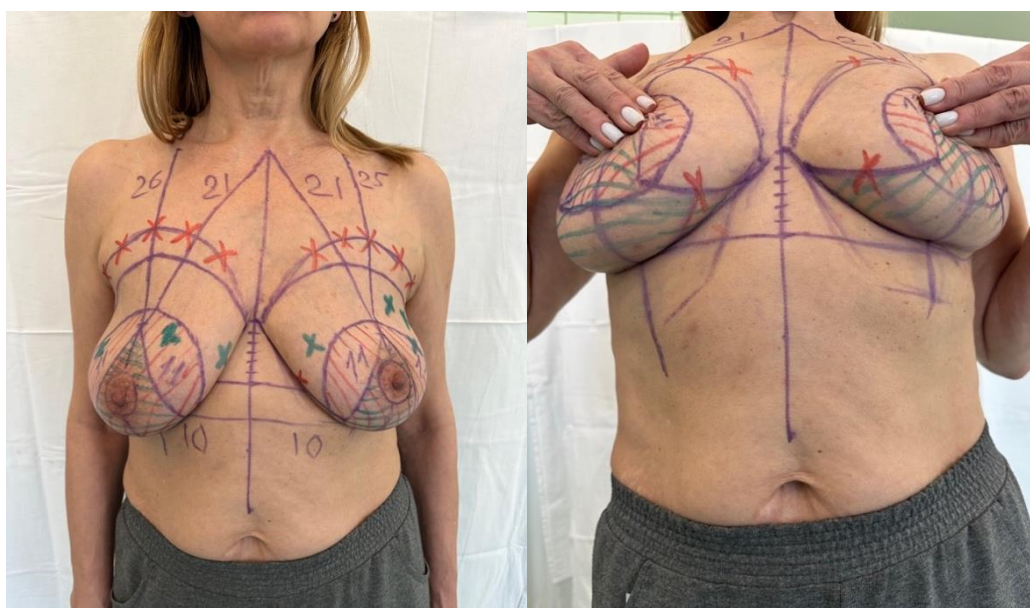


Рисунок 18. Предоперационная разметка.

Во время операции в пределах ранее отмеченных границ с помощью

скальпеля выполняется деэпидермизация и выкраивание ниже-центральной дермогландулярной питающей «ножки» с сохранением САК диаметром 4,0-5 см (рис. 19, 20).



Рисунок 19. Операционный доступ для удаления новообразования и формирования ниже-центральной дермогландулярной питающей ножки.

Далее поэтапно производится подкожная диссекция кожно-жировых лоскутов и удаление ранее размеченных множественных доброкачественных новообразований МЖ через единый доступ (рисунок 21, 22).



Рисунок 20. Деэпидермизация ниже-центральной дермогландулярной питающей ножки с сохранением сосково-ареолярного комплекса.

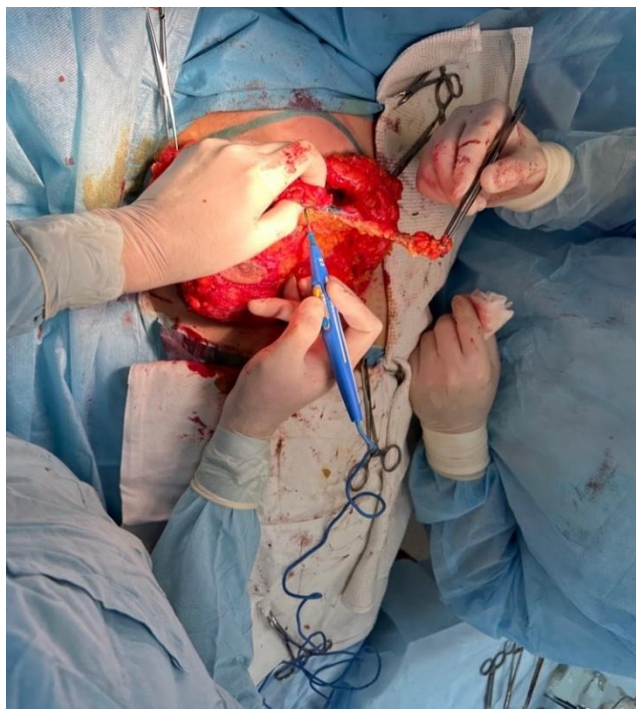


Рисунок 21. Удаление новообразования верхне-наружного квадранта молочной железы.

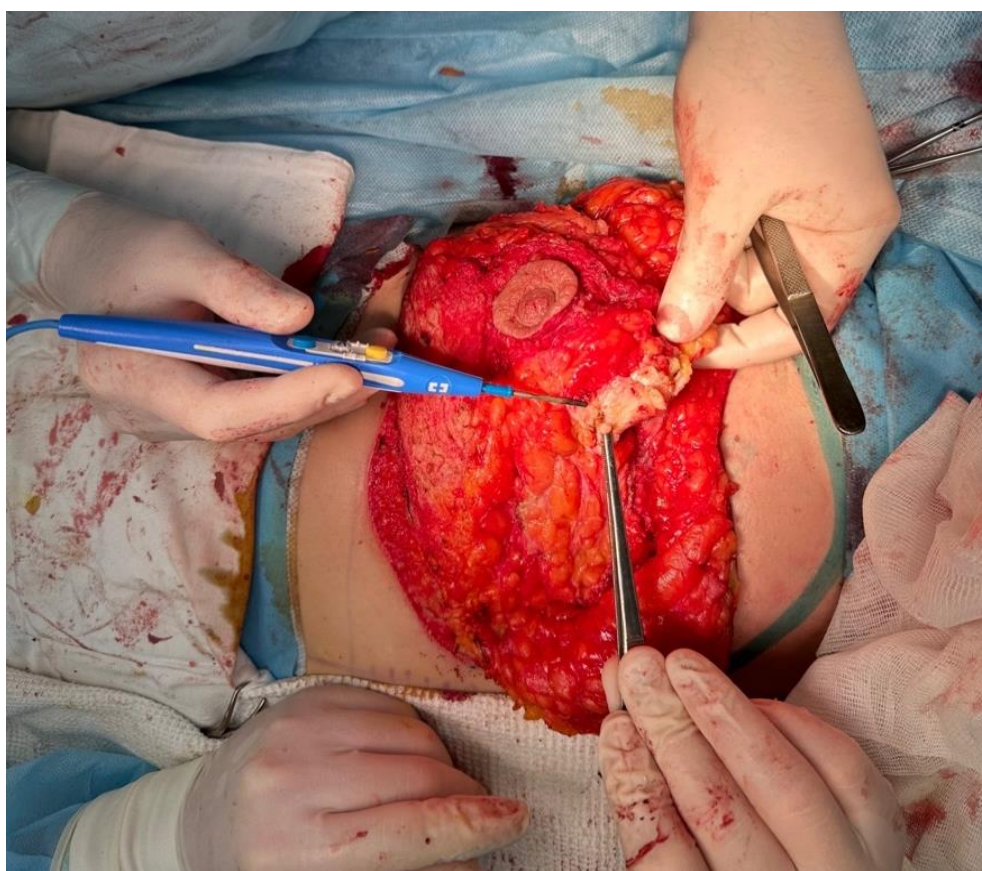


Рисунок 22. Удаление новообразования верхневнутреннего квадранта молочной железы.

Полусферический glandулярный лоскут из ткани молочной железы иссекается по верхней полуокружности на уровне второго – третьего межреберья от фасции «Musculus pectoralis major», ретромаммарно с оставлением обязательно горизонтальной фиброзной септы (для сохранения дальнейшей чувствительности САК у женщины), медиальной и латеральной связок, находящееся на уровне четвертого межреберья. Следующим этапом выполняется иссечение железистой ткани с образованием верхнего дермогlandулярного лоскута на два-четыре сантиметра выше (ранее помеченной разметкой до операции) границы верхнего контура в ретромаммарном пространстве от «Musculus pectoralis major» краниально, кранио-латерально и кранио-медиально (рис. 23, 24).



Рисунок 23. Сформирован glandулярный лоскут.

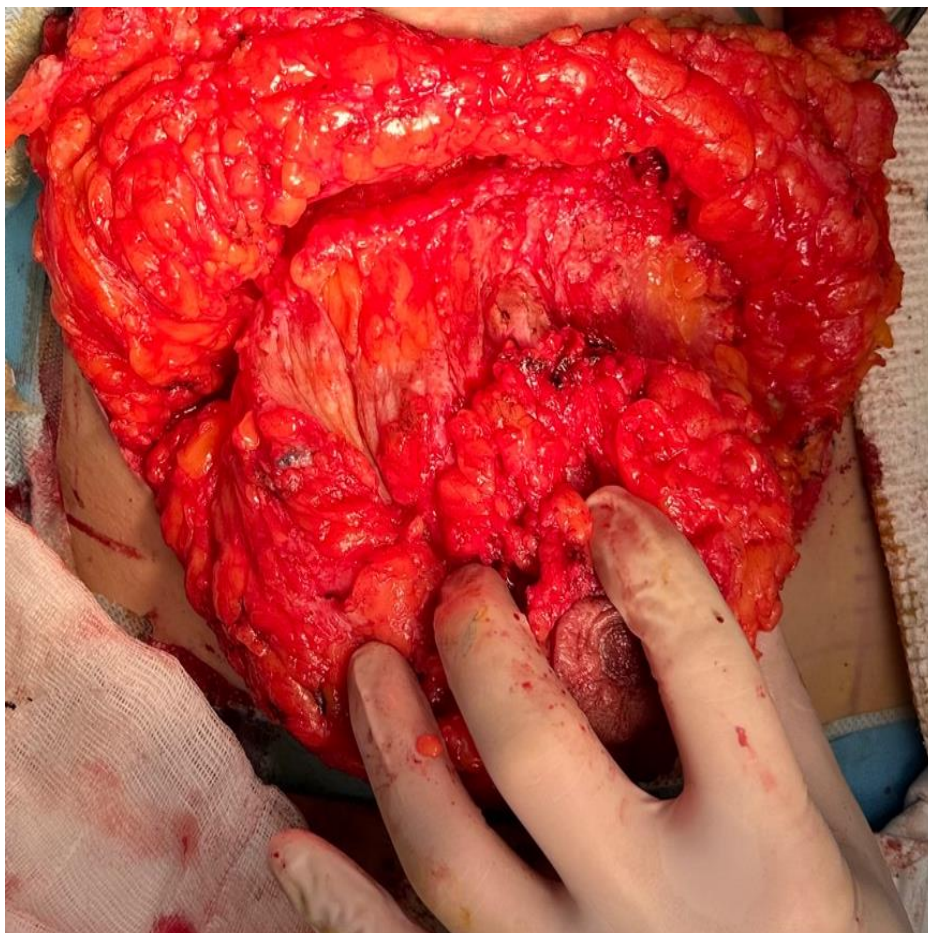


Рисунок 24. Этап операции: выделение, формирование дермогландулярного лоскут тканей МЖ.

Следующим этапом устанавливается первый ряд хирургических швов (капрон 0.3 в виде одинарных, узловых, нерассасывающих швов) между верхним латеральным краем glandулярного железистого лоскута и фасцией «*Musculus pectoralis major*», при этом первый узловой хирургический шов устанавливается на позиции пересечения оси железистой ткани и втором межреберья, второй и третий хирургические швы устанавливаются на дистанции 20 мм от 1 латерально и медиально на уровне второго межреберья, 4 и 5 хирургические швы устанавливаются на дистанции 20 мм от ранее установленных хирургических швов на уровне третьего межреберья (рис. 25).

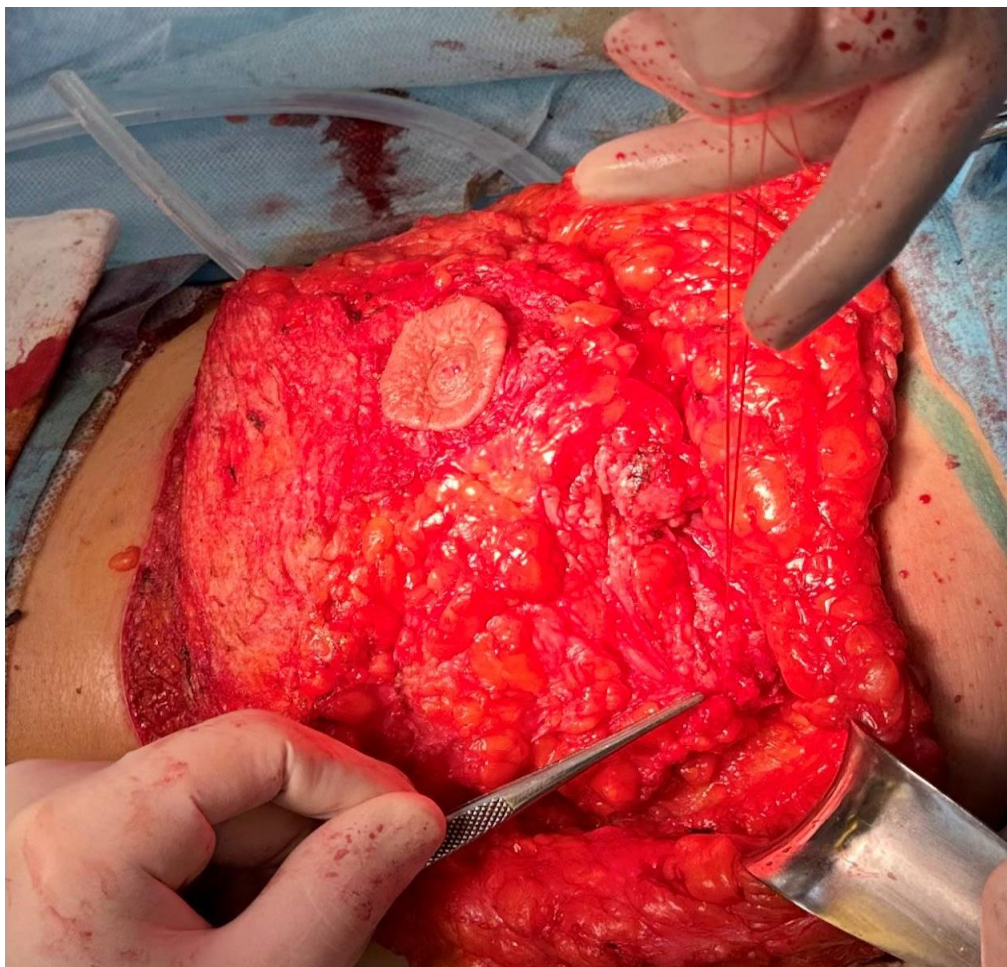


Рисунок 25. Первый ряд операционных швов.

Вторым рядом узловых, одинарных хирургических швов закрепляется нижне-центральная питающая «ножка» к фасции грудных мышц на уровне четвертого межреберья, обязательно выполняется интраоперационная пликация данной «ножки» (рисунок 26).

Следующим этапом, стандартно выполняется поэтапное ушивание фрагментов операционной раны.

Интраоперационно отмечается новая позиция САК, новое положение САК закрепляется рассасывающимися узловыми хирургическими швами «Vicryl 3/0». Далее производится ушивание кожных покровов непрерывным хирургическим рассасывающим материалом (рис. 27, 28).



Рисунок 26. Установка второго ряда операционных швов.

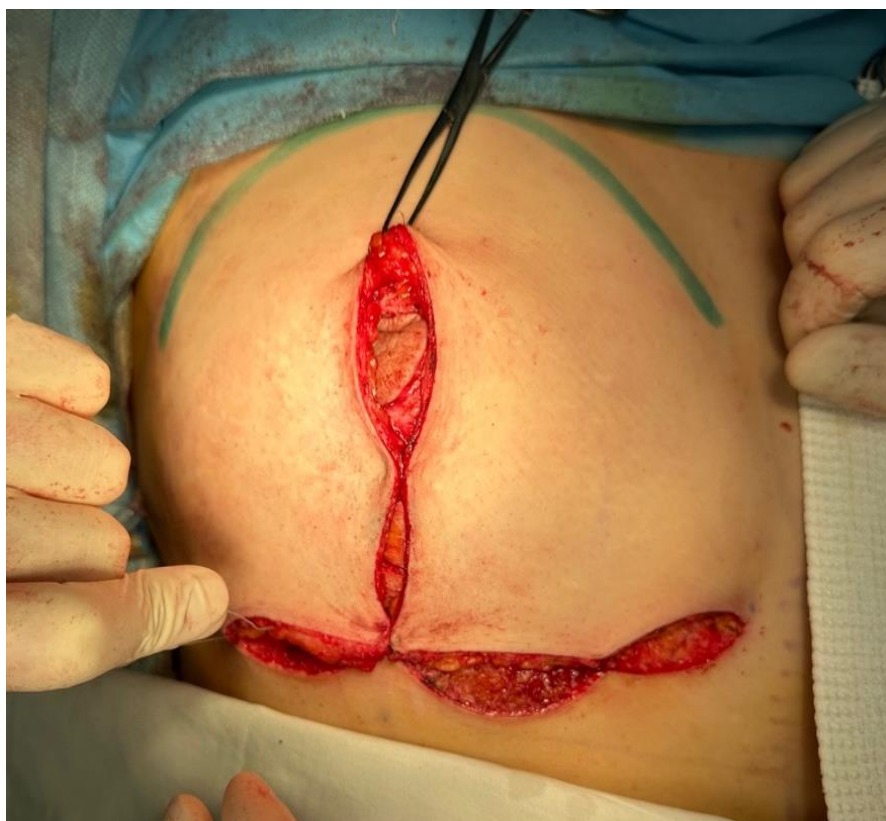


Рисунок 27. Формированием послеоперационного рубца (по типу Т-инверс).



Рисунок 28. Фиксация сосково-ареолярного комплекса в неопозиции.

На операционную рану накладываются спиртовые повязки, рисунки 29, 30.

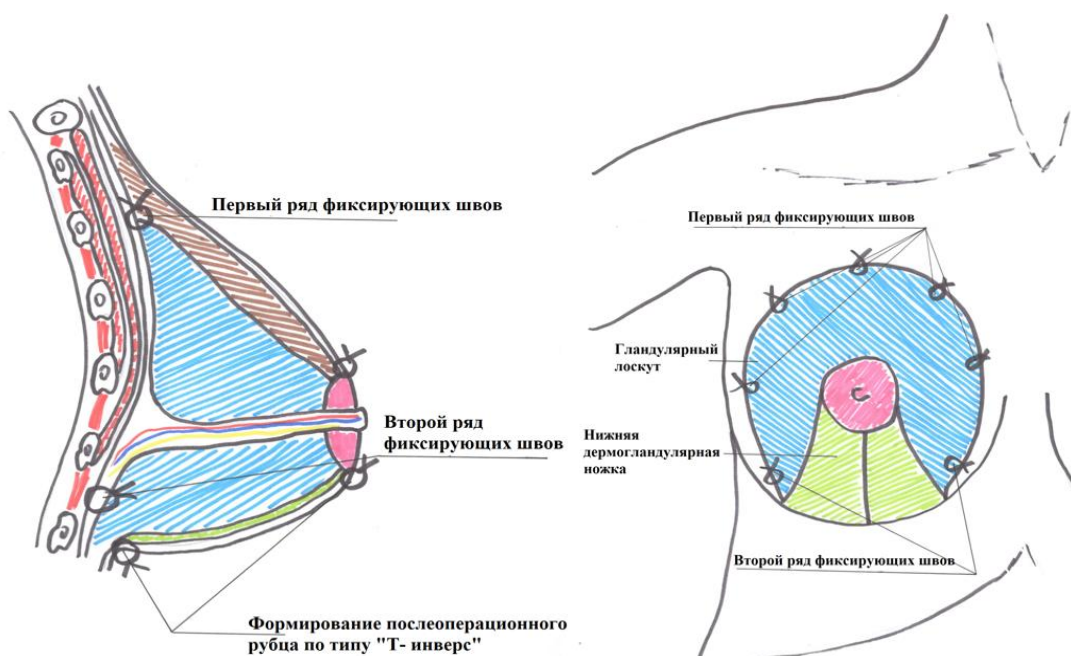


Рисунок 29. Схематическое изображение нового, оригинального способа.



Рисунок 30. Окончательный вид молочных желез на операционном столе.

Клинический пример. Пациентка Г., 1989 г.р., диагноз: множественные новообразования молочных желёз. Послеродовой птоз молочных желёз третьей степени по классификации Regnault (рис. 31). Выполнено оперативное лечение по разработанной нами хирургической методике: удаление множественных образований молочных желез через единый разрез. В результате хирургического лечения резецированы множественные новообразования молочных желез, устранен птоз МЖ. Красивый эстетический результат достигнут без использования импланта (рисунок 31). Получен красивый, наполненный верхний склон МЖ.



А)



Б)

Рисунок 31. Пациентка Г., 1989 г.р. А) до операции; Б) через 6 мес. после операции.

6.1. Сравнительный анализ с применением различных хирургических операций — двусторонней секторальной резекцией молочных желёз и удалением множественных доброкачественных новообразований молочных желёз через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом

Все пациентки, включённые в данный этап исследования, были репродуктивного возраста (средний возраст в группе IVA — $43,3 \pm 0,9$ года, в IVB — $39,2 \pm 0,8$ года соответственно, $p < 0,001$). Ключевыми жалобами женщин было наличие новообразований молочной железы в сочетании с птозом МЖ II-III степени. У всех пациенток доброкачественные новообразования были обнаружены в обеих молочных железах.

Распределение доброкачественных образований наглядно представлено в таблице 9. Как видно из представленных данных, в обеих группах преобладали женщины с фиброаденоматозом, внутрипротоковыми папилломами и множественными кистами; реже всего (7,7% в группе IVA, 3,9% - IVB) пациентки имели листовидные опухоли в сочетании с кистами молочных желёз, таблица 9.

В группе IVA продолжительность пребывания в ЛПУ достигла $7,1 \pm 0,3$ койко-дня, длительность оперативного лечения — $116,3 \pm 15,2$ мин. В послеоперационном периоде у 21 женщин (26,9%) зафиксировано субфебрильное повышение температуры, которое купировано введением НПВС. Удаление силиконовых дренажей выполнено на первые сутки всем пациенткам (100%), в связи со скудным серозно-геморрагическим отделяемым (до 30 мл), что не потребовало в дальнейшем дополнительных инвазивных манипуляций для эвакуации отделяемого [123]. Болевой синдром сохранялся у всех пациентов (100%) в первые сутки после операции, купировался введением НПВС, дополнительные препараты (антикоагулянты, гемостатическая терапия) не использовались. Чувствительность САК с обеих сторон была сохранена у всех пациенток с первых суток после операции, таблица 10.

Таблица 9

Распределение пациенток в группе IVA и IVB по виду доброкачественной патологии молочных желез

Вид доброкачественной патологии молочных желез	Группа IVA n=78 (50,6 %)		Группа IVB n=76 (49,4 %)		Всего n=154 (100 %)	
	п	%	п	%	п	%
Фиброаденоматоз	23	29,5	21	27,6	44	28,6
	p>0,05					
Внутрипротоковая папиллома в комбинации с кистами МЖ	16	20,5	20	26,3	36	23,4
	p<0,01					
Множественные кисты МЖ с пролиферацией эпителия	24	30,8	18	23,7	42	27,3
	p<0,01					
Множественные кисты МЖ с пристеночным компонентом	9	11,5	14	18,5	23	14,9
	p<0,01					
Листовидная опухоль в сочетании с кистами МЖ	6	7,7	3	3,9	9	5,8
	p>0,05					

В группе IVA после операции у всех (100%) пациенток отсутствовали такие эстетические дефекты МЖ, как асимметрия МЖ, наличие грубых видимых послеоперационных рубцов.

Всем пациенткам был устранён птоз молочных желёз II-III степени, что крайне позитивно отразилось на показателе качества жизни (рисунки 32, 33).

Таблица 10

Результаты проведенного лечения множественных ДЗМЖ
с применением различных операций

Показатели	Группа IVA (n=78)	Группа IVB (n=76)
Длительность операции (минуты)	116,3 ± 15,2 минут	62,1 ± 7,4 минут
	p<0,001	
Средний койко-день в ЛПУ	7,1 ± 0,3	9,3 ± 0,6
	p<0,001	
Болевой синдром в течение 24 часов	100 %	28,3 %
Длительность болевого синдрома, часы	~24	~24
Субфебрильная гипертермия	21 (26,9 %)	26 (34,2 %)
	p<0,001	
Пункция ограниченного скопления раневого отделяемого	0 %	31,5 %
Эстетический дефект (деформации, асимметрии)	0 %	71 %
Чувствительность САК	100 %	100 %
Фармакотерапия сопровождения	0 %	14,4%



Рисунок 32. Фотографии «до» и «после» оперативного лечения в раннем послеоперационном периоде (7 сутки после операции) новым способом удаления множественных доброкачественных новообразований молочной железы через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом.

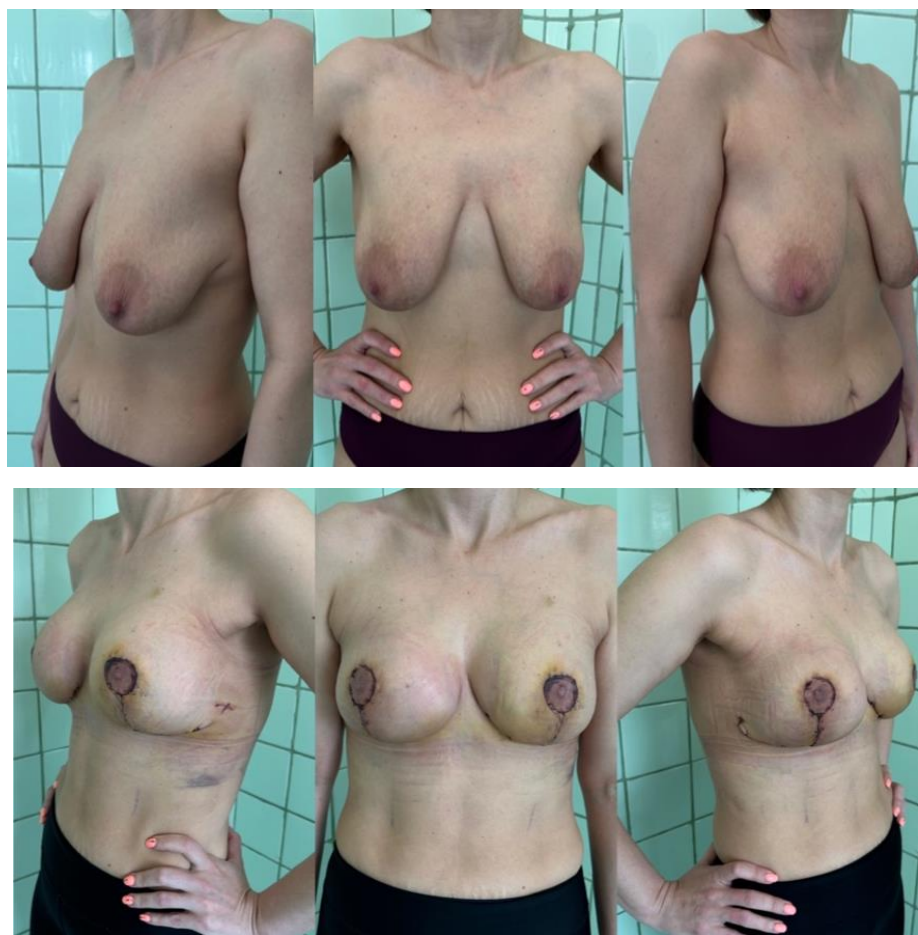


Рисунок 33. Фотографии «до» и «после» оперативного лечения в раннем послеоперационном периоде (7 сутки после операции).

В группе IVB ($n = 76$) длительность пребывания в ЛПО составила $9,3 \pm 0,6$ койко-дня. Продолжительность хирургического пособия (двусторонней секторальной резекции) составило $62,1 \pm 7,4$ минут. Из особенностей течения раннего послеоперационного периода отмечено наличие субфебрильной гипертермии у 26 пациенток (34,2%). Удаление дренажей/резиновых выпускников выполнено 67 (88,1%) пациенткам в первые сутки после операции, у 9 (11,8%) — во вторые сутки после операции; эвакуация раневого отделяемого пункционным методом под УЗ-навигацией потребовалась 24 (31,5%) пациенткам. Болевой синдром был отмечен у всех (100%) пациенток в первые сутки после операции, купирован НПВС. В раннем послеоперационном периоде у 11 (14,4%) женщин потребовалось дополнительное назначение НПВС, а также активного ведения послеоперационных ран, что отразилось на показателях койко-дня.

Чувствительность САК с обеих сторон МЖ сохранена у всех 100% пациенток, таблица 10.

При оценке результатов лечения в группе IVB через 3 месяца после операции отмечены эстетические дефекты МЖ в большинстве случаев (n=51; 71%): асимметрия МЖ, появление келоидных рубцов на коже, изменение формы и деформация сосково-ареолярного комплекса, рисунок 34.

Кроме того, жалобы на наличие птоза у пациенток сохранялись и после операции, что негативным образом отражалось и на качестве жизни и психоэмоциональном состоянии женщин.



Рисунок 34. Пациентка Л. 39 лет. Выполнена двусторонняя секторальная резекция МЖ по поводу: листовидная опухоль правой молочной железы, фиброаденома левой молочной железы в проекции границ нижних квадрантов.

При сравнительном анализе полученных данных можно констатировать, что отсутствовала существенная разница между выполненной секторальной резекцией левой и правой МЖ и новым оригинальным способом по всем анализируемым показателям. Оперативное лечение доброкачественных заболеваний МЖ подразумевает под собой не только выполнение радикального оперативного пособия, при котором удаляется патологическая ткань молочной железы, но и возможность достижения хороших эстетических результатов (восстановление или

улучшение исходной формы МЖ, достижение симметрии) [128]. По результатам нашего исследования, после выполнения двусторонней секторальной резекции МЖ у большинства женщин (71%) наблюдается неудовлетворенность результатами операции ввиду эстетического дефекта, в то время как в группе с одномоментной коррекцией птоза у всех пациенток достигнут желаемый хороший эстетический результат, различия высоко достоверны, $p < 0.001$.

6.2. Сравнительный анализ показателей качества жизни между двусторонней секторальной резекцией молочных желёз и удалением множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом

Вторым этапом нашего исследования был анализ качества жизни больных спустя год после операции с помощью опросника SF-36.

До начала оперативного лечения после проведения анкетирования, показатели качества жизни в обеих исследуемых нами группах были равные, табл. 11.

При анализе показателей КЖ пациенток через 1 год после проведённого лечения отмечена более значимая положительная динамика при оценке психического компонента здоровья (МН) в группе IVA по сравнению с группой IVB, $p < 0,001$. Проведенный анализ психического компонента здоровья (МН), показал, что после проведённого лечения в группе IVA показатели психологического здоровья составили $80,3 \pm 0,7$, а в группе IVB - $74,2 \pm 0,5$ ($p < 0,001$), в то время как до лечения аналогичные показатели составляли $54,5 \pm 0,4$ и $56,2 \pm 0,3$, соответственно, $p < 0,001$. Общий показатель положительных эмоций (отсутствие депрессии и тревоги) был значительно выше у пациенток первой группы [123].

Показатель эмоционального функционирования (RE) после лечения был значимо выше в группе с коррекцией птоза — $81,2 \pm 0,4$ по сравнению с группой IVB — $66,3 \pm 0,7$ ($p < 0,001$), в то время как перед операцией данные показатели были весьма схожи — $58,6 \pm 0,2$ и $56,7 \pm 0,3$, $p < 0,001$, соответственно.

Показатель социального функционирования (SF) в группе с коррекцией птоза

составил $86,2 \pm 0,5$, во второй группе — $71,3 \pm 0,6$ ($p < 0,001$); следует отметить, что до хирургического лечения данные показатели были идентичными у пациенток — $58,2 \pm 0,2$ и $56,1 \pm 0,2$, соответственно. Таким образом, физическое и эмоциональное состояние после операции у женщин группы ID было значительно выше, что положительным образом отразилось на дальнейшей социальной активности (общении) данных пациенток. Вероятнее всего, удаление доброкачественных образований одновременно с устранением птоза молочных желёз положительным образом отразилось на повышении уверенности женщин в себе, особенно среди мужского коллектива.

Показатель жизнеспособности (VT) после операции в группе с коррекцией птоза составил $90,2 \pm 0,7$, во второй группе — $73,6 \pm 0,5$ ($p < 0,001$); в то время как до лечения данные показатели также были весьма схожими между группами — $55,6 \pm 0,2$ и $54,2 \pm 0,3$. Жизнеспособность VT определяется наличием ощущения полных сил и энергии; во время консультации, через 1 год после операции, пациентки из группы IVA были очень довольны результатом проведённого оперативного лечения новым способом, ведь им удалось не только избавиться от наличия ДЗМЖ, но и одновременно скорректировать птоз МЖ II-III степени.

Учитывая отзывы пациенток, можно предположить, что на показатели жизнеспособности (VT) повлиял именно данный фактор — фактор одномоментной коррекции МЖ (таблица 11).

При этом показатели физического компонента здоровья (РН) в обеих группах были схожи ($p > 0,05$); причём данные показатели увеличились по сравнению с результатами проведённого опроса «до» начала лечения.

Таким образом, проведённое нами оперативное лечение позитивно повлияло на физический компонент здоровья (таблица 11).

Таблица 11

Показатели качества жизни до проведения операции и после проведения операции с применением различных методик.

Качество жизни - показатели		До операции		После операции	
		IVA гр (n – 78)	IVB гр (n – 76)	IVA гр (n – 78)	IVB гр (n – 76)
(PH)	Физическое функционирование (PF)	66,2±0,3	65,2±0,2	81,2±0,1	80,3±0,2
		p>0,05		p>0,05	
	Ролевое физическое функционирование (RP)	71,4±0,1	72,2±0,2	79,3±0,2	78,1±0,3
		p>0,05		p>0,05	
	Болевой синдром (P)	60,1±0,2	59,1±0,1	62,1±0,3	63,2±0,1
		p>0,05		p>0,05	
	Общее состояние здоровья (GH)	53,4±0,3	55,1±0,2	73,2±0,5	75,1±0,3
		p>0,05		p>0,05	
(MH)	Психологическое здоровье (MH)	54,5±0,4	56,2±0,3	80,3±0,7	74,2±0,5
		p>0,05		p<0,001	
	Эмоциональное функционирование (RE)	58,6±0,2	56,7±0,3	81,2±0,4	66,3±0,7
		p>0,05		p<0,001	
	Социальное функционирование (SF)	58,2±0,2	56,1±0,2*	86,2±0,5	71,3±0,6
		p>0,05		p<0,001	
	Жизнеспособность (VT)	55,6±0,2*	54,2±0,3*	90,2±0,7	73,6±0,5
		p>0,05		p<0,001	

Тем самым, более высокие баллы психического компонента здоровья (VT, SF, RE, MH), полученные в группе IVA с одномоментной коррекцией птоза по сравнению с группой IVB (двусторонней резекции МЖ) подтверждают большую эффективность нового оперативного способа в отношении качества жизни и психоэмоционального статуса женщин.

Резюме.

Проведённые исследования продемонстрировали, что нами разработанный и впервые использованный оригинальный оперативный способ удаления множественных доброкачественных образований МЖ через единый разрез с последующей коррекцией птоза дает возможность радикально иссечь множественные образования МЖ и одномоментно добиться хорошего эстетического результата без применения эндопротезов, сохранить чувствительность САК и возможность лактации МЖ. Одномоментное устранение птоза и улучшение эстетического вида молочных желёз положительным образом отражается на повышении качества жизни и улучшения психоэмоционального состояния женщин.

Проведённый анализ показателей КЖ подтвердил высокую эффективность нового хирургического способа лечения ДЗМЖ, что отражалось в снижении закомплексованности женщин и повышения уверенности в себе, а также удовлетворенности женщин достигнутыми результатами лечения - одномоментного устранения птоза и радикального удаления новообразований МЖ.

ГЛАВА 7. ПРОФИЛАКТИКА РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава посвящена результатам репаративных процессов в раннем послеоперационном периоде пациенток, перенесших хирургические операции на МЖ (резекции молочной железы; реконструктивно-восстановительные операции).

Даже при использовании современных хирургических техник, операции на МЖ могут приводить к травмированию тканей и образованию полостей, что служит причиной формирования и серомы. Применение оптимизированной лекарственной терапии сопровождения в раннем послеоперационном периоде эффективно снижает частоту и выраженности таких осложнений, как лимфорея и формирование сером, положительно влияет на КЖ пациентов.

Нами поставлена задача - создание условий для улучшения репаративных процессов в хирургии молочной железы, а также оценка эффективности применения гидроксипропилдиметилдигидропиримидина у данных категорий пациенток. Далее представлены сравнительные данные по изучению течения раневого процесса и возможной профилактики паропротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желёз с применением гидроксипропилдиметилдигидропиримидина.

Изучены особенности репаративного процесса в раннем послеоперационном периоде у пациенток, перенёсших операции на МЖ (секторальные резекции по поводу ДЗМЖ – VA/VB группы; реконструктивно-пластические операции по поводу лечения РМЖ – VC и VD группы). В исследовании оценивалась выраженность воспалительной реакции на проведенное оперативное вмешательство путем анализа клинических показателей крови (лейкоциты, лимфоциты, фибриноген, С-реактивный белок, интерлейкин-6) за 120 минут до и на 3, 7 и 10 сутки после хирургической агрессии. Сравнение проводилось между группами женщин с применением и без применения данного способа профилактики осложнений. Анализируемые показатели крови были выбраны из-за их доступности в многопрофильных ЛПУ и высокой информативности в оценке

воспалительного процесса.

Оценка качества жизни по опроснику MOS SF-36 объективно показала влияние гидроксиприлизина на физическое и ПЭС состояние пациенток после операции на молочной железе. Этот показатель важен для оценки эффективности лечения данной категории пациенток.

7.1. Гидроксиприлизин как препарат фармакотерапии сопровождения у пациенток ДЗМЖ (группы VA/VB)

Раздел посвящён исследованию результатов лечения 101 пациентки, которым выполнена секторальная резекция МЖ по поводу доброкачественных новообразований в период с 2020 по 2022 гг. Возраст оперированных женщин составил от 20 до 60 лет. Все пациентки находились на стационарном лечении в профильном отделении. Обоснование окончательного клинического диагноза проводилось по результатам клинического, лабораторного, цитологического, рентгенологического и ультразвукового исследований.

Обследуемые группы пациенток отличались применением фармакотерапии сопровождения в послеоперационном периоде, в соответствии с применением которой женщины были поделены случайным образом на две группы:

— группа VA состояла из 52 женщин (51,5%), которым проводили лечение гидроксиприлизин (Ксимедоном) по разработанной нами схеме [139]. Прием препарата назначался за 120 минут до операции (резекции МЖ) и продолжался в течение 7-8 суток после оперативного лечения;

— в группу VB включено 49 женщин (48,5%), которым приём данного лекарственного средства не назначался.

Критерии включения в исследование: наличие доброкачественного новообразования МЖ, отрицательная динамика в виде увеличения размеров и структуры новообразования; канцерофобия, желание пациентки избавиться от патологии МЖ в целях снятия психоэмоционального напряжения.

Критерии исключения: наличие злокачественного образования МЖ; наличие

ранее пролеченного злокачественного новообразования иной локализации; наличие тяжёлых хронических заболеваний; нежелание участвовать в данном исследовании; наличие противопоказаний для применения гидроксипропилдиметилдигидропиримидина (гиперчувствительность к препарату), возраст до 18 лет, беременность, период лактации.

Схема приёма гидроксипропилдиметилдигидропиримидина (Ксимедона) - по 0,5 грамма 3 раза в день в раннем послеоперационном периоде до 7 суток, включительно, была обоснована тем, что желаемый эффект данного лекарственного средства наиболее полно проявляется в первые 5–7 дней после операции. Ранее проведённые исследования с препаратом гидроксипропилдиметилдигидропиримидин отметили ускоренное заживление ран и увеличение плотности послеоперационных рубцов с пятых суток после начала приёма препарата, а также ускорение заживления ожоговых ран, трофических язв [42, 76]. Данный препарат не изменяет этапности регенерации ран [21, 58]. В первой фазе воспаления препарат способствует протективному воздействию на клеточном уровне за счёт мембраностабилизирующего, антиоксидантного воздействия. Ксимедон препятствует некробиотическим процессам в фазе альтерации, также этот этап значительно снижается [29, 53]. На стадии экссудации препарат уменьшает отек и улучшает микроциркуляцию. В фазе пролиферации ускоряет коллагеногенез, васкуляризацию и эпителизацию хирургической раны. Положительное влияние на сосудистую систему обусловлено устранением застоя крови, спазма артериол и пареза венул, что приводит к ускорению кровотока и нормализации системы свертывания крови [76].

Исходя из данных литературы о положительном влиянии препарата на раневой процесс, во время приема препарата нами ожидалось следующие эффекты препарата: ускорение времени заживления послеоперационной раны и формирования рубца, менее выраженное разрастание грануляционной ткани, ранний запуск процесса коллагеногенеза, сокращение воспалительной реакции организма в ответ на хирургическую травму. Предложенная дозировка

гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина (по 0,5 г 3 раза в сутки) меньше ранее изученной дозы, поскольку площадь раневой поверхности при операциях на молочной железе меньше, чем при других обширных оперативных вмешательствах.

До настоящего времени гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин для оптимизации регенерационных процессов в послеоперационной ране после секторальной резекции МЖ не применялся [139].

Средний возраст женщин, вошедших в данный этап исследования составил $40,1 \pm 1,3$ лет в группе VA ($n=52$, 51,5%) и $41,3 \pm 1,1$ лет в группе VB ($n=49$, 48,5%). Средний срок с момента установки диагноза доброкачественного новообразования МЖ до начала лечения у пациенток составил $2,3 \pm 0,4$ лет.

Операционная рана ушивалась послойно: первым рядом швов сопоставлялись фрагменты железистой ткани рассасывающей нитью «Vicryl» 3-0; вторым рядом швов ушивалась подкожная клетчатка аналогичной нитью, при этом в рану устанавливался резиновый выпускник в целях контроля гемостаза; третьим рядом швов ушивалась кожа рассасывающейся монофиламентной нитью 3-0.

Причинами выполнения секторальной резекции МЖ среди пациенток группы VA были: фиброаденома МЖ (29 случаев; 28,7%), киста с пристеночным компонентом (17; 16,8%), аденома МЖ (3 случая; 2,9%), у 2 пациенток (1,9%) — внутрипротоковая папиллома правой МЖ, в 1 случае (0,9%) — множественные кальцинаты в левой МЖ. Среди пациенток группы VB причинами выполнения секторальной резекции были фиброаденомы (26 случаев; 25,7%), киста с пристеночным компонентом (12; 11,9%), в 10 случаев (9,9%) — внутрипротоковая папиллома, у 1 женщины (0,9%) — аденома МЖ.

При анализе влияния гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина на степень выраженности воспалительной реакции после оперативного лечения установлено отсутствие динамики показателей крови (лимфоцитов) перед началом лечения и после операции при приеме препарата, рис. 35.

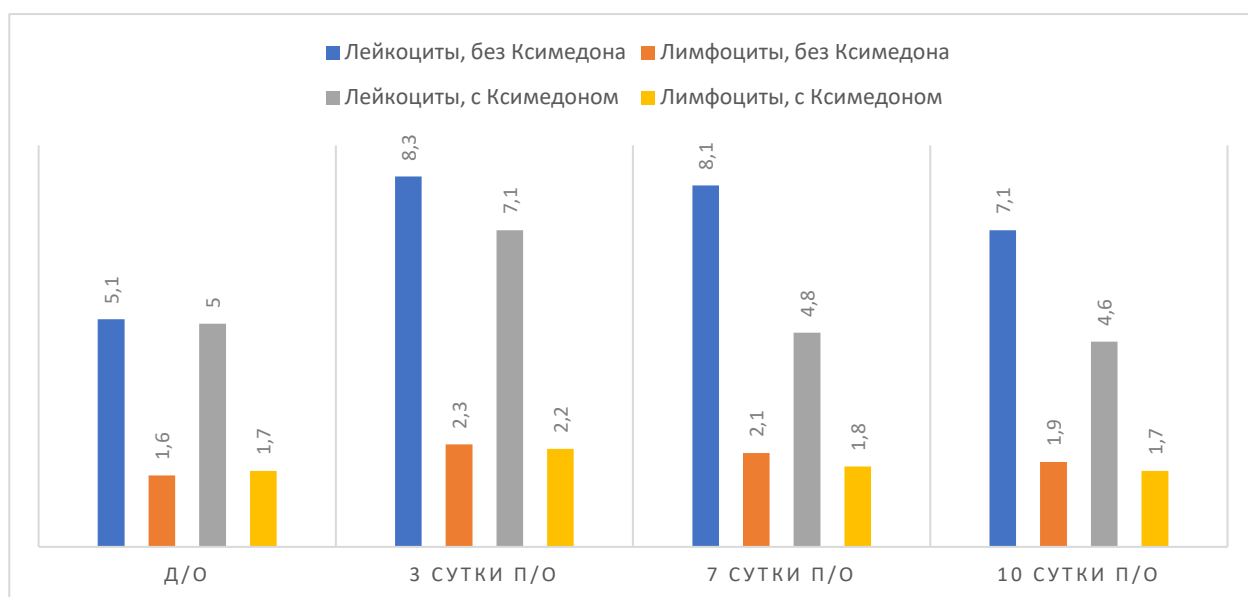


Рисунок 35. Полученные данные с применением препарата и без его назначения.

При оценке динамики среднего уровня лейкоцитов до и после операции были выявлены значимые различия между группами. Так, в группе VA (с фармакотерапией сопровождения) не отмечено существенного повышения уровня лейкоцитов к 7 суткам после операции (средний показатель уровня лейкоцитов составил $4,86 \times 10^9/\text{л}$) в отличие от группы без гидроксипропилдиметилдигидропиримидина, у которой на 7 сутки после операции средний уровень лейкоцитов был на 40% выше ($8,14 \times 10^9/\text{л}$). Разница в среднем уровне лейкоцитов между группами сохранялась и на десятые сутки после оперативного лечения, табл. 12.

При оценке показателей уровня нейтрофилов (рис. 36) после оперативного лечения на 3, 7, 10 сутки так же отмечены различия между группами. Нейтрофилы являются основными фагоцитами кровотока, но в ходе острого воспаления интенсивно мигрируют в очаг воспаления.

В группе VA на 7 сутки после операции средний уровень нейтрофилов составил $3,91 \times 10^9/\text{л}$, что на ~30% выше среднего показателя в группе VB; аналогичная тенденция соотношения лейкоцитов между исследуемыми группами наблюдали на 10 сутки после операции (рис. 37).

Более высокие показатели нейтрофилов свидетельствуют о более

выраженной фазе воспаления после операции в группе без фармакотерапии сопровождения, чем в группе с гидроксизтилдиметилдигидропиримидином.

Таблица 12

Анализируемые показатели крови (маркеры воспалительной реакции)
до операции, на 3,7 и 10 сутки после операции

Группа	Срок	Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	СРБ мг/л	ИЛ-6 пг/мл	Фибриноген г/л
VA	До операции	5,04	1,73	0,77	0,68	2,7
	3 сутки	7,14	2,22	8,87	2,31	3,3
	7 сутки	4,86	1,84	2,44	1,87	3,1
	10 сутки	4,65	1,72	1,05	3,3	2,8
VB	До операции	5,13	1,63	0,8	1,04	2,56
	3 сутки	8,38	2,3	19,17	14,37	3,7
	7 сутки	8,14	2,15	6,52	8,82	3,5
	10 сутки	7,16	1,93	4,67	4,31	2,9

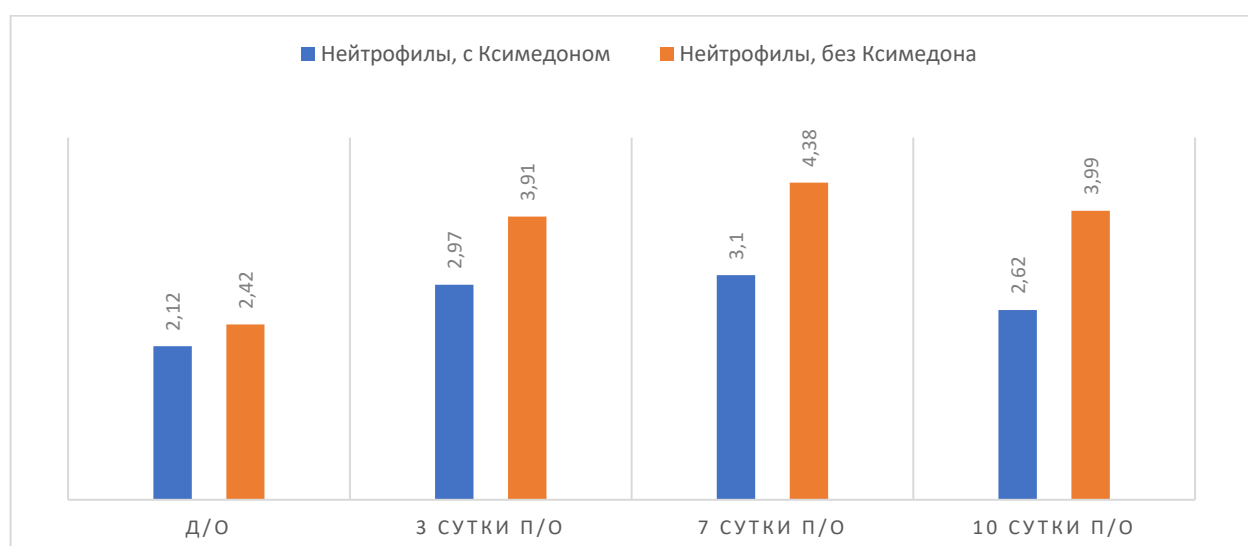


Рисунок 36. Показатели уровней нейтрофилов ($10^9/\text{л}$) в динамике в зависимости от приёма гидроксизтилдиметилдигидропиримидина.

При оценке показателей нейтрофилов и лимфоцитов в процентном соотношении (рис. 37) после оперативного лечения на 3, 7, 10 сутки отмечены значительные различия между показателями первой и второй группы. Лимфоциты – главные клетки иммунной системы обеспечивают гуморальный иммунитет (выработку антител), клеточный иммунитет (контактное взаимодействие с клетками-жертвами), а также регулируют деятельность клеток других типов. Лимфопения достаточно часто является предиктором неблагоприятного прогноза, сопряжённым с повышенным риском инфицирования послеоперационной раны и активацией условно-патогенной микрофлоры, а при наличии сопутствующей нейтрофилии риск возникновения ранних послеоперационных осложнений увеличивается значительно.

В VA группе на 3 сутки после операции средний уровень нейтрофилов в процентном соотношении составил 45,78%, а в группе VB – 62,46%. Средний показатель уровня лимфоцитов в периферической крови в группе VA на 3 сутки после операции составил 21,44%, а в группе VB – 39,82%. Подобная тенденция соотношения уровней нейтрофилов и лимфоцитов в процентном соотношении между исследуемыми группами сохранялась и на 7, и на 10 сутки после операции. При сопоставлении полученных данных становится очевидным отсутствие резких колебаний в показателях нейтрофилов и лимфоцитов на фоне приёма гидроксипропилдиметилдигидропиримидина в раннем послеоперационном периоде, что объясняет меньшее количество осложнений со стороны операционной раны (рис. 37).

У пациенток, принимавших препарат, наблюдалась тенденция к менее выраженной воспалительной реакции после операции, что подтверждается показателями С-реактивного белка и интерлейкина-6 (маркёров острого воспаления). Так, в VA группе на 3 сутки после операции средний показатель СРБ составил 8,87 мг/л, а Интерлейкина-6 — 2,31 пг/мл. В свою очередь, в группе VB на 3 сутки после операции средний показатель уровня СРБ составил 19,17 мг/л (на 53% выше), а Интерлейкина-6 — 14,37 пг/мл (на 87% выше). Такие различия

указывают на наличие более выраженной воспалительной реакции у пациенток VB группы без применения фармакотерапии сопровождения (рис. 38).

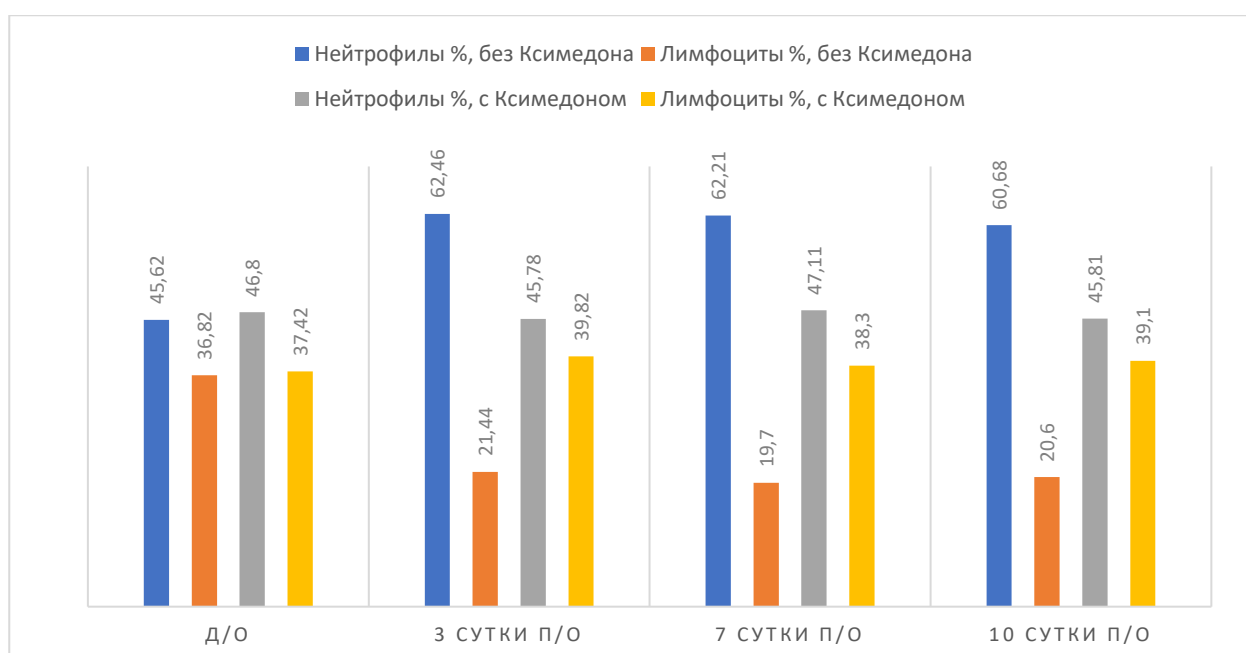


Рисунок 37. Показатели уровней нейтрофилов [%] и лимфоцитов [%] в динамике в зависимости от приёма препарата гидроксипропилдиметилдигидропириимидин.

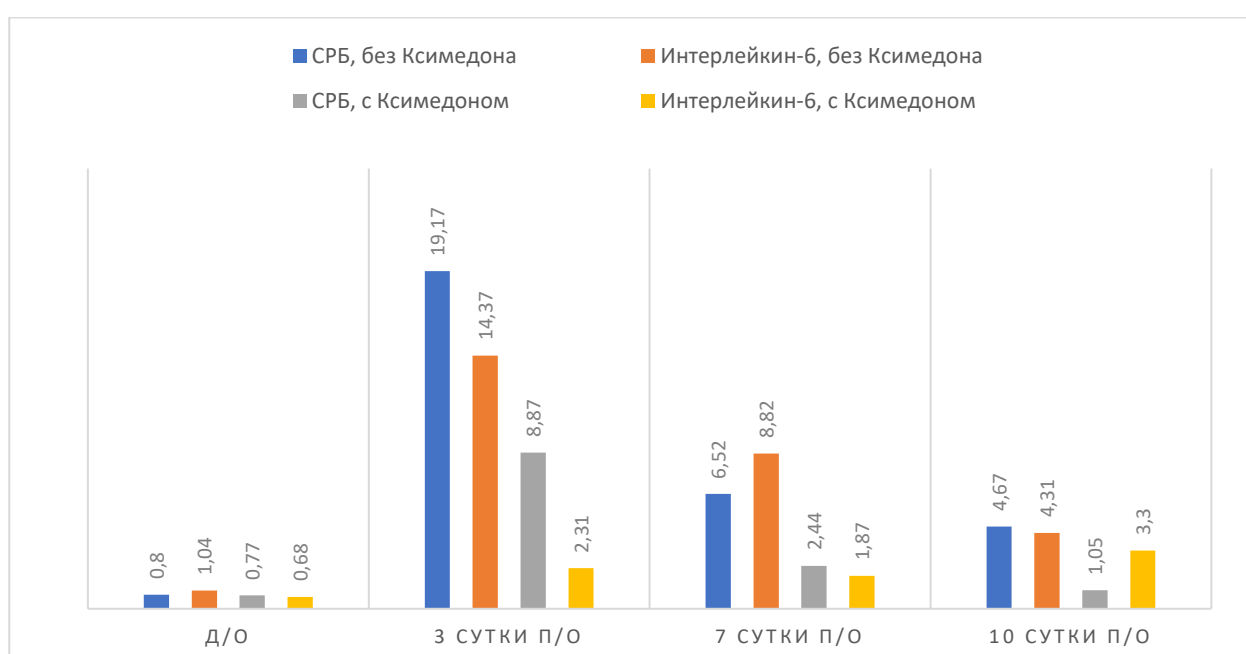


Рисунок 38. Показатели СРБ мг/л и интерлейкина-6 пг/мл в динамике.

При анализе уровня фибриногена (чувствительный маркер воспаления и некроза тканей, один из основных белков острой фазы воспаления) отмечен менее

значимый рост его показателей в острую фазу воспалительного процесса на 3–5 день после хирургической агрессии (рис. 39). В VA группе на 3 сутки после операции средний показатель уровня фибриногена составил 3,3 г/л, а в группе без гидроксипропилдиметилдигидропиримидина — 3,7 г/л, рисунок 39.

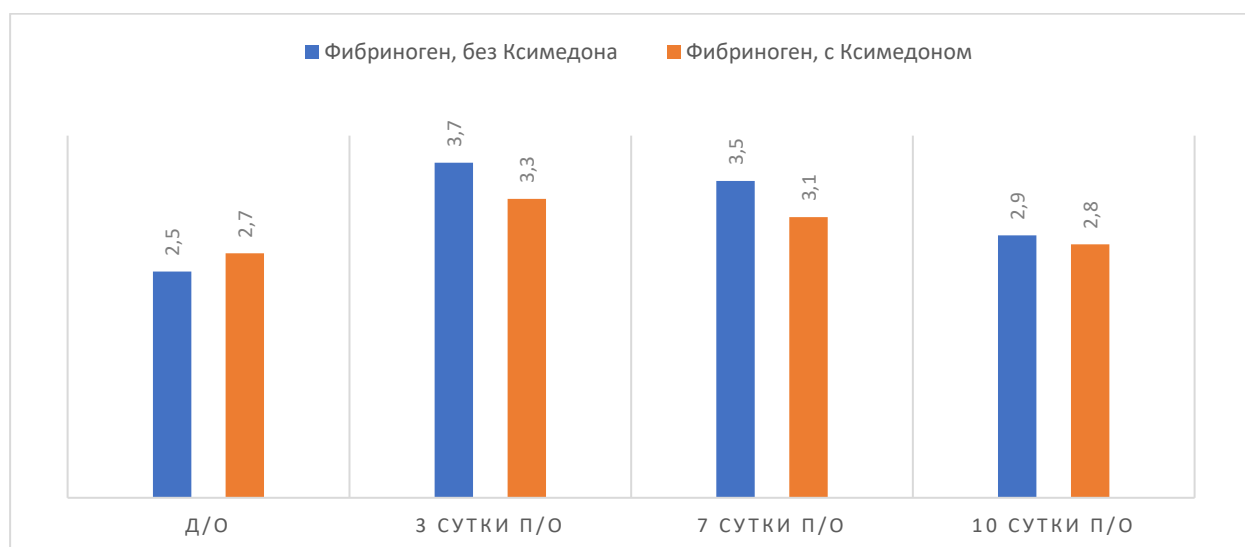


Рисунок 39. Показатели уровня фибриногена г/л в динамике в зависимости от приёма гидроксипропилдиметилдигидропиримидина.

Показанием для удаления резинового выпускника из операционной раны являлось отсутствие признаков кровотечения.

Приём гидроксипропилдиметилдигидропиримидина позволил нам сократить сроки удаления выпускника, а в большинстве случаев отказаться от его установки. В группе VA резиновый выпускник удален в 1 сутки после операции у 13 женщин (25%), а в 39 (75%) случаев не устанавливался во время операции совсем. Необходимо отметить, что всем пациенткам VA группы (100%) не требовалось дальнейшее пункционное ведение операционной раны, что повлияло на уменьшение риска развития возможных послеоперационных осложнений.

У 38 женщин (76%) из группы VB группы резиновый выпускник удалён на первые сутки после операции, а 11 пациенткам (23%) – на 2 сутки; дальнейшее пункционное ведение раны в течение 7–30 дней послеоперационного периода потребовалось 28 женщинам (57%). Необходимо отметить, что ежедневные пункции зоны операции у пациенток VB группы с целью эвакуации раневого

содержимого в дальнейшем негативно отразились на показателях КЖ и ПЭС пролеченных пациенток.

Анализ КЖ после секторальной резекции МЖ с применением препарата гидроксипридилдиметилдигидропиримидина и без него также показал значимые отличия между группами. До операции показатели качества жизни (физического и психологического компонентов) в обеих группах (с и без медикаментозного сопровождения) были сопоставимы. После операции наблюдалось улучшение как физического (РН), так и психического (МН) компонентов качества жизни в обеих группах (табл. 13), $p < 0,05^*$.

Необходимо отметить, что показатели КЖ пациенток VA группы с фармакотерапией сопровождения препаратом гидроксипридилдиметилдигидропиримидин были выше по сравнению со VB (без назначения препарата). Так, показатели социального функционирования (SF) в группе VA достигли $78,9 \pm 1,9$ балла, против $73,1 \pm 2,1$ балла (без препарата), что может свидетельствовать об ограничении социальных контактов, снижении уровня общения среди пациенток группы VB. Также установлено достоверное отличие в показателе психического здоровья, который составил $82,0 \pm 2,9$ балла (с терапией сопровождения), в то время как в группе VB он был значимо ниже – $74,3 \pm 2,5$ балла, таблица 13. Это свидетельствует о присутствии тревожных, депрессивных переживаний у пациенток группы VB.

Таблица 13

Показатели качества жизни женщин с доброкачественными новообразованиями до и после оперативного лечения

Период лечения		До операции		После операции	
	Группы	VA группа (n – 52)	VB группа (n – 49)	VA группа (n – 52)	VB группа (n – 49)
РН	Физическое функционирование (PF)	60,2±1,1*	63,1±0,8*	75,1±1,8**	70,1±1,5**
	Ролевое физическое функционирование (RP)	59,2±0,4*	60,5±0,3*	73,4±0,5**	71,6±0,7**
	Болевой синдром (BP)	60,7±0,8*	57,9±1,1*	72,5±0,9**	75,6±1,1**
	Общее здоровье (GH)	55,3±0,8*	54,1±1,1*	70,1±1,2**	73,7±1,3**
МН	Жизнеспособность (VT)	62,5±0,5*	61,5±0,9*	79,5±3,5**	72,3±0,7**
	Социальное функционирование (SF)	66,3±0,3*	67,5±0,5*	78,9±1,9**	73,1±2,1**
	Эмоциональное функционирование (RE)	65,8±3,1*	58,3±2,1*	80,1±1,7**	75,4±1,5**
	Психологическое здоровье (MH)	58,9±1,3*	55,1±1,1*	82,0±2,9**	74,3±2,5**

Примечание: * - различия показателей между группами VA и VB не имеет статистической значимости ($p>0,05$); ** - различия показателей между группами VA и VB имеют статистическую значимость ($p<0,05$).

Таким образом, приём гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина положительно влияет на общие результаты лечения и повышает все аспекты КЖ пациенток в послеоперационном периоде.

7.2. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как способ профилактики ранних послеоперационных осложнений у пациенток РМЖ, развившимся на фоне длительного течения ДЗМЖ (группы VC/VD)

В исследовании сравнивались результаты лечения 75 женщин (54,3%) с ЗНО МЖ, развившимся на фоне длительно протекавшей доброкачественной дисплазии молочной железы. Эти женщины были пролечены в многопрофильной больнице в период с 2020 - 2022 гг.

Для участия в этом этапе исследования были необходимы следующие критерии: морфологически верифицированный первично-операбельный РМЖ; необходимость выполнения однотипного радикального резекционного этапа хирургического лечения в объеме кожесохранной радикальной мастэктомии (КРМЭ); отсутствие противопоказаний для проведения реконструктивно-восстановительных операций на МЖ, желание пациентки восстановить утраченную МЖ тем или иным способом. Исследуемые были распределены в две группы:

— в первую группу, VC, вошли женщины (n=34, 45,3%), получавшие гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин по схеме [138] после реконструкции молочной железы с использованием эндопротеза;

— во вторую группу, VD (n=41, 54,7%) включены пациентки с аналогичным объемом операции, но без назначения данного препарата.

Возраст пациенток составлял 30-70 лет, основную группу составляли женщины в возрасте 30-59 лет.

Обследование и лечение рака молочной железы (РМЖ) проводились согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ по лечению рака молочной железы от 2021 года.

Женщины со второй стадией РМЖ доминировали (табл. 14). Пациенткам выполнялись реконструктивно-восстановительные операции одномоментно с радикальной мастэктомией либо в варианте отсроченной реконструкции.

Таблица 14

Распределение больных в соответствии со стадией опухолевого процесса

	0	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	IV
VC группа (n=34)	-	-	12	14	4	4	-	-
VD группа (n=41)	-	-	28	8	3	2	-	-

Свыше 76% женщинам оперативный этап выполнялся после ХТ. Проведение ХТ зависило от клинической стадии и биологического подтипа РМЖ в соответствии с КР Минздрава России по лечению РМЖ (версия 2021 г.). Непосредственно перед операцией выполнялось повторное комплексное обследование пациенток.

Радикальная операция (кожесохранная радикальная мастэктомия с сохранением САК) была проведена 57 женщинам (76%). Риск-редуцирующая ПМЭ с сохранением САК выполнена у 14 женщин (18,7%) из группы с гидроксипетилдиметилдигидропиримидином (VC) и 8 женщин (10,7%) из контрольной группы (VD).

Послеоперационная дистанционная лучевая терапия проводилась 12 пациенткам (16%) группы VC и 8 женщинам (10,7%) группы VD.

Выбор метода реконструкции МЖ зависел от необходимости и сроков проведения послеоперационной лучевой терапии. Отсроченная реконструкция с использованием тканевого имплантата, замененного затем на эндопротез, проведена 10 женщинам (13,3%) группы VC и 8 (10,7%) группы VD. Одномоментная реконструкция с использованием тканевого импланта с последующей заменой на эндопротез после лучевой терапии проведена 6 женщинам (8%) группы VC и 8 (10,7%) группы VD. Одномоментная субпекторальная реконструкция эндопротезом выполнена 8 пациенткам (10,7%) группы VC и 1 (1,3%) группы VD. Для предотвращения смещения эндопротеза, одномоментная препекторальная реконструкция с полным покрытием сетчатым имплантом была выполнена 10 женщинам (13,3%) группы VC и 24 (32%) группы

VD.

Симметризация противоположной молочной железы проведена 22 женщинам (29,3%), метод выбирался индивидуально с учетом состояния железы и пожеланий женщины. Коррекцию птоза glandулярным лоскутом выполнили у 13 женщин (17,3%), вертикальную редукционную мастопексию – у 9 (12%).

При анализе показателей уровня лейкоцитов и лимфоцитов не выявлено существенных изменений, рисунок 40.

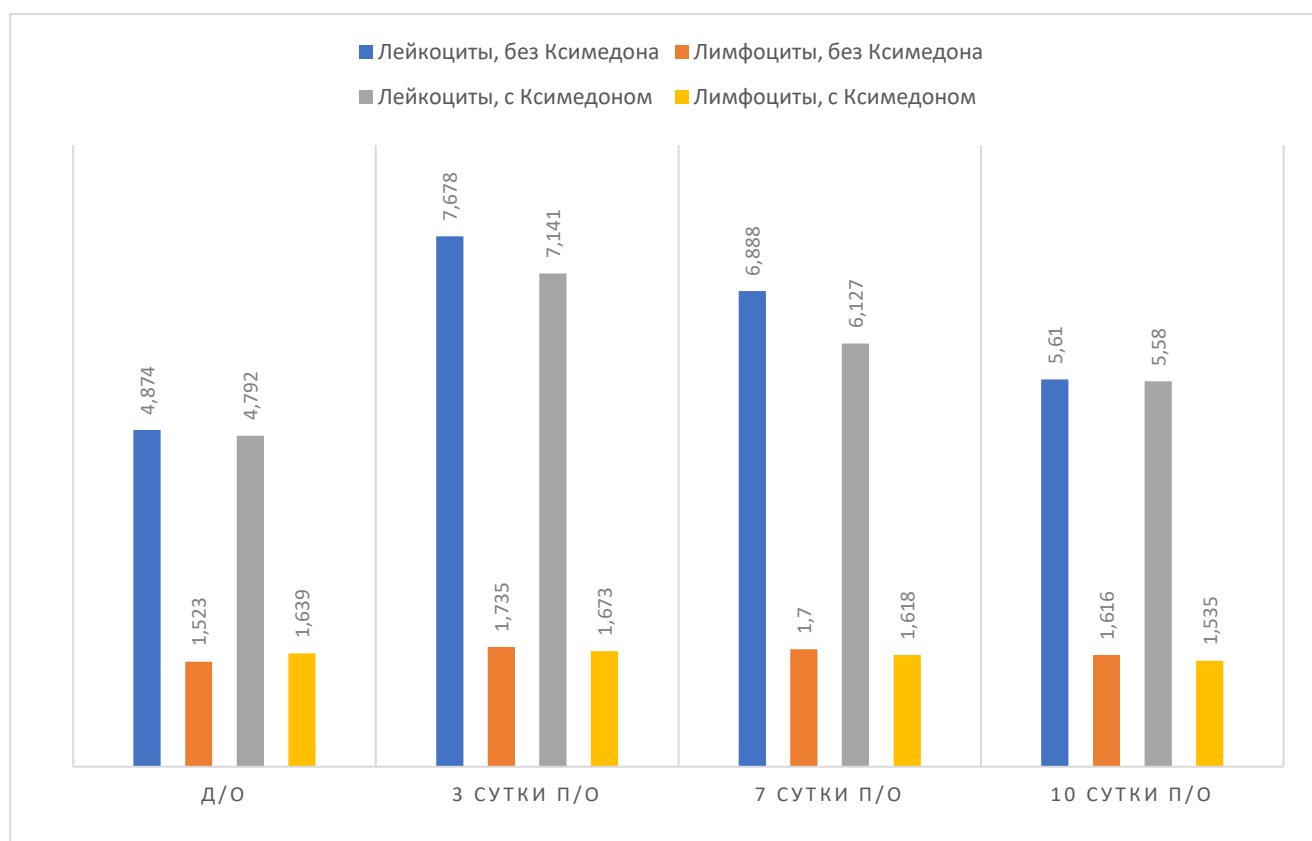


Рисунок 40. Показатели уровня лейкоцитов и лимфоцитов (10⁹/л) в динамике в до и послеоперационном периоде в зависимости от приёма гидроксизилдиметилдигидропиридина.

В группе VC наблюдалось более значительное снижение лимфоцитов (с 36,5% до 26,9%) и повышение нейтрофилов (с 49,3% до 58,2%) по сравнению с группой VD, где изменения были менее выраженными (лимфоциты: с 35,4% до 28,5%; нейтрофилы: с 51,9% до 59,6%), (рис. 41).

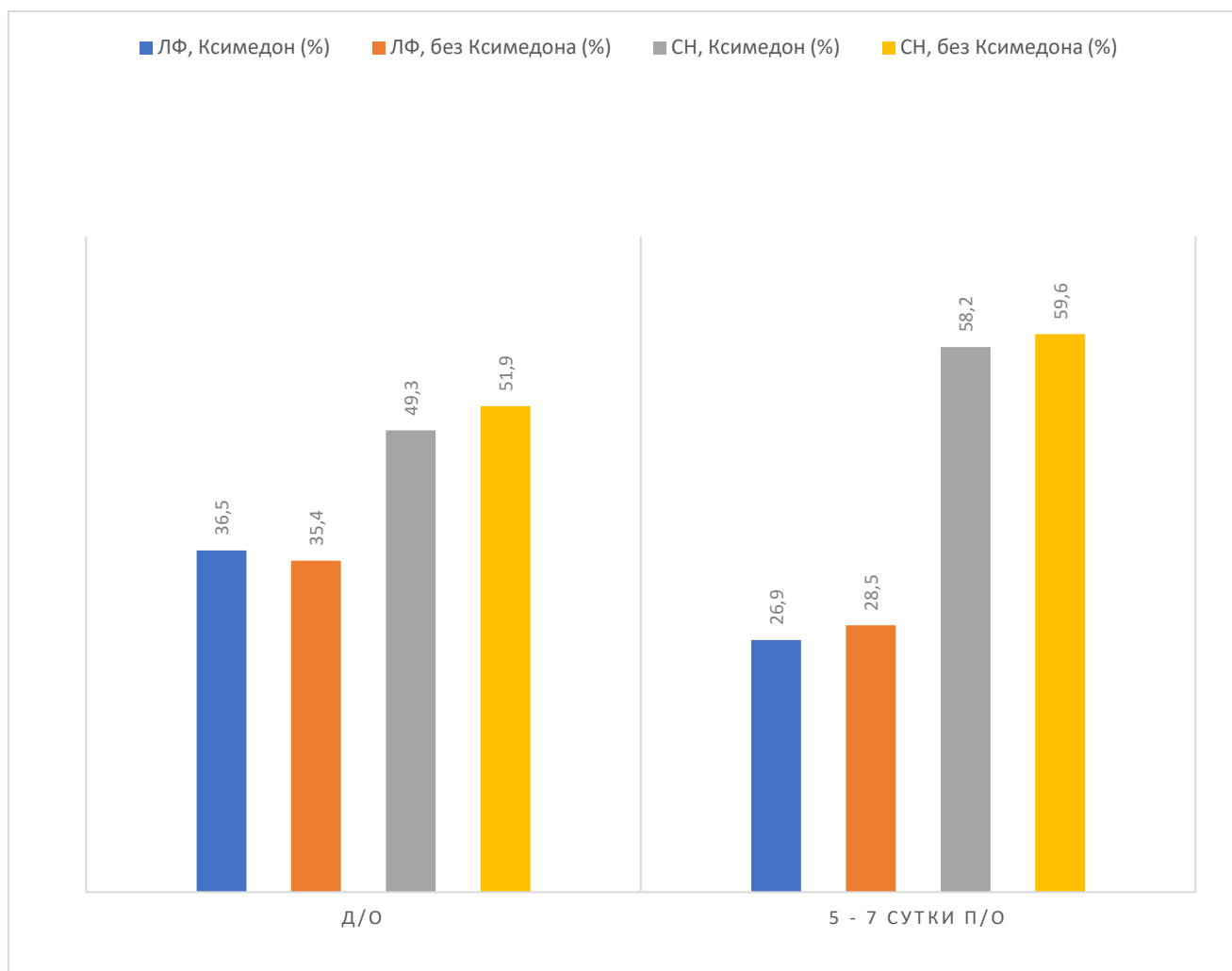


Рисунок 41. Показатели соотношения ЛФ и СН у пациенток обеих групп.

При оценке динамики показателей С-реактивного белка и Интерлейкина-6 после операции выявлена отчетливая тенденция в виде менее выраженной воспалительной реакции у пациенток, принимавших гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин, несмотря на более значимое повышение уровня Интерлейкина-6 на 3–5 сутки после операции, рисунок 42.

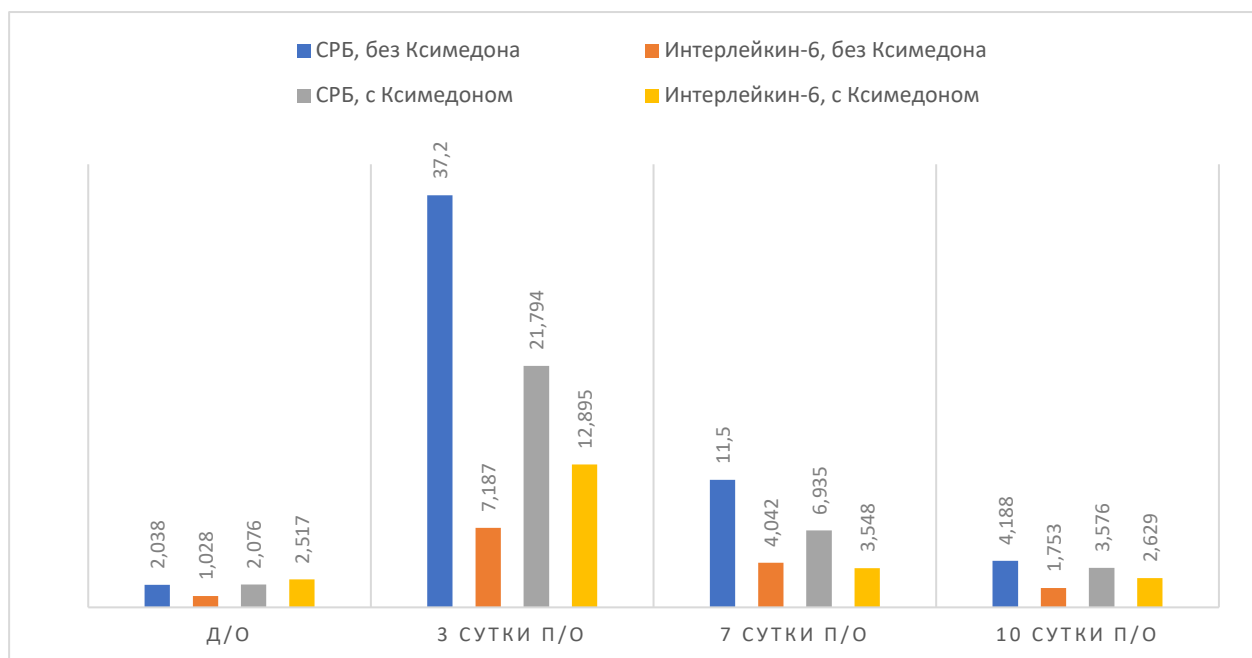


Рисунок 42. Полученные данные С–реактивный белок и интерлейкина в динамике.

Повышение уровня фибриногена в остром воспалительном периоде было незначительным, данные представлены на рисунке 43.

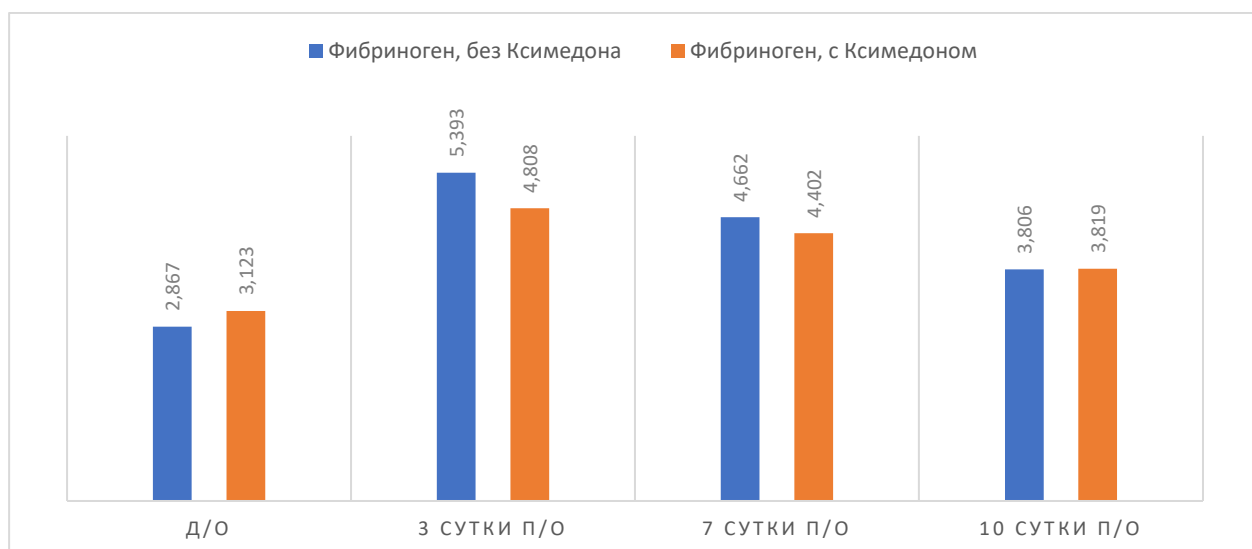


Рисунок 43. Полученные данные уровня фибриногена на различных этапах

Осложнения после установки эндопротезов варьировали в зависимости от метода установки (субпекторальный или препекторальный) и приема препарата. При субпекторальной установке силиконового имплантата после КРМЭ выявлены: патологическая подвижность восстановленной МЖ (n=6; 8%); волнообразная деформация верхнего контура восстановленной МЖ в вертикальном положении

(n=7; 9,3%); локальный некроз кожного лоскута (n=3; 4%).

Препекторальная установка чаще вызывала только волнистость (17,3%). Волнообразная деформация верхнего контура восстановленной МЖ была обусловлена минимальными покровными тканями и характерной деформацией самого силиконового имплантата при его вертикализации.

В обеих группах пациентов в первые 1-3 дня после операции наблюдалось серозно-геморрагическое отделяемое из дренажей (до 70-100 мл), затем его объем уменьшался. Дренаж удалялся при отсутствии кровотечения и объеме отделяемого менее 50 мл в сутки. Применение гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина сократило срок дренирования с 5,4 дней (VD группа) до 2,6 дней (VC группа). В контрольной группе у 21,3% пациенток (VD группы) потребовалась пункция лимфоцеле в течение 14-20 дней после операции, в группе с лекарственной терапией (VC группы) лимфоцеле не наблюдалось. Кровотечений не было отмечено в обеих группах. Одна пациентка из контрольной группы отказалась от дермотензии из-за сильных болей, связанных с лучевой терапией.

При оценке показателей КЖ до операции у пациенток обеих групп не выявлено значимой разницы в физическом компоненте здоровья, в психологическом компоненте здоровья отмечены несколько более высокие показатели у пациенток VC группы, $p>0,05$ (табл. 15).

Таблица 15

Показатели качества жизни пациенток до операции в группе с фармакотерапией сопровождения (группа VC) и без неё (группа VD)

	ФИЗИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ (PH)				Итого:	ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ (MH)				Итого:
	PF	RP	BP	GH		VT	SE	RE	MH	
VC группа (n=34)	72,5	46,4	73,6	67,7	46,3	61,4	70,5	66,7	66,3	46,3
VD группа (n=41)	80,0	75,0	57,7	54,7	46,8	58,3	66,7	66,7	58,7	42,9
p	p>0,05				p>0,05	p>0,05				p>0,05

После операции отмечены более высокие уровни показатели КЖ и ПЭС у женщин VC группы (табл. 16).

Таблица 16

Показатели качества жизни пациенток после операции

	ФИЗИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ (PH)				Итого:	ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ (MH)				Итого:
	PF	RP	BP	GH		VT	SE	RE	MH	
VC группа (n=34)	82,2	61,1	70,4	66,6	46,3	72,2	80,6	92,6	68,9	51,4
VD группа (n=41)	65,0	50,0	60,0	58,4	40,9	61,5	72,5	76,7	64,8	49,2
p	p<0,05				p<0,05	p<0,05				p<0,05

У пациенток VC группы, перенёсших РВО на МЖ был отмечен рост показателей ПЭС (рисунок 44).

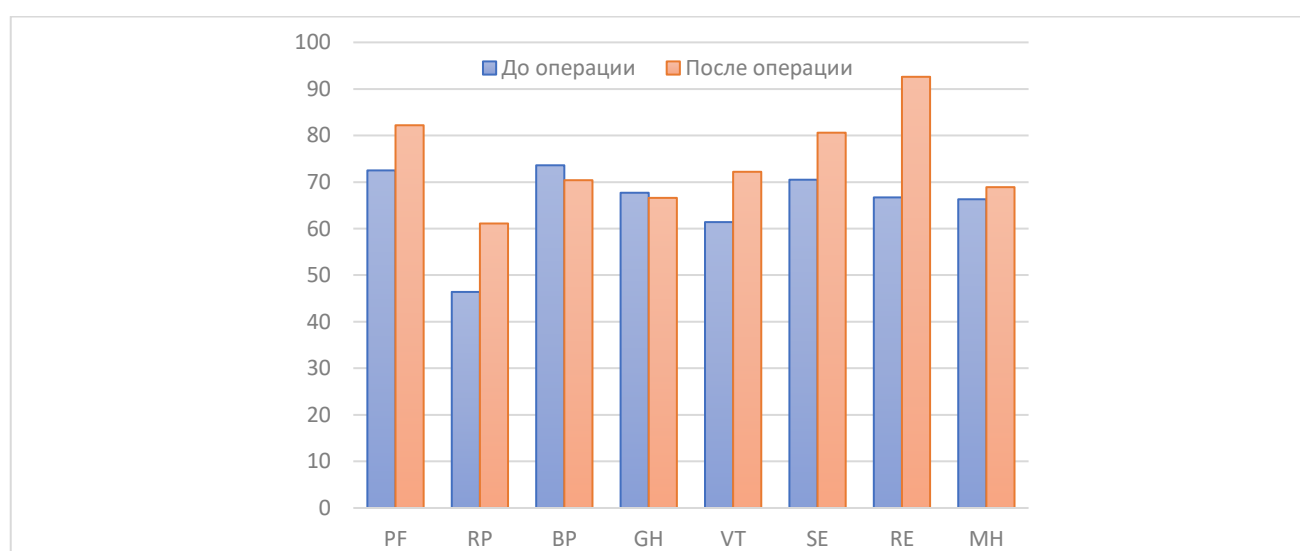


Рисунок 44. Полученные данные после проведения анкетирования на различных этапах, женщины с VC группы.

В группе VD (без препарата) отмечено формирование парапротезной

серомы в 16 случаях (21,3%), что ухудшило физическое состояние из-за необходимости дополнительных лечебных процедур (таблицы 15, 16).

Лучшие показатели психологического компонента здоровья в группе VC (с препаратом) после операции связаны с успешным завершением реконструктивного этапа оперативного лечения.

Сравнительный анализ КЖ после операции показал лучшие результаты в группе, получавшей гидроксипридин (VC гр.). Это подтверждает эффективность препарата в снижении количества осложнений и улучшении КЖ. Побочных эффектов (токсических реакций, аллергии или лекарственных взаимодействий) в связи с приемом гидроксипридина выявлено не было.

Резюме.

Применение современных хирургических способов ушивания образовавшихся после операции полостей после удаления фрагмента железистой ткани МЖ не позволяет хирургу быть достаточно удовлетворенным результатами раннего послеоперационного периода. Скопление раневого экссудата в области послеоперационной раны в ранние сутки после операции нередко может стать причиной развития воспалительного процесса.

Применение оптимизированной лекарственной терапии сопровождения – препарата гидроксипридин в раннем послеоперационном периоде эффективно снижает частоту и выраженности таких осложнений, как лимфорея и формирование сером, способствует более благоприятному течению раневого процесса, положительно влияет на КЖ пациентов.

Гидроксипридин, как препарат сопровождения, обладает широким спектром действия, благоприятно влияет на заживление послеоперационных ран и общее состояние организма. Небольшой список противопоказаний позволяет применять его при различных заболеваниях.

В послеоперационном периоде после РВО на молочной железе с использованием эндопротеза, препарат значительно уменьшает степень

воспалительной реакции на хирургическую травму, улучшает течение репаративных процессов в ране, сокращает лимфорею и сроки дренирования, минимизирует образование сером, требующих эвакуации и активного ведения, способствует сокращению сроков реабилитации и улучшению качества жизни пациенток, перенесших лечение рака молочной железы.

ГЛАВА 8. АНАЛИЗ НОВОГО ПРОТОКОЛА УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ДЗМЖ И РМЖ С РАЗРАБОТКОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ И ВНЕДРЕНИЯ ИХ В ПРОГРАММУ СКРИНИНГА ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

8.1. Анализ эффективности нового протокола ультразвукового исследования у пациенток с ДЗМЖ и РМЖ с разработкой дифференциально-диагностических критериев и внедрение их в программу скрининга заболеваний молочной железы

Данный этап исследования нами проведен с целью разработки и внедрения в практику нового протокола УЗИ молочных желез с применением эластографического исследования, с последующей его оценкой в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы.

Для решения данной задачи с 2020 по 2024 гг. выполнено исследование с включением 61 женщины с ДДМЖ и ЗНО МЖ (РМЖ). Исследуемые женщины в ходе обследования и лечения были распределены в две группы:

— в первую группу (VIA) вошли 33 пациентки с окончательным морфологическим диагнозом РМЖ;

— во вторую группу (VIB) были включены 28 женщин с подтвержденными доброкачественными заболеваниями молочной железы.

Важно отметить, что все обследуемые женщины были репродуктивного и трудоспособного возраста (средний возраст составил 43 года).

Наша схема обследования и лечения включала в себя: клинический осмотр и сбор жалоб и данных анамнеза, пальпацию МЖ, инструментальную диагностику (рентгеновскую маммографию — от 39 лет) и УЗИ МЖ с эхографическим исследованием (всем пациенткам). При несоответствии результатов

инструментальной диагностики выполнялась МРТ МЖ с внутривенным контрастированием. Среди лабораторных показателей оценивался уровень онкомаркеров РЭА, СА 125, СА 15-3, гормональный статус пациенток. При необходимости, проводились консультации профильных специалистов.

Всем пациенткам (100%) выполнялась на первом этапе ТАПБ и, далее, core-биопсия новообразования молочной железы с целью установления окончательного морфологического диагноза. Пациенткам с РМЖ выполнялось ИГХ исследование для определения биологических характеристик опухоли.

Как было отмечено ранее, разработанный нами новый, оригинальный протокол УЗИ с эластографией был применен у всех женщин в нашей работе, данный протокол представлен на рис. 1. На разработанный нами протокол было получено рационализаторское предложение № 712 от 19 октября 2023 года: «Адаптированный протокол эластографического исследования молочных желёз в условиях военного госпиталя».

Следует отметить, что средний возраст женщин и локализация новообразований значимо не отличались в исследуемых группах. Как было отмечено ранее, пациентки группы VIA имели верифицированный рак молочной железы, а женщины в группе VIB – доброкачественную патологию (ВПП - в 32,1% случаях, ФА - в 64,2% случаях, кисту МЖ – в 3,7%), данные представлены в табл. 17.

При ультразвуковом исследовании молочных желез распределение категорий BI-RADS у женщин было следующим: в группе VIA (РМЖ) в одном случае была установлена категория BI-RADS 3 (3%), в 24% случаях - BI-RADS IV и в 73% случаях категория BI-RADS 5.

Противоположные данные получены в группе VIB (доброкачественная патология): выявленные изменения в молочных железах соответствовали категориям BI-RADS II, III и IV в 8, 46 и 46% случаях, соответственно, $p < 0,001$, таблица 18.

Таблица 17

Распределение пациенток по локализации новообразований МЖ и по нозологии

Параметр		группа VIA (PMЖ) n=33	группа VIB (ДЗМЖ) n=28	p
Средний возраст		40,1±1,3	41,3±1,1	0,347
Локализация	Левая МЖ	15 (45,5)	9 (32%)	0,166
	Правая МЖ	18 (54,5)	17 (60)	
	Обе МЖ	0 (0)	2 (8%)	
Гистологический диагноз	Рак	33 (100%)	0 (0%)	0,01
	Внутрипротоковая папиллома	0 (0%)	9 (32,1%)	
	Фиброаденома	0 (0%)	18 (64,2%)	
	Киста МЖ	0 (0%)	1 (3,7%)	

Таблица 18

Распределение категорий BI-RADS у пациенток в исследовании

Группы	Категория BI-RADS				
	1	2	3	4	5
VIA группа	-	-	1 (3%)	8 (24%)	24 (73%)
VIB группа	-	2 (8%)	13 (46%)	13 (46%)	-

В ходе проведения эластографии мы использовали школу эластичности университета Цукубы, которая включает пять категорий эластотипов. Согласно этой шкале, большинство злокачественных образований соответствует четвёртой и пятой категории, в то время как большинство доброкачественных образований попадают в категории 1 и 2. [184]. По нашим результатам, в группе пациенток с ЗНО МЖ не была обнаружена опухоль с эластотипом первого и второго типа, тогда как преобладали новообразования с эластотипом 4 и 5. В отличие от этого, в группе

с доброкачественными изменениями, категория жёсткости новообразований соответствовала 2/ 3 и 4 типу в 25/ 32,1 и 42,9% случаев, соответственно, $p=0,034$, табл. 19.

Таблица 19

Распределение пациентов по категориям эластотипа в соответствии со шкалой Цукубы

Эластотип	группа VIA; n=33	группа VIB; n=28	p
1	0 (0%)	0 (0%)	0,034
2	0 (0%)	7 (25%)	
3	2 (6%)	9 (32,1%)	
4	9 (27,3%)	12 (42,9%)	
5	22 (66,7%)	0 (0%)	

Таким образом, в нашем исследовании среди пациенток ЗНО МЖ в двух случаях (6%) эластотип не соответствовал ЗНО МЖ, что указывает на ложноотрицательный ответ. Однако, в группе с доброкачественными образованиями МЖ ложноположительный результат констатирован в 42,9% случаев, когда эластотип соответствовал злокачественные опухоли (категория четыре), но при морфологическом исследовании рак молочной железы не был подтвержден. Это подчёркивает необходимость комплексной оценки данных ультразвукового исследования для дифференциальной диагностики образований молочной железы. Окончательный морфологический диагноз у наших женщин был установлен только на основании биопсии и анализа операционного материала. В группе IVA, у всех пациентов был подтверждён инвазивные рак МЖ: люминальный А подтип – в 13 случаев, люминальный В HER2-негативный подтип – у девяти больных, HER2-позитивный РМЖ – у девяти женщин, а в одном случае был диагностирован тройной негативный рак.

При исследовании ракового эмбрионального антигена, СА 125, 15-3 – не выявлены изменения данных показателей выше допустимых значений.

Клинический пример 1.

Пациентка И. 1989 г.р., поступила для планового оперативного лечения в ЛПО с предварительным диагнозом: новообразование (фиброаденома?) правой молочной железы.

Жалобы при поступлении: наличие новообразования в правой молочной железе. При осмотре: молочные железы мягко-эластичной консистенции, симметричные, соски на одном уровне, выделений из сосков при пальпации нет, регионарные лимфатические узлы не пальпируются. В проекции верхне-наружного квадранта правой молочной железы определяется новообразование мягко-эластичной консистенции, болезненное при самообследовании, размер образования до 2,0 см в диаметре.

По данным ультразвукового исследования желез выявлены эхопризнаки образования (ФА?) правой железы, размерами до 1,6 см в диаметре, BI-RADS III.

Выполнено этапное ультразвуковое исследование желез; протокол исследования:

МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ: кожа не более 1–2 мм, ровная, гиперэхогенная. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно по типу отдельных или сливающихся долек разной формы с чёткими контурами, пониженной эхогенности. Выводные протоки не расширены, локализуются в области ареолы. Железистая и соединительная ткань представлена как эхогенный неоднородный массив ячеисто-трабекулярного строения. Сосудистый рисунок удовлетворительный. Скорость кровотока в собственных артериях молочной железы составляет до 0,12–0,15 м/с. Ретромаммарное пространство выполнено жировой тканью. Мышцы визуализируются как слоистые гипоэхогенные структуры. В проекции верхненаружного квадранта правой молочной железы, на 11 часах, 12 мм от поверхности кожных покровов, визуализируется гипоэхогенное образование правильной формы с ровными и чёткими контурами размерами 14 × 21 мм. Лимфатические узлы (маммарные и подмышечные) не увеличены. Заключение: эхо-признаки новообразования (фиброаденома?) правой МЖ размером 14 × 21 мм.

BI-RADS 3.

Протокол эластографического исследования молочных желёз.

Качественная оценка: 2 тип по шкале Цукубы.

Отношение размера образования в режиме эластографии и в В-режиме: меньше <1.

Количественная оценка: BI-RADS 3.

Эластография сдвиговой волны: BI-RADS 3.

Заключение: доброкачественное новообразование.

Планировалось оперативное лечение в объёме секторальной резекции правой молочной железы.

Проведена ТАБ под УЗ-навигацией новообразования правой молочной железы

Цитологическое заключение: цитограмма рака.

По результатам комплексного исследования с выполнением core-биопсии установлен клинический диагноз

Рак правой молочной железы, cT2N0Mx.

Определена окончательная лечебная тактика.

Клинический пример 2.

Пациентка В. 1990 г.р., поступила для в ЛПУ с доклиническим диагнозом: образование (рак?) правой МЖ. Пациентка предъявляла жалобы на наличие новообразования в правой молочной железе, при пальпации самостоятельно выявила опухоль. При осмотре: молочные железы мягко-эластичной консистенции, симметричные, соски на одном уровне, выделений из сосков при пальпации нет, регионарные лимфатические узлы не пальпируются. В проекции нижне-наружного квадранта левой молочной железы пальпируется новообразование твердой (каменистой) консистенции, болезненное при пальпации, размерами 10 x 15 мм. Ранее проведено УЗИ молочных желёз, заключение: эхо-признаки новообразования (с-г?) правой МЖ, размером 9 × 14 мм. BI-RADS 4.

Выполнено в ЛПО повторно УЗИ молочных желез (на 8 день менструального цикла), протокол:

МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ: кожа не более 2–3 мм, ровная, гиперэхогенная. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно по типу отдельных или сливающихся долек разной формы с чёткими контурами, пониженной эхогенности. Выводные протоки не расширены, локализуются в области ареолы. Железистая и соединительная ткань представлена как эхогенный неоднородный массив ячеисто-трабекулярного строения. Сосудистый рисунок удовлетворительный. Скорость кровотока в собственных артериях молочной железы составляет до 0,13–0,15 м/с. Ретромаммарное пространство выполнено жировой тканью. Мышцы визуализируются как слоистые гипоэхогенные структуры. В проекции нижне-наружного квадранта левой молочной железы, на 8 часах, 10 мм от поверхности кожных покровов, визуализируется гиперэхогенное образование неправильной формы с неровными и нечёткими контурами, размерами 11 × 17 мм. Лимфатические узлы (маммарные и подмышечные) не увеличены. Заключение: эхопризнаки новообразования правой МЖ размером 11 × 17 мм. BI-RADS 4b.

Протокол эластографического исследования молочных желез.

Качественная оценка: 4 тип по шкале Цукубы.

Отношение размера образования в режиме эластографии и в В-режиме: меньше >1.

Количественная оценка: BI-RADS 4.

Эластография сдвиговой волны: BI-RADS 4.

Заключение: высокое подозрение на злокачественность (10-55%). ТАБ и биопсия.

Проведена ТАБ и core-биопсия новообразования под УЗ-навигацией;

Заключение: фиброаденома с признаками пролиферации части клеток кубического (протокового) эпителия.

По результатам комплексного обследования установлен клинический диагноз: фиброаденома молочной железы.

Резюме.

РМЖ является наиболее частой онкопатологией в структуре заболеваемости и летальности смерти среди женщин как в России, так и во всем мире [50, 196].

Ранняя диагностика РМЖ крайне важна, как с позиции эффективности лечения, так и для отдалённого прогноза заболевания. Пациенты с ранними стадиями РМЖ имеют не только высокие онкологические результаты лечения, но и хорошие эстетические результаты, что благоприятно отражается на высоком качестве жизни женщин [59, 61]. Скрининговые мероприятия позволяют выявить доброкачественные заболевания молочных желёз, своевременное лечение которых является одним из важных направлений «санации» предопухолевой патологии [123, 124, 127, 128, 129].

Ультразвуковое исследование является важным и эффективным методом уточняющей диагностики статуса молочных желёз у женщин любого возраста, позволяет оценить наличие изменения структуры тканей и наличия новообразований, их локализацию, структуру и объём распространения. Необходимо отметить, что на оценку качественных характеристик опухоли не оказывает существенного влияния наличие плотного железистого фона, что делает метод ультразвукового исследования ключевым в дифференциальной диагностике патологии молочных желёз у молодых женщин [202].

Общие критерии дифференциальной диагностики и алгоритмы выявления образований в МЖ были разработаны еще в середине 90-х годов прошлого века [207]. Система отчётов и данных визуализации МЖ (BI-RADS) была сформирована Американской коллегией радиологов (ACR) и широко внедрена в рутинную практику большинства стран для максимальной стандартизации полученных данных и разработки алгоритма ведения больных с выявленными изменениями в молочной железе [198]. Система BI-RADS предназначена для снижения вариабельности между заключениями врачей инструментальной диагностики (по результатам выполненной маммографии, ультрасонографии, МРТ) [7, 32, 205].

Появление эластографии, как нового вспомогательного компонента ультразвукового исследования, позволило оценивать эластичность (жесткость) ткани опухоли, что даёт преимущество методу в дифференциальной диагностике новообразований МЖ и получению важной клинической информации [197].

Картирование жёсткости возможно оценить с помощью анализа деформации ткани под напряжением (квазистатические методы) или с помощью визуализации сдвиговых волн, механических волн, распространение которых регулируется жесткостью ткани, а не её объёмным модулем упругости [204]. Эластосонография в настоящий момент является рутинным инструментом в ультразвуковой диагностике, который позволяет оценить консистенцию или твердость тканей неинвазивным способом, что важно для дифференциальной диагностики доброкачественных и ЗНО МЖ [183].

В нашем исследовании у женщин с наличием РМЖ ложноотрицательный результат (эластотип не соответствовал злокачественной опухоли) отмечен в 6% случаев, в то время как у больных с ДЗМЖ (внутрипротоковой папилломой, фибroadеномой или кистой) ложноположительный результат наблюдался в 42,9% случаев. У данных пациенток эластотип соответствовал злокачественной опухоли (категория 4) при отсутствии верификации РМЖ при гистологическом исследовании, что говорит о необходимости комплексной и последовательной оценке данных ультразвукового исследования, сопоставления их с данными других методов исследования (ММГ, МРТ), что нашло отражение в разработке нового протокола оценки данных эластографического исследования, представленного нами в данной работе.

Наше исследование подтвердило важность выполнения биопсии для морфологической верификации, как финального аккорда в установлении диагноза доброкачественного образования или злокачественной опухоли [120].

8.2. Маршрутизация и организация диспансерного наблюдения за женщинами с новообразованиями молочной железы в многопрофильном ЛПО

Результаты нашего исследования позволили оптимизировать алгоритм маршрутизации и организации диспансерного наблюдения за женщинами с ДЗМЖ. Учитывая, что доброкачественные заболевания МЖ могут длительно протекать без

клинических признаков, необходима оптимизация скрининговых и диагностических мероприятий в данном разделе клинической медицины. Диспансерное наблюдение пациенток с ДЗМЖ и лечебно-диагностические мероприятия осуществляются в медицинских учреждениях независимо от подчиненности и форм собственности и предусматривают несколько этапов [115.]

1 этап – пациенткам, обращающимся в ЛПО вне зависимости от профиля дообследования и лечения, после сбора анамнеза и оценки жалоб необходимо провести клинический осмотр молочных желёз, включающий пальпацию области молочных желёз и регионарных зон. В возрасте до 39 лет выполнить женщине УЗИ МЖ и регионарных лимфоузлов, а пациенткам старше 39 лет – рентгеновскую маммографию. На данном этапе у всех женщин необходимо оценить наличие факторов высокого риска развития РМЖ, в первую очередь уделить внимание наличию отягощенного семейного онкологического анамнеза, носительства патогенных герминальных мутаций генов BRCA 1/2, наличие предшествующей биопсии молочной железы и её результатов (наличия атипической гиперплазии молочной железы), наличия облучения грудной стенки в анамнеза и других факторов.

В соответствии с приказом 1130н от 20.10.2020 Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология», после выполнения маммографии в зависимости от выявленной категории BI-RADS женщины с категориями BI-RADS 0, 3, 4 и 5 направляются к онкологу для дальнейшего обследования и лечения. Основанием для направления к онкологу является и категория BI-RADS 2 с наличием узлового образования, с целью оценки онкологом необходимости верификации диагноза и хирургического лечения. После исключения онкологической патологии женщины с категориями BI-RADS 1 и 2 рутинно наблюдаются и получают консервативное лечение у акушера-гинеколога (Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения России «Доброкачественная дисплазия молочной железы», год утверждения 2024 г.).

В соответствии с действующим приказом Минздрава РФ от 15.03.2006 года № 154 «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочных желёз» после первичного обследования формируются следующие группы:

- группа I – здоровые лица, не имеющие факторов риска ЗНО и изменений в МЖ;
- группа II – лица, имеющие анамнестические факторы риска ЗНО МЖ, но без изменений в МЖ;
- группа III – лица, имеющие анамнестические факторы риска ЗНО и изменения в МЖ;
- группа IV – лица, имеющие изменения в МЖ без анамнестических факторов риска.

В дальнейшем женщинам I группы рекомендуется пройти очередной осмотр не позже, чем через два года, женщинам II группы – дополнительно выполняется УЗИ МЖ, при наличии показаний проводятся консультации у соответствующих профильных специалистов, занятия в «школах здоровья», пациенткам III и IV групп – дополнительное дообследование в кабинете маммографии.

При выявлении заболеваний в МЖ, подлежащих консервативному лечению (диффузные патологические состояния МЖ), информация передаётся в женскую консультацию (акушерско-гинекологический кабинет), а при наличии узловых форм доброкачественных новообразований – врачу, осуществляющему диспансерное наблюдение за больными (онколог, хирург, терапевт, гинеколог) [109]

В акушерско-гинекологическом кабинете в зависимости от результатов дообследования формируются следующие группы диспансерного наблюдения:

- I группа – здоровые женщины, которым рекомендуется проходить ММГ 1 раз в 2 года до 50 лет, ежегодно старше 50 лет;
- II группа – женщины с диффузной гиперплазией МЖ, которым показано медикаментозное лечение, дообследование для исключения заболеваний

желудочно-кишечного тракта, печени, щитовидной железы, УЗИ-контроль через шесть месяцев, наблюдение врача акушера–гинеколога по показаниям, но не реже 1 раза в 6 месяцев, ММГ 1 раз в год;

— III группа – женщины с ДЗМЖ, для дифференциальной диагностики, оперативного лечения и диспансерного наблюдения направляются к онкологу.

Показаниями для дообследования и направления женщин на консультацию к маммологу-онкологу служат образования в молочной железе:

- уплотнения, узловые новообразования в железах;
- выделения из САК различного характера;
- корочки, изъязвления, эрозии, чешуйки в области САК;
- изменением формы МЖ, появлении отёка в железах, рост или снижение объема железы;

- рост в размерах лимфоузлов в аксиллярной, подключичной или надключичной области, диагностированные в момент осмотра желез, а также пальпации;

- узловые новообразования, кистозные образования свыше 0,5 см;

- кистозные образования желез с присутствием пристеночного образования в самой кисте МЖ, выявленные при инструментальных методах обследования молочной железы;

- наличие кальцинатов, узловые формы образований, кистозных образований более 0,5 см, ФА более 1,5 см, наличие утолщения кожи с одной стороны (ассиметрия), симптом «площадки», отсутствие ассиметрии, а именно уплотнение структуры тканей железы, диагностированные при рентгенологических исследованиях.

На II этапе проводится консультация у онколога. Основная задача специалиста заключается в сборе анамнеза, выявление факторов риска злокачественных новообразований, проведение осмотра и пальпации МЖ. Онколог, при необходимости, проводит дообследование гормонального статуса женщины, исследует уровень гормонов щитовидной железы, пролактина,

эстрадиола и прогестерона в крови. При необходимости, назначаются дополнительные инструментальные, лабораторные исследования, а также может быть рекомендована консультация других профильных специалистов.

На III этапе проводится ПТАБ (при необходимости – биопсия с гистологическим исследованием) новообразований молочной железы с применением ультразвуковой навигации для проведения в дальнейшем цитологического и гистологического исследования и верификации диагноза. На основе полученных результатов определяется дальнейшая тактика лечения.

На IV этапе, при отсутствии данных за злокачественную патологию или атипическую пролиферацию, проводится консервативное лечение.

Хирургическое лечение ДЗМЖ проводится при отсутствии ответа на консервативную терапию или при отрицательной динамике (рисунок 45).

При проведении диагностических мероприятий пациенткам с ДЗМЖ важно точное выполнение каждого из пунктов. Врач на приёме должен в доходчивой форме объяснить пациентке необходимость обследования и важность каждого назначенного исследования. В данном процессе именно знание пациентки сути проблемы, её грамотность, внимание к собственному здоровью, заинтересованность в профилактике развития злокачественных новообразований и их ранней диагностике играют значимую роль в эффективном проведении комплекса диагностических процедур. Важно, чтобы врач любой специальности, на приёме которого выявлено подозрение на наличие патологии со стороны молочной железы, сумел в убедительной, а не формальной форме проинформировать пациентку о неукоснительном выполнении каждого исследования [109].



Рисунок 45. Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы в ЛПО.

Резюме.

При выполнении комплекса лечебно-диагностических мероприятий, представленных в алгоритме, удаётся своевременно диагностировать ДЗМЖ, наиболее эффективно проводить лечебные мероприятия, улучшать общие результаты лечения и повышать показатели КЖ женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы первичной профилактики рака молочной железы находятся под пристальным вниманием мирового онкологического сообщества; избыточная масса тела, образ жизни и доброкачественная патология молочной железы изучаются как топовые модифицируемые факторы риска развития онкологического заболевания [159, 59, 129].

ДЗМЖ – одна из распространённых патологий, связанных со здоровьем женщин [91]. С данной патологией пациентки наиболее часто обращаются на приём к онкологу, гинекологу, хирургу, врачу общей практики. Разнообразие форм и проявлений заболевания требует самого тщательного проведения комплекса диагностических мероприятий, привлекая к этому различных специалистов.

Изучение и внедрение современных консервативных, малоинвазивных методов лечения, диагностики и профилактики ДЗМЖ остаются актуальными в мировой практике и требуют дополнительного изучения данной проблемы, а также внедрения новых, современных комплексных подходов в лечении ДЗМЖ.

Лечение ДЗМЖ остается сложной и до конца нерешенной клинической проблемой. Разнообразие препаратов и методов, применяемых в лечении ДЗМЖ, вызвано, прежде всего, многообразием форм доброкачественной патологии, отсутствием чёткого стандартного подхода к данной проблеме, а также недостаточной эффективностью, относительно частыми рецидивами заболевания, осложнённым течением патологии. Немаловажным остается оценка факторов риска развития рака на фоне ДЗМЖ и возможность управления данными факторами с целью снижения заболеваемости злокачественными новообразованиями.

Безусловно, наиболее радикальным методом лечения ДЗМЖ является хирургический, однако послеоперационные последствия хирургического лечения ДЗМЖ побуждают клиницистов оптимизировать лечебную тактику, внедрять более эффективные и щадящие методики в программы лечения. По мере

углублённого изучения патогенетического влияния на морфофункциональное состояние МЖ будут появляться и новые терапевтические методики.

Главной целью исследования являлись разработка и внедрение в клиническую практику персонализированного лечебно-диагностического алгоритма ведения женщин с доброкачественной патологией с целью достижения высоких результатов лечения, купирования клинических симптомов заболевания и улучшения качества жизни больных с ДЗМЖ.

Нами было поставлено ряд задач, решение которых позволило бы определить, в первую очередь для себя, клиническую значимость разработанного нами персонализированного лечебно-диагностического алгоритма ведения пациенток с ДЗМЖ, а в дальнейшем — рекомендовать его использование врачам различных специальностей, занимающимся патологией молочной железы. Задачами работы явилось: оценить факторы, ассоциирующиеся с развитием РМЖ у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желёз при 10-летнем периоде наблюдения; оценить результаты консервативного лечения узловых ДЗМЖ препаратом «Масло примулы вечерней»; провести сравнительный анализ современных методик хирургического лечения ДЗМЖ и стационарзамещающих малоинвазивных технологий; сравнить хирургический способ оперативного удаления множественных доброкачественных образований МЖ через единый разрез с последующей коррекцией птоза со стандартной секторальной резекцией молочных желёз; изучить результаты фармакологической эффективности влияния на раневой процесс в молочной железе препарата пиримидинового ряда — гидроксиэтилдиметилдегидропиримидин с целью профилактики образования сером и лимфореи в раннем послеоперационном периоде; разработать новый протокол ультразвукового исследования у пациенток с ДЗМЖ и РМЖ с внедрением дифференциально-диагностических критериев в программу скрининга заболеваний молочной железы.

Для решения поставленных нами задач и реализации нашей главной цели исследование было поделено на VI этапов.

Первым этапом исследования, в соответствии с одной из наших задач (оценить факторы, ассоциирующиеся с развитием РМЖ у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез при 10-летнем периоде наблюдения), проведён ретроспективный анализ данных 504 женщин, находившихся на длительном динамическом наблюдении и лечении по поводу ДЗМЖ в течение 10-летнего периода наблюдения. Женщины были разделены на 2 группы: IA) пациентки с ДЗМЖ, не имеющие РМЖ в течение 10-летнего периода наблюдения (n = 261); IB) пациентки с ДЗМЖ и дальнейшим развитием РМЖ (n=243). Ретроспективный анализ выполнялся комплексно, с включением данных анамнеза, клинических, лабораторных факторов и проведённого лечения по поводу ДЗМЖ. Возраст пациенток составил от 39 до 49 лет. Десятилетний интервал наблюдения был выбран с целью адекватного сравнения групп, в группу с дальнейшим развитием РМЖ было включено достаточное для корректного анализа число больных.

Результаты нашего исследования показали, что избыточная масса тела (ожирение; индекс массы тела ≥ 30) отмечена значимо реже у женщин группы IA по сравнению с группой IB (33,5% против 44%, $p = 0,017$), так же, как и частота доброкачественных гинекологических заболеваний в анамнезе (24,9% против 63,7%, $p < 0,001$). Ещё одним существенным фактором оказалось длительное нахождение в стрессовой ситуации (24,1% в группе IA против 63,3% в группе IB, различия высокосignимы, $p < 0,001$). Наиболее интересными были различия между группами в отношении проведённого хирургического и консервативного лечения по поводу доброкачественной патологии. Так, в группе IA без развития РМЖ 39,4% больных перенесли в течение 10-летнего периода наблюдения как минимум 1 операцию на молочной железе по поводу ДЗМЖ, в то время как в группе IB (с дальнейшим развитием РМЖ) только 28,4% пациенток имели аналогичный хирургический анамнез, $p = 0,008$.

Также, основные различия между группами касались факта проводимой консервативной терапии по поводу ДЗМЖ и её длительности; в группе IA (без

РМЖ) частота проведения консервативного лечения с применением различных групп препаратов достигла 93,4% со средним периодом лечения $78,0 \pm 1,7$ мес, в то время как в группе IB из 243 пациенток только 37,4% получали консервативное лечение по поводу ДЗМЖ и средний период лечения составил всего $15,0 \pm 0,8$ мес, $p < 0,001$. Таким образом, широкий охват контингента пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы и регулярное и длительное консервативное лечение, а также хирургическое лечение узловых форм заболевания могут быть патогенетической профилактикой и «санацией» предопухолевой патологии, что может внести весомый вклад в первичную профилактику РМЖ.

Среди лабораторных показателей крови наибольшее клиническое значение имел уровень пролактина, который был выше нормы у 13% женщин группы IA и у 31% женщин в группе IB, $p < 0,001$.

Учитывая вышеизложенное, можно утверждать, что потенциальными триггерами развития РМЖ на фоне длительного течения доброкачественных заболеваний молочной железы могут быть наличие ожирения, гинекологической патологии, гиперпролактинемии, длительное нахождение женщины в стрессовой ситуации, отсутствие хирургического лечения по поводу доброкачественных заболеваний МЖ, а также сокращение длительности или полное отсутствие консервативного лечения по поводу доброкачественной патологии, что необходимо учитывать при индивидуальной оценке риска развития РМЖ и разработки программы персонализированного скрининга заболевания

Для выполнения второй нашей задачи **вторым этапом** проведено рандомизированное, слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором 144 женщины с клиническими симптомами ФКБ были случайным образом разделены на две группы: группа I (получала препарат «Масло примулы вечерней») и группа II (получала плацебо). Лечение длилось более 6 месяцев. Оценивалась клиническая эффективность (интенсивность боли по ВАШ) и рентгенологическая динамика (маммография и УЗИ) до и после лечения.

У всех пациенток ПА группы по истечению полугода от начала активного лечения препаратом была отмечена позитивная динамика, в 58 (80,5%) случаях – улучшение качества жизни и ПЭС, у 46 (63,%) женщин отмечалось купирование болевого синдрома в молочных железах, и лишь у 26 (36,1%) пациенток сохранялись болевые ощущения слабой степени. В противоположность этому, в группе ПВ (плацебо) у 100% женщин отсутствовала позитивная тенденция, $p < 0,001$.

После 6 месяцев лечения результаты ММГ и УЗИ показали положительную динамику в группе, получавшей масло примулы вечерней: категория BI-RADS снизилась на один класс как при диффузной, так и при узловой форме ФКБ. В частности, категории BI-RADS I и II были зафиксированы у 13,9% и 19,4% пациенток с диффузной мастопатией, и у 8,3% и 19,4% с узловой формой соответственно. У всех женщин (38,9%) со смешанной формой мастопатии категория BI-RADS снизилась до I. В группе плацебо существенных изменений не наблюдалось: у пациенток с диффузной мастопатией категория BI-RADS осталась прежней (II – 13,9%; III – 22,2%). У женщин с узловыми формами ФКБ в 10 случаях наблюдалась отрицательная динамика (BI-RADS II перешла в III), аналогично в 8 случаях со смешанной формой. Снижения категории BI-RADS до I не зафиксировано ($p < 0,01$).

В группе, получавшей масло примулы вечерней, интенсивность боли в молочных железах снизилась с 7,2 до 1,8 баллов по шкале оценки боли ВАШ. В группе женщин, получавших плацебо, боль и напряжение в груди сохранились на прежнем уровне (7,3 балла до лечения и 7,1 балла после), что в 55,6% случаев негативно отразилось на качестве жизни и ПЭС женщин.

Результаты нашего исследования подтвердили эффективность изученного нами режима лечения мастопатии на основе приема препарата «Масло примулы вечерней» в течение 6 мес.

Третий этап исследования посвящён сравнению различных хирургических подходов в лечении пациенток с доброкачественными образованиями МЖ с кистами, перенёсших малоинвазивные методы хирургического лечения и

секторальную резекцию МЖ. В зависимости от варианта лечения кист МЖ, женщины были распределены в три группы: в IIIА группу вошли 155 пациенток (32,9%), перенёсших секторальную резекцию одной или обеих МЖ; в IIIВ группу (n=152; 32,3%) — перенёсших под УЗ-навигацией чрескожную лазерную абляцию кист с использованием гольмиевого лазера; IIIС группа (n=164; 34,8%) включала пациенток, которым проведена склеротерапия кист 1% раствором тетрадецилсульфата натрия под УЗ-навигацией. Следует отметить, что методы лечения в группах IIIВ и IIIС для лечения кист были нами разработаны и впервые применены в клинической практике.

В группе IIIА средняя длительность пребывания в стационаре составила $9,1 \pm 0,8$ койко-дня, а хирургической операции — $31,1 \pm 2,2$ минуты. Среди ранних послеоперационных осложнений отмечены: болевой синдром у всех женщин в течение первых 48 часов, повышенная температура тела - у 31,6%, ограниченное скопление экссудата - у 23,2%; это потребовало медикаментозного лечения и активного ухода за хирургическими ранами. Эстетические недостатки наблюдались у большинства женщин (85,8%): грубый рубец в периареолярной области - у 65,1%, келоидный рубец - у 3,2%, изменение формы молочной железы - у 17,4%. Рецидив кистообразования после хирургической операции в дальнейшем выявлен у 51% (79 женщин).

В группе IIIВ (лазерная вапоризация) хирургическая операция длилась $8,1 \pm 0,9$ минут, а пребывание в ЛПУ — $3,3 \pm 0,1$ койко-дня. Болевой синдром (до 6 часов) был у 28,3% (43 женщины). Через 2 года после хирургической процедуры эстетических дефектов не выявлено, что положительно повлияло на качество жизни и ПЭС женщин. Рецидивов кистообразования не наблюдалось. В группе IIIС (склеротерапия) процедура длилась $5,1 \pm 0,3$ минут, а пребывание в ЛПО — $3,2 \pm 0,3$ койко-дня. Боль отсутствовала у 53,6% (88 женщин), что исключило необходимость обезболивания. Через 2 года эстетических дефектов не выявлено, качество жизни улучшилось, рецидивов не зафиксировано.

Таким образом, сравнение различных вариантов операций выявило значимое преимущество малоинвазивных чрескожных технологий лечения кист МЖ в группах IIВ и IIС по сравнению с секторальной резекцией, как по меньшей длительности операций и времени пребывания в стационаре, меньшему болевому синдрому, низкой частоте развития послеоперационных осложнений, так и по лучшим эстетическим результатам и отсутствию рецидива кист, что подтверждает высокую эффективность лазерной абляции и склеротерапии в лечении пациенток с ДЗМЖ, $p < 0,001$.

При изучении показателей качества жизни женщин через 24 мес. после выполненного лечения было отмечено, что в группе женщин с малоинвазивными хирургическими технологиями отмечена более высокая положительная динамика значений психического компонента здоровья. Полученные нами результаты доказывают эффективность и целесообразность внедрения малоинвазивных методов хирургического лечения женщин с ФКБ с преобладанием кистозного компонента в рутинную клиническую практику.

Четвертый этап исследования посвящён оценке эффективности разработанной нами операции по удалению множественных доброкачественных образований МЖ через единый доступ с одномоментной коррекцией птоза МЖ (группа IVA, 78 больных) по сравнению с традиционной двусторонней секторальной резекцией (группа IVB – 76 пациенток).

В группе IVA длительность пребывания в ЛПУ составила $7,1 \pm 0,3$ койко-дня, продолжительность операции — $116,3 \pm 15,2$ минут. После операции у всех (100%) пациенток отсутствовали эстетические дефекты МЖ, получен эффект симметризации МЖ за счёт одномоментного выполнения коррекции птоза II-III степени, что позитивно отразилось на показателе качества жизни.

В группе IVB длительность пребывания в ЛПО составила $9,3 \pm 0,6$ койко-дня, продолжительность операции — $62,1 \pm 7,4$ минут. Спустя три месяца после операции у больных отмечены эстетические дефекты МЖ в большинстве случаев (71%): асимметрия МЖ, появления келлоидных рубцов на коже, изменение формы и

деформация сосково-ареолярного комплекса. Кроме того, жалобы на наличие птоза у пациенток сохранялись и после операции, что негативным образом отражалось и на качестве жизни и психоэмоциональном состоянии женщин.

Вторым этапом нашего исследования был анализ качества жизни больных спустя год после операции; отмечена более выраженная положительная динамика психического компонента здоровья в группе с коррекцией птоза, $p < 0,001$.

Полученные нами результаты доказывают высокую эффективность и однозначное преимущество в отношении непосредственных хирургических и долгосрочных эстетических результатов и качества жизни нового хирургического способа удаления множественных доброкачественных образований МЖ через единый доступ с одномоментной коррекцией птоза.

Пятый этап был проведён с целью оценки влияния фармакотерапии сопровождения на репаративные процессы у больных после различного объёма операций на МЖ. Данный этап был разделён на 2 части.

В первой части проведен проспективный анализ результатов лечения 101 пациентки с ДЗМЖ; пациентки были разделены на две группы. Группа VA (52 женщины, 51,5%) получала гидроксипропилдиметилдигидропиримидин (0,5 г 3 раза в сутки) за 2 часа до операции и с 1 по 7 сутки после операции, в группе VB (49 женщин, 48,5%) данная терапия не использована.

В группе, принимавшей гидроксипропилдиметилдигидропиримидин, уровень нейтрофилов и лимфоцитов до и после операции оставался стабильным. Показатели С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) указывали на менее выраженную воспалительную реакцию по сравнению с контрольной группой.

Приём фармакотерапии сопровождения позволил сократить сроки удаления выпускника, а у большинства пациенток (75%) – отказаться от его установки, всем пациенткам (100%) не требовалось дальнейшее пункционное ведение послеоперационной раны ввиду отсутствия признаков накопления раневого экссудата. Применение фармакотерапии сопровождения положительным образом

отразилось и на показателях качества жизни у пациенток после операции.

В группе VB без приёма гидроксиприлизина отмечено более длительное сохранение резинового выпускника после операции: у 23% удалён на 2-е сутки; свыше 57% больных нуждались в пункционном ведении раны в связи с наличием признаков накопления раневого содержимого в течении 7–30 дней послеоперационного периода.

Таким образом, можно констатировать, что назначение в послеоперационном периоде гидроксиприлизина, обладающего противовоспалительным и регенеративными свойствами, является перспективным и способствует более благоприятному течению раневого процесса, что улучшает общие результаты хирургического лечения ДЗМЖ.

Вторая часть исследования представлена результаты лечения 75 пациенток с раком молочной железы, развившимся на фоне доброкачественных заболеваний. Пациентки были разделены на две группы: группа VC (34 пациентки, 45,3%) получала гидроксиприлизин (0,5 г 4 раза в сутки) за сутки до и с 1 по 8 сутки после РВО с использованием силиконового эндопротеза; группа VD (41 женщина, 54,7%) — не получала препарат. В обеих группах до и после операции анализировались показатели крови: лейкоциты, лимфоциты, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, фибриноген, С-реактивный белок и интерлейкин-6.

В группе пациенток, получавших гидроксиприлизин, воспалительная реакция (по показателям С-реактивного белка и интерлейкина-6) была менее выражена, а повышение уровня фибриногена в острой фазе воспаления было менее значительным. Применение препарата сократило время удаления дренажа с 5,4 дней (контрольная группа) до 2,6 дней (группа с препаратом). В контрольной группе у 21,3% пациенток потребовалось пункционное удаление лимфоцеле через 14-20 дней после операции, в то время как в группе с применением препарата сопровождения этого не требовалось.

Применение гидроксиприлизина у пациенток группы

VC, перенесших реконструктивные операции на молочной железе, позволило сохранить высокий уровень качества жизни. В контрольной группе VD наблюдалось снижение физического компонента КЖ, что, предположительно, связано с частым образованием парапротезной серомы, необходимостью регулярных перевязок с целью ее пункционного удаления.

Результаты исследования демонстрируют, что применение гидроксипропилдиметилдигидропиримидина в предоперационном и послеоперационном периодах после реконструктивных операций на молочной железе с использованием силиконовых эндопротезов способствует снижению воспаления, улучшению течения раннего послеоперационного периода, сокращению времени удаления дренажей, уменьшению образования сером в раннем операционном периоде и повышают качество жизни.

Заключительным **шестым этапом** исследования была разработка и внедрение нового протокола эластографического исследования МЖ с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований МЖ. Проведено проспективное, контролируемое исследование с включением 61 пациентки, которые были включены в группы: VIA — РМЖ (n=33; 54%) и группу VIB — ДЗМЖ (n=28; 46%). Значимость данному исследованию придала разработка и внедрение в клиническую практику нового протокола эластографического исследования «Адаптированный протокол эластографического исследования молочных желёз в условиях военного госпиталя». Данный протокол применялся всем исследуемым пациенткам.

Результаты нашего исследования показали, что распределение категорий BI-RADS при УЗИ в группе с РМЖ соответствовали категориям BI-RADS 4 и 5 в 24 и 73%, соответственно, только у 1 (3%) больной была установлена категория BI-RADS 3. В группе ДЗМЖ выявленные изменения в молочных железах соответствовали категориям BI-RADS 2 / 3 и 4 — в 8% / 46% и 46%, соответственно, $p < 0,001$.

При сравнении эластотипов было отмечено, что у двух пациенток (6%)

эластотип не соответствовал злокачественной опухоли (ложноотрицательный результат) при верификации РМЖ, а в группе с ДЗМЖ в 42,9% случаев наблюдался ложноположительный результат (эластотип соответствовал злокачественной опухоли (категория 4) при отсутствии подтверждений РМЖ при гистологическом исследовании), что говорит о необходимости комплексной оценки данных ультразвукового исследования и морфологической верификации при дифференциальной диагностике новообразований молочных желёз.

При выполнении комплекса лечебно-диагностических мероприятий, представленных в нашем алгоритме, удаётся своевременно диагностировать ДЗМЖ, наиболее эффективно проводить лечебные мероприятия, улучшать общие результаты лечения и повысить показатели КЖ женщин.

Полученные результаты являются основой для дальнейшей разработки данной научной темы. В частности, представляется перспективным изучение эффективности применения персонализированного подхода выбора консервативного и хирургического лечения пациенток с ДЗМЖ в рамках комплексных программ. Использование, разработка и исследование эффективности комплексных программ лечения пациенток онкологического профиля, а также применение разработанных комплексных методов лечения пациенток с ДЗМЖ.

ВЫВОДЫ

1. Факторы, значимо ассоциирующиеся с развитием РМЖ на фоне длительного течения ДЗМЖ: наличие ожирения, гинекологической патологии, гиперпролактинемии, длительное нахождение женщины в стрессовой ситуации (для всех факторов $p < 0,001$)

2. Достоверными триггерами развития РМЖ на фоне длительно существующих ДЗМЖ являются: отсутствие хирургического лечения по поводу доброкачественных заболеваний молочной железы, сокращение или полное отсутствие консервативного лечения по поводу длительно существующей доброкачественной патологии молочной железы (для всех факторов $p < 0,001$)

3. Терапия препаратом «Маслом примулы вечерней» является новым эффективным методом лечения ФКБ, сопровождается положительными рентгенологическим ответом (понижением категорий BI-RADS на 1 уровень как при узловой, так и диффузной форме ФКБ, $p < 0,001$) и уменьшением болей в молочной железе от 7,1 до 1,8 балла по шкале интенсивности боли ($p < 0,001$).

4. Малоинвазивные технологии (лазерная абляция и склеротерапия) при ДЗМЖ с кистообразованием, в отличие от стандартной операции, значимо снижают продолжительность операции и сроки госпитализации в 3 раза, характеризуются умеренным болевым синдромом (2,7 и 1,5 балла, соответственно), не требует применения НПВС в послеоперационном периоде, позитивно влияют на эстетические результаты и качество жизни в отдаленном периоде и характеризуются в 100% случаев отсутствием рецидива кистообразования, $p < 0,001$

5. Разработанная технология нового способа удаления множественных ДЗМЖ через единый доступ является радикальной хирургической операцией, сопровождающейся отсутствием эстетических дефектов ($p < 0,001$), что позитивным образом отражается на повышении качества жизни (высокие баллы психического компонента здоровья в группе с устранением птоза VT - $90,2 \pm 0,7$, в сравнении с группой стандартной секторальной резекции - $73,6 \pm 0,5$; SF- $86,2 \pm 0,5$ против

71,3±0,6; RE - 81,2±0,4 против 66,3±0,7; МН - 80,3±0,7 против 74,2±0,5, соответственно, $p<0,001$

6. Послеоперационная терапия гидроксипропилдиметилдигидропиримидином позволяет уменьшить выраженность системной воспалительной реакции, улучшить течение раневого процесса, уменьшить длительность лимфореи с 5,4 дней до 2,6 дней после операции и минимизировать формирование парапротезной серомы у больных с ДЗМЖ и раком молочной железы, $p<0,01$

7. Эластография не позволяет с высокой достоверностью проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы, так как частота ложноотрицательного результата при эластографии при наличии инвазивного РМЖ составляет всего 6%, а частота ложноположительного результата у пациенток с доброкачественной патологией достигает 43% ($p < 0,001$). Финальным аккордом в комплексной дифференциальной диагностике новообразования молочной железы должна оставаться биопсия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для склеротерапии кист молочных желёз возможно применение 1% раствора натрия тетрадецилсульфата; в кисту/кисты молочной железы размером до 20 мм вводят 0,25 мл натрия тетрадецилсульфата, в кисту размером от 21 до 30 мм – 0,5 мл натрия тетрадецилсульфата, в кисту МЖ размером от 31 мм и выше – 1,0 мл натрия тетрадецилсульфата.

2. В качестве альтернативы склеротерапии при наличии технологии может быть использована абляция кист с применением лазера «VersaPulse PowerSuite Dual 80/100». Данную методику следует выполнять в условиях операционной под УЗ–контролем в режиме настоящего времени, под местной анестезией. Используемые режимы: энергия импульса 1,5 Дж; частота 15 Гц; мощность 10 Вт.

3. При множественных узловых образованиях МЖ и наличием птоза II-III степени с целью достижения долгосрочных эстетических результатов и улучшения качества жизни возможно использовать технологию единого доступа с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом

4. При узловой и диффузной мастопатии в качестве консервативного метода может быть использован препарат «Масло примулы вечерней» в дозировке по 500 мг 4 раза в день в течении 6 месяцев, как в монотерапии, так и в составе комбинированного патогенетического лечения

5. С целью профилактики послеоперационных осложнений и улучшения репаративных процессов после операций на молочной железе следует применять гидроксиэтилдиметилдегидропиримидин в дозе 1 г. перед приемом пищи однократно и в послеоперационном периоде с 1 до 7 суток включительно по 0,5 г. 3 раза в сутки за 2 часа до операции и в раннем послеоперационном периоде

6. С целью оптимизации диагностики ДЗМЖ, оценки факторов риска развития злокачественной патологии и первичной профилактики РМЖ следует использовать персонализированный алгоритм маршрутизации пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахман Т. Р. Малигнизация фиброаденомы молочной железы // Сборник статей XIV Международного научно-исследовательского конкурса в 4 ч.: "Лучшая студенческая статья 2018". – Пенза: Наука и Просвещение. – 2018. – С.230-233. УДК: 618.19-006.
2. Абельская И.С., Поддубный А.А., Семичковский Л.А., Василевский А.В. Дифференциальная диагностика очаговых образований молочных желез с использованием эластографии сдвиговой волны. Научные новости, медицинские исследования. – 2016. – №8. – С.44-47.
3. Адамян Л. В. Клинические рекомендации: доброкачественная дисплазия молочной железы / Адамян Л. В., Ашрафян Л. А., Семиглазов В. Ф., Рожкова Н. И., Родионов В. В. и с. – 2019. 71 с.
4. Адамян Л. В., Родионов В. В., Шешко Е. Л., Долгушин Н. В. Доброкачественная дисплазия молочной железы с позиции BI-RADS: современный взгляд на проблему // Журнал: Проблемы репродукции. – 2023. – Т.29, №5. – С. 119-124. DOI: 10.17116/repro202329051119
5. Азизода З.А, Курбонов К.М, Ризоев В.С. Малоинвазивные оперативные вмешательства при эхинококкозе печени. Вестник Авиценны. – 2019. – Т.21, №1. – С. 116-120. <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-116-120>.
6. Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Комплексная лучевая диагностика раннего рака молочной железы (обзор литературы). Современная Онкология. – 2019. – Т.21, №3. – С.10-16 DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190469
7. Алиева Г. С., Корженкова Г. П., Колядина И. В. Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. – Т. 16, № 4. – С.21-34. DOI:10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-34
8. Арабачан М. И., Соловьев В. И., Борсуков А. В. Эволюция методов лечения кистозной формы мастопатии // Вестник Смоленской государственной

медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С.151-156. УДК618.19-006.2

9. Арабачан М. И., Соловьев В. И., Борсуков А. В. Клиническое значение ультразвуковой диагностики в алгоритме малоинвазивного лечения кист молочной железы // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2019. – № 2. – С.44-46.

10. Арабачан М. И., Соловьев В. И., Борсуков А. В., Тимашков И. А. Анализ эффективности методов малоинвазивного лечения кист молочной железы под УЗ-навигацией // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – Т.1, № 3. – С.71-74. УДК 618.19-006.2

11. Арапова О. С. Значение маммографической плотности молочной железы в диагностике и лечении онкопатологии / О. С. Арапова, Н. М. Федоров, В. Н. Ощепков // Академический журнал Западной Сибири. – 2020. – Т. 16, № 5(88). – С.12-16.

12. Атлас онкологических операций / Под ред. Петерсона Б. Е., Чиссова В. И., Пачеса А. И. // М.: Издательство «Медицина». – 1987. С.137-180.

13. Баландина И. А., Некрасова Л. В. и с. Параметры таламусов у мужчин и женщин мезоцефалов в период от зрелого до старческого возраста. Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т.17, №1. – С.14-18.

14. Баховадинова Ш. Б., Коваленко Н. А., Ионцев В. И. Малоинвазивная хирургическая тактика в лечении сложных кист молочной железы // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 3(61). – С. 65-66.

15. Безнощенко Г. Б., Кравченко Е. Н., Кропмаер К. П., Макаркин Л. Г., Гуртавлева К. С. Современные патогенетические аспекты доброкачественных дисплазий молочных желез // Журнал: Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – №1 (72). – С. 93-96.

16. Белоконев В. И., Пономарева Ю. В., Пушкин С. Ю. и с. Возможные предикторы и морфологические аспекты развития серомы после пластики грыжи передней брюшной стенки // Новости хирургии. – 2014. – Т.22, №6. – 665-670.

17. Беришвили А. И., Гремян Т. А., Зайцева О. В., Пухов А. А. Масталгия: современные тенденции и рекомендации // Опухоли женской репродуктивной

системы. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 82-88. DOI:10.17650/1994-4098-2024-20-1-82-88. EDN MGQVZW.

18. Беспалов В. Г. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы / Беспалов В. Г., Травина М. Л. Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т.11, №4. – С. 58-70.

19. Беспалов В. Г., Бараш Н. Ю., Иванова О. А., Крживицкий П. И., Семиглазов В. Ф., Александров В. А., Орехов А. Н., Собенин И. А. Способ лечения мастопатии. Патент № RU 2226400 С1. Опубликовано: 04.10.2004 г.

20. Беспалов В. Г., Ковалевская Е. И. Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения // Гинекология. – 2019. –Т. 21, № 1. – С. 52-58.

21. Бесчастнов В. В., Измайлов С. Г. и с. Антиоксидантная активность пиримидиновых производных при местном лечении гнойных ран мягких тканей (в эксперименте). Бесчастнов В. В., Измайлов С. Г., Ботяков А. А., Жаринов А. Ю., Пантелеев Д. А., Мельникова Н. Б. Современные технологии в медицине. – 2011. – № 3. – С. 21-26. УДК: 615.014.42:616.74-002.3-08.

22. Борота А. В., Борота А. А., Алиев Р. Н., Альямани Н. Д. Корректирующие операции при доброкачественной дисплазии молочной железы (обзор литературы) // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 40-44.

23. Борота А. В., Борота А. А., Алиев Р. Н., Матчанов Д. Г. Корректирующая хирургия единого доступа при доброкачественных дисплазиях молочной железы // Альманах. Института хирургии им. А.В. Вишневского № 1. – 2022. – С. 118-119. ISSN 2075-6895.

24. Бурдина И. И., Рожкова Н. И., Запирова С. Б., Каприн А. Д., Мазо М. Л., Микушин С. Ю., Прокопенко С. П., Якобс О. Э. Возможности и проблемы цифрового мира мультимодальной интервенционной радиологии молочной железы (обзор) // Медицинский алфавит. – 2022. – № 31. – С. 15-22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-15-22>.

25. Бусько Е. А., Семиглазов В. В., Мищенко А. В. и соавт. Эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с применением компрессионной эластографии в ранней диагностике образований молочной железы // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 4(10). – С. 6-13. DOI:10.22328/2079-5343-2019-10-4-6-13.

26. Ватанха Сузан Сабир Кызы. Магнитно-резонансная томография в диагностике непальпируемого рака молочной железы / Сузан Сабир Кызы Ватанха, Сади Акиф Оглы Сарыев // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 34-37.

27. Высоцкая И. В. Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез / И.В. Высоцкая, В. П. Летягин, В. Г. Черенков и с // М. – 2015. – С.21.

28. Гавриленко С. П., Обухова Д. Д., Джеппарова С. Р. Рак молочной железы или самая распространенная опухоль. Диагностика. Современный подход к лечению // Colloquim-Juudnal № 15 (102). – 2021. – С. 35-39.

29. Горбунов С.М., Заиконникова И. В., Абдрахманова Н. Г. Влияние пиримидиновых стимуляторов регенерации на показатели фагоцитоза при термических ожогах в эксперименте // В: Ургентная хирургия острых заболеваний органов брюшной полости. Казань. – 1978.

30. Гуменюк О. И. Фиброаденома молочных желез у девочек-подростков (клинические наблюдения) // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № S1. – С. 30. DOI:10.17709/2409-2231- 2018-5-S1.

31. Гусейнов А. З. Современная диагностика заболеваний молочных желез / А. З. Гусейнов // Клиническая медицина и фармакология. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 6-15. DOI: 10.12737/2409-3750-2020-6-1-6-15.

32. Данзанова Т. Ю., Синюкова Г. Т., Лепэдату П. И., Гудилина Е. А., Ковалева Е. В., Колядина И. В. Современный взгляд на вопросы дифференциальной ультразвуковой диагностики гиперэхогенных

доброкачественных образований молочных желез // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 40-47. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-40-47.

33. Джуганова В. О., Новомлинский В. В., Соколов А. П., Лынов П. А., Соколова М. Г., Остроушко А. П., Куцурадис А. Ф., Чугунова А. В., Лаптиёва А. Ю. Удаление фиброаденомы молочной железы и аугментационная маммопластика. Анализ возможности симультанного и отсроченного выполнения данных операций // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. – Т. 14, № 2(51). – С. 140-146. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-140-146.

34. Джуламанова А. Б., Астафьев Б. В., Баймешов Ж. С., Нафиков А. В. К вопросу о влиянии заболеваний женских половых органов на развитие мастопатии у женщин // Альманах молодой науки. – 2020. – № 2 (37). – С. 5-6.

35. Доброквашин С. В., Измайлов А. Г., Шакирова Д. Х. и с. Применение препарата Ксимедон в хирургической практике. Практические рекомендации // Казань. – 2017. – 47 с.

36. Довжикова И. В., Андриевская И. А. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы) // Журнал: Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. № 72. – С. 120-127.

37. Евстропов В. М., Гольдшмидт П. Р., Гончарова Ю. А., Снежко О. А. Иммунологический надзор при гормонально зависимых гинекологических заболеваниях и возможные пути его коррекции // Modern Science. – 2020. – № 10-2. – С. 268-272.

38. Емельянова О. О., Зикиряходжаев А. Д., Волченко Н. Н., Ефанов В. В. Рак Педжета молочной железы: современный взгляд на проблему // Исследования и практика в медицине. – 2023. – Т. 10, № 2. – С. 94-103. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-9>, EDN: YACHEY.

39. Измайлов А. Г. Производные пиримидинового ряда в хирургической практике // Современная медицина. – 2018. – № 2(10). – С. 177-182.

40. Измайлов С. Г., Леонтьев А. Е., Бесчастнов В. В. и с. Технические

аспекты активного хирургического лечения проблемных ран мягких тканей: Монография // Нижний Новгород. – 2020. – 212 с.

41. Измайлов С. Г., Лукоянычев Е. Е., Леонтьев А. Е., Бодров А. А., Ротков А. И., Колошеин Н. А. Профилактическое применение ксимедона в абдоминальной хирургии // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. – Т14, №2. –152-160. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-152-160.

42. Измайлов С. Г., Лукоянычев Е. Е., Спиридонов В. И., Панюшкин А. В., Морозова А. И., Багрянцев М. В., Емельянов В. А. Инструментально-фармакологическая комбинация в предупреждении раневой инфекции в неотложной абдоминальной хирургии (обзор)» // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – №1. – С. 31-35. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16417

43. Каганов О. И., Бондаренко М. М., Титов И. В., Ткачев М. В., Борисов А. П. Оценка результатов применения вакуумной аспирационной биопсии на аппарате Encorenspire при лечении больных с доброкачественными опухолями молочных желез // Наука и инновации в медицине. – 2023. –Т8, №2. – С. 126-131. DOI:10.35693/2500-1388-2023-8-2-126-131.

44. Калицова М. В., Гагулаева К. В., Батыров К. А., Тогоева Е. И. Значение косметического шва при выполнении операции по удалению фиброаденомы молочной железы // Сборник статей Международной научно-практической конференции: "Актуальные вопросы современной науки и технологий". – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука». – 2021. – С. 271-277.

45. Камалова М. А. Диагностика мастопатии у женщин репродуктивного возраста / М. А. Камалова, Е. Р. Якупова, А. М. Зиганшин // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2020. – № 2. –С. 39-42.

46. Каприн А. Д. Доброкачественные заболевания молочной железы / Под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой // Издательство: «ГЭОТАР-Медиа». – 2019. – 272 с.

47. Каприн А. Д, Рожкова Н. И. Доброкачественные заболевания молочной

железы // Библиотека врача специалиста. М. – 2018. – С. 20-25.

48. Каприн Д. А., Рожкова Н. И. Маммология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой // Издательство: «ГЭОТАР-Медиа». – 2021. – 384 с. DOI:10.33029/9704-6128-0-МММ-2021-1-384. ISBN 978-5-9704-6128-0.

49. Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Медицинская логистика выявления рака молочной железы. Н.И. Рожкова., А.Д. Каприн, М.Л. Мазо и др.; под редакцией Н.И. Рожковой., А.Д. Каприна // Издательство: «ГЭОТАР-Медиа». – 2024. – 352 с. DOI:10.33029/9704-7805-9-MLR-2024-1-352.

50. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой // М.– 2022. ISBN 978-5-85502-280-3.

51. Каприн А. Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой // Москва. – 2022. ISBN 978-5-85502- 280-3.

52. Каприн А. Д., Старинский А. О., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А.О. Шахзадовой // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2022. – 239 с.

53. Кедрин М. Ю. Способы усовершенствования лечения повреждений двенадцатиперстной кишки // Автореферат дис. кандидата медицинских наук: 14.00.27. Казань. – 1999. – С. 20.

54. Киселев В. И., Муйжнек Е. Л., Рожкова Н. И. Между мастопатией и раком молочной железы. Факторы риска и патогенетическое лечение // Издательство: «ГЭОТАР-Медиа». – 2024. – 336 с. ISBN: 978-5-9704-8365-7.

55. Коган И. Ю., Мусина Е. В. Мастопатия в гинекологической практике: руководство для врачей. – 2021. – 304 с. DOI: 10.33029/9704-6225-6MAS-2021-1-

304. ISBN 978-5-9704-6225-6

56. Когония Л. М., Нелюбина А. С., Маркарова Е. В., Тунцова Е. Е. Представления о болезни у пациенток со злокачественными и доброкачественными новообразованиями молочных желез // Клинический разбор в общей медицине. – 2020. – № 3. – С. 49-52. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00024

57. Когония Л. М., Новиков Г. А., Орлова Р. В., Сидоров А. В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2020. –Т.10(3s2-2). – С. 148-167. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-49.

58. Колошеин Н. А., Измайлов С. Г. и соавт. Профилактическое применение ксимедона в абдоминальной хирургии // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. –Т. 14, № 2. – С. 152–160. DOI:10.18499/2070-478X-2021-14-2-152-160.

59. Колядина И. В. По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику // Современная онкология. – 2023. –Т.25, №1. –С. 35-45. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202053.

60. Колядина И. В., Бутримова А. С., Поддубная И. В. и др. Биологические особенности протоковой карциномы *in situ*: клиническая роль и основа для индивидуализации лечения // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, №2. –С. 263–268. DOI:10.26442/18151434.2021.2.200964.

61. Колядина И.В., Поддубная И.В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. Т16, №3. – С. 46-55.

62. Кравченко Е. Н., Набока М. В., Соснин М. И., Цыганкова М. В. Лечение циклической мастодинии на фоне доброкачественных заболеваний молочной железы // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 3. – С. 124-131. EDN XFYP LX.

63. Кузнецова И. В. Терапия и профилактика нарушений здоровья у

женщин старше 40 лет / Под ред. И. В. Кузнецовой // М. – 2017. С. 54-55.

64. Куклин И. А. Способ оперативного лечения доброкачественных образований молочной желез. Патент на изобретение № RU 2381725 от 20.02.2010 г. ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН.

65. Кулагина Н. В. Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом // Медицинский совет. – 2019. № 6. – С. 136-140. DOI:10.21518/2079-701X-2019-6-136-140.

66. Леваков С. А., Кавиладзе М. Г., Гелашвили А. З. Эффективность применения препарата Индинол Форто у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез // Фармакология и фармакотерапия. – 2022. – № 1. – С. 90–99. DOI:10.46393/27132129_2022_1_90

67. Леваков С. А., Кавмладзе М. Г., Шешукова Н. А., Гелашвили А. З. Негормональное лечение пациенток с доброкачественными дисплазиями молочных желез // Зарождение жизни. – 2022. – № 1. – С. 24-27. DOI:10.46393/27826384_2022_1_24.

68. Левчук А. Л., Староконь П. М., Ходырев С. А., Шабаев Р. М. Применение Ксимедона в фармакотерапии сопровождения после реконструктивной хирургии молочных желез для профилактики послеоперационных сером. / А.Л. Левчук, П.М. Староконь, С.А. Ходырев, Р.М. Шабаев. // Журнал «Госпитальная медицина: наука и практика». – 2022. – Т. 5, № 5. – С. 21-30. DOI: 10.34852/GM3CVKG.2022.12.57.004

69. Левчук А. Л., Староконь П. М., Ходырев С. А., Шабаев Р. М., Ручкин А. Г. Комплексный подход в лечении доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин-военнослужащих // Сборник трудов Общероссийской межведомственной научно-практической конференции, г. Балашиха. – 2022. – С. 132-134.

70. Левчук А. Л., Староконь П. М., Ходырев С. А., Шабаев Р. М., Шихметов А. Н. Миниинвазивные способы лечения больных доброкачественной дисплазией

молочных желез в многопрофильном стационаре / А. Л. Левчук, С. А. Ходырев, П. М. Староконь, Р. М. Шабаев, А. Н. Шихметов // Вестник Национального Медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 46-52.

71. Левчук А. Л., Ходырев С. А., Ведров О. В., Зубрицкий В. Ф. О возможности реконструктивного этапа в ходе выполнения кожесберегающей радикальной мастэктомии у пациенток с раком молочной железы / А. Л. Левчук, С. А. Ходырев, О. В. Ведров, В. Ф. Зубрицкий. Медицинский вестник МВД. – 2021. – №5 (114). – С. 41-47.

72. Левчук А. Л., Ходырев С. А., Староконь П. М., Шабаев Р. М. Качество жизни пациенток после реконструктивно-восстановительных операций на молочной железе // В книге: Медико-физиологические проблемы экологии человека. Материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием. – 2021. – С. 208-212.

73. Левчук А. Л., Ходырев С. А., Шабаев Р. М., Староконь П. М. Качество жизни пациенток после реконструктивных операций на молочной железе // Вестник Национального Медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 58-64. DOI:10.25881/20728255_2022_17_1_58.

74. Левчук А. Л., Ходырев С. А., Шабаев Р. М., Староконь П. М. Профилактика послеоперационных осложнений в реконструктивной хирургии молочных желез с использованием гидроксипроксиэтилдиметилдигидропиримидина (Ксимедонга) // «Здоровье в 21 веке – ответственность каждого». 25-26 мая 2023 года. Материалы 58 межрегиональной научно-практической медицинской конференции. Ульяновск. – 2023. – С. 617-620.

75. Литвинова С. П., Жестовская С. И., Лебедева Е. В. и др. Поиск новых решений ультразвуковой диагностики рака молочной железы // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 4(124). – С. 20-28. DOI:10.20333/2500136-2020-4-20-28.

76. Лукоянычев Е. Е., Измайлов С. Г., Евсюков Д. А. и с. Фармакологическая регуляция реакции воспаления при имплантации сетчатого

протеза в лечении пациентов с наружными грыжами живота (экспериментально-клиническое исследование) // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 122-131.

77. Максимов И. Б., Староконь П. М., Шабает Р. М. и с. Малоинвазивные технологии хирургического лечения предопухолевого заболевания — Фиброзно-кистозной мастопатии. Отдаленные результаты / И. Б. Максимов, П. М. Староконь, Р. М. Шабает, Н. И. Галик // Злокачественные опухоли. – 2019. –Т. 9, № 3 S1. – С. 107-108.

78. Мальцева Л.И. Роль витамина D в снижении плотности молочных желез у женщин с диффузной формой мастопатии / Л. И. Мальцева, Ю. В. Гарифуллова, М. Г. Калинкина // Журнал: Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 111-117.

79. Мальцева Л.И., Гарифуллова Ю. В. Возможности ультразвукового исследования молочных желез в оценке эффективности лечения диффузной формы мастопатии витамином D //Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 74-79. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-74-79

80. Мануйлова О. О. Алгоритм обследования и ведения пациенток с фиброаденомами молочных желез / О. О. Мануйлова, И. А. Солнцева // Радиология - практика. – 2021. – № 3(87). – С.31-40. DOI:10.52560/2713-0118-2021-3-31-40.

81. Мерабишвили В. М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учёта, детальная локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование на уровне федерального округа) // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 3. – С. 286-293.

82. Мяснянкин М. Ю. Опыт лечения патологии молочной железы в амбулаторно-поликлинической практике / М. Ю. Мяснянкин, В. В. Анисимов // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2020. – № 1-2. – С. 95-102. DOI:10.21518/1995-1477-2020-1-2-95-102.

83. Нарушения менструального цикла. От правильного диагноза к

грамотному лечению // Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – Т. 5, № 3. – С. 6-17. DOI:10.47407/kr2023.5.3.00369.

84. Овсянникова Т. В. Программа обследования и лечения пациенток с заболеваниями молочных желёз в практике акушера – гинеколога / Т.В. Овсянникова // Журнал: Гинекология. – 2017. – С. 37-41.

85. Одинцов В. А., Дзидзава И. И., Баховадинова Ш. Б., Казаков А. Д., Ионцев В. И. Современные представления о факторах риска Фиброзно-кистозной болезни молочной железы // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. УДК: 616-021.1:618.19

86. Ордиянц И. М. Пути преодоления привычного не вынашивания. Саногенез эндометрия профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень / И. М. Ордиянц, Е. А. Коган; под ред. В. Е. Радзинского // М.: Редакция журнала StatusPraesens. – 2019. – С. 20.

87. Петров Ю. А., Палиева Н. В., Аллазяров Д. З. Синдром гиперпролактинемии у женщин: патогенез развития репродуктивных нарушений и особенности течения беременности // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. – 184 с. УДК: 616.433-055.2. DOI: 10.17513/sp№.31212

88. Портной С. М. Основные риски развития рака молочной железы и предложения по его профилактике // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 3, № 14. –С. 25-39.

89. Протасова А. Э. Динамика клинических симптомов фиброзно-кистозной мастопатии на фоне монотерапии препаратом трансдермального микронизированного прогестерона: результаты многоцентрового открытого проспективного когортного исследования БРЕСТ-2 / А. Э. Протасова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 8. – С. 159-168. DOI:10.18565/aig.2020.8.159-168.

90. Пушкарев А. В., Галеев М. Г., Пушкарев В. А., и др. Доброкачественные опухоли молочной железы и факторы риска их развития // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т.21, №5. – С. 128-137.

DOI:10.52420/2071-5943-2022-21-5-128-137.

91. Радзинский В. Е. Акушерство. Руководство к практическим занятиям / В.Е. Радзинский // Издательство: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – С. 728. ISBN: 9785970432501.

92. Радзинский В. Е., Фукс А. М. и др. Акушерство // Издательство: «ГЭОТАР-Медиа». – 2016. – С. 1040.

93. Родионов В. В. Доброкачественные заболевания молочных желез / В. В. Родионов, А. А. Сметник // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – №1(19). – С. 90-100.

94. Родионов В. В., Гайлиш Ю. П., Сметник А. А. Доброкачественные заболевания молочных желез / Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского // Издательство: «ГЭОТАР-Медиа». – 2016. – С. 989-1009.

95. Родионов В. В., Сенча А. Н., Бикеев Ю. В. и соавт. Ультразвуковое исследование с контрастированием в дифференциальной диагностике узловых образований молочной железы // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 11. – С. 167-174.

96. Рожкова Н. И. Клинические рекомендации: Доброкачественная дисплазия молочной железы. / Н. И. Рожкова, В. В. Родионов и соавт. – 2019. – С. 89-98.

97. Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Запирова С. Б. и соавт. Диффузные доброкачественные заболевания молочной железы // М.: Специальное издательство мед. Книг. – 2015. – С. 110-124.

98. Рожкова Н. И., Каприн А. Д. Медицинская логистика выявления рака молочной железы / Н. И. Рожкова., А. Д. Каприн, М. Л. Мазо и др.; под редакцией Н. И. Рожковой., А. Д. Каприна // Москва: ГЭОТАР-Медиа – 2024. – 352 с. – DOI:10.33029/9704-7805-9-MLR-2024-1-352

99. Рожкова Н. И., Сотников А. А., Сотникова Л. С., Овсянников Т. В.

Молочная железа. Не оставлять без внимания. Доброкачественная дисплазия молочной железы: современные представления. Под редакцией: В. Е. Радзинского // М.: Редакция журнала StatusPraesens. – 2019. – С. 16. УДК 618.1, ББК 57.1, Р63.

100. Рябчиков Д. А., Воротников И. К., Дудина И. А., Казаков А. М., Денчик Д. А. Актуальные вопросы онкопластической органосохраняющей хирургии рака молочной железы // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 5. – С. 36-46. DOI:10.24884/0042-4625-2019-178-5-36-46.

101. Сенча А. Н. Ультразвуковое исследование молочных желез. Шаг за шагом. От простого к сложному / А. Н. Сенча // М: МЕДпресс-информ. – 2018. – С. 184.: и л. ISBN 978-5-00030-605-5.

102. Силаева Е. А. Доброкачественная дисплазия молочных желез: практическое руководство для врачей / Е. А. Силаева, А. А. Шмидт, Д. И. Гайворонских и др // Санкт-Петербург: СпецЛит. – 2018. – С.78.

103. Скурихин С. С., Болотин И. А., Чагунава О. Л., и др. Перспективы применения вакуумно-аспирационной биопсии для диагностики злокачественных новообразований молочных желез у пациенток в 3 и 4а категориях по шкале BIRADS // Исследования и практика в медицине. – 2022. – № 9(2). – С.107-112. DOI:10.17709/2410-1893-2022-9-2-9.

104. Сметник А. А., Родионов В. В., Кометова В. В. и др. Молочная железа и половые гормоны // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 12. – С. 58-66. DOI:10.18565/aig.2021.12.58-66.

105. 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. – С. 106-112.

106. Староконь П. М. Преимущества и недостатки малоинвазивных способов хирургического лечения фиброзно-кистозной мастопатии в амбулаторно-поликлинических условиях / П. М. Староконь, Р. М. Шабаев // Публикации шестого съезда амбулаторных хирургов Российской Федерации. 28–29 ноября 2019 г. Санкт-Петербург. – 2019. – С. 133-135.

107. Староконь П. М. Хирургическое лечение фиброзно-кистозной мастопатии: современные тенденции / П. М. Староконь, Р. М. Шабаев // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2019. – № 4(40). – С.157-169.

108. Староконь П. М., Есипов А. В., Левчук А. Л., Шабаев Р. М., Галик Н. И., Ходырев С. А. Доброкачественные дисплазии молочных желез: диагностика, профилактика, лечение // Учебное пособие. – М.: Издательство «Перо». – 2023. – 80 с.

109. Староконь П. М., Долгих Н. И. и с. Организационные и клинические аспекты лечения мастопатии у женщин-военнослужащих учебное пособие / Староконь П. М., Шабаев Р. М., Долгих Р. Н., Галик Н. И. ; под редакцией профессора Максимова И. Б. ; Филиал Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ, ФГБУ "3 ЦВКГ им. А. А. Вишневского" МО РФ, Кафедра хирургии неотложных состояний и онкологии // Москва : Красногорская тип. – 2019. – С. 40.: ил., табл., цв. ил.: 21 см.; ISBN 978-5-906731-64-7.

110. Староконь П. М., Левчук А. Л., Хушвахтова Э. Х., Ниязова С. Д., Курбанова М. Х., Холова С. Х. Результаты оценки цитоморфологической картины у женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желёз и доброкачественными новообразованиями яичников // Симург. – 2023. – № 19. – С.39-44.

111. Староконь П. М., Левчук А. Л., Шабаев Р. М., Ходырев С. А. Современные тренды хирургического лечения фиброзно-кистозной болезни / А. Л. Левчук, П. М. Староконь, Р. М. Шабаев, С. А. Ходырев // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2022. – № 1. – С. 31-32.

112. Староконь П. М. Шабаев Р. М. Преимущества и недостатки малоинвазивных способов хирургического лечения фиброзно-кистозной мастопатии в амбулаторно-поликлинических условиях / П. М. Староконь, Р. М. Шабаев // Публикации шестого съезда амбулаторных хирургов Российской Федерации. 28–29 ноября 2019 г. Санкт-Петербург. – 2019. – С. 133-135.

113. Староконь П. М., Шабаев Р. М. Результаты хирургического лечения

фиброзно-кистозной мастопатии // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – С. 11

114. Староконь П. М., Шабаев Р. М. Результаты хирургического лечения фиброзно- кистозной мастопатии // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №4. –С. 35-36. DOI:10.17513/sp№ .29006.

115. Староконь П. М., Шабаев Р. М., Ходырев С. А. Доброкачественная дисплазия молочной железы: современные аспекты диагностики, лечения и профилактики // П. М. Староконь, Р. М. Шабаев. С. А. Ходырев // Издательство: ГЕОТАР-Медиа. – 2023. – 160 с. DOI:10.22029/9704-7861-5-GEN-2023-1-160. ISBN 978-5-9704-7861-5.

116. Староконь П. М., Шабаев Р. М., Ходырев С. А., Колядина И. В., Левчук А. Л., Самойленко В. М. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат выбора для профилактики парапротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желез // Современная Онкология. – 2023. – Т.25, №2. – С. 214–220. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202305

117. Ташматова Ю. Д. Раннее выявление рака груди с помощью маммографии, Ультразвукового Исследования, Онкомаркера, Дуктографии / Ю. Д. Ташматова // Re-Health Journal. – 2021. – № 2(10) . – С. 79-83.

118. Терентьева О. И. Мастит: диагностика и лечение: учебное пособие / О. И. Терентьева, Т. В. Румянцева // Нижний Новгород: НижГМА. – 2017. – 40 с.

119. Топчубаева Т. М., Тухватшин Р. Р., Ашфак Хоссейн, Мохаммад Сайнул Хоссейн, Парведж Мушараф, Кудаярова А. С. Причины и механизмы развития мастопатии (обзор литературы) // Бюллетень науки и практики. – 2024. – Т.10, №1. – С. 154-161. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/98/21>.

120. Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жигулев А. Н., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. – 2023. – Т.13(3s2). – С. 157-200.

121. Шабаев Р. М. «Способ склерозирования кистозных образований

молочных желез 1 % раствором Натрия тетрадецилсульфата». Рационализаторское предложение от 29.05.2017 г., № 632. ФГКУ ГКВГ.

122. Шабаев Р.М. Заявка на изобретение № 2020143413/14(081019) от 25.12.2022 г: Способ малоинвазивного хирургического лечения кисты молочной железы» в ФИПС РФ.

123. Шабаев Р. М. Современные возможности хирургического лечения доброкачественных новообразований молочных желез при наличии птоза: сравнительный анализ и отдаленные результаты. / Р. М. Шабаев, И. В. Колядина, Д. А. Благовестнов, П. М. Староконь. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2025. Т.21, №1.

124. Шабаев Р. М. Малоинвазивные технологии при лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез - перспективы применения / Р. Н. Долгих, Р. М. Шабаев, П. М. Староконь, Н. И. Галик // Тезисы общероссийского хирургического форума-2018 с международным участием. Москва. – 2018. – С. 248-250.

125. Шабаев Р. М. Малоинвазивные технологии в лечении фиброзно-кистозных мастопатий у женщин / Р. М. Шабаев, П. М. Староконь // «II-го Съезда хирургов Уральского федерального округа России» 7–8 декабря 2017 г., Екатеринбург. 2017. – С. 9-11.

126. Шабаев Р. М. Результаты оценки качества жизни пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией молочных желез в отдаленном послеоперационном периоде / Р. М. Шабаев, П. М. Староконь, С. А. Ходырев, В. И. Лисянский и с // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 56-62.

127. Шабаев Р. М., Колядина И. В., Благовестнов Д. А., Староконь П. М. Факторы риска развития рака молочной железы на фоне длительного течения доброкачественных заболеваний молочной железы: 10-летнее наблюдательное исследование // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2024. – Т.20, №1. – С. 31-38. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-31-38>

128. Шабаев Р. М., Колядина И. В., Благовестнов Д. А., Староконь П. М. Новый способ удаления множественных новообразований молочной железы через единый доступ: сравнительный анализ и отдаленные результаты. / Р. М. Шабаев, И. В. Колядина, Д. А. Благовестнов, П. М. Староконь // Журнал «Злокачественные опухоли». – 2024. – Т 14, №3S1. – С. 110-111.

129. Шабаев Р. М., Колядина И. В., Благовестнов Д. А., Староконь П. М. Оценка клинической и рентгенологической эффективности нового консервативного метода лечения фиброзно-кистозной болезни. Опухоли женской репродуктивной системы. – 2023. – Т. 19, № 4. – С. 36-42. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-36-42>

130. Шабаев Р. М., Ручкин А. Г., Богданов С. Н. и др. Способ оптимизации регенерационных процессов в послеоперационной ране после секторальной резекции молочной железы / Р. М. Шабаев, С. А. Ходырев, А. Г. Ручкин, С. Н. Богданов, П. М. Староконь // Патент на изобретение RU 2792555 С1. Выдан 22.03.2023 г. Заявка № 2022123174 от 29.08.2022 г. Опубликовано: 22.03.2023 г. Бюл. №9

131. Шабаев Р. М., Староконь П. М. Способ хирургического лечения кист молочной железы // Патент на изобретение RU 2669048 С1. Заявка № 2017136931 от 19.10.2017 г. Опубликовано: 05.10.2018 Бюл. № 28

132. Шабаев Р. М., Староконь П. М., Левчук А. Л., Ходырев С. А. и др. Способ хирургической коррекции птоза молочной железы. Патент на изобретение RU 2780368 С1. Выдан 21.09.2022 г. Бюл. № 27

133. Шабаев Р. М., Староконь П. М., Попок В. Д., Галик Н. И., Самойленко В. М. Лазерные технологии при хирургическом лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // В сборнике: Вишневские чтения 2023. Материалы научно-практической конференции. Вишневские чтения 2023. – 2023. – С. 34-36.

134. Шабаев Р. М., Староконь П. М., Ходырев С. А., Лисянский В. И. Малоинвазивные технологии хирургического лечения кист молочной железы: возможности и перспективы / Р. М. Шабаев, П. М. Староконь, С. А. Ходырев, В. И.

Лисянский // Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы современной медицины», 6–7 октября 2021 г. Ульяновск. –2021. – С. 29-33.

135. Шабаев Р. М., Староконь П. М., Шабаева Д.М. Способ лечения мастопатии. Патент на изобретение № RU 2819077С1. Выдан 13.05.2024 г. Опубликовано: 13.05.2024 г. Бюл. № 14.

136. Шабаев Р. М., Ходырев С. А. Реконструктивные операции в лечении новообразований молочной железы / А. Л. Левчук, П. М. Староконь, Р. М. Шабаев, С. А. Ходырев // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2022. – № 1. –С. 126-127.

137. Шабаев Р. М., Ходырев С. А., Богданов С.Н. и соавт. Способ удаления множественных доброкачественных новообразований молочной железы через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом / Р. М. Шабаев, С. А. Ходырев, С. Н. Богданов, В. М. Самойленко, А. Л. Левчук, П. М. Староконь // Патент на изобретение RU 2815765 С1. Выдан 21.03.2024 г. Опубликовано: 21.03.2024. Бюл. № 9.

138. Шабаев Р. М., Ходырев С. А., Богданов С. Н. и соавт. Лекарственное средство для оптимизации приживления силиконового импланта после реконструктивно-восстановительной операции на молочной железе / Р. М. Шабаев, С. А. Ходырев, С. Н. Богданов, В. М. Самойленко, А. Л. Левчук, П. М. Староконь // Патент на изобретение RU 2788259 С1. Выдан 17.01.2023 г. Опубликовано: 17.01.2023 г. Бюл. №2.

139. Шабаев Р. М., Ходырев С. А., Колядина И. В., Благовестнов Д. А., Староконь П. М. Использование гидроксиэтилдиметилди- гидропиримидина для улучшения регенерационных процессов в послеоперационной ране после секторальной резекции молочной железы // Современная Онкология. – 2023.– Т.25, №4. – С. 440–446. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202516

140. Шабаев Р. М., Ходырев С. А., Колядина И. В., Староконь П. М., Левчук А. Л., Самойленко В. М. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат

выбора для профилактики парапротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желез // Современная Онкология. – 2023. – Т.25, №2. – С. 214–220. DOI:10.26442/18151434.2023.2.202305

141. Фисенко Е. П. Применение шкалы BI-RADS при ультразвуковом исследовании молочной железы / Е. П. Фисенко, Н. Н. Ветшева // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». М. – 2017. – № 4. – С. 14.

142. Хакимов Г. А., Хакимова Ш. Г., Хакимова Г. Г., Махмудовна И. М. Современный взгляд на реконструктивно – пластическую хирургию у больных раком молочной железы // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2021. – № 1. – С. 61-66.

143. Хашукоева А. З., Хлынова С. А., Ильина И. Ю., Керчелаева С. Б. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 65-69. DOI:10.18565/aig.2020.5.65-69.

144. Ходырев С. А., Левчук А. Л., Шабает Р. М. Современное состояние реконструктивно-восстановительной хирургии молочных желез // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 122-127.

145. Ходырев С. А., Левчук А. Л., Шабает Р. М. Качество жизни пациенток после реконструктивных операций на молочной железе. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17, №1. – С. 58-63. DOI:10.25881/20728255_2022_17_1_58

146. Ходырев С. А., Самойленко В. М., Шабает Р. М. Реконструктивно-восстановительные операции в комплексном лечении рака молочной железы (10-летний опыт). Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье. – 2021. – Т.4, №52. – С. 106-119. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.6>

147. Ходырев С. А., Шабает Р. М., Колядина И. В., Староконь П. М. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат выбора для профилактики

парапротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желез // Современная Онкология. – 2023. – Т.25, №2. – С. 214-220. DOI:10.26442/18151434.2023.2.202305.

148. Червинец Ю. В., Гармонова Н. А., Мурашова Л. А., Воеводина В. А., Фролов А. С., Стулов Н. М. Эмпирическое исследование показателей качества жизни и уровня рефлексии у женщин с доброкачественными и злокачественными образованиями молочной железы // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. 129 с. DOI <https://doi.org/10.17513/sp№.30048>

149. Черенков В.Г. Онкология: учебник для студентов медицинских вузов // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – 504 с.

150. Черная А. В., Ульянова Р. Х., Багненко С. С. и соавт. Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография - инструмент точной диагностики онкопатологии на фоне плотной ткани молочной железы // Медицинская визуализация. – 2023. – Т. 27, № 1. – С. 25-34. DOI:10.24835/1607-0763-1152.

151. Чернявский А. А., Кочуева М. В. Мастопатии: учебно-методическое пособие. 3-е издание / А. А. Чернявский, М. В. Кочуева // Нижний Новгород. – 2016. – 52 с. ISBN978-5-7032-1147-2.

152. Шумакова Т. А. Применение международной классификации BI-RADS в маммологической практике: Руководство для врачей / Т. А. Шумакова, И. А. Солнцева, О. Б. Сафронова, В. Е. Савелло, С. В. Серебрякова // Пб.: ЭЛБИ. СПб. – 2018. 208 с.

153. Acog Practice Bulletin. DiagNesis and Management of Benign Breast Disorders. –2016. – pp. 70-79.

154. Agodirin S. O., Rahman G. A. Circumareolar Incision-subdermal Tunneling Dissection for Excision of Multiple Breast Fibroadenmata. Affiliations expand. PMID: 28584515 PMCID: PMC5441220 DOI: 10.4103/1117-6806.205749.

155. Ahmad Andi L. L. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Evening Primrose Oil for Mastalgia Treatment // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – pp. 10*18(12):6295. doi: 10.3390/ijerph18126295. PMID: 34200727;

PMCID: PMC8296106.

156. Collins L.C., Aroner S.A., ConNolly J.L. et al. Breast cancer risk by extent and type of atypical hyperplasia: An up- date from the Nurses' Health Studies // *Cancer*. –2016. – V. 122(4). – pp. 515-520.

157. Das D. Serum prolactin level in patients taking olanzapine / D. Das, U. Taulukdar, S.J.S. Chisty et al // *Open J. Psychiatry Allied Sci.* – 2015. – pp. 6.1.50-58.

158. De Felice F., Marchetti C., Mussela A. et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* –2015. – pp. 22(9):2876-2880.

159. Del Ciampo L. Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women's Health. L. D. Del Ciampo, Ieda R.L. Del Ciampo Published in *Gynecologie et obstetrique* 1 June 2018. *Medicine*

160. Dupont W. D., Page D. L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease // *N Engl J Med.* – 1985. – pp. 312:146-151. DOI:10.1056/NEJM198501173120303.

161. Dyrstad S., Yan Y., Fowler A. et al. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. / S. Dyrstad, Y. Yan, A. Fowler et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2015. – pp. 149. – pp. 569-575.

162. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017. 960, 345-379. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_15

163. Eskelinen M. Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 Suppl 1: S167-74. doi: 10.3233/JAD-2010-1404.2010.

164. Fatih Levent Balci, Cihan Uras, Sheldon Feldman. Clinical Factors Affecting the Therapeutic Efficacy of Evening Primrose Oil on Mastalgia. *Ann Surg Oncol.* 2020 Nov;27(12):4844-4852. doi: 10.1245/s10434-020-08949-x.

165. Forskningsrad N. Research — based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program Final Report. / N. Forskningsrad // Oslo: Norgesforskningsrd.

–2015.

166. Giaquinto A. N., Siegel R. L. and Jemal A. Cancer Statistics // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2024. 74. – pp 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>

167. Hafiz S. P., Barnes N. L. P., Kirwan C. C. Clinical management of idiopathic mastalgia: a systematic review // J Prim Health Care. – 2018. – pp. 10(4).312-323.

168. Hung Wen Lai, Hui-Yu Lin et al. Endoscopy-assisted surgery for the management of benign breast tumors: technique, learning curve, and patient-reported outcome from preliminary 323 procedures. / World J Surg Oncol // PMID: 28077134. PMCID: PMC5225504. – 2017. DOI:10.1186/s12957-016-1080-5.

169. Hurwitz D. J., Davila A. A. Contemporary management of gynecomastia. Clin Plast Surg 2022; 49: 293–305 Tagliafico AS, Calabrese M, Brunetti N, et al. Freehand 1.5T MR-Guided Vacuum- Assisted Breast Biopsy (MR-VABB): Contribution of Radiomics to the Differentiation of Benign and Malignant Lesions // DiagNestics. – 2023. – pp. 13(6):1007. DOI:10.3390/ diagNestics13061007.

170. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie BrayGlobal cancer statistics. – 2020. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin 2021 Feb 4. DOI:10.3322/caac.21660.

171. Jahdi F. al. Effect of Evening Primrose Oil and Vitamin B6 on Pain Control of Cyclic Mastalgia Associated with Fibrocystic Breast Changes: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial // Shizar E-Med J. – 2019. 20 (5): y81243.

172. Jiang Y., Lan H., Ye Q. et al. Mammotome((R)) biopsy system for the resection of breast lesions: clinical experience in two high-volume teaching hospitals // Exp Ther Med. – 2013. – pp. 6:759-764. 20130701.

173. Karayazi O., Govindrajana N. Prolactin: A hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis. Semin Cell Dev Biol. 2021 Jun; 114:159-170. doi: 10.1016/j.semcd.2020.10.005.Epub 2020 Oct 24.

174. Kashyap D. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. Biomed Res Int. 2022 Apr 18;2022:9605439. doi:

175. Khanal, S., Singh, Y. P., & Sharma, R. Batwing Technique in Large Volume Excision of Breast Lesions: Case Report. *Journal of Institute of Medicine Nepal*, 41(2), 70–72. 2019. Retrieved from <https://nepjol.info/index.php/JIOM/article/view/26562>

176. Kizi M.S.S. Risk factors and morphological features of breast diseases fibrosis-cystosis // *European journal of innovation in Nonformal education*. — 2022. — V. 2. № 12. — pp. 82-85.

177. Klinger K., Bhimani C., Shames J., and Sevrukov A. Fibroadenoma % From Imaging Evaluation to Treatment // *J Am Osteopath. Coll Radiol*. – 2019. – pp. 8(2):17-30.

178. Klink C.D., Binnebösel M., Lucas A.H. et al. Do drainage liquid characteristics serve as predictors for seroma formation after incisional hernia repair // *Hernia*. – 2010. – pp. 14(2):175-179.

179. Kokotovic D., Burcharth J., Helgstrand F. et al. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review // *Langenbecks Arch. Surg*. – 2017. – pp. 402(7):1023-1037.

180. Li P., Huang J., Wu H. et al. Huang et al. reply. *Nat Methods*. 2021 Jul;18(7):763-767. doi: 10.1038/s41592-021-01179-3.Epub 2021 Jun 17.

181. Love S. M., Lindsey K. Dr. Susan Love's Breast Book Second Edition fully revised // Addison-Wesley Publishing Company, New York. – 1996.

182. Ma X., Zhao L.G., Sun J.W. et al. Association between breast feeding and risk of endometrial cancer: A meta-analysis of epidemiological studies // *Eur J Cancer Prev*. – 2018. - pp. 27:144-51.

183. Mao Y. J., Lim H. J., Ni M., Yan W. H., Wong D. W, Cheung J. C. Breast Tumour Classification Using Ultrasound Elastography with Machine Learning: A Systematic Scoping Review // *Cancers (Basel)*. – 2022. – pp. 12;14(2):367. DOI: 10.3390/cancers14020367.

184. Matsumura T., Tama S., Shimomura R., et al.: Preliminary Evaluation of Breast Disease Diagnosis Based on Real-Time Elasticity Imaging. *Proceedings of the*

Third International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity // Lake Windermere: Cumbria, United Kingdom, October 17-20, 2004; 23.

185. Naderi A. Prolactin — induced protein in breast cancer / A. Naderi // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – V. 846. – pp. 189 200. PMID: 25472539.

186. Ngo C., Seror J., Chabbert-Buffet N. Breast pain: recommendations. / C. Ngo., J. Seror., N. Chabbert-Buffet // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2015; 44: – pp. 938-946.

187. Nolan E., Lindeman G. J., Visvader J. E., Deciphering breast cancer: from biology to the clinic // *Cell.* – 2023. – pp. 186(8): 1708-1728.

188. Obeagu, Emmanuel Ifeanyi PhDa, Getrude Uzoma BN Scb. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. Emmanuel Ifeanyi PhDa, Obeagu, Getrude Uzoma BN Scb. *Medicine* 103(3): p e36905. – 2024. DOI:10.1097/MD.00000000000036905

189. Peek Mirjam C.L., Muneer Ahmed, Sarah E. Pinder, Michael Douek A review of ablative techniques in the treatment of breast fibroadenomas. / Mirjam C.L. Peek, Muneer Ahmed, Sarah E. Pinder, Michael Douek. // *J Ther Ultrasound.* – 2016. 4:1. PMID: 26788322.

190. Perce K., Orruma M. B., Hadad C., Bermudez Cano Y., Secco R., Cernadas A. BI-RADS Terminology for Mammography Reports % What Residents Need to Know. *Radiographics.* – 2019. – pp. 39(2): 319-320.

191. Posso Margarita, Rodrigo Alcántara, Ivonne Vázquez, et al. Mammographic features of benign breast lesions and risk of subsequent breast cancer in women attending breast cancer screening. Margarita Posso, Rodrigo Alcántara, Ivonne Vázquez, Laura Comerma, Marisa Baré, Javier Louro, M. Jesús Quintana, Marta Román, Rafael Marcos-Gragera, María Vernet-Tomas, Francina Saladie, Carmen Vidal, Xavier Bargalló, Lupe Peñalva, María Sala & Xavier Castells / *Breast.* Published: 22 June 2021. – 2022. – V. 32. – pp. 621-629. DOI:10.1007/s00330-021-08118-y

192. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Nikita Sandeep Wagle, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2023. Affiliations expand // *A Cancer J Clin.* – 2023. – pp. 73(1):17-48. DOI:10.3322/caac.21763. PMID: 36633525.

193. Román Marta, Javier Louro, Margarita Posso, et al. Breast density, benign breast disease, and risk of breast cancer over time. Marta Román, Javier Louro, Margarita Posso, Rodrigo Alcántara, Lupe Peñalva, Maria Sala, Javier del Riego, Miguel Prieto, Carmen Vidal, Mar Sánchez, Xavier Bargalló, Ignasi Tusquets & Xavier Castells. *Breast*. Published: 06 January. – 2021. – V. 31, – pp. 4839-4847. DOI:10.1007/s00330-020-07490-5.

194. Sherman Mark E., Robert A. Vierkant, Matthew Masters et al. Benign Breast Disease, NSAIDs, and Postmenopausal Breast Cancer Risk in the CPS-II Cohort. Mark E. Sherman, Robert A. Vierkant, Matthew Masters, Derek C. Radisky, Stacey J. Winham, Amy C. Degnim, Celine M. Vachon, Alpa V. Patel, Lauren R. Teras // *Cancer Prev Res (Phila)*. – 2023. – pp. 16(3):175–184. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-22-0403>

195. Sherman Mark E. MD1, Robert A. Vierkant, MS2; Stacey J. Winham, PhD2 et al. Benign Breast Disease and Breast Cancer Risk in the Percutaneous Biopsy Era // *JAMA Surg*. – 2024. – pp. 159(2):193-201. doi:10.1001/jamasurg.2023.6382.

196. Siegel R. L., Miller K. D., Wagle N. S., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. – 2023. – pp. 73(1):17-48. DOI:10.3322/caac.21763.

197. Sigrist RMS, Liau J., Kaffas A. E., Chammas M. C., Willmann J. K. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. – 2017. – pp. 7(5):1303-1329. DOI:10.7150/thn.18650.

198. Spak D. A., Plaxco J. S. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Mar;98(3):179-190. doi: 10.1016/j.diii.2017.01.001.Epub 2017 Jan 25.

199. Srivastava A., Mansel R. E., Arvind N., Prasad K., Dhar A., Chabra A. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials // *Breast*. – 2007. – pp.16: 503-512.

200. Sun Yi-Sheng, Zhao Zhao et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer / Yi-Sheng Sun, Zhao Zhao, Zhang-Nv Yang, Fang Xu, Hang-Jing Lu, Zhi-Yong Zhu, Wen Shi, Jianmin Jiang, Ping-Ping Yao // *Int J Biol Sci*. – 2017. – pp. 13(11): 1387-1397. DOI:10.7150/ijbs.21635.

201. Sung H., Ferlay J., Siegel R. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. DOI: 10.3322/caac.21660
202. Tadesse G. F., Tegaw E. M. Diagnostic performance of mammography and ultrasound in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound.* 2023 Jun;26(2):355-367. Doi: 10.1007/s40477-022-00755-3.
203. Tagliafico A. S., Calabrese M., Brunetti N., et al. Freehand 1.5T MR-Guided Vacuum- Assisted Breast Biopsy (MR-VABB): Contribution of Radiomics to the Differentiation of Benign and Malignant Lesions // *DiagNestics.* – 2023. – pp. 13(6):1007. DOI:10.3390/ diagNestics13061007.
204. Tarchi S. M., Pernia M. M., Hossain M. M., Salvatore M. Breast stiffness, a risk factor for cancer and the role of radiology for diagnosis // *J Transl Med.* – 2023. – pp. 21(1):582. DOI:10.1186/s12967-023-04457-0.
205. Witowski J., Heacock L., Reig B, Kang S. K., Lewin A., Pysarenko K., Patel S., Samreen N., Rudnicki W., Łuczyńska E., Popiela T., Moy L., Geras K. J. Improving breast cancer diagNestics with deep learning for MRI // *Sci Transl Med.* – 2022. – .14 (664): eabo4802. DOI:10.1126/scitranslmed. abo48021.
206. Yashima Y. U., Tomoyuki F. et al. Comparison of the Clinical and Pathological Characteristics of Ultrasound-Guided Biopsy for Breast Masses and Non-Mass Lesions between 16-Gauge Spring-Loaded Core Needle Biopsy and 12-Gauge Spring-Loaded Vacuum-Assisted Biopsy // *Journal of Medical Ultrasonics.* – 2023. – pp. 5(1):103-109. DOI:10.1007/s10396-022-01279-3.
207. Zhang Z., Wang W. Erratum for the Research Article: "Detection and isolation of free cancer cells from ascites and peritoneal lavages using optically induced electrokinetics (OEK)" by Y. Zhang, J. Zhao, H. Yu, P. Li, W. Liang, Z. Liu, G-B. Lee, L. Liu, W. J. Li and Z. Wang. *Sci Adv.* – 2020. – pp. 6(49): eabf1937. Doi: 10.1126/sciadv.abf1937. Print 2020 Dec.
208. Zhu H., Dogan B. E. American Joint Committee on Cancer's Staging System

for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians // Eur J Breast Health. – 2021.
– pp. 17(3):234-238. DOI: 10.4274/ejbh.galeNes.2021.2021-4-3.

Благодарность

Автор бесконечно признателен за помощь в возможности реализации в научной деятельности доктору медицинских наук, профессору, декану хирургического факультета, заведующему кафедрой неотложной и общей хирургии им. профессора А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Благовестному Дмитрию Алексеевичу, а также доктору медицинских наук, профессору кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Колядиной Ирине Владимировне.

Автор сердечно благодарит за постоянную помощь и наставничество доктора медицинских наук, профессора, преподавателя кафедры хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ Староконя Павла Михайловича.

Особую благодарность за помощь в организации исследования автор выражает ректору ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России академику РАН, профессору Сычеву Дмитрию Алексеевичу, председателю диссертационного совета, профессору Аметову Александру Сергеевичу, ученому секретарю ФГБОУ ДПО РМАНПО, профессору Чеботаревой Татьяне Александровне, ученому секретарю диссертационного совета, профессору Самсоновой Любови Николаевне, советнику ректора Академии, профессору Савченко Людмиле Михайловне.

Автор благодарит за организацию проведенной работы весь коллектив госпиталя в лице к.м.н. Прокина Евгения Генриховича, к.м.н. Селиванова Дмитрия Дмитриевича, Лисянского Владимира Игоревича.

Автор благодарит за помощь и поддержку в проведении исследования главных медицинских специалистов ведомства д.м.н., профессора Самойленко Вячеслава Михайловича, к.м.н. Богданова Сергея Николаевича.

Автор сердечно благодарит за постоянную поддержку на протяжении подготовки диссертационного исследования свою семью и друзей.