

Жирнова Арина Сергеевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ**

**14.01.17 – Хирургия
03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Оренбург – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: **Курлаев Петр Петрович** – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Шевлюк Николай Николаевич – доктор биологических наук, профессор ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты: **Демидов Сергей Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и медицинской радиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации;

Алексеева Наталия Тимофеевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2017 г., в «__» часов, на заседании диссертационного совета Д 208.066.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (460000, г. Оренбург, пр-т Парковый, 7) и на сайте (<http://www.orgma.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

О.В.Бугрова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Около 75-80% женщин страдают различными заболеваниями молочных желез (Кулаков В.И., Прилепская В.Н., 2001). Высокая распространенность опухолей данной локализации служит причиной повышенного внимания многих исследователей к этой проблеме. Количество женщин с патологическими процессами доброкачественного характера, нуждающихся в наблюдении и лечении, в 25-30 раз превышает число женщин, заболевших раком молочной железы (Семиглазов В.Ф. и соавт., 2010; Понедельникова Н.В. и соавт., 2011; Федоров Н.М. и соавт., 2011, Демидов С.М. и соавт., 2016). В 8% наблюдений образования не удается определить при пальпаторном исследовании молочных желез (Худченко Е.В., 2003) и только методы аппаратной диагностики позволяют их обнаружить. Повышению выявляемости данной нозологической формы может способствовать определение факторов риска развития доброкачественных заболеваний молочных желез (Берзин С.А. и соавт., 2014). Однако их значимость в различные возрастные периоды не определена.

Отсутствие клинических проявлений непальпируемых опухолей приводит к несвоевременному обращению к специалистам. Кроме того, если опухоль пальпаторно не определяется, возникают значительные трудности на этапах пред-, интра- и послеоперационной визуализации. Считаемая приоритетной секторальная резекция молочной железы в этих случаях иногда приводит к оставлению опухоли вне зоны оперативного действия, а также нежелательному косметическому эффекту (Ануфриева С.С., 2012). В результате требуется повторное оперативное вмешательство, упускается время, в течение которого могут происходить преобразования опухоли, возникает недоверие пациентки к хирургу. Современные методы определения предоперационной топографии непальпируемых образований требуют наличия достаточно сложных и дорогих устройств. В связи с этим проблема стереотаксической предоперационной маркировки остается весьма актуальной.

Известно, что прогноз при доброкачественных новообразованиях молочных желез определяется с одной стороны особенностями самой опухоли, а с другой – ее микроокружением или стромой. Взаимодействие между опухолевыми и стромальными клетками создает уникальную микросреду, которая имеет важное значение для роста опухоли, ее формации и возможного рецидива после ее удаления (Соляникова Д.Р., Брюхин Г.В., 2013; Алексеева Н.Т. и соавт., 2016; Ташматова Н.М. и соавт., 2016; Whiteside T.L., 2008; Yasuhiko Kitadai, 2010).

Морфологические особенности реактивных изменений околоопухолевых участков молочной железы, их связь с клиническими характеристиками и прогнозом заболеваний данной локализации требуют дополнительных исследований.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – оптимизация диагностики и хирургического лечения доброкачественных непальпируемых образований молочных желез.

Для достижения цели поставлены и решены следующие задачи:

1. Изучены факторы риска развития доброкачественных непальпируемых образований молочных желез в различные возрастные периоды.
2. Разработан способ скрининга доброкачественной патологии для отбора женщин, нуждающихся в углубленном внеочередном обследовании молочных желез.
3. Разработано и внедрено в клиническую практику оригинальное устройство для локализации и фиксации доброкачественных непальпируемых образований молочных желез.
4. Дана морфологическая и иммуногистохимическая характеристика особенностям околоопухолевых тканей молочных желез.
5. Оценена эффективность разработанных методов диагностики и лечения доброкачественных непальпируемых образований молочных желез в клинике.

Научная новизна

Определена информативность и диагностическая значимость факторов риска развития доброкачественной патологии молочных желез у женщин в различные возрастные периоды. Полученные данные легли в основу создания программы ЭВМ «Определение риска развития доброкачественной патологии молочных желез» (Свидетельство государственной регистрации № 2017610888), которая может быть использована как дополнительный способ скрининга. Определена эффективность предложенной модели.

Разработано устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез (Патент РФ № 165261) в предоперационном периоде и методика его использования, что позволило улучшить результаты хирургического лечения данной патологии.

Выявлены морфологические и иммуногистохимические особенности реактивных изменений прилежащих к непальпируемой опухоли тканей железы и установлена их связь с клинико-anamnestическими характеристиками и прогнозом возникновения патологии молочных желез. Определили, что доброкачественные новообразования молочных желез возникают на фоне пролиферативных и непролиферативных форм фиброзно-кистозной болезни. Неблагоприятными факторами прогноза заболевания являются высокий уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67, рецепторов эстрогена и прогестерона, снижение экспрессии цитокератина 7 при пролиферативной форме фиброзно-кистозной болезни в параопухолевых тканях. Высокая экспрессия гладкомышечного актина и цитокератина 7 в молочной железе на границе с опухолью соответствует благоприятному прогнозу.

Научно-практическое значение

Использование разработанной программы ЭВМ «Определение риска развития доброкачественной патологии молочных желез» позволяет выделять женщин, подлежащих срочному ультразвуковому и/или маммографическому обследованию и своевременно диагностировать клинически непроявляемое заболевание, что способствует улучшению результатов лечения.

Предложенное устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез и методика его использования в сравнении с известными технологиями позволяет выполнить точную топическую локализацию опухоли молочной железы и удалить ее через минимальный доступ, не прибегая к общему обезболиванию и повторным оперативным вмешательствам, уменьшая длительность оперативного пособия и сокращая число осложнений.

Установленные особенности реактивных изменений в тканях железы на границе с доброкачественной непальпируемой опухолью могут быть использованы в практической работе для прогнозирования возникновения рецидива заболевания и выработки оптимального плана наблюдения пациента.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предложенная модель скрининга, основанная на значениях информативности факторов риска доброкачественной патологии молочных желез, позволяет выявлять группу лиц с высоким риском возникновения заболевания данного органа.

2. Разработанное техническое устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез позволяет фиксировать и удалять непальпируемое образование под местной анестезией через минимальный доступ, уменьшая длительность операции, частоту осложнений и повторных оперативных вмешательств, улучшая косметический эффект.

3. Доброкачественные непальпируемые новообразования возникают на фоне непролиферативных и пролиферативных форм фиброзно-кистозной болезни. Высокий уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67, рецепторов эстрогена и прогестерона, снижение экспрессии цитокератина 7 при пролиферативной форме фиброзно-кистозной болезни в параопухолевых тканях являются неблагоприятными факторами прогноза заболевания. Высокая экспрессия гладкомышечного актина и цитокератина 7 в молочной железе на границе с опухолью указывает на благоприятный прогноз.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре общей хирургии и кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Разработанные программа ЭВМ «Определение риска развития доброкачественной патологии молочных желез» и устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез используются в поликлинике и первом хирургическом отделении НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Оренбург» ОАО «РЖД».

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках «Дней молодежной медицинской науки» (Оренбург, 2015); ежегодной областной молодежной научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые Оренбуржья – науке XXI века» (Оренбург, 2015); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения профессора С.П. Вилесова (Оренбург, 2015); всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 120-летней годовщине со дня рождения профессора Б.М. Соколова (Рязань, 2016); первом съезде хирургов Приволжского Федерального округа (Нижний Новгород, 2016); V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых в рамках «Дней молодежной медицинской науки», посвященной 70-летию студенческого научного общества имени Ф.М. Лазаренко Оренбургского государственного медицинского университета (Оренбург, 2016); 16-й межрегиональной мультидисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы военной и практической медицины» (Оренбург, 2016); международной научно-практической конференции «Европа – Азия. Сотрудничество без границ», посвященной 120-летию со дня рождения профессора Н.В. Фетисова (Оренбург, 2016); региональной конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Челябинск, 2016).

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 8 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций. Получены патент РФ на полезную модель «Устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез» (Патент РФ № 165261), свидетельство государственной регистрации на программу ЭВМ «Определение риска развития доброкачественной патологии молочных желез» (Свидетельство государственной регистрации № 2017610888).

Структура и объём диссертации

Текст диссертации изложен на 169 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 137 отечественных и 137 иностранных источников и приложение. Иллюстрации представлены 50 рисунками и 15 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клинический раздел работы выполнен на кафедре общей хирургии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий – профессор В.К. Есипов), на базе Негосударственного учреждения здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на станции Оренбург» ОАО «РЖД» (главный врач С.В. Полняков).

Гистологический раздел исследования выполнен на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий – з.д.н. РФ профессор А.А. Стадников).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ОрГМУ» МЗ РФ.

Характеристика пациентов, прошедших скрининговое анкетирование для оценки информативности факторов риска развития доброкачественных заболеваний молочных желез и разработки прогностической модели

На первом этапе исследования, на основании современных литературных данных была составлена анкета, включающая факторы риска развития опухолевых заболеваний молочных желез, а именно: информацию об анамнезе жизни, сопутствующей патологии, гинекологическом статусе, применении оральных контрацептивов, особенностях социальной среды. Анализ ответов на вопросы анкеты позволял индивидуально определить вероятность развития доброкачественных заболеваний молочных желез.

В ретроспективном исследовании приняли участие 300 женщин: 150 вошли в основную группу и 150 – составили группу сравнения.

Критериями включения в основную группу являлись: возраст 18-80 лет; наличие клинических, ультразвуковых и/или маммографических, морфологических признаков доброкачественного заболевания молочных желез.

Критериями включения в группу сравнения являлись: возраст 18-80 лет; отсутствие клинических, ультразвуковых, рентгенографических симптомов заболевания молочных желез.

Дифференцирующую информативность факторов риска у женщин альтернативных групп характеризовали мерой Кульбака (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973). Для этого на первом этапе вычисляли диагностические коэффициенты (ДК) признака по формуле:

$$\text{ДК} = 10 \lg \frac{P1}{P2} \quad (1)$$

где P1 – относительная частота признака при первом верифицируемом состоянии; P2 – относительная частота признака при втором верифицируемом состоянии.

Затем определяли его информативность по формуле Кульбака:

$$\text{J} = \text{ДК} \times \frac{1}{2} (P1 - P2) \quad (2)$$

где J – информативность; DK – диагностический коэффициент; $P1$ – относительная частота признака при первом верифицируемом состоянии; $P2$ – относительная частота признака при втором верифицируемом состоянии.

Информативность более 0,5 позволяла включить фактор в диагностическую систему.

Исследование дифференциальной информативности позволило из первоначального набора факторов риска, отобрать наиболее значимые для той или иной возрастной группы.

Последовательное суммирование диагностических коэффициентов по каждому из факторов (для вариантов его наличия или отсутствия) предоставляло возможность рассчитать для конкретного пациента сумму, соотношение которой с величинами диагностических порогов позволяло отнести дифференцируемый случай к тому или иному прогнозу с заданной вероятностью.

На основании полученных данных был предложен способ скрининга доброкачественных заболеваний молочных желез. Последний представляет собой комплекс вопросов, содержащих данные о наиболее информативных факторах риска, разбитых на блоки по возрастным периодам. Материал оформлен в виде программы ЭВМ.

В проспективном исследовании для оценки эффективности способа выявления доброкачественной патологии молочных желез предложено заполнить анкету в программе ЭВМ 100 женщинам, не предъявляющим жалоб. После анкетирования пациентки прошли комплексное инструментальное обследование.

Характеристика оперированных пациентов с доброкачественными непальпируемыми узловыми образованиями молочных желез

Всего в исследование было включено 130 (100%) пациенток с доброкачественными непальпируемыми опухолями молочных желез. Они были разделены на две сравниваемые группы:

1. Основную (72 больных), где в предоперационном периоде выполняли топическую локализацию непальпируемого очага по разработанной методике с использованием «Устройства для локализации непальпируемых образований молочных желез».

2. Сравнимую (58 пациентов), где хирургическое лечение производили классическим способом (секторальная резекция молочной железы) без предоперационной маркировки.

Критериями сравнения явились: длина доступа, длительность операции, частота повторных оперативных вмешательств, частота послеоперационных осложнений, косметический эффект.

В послеоперационном периоде длительность и характер болевого синдрома оценивали при помощи 5 - балльной вербальной шкалы оценки боли (Frank A.J.M. et al., 1982).

Для оценки косметического эффекта хирургического вмешательства использовали анкеты Cosmesis and Body Image Questionnaire – BIQ и Cosmetic score (Steinermann D.C. et al., 2011).

Устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез и техника оперативного вмешательства с его использованием

Для предоперационной маркировки непальпируемых опухолей молочных желез было предложено устройство для их локализации (рисунок 1), которое представляет собой совокупность элементов: пластина – направитель (8), вспомогательная поисковая игла (6), фиксирующий внутритканевой локализатор (7). В центре пластины имеется порт перпендикулярным пластине ходом (2). По обеим сторонам от него имеется еще по 8 портов (3), расположенных через каждые 0,5 см (4) под углом в 27 градусов (5) к центральному с таким расчетом, чтобы расстояние от центрального до бокового порта составляло половину расстояния от центрального порта до опухоли и предназначенных для введения поисковой иглы на определенную глубину.

Поисковая игла выполнена из твердой нержавеющей стали диаметром от 0,30 до 0,60 мм, длиной 14-15 см и вводится через боковые порты.

Фиксирующий внутритканевой локализатор представляет собой иглу из твердой нержавеющей стали диаметром 0,30 до 0,60 мм с концом, заточенным в виде «гарпуна», длиной 14-15 см, который устанавливают через центральный порт.

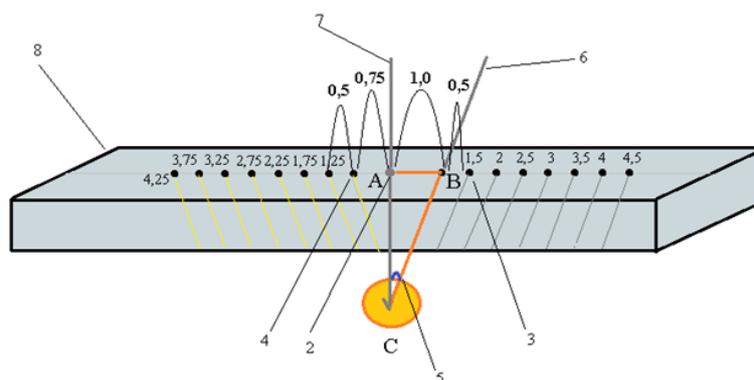


Рисунок 1. Графическое изображение устройства для локализации непальпируемых образований молочных желез

Внутритканевую локализацию опухоли молочной железы производили следующим образом: под ультразвуковым контролем определяли квадрант с патологическим очагом. Обработывали кожу трехкратно спиртовым раствором хлоргексидина. Устанавливали стерильную пластину с перфорационными отверстиями параллельно ультразвуковому датчику с размещением центрального порта в проекции образования. Определяли глубину залегания опухоли. Поисковую иглу вводили через один из боковых портов, расположенного от центрального порта на расстоянии равном 1/2 глубины расположения опухоли. Внедрением поисковой иглы осуществлялась предварительная фиксация новообразования. Через центральный порт устанавливался внутритканевой локализатор, который неминуемо попадал в центр опухолевидного образования, окончательно его фиксируя. Пластина и поисковая игла удалялись. Накладывалась асептическая повязка и пациентка доставлялась в операционную.

В операционной под местной анестезией после трехкратной обработки операционного поля по локализатору выполняли разрез кожи, подкожной клетчатки, ткани железы до образования. Локализатор располагался в центре опухоли. Последнюю удаляли вместе с ним. Операцию заканчивали послойным ушиванием раны и наложением внутрикожного косметического шва атрауматической иглой пролен 4/0.

Гистологические и иммуногистохимические методы исследования

В исследовании использованы парафиновые блоки опухолевых и околоопухолевых участков тканей молочной железы 58 пациентов. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином (Лилли Р., 1969). Препараты изучали с использованием световой микроскопии с помощью микроскопа Optika B-350 (Optika, Италия) с использованием видеокамеры Digital Camera for Microscope DCM500. Всего было изучено 303 гистопрепарата (на каждом стекле по 4-5 серийных среза). Плотность и площади изучаемых показателей анализировали с помощью метрической сетки Автандилова (Автандилов Г.Г., 1990).

Иммуногистохимическое исследование выполнено с использованием роботизированной системы Autostainer 480 (Thermo Fisher Scientific, США). Используются антитела фирмы «Thermo Scientific»: ER, PR, Ki-67, Cytokeratin 7, гладкомышечный актин. Исследования выполняли в соответствии с протоколами фирм изготовителей.

При количественной оценке результатов иммуногистохимической реакции использовали следующие показатели: долю иммунопозитивных железистых структур молочной железы, относительную площадь иммунопозитивных ядер или клеток, оптическую плотность иммуногистохимического окрашивания.

Интенсивность иммуногистохимических реакций, локализованных в цитоплазме и на мембранах клеток, оценивали полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3: 0 – отсутствие реакции, 1 – слабая реакция, 2 – умеренная реакция, 3 – сильная реакция.

Методы статистической обработки

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики. По каждому признаку вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и его ошибку (m), среднее квадратическое отклонение (σ). Достоверность различий рассчитывали, используя параметрический t-критерий Стьюдента. Различия являлись достоверными при уровне значимости менее 0,05. Обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel-2007 и пакета «SPSS Statistics».

Результаты исследования и их обсуждение

Информативность факторов риска и прогностические модели вероятности развития доброкачественной патологии молочных желез

Весомость факторов риска в развитии патологии молочных желез у женщин и диагностические пороги в различные возрастные периоды представлена в таблице 1.

Таблица 1

Прогностическое значение факторов риска при определении вероятности развития доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин различных возрастных групп

Факторы риска	Информативность тестирования по возрастным группам (лет)					Градация признаков	Значения диагностических коэффициентов по возрастным группам (лет)				
	18-30	31-40	41-50	51-65	66-80		18-30	31-40	41-50	51-65	66-80
Менструации в возрасте старше 15 лет	16,5	6,3	0,9	-	-	Наличие Отсутствие	5 -10	6 -9	11 -6	-	-
Менструации (в возрасте до 11 лет)	6,3	3	1	-	-	Наличие Отсутствие	1 -7	1 -9	2 -4	-	-
Ранняя менопауза (до 45 лет)	-	0,9	1	-	1	Наличие Отсутствие	-	3 -1	5 -1	-	6 -0,5
Поздняя менопауза (в возрасте старше 55 лет)	-	-	-	2,7	2,5	Наличие Отсутствие	-	-	-	6 -2	5 -2
Первая беременность (старше 30 лет)	1,4	1	-	-	1,4	Наличие Отсутствие	7 0,4	5 -0,7	-	-	7 -0,4
Первая беременность в возрасте до 18 лет	-	1	0,8	1,05	-	Наличие Отсутствие	-	4 -1	4 -9	3 -1	-
До 3 аборт в анамнезе	-	0,6	0,7	5,4	2,1	Наличие Отсутствие	-	2 1	2 -3	6 -6	6 1
Более 3 аборт в анамнезе	-	0,5	3	9	1,7	Наличие Отсутствие	-	2 -1	5 -3	10 -2	4 -2
Воспаления органов малого таза	5,3	3,5	2,8	0,6	-	Наличие Отсутствие	7 -3	5 -4	7 -2	0,5 -4	-
Гиперпластические процессы эндометрия	3,6	-	-	-	-	Наличие Отсутствие	9 -2	-	-	-	-
Кисты яичников	3,2	4	2	-	-	Наличие Отсутствие	7 -2	8 -2	5 -1,3	-	-
Нерегулярный прием контрацептивов	8,5	12,3	5,2	-	-	Наличие Отсутствие	0,9 -5	13 -5	14 -2	-	-
Лактация менее года или ее отсутствие	4,5	5,6	0,7	-	-	Наличие Отсутствие	2 -5	7 -0,7	1 -4	-	-
Перенесенный лактационный мастит	10,4	7,4	4	-	-	Наличие Отсутствие	3 -8	5 -7	4 -1	-	-
Наследственность	1,0	1,4	0,5	-	-	Наличие Отсутствие	5 -0,7	7 -0,5	4 -1	-	-
Эндокринные заболевания	1,2	1,05	0,6	1,7	1,8	Наличие Отсутствие	4 -1	3 -2	2 -2	3 -3	3 -5
Ожирение	-	4,5	0,8	0,6	0,6	Наличие Отсутствие	-	10 -2	3 -7	2 -1	3 -0,8
Гипотиреоз	-	-	0,6	6,6	-	Наличие Отсутствие	-	-	2 -2	11 -2	-
Перенесенный психический стресс	1,0	-	-	-	1,05	Наличие Отсутствие	1 -4	-	-	-	3 -2
Множественные стрессовые ситуации	-	3,25	-	-	1,2	Наличие Отсутствие	-	5 -3	-	-	1 -4
Травма молочной железы	-	0,5	2,8	-	0,9	Наличие Отсутствие	-	5 -0,3	7 -2	-	0,4 -6
Курение	2,5	6,05	-	-	-	Наличие Отсутствие	7 -12	11 -2	-	-	-
Воздействие солнечного излучения	2,1	5,1	1,25	-	-	Наличие Отсутствие	3 -9	3 -9	5 -1	-	-

Последовательное суммирование диагностических коэффициентов по каждому из факторов (для вариантов его наличия или отсутствия) предоставляет возможность рассчитать для конкретного пациента сумму, соотношение которой с величинами диагностических порогов позволяет отнести дифференцируемый случай к тому или иному прогнозу с заданной вероятностью. Диагностические пороги для каждой возрастной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение порогов диагностических коэффициентов у женщин альтернативных групп в зависимости от возраста

Возрастные группы	Высокий риск развития заболевания	Низкий риск развития заболевания	Интервал диагностической неопределенности
18–30 лет	от 24 до 37 и >	от 20 до -44 и <	от 21 до 23
31–40 лет	от 24 до 37 и >	от 13 до -32 и <	от 14 до 23
41–50 лет	от 9 до 23 и >	от 1 до -14,5 и <	от 2 до 8
51–65 лет	от 18 до 26 и >	от 9 до -31 и <	от 10 до 17
66–80 лет	от 5 до 17 и >	от -4 до -12 и <	от -3 до 4

Например, пациенты в возрасте 18-30 лет с суммой диагностических коэффициентов от +37 и выше могут быть отнесены к группе высокого риска развития заболеваний молочных желез с вероятностью 95% и соответственно, требуют безотлагательного обследования. Диагностические пороги пациентов с суммой ДК от -44 баллов и менее будут относиться к группе с низким риском возникновения опухолей с вероятностью 95%. Интервал диагностического коэффициента от +36 до +24 соответствует риску формирования новообразований от 94% до 55%, соответственно, что также требует внеочередного освидетельствования. Диагностический коэффициент в интервале от +20 до -43 – вероятность развития заболевания составляет от 45% до 5%. Осмотр этих женщин должно проводиться в плановом порядке. Пациенты с суммами диагностических коэффициентов от +21 до +23 не попадают в пределы установленных порогов и находятся в зоне «диагностической неопределенности», что предполагает проведение ультразвукового и/или маммографического исследования.

Полученные в ходе исследования данные о дифференциальной информативности факторов риска патологии молочных желез легли в основу написания программы ЭВМ «Определение риска развития доброкачественной патологии молочных желез». Она позволяет автоматически обрабатывать результаты опроса женщин и подсчитывать сумму баллов, тем самым определяя степень риска развития доброкачественной патологии молочных желез. Кроме этого, формируются указания по дальнейшим действиям пациента.

При расчете показателей информативности представленного метода скрининга доброкачественных заболеваний молочных желез получили следующие показатели: чувствительность – 89%; специфичность – 76%; прогностическая ценность положительного результата – 79%; прогностическая ценность отрицательного результата – 87,3%; точность – 83%.

Полученные значения позволяют использовать предложенную модель в качестве дополнения к общепринятым методам скрининга.

Результаты оперативных вмешательств при доброкачественных непальпируемых опухолях молочных желез с применением устройства для предоперационной локализации новообразования

В хирургическом лечении в основной группе непосредственно перед операцией использовали «Устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез», а в контрольной группе применяли традиционную секторальную резекцию молочной железы с предварительным определением квадранта и сектора расположения очага под ультразвуковым контролем.

В основной группе в 100% случаев использована местная инфильтрационная анестезия 0,25% раствором новокаина или лидокаина по А.В. Вишневскому (1941). 89,6% операций в группе контроля выполнены под внутривенным наркозом, 10,4% – под местной инфильтрационной анестезией.

У пациентов основной группы, где производили предоперационную стереотаксическую локализацию непальпируемого очага в ткани железы, средняя длина доступа составила $2,5 \pm 0,7$ см. В группе сравнения разрез был достоверно длиннее ($7,8 \pm 1,6$ см) ($p < 0,05$). В основной группе ни в одном случае не потребовалось расширения доступа. В сравниваемой группе у 63,7% больных возникла необходимость удлинения разреза из-за технических трудностей, связанных с неточно локализованным непальпируемым очагом.

Средняя продолжительность выполнения операции с использованием устройства для предоперационной локализации очага составила $20,6 \pm 6,6$ минут. Длительность оперативного вмешательства без предварительной маркировки составила $38,2 \pm 7,9$ минуты ($p < 0,05$).

При изучении длительности болевого синдрома у пациентов после удаления непальпируемой опухоли молочной железы оказалось, что в основной группе больные предъявляли жалобы на боль в течение $1,0 \pm 0,11$ суток, а в группе сравнения – в течение $3,5 \pm 0,3$ суток. При этом женщинам, которым проводилась предоперационная топическая локализация опухоли не требовалось введение наркотических анальгетиков, а в группе сравнения данные препараты применяли в 28,9% случаев.

Сравнительные данные результатов хирургического лечения доброкачественных непальпируемых опухолей молочных желез представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Результаты хирургического лечения пациентов с доброкачественными
непальпируемыми опухолями молочных желез**

Показатель	Основная группа (M±m; n = 72)	Группа сравнения (M±m; n = 58)
Длина доступа (см)	2,5 ± 0,7*	7,8 ± 1,6
Необходимость расширения доступа (%)	0	63,7
Время операции (минуты)	20,6 ± 6,6	38,2 ± 7,9
Длительность болевого синдрома (сутки)	1,0 ± 0,11*	3,5 ± 0,3
Длительность применения анальгетиков (сутки)	1,2 ± 0,1*	3,2 ± 0,19
Необходимость применения наркотических анальгетиков (%)	0	28,9
Длительность применения наркотических анальгетиков (сутки)	0	1,8 ± 0,33

Примечание: * - $p < 0,05$ для сравниваемых групп больных.

В послеоперационном периоде встречались местные осложнения. Воспалительный инфильтрат в области послеоперационной раны на третьи сутки после традиционной секторальной резекции отмечен у 8,6% больных, формирование серомы – у 29,3%, гематомы – у 2,4%, нагноение раны у 3,4% женщин, что потребовало проведения дополнительного лечения. Развившиеся осложнения увеличивали срок реабилитационного периода и ухудшали косметический эффект. В основной группе гематом и нагноения послеоперационных ран не наблюдали. В 8% случаев возникла серома, у 2,8% женщин развился инфильтрат в ране.

Анализ косметических результатов операций при непальпируемых образованиях молочных желез показал, что после удаления опухоли с использованием внутритканевого локализатора положительный результат наблюдается в 98,4% случаев. Процент положительных результатов в контрольной группе составил 56,8.

**Морфологическая характеристика реактивных изменений
околоопухолевых тканей при доброкачественной непальпируемой
патологии молочных желез**

При гистологическом исследовании биоптатов околоопухолевых тканей молочной железы 58 женщин выявлялись различные формы фиброзно-кистозной болезни. Непролиферативная форма наблюдалась в 17% случаев, пролиферативная с умеренной и выраженной степенью пролиферации эпителия в 67% и 16% соответственно.

О пролиферативной активности эпителия судили на основании анализа содержания маркера экспрессии белка Ki-67. Ki-67-позитивные структуры имели вид окрашенных с различной интенсивностью ядер от золотисто-желтого до темно-коричневого цвета.

Интенсивность окрашивания Ki-67-позитивных ядер клеток была более выраженной при пролиферативных формах заболевания (рисунок 2) по сравнению с непролиферативными формами фиброзно-кистозных изменений.

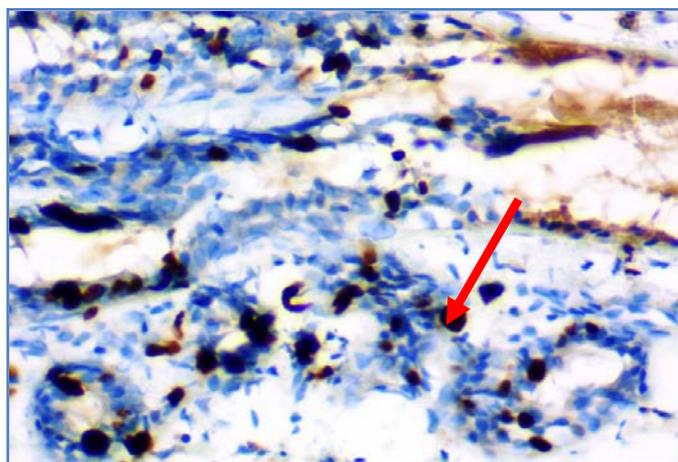


Рисунок 2. Иммуногистохимическая реакция выявления ядерного антигена Ki-67 в молочной железе. Пациентка У., 29 лет.

Увеличение: окуляр×10, объектив×40.

Пролиферативная форма фиброзно-кистозной мастопатии (выраженная степень)
Стрелки указывают на положительную реакцию с антителами к антигену Ki-67

При анализе содержания протеина Ki-67 в эпителии были обнаружены достоверные отличия в величине относительной площади Ki-67-иммунопозитивных ядер – между пролиферативной (умеренной и выраженной) и непролиферативной формами ($2,06 \pm 0,4$, $2,04 \pm 0,3$ и $1,83 \pm 0,44$ соответственно).

Площадь иммунопозитивной реакции оценивалась для группы клеток эпителия и давала представление о распространенности накопления белка на ограниченном участке. Особенностью непролиферативной и умеренной пролиферативной форм была небольшая площадь экспрессии Ki-67 ($27,9 \pm 9,5\%$ и $27,8 \pm 6,07\%$ соответственно). Фиброзно-кистозные изменения, характеризующиеся выраженной пролиферацией эпителиального компонента имели, высокие значения экспрессии белка – $42,4 \pm 7,5\%$. Выявлены отличия в величине удельного веса иммунопозитивных железистых структур между непролиферативной и пролиферативной (выраженной степени) формами ($23,4 \pm 4,1\%$ и $34,8 \pm 5,9\%$), а также между пролиферативной умеренной и выраженной степеней ($24,9 \pm 4,2\%$, $34,8 \pm 5,9\%$).

Одной из важных задач в патологии молочной железы является определение инвазии. Основным признаком, говорящим об отсутствии инвазии, является наличие сохранённого слоя миоэпителиальных клеток вокруг опухолевого поражения. В нашей работе для определения целостности миоэпителиального слоя и определения возможной инвазии использовали маркер – гладкомышечный актин.

При наличии пролиферативной (умеренной степени) и непролиферативной форм фиброзно-кистозной болезни отмечали выраженную

экспрессию гладкомышечного актина (рисунок 3). Лишь в случае наличия выраженной гиперплазии эпителия экспрессия последнего была слабее. В этих случаях обращало на себя внимание расслоение окраски, образующее концентрические формы вокруг пораженных долек и протоков.

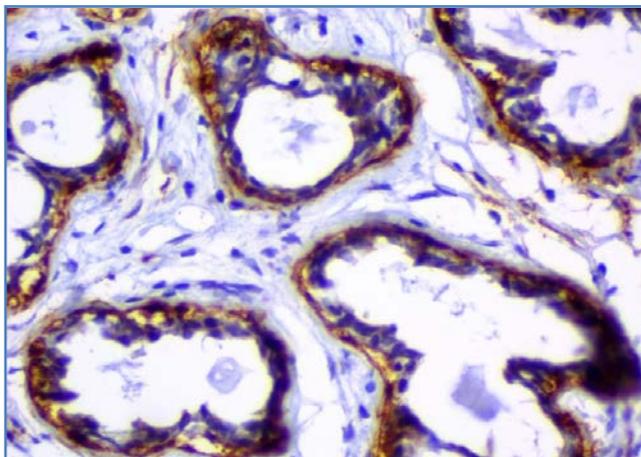


Рисунок 3. Экспрессии гладкомышечного актина при непролиферативной форме фиброзно-кистозной болезни. Пациентка Р., 29 лет.
Увеличение: окуляр×10, объектив×20.

В эпителии молочных желез 72% железистых структур экспрессировали эстрогеновые рецепторы. При пролиферативной форме заболевания (умеренной степени) их количество составило $59,6 \pm 7,2\%$, а при непролиферативной форме $50,4 \pm 8,5\%$. Удельный вес иммунопозитивных железистых структур при выраженной гиперплазии эпителия был равен $77,3 \pm 10,2\%$.

Величина оптическая плотность иммуногистохимического окрашивания при выраженной гиперплазии эпителия и при пролиферативной форме умеренной степени была достоверно меньшей, чем при непролиферативной форме фиброзно-кистозных изменений ($2,06 \pm 0,07$, $2,06 \pm 0,09$ и $2,23 \pm 0,23$ соответственно). Относительная площадь эстроген – позитивных ядер была больше при наличии выраженной пролиферации.

Частота экспрессии прогестероновых рецепторов имела сходный характер. Так, чаще всего их экспрессия определялась у женщин с явлениями пролиферации. Площадь иммунопозитивных ядер была достоверно больше при пролиферативной форме фиброзно-кистозных изменений выраженной степени, чем при непролиферативной ($40,9 \pm 1,3\%$ и $22,3 \pm 2,8\%$) ($p < 0,05$). Достоверных отличий по величине оптической плотности выявлено не было. Показатели удельного веса прогестерон – иммунопозитивных железистых структур были достоверно выше при наличии пролиферации: $76,9 \pm 6,6\%$ – умеренной степени, $76,0 \pm 7,7$ – выраженной степени. При непролиферативном варианте она составила $42,7 \pm 8,4$ ($p = 0,001$).

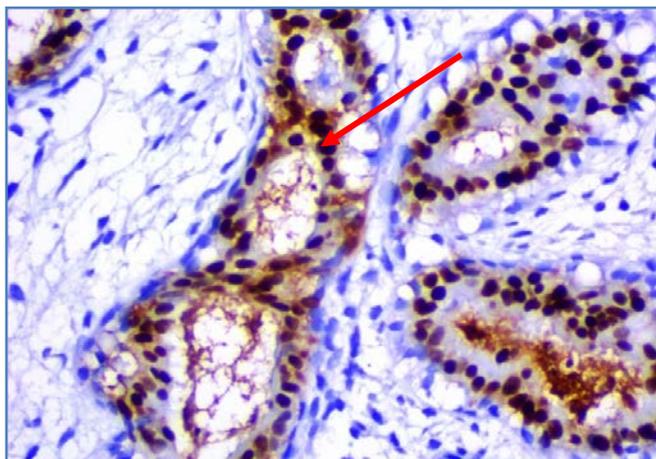


Рисунок 4. Иммуногистохимическая реакция выявления эстрогеновых рецепторов.
Пациентка Р., 33 года.
Увеличение: окуляр×10, объектив×40.
Пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни умеренной степени.

Для дифференциальной диагностики протокового и долькового поражения используют иммуногистохимический маркер цитокератин 7.

Экспрессия цитокератина 7 выявлялась в 97% случаев при наличии протоковой гиперплазии. При этом наблюдалась его рассеянная экспрессия во внутрипротоковых структурах. Наряду с мембранным окрашиванием встречалась и цитоплазматическая реакция (Рисунок 5). При наличии выраженной пролиферации экспрессия цитокератина 7 была снижена.

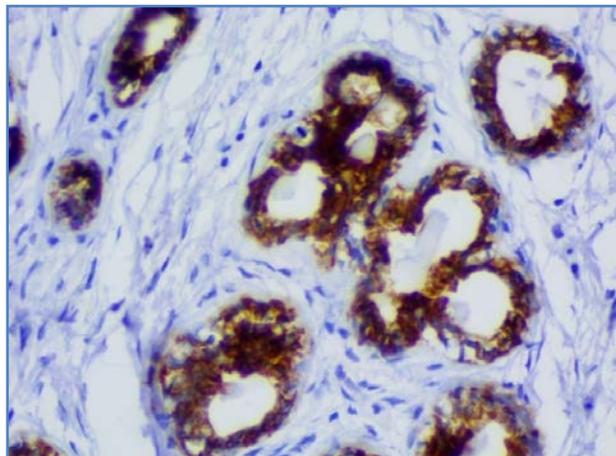


Рисунок 5. Иммуногистохимическая реакция выявления цитокератина 7. Пациентка Ф., 37 лет.
Увеличение: окуляр×10, объектив×40

Связь молекулярно-биологических особенностей тканей молочной железы и факторов, определяющих степень риска возникновения доброкачественных гиперпластических изменений

Обнаружена корреляционная связь между факторами риска развития доброкачественных опухолей молочных желез и величиной количественных показателей экспрессии молекулярно-биологических маркеров. Так в возрасте от 18 до 30 лет выявлена связь между поздним началом менструации и долей

иммунопозитивных железистых структур рецепторов эстрогена ($r=0,59$; $p<0,05$), наличием гиперпластических процессов в эндометрии и долей иммунопозитивных железистых структур Ki-67 ($r=0,49$; $p<0,05$), а также долей иммунопозитивных железистых структур рецепторов эстрогена ($r=0,48$; $p<0,05$). В возрасте от 31 до 40 лет обнаружена корреляция между поздним началом менструации и долей иммунопозитивных железистых структур Ki-67 ($r=0,53$; $p<0,05$), ожирением и долей иммунопозитивных железистых структур рецепторов эстрогена ($r=0,38$; $p<0,05$), преждевременной менопаузой и долей иммунопозитивных железистых структур рецепторов эстрогенов и прогестерона ($r=-0,39$; $p<0,05$ и $r=0,44$; $p<0,05$, соответственно), нерегулярным приемом оральных контрацептивов и степенью пролиферации ($r=0,62$; $p<0,05$). Возрастной период от 41 до 50 лет характеризовался наличием положительной корреляционной связи между нерегулярным приемом оральных контрацептивов и долей иммунопозитивных железистых структур Ki-67 и рецепторов эстрогенов ($r=0,52$; $p<0,05$ и $r=0,58$; $p<0,05$, соответственно), наличием большого количества аборт в анамнезе и долей иммунопозитивных железистых структур Ki-67 ($r=0,34$; $p<0,05$). В возрасте от 51 до 60 лет достоверной связи факторов риска развития доброкачественной патологии молочных желез с морфологическими критериями выявлено не было. В период от 66 до 80 лет эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз, желчно-каменная болезнь, мочекаменная болезнь) достоверно коррелировали с долей иммунопозитивных железистых структур Ki-67 ($r=0,42$; $p<0,05$).

Таким образом, для прогнозирования развития патологии молочных желез в послеоперационном периоде в качестве прогностически значимых критериев необходимо учитывать клиничко-анамнестические данные и морфофункциональные особенности околоопухолевых тканей железы.

Анализируя собственные результаты и данные литературы, следует отметить, что проблема диагностики и хирургического лечения доброкачественных непальпируемых образований молочных желез является достаточной актуальной и требует дальнейшего совершенствования. Выполненные исследования показали возможность применения предоперационной топической локализации непальпируемого очага в железе, что позволило оптимизировать хирургическое лечение. Оценка показателей информативности факторов риска развития доброкачественной патологии молочных желез, послужила основой разработанной модели скрининга. Описанные морфологические и иммуногистохимические особенности фоновых процессов в тканях железы и их связь с клиничко-анамнестическими данными следует учитывать при определении прогноза заболевания и индивидуальной программы диспансерного наблюдения в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Разработанный способ скрининга доброкачественной патологии молочных желез, основанный на значениях дифференциальной информативности и величинах диагностических порогов факторов риска позволяет определить риск развития доброкачественного заболевания с вероятностью 95%.

2. Предложенная прогностическая модель программы ЭВМ «Определение риска развития доброкачественной патологии молочных желез» характеризуется высокой чувствительностью – 89%, специфичностью – 76%, точностью – 83% при выявлении доброкачественной патологии молочных желез и может быть использована в качестве дополнения к общепринятой скрининговой программе.

3. Разработанное и внедренное в клиническую практику «Устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез» позволяет в сопровождении ультразвуковой навигации точно локализовать и фиксировать опухоль в молочной железе.

4. Хирургическое вмешательство по поводу доброкачественного непальпируемого очага молочной железы с использованием предоперационной локализации позволяет производить операцию под местной инфильтрационной анестезией через минимальный доступ, уменьшая длительность оперативного пособия на 17,6 минут, выраженность болевого синдрома и количество местных послеоперационных осложнений в 4 раза, с хорошим косметическим результатом, избегая повторных оперативных вмешательств.

5. Высокая экспрессия маркера пролиферации Ki-67, рецепторов эстрогенов и прогестерона при пролиферативной форме фиброзно-кистозных изменений околоопухолевых тканей является неблагоприятным фактором прогноза заболевания. Маркерами, определяющими благоприятное течение заболевания является высокая экспрессия гладкомышечного актина и цитokerатина 7.

6. Клинико-anamnestические факторы риска развития доброкачественной патологии молочных желез в сочетании с определенными морфологическими характеристиками околоопухолевых тканей молочной железы при ее фиброзно-кистозных изменениях могут определять прогноз заболевания.

Практические рекомендации

1. Для выявления женщин с высоким риском развития доброкачественной патологии молочных желез следует использовать автоматизированное анкетирование в программе ЭВМ «Определение риска развития доброкачественной патологии молочных желез», позволяющей определять круг лиц, подлежащих внеочередному обследованию.

2. Оперативное лечение пациенток с доброкачественной непальпируемой опухолью молочной железы следует производить после выполнения предоперационной топической маркировки с использованием «Устройства для локализации непальпируемых образований молочных желез».

3. Для определения прогноза заболевания и формирования индивидуальной программы диспансерного наблюдения женщин с доброкачественной патологией молочных желез необходима морфологическая оценка состояния параопухолевых тканей железы с определением иммуногистохимического статуса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ельмихеева, А.С. Профилактика злокачественных новообразований молочных желез / А. С. Ельмихеева // Сборник тезисов Итоговой всероссийской студенческой научной конференции с международным участием «Гатьянин день». – Москва, 2012. – С. 193 – 194.
2. Жирнова, А.С. Анкетирование как скрининговый метод выявления риска развития заболеваний молочных желез / А. С. Жирнова, П. П. Курлаев // Сборник научно-практических работ «Актуальные вопросы хирургии». – Челябинск, 2014. – С. 307 – 309.
3. **Жирнова, А.С. Сравнительный анализ морфофункциональных характеристик тканей молочной железы у женщин менопаузального возраста в норме и при гиперпластических процессах / А.С. Жирнова, Н.Н. Шевлюк, П. П. Курлаев // *Фундаментальные исследования*. – 2015. - №1, Ч. 9. – С. 1827 – 1830.**
4. Жирнова, А.С. Скрининговый метод выявления риска развития заболеваний молочных желез / А. С. Жирнова // Сборник Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках «Дней молодежной медицинской науки». – Оренбург, 2015. – С. 186.
5. **Жирнова, А.С. Гистоархитектоника и морфофункциональные особенности клеточного микроокружения в тканях молочной железы у женщин репродуктивного возраста [Электронный ресурс] / А.С. Жирнова, Н.Н. Шевлюк, П.П. Курлаев. – Режим доступа : www.science-education.ru/article/view?id=21921 – 2.10.2015.**
6. **Жирнова, А. С. Морфологические особенности тканей молочной железы у женщин различных возрастных групп в норме и при мастопатии / А.С. Жирнова, Н.Н. Шевлюк, П.П. Курлаев // *Журнал анатомии и гистопатологии*. – 2015. - №4. – С. 243 – 252.**
7. Жирнова, А. С. Морфофункциональные особенности клеточного микроокружения в тканях молочной железы у женщин репродуктивного возраста с диагнозом фибroadенома / А.С. Жирнова, Н.Н. Шевлюк, П.П. Курлаев // Клинико-морфологические аспекты репаративной хирургии // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения профессора С.П. Вилесова. – Оренбург, 2015. – С. 130 – 134.
8. Жирнова, А. С. Оптимизация диагностики непальпируемых образований молочных желез / А. С. Жирнова, Н. Н. Шевлюк, П. П. Курлаев // Материалы ежегодной областной молодежной научно-практической конференции с международным участием. – Оренбург, 2015. – С. 92.
9. **Жирнова, А.С. Особенности экспрессии рецепторов эстрогена в тканях молочной железы женщин репродуктивного возраста с диагнозом фиброзно-кистозная мастопатия / А.С. Жирнова, Н.Н. Шевлюк, П.П. Курлаев // *Российский медико-биологический вестник*. Материалы**

всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 120-летию годовщине со дня рождения профессора Б.М. Соколова. Рязань, 2016. – С. 69.

10. Жирнова, А.С. Морфологические особенности тканей молочной железы у женщин менопаузального возраста с явлениями фиброзно-кистозной мастопатии / А.С. Жирнова, П.П. Курлаев, Н.В. Меркушева // *Морфология.* – 2016. – Том 149, №3. – С. 82.

11. Жирнова А.С. Морфофункциональная характеристика тканей молочной железы в участках, прилегающих к опухоли, у женщин репродуктивного возраста с диагнозом фибroadенома / А.С. Жирнова, П.П. Курлаев, С.Д. Валов // *Морфология.* – 2016. – Том 149, №3. – С. 82.

12. Жирнова, А.С. Сравнительный анализ информативности ультразвуковой и рентгеновской маммографии у женщин с доброкачественными непальпируемыми опухолями молочных желез на дооперационном этапе / А.С. Жирнова, П.П. Курлаев, Н.Н. Шевлюк, О.М. Абрамзон, Н. В. Меркушева, Ю.И. Скоробогатых, С. А. Ромашкин, А. В. Залошков // *Сборник материалов первого съезда хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием).* – Нижний Новгород, 2016. – С. 90.

13. Жирнова, А.С. Оценка информативности ультразвуковой и рентгеновской маммографии у женщин с доброкачественными непальпируемыми опухолями молочных желез на дооперационном этапе / А.С. Жирнова, П.П. Курлаев, Н.Н. Шевлюк, О. М. Абрамзон, М. И. Макаев, Ю.И. Скоробогатых, А.В. Залошков, Н.В. Меркушева // *Сборник научно-практических работ «Актуальные вопросы хирургии».* – Челябинск, 2016. – С. 142 – 143.

14. Жирнова, А.С. Скрининг доброкачественной патологии молочных желез / А.С. Жирнова, П.П. Курлаев, Н.Н. Шевлюк, О.М. Абрамзон, В.К. Есипов, А.В. Залошков, М.И. Макаев, Ю.И. Скоробогатых // *Информационный архив. Материалы, посвященные актуальным вопросам военной и практической медицины.* – 2016. – Т. 10, № 3-4. – С. 207 – 209.

15. Жирнова, А. С. Прогнозирование возникновения доброкачественной патологии молочных желез у женщин репродуктивного возраста / А.С. Жирнова, П.П. Курлаев, Н.Н. Шевлюк, О.М. Абрамзон, Ю.И. Скоробогатых, М.И. Макаев, А.В. Залошков, Н.В. Меркушева, В.А. Козлова // *Альманах молодой науки.* – 2016. – №3. – С. 13 – 15.

16. Жирнова, А.С. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогена и прогестерона при доброкачественной непальпируемой патологии молочных желез / А.С. Жирнова, Н.Н. Шевлюк, П.П. Курлаев, А.С. Чигиренко, Ю.Д. Морогова // *Международный журнал «Наука и мир».* – № 0 (38). – 2016. – С. 108.

17. Жирнова, А.С. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогена при доброкачественной непальпируемой патологии молочных желез / А.С. Жирнова, Н.Н. Шевлюк, П. П. Курлаев, О.М. Абрамзон, А.В. Залошков, Ю.И. Скоробогатых, М.И. Макаев, С.А. Ромашкин // *Актуальные вопросы*

клинической онкологии: материалы научно-практической конференции онкологов и врачей общей лечебной сети, посвященной 70-летию онкологической службы Оренбургской области. – Оренбург, 2016. – С. 73 – 75.

18. Жирнова, А.С. Предоперационная стереотаксическая маркировка доброкачественных непальпируемых образований молочных желез / А.С. Жирнова, П.П. Курлаев, Н.Н. Шевлюк, О.М. Абрамзон, В.К. Есипов, А.В. Залошков, М.И. Макаев, Ю.И. Скоробогатых // Сборник материалов VI научно-практической конференции «Оренбургские пироговские чтения». – Оренбург, 2016. – С. 98 – 102.

19. Жирнова А.С. Совершенствование профилактики доброкачественной патологии молочных желез. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Традиции и новаторство». – Оренбург, 2016. – С. 151 – 159.

20. Жирнова, А.С. Прогнозирование риска развития опухолей молочной железы у женщин различных возрастных групп / А. С. Жирнова, П.П. Курлаев, Н.Н. Шевлюк // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – №6. – С. 21 – 24.

21. Курлаев, П.П. Оптимизация хирургического лечения доброкачественных непальпируемых образований молочных желез / П.П. Курлаев, А.С. Жирнова, Н.Н. Шевлюк, О.М. Абрамзон, В.К. Есипов, А.С. Чигиренко // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – №1. – С. 130 – 137.

Устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез»: патент RU165261 Российская Федерация, МПК⁵¹ А61В17/34 / А.С. Жирнова, П.П. Курлаев, Н.Н. Шевлюк ; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ; заявл. 6.11.2015 ; опубл. 10.10.2016. – 3 с.

Свидетельство государственной регистрации на программу ЭВМ № 2017610888: «Определение риска развития доброкачественной патологии молочных желез» / А.С. Жирнова, П.П. Курлаев, Н.Н. Шевлюк; заявитель и правообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ; заявл. 21.11.2016 ; опубл. 18.01.2017. – 1 с.

Информационно-методическое письмо «Оптимизация хирургического лечения доброкачественных непальпируемых образований молочных желез» / П.П. Курлаев, Н.Н. Шевлюк, О.М. Абрамзон, А.С. Жирнова. – Оренбург, 2016. – 18 с.

Заказ № 1287.
Тираж 100 экз. Усл. печ. л. 1,47.
Подписано в печать 11.04.2017 г.
Корректурa автора
Отпечатано с готового оригинал-макета
в ООО «Типография «Агентство Пресса»

ИНН/КПП 5610221779/561001001
460015, г. Оренбург, ул. Пролетарская, 15,
тел. 21-81-27, e-mail: presa1999@mail.ru

