

ЧАСТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «РЕАВИЗ»

На правах рукописи

Трусова Людмила Андреевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С
ПЕРВИЧНОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА
РАННИХ СТАДИЯХ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Столяров Сергей Анатольевич

Самара – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ВАРИАНТЫ ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ.	11
1.1 Варианты техник выполнения операций у пациенток с раком молочной железы на ранних стадиях.	13
1.2 Вариации осложнений после оперативного лечения первично- операбельного рака молочной железы.	15
1.3 Системные осложнения.	18
1.4 Способы лечения послеоперационных осложнений у пациентов с раком молочной железы в раннем послеоперационном периоде.	19
1.5 Прогноз развития послеоперационных осложнений у пациентов с раком молочной железы.	23
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	25
2.1 Дизайн исследования.	25
2.2 Характеристика групп сравнения.	26
2.3 Методы обследования пациенток с раком молочной железы.	31
2.4 Исследование микроциркуляции и локальной температуры в области пораженной молочной железы и подмышечной области.	32
2.5 Техника и объём оперативного вмешательства.	35
2.6 Статистическая обработка материала.	41
2.7 Прогнозирование раневых осложнений.	48
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	50
3.1 Распределение пациенток группа сравнения по сопутствующим заболеваниям.	50
3.2 Способ прогнозирования раневых осложнений.	51
3.3 Программное прогнозирования ранних послеоперационных осложнений при раке молочной железы.	54
3.4 Характеристика результатов после проведения хирургического лечения. .	56

3.5 Клинические примеры.	66
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ.	71
ВЫВОДЫ.	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	83
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2022614829 от 28.03.2022 «Программа для прогнозирования течения раневого процесса у пациенток с раком молочной железы I-II стадий».	106
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Патент на изобретение № RU 2790464 C1 от 21.02.2023 «Способ прогнозирования раневых осложнений при органосохраняющих операциях у пациенток с раком молочной железы I-II стадии с локализацией опухоли в верхних квадрантах»	107
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Патент на изобретение № RU 2802140 C1 от 22.08.2023 «Способ органосохраняющей операции при раке молочной железы I-II стадии с локализацией опухоли в верхнем наружном квадранте».	108
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Опросник SF-36 – Анкета оценки качества жизни.	109
ПРИЛОЖЕНИЕ Д (справочное) Программная модель прогнозирования послеоперационных осложнений на базе рекуррентной нейронной сети (RNN/LSTM)	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Рак молочной железы является одной из основных причин смертности среди женщин во всем мире, включая Россию, где он занимает второе место [19, 54, 56]. Эффективная система ранней диагностики на уровне первичной медицинской помощи способствует обнаружению заболевания на начальных этапах, что значительно улучшает результаты лечения и качество жизни больных [19, 54, 57]. Органосохраняющие операции при раннем выявлении рака молочной железы становятся приоритетным направлением в лечебном процессе. Однако при выполнении ОСО формируется большая раневая поверхность, отслаивание кожного лоскута с формированием так называемого «кармана», лимфодиссекция, длительность выполнения операции могут привести к таким раневым осложнениям как лимфоцеле, длительная серома, кровотечение, некроз кожного лоскута, расхождения краев раны [43, 57, 58]. Снижение иммунитетного ответа на злокачественные клетки, возраст пациенток, коморбидность являются предрасполагающими факторами к развитию ранних и отсроченных послеоперационных осложнений [19, 54].

Согласно различным данным, после операций по удалению рака молочной железы у пациенток наблюдается от 0,5 % до 18,3 % случаев ранних местных осложнений [43, 59]. Эти осложнения могут привести к долгосрочным воспалительным процессам в области хирургического вмешательства и к формированию заметных рубцов [20]. Кроме того, у 14–56 % женщин, перенесших операцию, отмечаются отеки верхних конечностей и ограничение подвижности плечевого сустава на стороне операции, что связано с проведением лимфаденэктомии и биопсии сигнального лимфоузла. Эти осложнения могут серьезно сказаться на качестве жизни пациентов.

Исходя из представленной информации, можно заключить, что механизмы и риски возникновения ранних послеоперационных осложнений у женщин с первоначально операбельным раком молочной железы на стадиях I–II требуют

более глубокого изучения. Прогнозирование течения раневого процесса у данной группы пациенток остается весьма актуальной задачей научного общества.

Степень разработанности темы диссертации

Тема послеоперационных осложнений у пациентов с первично операбельным раком молочной железы (РМЖ) на ранних стадиях достаточно хорошо изучена, но остаётся актуальной и требует дальнейшего совершенствования методов профилактики и прогнозирования. Исследования охватывают различные аспекты: типы осложнений, факторы риска, методы диагностики, профилактики и реабилитации.

Несмотря на значительные успехи, остаются нерешёнными вопросы:

- отсутствие универсальных прогностических тестов, которые бы позволяли заранее формировать тактику профилактики осложнений;
- необходимость улучшения методов ранней диагностики осложнений;
- потребность в дальнейших исследованиях по оптимизации реабилитационных программ, особенно для пациентов с сопутствующими заболеваниями;
- изучение влияния современных хирургических техник (например, органосохраняющих операций) на частоту и характер осложнений.

Таким образом, тема послеоперационных осложнений при РМЖ на ранних стадиях хорошо разработана, но продолжает эволюционировать. Акцент смещается в сторону персонализированных подходов, использования цифровых технологий для прогнозирования и минимизации рисков, а также совершенствования реабилитационных стратегий.

Цель исследования

Разработать и клинически обосновать прогностический и хирургический подход к снижению частоты послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы на основе анализа факторов риска, параметров микроциркуляции и локальной термометрии, а также внедрения нового варианта оперативного доступа.

Задачи исследования

- 1 Проанализировать частоту и структуру послеоперационных осложнений у пациенток, перенёвших хирургическое лечение по поводу рака молочной железы, и выявить их основные клиничко-функциональные предикторы.
- 2 Исследовать параметры локальной термометрии и микроциркуляции в зоне оперативного вмешательства и определить их прогностическую значимость в отношении риска послеоперационных осложнений.
- 3 Разработать и клинически апробировать модифицированный оперативный доступ при резекции молочной железы, направленный на снижение частоты осложнений и улучшение условий заживления раны.
- 4 Создать программную модель прогнозирования послеоперационных осложнений и провести её валидацию на клинических данных.
- 5 Оценить эффективность комплексного подхода (хирургический доступ, микрофизиологический мониторинг, прогнозное программное обеспечение) для снижения риска осложнений у пациенток с раком молочной железы.

Научная новизна

Впервые установлена прогностическая значимость показателей локальной термометрии и микроциркуляции в зоне операционного вмешательства у пациенток с раком молочной железы. Выявлены достоверные предикторы ранних послеоперационных осложнений на основе комплексной клиничко-функциональной оценки.

Разработано и реализовано оригинальное программное обеспечение для прогнозирования послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы, основанное на алгоритмах рекуррентной нейронной сети, адаптированной к медицинским данным. Программный продукт защищён патентом на изобретение.

Обоснована и клинически апробирована модификация хирургического доступа при резекции молочной железы, направленная на снижение частоты осложнений. Показана потенциальная эффективность предлагаемого подхода в

снижении риска развития сером, инфекций и нарушений заживления раны.

Проведена апробация разработанной прогностической модели в условиях реальной клинической практики. Оценена её прогностическая точность и валидность на независимой выборке пациенток, что подтвердило её применимость в системе клинической поддержки принятия решений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование внесло значительный вклад в теоретическое понимание динамики раневого процесса у женщин с первично операбельным раком молочной железы, охватывая как этап предоперационной подготовки, так и ранний послеоперационный период.

Для оптимизации развития послеоперационных осложнений, была доказана значимость параметров локальной термометрии и показателей микроциркуляции в зоне предполагаемого оперативного вмешательства.

На основе полученных данных построена нейронная сеть, направленная на прогнозирование ранних послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы на ранних стадиях.

Разработан и клинически апробирован модифицированный хирургический доступ при резекции молочной железы, направленный на снижение частоты осложнений и улучшение заживления раны.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологическая основа базируется на сочетании клиничко-экспериментального подхода и принципов персонализированной медицины в хирургии молочной железы. Объектом исследования стали 210 пациенток с первично установленным диагнозом РМЖ на ранней стадии и нуждающихся в хирургическом лечении. В исследовании были применены современные методы инструментальной диагностики, мониторинга и лечения.

Для математических и статистических методов использовалась описательная статистика, сравнительный анализ групп. Были построены

прогностические модели на основе рекуррентной нейронной сети. Также по полученным данным был проведён ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту

- 1 Предложен доступ, снижающий риск ранних послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы на ранних стадиях.
- 2 Показатели локальной температуры и микроциркуляции в зоне предполагаемого оперативного вмешательства продемонстрировали высокую прогностическую значимость для раннего выявления послеоперационных осложнений у пациенток с первично операбельным раком молочной железы.
- 3 Применение программы содействовало принятию врачебного решения для многопрофильного анализа параметров заживления ран, позволяет врачу своевременно и оперативно скорректировать ту или иную патологию раневого процесса у пациенток с раком молочной железы.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования основывается на тщательном анализе литературы по теме научной работы, достаточном объёме проведённой экспериментальной работы, обязательном соблюдении выбранных методик и данных, полученных при обработке результатов с использованием современных методов статистической обработки.

Апробация работы

Данные, полученные в ходе исследования, представлены в докладах и опубликованы в рамках: 12-й межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Научная весна 2022» (Самара, 2022); 2-й Всероссийской конференции с международным участием «Научная весна 2025» (Москва, 2025), а также на VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной актуальным проблемам современной медицины и здравоохранения (Самара, 2022).

Кроме того, результаты были представлены на конференции «Инновации в онкологии» (Самара, 2023).

Внедрение результатов исследования

Научные выводы исследования нашли применение в ежедневной клинической практике второго отделения по лечению опухолей молочной железы ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ СОКОД).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 2 патента на изобретение и 5 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата, доктора наук.

Объем и структура работы

Диссертационная работа представлена в виде специально подготовленной рукописи и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, раздела результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы представлен 216 источниками, из которых 101 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 17 таблиц и 10 рисунков.

Личный вклад автора

Исследователь лично осуществил анализ послеоперационного периода у

больных раком молочной железы 0–IV стадий, которые были приняты во второе отделение опухолей молочной железы ГБУЗ СОКОД в период с 2020 по 2023 годы. Была выполнена личная оценка результатов хирургического вмешательства, включая анализ клинических и биохимических данных, а также показателей системы гемостаза, локальной температуры и микроциркуляции у больных с РМЖ. Разработанная компьютерная программа для анализа развития раневых осложнений была создана после сбора данных и формирования базы данных. Данная программа была официально зарегистрирована и получила свидетельство о государственной регистрации № RU 2022614829 от 28.03.2022 «Программа для прогнозирования течения раневого процесса у пациенток с раком молочной железы I–II стадий».

В процессе анализа собранных данных о локальной температуре и гемодинамике, а также значимых данных, влияющих на раневой процесс у групп сравнения, был получен патент на изобретение № RU 2790464 С1 от 21.02.2023 «Способ прогнозирования раневых осложнений при органосохраняющих операциях у пациенток с раком молочной железы I–II стадии с локализацией опухоли в верхних квадрантах». Автор диссертации самостоятельно проводил операции у пациенток из групп сравнения и разработал методику выполнения операций при РМЖ 0–IV стадий. На основе результатов исследования был оформлен и получен патент на изобретение № RU 2802140 С1 от 22.08.2023 «Способ органосохраняющей операции при раке молочной железы I–II стадии с локализацией опухоли в верхнем наружном квадранте». Участие автора в сборе информации и проведении исследований составило более 90 %, а в обобщении и анализе данных – до 85 %.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ВАРИАНТЫ ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Онкология молочной железы продолжает быть наиболее распространенным видом заболевания среди женского населения, как в России, так и по всему миру, согласно источникам [30, 49, 54]. По информации Всемирной организации здравоохранения, в 2020 году было зафиксировано свыше двух миллионов новых случаев данного заболевания среди женщин по всему миру [30, 54]. К сожалению не смотря на развитость диагностических методов исследований, оснащенность медицинским оборудованием лечебных учреждений, организованное первичное звено, создание и внедрение инновационных диагностических методик, число активно выявленных случаев РМЖ на ранней стадии развития опухолевого процесса остается низким и составляет 45,7 % [49].

В настоящее время отмечается тренд к снижению возраста пациентов с раком молочной железы. Происходит рост числа случаев злокачественных опухолей среди женщин в возрасте от 30 до 60 лет [11, 34, 60].

Хирургический этап лечения у данной группы пациенток остается основным в комплексном лечении пациенток с РМЖ. В свою очередь сама опухоль, снижение иммунного ответа на злокачественный процесс, сопутствующие патологии, возраст пациенток могут стать предрасполагающими факторами развития как ранних, так и поздних послеоперационных раневых осложнений.

Согласно клиническим рекомендациям алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично операбельном раке молочной железы (T1-3N0-1M0) при эффективности неoadъювантной лекарственной терапии выполняется органосохраняющая операция с последующей адъювантной терапией (ГТ, ХТ2, анти-HER2-терапия 3 по показаниям, ЛТ), в остальных случаях выполняется мастэктомия.

Показания к выполнению органосохраняющей операции включают небольшие размеры опухоли, отсутствие мультицентричного роста, возможность

достижения «чистых краёв резекции» и желание пациентки сохранить грудь.

При выявленном случае ранней формы РМЖ первичным этапом лечения вне зависимости от биологического подтипа опухоли стандартом лечения согласно клиническим рекомендациям является выполнение органосберегающей операции в объёме секторальной резекции с биопсией сигнального лимфатического узла. Преимущества малотравматической тактики оперативного лечения раннего РМЖ показали свои преимущества в исследованиях 14 групп пациенток с диагнозом РМЖ I-II ст. [11, 16, 44, 46].

При травматизации лимфатических узлов часто возникают продолжительные серозные выделения, вызывающие отечность тканей и болевые ощущения в области отека, что приводит к неудобствам для пациенток. В результате, время пребывания пациенток в больнице увеличивается из-за необходимости проведения дополнительных хирургических вмешательств для дренирования накопившейся жидкости в области хирургического вмешательства [41]. Также рубцевание в области операции, последующая терапия и сопутствующие заболевания могут способствовать увеличению отека верхней конечности с оперированной стороны [41, 42].

Вокруг злокачественной опухоли образуется активная неоваскуляризация. Новые сосуды располагаются радиально по отношению к опухолевому узлу [31]. Развитие активных дополнительных кровеносных сетей в месте опухоли в последующем могут стать толчком к развитию гематом в месте операции. В свою очередь применение гормонотерапии на предоперационном и в постоперационном периоде может привести к развитию тромбоза глубоких вен конечностей, что так же может повлиять на раневой процесс у данной группы пациентов [17].

Пациенты с онкологическими заболеваниями всегда находились и находятся в повышенной группе риска по развитию послеоперационных осложнений. Причинами развития осложнений у этих пациентов является прием иммуносупрессивной терапии, химиолучевая терапия и течения опухолевого процесса [10, 13, 15].

Самым распространенным послеоперационным осложнением у пациентов с

РМЖ является лимфедема верхней конечности. Под понятием лимфостаз или лимфедема понимается патологический процесс лимфатической системы при котором происходит задержка лимфатической жидкости в тканях верхней конечности.

1.1 Варианты техник выполнения операций у пациенток с раком молочной железы на ранних стадиях

За последние 30 лет ввиду оптимизации работы первичного звена увеличилась выявляемость рака молочной железы на ранних стадиях введу чего хирургическая тактика склоняется к органосохраняющему лечению. На сегодняшний день тактика лечения пациентов с первично установленным диагнозом рака молочной железы предусматривает выполнение резекции молочной железы с биопсией сигнального лимфатического узла, а также последующую лучевую и гормонотерапию.

Основные подходы включают лампэктомию, онкопластическую резекцию и различные варианты мастэктомии с реконструкцией.

Остальным пациентам рекомендовано выполнение стандартной мастэктомии, что связано с большими размерами опухоли, мультифокальным ростом или предоперационным облучением грудной клетки или молочной железы.

Основными показаниями выполнения органосохраняющего лечения РМЖ является постановка диагноза РМЖ со стадией I-IIA, размер выявленной опухоли должен быть равен 5 см или менее, опухолевый узел должен быть единичным, возможность получения «чистых» краев резекции. После постановки диагноза ключевая задача хирургического лечения – обеспечить онкологическую безопасность пациента с сохранением косметического результата. Проспективные исследования ряда авторов подтверждают сравнимую общую выживаемость при органосохраняющих операциях и мастэктомий на ранних стадиях [51]. В 1973 году в Милане было выполнено рандомизированное исследование QUART в котором пациенток с РМЖ и малым размером опухоли выполняли сравнение

результатов после выполнения радикальной мастэктомии по Холстеду и квадрантэктомии с удалением подмышечных лимфоузлов и лучевой терапией в послеоперационном периоде. В ходе данного исследования были проанализированы 701 пациент. У 349 пациентов была выполнена операция – мастэктомия по Холстеду, а у 352 пациенток выполнялась квадрантэктомия с удалением лимфатических узлов и послеоперационной лучевой терапией. В ходе исследования было выявлено, что выживаемость в группах сравнения была равная, по истечению 20 лет после установки диагноза и проведенного лечения и оценки развития местного рецидива после квадрантэктомии развитие местного рецидива после QUART с последующим консервативным или хирургическим лечением в объеме мастэктомии не оказывает влияния на прогноз заболевания. Возраст пациентов, локализация и размеры опухоли не являлись факторами ухудшающими результаты осложнений у пациенток, которым выполнялась квадрантэктомия по сравнению с выполнением мастэктомией [50, 51].

Было проведено еще одно исследование, доказывающее эффективность выполнения ОСО при раке молочной железы. Ненси прайс Менденхолл в ходе своего исследования проанализировал клиническую картину течения заболевания у пациенток с РМЖ, которым выполнялись и мастэктомии и ОСО. Исследование показало, что определенные факторы имеют одинаковое влияние на шансы выживания пациенток. К таким факторам относятся размер исходной опухоли, присутствие метастазов в лимфатических узлах, биологический тип опухоли, а также мутации в генах BRCA1 и BRCA2 [53]. Так же метаанализ который был опубликован в 2015 году, не выявил разницы в риске смертельного исхода между молодыми женщинами (в возрасте менее 40 лет), которые перенесли резекцию молочной железы, и женщинами, которым была выполнена мастэктомия. В ходе исследования было выявлено, что тип операции не был достоверно связан с результатами выживаемости у молодых женщин с раком молочной железы [53, 54]. Традиционно к органосохраняющим операциям (ОСО) рака молочной железы можно отнести: лампэктомию, широкое иссечение опухоли и квадратэктомию с выполнением диссекции лимфатических узлов. Основными преимуществами

выполнения органосохраняющих операций у пациенток с РМЖ является то, что пациентам наносится меньшая хирургическая травма, пациентки отмечают лучший косметический эффект. В ходе группового исследования были изучены случаи женщин с мультицентрическими злокачественными новообразованиями молочной железы. Пациенткам в рамках этого исследования проводились органосохраняющие операции (ОСО), в результате которых наблюдалась 5,1 % вероятность возникновения местных рецидивов в течение пяти лет [51]. Эти находки подтверждают, что органосохраняющая терапия эффективна для лечения ранней стадии рака молочной железы.

Таким образом, можно сделать вывод, что органосохраняющее лечение при первично-операбельном РМЖ является весьма эффективной альтернативной выполнению мастэктомии при соблюдении онкологических требований согласно клиническим рекомендациям.

1.2 Вариации осложнений после оперативного лечения первично-операбельного рака молочной железы

Для всех пациентов, прошедших хирургическое вмешательство, существует вероятность послеоперационных осложнений, причем у онкологических больных этот риск увеличивается. Женщины, перенесшие операцию по поводу рака молочной железы (РМЖ), часто испытывают изменения в восприятии своего тела и недовольство своим внешним видом, что вместе с другими психоэмоциональными изменениями может существенно повлиять на качество их жизни [56].

В ходе исследования, проведенного в 2016 г. учеными была выявлена взаимосвязь между хирургическими осложнениями и качеством жизни пациентов [3, 4, 22, 80].

Из исследований было установлено, что в 2/3 из 50 рассмотренных исследований пациенты, которые перенесли хирургические осложнения, наблюдали худшее качество жизни и другие психосоциальные неблагоприятные

исходы, чем те, у кого послеоперационных осложнений не наблюдалось, и что этот эффект сохранялся в долгосрочной перспективе.

После хирургического вмешательства пациенты с диагнозом рак молочной железы на ранних стадиях подвержены развитию послеоперационных осложнений, включающие как системные, так и местные раневые осложнения.

Согласно исследованиям многих авторов [3, 4] среди местных осложнений после хирургического лечения рака молочных железы выделяют: лимфорею, гематомы, расхождение послеоперационных швов, серомы, некроз кожи (некроз соска, ареолы или лоскута), присоединение инфекции. Частота развития данных осложнений колеблется в широком диапазоне от 4 до 85 %. У большего количества пациенток была диагностирована лимфедема в течение 3 лет после лечения основного заболевания. К общим факторам риска развития лимфедемы являются такие факторы лечения как диссекция подмышечных лимфатических узлов, лучевая терапия, а также к факторам риска можно отнести высокий индекс массы тела пациентов [5, 6].

В научных работах отмечается, что серома является распространенным ранним послеоперационным осложнением у пациенток, перенёсших органосохраняющую операцию по поводу рака молочной железы. Сообщается о частоте развития данного осложнения в диапазоне 2,2–50 % [7]. Как уже говорилось ранее даже при выполнении радикальной операций у пациенток с РМЖ обязательным этапом является лимфаденэктомия по причине поражения лимфатических сосудов, что в последующем может привести к развитию лимфатического отека верхней конечности со стороны операции. Так же у данной группы пациентов формируется полость в месте лимфодиссекции и данная область может являться резервуаром для скопления серозной и лимфатической жидкости. Обильная лимфорея, сформировавшаяся в послеоперационном периоде, способна спровоцировать инфицирование раны, расхождение краев раны и формирование грануляционной ткани в месте лимфодиссекции. Нарушение лимфатического и венозного оттока, рубцовая ткань приводят к ограничению функции верхней конечности все эти изменения приводят к развитию

постмастэктомического синдрома [8, 9]. Согласно авторам V. S. Ericson, M. L. Pearson et al. [10, 11]. Вероятность развития лимфатического отёка верхних конечностей повышается на 74 % после лучевой терапии за счет формирования постлучевого фиброза и сужения просвета подключичной вены. Одной из причин развития лимфедемы является развитие фиброзных «тяжей» в аксиллярной области у пациентов после лимфодиссекции. Эти фиброзные «тяжи» появляются по медиальной поверхности плеча до локтевой ямки. Они состоят из склерозированных лимфатических и венозных сосудов окруженных фиброзной тканью. Примерно у 20 % пациенток данные «тяжи» могут располагаться по медиальной поверхности плеча, через локтевую ямку и доходить до запястья [4, 5]. Другими словами, у данных пациенток развивается паутинный подмышечный синдром. В большей степени данные изменения тканей связаны с интраоперационной травматизацией. При развитии выше указанных осложнений койко-день пребывания в стационаре увеличивается, как и вероятность повторного оперативного вмешательства для коррекции этих осложнений, что в свою очередь приводит к снижению социально-психического здоровья пациентов и увеличения затрат на лечение. Известно, что в лимфе и интерстициальной жидкости содержатся все факторы свёртывания крови и фибринолиза.

Злокачественные клетки опухоли влияют на иммунитет пациента, эпигенетические изменения в клетке, возникающий неопластический фенотип в здоровых клетках, оказывают угнетающее влияние на клетки пациента, что влияет в последующем как на раневой процесс, так и на общее состояние пациентов [13, 14].

Основными осложнениями возникающими после хирургического лечения РМЖ можно считать лимфостаз верхней конечности, ограничение подвижности в плечевом суставе со стороны поражения. Основными причинами развития тугоподвижности плечевого сустава можно считать интраоперационную травму межреберных нервов плечевого сплетения, лучевую травму в ходе лучевой терапии после хирургического лечения, рубцовую компрессию на нервно-сосудистого пучка [4, 5, 12].

1.3 Системные осложнения

Для пациентов с раком молочной железы кроме местных послеоперационных осложнений характерны и системные осложнения, возникающие после проводимого оперативного лечения, большая часть этих осложнений является причиной летальных исходов [18]. Большая часть пациентов со злокачественными новообразованиями склонны к развитию осложнений связанных с тромбозами, такими как венозная тромбоэмболия (ВТЭ), внутрисосудистое свёртывание крови (ДВС-синдром). На долю пациентов с диагнозом РМЖ после оперативного лечения на молочной железе частота развития венозных тромбоэмболических осложнений составляет 1–12 % [31]. Патогенетически причиной развития коагуляционных аномалий у пациентов со злокачественными новообразованиями можно считать рост опухоли, который влияет на элементы триады Вирхова, предложенной еще 160 лет назад. Для пациентов с РМЖ причинами развития геморрагических осложнений считают склонность к коагуляционным аномалиям и сильную кровоточивость в месте операции. Для пациентов с РМЖ развитие ДВС-синдрома встречается чаще, чем ВТЭ. Мнения на счет значения ДВС-синдрома в развитии осложнений у пациенток с раком молочной железы противоречивы. Группа исследователей проанализировала вероятность развития коагулопатий у группы онкологических больных, в ходе исследования авторы выяснили, что на долю пациентов с РМЖ развитие ДВС-синдрома составляет 7 % из числа всех онкологических пациентов, что говорит о малой вероятности развития данной патологии [20]. У другой группы исследователей вместе с S. Sallah et al. на счет мнения ДВС-синдрома и развития осложнений была другая точка зрения. S. Sallah et al. провели исследование, в ходе которого оценивали частоту ДВС-синдрома среди 1117 пациентов с солидными опухолями молочной железы [21]. В ходе исследования S Sallah et al. у 76 пациентов было зарегистрировано в общей сложности 145 эпизодов кровотечения и свертывания крови. Тромбоцитопения, гипофибриногемия, повышенный уровень D-димера и продуктов деградации

фибриногена были распространенными нарушениями свертывания крови, которые встречались у пациентов с ДВС-синдромом [21]. Авторы обнаружили 76 (6,8 %) случаев развития ДВС-синдрома у пациентов с опухолями молочной железы [21]. Наиболее распространенный вид нарушения свертывания крови является тромбофилия, которая является причиной развития тромбоза глубоких вен, инфаркта, инсульта. Все эти нозологии являются серьезными проблемами хирургического лечения РМЖ.

Комплексный подход к лечению рака молочной железы, который включает в себя химиотерапию, лучевую терапию и гормонотерапию приводят к нарушению свертываемости крови, а также снижается процесс фибринолиза [26, 27].

Ингибиторы системы гемостаза, которые играют важную роль в поддержании тканей, в свою очередь наоборот, способствуют прогрессированию злокачественного процесса в организме пациента [27]. Антитромбин III и прочие ингибиторы системы гемостаза влияют на миграцию, пролиферацию и апоптоз клеток, регулируют ангиогенез и формирование отдалённых метастазов, а также воздействуют на гуморальный и клеточный иммунитет хозяина [27]. Механизмы, лежащие в основе системных осложнений при раке молочной железы, остаются неясными и сложными, и они тесно связаны с процессами гемостаза. Это объясняет, почему их проявления могут быть столь внезапными и серьезными, а методы диагностики – не всегда эффективными.

1.4 Способы лечения послеоперационных осложнений у пациентов с раком молочной железы в раннем послеоперационном периоде

Как говорилось ранее, к ранним послеоперационным осложнениям у пациентов с РМЖ является развитие структурных изменений в подкожном слое. Пересечение лимфатических сосудов в области молочной железы и аксиллярной областях приведут к развитию диффузного воспаления тканей, имитирующей изменения в подкожном слое по типу целлюлита без реального инфекционного

процесса в тканях [28, 29]. Легкая липодистрофия хорошо поддается лечению при помощи пероральной антибактериальной терапии; при более тяжелом течении дистрофических изменений и симптоматических проявлениях, требуется применение парентеральных антибиотиков, а в случае образования локальных абсцессов требуется хирургическое послеоперационное вмешательство [29, 30]. Послеоперационные абсцессы в тканях молочной железы в отдельных случаях можно ликвидировать с помощью закрытой аспирации и применения антибиотиков, но чаще на практике требуется дренирование абсцесса, особенно в тех случаях, когда имеется большой объем тканей [30, 31]. Еще одним из частых ранних послеоперационных осложнений у пациентов после радикального хирургического лечения РМЖ, является развитие длительной серомы. Серома по своему определению является скоплением тканевой жидкости в подкожной клетчатке в сформировавшейся полости. Сером можно избежать с помощью применения активного дренирования послеоперационной раны с закрытым отсосом, такими как те, которые обычно используются после мастэктомий или онкопластических хирургических вмешательств [28, 29]. В тех случаях, когда дренаж был удален слишком рано или не использовался хирургами, в сформировавшейся полости образуется лимфорей. Часто развитие серомы в тканях молочной железы будет являться желательным результатом, который снизит вероятность вогнутости молочной железы при потерянном объеме после резекции пораженных тканей [19, 30]. Однако, если серома становится напряженной и у пациентов будет наблюдаться болезненность или если есть подозрение на присоединение инфекции, в таких случаях будет показана декомпрессия [30, 31].

А. Х. Исмагилов и Г. И. Шакирова для предотвращения развития сером у пациентов с РМЖ I-II стадии предложили доступную и простую в исполнении технику миопластики подмышечной области лоскутом малой грудной мышцы [37, 39, 53]. Исследователи проанализировали состояние 545 женщин в возрастной категории от 45 до 65 лет (со средним возрастом $(42,34 \pm 0,62)$ года), страдающих раком молочной железы на I-II стадии, которым было проведено радикальное хирургическое вмешательство. Они пришли к выводу, что применяемая ими

методика миопластики с использованием ткани малой грудной мышцы в подмышечной зоне способствует профилактике сером и значительно сокращает объем и продолжительность лимфореи после операции. Благодаря этому подходу удалось уменьшить лимфорею на 98,2 % к 14-му дню после операции, сократить время пребывания пациенток в стационаре, уменьшить продолжительность их амбулаторного лечения, а также снизить общие затраты на лечение и обеспечить своевременное начало адьювантной терапии [39, 53]. Для профилактики «мёртвого пространства». В исследовании оценивали эффективность облитерации данного «мертвого пространства» использовался герметик, содержащий фибриноген [42]. CharlesEButler для предотвращения развития серомы в образующемся «мертвом пространстве» предложил инстилляцию фибринового герметика в образующуюся полость [41]. Автор разбавлял концентрацию тромбина до 5 МЕ/мл для увеличения времени полимеризации. Лимфорея была полностью аспирирована, а через двухпросветный катетер вводилось 20 мл фибринового герметика. Рецидив серомы оценивался при последующем обследовании пациентов. В ходе исследования CharlesEButler было выявлено, что у пациентов из контрольной группы наблюдалось полное разрешение сером после однократной инстилляции фибринового герметика. В течении 73 недель наблюдения за пациентами осложнений и рецидивов не наблюдалось. Показатель успеха исследования для автора в разрешении серомы (100 %) был более благоприятным при инъекции фибринового герметика у исследуемых пациентов, чем только при последующей аспирации (23 %) у пациентов контрольной группы ($p = 0,0077$). Из своего исследования Charles E Butler сделал вывод, что чрескожная инстилляцией фибринового герметика может быть эффективным методом лечения лимфореи, но для определения его роли в лечении серомы потребуется больше исследований и проспективных испытаний [41].

Проведенные ранее некоторые исследования свидетельствуют о том, что при подшивании кожных лоскутов к нижележащей мускулатуре и формировании так называемого стегающего шва, чтобы уменьшить «мертвое пространство», снижает частоту развития лимфореи [44, 45, 46].

Ten Wolde et al. провели исследование для оценки влияния использования стеганого шва на частоту развития серомы у пациентов с РМЖ после оперативного лечения [47]. В ходе ретроспективного исследования сравнивались две группы пациентов, состоящие в общей сложности из 176 пациентов. В ходе исследования авторы выяснили, что при использовании техники подшивания кожных лоскутов к нижележащей мускулатуре и оценивая фактора риска (возраст пациентов, объем лимфодиссекции, ИМТ, артериальную гипертензию) позволило снизить частоту развития лимфореи с 80,5 % до 22,5 % ($p < 0,01$). Авторы сделали вывод, что пожилой возраст пациентов и выполнение лимфодиссекции повышает риск развития лимфореи, а фиксация кожных лоскутов к нижележащей мускулатуре и формирование так называемого стегающего шва будет являться защитным фактором развития лимфореи [47].

S. Shanmugamatal для уменьшения кровопотери и профилактики развития лимфореи оценивали применения ультразвукового диссектора и электрокоагуляцию при выполнении лимфодиссекции у пациентов с РМЖ [47]. В ходе исследования авторы группе пациентов входившим в исследования выполняли радикальное оперативное вмешательство частично с использованием скальпеля выполняя им разрез только кожи, остальные этапы оперативного вмешательства выполнялись с использованием электрокоагуляции, на этапе подмышечной лимфодиссекции авторы использовали ультразвуковой диссектор. В ходе оценки эффективности применения электрокоагуляции и ультразвука они сделали вывод, что использовать данные методы можно только в отдельных случаях, метод был более эффективен у молодых пациенток с меньшим объемом груди и более низким ИМТ, в остальных случаях результат был схож с традиционными техниками выполнения радикального оперативного лечения [47].

Ещё одним возможным осложнением после радикального хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) является плечевая плексопатия. Как правило, она возникает вследствие особенностей оперативного позиционирования пациента. Крайне важно своевременно диагностировать это осложнение в послеоперационном периоде: ранняя физиотерапия способствует полному и

быстрому восстановлению [29, 30]. Клиническая картина плечевой плексопатии обычно включает: парез верхней конечности на стороне поражённой молочной железы; сенсорные нарушения в конечности. Эти симптомы следует дифференцировать от незначительных парестезий, которые нередко возникают при повреждении межрёберно-плечевых нервов во время лимфодиссекции в аксиллярной области [28, 29, 30]. Болезнь Мондора (тромбоз боковых грудных и/или грудно-эпигастральных вен) проявляется в виде твердого шнура ткани, проходящего через верхнюю часть живота в нижнюю часть груди [31]. Это осложнение может возникнуть после любого хирургического вмешательства проводимого на груди и, как правило, это осложнение разрешается самостоятельно в течение 2–8 недель. Теплый компресс и противовоспалительная терапия позволяют легко контролировать симптомы и ускорить процесс восстановления пациентов [31, 32].

Дисфункция верхней трети конечности является частым нежелательным последствием оперативного вмешательства вне зависимости от объема выполненной операции и лучевой терапии рака молочной железы. Дисфункция верхней конечности проявляется ограничением подвижности в верхней трети поражённой конечности, болезненными ощущениями в конечности, развитием лимфедемы, нарушением чувствительности [33, 34]. Для коррекции и профилактики данного осложнения эффективным будет являться ранняя профилактика [35].

1.5 Прогноз развития послеоперационных осложнений у пациентов с раком молочной железы

Оценка рисков послеоперационных осложнений является важнейшим ориентиром для врача-хирурга. Благодаря прогнозированию можно заранее выявить вероятность развития сером, гематом, лимфедем и инфицирование раны, что позволяет снизить риски развития данных осложнений [119, 136].

Известны различные оценочные шкалы для прогноза развития

послеоперационных осложнений, а также для оценки смертности пациентов после проведенной операции. В 1977 году профессор Goldman разработал индекс CRI для оценки кардиального риска у пациентов, перенесших операцию. В 2007 году после проведенных исследований были выявлены факторы риска послеоперационных кардиологических осложнений. Полученные данные были использованы учеными для разработки «Шкала MICA-NSQIP (Myocardial Infarction/Cardiac Arrest Score)» [168]. Позднее на основе шкал оценки рисков были разработаны калькуляторы такие как: ACS-NSQIP в результате заполнения данных калькулятора на выходе появляются данные о развитии инфаркта миокарда в течение 30 дней после проведенной операции [167]. Самой современной шкалой послеоперационной летальности является шкала POSPOM (Pre-operative Score to Predict Postoperative Mortality) [163].

Для онкологических пациентов были разработаны шкалы: «MPM for cancer patients, MPM (Mortality Probability Model), EUROSCORE (cardiac surgery), POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity), SAPS и другие» [167, 168]. Больше число оценочных шкал для пациентов, которые подвергаются хирургическому лечению как онкологического профиля, так и общей хирургии связаны с прогнозом развития системных осложнений и смертности. Для оценки течения заживления ран прогностических опросников крайне мало. Существует шкала прогнозирования заживления трофических язв у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей: «Шкала Якушкина – Евсюкова» [187]. Больше число оценочных шкал по своей структуре состоят из числовых значений: возраста, количества сопутствующих заболеваний и так далее, в свою очередь любое числовое значение может использоваться в обширных исследованиях для прогнозирования осложнений. В отношении прогнозирования раневых осложнений после операции наблюдается малая выборка исследований, что говорит об актуальности данного вопроса.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование было осуществлено в отделении опухолей молочной железы клиники медицинского университета «Реавиз» с сентября 2020 года по февраль 2023 года. В ходе работы были изучены клинические случаи 210 пациентов, у которых после проведения радикальной хирургии по поводу рака молочной железы на стадиях 0-IV возникли раневые осложнения. В исследование включались пациенты с наличием опухоли в верхнем-наружном квадранте.

В ходе выполнения работы были соблюдены международные и российские этические нормы и принципы, которые имели отношение к предмету диссертационной работы. Все пациенты были проинформированы о том, что все результаты исследований и лечения будут опубликованы и будут использованы в научных целях. Пациенты, которые входили в исследование предварительно были проинформированы и в ходе исследования, пациентами собственноручно оформлено письменное добровольное согласие на участие в проекте.

Критериями включения в наше исследование стали: верифицированный диагноз РМЖ TisN0M0, T1N0M0 стадий, отсутствие декомпенсации по сопутствующим соматическим заболеваниям. Пациентам, которые были включены в исследования не выполнялась предварительно химио-, гормоно или лучевая терапия. Пациентам проводилось хирургическое лечение по поводу рака молочной железы первично. Информированное добровольное участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования стали: наличие у пациентов, РМЖ IIА-IV стадий, первично-множественные опухоли, декомпенсация по сопутствующим соматическим заболеваниям, инъекционная наркомания, локализация опухоли не в верхнем-наружном квадранте.

В основе исследования лежит проспективный анализ 210 пациенток, госпитализированных в отделения за период с сентября 2020 по февраль 2023 гг.

Пациентки были разделены на экспериментальную и контрольную группы по объему выполненного лечения:

1 экспериментальная группа – пациентки, которым был выставлен диагноз РМЖ 0-IV стадия, было выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной резекции молочной железы с применением разработанного доступа ($n = 105$);

2 контрольная группа – пациентки, которым было выполнено лечение согласно клиническим рекомендациям лечения пациенток с диагнозом РМЖ 0-IV ст. ($n = 105$).

Формирование групп пациентов для проведения исследования осуществлялось методом простого рандомизированного отбора. При выполнении биопсии лимфатического узла было удаление одного лимфатического узла.

Поступление пациентов в отделение считался первым днем исследования. С этого же дня начинали производить исследование локальной температуры и микроциркуляции в зоне пораженной МЖ. Оценку заживления послеоперационной раны анализировали каждый день на ежедневных перевязках и осмотрах пациентов с фиксацией в дневниках истории болезни пациентов.

2.2 Характеристика групп сравнения

Нами был проведен анализ 210 пациентов двух групп сравнения было выявлено, что на момент оперативного лечения пациентки находились в возрасте от 29 до 64 лет, в среднем на момент операции возраст составил ($58,34 \pm 11,01$) года. В основной группе возраст пациенток составил ($58,78 \pm 11,46$) года. В контрольной группе сравнения средний возраст пациенток на момент выполнения операции составил ($57,84 \pm 10,52$) года.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту

Возраст	Экспериментальная группа (n = 105)		Контрольная группа (n = 105)		Оценка значимости различий
	Абс.	%	Абс.	%	
До 30	1	1,0 %	2	1,9 %	$\chi^2 * = 0,00$ p = 1,000
31–40	11	10,5 %	12	11,4 %	$\chi^2 = 0,5$ p = 0,8251
41–50	42	40,0 %	43	41,0 %	$\chi^2 = 0,02$ p = 0,8882
51–64	51	48,6 %	48	45,7 %	$\chi^2 = 0,17$ p = 0,6784
Итого	105	100 %	105	100 %	—
Примечание: χ^2* – критерий Пирсона с поправкой Йетса.					

При анализе групп сравнения нами было выявлено, что большее число пациентов, которые были включены в исследования наблюдались в возрастном диапазоне от 51 до 64 года. Так же достаточное число пациенток находились в возрастном диапазоне от 41 до 50 лет. Возраст самой молодой пациентки составил 29 лет, самой старшей – 64 года. Как видно из Таблицы 1 все пациенты групп сравнения сопоставимы по возрасту.

При оценке данных о наличии сопутствующих заболеваний нами было выявлено, что у пациенток в возрасте моложе 30 лет наблюдались такие заболевания как язвенная болезнь желудка вне обострения 1 (100 %), варикозная болезнь вен нижних конечностей 1 (2,2 %). Вирусный гепатит группы С наблюдался в данной возрастной категории у 3 (14,2 %) пациенток.

Нами было выявлено, что основным сопутствующим заболеванием в группах сравнения являлась гипертоническая болезнь 77 (36,55 %) пациенток. Данное сопутствующее заболевание наблюдалось у пациенток возрастной категории от 31 по 64 года. Варикозное расширение вен нижних конечностей и наблюдалось у 44 (20,87 %) пациенток. Облитерирующий атеросклероз аорты и ее ветвей наблюдался у 22 (10,38 %) пациенток. Пациенты с ожирением 1 и

2 степени распределились следующим образом: пациенток с ожирением 1 степени наблюдалось 27 (13,75 %), а пациенток с ожирением 2 степени наблюдалось 14 (6,55 %). Распределение пациентов с сопутствующими заболеваниями и возрасту представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания и возраст пациенток групп сравнения (n = 210)

Сопутствующее заболевание	Возраст пациентов n = 210								Оценка значимости различий $\chi^2 = 0,1$ p = 0,7576
	< 30		31–40		41–50		51–64		
Гипертоническая болезнь	0	—	2	0,95 %	30	14,2 %	45	21,4 %	$\chi^2 = 0,1$ p = 0,7576
Язвенная болезнь желудка, вне обострения	1	0,47 %	1	0,47 %	0	—	0	—	$\chi^2 = 0,5$ p = 0,4774
Сахарный диабет 2 ст.	0	—	2	0,95 %	7	3,3 %	15	7,1 %	$\chi^2 = 0,03$ p = 0,8664
Варикозная болезнь вен н/конечностей	1	0,47 %	15	7,1 %	12	5,7 %	16	7,6 %	$\chi^2 = 0,08$ p = 0,7790
Облитерирующий атеросклероз аорты	0	—	5	2,38 %	7	3,3 %	10	4,7 %	$\chi^2 = 0,00$ p = 1,000
Ожирение 1 ст.	0	—	2	0,95 %	13	7,1 %	12	5,7 %	$\chi^2 = 0,00$ p = 1,000
Ожирение 2 ст.	0	—	2	0,95 %	6	2,8 %	6	2,8 %	$\chi^2 = 0,04$ p = 0,8367
НСV	3	1,4 %	5	2,38%	3	1,4 %	3	1,4 %	$\chi^2 = 0,03$ p = 0,8415
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	2	0,95 %	5	2,38 %	9	4,2 %	10	4,7 %	$\chi^2 = 0,8722$

Пациенты основной и контрольной группы были распределены по стадиям основного заболевания. Для выставления стадии мы использовали классификацию злокачественных опухолей TNM (TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition, Wiley – Blackwell, 2017) 8 пересмотра стадирование проводилось согласно клиническим рекомендациям. В наше исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом рак молочной железы стадий TisN0M0, pT1N0M0, T0N1miM0, T1N1miM0 и стадий. Молекулярно-биологический подтип опухоли у пациенток, которые были включены в исследования являлся Люминальный А тип с последующей гормонотерапией в послеоперационном периоде.

Распределение пациенток в зависимости от основного заболевания представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по стадиям заболевания в группах сравнения

Стадия по TNM	Экспериментальная группа (n = 105)		Контрольная группа (n = 105)		Оценка значимости различий
	Абс.	%	Абс.	100 %	
Стадия 0 (TisN0M0)	38	36,1 %	39	37,1 %	$\chi^2 = 0,09$ p = 0,7662
Стадия IA (pT1N0M0)	67	63,9 %	66	62,9 %	$\chi^2 = 0,33$ p = 0,5657
Всего	105	100 %	105	100 %	—
Примечание: χ^2 * – критерий Пирсона с поправкой Йетса.					

Проверка статистической гипотезы о наличии различий между экспериментальной и контрольной группами с использованием непараметрического критерия Пирсона (χ^2 , pvalue) показала отсутствие различий в распределении пациентов по стадиям заболевания (pvalue > 0,05).

При изучении групп сравнения нами было выявлено, что у пациентов наблюдалась стадия 0 и стадия I. Как видно из Таблицы 3 у пациенток на долю IA стадии составило 67 (63,9 %) в экспериментальной группе и 66 (62,9 %) пациенток

в контрольной группе. Стадия 0 (TisN0M0) в экспериментальной группе наблюдалась у 38 (61,2 %) пациентов, а в контрольной у 39 (37,1 %) пациентов. Пациенты групп сравнения сопоставимы по стадиям основного заболевания.

2.3 Методы обследования пациенток с раком молочной железы

Перед госпитализацией для операции пациенты, участвующие в исследовании, проходили стандартный комплекс предоперационных обследований амбулаторно. В него входили: клинический и биохимический анализы крови (включая уровень глюкозы, общего белка, билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, креатинина и мочевины), определение группы крови, тесты на Гепатит В и С, ВИЧ, сифилис, коагулограмма, ЭКГ с интерпретацией, рентген грудной клетки, ФГДС, ультразвуковая доплерография сосудов конечностей, маммография в прямой и косой проекциях, а также ультразвуковое исследование молочных желез, периферических лимфатических узлов, брюшной полости и органов малого таза. Маммография проводилась на аппарате «Маммоскан-3» от «АДАНИ», а ультразвуковое исследование на аппарате «Mindray Resona 7» с использованием линейного датчика 5–14 МГц. Рентген грудной клетки выполнялся на аппарате «GE Precision RXI» компании «Электрон КРТ-ОКО». Все пациенты были осмотрены терапевтом при поступлении, а также узкими специалистами при необходимости.

Пациентам для верификации опухоли выполняли УЗИ молочных желез с выполнением CORE – биопсия опухоли иглой DSX 16 G (14G × 15 см) под ультразвуковым контролем. В последующем пациентам выполнялось иммуногистохимическое исследование для выявления биологического подтипа опухоли. После получения биопсийного материала образцы ткани были помещены в раствор забуференного 10 % формалина после производилась фиксация и проводка материала. Чтобы минимализировать морфологические ошибки при фиксации применялись стандартные растворы, протоколы фиксации, валидации реактивов. Для фиксации использовался реагент 10 % раствора нейтрального

забуференного формалина. Время фиксации в среднем составляло от 6 до 12 часов. Следующим этапом выполнялась проводка, в ходе которой полученные образцы поэтапно обрабатываются растворами спирта, ксилола и горячего парафина, в последующем производилась нарезка на парафиновые гистологические блоки и изготовление гистологических стекол размерами до 5 мкм. Следующим этапом выполнялась окраска полученных стекол сначала выполнялась окраска гематоксином-эозином, а в последующем производилась окраска антителами и проявление реакции хромогеном.

При выполнении иммуногистохимического окрашивания мы использовали полуавтоматический иммуностейнер фирмы «Dako Autostainer Link». В рамках нашего исследования у пациенток с раком молочной железы были исследованы следующие антитела: ER (эстрогеновый рецептор, клон ID5, готовый к использованию, мышинный), PR (рецептор прогестерона, клон PgR636, готовый к использованию, мышинный), HER-2/neu (кроличьи антитела, разведение 1 : 500) и Ki-67 (клон MIB-1, готовый к использованию, мышинный). Интенсивность экспрессии рецепторов половых гормонов оценивалась с помощью метода гисто-счета (Histo-Score). Казусы с интенсивным и непрерывным окрашиванием мембраны более чем в 30 % клеток классифицировались как HER-2/neu-позитивные. Процентное содержание клеток, положительных на Ki-67, определялось путем подсчета в 10 полях зрения при увеличении в 400 раз на 1 000 клеток.

2.4 Исследование микроциркуляции и локальной температуры в области пораженной молочной железы и подмышечной области

Участницам исследования из обеих групп была проведена диагностика микроциркуляции в зоне поражения молочной железы и аксиллярной области на стороне поражения. Использовался многофункциональный диагностический комплекс «ЛАКК-М». Целью обследования было измерение уровня

микроциркуляции и предсказание динамики заживления ран согласно методике, разработанной нами и защищенной патентом № 2790464 от 21.02.2023.



Рисунок 1 – Лазерный анализатор «ЛАКК-М»

Разработанный нами способ состоит из оценки локальной микроциркуляции в месте операции при помощи лазерного диагностического анализатора «ЛАКК-М» и последующей оценки локальной температуры путем локальной термометрии аппаратно-программным комплексом CG320 (CG640) и программой «ИК МЕД». Разработанный способ осуществлялся следующим образом: Пациенты перед выполнением исследования исключали процедуры, которые могли повлиять на результаты исследования. Пациенты были без движений. Само исследование проводилось в одном помещении. Пациентками после выполнения операции в области послеоперационной раны после снятия асептической повязки на расстоянии 1 см от краев раны выставлялся световой датчик на позиции сверху, снизу, справа, слева от краев раны в режиме реального времени на экране монитора отображались показатели микроциркуляции в перфузионных единицах (перфуз. ед.), данные значение фиксировались в базе данных пациентов. После измерения микроциркуляции пациентам выполнялась термометрия верхнего пояса, показатели термометрии можно было отследить по всему верхнему плечевому поясу, грудной клетке, области операции. Но для исследования фиксировались показатели в месте операции и подмышечных областях.

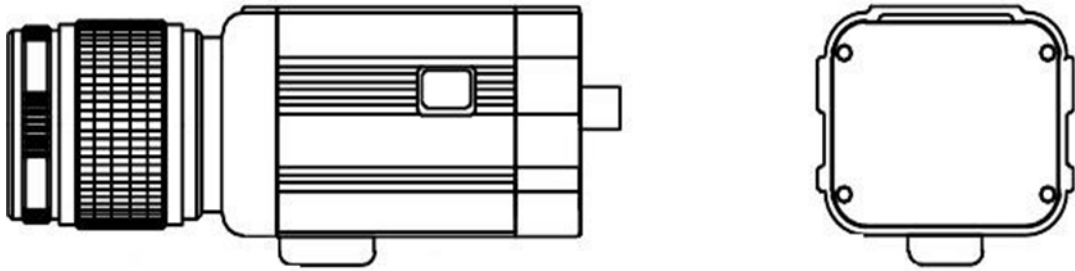


Рисунок 2 – Тепловизионный аппаратно-программный комплекс «ТЦР-Мед»

Тепловизионный аппаратно-программный комплекс «ТЦР-Мед», работающий в инфракрасном диапазоне 8–14 мкм и предназначенный для визуального наблюдения распределения температурных полей на поверхности медико-биологических или других нагретых тел в области температур объекта от 15 °С до 45 °С. Программа которая входит в состав комплекса осуществляет обработку сигнала получаемого с тепловизора и визуализацию его на экране монитора в виде термограмм. Также данная программа позволяет редактировать термограммы работая в различных цветовых палитрах, корректируя диапазон температур. Выходными данными исследования являлся отчет по каждому пациенту с данными локальной температуры.

Оценка локальной термометрии и локальной микроциркуляции проводилось до оперативного вмешательства и ежедневно после операции, а также на 15 сутки после операции. При проведении измерения гемодинамики датчик устанавливался в 4 точках на равном протяжении от послеоперационного рубца на протяжении 1 сантиметра от рубца.

В ходе исследования нами было выявлено, что локальная температура до операции в группах сравнения равнялась $36,6^0$ Me (36,5–36,7) уровень значимости составил $p < 0,01$.

Показатель микроциркуляции в месте предполагаемой операции составил 20,6 перфузионных единиц Me (17,4–24,9). Анализ групп сравнения по таким критериям как показатели крови, локальная температура, микроциркуляция указаны в Таблице 4.

Таблица 4 – Общая характеристика показателей пациентов входивших в исследование

Показатели	Анализ вида распределения	Среднее значение, стандартное отклонение, 95 % границы доверительного интервала ($M \pm S, 95 \% CL$)	Медиана, 25 % и 75 % квартильный размах ($Me, x_{25 \%}, x_{75 \%}$)	Минимальное значение (X_{min})	Максимальное значение (X_{max})
Койко-дни	D = 0,137 p < 0,01 W = 0,956 p = 0,0000	—	15,0 (14,0–17,0)	7,0	28,0
Возраст	D = 0,05 4 p > 0,20 W = 0,991 p = 0,249	58,34 ± 11,01 [56,84–59,74]	—	29,0	87,0
Локальная температура	D = 0,294 p < 0,01 W = 0,777 p = 0,0000	—	36,6 (36,5–36,7)	35,7	37,1
ПМ (перфузионные ед.)	D = 0,121 p < 0,01 W = 0,948 p = 0,0000	—	20,6 (17,4–24,9)	4,65	32,4

2.5 Техника и объём оперативного вмешательства

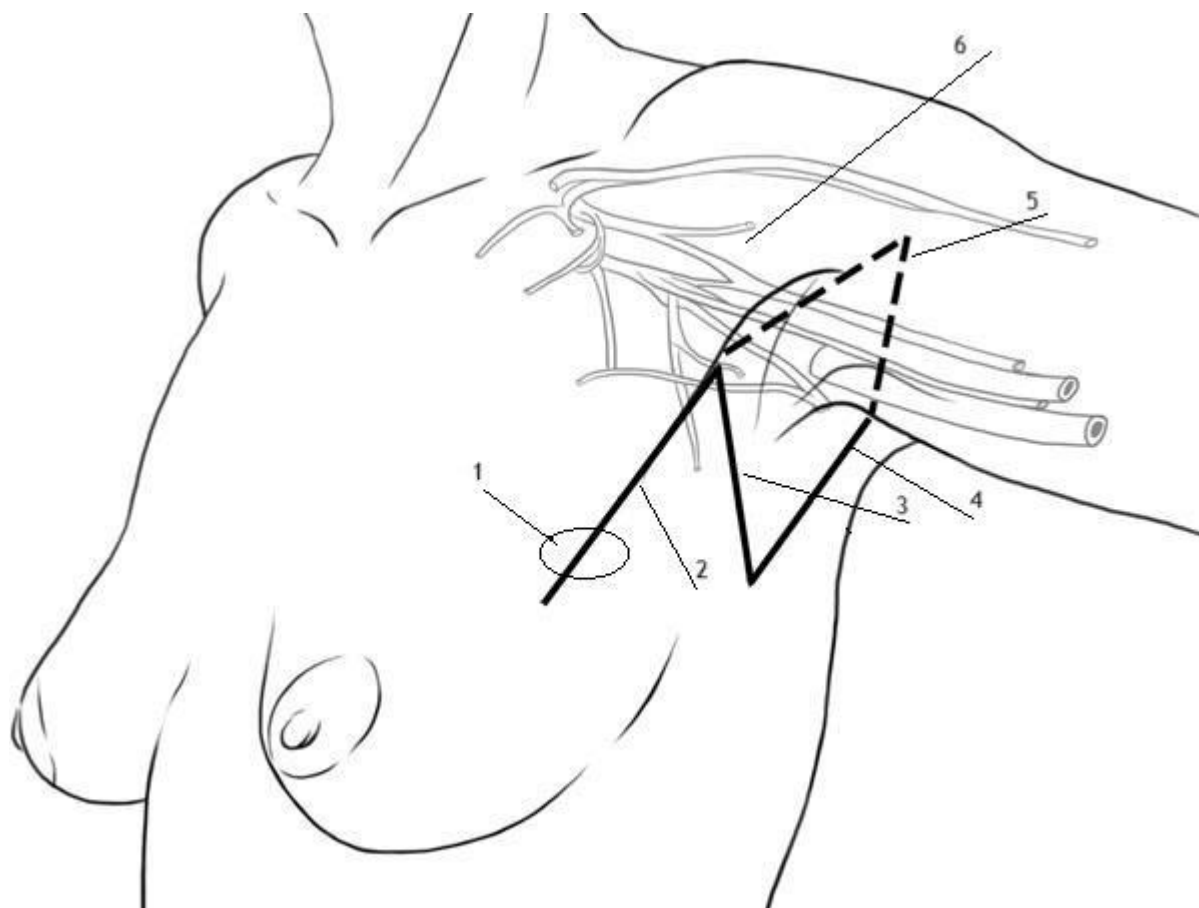
Пациенты контрольной группы были оперированы в объеме радикальной резекции молочной железы и биопсии сигнального лимфатического узла.

После обработки операционного поля. Двумя полуовальными разрезами по направлению к соску рассекается кожа, ткань железы рассекалась на всю глубину

до наружной фасции большой грудной мышцы. После фиксации опухолевого узла выполнялся разрез с другой стороны. Мобилизованный сектор молочной железы. Далее выполнялась биопсия сигнального лимфатического узла. После удаления рана послойно ушивалась. Устанавливался дренаж.

Способ органосохраняющей операции при раке молочной железы 0-IV стадии с локализацией опухоли в верхнем наружном квадранте

Пациентам экспериментальной группы исследования выполнялась операция в соответствии с разработанным нами доступом. Первым этапом двумя эллипсоидными разрезами рассечена кожа пораженной молочной железы до фасции большой грудной мышцы. Иссекается ткань молочной железы с опухолевым узлом. Вторым этапом разрез кожи продлевается к аксиллярной области по краю большой грудной мышцы длиной 6 см (отметка 2 на Рисунке 3), опускается к задней поверхности подмышечной ямки под углом 45 градусов на протяжении 3 см (отметка 3 на Рисунке 3), а затем направляется к краю широчайшей мышцы спины (отметка 4 на Рисунке 3). Кожа и подкожная клетчатка отсепаровываются и отводятся кверху (отметка 5 на Рисунке 3). В ходе операции осуществляется изоляция вены axillaris, за которой следует диссекция жировой ткани с помощью тупфера до выявления поверхностных вен, включая латеральную грудную и торакоэпигастральную вены. Для обеспечения полной видимости всех анатомических структур подмышечной впадины устанавливается ретрактор под малую грудную мышцу и проводится растяжение тканей у латерального края разреза. Поверхностные вены подвергаются перевязке и пересечению. Межреберно-плечевые нервы остаются нетронутыми, чтобы сохранить чувствительную иннервацию медиальной части плеча. Важно сохранить сосудисто-нервный пучок, входящий в большую грудную мышцу с латеральной стороны, чтобы предотвратить атрофию мышцы. Отделение жировой ткани производится тупым способом с использованием тупфера. По завершении диссекции жировой клетчатки и железистой ткани производилась биопсия сигнального лимфатического узла. Устанавливалась дренажная трубка, рана ушивалась послойно узловыми швами.



Примечание: 1 – опухоль молочной железы; 2 – первая линия разреза; 3 – вторая линия разреза; 4 – третья линия разреза; 5 – отведение кожно-подкожного слоя; 6 – сосудисто-нервный пучок подмышечной ямки.

Рисунок 3 – Способ органосохраняющей операции при раке молочной железы с локализацией опухоли в верхнем наружном квадранте

У пациентов групп сравнения выполнялась биопсия одного лимфатического узла.

При верификации опухоли молочной железы нами было выявлено, что чаще всего у пациенток наблюдался инвазивный рак неспецифического типа 185 (88 %) пациенток. Слизистый рак наблюдался у 20 (9,5 %) пациенток. Редкие формы рака такие как: муцинарная, тубулярная, медулярные карциномы наблюдался у 5 (2,3 %) пациенток. Морфологическая картина опухолей у пациенток, входивших в исследование, отображены в Таблице 5.

Таблица 5 – Гистологический подтип опухоли

Гистологическая структура опухоли	Количество пациенток	
	Абс.	%
Инвазивный неспецифический (протоковый рак)	185	88 %
Медулярная карцинома	20	9,5 %
Редкие формы	5	2,3 %
Всего	210	100 %

Всем пациентам, которые были включены в исследование выполнялось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) для определения рецепторного статуса заболевания (ER, PR, HER2, Ki-67). Исследование показало следующее распределение подтипов рака молочной железы среди участниц: люминальный А подтип встречался у 165 женщин (58,3 %), люминальный В (HER-2-позитивный) был обнаружен у 13 (4,2 %), люминальный В (HER-2-негативный) – у 11 (18,4 %), HER-2 позитивный – у 11 (6,7 %) пациенток, а тройной негативный рак – у 10 (12,4 %) пациенток. На долю пациенток с подтипом рака молочной железы *in situ* составило 11 (5,2 %). Молекулярный подтип опухоли у пациентов, которые были включены в исследование, отображены в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика пациентов по биологическому типу опухоли РМЖ

Стадия	Биологический подтип опухоли РМЖ							
	люминальный А		люминальный В (Her2 отрицательный)		люминальный В (Her2 положительный)		тройной негативный	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стадия IA (pT1N0M0)	0	—	0	—	0	—	0	—
Стадия IB (T0N1miM0)	60	28,5 %	3	1,4 %	2	0,9 %	3	1,41
Стадия IB (T1N1miM0)	65	30,9 %	5	2,3 %	4	1,8 %	5	2,35
Стадия IA (pT1N0M0)	46	26,1 %	4	1,8 %	7	3,2 %	2	0,94 %
Всего	176	83,8 %	11	5,2 %	13	6,1 %	10	4,7 %

Все пациенты обеих групп сравнения были сопоставимы по стадиям заболевания и иммуногистологическому подтипу опухолевого процесса.

Для оценки отека верхней конечности со стороны выполненной операции выполнялось измерение окружности конечности на ее различных уровнях: на кисти, на уровне нижней, средней и верхней трети предплечья и плеча. Для измерения верхних конечностей использовалась неэластичная рулетка с удерживаемой лентой через одинаковые интервалы равные 10 см.

Также для измерений гемолимфоциркуляции верхних конечностей использовался темпловизер, который был описан ранее. Пример измерения температуры в месте операции изображены на Рисунке 4.

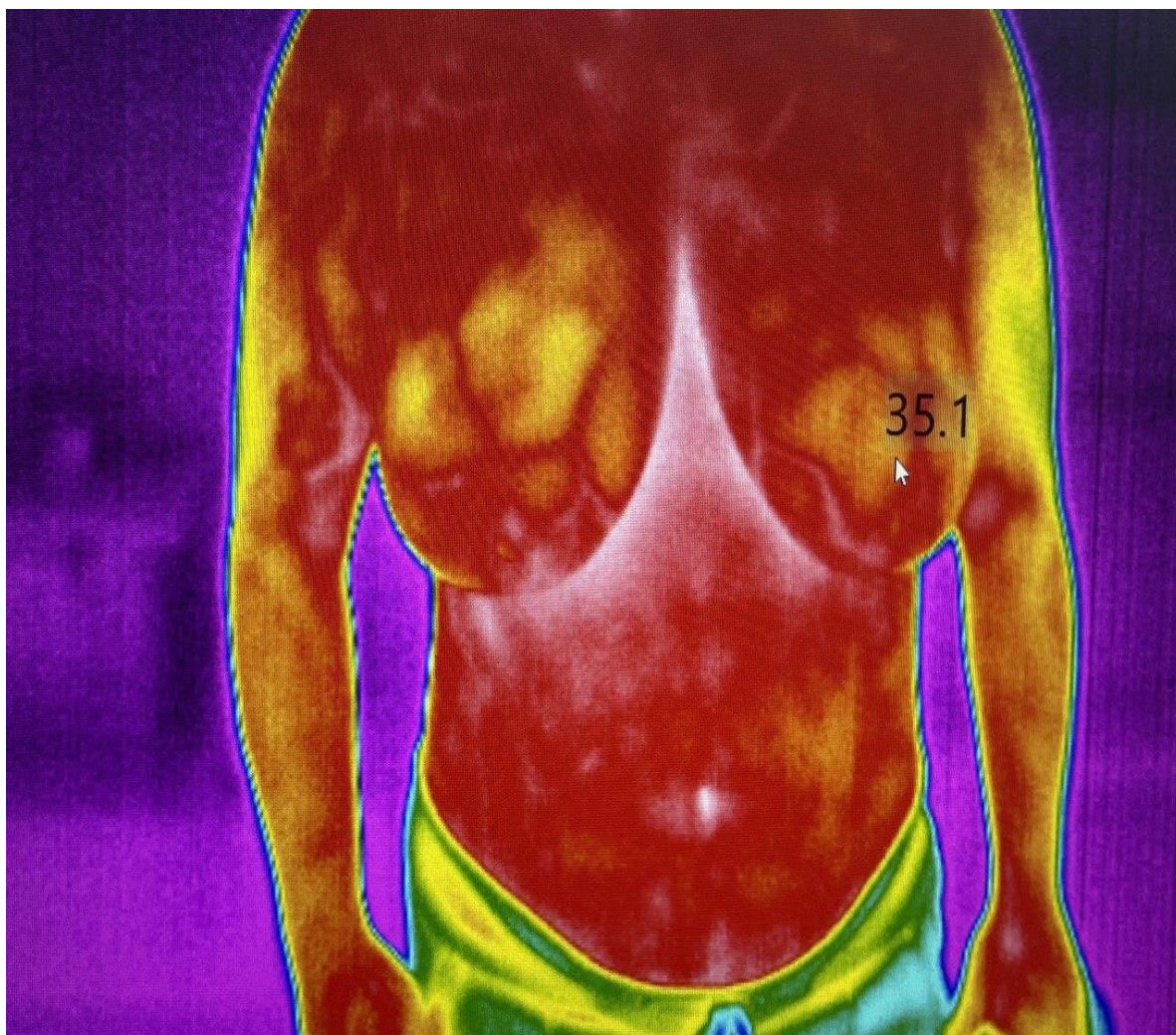


Рисунок 4 – Пример измерения локальной температуры

Для обеспечения качественной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями после хирургического лечения необходимо учитывать психоэмоциональное состояние пациента. В нашем исследовании мы использовали опросник SF-36 – Анкета оценки качества жизни (Приложение Г) [164, 202]. После того как мы получили информированное добровольное согласие пациентов, нами были даны разъяснения по правилам заполнения опросника SF-36 [164, 202]. В процессе оценки качества жизни применялись следующие восемь измерений: PF (физическое функционирование), RP (ролевое функционирование по физическому аспекту), BP (уровень болевых ощущений), GH (общее здоровье), VT (жизненная энергия), SF (социальное функционирование), RE (эмоциональное ролевое функционирование), MH (ментальное здоровье).

Используя анкету SF-36, исследовались количественные показатели качества жизни на шкале от 0 до 100, где 100 баллов означает наилучшее состояние качества жизни, а 0 баллов – наихудшее. Финальные данные анкетирования были проанализированы с использованием стандартного программного обеспечения для статистической обработки данных Microsoft Office Excel 2007 [164].

Для оценки болевого синдрома у пациенток исследуемых групп после проведенного оперативного вмешательства была использована Шкала вербальных оценок (ШВО), которая измеряется в баллах от 1 до 4:

- Нет боли – 0,
- Слабая – до 40 % (до 4 см),
- Умеренная – 40–70 % (4–7 см),
- Сильная – более 70 % (более 7 см),
- Нестерпимая – 100 % (10 см).

По визуально-аналоговой шкале (от 0 до 100 %). Выполняет пациент индивидуально с помощью линейки (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Визуально-аналоговая шкала боли

2.6 Статистическая обработка материала

Формирование групп пациентов, вошедших в исследование, осуществлялось методом простого рандомизированного отбора – простая случайная выборка.

Расчет необходимого объема выборки осуществлялся по формуле:

$$n = \frac{NZ\alpha^2pq}{\Delta^2N + Z\alpha^2pq}$$

где: n – это число пациентов в выборке для исследования;

N – общее количество людей в статистической популяции, например, число женщин в определенном регионе (как Самарская область), страдающих данным заболеванием;

$Z\alpha$ – это критическое значение для стандартного нормального распределения, соответствующее заданному уровню значимости α (для одностороннего теста), которое можно найти в таблице критических значений стандартного нормального распределения отображены в таблице 7.

Таблица 7 – Критические значения стандартного нормального распределения

Уровень значимости	0,005	0,01	0,012	0,02	0,025	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3
Односторонний тест	2,567	2,326	2,257	2,054	1,96	1,645	1,282	1,036	0,842	0,674	0,524

Для научных исследований обычно используется уровень значимости 0,05 (вероятность ошибки типа I равна 5 %), что соответствует значению $Z\alpha$ равному 1,645.

- p обозначает пропорцию интересующего признака в популяции;
- $q = (1-p)$ $q = (1-p)$ определяется на основе эмпирических данных или принимается равным максимальному значению 0,5 при $p = 0,5$;
- Δ представляет собой допустимую погрешность выборки, устанавливаемую исследователем, обычно не превышающую 5 %. Это значение отражает возможное отклонение характеристик выборки от параметров генеральной совокупности.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы «Statistica 14». Для проверки нормальности распределения количественных

данных использовались критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. В процессе анализа количественных данных в сравниваемых группах оценивались средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), а также рассчитывались 95 % доверительные интервалы. При проверке гипотез критическое значение уровня значимости было установлено на уровне 0,05. Если фактически достигнутый уровень значимости превышал этот порог, то принималась нулевая гипотеза.

Для определения достоверности различий в независимых группах использовали критерий Стьюдента (при распределении показателей по нормальному закону распределения) и критерий Манна – Уитни, в зависимых группах – критерий Вилкоксона (при распределении показателей не соответствующих нормальному закону). Изучение частотности качественных характеристик осуществлялось с помощью анализа таблиц сопряженности и применения критерия χ^2 (критерия Пирсона) для оценки степени согласованности.

Достоверным для всех используемых процедур статистического анализа считали уровень значимости $p < 0,05$.

Сравнительная оценка эффективности проводимой операции осуществлялась с использованием ROC-анализа путем расчета величины площади под ROC-кривой (AUC).

На первом этапе исследования проведен анализ анализируемых показателей на соответствие нормальному закону распределения.

Если показатель имеет нормальное распределение, то он оценивается по средней величине (M), среднеквадратическому отклонению (S) и границам 95 % доверительного интервала (95 % CI).

В случае, если показатель имеет распределение отличное от нормального, его оценка проводится по величине медианы (середины ранжированного ряда – Me) и 25 % и 75 % квартилям ($X_{25\%}$ и $X_{75\%}$).

Для визуализации результатов анализа – представлены гистограммы распределения частот анализируемых показателей с наложенной кривой нормального распределения. Гистограммы отображены в приложении диссертации.

Анализ номинальных показателей проводился методом частотного анализа с определением частоты появления признака и его процентной доли в объеме анализируемых значений переменной.

Для определения статистической значимости различий средних величин при сравнении двух групп рассчитывали t-критерий Стьюдента

в случае, если показатели распределены по нормальному закону.

$$t = \frac{X_1 - X_2}{S_{X_1 - X_2}},$$

где X_1 и X_2 – выборочные средние значения двух групп;

$S_{X_1 - X_2}$ – стандартная ошибка разности выборочных средних.

Стандартная ошибка разности выборочных средних равна квадратному корню из суммы дисперсий двух выборок:

$$S = \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)} [(n_1 - 1)s_1 + (n_2 - 1)s_2]},$$

где n_1 и n_2 – численность, а s_1 и s_2 – выборочные дисперсии сравниваемых групп.

Полученное значение критерия Стьюдента сравнивалось с табличным для соответствующего числа степеней свободы:

$$f = n_1 + n_2 - 2$$

Таблица 8 – Таблица сравнений

Показатель	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Результат анализа
Возраст	t = 0,66201	p = 0,5359	различия между группами отсутствуют

Когда количественные данные не соответствуют нормальному распределению, для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми группами применяется критерий Манна-Уитни. В случае анализа номинальных данных используются непараметрические методы статистического анализа.

Мы создали таблицы сопряженности, где столбцы соответствуют возможным значениям переменных, а строки – сравниваемым группам. Для определения ожидаемого числа случаев в каждой ячейке таблицы сопряженности, предполагая верность нулевой гипотезы об отсутствии корреляции, производится умножение сумм по строкам и столбцам и деление результата на общее количество наблюдений. Ожидаемые значения представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Ожидаемые значения

Группы сравнений	Показатель «Есть»	Показателя «Нет»	Всего
Группа 1	$(A + B) * (A + C) / (A + B + C + D)$	$(A + B) * (B + D) / (A + B + C + D)$	A + B
Группа 2	$(C + D) * (A + C) / (A + B + C + D)$	$(C + D) * (B + D) / (A + B + C + D)$	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

Примечание: для оценки таблицы взаимной сопряженности используется Критерий Пирсона χ^2 .

По результатам проведения статистической оценки нами было установлено, что распределения показателей: микроциркуляция, локальная температура, сукровичное отделяемое, геморрагическое отделяемое, гемоглобин, лейкоциты подчинялись нормальному закону распределения отличного от нормального. По этой причине для сравнения был использован непараметрический критерий Манна – Уитни.

Так как при анализе результатов исследования было установлено, что значимые различия в зависимости от типа операции выявлены по показателям: микроциркуляция, локальная температура, сукровичное отделяемое, геморрагическое отделяемое, гемоглобин, лейкоциты, эти показатели были

использованы для проведения ROC-анализа, как инструмент бинарной классификации.

ROC-анализ использовался для оценки эффективности выбранного метода лечения – типа проведенной операции.

За базу сравнения был принят классический вариант выполнения операции. Отличия предложенного нами метода по анализируемым показателям оценивали по отклонению кривых от срединной диагонали (база сравнения) и величине площади под ROC-кривой (AUC).

В процессе ROC-анализа для оценки эффективности классификатора (в данном контексте – это значение площади под ROC-кривой) использовались ключевые показатели: чувствительность, отражающая процент правильно идентифицированных положительных случаев, и специфичность, указывающая на процент ошибочно классифицированных негативных исходов. Эти метрики служили основой для построения ROC-кривой. Чем дальше кривые расположены от диагональной кривой, тем более эффективен выбранный метод лечения (тип операции) по оцениваемому показателю.

Количественная оценка ROC-кривой проводится по величине площади под кривой (AUC).

Площадь под кривой вычисляется с помощью численного метода трапеций по формуле:

$$AUC = \int f(x)dx = \sum_i [X_{i+1} + X_i] \times (Y_{i+1} - Y_i) \quad AUC = \int f(x)dx = \sum_i [X_{i+1} + X_i] \times (Y_{i+1} - Y_i)$$

Значение AUC колеблется в диапазоне от 0 до 1,0. Однако, учитывая, что характеристическая кривая модели всегда находится над линией случайного классификатора, принято считать, что AUC варьируется от 0,5, что соответствует классификатору без предсказательной способности, до 1,0, что указывает на идеальную модель предсказания.

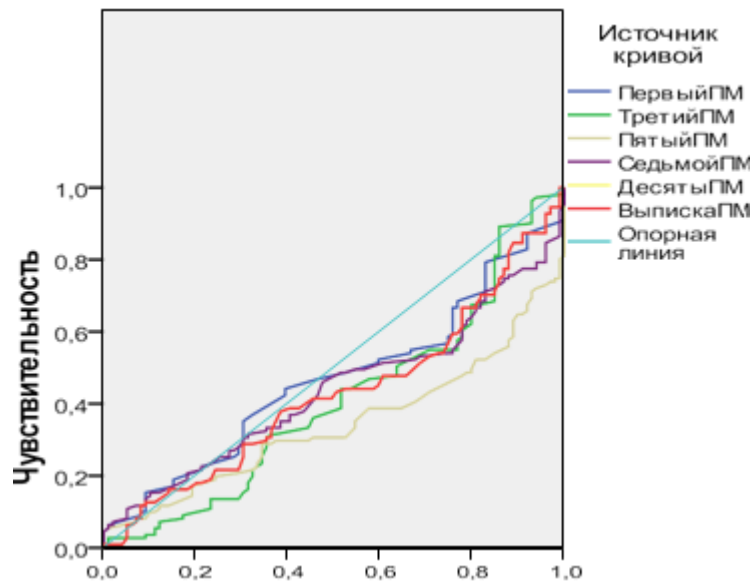


Рисунок 6 – ROC-кривая 1

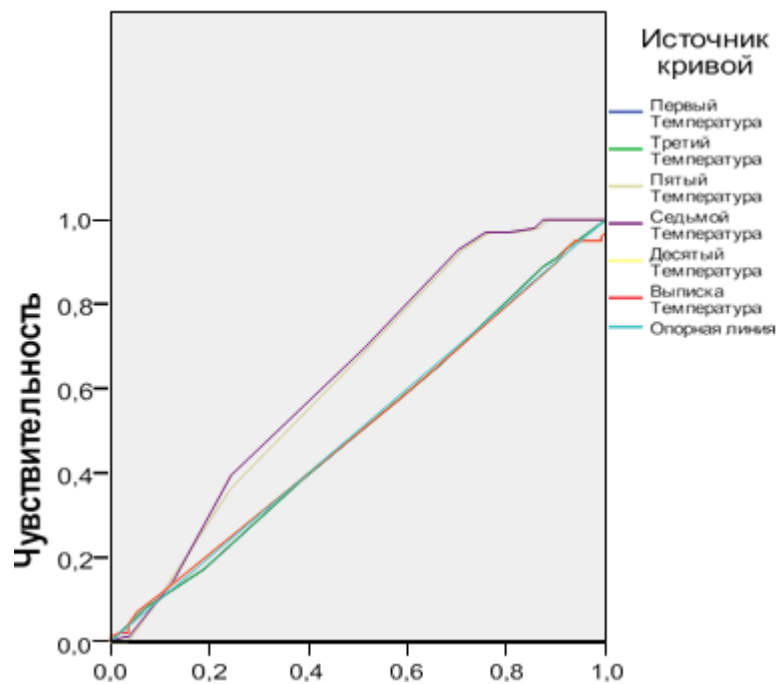


Рисунок 7 – ROC-кривая 2

На нашей ROC-кривой видно, что отмечаются изменения показателей микроциркуляции и локальной температуры по кривой и по данным показателям отмечается отклонение от кривой, а показатель AUC больше, что говорит об эффективности предложенного нами метода выполнения операции.

2.7 Прогнозирование раневых осложнений

После того как нами были выделены факторы на основе которых были присвоены числовые векторы, мы выстраивали числовой модельный ряд. Для создания программы прогнозирования развития раневых осложнений у пациенток с РМЖ на ранних стадиях мы использовали трехслойную рекуррентную сеть прямого распределения. Основным принципом работы данной сети зависит от входящей информации, которая подается сети преимуществом данного вида нейронной сети состоит в том, что данная сеть способна к запоминанию ошибки, полученной на прошлом слое. Память, полученная от прошлых ошибок, позволяет улучшить результат обучения сети и получению более достоверных выходных данных.

Программная модель прогнозирования послеоперационных осложнений на базе рекуррентной нейронной сети (RNN/LSTM). Реализовано на Python с использованием Keras/TensorFlow (Приложение Д).

Структура нашей рекуррентной нейронной сети по своей структуре глубже, чем простая модель нейронной сети, она похожа на мультимодальную нейронную сеть. В каждом временном интервале есть пять слоев: слой входного слова, один слой проекции, рекуррентный слой, слой обобщения и слой софтмакс [177, 181]. Слой проекции реализует операцию поиска в таблице, преобразуя слово в вещественное значение вектора встраивания. Векторы встраивания получены путем обучения рекуррентной языковой модели нейронной сети на наборе данных вводимых нами показателей [177].

Архитектура сети отображена на Рисунке 8.

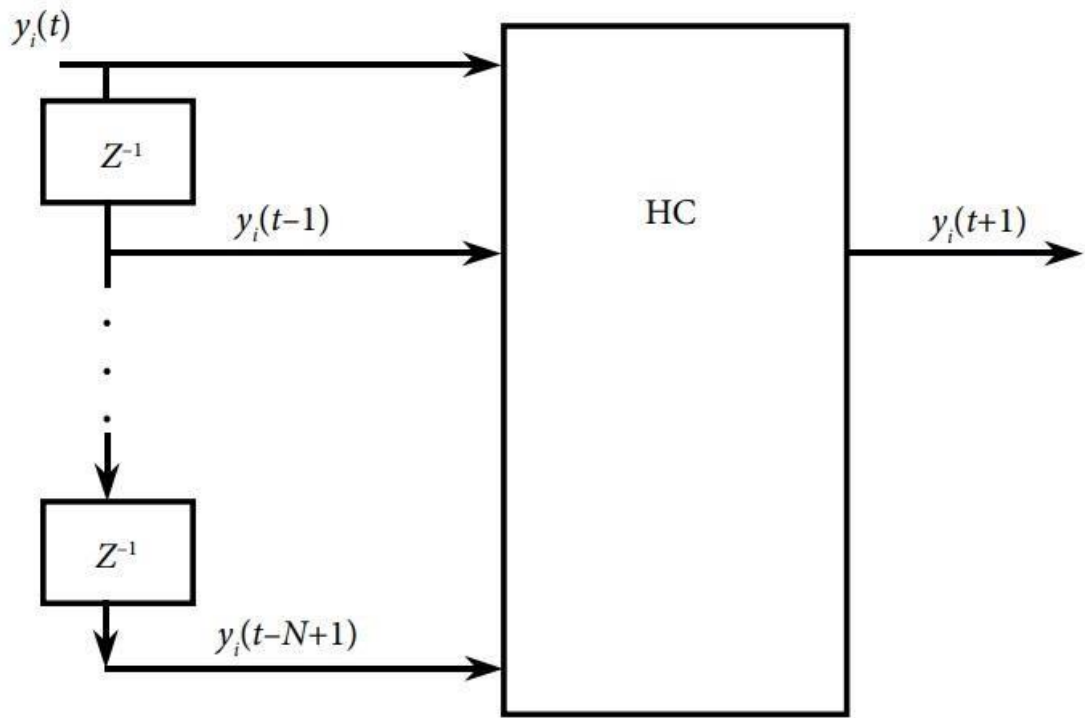


Рисунок 8 – Архитектура нейросети

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Распределение пациенток группа сравнения по сопутствующим заболеваниям

Распределение пациенток в группах сравнения выглядело следующим образом: в экспериментальной группе превалировала гипертоническая болезнь – пациенток с данным сопутствующим заболеванием было 75 человек (71,4 %), в контрольной группе – 77 человек (73,3 %). Язвенная болезнь желудка, вне обострения наблюдалась по 1 человеку из каждой группы. Сахарный диабет 2 типа наблюдался у 22 пациенток (20,9 %) основной группы и у 23 пациенток (21,9 %) контрольной группы. Гепатит С наблюдался у 15 пациенток (14,2 %) основной группы и у 14 пациенток (13,3 %) контрольной группы. Подробное распределение пациенток групп сравнения отображены в Таблице 10.

Таблица 10 – Распределение сопутствующих заболеваний в группах сравнения

Сопутствующее заболевание	Экспериментальная группа (n = 105)		Контрольная группа (n = 105)		Оценка значимости различий
	частота	%	частота	%	
Гипертоническая болезнь	75	71,4 %	77	73,3 %	$\chi^2 = 0,1$ p = 0,7576
Язвенная болезнь желудка, вне обострения	1	0,95 %	1	0,95 %	$\chi^2 = 0,5$ p = 0,4774
Сахарный диабет 2 ст.	22	20,9 %	23	21,9 %	$\chi^2 = 0,03$ p = 0,8664
Варикозная болезнь вен н/конечностей	44	41,9 %	42	40 %	$\chi^2 = 0,08$ p = 0,7790
Облитерирующий атеросклероз аорты	22	20,9 %	22	20,9 %	$\chi^2 = 0,00$ p = 1,000
Ожирение 1 ст.	25	23,8 %	25	23,8 %	$\chi^2 = 0,00$ p = 1,000

Продолжение Таблицы 10

Сопутствующее заболевание	Экспериментальная группа (n = 105)		Контрольная группа (n = 105)		Оценка значимости различий
	частота	%	частота	%	
Ожирение 2 ст.	13	12,5 %	14	13,3 %	$\chi^2 = 0,04$ p = 0,8367
НСV	15	14,2 %	14	13,3 %	$\chi^2 = 0,03$ p = 0,8415
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	26	24,7 %	25	23,8 %	$\chi^2 = 0,8722$
Примечание: χ^2 * – критерий Пирсона с поправкой Йетса.					

При оценке сопутствующих заболеваний в ходе анализа было выявлено, что в группах сравнения самыми часто встречаемыми заболеваниями являлись: гипертоническая болезнь, варикозная болезнь вен нижних конечностей, ожирение I и II степени, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, облитерирующий атеросклероз аорты и ее ветвей, сахарный диабет II типа.

Пациенты групп сравнения были сопоставимы по сопутствующим заболеваниям.

При анализе группы сравнения было установлено, что у пациентов наблюдалось одновременно несколько сопутствующих заболеваний.

3.2 Способ прогнозирования раневых осложнений

С целью сравнения течения раневого процесса после оперативного лечения пациенток с диагнозом «рак молочной железы» применялся способ прогнозирования развития раневых осложнений у данной группы пациенток за счёт оценки локальной термометрии и микроциркуляции. Всем 210 пациентам, включённым в исследование, выполнялась оценка показателей микроциркуляции и локальной температуры на разные сроки госпитализации. Пациенты были сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям, индексу массы тела,

размеру и локализации первичной опухоли. Оценка показателей микроциркуляции производилась на разные сроки госпитализации пациенток в процессе ежедневных перевязок. После оценки показателей микроциркуляции выполнялась оценка показателей локальной температуры в месте оперативного вмешательства. За нормальное значение показателя локальной температуры в исследовании был принят показатель 36,6 °С. Локальные изменения анализировались от стандартного значения. В результате исследования было установлено соответствие между степенью отклонения значений показателя микроциркуляции и состоянием послеоперационной раны. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов групп сравнения при значениях показателя микроциркуляции от 14,1 до 15,6 перф. ед. наблюдались воспалительные изменения в области послеоперационной раны, которые наблюдались на первые сутки после операции. При выявлении показателей микроциркуляции в месте операции выше 27,2 перф. ед. наблюдалось увеличение геморрагического отделяемого из раны. У 2 пациенток контрольной группы показатели микроциркуляции в месте операции на 1 сутки показывали значение 28,1 перф. ед., повышение температуры наблюдалось на 1,7 градус и у этих пациенток была выявлена гематома в месте операции. У 12 пациенток в контрольной группе и у 7 пациенток экспериментальной группы на 1 сутки после операции значение микроциркуляции находились в диапазоне 14,1–15,6 перф. ед. и наблюдались воспалительные проявления. Пациентам проводилось местное лечение, после проведенного лечения на 15 сутки после операции показатель микроциркуляции в месте операции находился в промежутке от 17,5–27,1 перф. ед. локально на этапе выписки состояние раны стабилизировалось. У 15 (14,2 %) пациентов контрольной группы и у 3 (2,8 %) пациентов экспериментальной группы значения микроциркуляции в месте операции на всем этапе исследования находился в диапазоне 14,1–15,6 перф. ед., а повышение температуры было на 1,4 °С, у данных пациентов наблюдалась серома. Пациентам было назначено консервативное лечение с первых суток проявления осложнения и по мере улучшения состояния раны показатели микроциркуляции возвращались в диапазон 17,5–27,1 перф. ед.,

а температура в месте раны возвращалась к показателям $36,6\text{ }^{\circ}\text{C}$, либо повышалась в диапазоне от $1,7\text{--}2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

При оценке показателей микроциркуляции и гемодинамики у пациентов групп сравнения до операции показатели микроциркуляции составляли $20,6$ ($17,4\text{--}24,9$) перф. ед., а локальной температуры – $36,60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($36,5\text{--}36,7\text{ }^{\circ}\text{C}$). Данные показатели оценивались ежедневно в группах сравнения до выписки пациентов из стационара на 15 суток. При выявлении послеоперационных осложнений в контрольной группе у двух пациенток наблюдалась гематома послеоперационной раны, которая была выявлена на 1 сутки госпитализации, до выполнения операции у одной пациентки показатель микроциркуляции равнялся $23,5$ перф. ед., а у второй пациентки данный показатель равнялся $24,1$ перф. ед. После проведенного оперативного вмешательства на 1 сутки наблюдалось повышение показателей микроциркуляции ($1,5 \pm 2,0$) перф. ед. Локально у пациенток наблюдалось серозно-геморрагическое отделяемое объемом 10 мл без признаков воспаления. Клинически пациентки описывали: боли в месте операции, покраснение кожи в месте операции, локальное повышение температуры в месте проведенной операции. Данным пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование мягких тканей в месте операции и по данным УЗИ было выявлено многокамерное гипоэхогенное неоднородное образование ячеистой структуры с четкими, ровными контурами. Пациентам была проведена ревизия раны и выполнялось местное лечение.

Воспалительный инфильтрат наблюдался у 19 пациенток обеих групп сравнения. В контрольной группе инфильтрат был зафиксирован на 2-е сутки у 12 (11,4 %) пациенток, а в экспериментальной группе у 7 (6,6 %) пациенток.

Зависимость показателей микроциркуляции, термометрии по отношению к состоянию послеоперационной раны отображены в Таблице 11.

Таблица 11 – Зависимость локальной температуры и микроциркуляции по отношению к раневому процессу

Перф. ед.	Повышение показателей термометрии в зоне исследования	Состояние раны
17,5–27,1	1,7–2,5	Отсутствие осложнений
27,2–33,7	1,5–2,0	Наблюдалось местное кровотоечения в ране
15,6–16,7	2,5–3,0	У пациенток наблюдалось инфицирование раны
14,1–15,6	1,3–2,5	Воспалительные явления наблюдались на 3-и сутки после операции

Данные, которые были получены нами в ходе оценки показательной локальной температуры и микроциркуляции в месте выполненной операции, а также состояние раны на момент исследования были использованы для создания метода прогнозирования раневых осложнений у пациенток с РМЖ. Полученные данные были запатентованы (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614829 от 28.03.2022).

3.3 Программное прогнозирование ранних послеоперационных осложнений при раке молочной железы

После того как нами на основе выбранных факторов была построена модель для оценки эффективности выбранных факторов, мы используя 10-кратную перекрестную проверку с помощью регрессии LASSO, значение Lambda 0,0309, соответствующее минимальной ошибке перекрестной проверки, было принято в качестве оптимального значения модели. По результатам многомерного логистического регрессионного анализа было получено уравнение регрессии модели логистической регрессии как $\text{logistic}(p) = -15,520 + 0,09 \times \text{APD} + 2,138 \times \text{кровотечение} (1 - \text{кровотечение}, 0 - \text{отсутствие кровотечения}) + 0,686 \times \text{TBil}$. Модель представлена в виде номограммы. Площадь под кривой данной модели составляет 0,985 (95 % ДИ, 0,975–0,994), AUC APD – 0,826 (95 % ДИ, 0,782–0,870), AUC кровотечения – AUC = 0,662 (95 % ДИ, 0,594–0,731), AUC TBil –

AUC = 0,952 (95 % ДИ, 0,927–0,977). Аналогичные логистические регрессии были построены для каждого осложнения, которые наблюдались в нашем исследовании.

Для построения прогностической модели КП в это исследование были включены три клинически доступных индикатора, значение модели микроциркуляции составило 0,985 (95 % ДИ 0,975–0,994), что указывает на то, что модель обладает хорошей дискриминационной способностью для прогнозирования развития осложнений. Значение модели локальной термометрии после внутренней проверки Bootstrap составило 0,983, а калибровочный график показал, что прогнозируемая кривая хорошо согласуется с фактической наблюдаемой кривой. После проведения статистических проверок и получения результативных данных. В результате проведенного математического анализа была создана компьютерная программа для прогноза возможных раневых осложнений после операции у женщин, страдающих раком молочной железы.

Наименование признака	Значение
ФИО	
Возраст	
Дополнительная информация	
Повышение температуры в области поражен.молочной железы	
Показатель перфузии (перфузионных ЕД)	

Рисунок 9 – Программа для прогноза раневых осложнений

Данная компьютерная программа состоит из 6 пунктов и дополнительных подпунктов, в которые вводятся данные показателей локальной температуры, возраст пациенток, стадия заболевания, биологический подтип опухоли, показатель локальной микроциркуляции. При заполнении всех пунктов

программы при нажатии клавиши «получить прогноз» на выходе мы получает то или иное раневое осложнение, которое может быть у данного пациента.

Программа получила название экспертная система для прогнозирования осложнений у пациенток ранних стадий РМЖ. Данная программа проста в использовании, не перегружена дополнительными входными данными.

3.4 Характеристика результатов после проведения хирургического лечения

После разработки нового хирургического подхода была доработана его техника, а затем проведено сравнительное исследование с участием контрольной группы из ($n = 105$) пациентов, которым была выполнена стандартная секторальная резекция в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации онкологов и Минздрава России для лечения рака молочной железы. И пациентами экспериментальной группы, которым выполнялась операция секторальная резекция молочной железы предложенным нами способом ($n = 105$). При анализе полученных данных нами было выявлено, что среди групп сравнения наблюдались значительные различия по времени выполнения операции в контрольной группе время выполнения операции составило 73,09 (68,79–77,39) минуты, а в основной группе 54,77 (52,28–57,25) минуты. Среднее сокращение времени проведения операции при втором типе операции в экспериментальной группе по сравнению с данными контрольной группы составляет: $(18,44 \pm 27,8595) \% CL [12,89–24,01]$ или сокращение времени проведения операции в среднем на 25,23 %. При оценке кровопотери в группах сравнения нами было выявлено, что у пациентов контрольной группы средний объем кровопотери составил 52,32 (49,78–54,85) мл., у пациентов экспериментальной группы объем кровопотери составил 41,43 (38,41–44,46) мл. Среднее сокращение кровопотери при втором типе операции составляет: $(11,99 \pm 19,4395) \% CL [8,11–15,87]$ или сокращение кровопотери в среднем на 22,92 %.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика показателей в группах сравнения после операции

Показатели	Среднее значение, среднеквадратическое отклонение, 95 % ДИ <i>M, S, 95 % CL</i>	Медиана, 25 % и 75 % квартильный размах <i>Me, x25 %, x75 %</i>	Минимальное значение (X_{min})	Максимальное значение (X_{max})
Контрольная группа				
Время операции	73,09 68,79–77,39	—	30,0	140,0
Кровопотеря	52,32 49,78–54,85	50,0 50,0–50,0	10,0	100,0
Основная группа				
Время операции	54,77 52,28–57,25	—	30,0	100,0
Кровопотеря	41,43 38,41–44,46	40,0 30,0–50,0	20,0	80,0

В раннем послеоперационном периоде болевой синдром оценивали по предъявляемым жалобам пациенток, а также по шкале вербальных оценок (ШВО) и по опроснику пациенток о интенсивности боли.

Таблица 13 – Оценка интенсивности боли на 15-е сутки после операции

Интенсивность боли по шкале ШВО	Группы сравнения				Оценка значимости различий
	экспериментальная группа (n = 105)		контрольная группа (n = 105)		
	Абс.	%	Абс.	%	
0 – боли нет	4	3,8	5	4,8	$\chi^2 = 0,00$ p = 1,000
1 – слабая боль	30	28,6	56	53,3	$\chi^2 = 13,31$ p = 0,0003
2 – умеренная боль	27	25,7	39	37,1	$\chi^2 = 3,18$ p = 0,0745

Продолжение Таблицы 13

Интенсивность боли по шкале ШВО	Группы сравнения				Оценка значимости различий
	экспериментальная группа (n = 105)		контрольная группа (n = 105)		
	Абс.	%	Абс.	%	
3 – сильная боль	14	13,3	27	25,7	$\chi^2 = 5,12$ p = 0,0236
4 – нестерпимая боль	3	2,9	5	4,8	$\chi^{2*} = 0,13$ p = 0,7185
Всего	105	100	105	100	—
Примечание: χ^2 * – критерий Пирсона с поправкой Йетса.					

При оценке болевого синдрома на 15-е сутки после оперативного лечения выявлено, что в контрольной группе преобладал выраженный болевой синдром. Так, интенсивность боли, оценённая в 1 балл, зафиксирован у 56 (53,3 %) пациенток.

На момент выписки:

- в контрольной группе:
 - интенсивность боли 4 балла – у 5 (4,8 %) пациенток;
 - интенсивность боли 3 балла – у 27 (25,7 %) пациенток;
- в экспериментальной группе:
 - интенсивность боли 4 балла – у 3 (2,9 %) пациенток;
 - интенсивность боли 3 балла – у 14 (13,3 %) пациенток.

Обезболивание в послеоперационном периоде

В обеих группах обезболивание включало приём ненаркотических анальгетиков в течение 1–3 суток. Анализ данных показал, что длительность приёма анальгетиков была больше в контрольной группе (традиционная секторальная резекция) по сравнению с экспериментальной группой.

Послеоперационные осложнения

Осложнения классифицировали как ранние (в первые 7 дней после операции) и поздние.

В контрольной группе выявлены:

- на 1-е сутки – 2 подкожные гематомы в месте операции (размеры: 1,5 × 1,5 см и 2,0 × 1,0 см);
- у 12 пациенток – воспалительный инфильтрат в аксиллярной области (в одном случае – инфильтрат размером более 5 см, который медленно разрешился при применении антибактериальной терапии и местного лечения);
- у 15 пациенток – серома в области хирургического вмешательства (при аспирации извлекали до 35 мл сукровично-кровянистой жидкости без признаков гнойного содержимого);

В экспериментальной группе:

- у 7 пациенток выявлен воспалительный инфильтрат в области послеоперационной раны;
- у 3 пациенток наблюдалась серома мягких тканей.

Таблица 14 – Ранние послеоперационные осложнения

Осложнения	Экспериментальная группа (n = 105)	Контрольная группа (n = 105)	Оценка значимости различий
Гематома операционной раны	0 (0,00)	2 (1,9 %)	$\chi^2_{*} = 0,46$ p = 0,4990
Воспалительный инфильтрат в области послеоперационной раны	7 (6,6 %)	12 (11,4 %)	$\chi^2_{*} = 6,20$ p = 0,0128
Серома мягких тканей в области операционной раны	3 (2,8 %)	15 (14,2 %)	$\chi^2_{*} = 9,22$ p = 0,0024
Всего	10 (10,4 %)	29 (27,5 %)	$\chi^2_{*} = 20,71$ p = 0,0000
Примечание: χ^2_{*} – критерий Пирсона с поправкой Йетса.			

Как видно из Таблицы 14 в контрольной группе наблюдалось 29 случаев развития послеоперационных осложнений, которые наблюдались у пациенток на момент выписки, а в экспериментальной группе наблюдалось 10 осложнений о которых было сказано выше. Основываясь на данные заключения можно говорить

о том, что у пациенток, которым выполнялось оперативное вмешательство предложенным способом наблюдается меньше послеоперационных осложнений по сравнению с классической хирургической методикой.

В раннем послеоперационном периоде лимфедема верхней конечности со стороны оперативного вмешательства оценивался по предъявляемым жалобам пациенток, клиническим проявлениям, а также оценки длины окружности верхней конечности, состояние кожи на стороне оперативного вмешательства. Так же пациентам после операции оценивались показатели термометрии поверхности молочной железы и верхней конечности в месте выполнения операции. Для стадирования лимфедемы в нашем исследовании мы использовали классификацию Н. А. Бубновой и Л. В. Поташова [59], отвечающую требованиям Международного общества лимфологов [59].

В ходе анализа полученных данных при измерении размеров верхних конечностей и клинической оценки было выявлено, что в контрольной группе наблюдалось 23 (21,9 %) пациенток с отеком верхней конечности на стороне выполненной операции, дискомфорт в верхней конечности, снижение подвижности плечевого сустава. Данные заключения соответствуют I степени лимфедемы. У 2 пациенток (1,9 %) из контрольной группы наблюдалась лимфедема II степени. При оценке показателей в экспериментальной группе было установлено, что у 17 (16,2 %) пациенток была выявлена лимфедема I степени, а лимфедема II степени наблюдалась у 1 (0,95 %) пациентки. В 2 случаях наблюдалось разрешение отека после проведенного курса реабилитации за время госпитализации. Так как в этих случаях наблюдалось разрешение отека данные не учитывались как осложнение.

Таблица 15 – Развитие лимфедемы у пациенток групп сравнения

Группы сравнения	Экспериментальная группа (n = 105)		Контрольная группа (n = 105)		Оценка значимости различий
	число	%	число	%	
Лимфедема I степени	17	16,2 %	23	21,9 %	$\chi^2 = 1,11$ p = 0,2917
Лимфедема II степени	1	0,95 %	2	1,9 %	$\chi^{2*} = 0,00$ p = 1,0000
Всего	18	17,15 %	25	23,8 %	—
Примечание: χ^{2*} – критерий Пирсона с поправкой Йетса.					

При наблюдении полученных заключений видно, что у пациенток контрольной группы лимфедема наблюдается в большем количестве случаев, чем у пациенток экспериментальной группы.

Наглядную распространенность послеоперационных осложнений у групп сравнения можно понаблюдать на линейной диаграмме (Рисунок 10).

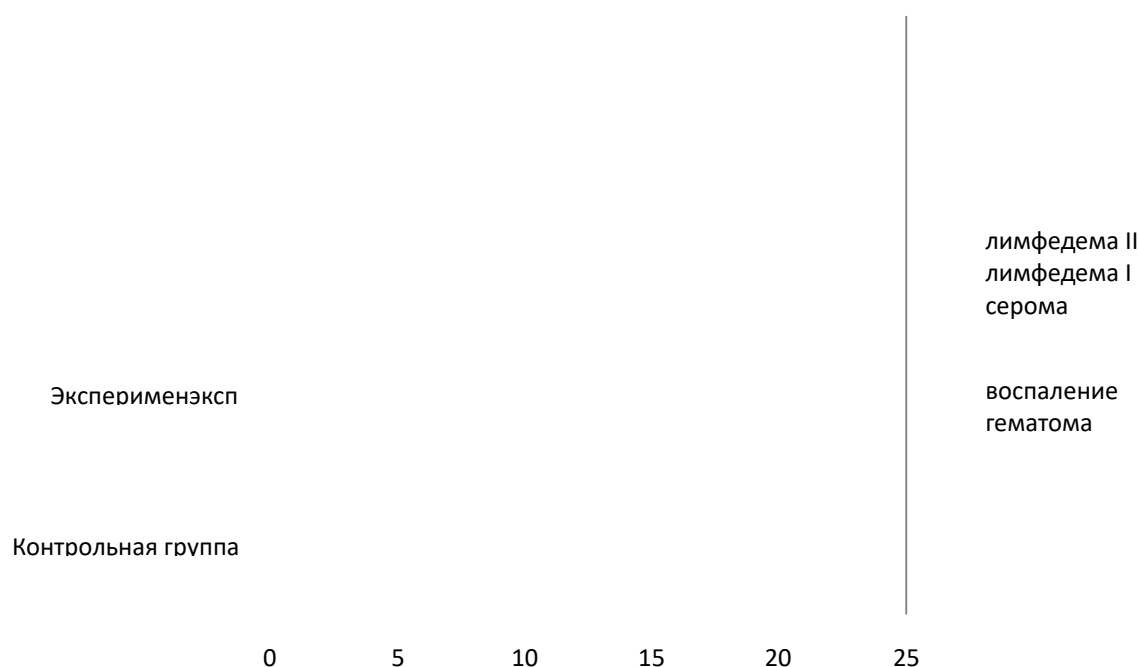


Рисунок 10 – Сравнительная характеристика послеоперационных осложнений у групп сравнения

Таблица 16 – Сравнительная характеристика по данным опросника SF-36

Шкалы опросника SF-36	Контрольная группа	Основная группа	P
PF (физическое функционирование)	27,2	60,1	0,4991
RP (ролевое функционирование)	14,0	24,1	0,001
BP (интенсивность боли)	41,0	17,4	0,001
GH (общее состояние здоровья)	41,6	66,9	0,4889
MH (психологическое здоровье)	64,6	59,6	0,001
RE (ролевое функционирование)	25,0	47,2	0,001
SF (социальное функционирование)	45,1	68,3	0,0128
VT (жизненная активность)	50,8	62,1	0,0123
Физический компонент (PH)	38,5	30,8	1,0000
Психологический компонент (MH)	45,5	47,2	1,0000

1. Общая характеристика исследования

Представлены результаты сравнительного анализа качества жизни пациентов по опроснику SF-36 в двух группах:

- контрольная группа – пациенты, получавшие стандартное лечение;
- экспериментальная группа – пациенты, проходившие лечение по исследуемой методике.

Опросник SF-36 оценивает 8 шкал и 2 интегральных компонента (физический и психологический). Данные представлены в виде средних значений (в баллах), статистическая значимость различий указана через p-значение.

2. Анализ по отдельным шкалам SF-36

а) PF (физическое функционирование):

- контрольная группа: 27,2 балла;
- экспериментальная группа: 60,1 балла;
- значимость различий: $p = 0,4991$.

Вывод: различия *не значимы* ($p > 0,05$). Несмотря на двукратное превышение показателя в экспериментальной группе, статистическая мощность недостаточна для подтверждения эффекта.

б) RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим

состоянием):

- контрольная: 14,0 балла;
- экспериментальная: 24,1 балла;
- значимость: $p = 0,001$.

Вывод: различия *высоко значимы* ($p < 0,01$). В экспериментальной группе показатель на *72 % выше*, что указывает на лучшее выполнение повседневных обязанностей вследствие меньшего влияния физического состояния.

в) ВР (интенсивность боли):

- контрольная: 41,0 балла;
- экспериментальная 17,4 балла;
- значимость: $p = 0,001$.

Вывод: различия *высоко значимы* ($p < 0,01$). В экспериментальной группе интенсивность боли в *2,4 раза ниже*, что свидетельствует о выраженном анальгетическом эффекте исследуемой методики.

г) ГН (общее состояние здоровья):

- контрольная: 41,6 балла;
- экспериментальная: 66,9 балла;
- значимость: $p = 0,4889$.

Вывод: различия *не значимы* ($p > 0,05$). Хотя в основной группе показатель выше на 61 %, статистическая достоверность не достигнута.

д) МН (психологическое здоровье):

- контрольная: 64,6 балла;
- экспериментальная: 59,6 балла;
- значимость: $p = 0,001$.

Вывод: различия *высоко значимы* ($p < 0,01$). В контрольной группе показатель на *8 % выше*, что может указывать на лучшее эмоциональное самочувствие пациентов, получавших стандартное лечение. Требуется дополнительный анализ для интерпретации этого результата.

е) RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием):

- контрольная: 25,0 балла;
- экспериментальная: 47,2 балла;
- значимость: $p = 0,001$.

Вывод: различия *высоко значимы* ($p < 0,01$). В основной группе показатель *в 1,9 раза выше*, что говорит о меньшем влиянии эмоционального состояния на повседневную активность.

ж) SF (социальное функционирование):

- контрольная: 45,1 балла;
- экспериментальная: 68,3 балла;
- значимость: $p = 0,0128$.

Вывод: различия *значимы* ($p < 0,05$). В основной группе социальное функционирование *на 51 % лучше*, что отражает более высокую способность к межличностному взаимодействию.

з) VT (жизненная активность):

- контрольная: 50,8 балла;
- экспериментальная: 62,1 балла;
- значимость: $p = 0,0123$.

Вывод: различия *значимы* ($p < 0,05$). В основной группе уровень энергии и бодрости *на 22 % выше*.

3. Анализ интегральных компонентов

а) РН (физический компонент здоровья):

- контрольная: 38,5 балла;
- экспериментальная: 30,8 балла;
- значимость: $p = 1,0000$.

Вывод: различия *не значимы* ($p > 0,05$). Показатели близки, что не позволяет сделать вывод о преимуществе одной из методик по физическому здоровью.

б) МН (психологический компонент здоровья):

- контрольная: 45,5 балла;
- экспериментальная: 47,2 балла;
- значимость: $p = 1,0000$.

Вывод: различия *не значимы* ($p > 0,05$). Психологический статус в обеих группах сопоставим.

4. Обобщённые выводы

0 *Значимые преимущества основной группы* выявлены по шкалам:

- RP ($p = 0,001$ – лучшее ролевое функционирование (физическое);
- BP ($p = 0,001$) – меньшая интенсивность боли;
- RE ($p = 0,001$) – лучшее ролевое функционирование (эмоциональное);
- SF ($p = 0,0128$) – лучшее социальное функционирование;
- VT ($p = 0,0123$) – более высокая жизненная активность.

1 *Противоречивый результат* по шкале МН: в контрольной группе психологическое здоровье выше ($p = 0,001$), что требует дополнительного изучения.

2 *Не выявлено значимых различий* по:

- PF и GH (физические аспекты);
- PH и MH (интегральные компоненты).

5. Практические рекомендации

0 Исследуемая методика демонстрирует **преимущество** в аспектах, связанных с:

- уменьшением боли;
- повышением социальной активности;
- улучшением ролевого функционирования.

1 Для уточнения причин *более высокого психологического здоровья* в контрольной группе рекомендуется:

- провести углублённое психологическое обследование;
- проанализировать возможные факторы (например, длительность лечения, уровень поддержки).

2 Для повышения достоверности выводов по шкалам PF и GH целесообразно:

- увеличить объём выборки;

- повторить оценку в динамике (через 3–6 месяцев).

Заключение: данные Таблицы 16 свидетельствуют о *комплексном улучшении качества жизни* пациентов экспериментальной группы по ряду ключевых параметров SF-36, особенно в сферах, связанных с болью, социальной активностью и ролевым функционированием.

Таким образом разработанный нами хирургический доступ позволяет снизить ранние послеоперационные осложнения по сравнению с традиционной методикой.

3.5 Клинические примеры

Клинический пример 1

Пациентка П., 48 лет, на момент госпитализации в отделение опухолей молочной железы № 2 ГБУЗ СОКОД был выставлен диагноз рака правой молочной железы IA стадии с локализацией опухоли в верхненаружном квадранте. Пациентке была выполнена операция – радикальная резекция правой молочной железы по типу радикальной резекции с лимфодиссекцией предложенным способом. В ходе оценки показателей локальной температуры было выявлено, что на 1-е сутки при термометрии значения соответствовали повышению на 1,7 °С, на 5-е сутки после операции – 1,6 °С. На 10-е сутки отмечалось повышение локальной температуры в месте исследования до 1,7 °С. Показатели микроциркуляции распределились следующим образом: на 1-е сутки после операции значения составляли 25,4 перф. ед., на 5-е сутки – 25,7 перф. ед., на 10-е сутки – 26,7 перф. ед. и сохранялись на данном уровне до момента выписки пациентки из стационара. При оценке показателей общего клинического и биохимического анализов крови патологических изменений выявлено не было. Послеоперационный период у данной пациентки протекал гладко. Дренаж был удалён на 3-и сутки после операции ввиду минимального отделяемого из раны – 5 мл сукровичного отделяемого. Пациентка была выписана на амбулаторное долечивание на 15-е сутки после оперативного лечения без раневых осложнений.

Клинический пример 2

Пациентка А., 53 года, была госпитализирована в отделение опухолей молочной железы № 2 с диагнозом рак левой молочной железы I A стадии, локализация опухоли – верхне-наружный квадрант. Пациентке выполнялась операция секторальная резекция левой молочной железы нами разработанным способом. В ходе оценки показателей локальной температуры было выявлено, что на 1-е сутки при термометрии значения соответствовало повышению на 1,7 °С, на 5-е сутки после операции значение равнялось 2,3 °С на 10 и 15 сутки отмечалось повышение локальной температуры в месте исследования до 2,5 °С. Показатели микроциркуляции распределились следующим образом на 1-е сутки после операции значения соответствовали показателям 15,4 перф. ед., на 5-е сутки значения равнялись 14,7 перф. ед., на 10-е сутки – 15,3 перф. ед. При оценке показателей общего клинического анализа крови и биохимического анализа крови наблюдался стойкий лейкоцитоз на 5-е сутки после операции. На 5 сутки после операции у пациентки наблюдалось нагноение послеоперационной раны, было назначена антибактериальная терапия, местное лечение. К 14-м суткам при оценке локальной температуры наблюдалось повышение температуры на 1,7 °С. При оценке микроциркуляции значение было выявлено 26,5 перф. ед. Дренаж был удален на 11-е сутки после операции, послеоперационная рана гранинулировала. Пациентка выписана на 15-е сутки после операции.

Клинический пример 3

Пациентка П., 32 года, госпитализирована в отделение с диагнозом рак левой молочной железы Ia стадии (T1N1M0). Пациентке выполнялась хирургическое лечение предложенным нами способом. В ходе оценки показателей локальной температуры было выявлено, что на 1-е сутки при термометрии значения соответствовало повышению на 1,8 °С, на 5-е сутки после операции значение равнялось 1,7 °С на 10-е и 15-е сутки отмечалось повышение локальной температуры в месте исследования равнялись 1,7 °С. Показатели микроциркуляции распределились следующим образом на 1-е сутки после операции значения соответствовали показателям 25,6 перф. ед., на 5-е сутки

значения равнялись 25,7 перф. ед., на 10-е сутки – 26,6 перф. ед. и сохраняли данное значение до даты выписки пациентки из стационара. При оценке показателей общего клинического анализа крови и биохимического анализа крови изменений не наблюдалось. Послеоперационный период у данной пациентки проходил гладко. Дренаж был удален на 3-и сутки после операции ввиду минимального отделяемого из раны 5 мл сукровичного отделяемого. Пациентка выписана на амбулаторное долечивание на 15-е сутки после оперативного лечения без раневых осложнений.

Клинический пример 4

Пациентка О., 39 лет, на момент поступления в отделение выставлен диагноз рак правой молочной железы I ст. (T1N0M0). Нами была выполнена операция предложенным способом. В ходе оценки динамики течения заболевания и заживления раны было выявлено, что на 1-е сутки при термометрии значения соответствовало повышению на 1,8 °С, на 5-е сутки после операции значение равнялось 1,7 °С на 10-е и 15-е сутки отмечалось повышение локальной температуры в месте исследования равнялись 1,7 °С. Показатели микроциркуляции распределились следующим образом на 1-е сутки после операции значения соответствовали показателям 25,6 перф. ед., на 5-е сутки значения равнялись 18,7 перф. ед., на 10-е сутки – 17,6 перф. ед. и сохраняли данное значение до даты выписки пациентки из стационара. При оценке показателей общего клинического анализа крови и биохимического анализа крови изменений не наблюдалось. Послеоперационный период у данной пациентки проходил гладко. Дренаж был удален на 4-е сутки после операции ввиду минимального отделяемого из раны 5 мл сукровичного отделяемого. Пациентка выписана на амбулаторное долечивание на 15-е сутки после оперативного лечения без раневых осложнений.

Клинический пример 5

Пациентка О., 39 лет, госпитализирована в отделение опухолей молочной железы с диагнозом рак правой молочной железы I стадии (T1N0M0). Пациентке выполнялась традиционная радикальная резекция правой молочной железы с биопсией сигнального лимфатического узла. В ходе оценки показателей

локальной температуры было выявлено, что на 1-е сутки при термометрии значения соответствовало повышению на 1,7 °С, на 5-е сутки после операции значение равнялось 2,3 °С на 10-е и 15-е сутки отмечалось повышение локальной температуры в месте исследования до 2,5 °С. Показатели микроциркуляции распределились следующим образом на 1-е сутки после операции значения соответствовали показателям 15,4 перф. ед., на 5-е сутки значения равнялись 14,7 перф. ед., на 10-е сутки – 15,3 перф. ед. При оценке показателей общего клинического анализа крови и биохимического анализа крови наблюдался стойкий лейкоцитоз на 5-е сутки после операции. На 5-е сутки после операции у пациентки наблюдалось нагноение послеоперационной раны, было назначена антибактериальная терапия, местное лечение. К 15-м суткам при оценки локальной температуры наблюдалась повышение температуры на 1,7 °С. При оценки микроциркуляции значение было выявлено 26,5 перф. ед. Дренаж был удален на 11-е сутки после операции, послеоперационная рана гранинулировала. Пациентка выписана на 15-е сутки после операции.

Клинический пример 6

Пациентка А., 35 лет, диагноз при поступлении в отделение рак правой молочной железы I стадии (T1N0M0). Нами была выполнена операция классическая резекция левой молочной железы с биопсией сигнального лимфатического узла. В ходе оценки показателей локальной температуры было выявлено, что на 1-е сутки при термометрии значения соответствовало повышению на 1,7 °С, на 5-е сутки после операции значение равнялось 2,3 °С на 11-е и 15-е сутки отмечалось повышение локальной температуры в месте исследования до 2,5 °С. Показатели микроциркуляции распределились следующим образом на 1-е сутки после операции значения соответствовали показателям 15,4 перф. ед., на 5-е сутки значения равнялись 14,7 перф. ед., на 10-е сутки – 15,3 перф. ед. При оценке показателей общеклинического анализа крови и биохимического анализа крови наблюдался стойкий лейкоцитоз на 5-е сутки после операции. На 4-е сутки после операции у пациентки наблюдалось нагноение послеоперационной раны, было назначена антибактериальная терапия,

местное лечение. К 12-м суткам при оценки локальной температуры наблюдалась повышение температуры на 1,7 °С. При оценке микроциркуляции значение было выявлено 26,5 перф. ед. Дренаж был удален на 10-е сутки после операции, послеоперационная рана гранинулировала. Пациентка выписана на 15-е сутки после операции.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ

Рак молочной железы – самое распространенное онкологическое заболевание среди женского населения. В 2020 году было зафиксировано свыше 2 миллионов выявленных случаев заболевания. Было выявлено, что на ранних стадиях было диагностировано 45,7 % от всех случаев болезни.

По статистическим данным возраст пациенток коррелирует от 30 до 70 лет, эти данные говорят о том, что болезнь молодеет. При выявлении заболевания на ранней стадии основным методом лечения является хирургическое лечение: при эффективности неoadьювантной терапии проводят *органосохраняющую операцию* с последующей адьювантной терапией; в иных случаях – *мастэктомию*.

При органосохраняющем варианте лечения чаще всего наблюдаются такие раневые осложнения как: продолжительные серозные выделения и отёчность после травматизации лимфатических узлов, увеличение срока госпитализации из-за необходимости дренирования, риск отёка верхней конечности из-за рубцевания и сопутствующей терапии, возможность гематом из-за неоваскуляризации опухоли, высокая вероятность лимфедемы (лимфостаза) верхней конечности как самого распространённого послеоперационного осложнения.

За последнее время здравоохранение оптимизировало работу первичного звена за счет чего ранняя выявляемость рака молочной железы на ранних стадиях координально сдвинуло хирургическую тактику по органосохраняющему лечению данных пациентов.

При анализе научных работ по сравнительной эффективности ОСО и классической мастэктомии было выявлено, что ОСО наносит меньшую хирургическую травму и даёт хороший косметический результат. При соблюдении онкологических требований *ОСО – эффективная альтернатива мастэктомии* на ранних стадиях РМЖ. Вышесказанное заключение было подтверждено следующими исследованиями: *Исследование QUART (Милан, 1973)* в данном исследовании сравнивали мастэктомию по Холстеду и квадратэктомию с

последующей лучевой терапии. В исследовании участвовало 701 пациент. Было выявлено, что через 20 лет выживаемость в группах была равной. *Исследование Ненси Прайс Менденхолл* в данной работе было выявлено, что факторы выживаемости (размер опухоли, метастазы, биологический тип опухоли, мутации BRCA1/BRCA2) были одинаковыми для ОСО и мастэктомии.

Послеоперационные осложнения при РМЖ *многообразны* (местные и системные), *существенно влияют* на качество жизни, функциональное состояние и экономические затраты. Их механизмы сложны и связаны с нарушениями гемостаза, лимфооттока и интраоперационной травмой.

В рамках нашего исследования было проанализировано состояние 210 женщин в возрасте от 29 до 75 лет с диагнозом «рак молочной железы» (TisN0M0, T1N0M0 стадий).

Критериями включения в наше исследование стали: верифицированный диагноз РМЖ TisN0M0, T1N0M0 стадий, отсутствие декомпенсации по сопутствующим соматическим заболеваниям. Пациентам, которые были включены в исследования не выполнялась предварительно химио-, гормоно или лучевая терапия. Пациентам проводилось хирургическое лечение по поводу рака молочной железы первично. Все пациенты оформляли информированное добровольное участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования стали: наличие у пациентов, РМЖ IIА-IV стадий, первично-множественные опухоли, декомпенсация по сопутствующим соматическим заболеваниям, инъекционная наркомания, локализация опухоли не в верхнем-наружном квадранте.

Все пациентки прошли хирургическое лечение в отделении опухолей молочной железы ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» в период 2020–2023 гг.

Пациенты разделены на две группы по 105 человек:

- экспериментальная группа – радикальная резекция с лимфодиссекцией по предложенной методике;
- контрольная группа – радикальная резекция классическим способом.

В послеоперационном периоде (с 1-х суток по 15-е сутки) оценивали:

- локальную температуру в зоне операции;
- показатели микроциркуляции в ране.

Пациенты обеих групп сравнения были сопоставимы по сопутствующим заболеваниям, возрасту, стадиям заболевания. Все обследования необходимые для госпитализации в отделение проходили амбулаторно. Обследования были стандартными и соответствовали классическим обследованиям необходимы для госпитализации в хирургических стационар.

При верификации опухоли молочной железы нами было выявлено, что чаще всего у пациенток наблюдался инвазивный рак неспецифического типа 185 (88 %) пациенток. Слизистый рак наблюдался у 20 (9,5 %) пациенток. Редкие формы рака такие как: муцинарная, тубулярная, медулярные карциномы наблюдался у 5 (2,3 %) пациенток.

Всем пациентам, которые были включены в исследование выполнялось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) для определения рецепторного статуса заболевания (ER, PR, HER2, Ki-67). Исследование показало следующее распределение подтипов рака молочной железы среди участниц: люминальный А подтип встречался у 165 женщин (58,3 %), люминальный В (HER-2-позитивный) был обнаружен у 13 (4,2 %), люминальный В (HER-2-негативный) – у 11 (18,4 %), HER-2 позитивный – у 11 (6,7 %) пациенток, а тройной негативный рак – у 10 (12,4 %) пациенток. На долю пациенток с подтипом рака молочной железы *in situ* составило 11 (5,2 %).

К специализированным обследованиям для групп сравнения относились:

Исследование микроциркуляции и локальной температуры в области пораженной молочной железы и подмышечной области. Для этих целей использовался многофункциональный диагностический комплекс «ЛАКК-М». Основной задачей обследования было измерение уровня микроциркуляции и оценки динамики заживления ран согласно методике, разработанной нами и защищенной патентом № 2790464, зарегистрированным 21 февраля 2023 года.

Чтобы оценить качество жизни пациентов мы использовали неспецифический

опросник SF-36 [164, 202]. Данный опросник состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал. Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворённости теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья.

Чтобы оценить болевой синдром, пациенткам групп сравнения после оперативного вмешательства использовалась шкала вербальных оценок, которая измеряется в баллах от 1 до 4:

0 – боли нет;

1 – слабая боль;

2 – умеренная боль;

3 – сильная боль;

4 – нестерпимая боль.

После снятия асептической повязки, световой датчик размещали на расстоянии 1 см от краёв послеоперационной раны в четырёх позициях: сверху, снизу, справа и слева. В режиме реального времени на экране монитора регистрировались показатели микроциркуляции, выраженные в перфузионных единицах, которые затем вносились в базу данных пациентов. По завершении измерения микроциркуляции проводилась термометрия верхнего плечевого пояса. Температурные показатели визуализировались по всей области верхнего плечевого пояса, грудной клетки и зоны оперативного вмешательства, однако для исследования анализировались значения, зафиксированные непосредственно в области операции и в подмышечных зонах.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы «Statistica 14».

Для проверки нормальности распределения количественных данных использовались критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка.

На основе полученных данных показателей микроциркуляции, гемодинамики мы работали над программой принятия врачебного решения, данная программная модель прогнозирования послеоперационных осложнений на базе рекуррентной нейронной сети (RNN/LSTM). Реализовано на Python с использованием

Keras/TensorFlow.

Распределение пациенток в сравниваемых группах было следующим. В экспериментальной группе преобладали пациентки с гипертонической болезнью – данная сопутствующая патология выявлена у 75 человек (71,4 %), тогда как в контрольной группе – у 77 пациенток (73,3 %). Язвенная болезнь желудка вне стадии обострения отмечалась у одной пациентки в каждой группе. Сахарный диабет II типа диагностирован у 22 пациенток (20,9 %) основной группы и у 23 пациенток (21,9 %) контрольной группы. Хронический гепатит С выявлен у 15 пациенток (14,2 %) основной группы и у 14 пациенток (13,3 %) контрольной группы.

При анализе группы сравнения было установлено, что у пациентов наблюдалось одновременно несколько сопутствующих заболеваний.

С целью сравнения течения раневого процесса после оперативного лечения пациенток с диагнозом «рак молочной железы» применялся способ прогнозирования развития раневых осложнений у данной группы пациенток за счёт оценки локальной термометрии и микроциркуляции.

После оценки параметров микроциркуляции проводился анализ показателей локальной температуры в области оперативного вмешательства. В качестве нормального значения локальной температуры в исследовании был принят показатель 36,6 °С. Все локальные изменения оценивались относительно данного стандартного значения. Анализ локальной температуры показал, что её повышение в зоне операции на 1,7–3,5 °С ассоциировалось с развитием раневых осложнений. При увеличении температуры на 1,5–1,7 °С у пациентов отмечалось развитие локального кровотечения в области оперативного вмешательства на первые сутки после операции. Повышение температуры в диапазоне 1,8–3,0 °С сопровождалось воспалительными изменениями в послеоперационной ране. При оценке показателей микроциркуляции в ране нормальными считались значения в пределах 17,5–27,1 перф. ед. При данных показателях отмечалось благоприятное течение раневого процесса без развития осложнений. В ходе исследования была установлена корреляция между степенью отклонения показателей

микроциркуляции и состоянием послеоперационной раны. Так, у пациентов группы сравнения при значениях микроциркуляции от 14,1 до 15,6 перф. ед. наблюдались воспалительные изменения в области послеоперационной раны, проявившиеся уже в первые сутки после хирургического вмешательства. При превышении показателей микроциркуляции выше 27,2 перф. ед. отмечалось увеличение объёма геморрагического отделяемого из раны. У двух пациенток контрольной группы на первые сутки после операции показатели микроциркуляции в зоне вмешательства составляли 28,1 перф. ед., при этом повышение локальной температуры достигало 1,7 °С, что сопровождалось формированием гематомы в области операции. У 12 пациенток контрольной группы и 7 пациенток экспериментальной группы на первые сутки после операции показатели микроциркуляции находились в диапазоне 14,1–15,6 перф. ед., при этом отмечались признаки воспаления. Всем пациентам проводилось местное лечение. После терапии, к 15-м суткам после операции, показатели микроциркуляции в области вмешательства нормализовались и находились в пределах 17,5–27,1 перф. ед., а локальное состояние раны к моменту выписки стабилизировалось. У 15 (14,2 %) пациентов контрольной группы и у 3 (2,8 %) пациентов экспериментальной группы на протяжении всего периода наблюдения показатели микроциркуляции сохранялись в диапазоне 14,1–15,6 перф. ед., при этом повышение локальной температуры составляло около 1,4 °С. У данных пациентов диагностировалась серома. Консервативное лечение назначалось с первых суток выявления осложнения. По мере улучшения состояния раны показатели микроциркуляции возвращались к значениям 17,5–27,1 перф. ед., а локальная температура нормализовалась до 36,6 °С либо повышалась в пределах 1,7–2,5 °С. Показатели микроциркуляции по отношению к состоянию раны отображено в Таблице 17.

Таблица 17 – Состояние раны и показатели микроциркуляции в месте операции

Интервалы значений ПМ, перф. ед.	Состояние раны
17,5–27,1	Раневые осложнения отсутствовали, фазы раневого процесса протекали гладко.
8,5–17,4	Наблюдалась воспалительные изменения в ране, эпителизация укладывалась в сроки нормального заживления раны.
7,0–8,4	Сроки заживления раны затягивались. Наблюдалось увеличение срока госпитализации пациента.
< 6,9	Наблюдалось скопление отделения лимфотической жидкости в месте выполнения лимфодиссекции.

Все данные показателей микроциркуляции и локальной температуры в группах сравнения по отношению к заживлению раны были использованы для создания программы принятия содействия врачебного решения для прогнозирования раневых осложнений у пациенток с РМЖ. Полученные данные были запатентованы (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614829 от 28.03.2022).

После проведения статистических проверок, получения результативных данных и математического анализа нами была создана программа содействия врачебному решению для прогнозирования развития ранних раневых послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) на ранних стадиях.

Разработанная компьютерная программа включает шесть основных пунктов и дополнительные подпункты, в которые вносятся данные о показателях локальной температуры, возрасте пациенток, стадии заболевания, биологическом подтипе опухоли, а также уровне локальной микроциркуляции. После заполнения всех разделов программы и активации команды «получить прогноз» формируется результат, отражающий вероятный вид раневого осложнения, который может развиваться у конкретной пациентки. При необходимости могу упростить формулировки или адаптировать текст под описание программного обеспечения в

диссертации или патенте.

Как уже было сказано ранее, пациентам групп сравнения производилась оценка болевого синдрома по предъявляемым жалобам, опроснику интенсивности боли и шкале вербальных оценок. Из полученных данных мы выяснили, что болевой синдром по шкале 3 и 4 в экспериментальной группе наблюдался у 17 пациенток, а в контрольной группе у 32 пациенток. Данные цифры означают, что в контрольной группе преобладал выраженный болевой синдром чаще чем у пациенток экспериментальной группы. Следовательно пациенты, которым выполнялась операция по предложенной методике испытывали меньше болевых ощущений чем пациентки с традиционной методикой.

Проанализировав данные опроса SF-36 наших пациентов групп сравнения нами были сделаны выводы, что у пациентов экспериментальной группы по ряду ключевых параметров наблюдалось улучшение качества жизни, по сравнению с данным опроса в контрольной группе. Особенно наблюдалось улучшение в сферах, связанных с болью, социальной активностью и ролевым функционированием.

После того как мы проанализировали полученные осложнения в группах сравнения, осложнения наблюдались как ранние (до 7 суток после операции) так и отдаленные.

В экспериментальной группе было выявлено 28 осложнений:

- воспалительный инфильтрат наблюдался у 7 пациенток, серома мягких тканей у 3 пациенток, лимфедема I степени у 17 пациенток, лимфедема II степени у 1 пациентки.

В контрольной группе было обнаружено 54 осложнения.

- гематома у 2 пациенток, воспалительный инфильтрат у 12 пациенток, серома мягких тканей у 15 пациенток. Лимфедема I степени у 23 пациентов, лимфедема II степени у 2 пациенток.

ВЫВОДЫ

1 Разработанный и внедрённый модифицированный хирургический доступ позволил сократить количество ранних послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы почти втрое – в 2,9 раза. Так, в экспериментальной группе осложнения возникли у 10 пациенток (10,4 %), тогда как в контрольной группе – у 29 женщин (27,5 %), что подтверждает высокую эффективность нового метода.

2 Нарушения регионарной гемодинамики и изменение температуры в послеоперационной зоне коррелировали с развитием осложнений, что позволяет рассматривать эти параметры как ранние предикторы риска развития послеоперационных осложнений.

3 Созданная с использованием рекуррентной нейронной сети модель прогнозирования ранних послеоперационных осложнений показала высокую точность, надёжность и клиническую применимость. Прогностический алгоритм позволил своевременно выявлять пациенток группы риска и корректировать тактику послеоперационного ведения.

4 Комплексное применение прогностической модели, мониторинга микроциркуляции и термометрии, а также предложенного хирургического доступа обеспечило существенное снижение частоты осложнений и улучшение качества послеоперационного заживления. Полученные результаты подтверждают эффективность интегративного подхода к профилактике осложнений у пациенток с раком молочной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 Пациенткам с раком молочной железы на ранних стадиях рекомендуется применение разработанного оперативного доступа, который способствует снижению частоты ранних послеоперационных осложнений, в том числе сером и лимфедем, а также уменьшению интраоперационной кровопотери.

2 Для прогнозирования риска ранних послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы целесообразно использовать разработанную модель искусственной нейронной сети, интегрированную в программное обеспечение клинической поддержки принятия решений.

3 В послеоперационном наблюдении за пациентками с раком молочной железы рекомендуется применять методику оценки локальной термометрии и микроциркуляции в области хирургического вмешательства как дополнительный диагностический инструмент для раннего выявления послеоперационных осложнений.

4 При планировании оперативного лечения пациенток с факторами риска послеоперационных осложнений (ожирение, сопутствующий диабет, лимфовенозная дисфункция) рекомендуется учитывать прогноз, сформированный на основе нейросетевой модели, для индивидуализации хирургической тактики и послеоперационного ведения.

5 Разработанные методы – хирургический доступ, прогнозирующее программное обеспечение и физиологический мониторинг – целесообразно внедрять в клиническую практику маммологических и онкологических центров с целью снижения осложнений, повышения качества заживления и улучшения исходов хирургического лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	ланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ГТ	гормнотерапия
ДВС	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ЗНО	злокачественное новообразование
ИГХ	Иммуногистохимическое исследование
КП	компьютерная программа
ЛДФ	лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови
ЛТ	лучевая терапия
МЖ	молочная железа
МЭ	радикальная мастэктомия
НС	нейронная сеть
ОСО	органосохраняющая операция
РМЖ	рак молочной железы
РМЭ	радикальная мастэктомия
ТГВ	тромбоз глубоких вен
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГДС	фмброгастродуаденоскопия
ХТ	химиотерапия
ЩФ	фосфатаза щелочная общая
ЭКГ	Электрокардиография
BP	Bodyly pain
BRCA	Breast cancer gene
CORE	трепан
ER	Эстрогеновый рецептор
EUROS	Cardiac surgery
CORE	
GH	General health

HER-2/neu	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HGB	гемоглобин
Ki-67	КЛОН МІВ-1
MH	Mental health
MICA-NSQIP	Myocardial Infaction/Cardiac Arrest Score
MPM	Mortality Probability Model
PF	Physical Functioning
PLT	тромбоциты
POSSU	Physiologic and operative seventy score for the enumeration of mortality and morbidity
M	
PR	Рецептор прогестерона
RE	Role emotional
ROC	Receiver Operating Characteristic
RP	Role Physical Functioning
SAPS	Simplified acute physiology score
SF-36	The short form-36
SF	Social functioning
TNM	TNM classification of malignant tumours, 8 th edition, Wiley-Blackwell, 2017
VT	vitality
WBC	лейкоциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Абалмасов, К. Г. Современная стратегия лечения лимфедемы конечностей / К. Г. Абалмасов, Ю. Е. Выренков, А. А. Малинин // Флебололимфология. – 2000. – № 12. – С. 13–16.

2 Александров, В. В. Основы восстановительной медицины и физиотерапии / В. В. Александров, С. А. Демьяненко, В. И. Мизин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 208 с.

3 Антибиотикограммы микроорганизмов, выделенных из очагов локальных гнойных инфекций у хирургических больных / О. В. Евдокимова, В. И. Коноплева, С. В. Терещенко [и др.] // Материалы Всероссийской научной конференции «Социальные аспекты хирургической помощи населению в современной России». – Тверь, 2008. – С. 89–90.

4 Ахметзянов, Ф. Ш. Злокачественные опухоли, осложненные тромбообразованием / Ф. Ш. Ахметзянов, И. А. Камалов, Ф. Ф. Ахметзянова // Поволжский онкологический вестник. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 20–27.

5 Безрукова, М. А. Применение биологических препаратов в лечении хронических ран у больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Безрукова Мария Анатольевна ; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2017. – 136 с.

6 Богданец, Л. И. Место и эффективность антимикробных средств в лечении трофических язв у больных с венозной недостаточностью нижних конечностей / Л. И. Богданец, С. С. Березина, Е. Б. Гельфанд // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т.5, № 2. – С. 84–88.

7 Богомолов, М. С. Сравнительный анализ эффективности современных перевязочных средств при лечении венозных трофических язв / М. С. Богомолов // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченка. – 2015. – № 4.

- 8 Борисов, А. В. Новое в лимфологии / А. В. Борисов. – Москва : Медицина, 2016. – 260 с.
- 9 Бородин, Ю. И. Некоторые дискуссионные вопросы теоретической лимфологии / Ю. И. Бородин // Актуальные вопросы патофизиологии лимфатической системы. – Новосибирск, 1995. – С. 3–9.
- 10 Бородин, Ю. И. Эндозкология, лимфология и здоровье / Ю. И. Бородин // Бюллетень СО РАМН. – 1999. – № 2. – С. 5–7.
- 11 Бубнова, Н. А. Опыт применения препарата коллост в лечении инфицированных ран различной этиологии в условиях гнойно-септического отделения городской больницы / Н. А. Бубнова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 265–267.
- 12 Выренков, Ю. Е. Лимфовенозный анастомоз: учебное пособие / Ю. Е. Выренков, А. В. Полинов. – Москва, 2009. – 39 с.
- 13 Выренков, Ю. Е. Лимфологические методы в хирургии и интенсивной терапии: учебное пособие / Ю. Е. Выренков, В. И. Вторенко, З. А. Шевхужев. – Москва : РМАПО, 2007. – 30 с.
- 14 Выренков, Ю. Е. Применение лимфологических методов в хирургии и интенсивной терапии : учебно-методическое пособие / Ю. Е. Выренков, З. А. Шевхужев, И. А. Юсупов. – Краснодар : Медик, 2017. – 62 с.
- 15 Выренков, Ю. Е. Экспериментально-клинические аспекты влияния монооксида азота на лимфатическую систему при гнойно-воспалительных процессах / Ю. Е. Выренков, В. И. Москаленко, В. К. Шишло, Е. В. Лукьяненко, М. А. Сакиев // Вестник лимфологии. – 2006. – № 1. – С. 38–39.
- 16 Гайворонский И. В. Нормальная анатомия человека: учебник для медицинских вузов: в 2 т. / И. В. Гайворонский. — 5-е изд., испр. и доп. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. — 2 т.
- 17 Галкин, Р. А. Хирургический больной / Р. А. Галкин, И. Г. Лещенко, М. Г. Шебуев. – Самара, 1998. – 255 с.

- 18 Гальперин, Э. А. Рожь / Э. А. Гальперин, Р. Р. Рыскинд. – Москва : Медицина, 2016. – 176 с.
- 19 Гнойная хирургическая инфекция: мультимедийное руководство / под ред. акад. В. Д. Федорова, проф. А. М. Светухина. – Москва, 2001. – 500 с.
- 20 Головкин, С. И. Возможности применения адаптированного опросника Sf-36 в детской популяции / С. И. Головкин, Н. А. Шабалдин // МиД. – 2017. – № 4. – С. 87–94.
- 21 Горюнов, С. В. Гнойная хирургия: атлас / С. В. Горюнов, Д. В. Ромашов, И. А. Бутивщенко ; под ред. И. С. Абрамова. – Москва, 2004. – 456 с.
- 22 Гостищев, В. К. Оперативная гнойная хирургия / В. К. Гостищев. – Москва : Медицина, 2018. – 405 с.
- 23 Григорьян, А. Ю. Некоторые антисептики в лечении гнойных ран / А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин, Т. А. Панкушева // Международный академический вестник. – 2014. – № 4 – С. 6–8.
- 24 Григорян, А. Р. Эндолимфатическая антибиотикотерапия в хирургической практике : специальность 14.01.17 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А. Р. Григорян. – Москва, 1984. – 20 с.
- 25 Грушина, Т. И. Реабилитация пациенток после радикального лечения первичного рака молочной железы с помощью методов физической терапии. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2011. – № 2. – С. 11–17.
- 26 Давыдова, Л. А. Анатомия лимфатической системы: учебно-методическое пособие / Л. А. Давыдова, Л. Д. Чайка. – Минск : БГМУ, 2013. – 48 с.
- 27 Дайронас, С. К. Регионарная лимфотропная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний слюнных желез / С. К. Дайронас, А. В. Шумский // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – № 2, прил. Стоматология. – С. 107–108.

- 28 Дайронас, С. К. Регионарная лимфотропная антибактериальная терапия заболеваний челюстно-лицевой области : методические рекомендации / С. К. Дайронас. – Нижний Новгород : ВМИ ФСБ России, 2004. – 10 с.
- 29 Донской, Д. В. Эффективность лечения гонартроза методикой карбокситерапии в сравнении с полным курсом приема пелоидотерапии / Д. В. Донской, Е. Л. Потешкина // Физиотерапия. – 2015. – № 2. – С. 12–13.
- 30 Еворская А. А. Нарушение регионарного крово- и лимфотока у больных с лимфедемой нижних конечностей и их коррекция: специальность 14.00.16 — медицина / Еворская А. А. // Новосибирск: 2002г.
- 31 Ефименко, Н. А. Руководство по клинической лимфологии / Н. А. Ефименко, Н. Е. Чернеховская, Ю. Е. Выренков. – Москва : РМАПО, 2017. – 160 с.
- 32 Жданов, Г. Г. Интенсивная эндолимфатическая и лимфотропная терапия у детей / Г. Г. Жданов, И. В. Горемыкин, Т. Х. Савинов // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 3. – С. 50–54.
- 33 Жданов, Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы / Д. А. Жданов. – Санкт-Петербург : Медгиз, 2017. – 336 с.
- 34 Жданов, Д. А. Функциональная анатомия лимфатической системы / Д. А. Жданов. – Москва, 2018. – 286 с.
- 35 Зеленкова, Г. Карбокситерапия: методическое пособие / Г. Зеленкова. – Свидник : МЕДЭКСИМ, 2015. – 112 с.
- 36 Зербино, Д. Д. О периваскулярных лимфатических сосудах / Д. Д. Зербино // Архив анатомии. – 1957. – № 5. – С. 35–39.
- 37 Зербино, Д. Д. Общая патология лимфатической системы / Д. Д. Зербино. – Киев : Здоровье, 1974. – 160 с.
- 38 Иларионов, В. Е. Современные методы физиотерапии / В. Е. Иларионов. – Москва : Медицина, 2017. – 176 с.
- 39 Ишутов И. В. Применение озона в комплексном лечении больных с хроническим остеомиелитом: специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Иштутов И. В. // Самара, 2011. – 65 с. – Текст : непосредственный.

40 Каплан, А. В. Гнойная травматология костей и суставов / А. В. Каплан, Н. Е. Махсон, В. М. Мельников. – Москва : Медицина, 2016. – 384 с.

41 Керимова Г. М. кызы. Лимфотропная терапия в комплексном лечении воспалительных и трофических процессов при заболевании вен нижних конечностей: специальность 14.00.27 «Хирургия»: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Г. М. Кызы Керимова. — Москва, 2009. — 136 с.

42 Клиническая хирургия: национальное руководство. В 3 т. Том 1 / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 864 с.

43 Колесников, Л. И. Международная анатомическая терминология / Л. И. Колесников. – Москва : Медицина, 2016. – 4214 с.

44 Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К. Г. Рем. – Москва : Мир, 2018. – 469 с.

45 Комбинированная карбоксилимфотропная терапия хирургических инфекций нижних конечностей / С. А. Столяров, М. И. Попова, В. А. Бадеян [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2019. – № 2 (38). – С. 41–48.

46 Коротяев, А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2018. – 767 с.

47 Кошев, В. И. Эндолимфососудистая контракильная трабекулярная система / В. И. Кошев, Е. С. Петров, И. И. Марков. – Самара : ОФОРТ, 2010. – 191 с.

48 Края резекции r1 после органосохраняющих/онкопластических операций у больных раком молочной железы / Е. А. Рассказова, А. Д. Зикиряходжаев, Н. Н. Волченко, Ш. Г. Хакимова. – Текст : электронный // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kraya-rezektsii-r1-posle-organosohranyayuschih-onkoplasticheskikh-operatsiy-u-bolnyh-rakom-molochnoy-zhelezy> (дата обращения: 28.04.2026).

- 49 Кулешов, Е. В. Хирургические заболевания и сахарный диабет / Е. В. Кулешов. – Киев : Здоровье, 2017. – 179 с.
- 50 Куприянов, В. В. Пути микроциркуляции / В. В. Куприянов. – Кишинев : Штиинца, 1969. – 321 с.
- 51 Левин, Ю. М. Основы общеклинической лимфологии и эндоэкологии / Ю. М. Левин. – Москва, 2003. – 464 с.
- 52 Лимфедема нижних конечностей: алгоритм диагностики и лечения / О. В. Фионик, Н. А. Бубнова, С. В. Петров [и др.] // Новости хирургии. – 2009. – № 4.
- 53 Лимфотропное введение лекарственных препаратов. Средства и методы практической лимфологии: инструктивное письмо МЗ СССР. – Москва, 1987. – 11 с.
- 54 Липатов, К. В. Пиогенный стрептококк как возбудитель инфекций мягких тканей / К. В. Липатов, А. В. Травникова // Материалы Всероссийской научной конференции «Социальные аспекты хирургической помощи населению в современной России». – Тверь, 2008. – С. 95–96.
- 55 Магомедов, М. М. Эндолимфатическая терапия в лечении пациентов с венозными трофическими язвами / М. М. Магомедов, А. А. Магомедов // Флебология. – 2013. – № 1. – С. 42–46.
- 56 Маркова, В. И. Закрыта или открыта лимфатическая система? / В. И. Маркова, И. И. Марков, Е. В. Любаева // Морфологические ведомости. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 67–69.
- 57 Маркова, В. И. Роль пульсирующего кровотока в процессе лимфообразования и лимфодинамики / В. И. Маркова, И. С. Буторина, И. И. Марков // Морфологические ведомости. – 2011. – № 4. – С. 30–36.
- 58 Марченко, А. А. Острые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов отделения гнойной хирургии : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Марченко Антон Александрович. – Самара, 2017. – 157 с. – Текст : непосредственный.

59 Местное лечение пациентов с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей с применением современных антисептических средств / Г. В. Родоман, В. Б. Страдомский, М. А. Карев [и др.] // Социальные аспекты хирургической помощи населению в современной России : материалы Всероссийской научной конференции – Тверь, 2008. – С. 99–100.

60 Микролимфология / В. В. Куприянов, Ю. И. Бородин, Я. Л. Караганов [и др.]. – Москва : Медицина, 1983. – 288с.

61 Молекулярно-клеточные механизмы лазерной и антиоксидантной коррекции заживления ран / М. П. Толстых, П. И. Толстых, В. Г. Ширииский [и др.] // Лазерная медицина. – 2006. – № 2. – С. 40–46.

62 Москвитин, В. М. Влияние шума на рекуррентные нейронные сети с нелинейными нейронами / В. М. Москвитин, Н. И. Семенова // Известия вузов. ПНД. – 2023. – Т. 31, вып. 4. – С. 484–500.

63 Национальное руководство по физиотерапии / С. Г. Абрамович, В. В. Адилов, П. В. Антипенко ; под ред. Г. Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 854 с.

64 Начала физиологии: учебник для вузов / под ред. А. Д. Ноздрачева. – Санкт-Петербург : Лань, 2016. – 360 с.

65 Нормальная физиология / под ред. проф. А. В. Коробкова. – Москва : Высшая школа, 2016. – 390 с.

66 Нормальная физиология: практикум / под ред. К. В. Судакова. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2018. – 162 с.

67 Нормальная физиология: учебник для медицинских вузов / К. В. Судаков. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 380 с.

68 Нузов, Б. Г. Оптимизация репаративной регенерации тканей / Б. Г. Нузов, А. А. Стадников, О. Б. Нузова. – Москва : Медицина, 2012. – 199 с.

69 Нузов, Б. К. Стимуляция репаративной регенерации тканей / Б. К. Нузов. – Москва : Медицина, 2016. – 165 с.

70 Нузова, О. Б. Клинические и морфофункциональные особенности репаративной регенерации трофических язв нижних конечностей при их

комплексном лечении с местным использованием милиацила и физических методов : специальность 14.01.17 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Нузова Ольга Борисовна ; Оренбургская государственная медицинская академия. – Оренбург, 2010. – 44 с. – Место защиты: Оренбургская государственная медицинская академия. – Текст : непосредственный.

71 Общая анатомия лимфатической системы / Ю. И. Бородин, Р. Н. Сапин, Л. Е. Этинген, В. Н. Григорьев. – Новосибирск : Наука, 2016. – 243 с.

72 Опыт применения препарата банеоцин в лечении инфицированных ран, ожогов и трофических язв / О. А. Буслаев, И. А. Ильин, М. А. Астапенко [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 4 (50). – С. 44–49.

73 Бузмакова, М. М. Алгоритмы диспергирования частиц в неупорядоченной среде / М. М. Бузмакова, С. В. Русаков // Фундаментальные исследования. – 2016. – № 7-2. – С. 213–217.

74 Оценка качества жизни женщин разных возрастных групп по уровню физического и функционального состояния после хирургического лечения рака молочной железы / З. Р. Аликова, А. Э. Мамиева, И. А. Джигоева, Ф. У. Козырева // Менеджер здравоохранения. – 2023. – № 9. – С. 64–70.

75 Павлов, В. В. Осложнения лимфотропной терапии у больных с гнойными ранами / В. В. Павлов // Хирургия. – 1999. – № 2. – С. 37–38.

76 Патент № 2713818 Российская Федерация, МПК А61В 8/00 2 713 818. Способ прогнозирования неэффективности антибактериальной терапии после вторичной хирургической обработки инфицированных ран голени у лиц среднего возраста : № 2713818 : заявл. 26.03.2019 : опубл. 07.02.2020 / М. И. Попова, Е. Г. Зарубина, С. А. Столяров, В. А. Бадеян ; заявитель и патентообладатель «Медицинский университет «Реавиз».

77 Патент № 29360 Республика Казахстан, МПК А61В 17/00 А61В 17/02. Способ лечения гнойных ран : № 29360 : опубл. 25.12.2014 / Хужахмедова Р. Н., Топкаева Р. К., Осипов Д. П., Изимбергенов М. Н. ; заявитель и

патентообладатель Акционерное общество «Медицинский Университет АСТАНА».

78 Петров, С. В. Изменение лимфатического русла нижних конечностей и возможности лимфотропной терапии при трофических язвах венозной этиологии / С. В. Петров // Вестник хирургии. – 2002. – № 1. – С. 19–23.

79 Петров, С. В. Общая хирургия : учебник / С. В. Петров. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 832 с.

80 Попкиров, С. Гнойно-септическая хирургия : пер. с болг. / С. Попкиров. – София, 1974. – 484 с.

81 Постмастэктомический синдром: вторичная лимфедема верхних конечностей после комбинированного лечения рака молочной железы (обзор литературы и собственные результаты) / А. М. Степанова, А. М. Мерзлякова, М. М. Хуламханова, О. П. Трофимова.

82 Практикум по нормальной физиологии / под ред. проф. Н. А. Агаджаняна, проф. А. В. Коробкова. – Москва : Высшая школа, 2016. – 92 с.

83 Привес, М. Г. Анатомия человека / М. Г. Привес, Н. К. Лысенков, В. И. Бушкович. – Москва, 2019. – 698 с.

84 Привольнев, В. В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран / В. В. Привольнев // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костюченка. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 13–18.

85 Рамелет, А. А. Микроциркуляция и трофические изменения, обусловленные хронической венозной недостаточностью нижних конечностей / А. А. Рамелет // Медикография. – 2000. – № 22. – С. 23–26.

86 Регионарная лимфотропная терапия при вторично инфицированной эпидермофитии стоп / М. М. Хайдаров, У. О. Валихонов, А. С. Пакирдинов [и др.] // Вестник лимфологии. – 2013. – № 3. – С. 10.

87 Руководство к практическим занятиям по физиологии / под ред. член-корр. РАМН Г. И. Косицкого, В. А. Полянцева. – Москва : Медицина, 2018. – 68 с.

88 Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека. В 4 т. Том 2 / Р. Д. Синельников. – Москва : Медицина, 2019. – 263 с.

89 Современные технологии кожной пластики раневых поверхностей / Е. А. Столяров, Д. Г. Алексеев, С. В. Радаев [и др.] // Материалы IV Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. – Ярославль, 2007. – С. 189–191.

90 Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии : материалы научно-практической конференции. Москва, 23–24 окт. 2001. – Москва, 2001. – 231 с.

91 Старков, С. В. Внутривенное лазерное облучение крови и лимфотропная терапия в комплексном лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы : специальность 14.00.27 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Старков Сергей Викторович ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2005. – 23 с. – Место защиты: Волгоградский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

92 Столяров, С. А. Коррекция нарушений лимфооттока у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей / С. А. Столяров // Практическая флебология : сборник научных трудов. – Самара : СМИ, 1991. – С. 114–124.

93 Столяров, С. А. Хроническая лимфо-венозная недостаточность нижних конечностей и ее коррекция : специальность 14.01.17 «Хирургия» : автореферат диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Столяров С. А. – Куйбышев, 1987. – 16 с.

94 Сушко, А. А. Некоторые особенности анатомии лимфатической системы / А. А. Сушко, А. В. Чернышенко. – Киев : Здоровье, 2016. – 288 с.

95 Фиксирующие структуры клапанов инициальных лимфатических микрососудов / И. И. Марков, В. И. Маркова, В. А. Ваньков, Т. В. Малыхина // Морфологические ведомости. – 2017. – № 25 (2). – С. 66–68.

96 Техника и методики физиотерапевтических процедур: справочник // Поволжский онкологический вестник. – 2021. – № 4 (48).

- 97 Ушаков, А. А. Практическая физиотерапия / А. А. Ушаков. – Москва : Миа, 2017. – 688 с.
- 98 Федоров, В. Д. Избранный курс лекций по гнойной хирургии / В. Д. Федоров, А. М. Светухин. – Москва : Миклош, 2017. – 366 с.
- 99 Фениш, Х. Карманный атлас анатомии человека / Х. Фениш, при участии В. Даубера ; пер. с англ. С. Л. Кабак, В. В. Руденок ; пер. под ред. С. Д. Денисова. – Минск : Высшая школа, 2016. – 464 с.
- 100 Физиология человека / под ред. член-корр. РАМН Г. И. Косицкого. – Москва : Медицина, 2017. – 450 с.
- 101 Физиология человека : учебник для медицинских вузов / под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. – 2-е изд. – Москва : Медицина, 2018. – 468 с.
- 102 Фиксирующие структуры клапанов инициальных лимфатических микрососудов / И. И. Марков, В. И. Маркова, В. А. Ваньков [и др.] // Морфологические ведомости. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 66.
- 103 Фундаментальная и клиническая физиология:учебник / под ред. А. Г. Камкина, А. А. Каменского. – Москва : Академия, 2017. – 382 с.
- 104 Хирургическая инфекция : руководство для врачей общей практики / Е. А. Столяров [и др.]. – Самара, 2004. – 232 с.
- 105 Хирургическая лимфология / Л. В. Поташов, Н. А. Бубнова, Р. С. Орлов [и др.]. – Санкт-Петербург : ЛЭТИ, 2002. – 273 с.
- 106 Хронические заболевания вен нижних конечностей: учебное пособие / М. Ю. Аверьянов, С. Г. Измайлов, Г. А. Измайлов [и др.]. – Нижний Новгород : ФГУИПП «Нижполиграф», 2016. – 54 с.
- 107 Хумберт, Ф. Оценка скорости заживления ран / Ф. Хумберт // Флебологическая. – 2005. – № 25. – С. 8–15.
- 108 Чернобаев Игорь Дмитриевич, Суркова Анна Сергеевна, Панкратова Анна Зурабовна Моделирование текстов с использованием рекуррентных нейронных сетей // Труды НГТУ им. Р. Е. Алексеева. 2018. №1 (120). – С. 65–74.

109 Чернобаев, И. Д. Моделирование текстов с использованием рекуррентных нейронных сетей / И. Д. Чернобаев, А. С. Суркова, А. З. Панкратова // Труды НГТУ им. Р. Е. Алексеева. – 2018. – № 1 (120). –

110 Шутов, Ю. М. Возможности лимфотропной терапии и аутоплазмы при трофических язвах венозной этиологии / Ю. М. Шутов, О. А. Шумков, Н. И. Севрюкова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – № 2 – С. 50–56.

111 Шутов, Ю. М. Комплексное местное лечение гнойно- некротических осложнений синдрома диабетической стопы в условиях поликлиники / Ю. М. Шутов, М. З. Шутова, А. С. Котрехова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – № 3. – С. 52.

112 Эндолимфатическая антибиотикотерапия / Р. Т. Панченков, Ю. Е. Выренков, И. В. Ярема [и др.]. – Москва : Медицина, 1984. – 240 с.

113 Эндолимфатическая антибиотикотерапия при рецидивирующих формах рожистого воспаления / А. Г. Хасанов, Д. Г. Шайбаков, Т. А. Хасанов [и др.] // Pacific Medical Journal. – 2015. – № 4. – С. 63–65.

114 Эпидемиология люминального гормонозависимого рака молочной железы и роль молекулярно-генетического исследования гена PIK3CA (обзор литературы) / Т. В. Честнова, М. И. Шатиришвили, Н. В. Ромашкина, А. А. Руднева // ВНМТ. – 2024. – № 1. – С. 91–94.

115 Маркова, В.И. Закрыта или открыта лимфатическая система? / В. И. Маркова, И. И. Марков, Е. В. Любаева // Морфологические ведомости. – 2017. – № 25 (1). – С. 42–44.

116 2014 ACC/ AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines / L. A. Fleisher, K. E. Fleischmann, A. D. Auerbach [et al.] // J Am

117 A review of deep learning applications for genomic selection / O. A. Montesinos-López, A. Montesinos-López, P. Pérez-Rodríguez [et al.] // BMC Genomics. – 2021. – Vol. 22. – P. 19.

118 A survey on deep learning for multimodal data fusion / J. Gao, P. Li, Z. Chen, J. Zhang // *Neural Comput.* – 2020. – Vol. 32. – P. 829–864.

119 Agreement between molecular subtyping and surrogate subtype classification: a contemporary population-based study of ER-positive/HER2-negative primary breast cancer / C. Lundgren, P-O. Bendahl, Å. Borg [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2019. – Vol. 178. – P. 459–467.

120 Application of autologous growth factors on skeletal muscle healing / M. Sanche [et al.] // *World Congress on Regenerative Medicine. Podium Presentation.* – 2016. – P. 258.

121 Arbekacin sulfate concentrations in peripheral lymph and in serum after intravenous injection: report of four cases / M. Hayashi, K. Ooi, S. Yamada [et al.] // *Antibiot.* – 2017. – № 65 (3). – P. 207–215.

122 Artificial intelligence in digital pathology–new tools for diagnosis and precision oncology / K. Bera, K. A. Schalper, D. L. Rimm [et al.] // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 16. – P. 703–715.

123 Artificial intelligence in radiation oncology / E. Huynh, A. Hosny, C. Guthier [et al.] // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 17. – P. 771–781.

124 Assessing the accuracy of a deep learning method to risk stratify indeterminate pulmonary nodules / PP Massion, S Antic, S Ather [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 202. – P. 241–249.

125 Assessing the Racial and Ethnic Disparities in Breast Cancer Mortality in the United States / C. G. Yedjou, P. B. Tchounwou, M. Payton [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2017. – Vol. 14. –

126 Bartoletti, C. A. La carbossiterapia: unametodic in evoluzione / C. A. Bartoletti, L. Parassoni, V. Varlaro // *Rivista La Medicina Estetica.* – 2018. – № 2. – P. 98–99.

127 Belcaro, G. Flussimetrialaser-doppler e microcircolazione / G. Belcaro // *Minerva Medica: Torino.* – 2017. – P. 45–46.

128 Berthier, J. Arteriopathie diabetique et thermalisme / J. Berthier // Reunion de l' Association Nationale de Formation Continue en Medicine Thermale, 17 decembre. – Paris, 2017. –P. 256.

129 Bodai, B. I. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations / B. I. Bodai, P. Tuso // Perm J. – 2015. – Vol. 19 (2). – P. 48–79.

130 Body mass index at age 18 years and recent body mass index in relation to risk of breast cancer overall and ER/PR/HER2-defined subtypes in white women and African-American women: a pooled analysis / H. Ma, G. Ursin, X. Xu [et al.] // Breast Cancer Research. – 2018. – Vol. 20 (1). – P. 1–14.

131 Breast cancer: conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies supplementary issue: targeted therapies in breast cancer treatment / M. I. Nounou, F. Elamrawy, N. Ahmed [et al.] // Breast cancer: basic and clinical research. – 2015. – Vol. 9 (Supp. 2). – P. 17–34.

132 Campbell, E. J. Oncological safety and cosmetic outcomes in oncoplastic breast conservation surgery, a review of the best level of evidence literature / E. J. Campbell, L. Romics // Breast Cancer Targets Ther. – 2017. – Vol. 9. – P. 521–530.

133 Campos, V. Carboxytherapy for gynoid lipodystrophy treatment / V. Campos, T. Cordeiro, L. Bloch // J. Am. Acad. Dermatol. – 2018. – № 56. – P. 196.

134 Cancer-associated secondary lymphoedema / S. G. Rockson, V. Keeley, S. Kilbreath [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2019. – Vol. 5 (1). – P. 22.

135 Carbon dioxide therapy in the treatment of localized adiposities: clinical study and histopathological correlations / C. Brandi, C. D'Aniello, L. Grimaldi [et al.] // Aesthetic& Plastic Surgery. – 2016. – № 25. – P. 170–174.

136 Carbon dioxide therapy in the treatment of localized adiposities: clinical study and histopathological correlations / C. Brandi, C. D'aniello, L. Grimaldi // Aesthetic plastic surgery. – 2017. – № 3. – P. 126–127.

137 Carbon Dioxide Therapy in the Treatment of Localized Adiposities: Clinical Study and Histopathological Correlations / B. Cesare, C. D'Aniello, L. Grimaldi [et al.] // Springer-Verlag New York Inc. – 2018. – № 25. – P. 48–51.

138 Carbon dioxide therapy: effects on skin irregularity and its use as a complement to liposuction / C. Brandi, C. D'Aniello, L. Grimaldi [et al.] // Aesthetic & Plastic Surgery. – 2017. – № 28. – P. 222–225.

139 Carbon dioxide-rich water bathing enhances collateral blood flow in ischemic hind limb via mobilization of endothelial progenitor cells and activation of NO-cGMP system / H. Irie, T. Tatsumi, M. Takamiya [et al.] // Circulation. – 2017. – № 12 (111). – P. 1523–1529.

140 Carbociterapiae vasomotion: comparazione traimmagini videocapillaroscopi cheerefert Doppler laser flow do posomminiatazione di anidridecarbonica / F. Albergati, L. Parassoni, P. Lattarulo [et al.] // Rivista La MedicinaEstetica. – 2017. – № 4. – P. 102–103.

141 Carbociterapiae vasomotion: comparazione traimmagini videocapillaroscopi cheerefert Doppler laser flow do posomminiatazione di anidridecarbonica / F. Albergati, L. Parassoni, P. Lattarulo [et al.] // Rivista La MedicinaEstetica. – 2017. – № 4. – P. 102–103.

142 Castenhols, A. Structural and functional properties in interstitial lymphatics in the tongue: scanning electron microscopic findings / A. Castenhols // Lymphology. – 2016. – № 3. – P. 112–125.

143 Castex, M. El anhidricocarbonico y el carbogeno en el tratamiento de las arteriopatias perifericas / M. Castex, de, Alfredo v. Di // Boletines de la academia nacional de medicina de Buenosaires. – 2018. – № 40. – P. 256–258.

144 Castex, M. Mal perforante plantar con calcificacion arterial – Resultados del tratamiento con carbogeno / M. Castex, de, Alfredo v. Di, G. a. Lista // Revista de la Asociación Medica Argentina. – 2019. – № 30. – P. 1934–1936.

145 Cesar, J. Increase in collagen turnover induced by intradermal injection of carbon dioxide / J. Cesar, T. Ferreira // Journal of Drugs in Dermatology. – 2018. – № 6. – P. 123–125.

146 Chauhan, A. Evaluation of Surgical Outcomes of Oncoplasty Breast Surgery in Locally Advanced Breast Cancer and Comparison with Conventional Breast Conservation Surgery // A. Chauhan, M. M. Sharma, K. Kumar // Indian Journal of Surgical Oncology. – 2016. – Vol. 7, № 4. – P. 413–419.

147 Cheerla, A. Deep learning with multimodal representation for pancancer prognosis prediction / A. Cheerla, O. Gevaert // Bioinformatics. – 2019. – Vol. 35 (14). – P. i446–454.

148 Classification of cancer types using graph convolutional neural networks / R. Ramirez, Y-C. Chiu, A. Herrera [et al.] // Front Phys. – 2020. – Vol. 8. – P. 203.

149 Colin, C. Sur l'action vasodilatatrice du dioxyde de carbone injecte sous forme gazeuse dans le tegument de l'homme / C. Colin, D. Lagneaux, J. Lecomte // Presse Thermale Climatique. – 2018. – № 4. – P. 255–258.

150 Contemporary organ preserving surgical approaches in the breast cancer treatment / P. Chervenjakov, E. Vasilev, M. Mladenov, T. Gemedjiev // Khirurgiia (Sofia). – 2019. – № 6. – P. 8–18.

151 Curri, S. B. Local lipodystrophy and districtual microcirculation: proposed etiology and therapeutic management / S. B. Curri, E. Bombardelli // Cosmet Toilet. – 2016. – Vol. 5 (51). – P. 109.

152 Deep learning: new computational modelling techniques for genomics / G. Eraslan, Ž. Avsec, J. Gagneur, F. J. Theis // Nat Rev Genet. – 2019. – Vol. 20 (7). – P. 389–403.

153 Dias, R. Artificial intelligence in clinical and genomic diagnostics / R. Dias, A. Torkamani // Genome Med. – 2019. – Vol. 11 (1). – P. 70.

154 Diji, A. The local effect of carbon dioxide on human blood vessels / A. Diji, A. D. Greenfield // Am. Heart. – 2017. – № 60. – P. 907–914.

155 Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? / A. Hee, M. E. Majd, R. T. Holt [et al.] // Eur. Spine J. – 2003. – Vol. 12 (12). – P. 400–407.

156 Duchêne-Marullaz, P. Influence d'injections sous-cutanées de gaz thermal de Royat sur la teneur en anhydride carbonique du sang veineux efferent / P. Duchêne-Marullaz, J. Talvard // *Therapie.* – 2016. – № 21. – P. 143–146.

157 Explainability for artificial intelligence in healthcare: a multidisciplinary perspective / J. Amann, A. Blasimme, E. Vayena [et al.] // *BMC Med Inform Decis Mak.* – 2020. – Vol. 20. – P. 310.

158 Explaining decisions of graph convolutional neural networks: patient-specific molecular subnetworks responsible for metastasis prediction in breast cancer / H. Chereda, A. Bleckmann, K. Menck [et al.] // *Genome Med.* – 2021. – Vol. 13. – P. 42.

159 Ferrand, C. Etude sur l'injection sous cutanee de gazthermaux de Royat / C. Ferrand, J. B. Imp // *Moderne.* – 2019. – № 31. – P. 1230–1231.

160 Ferrand, C. Interet de la technique des perfusions de gaz dans le traitement thermal des arteriopathies / C. Ferrand, A. Gaillard // *Thermal Royat.* – 2018. – № 26. – P. 908–909.

161 Ferreira, J. C. T. Increase in collagen turnover induced by intradermal injection of carbon dioxide in rats / J. C. T. Ferreira, A. Haddad, S. A. N. Tavares // *J. Drugs Dermatol.* – 2016. – № 7. – P. 25–30.

162 Fletcher, A. A systemic review of compression treatment for venous leg ulcers / A. Fletcher, N. Cullum, T. A. Sheldon // *BMJ.* – 1997. – № 315. – P. 499–502.

163 Gashev, A. A. Physiologie aspects of lymphatic contractile function: Current Perspectives / A. A. Gashev // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – № 979. – P. 178–187.

164 Genetics and genomics of breast cancer: update and translational perspectives / M. Biancolella, B. Testa, L. B. Salehi [et al.] // *Seminars in cancer biology.* – 2021. – Vol. 72. – P. 27–35.

165 Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / W. J. Gradishar, B. O. Anderson, R. Balassanian [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2018. – Vol. 16. – P. 310–320.

166 Graph convolutional networks improve the prediction of cancer driver genes. *Artif Neural Netw Mach Learn – ICANN 2019* [Internet] / R. Schulte-Sasse, S. Budach, D. Hnisz, A. Marsico // Munich : Springer, 2019. – P. 658–68.

167 Gray's anatomy for students / Richard L. Drake [et al.]. – 2nd ed. – Philadelphia, 2018. – 1103 p.

168 Handbook of venous disorders. Guidelines of the American Venous Forum. – the 2nd ed. – 2001. – 557 p.

169 Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes / N. J. Samadder, K. V. Giridhar, N. Baffy [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2019. – Vol. 94. – P. 1084–1098.

170 Huss, R. Software-assisted decision support in digital histopathology / R. Huss, S. E. Coupland // *J Pathol.* – 2020. – Vol. 250. – P. 685–692.

171 Independent real-world application of a clinical-grade automated prostate cancer detection system / L. M. Silva, E. M. Pereira, P. G. Salles [et al.] // *J Pathol.* – 2021. – P. 5662.

172 Independent validation of paige prostate: assessing clinical benefit of an artificial intelligence tool within a digital diagnostic pathology laboratory workflow / C. Kanan, J. Sue, L. Grady [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38 (suppl. 15). – P. e14076.

173 Inter-tumor genomic heterogeneity of breast cancers: comprehensive genomic profile of primary early breast cancers and relapses / C. Fumagalli, A. Ranghiero, S. Gandini [et al.] // *Breast Cancer Research.* – 2020. – Vol. 22 (1). – P. 1–11.

174 Ito, T. Topical application of CO₂ increase skin blood flow / T. Ito, J. L. Moore, M. C. Koss // *J. Invest. Dermatol.* – 2018. – № 93. – P. 259–262.

175 Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence / C. J. Kelly, A. Karthikesalingam, M. Suleyman [et al.] // *BMC Med.* – 2019. – Vol. 17. – P. 195.

176 Koutna, N. Carboxytherapy: a new noninvasive method in aesthetic medicine / N. Koutna // *CasLekCesk.* – 2017. – № 145. – P. 841–843.

177 Learning explainable models using attribution priors / G. Erion, J. D. Janizek, P. Sturmfels [et al.] // ArXiv190610670 Cs Stat [Internet], 2019. – (cited 2020 Jun 22).

178 Lee, G. S. Carbon dioxide therapy in the treatment of cellulite: an audit of clinical practice / G. S. Lee // Aesthetic & Plastic Surgery. – 2016. – № 34. – P. 239–243.

179 Lightner, A. L. Preface: Introducing the Management of Postoperative Complications / A. L. Lightner, P. R. Fleshner // Surg Clin North Am. – 2021. – Vol. 101 (5). – P. xvii–xviii.

180 Loeschke, H. Experimentelle Untersuchungen über Saftstrom und Resorption // H. Loeschke // Virch. Arch. – 2014. – № 292. – S. 281–309.

181 Lundberg, S. M. A unified approach to interpreting model predictions. NIPS17 Proc 31st / S. M. Lundberg, S-I. Lee // Int Conf Neural Inf Process Syst Curran Associates Inc. – 2017. – Vol. 30. – P. 4768–4777.

182 Mendenhall, N. P. Breast-conserving therapy for early-stage breast cancer / N. P. Mendenhall // Hematol Oncol Clin North Am. – 2001. – Vol. 15 (2). – P. 219–242.

183 Mishra, A. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma / A. Mishra, T. Pavelko // Am. J. Sports. Med. – 2016. – Vol. 34. – P. 1774–1778.

184 Mitchell, S. D. A step-by-step oncoplastic breast conservation surgical atlas of reproducible dissection techniques and anatomically ideal incision placement / S. D. Mitchell // Breast Cancer Research and Treatment, Springer US. – 2017. – Vol. 165, № 3. – P. 505–516.

185 Moore, K. L. Clinically oriented anatomy / K. L. Moore, A. F. Dalley. – 4th ed. – Baltimore, Philadelphia, 2019. – 1167 p.

186 Moore, K. L. Essential Clinical Anatomy / K. L. Moore, A. M. R. Agur. – 3rd ed. – Philadelphia ; Baltimore ; New York ; London : Lippincott Williams & Wikins, 2017. – 692 p.

187 Mureddu, G. F. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery / G. F. Mureddu // *Monaldi Archives for Chest Disease*. – 2017. – Vol. 87 (2). – P. 848.

188 O’Kelly Priddy, C. M. The new paradigm: Oncoplastic breast conservation surgery oncoplastic breast conservation surgery / C. M. O’Kelly Priddy, N. B. Savalia, M. J. Silverstein // *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. – 2017. – P. 67–98.

189 On pixel-wise explanations for non-linear classifier decisions by layer-wise relevance propagation / S. Bach, A. Binder, G. Montavon [et al.] ; editor O. D. Suarez // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – P. e0130140.

190 Oncoplastic Breast-Conserving Surgery for Tumors Larger than 2 Centimeters: Is it Oncologically Safe? A Matched-Cohort Analysis / F. De Lorenzi, P. Loschi, V. Bagnardi [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2016. – Vol. 23. – № 6. – P. 1852–1859.

191 Pertsov, V. I. Modern approaches to treatment of a donor’s wounds in the injured persons with the burns / V. I. Pertsov, O. L. Odnosteblytsya, O. V. Ponomarenko // *Anesthesiology & Analgetic*. – 2016. – № 3. – P. 49–50.

192 Racial disparities in chemotherapy administration for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis / A. K. Green, E. M. Aviki, K. Matsoukas [et al.] // *Breast Cancer Res Treat*. – 2018. – Vol. 172. – P. 247–263.

193 Relationship between dosis and the microcirculatory answer in patients with Cellulite Syndrome, after the injection of CO₂ / C. Albergati, A. Lattarulo, C. A. Curri [et al.] // *XVII Congreso Nacional de Medicina Estetica*. – Roma, 2018. – P. 250–252.

194 Rhee, S. Hybrid approach of relation network and localized graph convolutional filtering for breast cancer subtype classification. Proc Twenty-Seventh Int Jt Conf Artif Intell [Internet] / S. Rhee, S. Seo, S. Kim // Stockholm: International Joint Conferences on Artificial Intelligence Organization, 2018. – P. 3527–3534.

195 Ribeiro, M. T. “Why Should I Trust You?”: explaining the predictions of any classifier. Proc 22nd ACM SIGKDD Int Conf Knowl Discov Data Min [Internet] /

M. T. Ribeiro, S. Singh, C. Guestrin // San Francisco : ACM, 2016. – P. 1135–1144. – (cited 2020 Dec 8).

196 Role of carbositerapy in plastic surgery – Strategies for prevention: The role of medical sciences and nutrition / G. Brandi, A. Lgrimaldi, C. Bbossi [et al.] // The Ageing Society – Salsomaggiore Terme, 27–29 October. – Italy : European Congress, 2018. – P. 256–258.

197 Rudin, C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead / C. Rudin // Nat Mach Intell. – 2019. – Vol. 1. – P. 206–215.

198 Scheffler, A. Clinical information content of transcutaneous oxymetry (tcPO₂) in peripheral arterial occlusive disease (A review of the methodological and clinical literature with a special reference to critical limb ischaemia) / A. Scheffler, H. Rieger // Aesthetic & Plastic Surgery. – 2012. – № 25. – P. 170–174.

199 Secondary lymphedema from cancer therapy / M. Bernas, S. R. J. Thiadens, P. Stewart [et al.] // Clin Exp Metastasis. – 2022. – Vol. 39 (1). – P. 239–247.

200 Shrikumar, A. Learning important features through propagating activation differences / A. Shrikumar, P. Greenside, A. Kundaje // ArXiv170402685 Cs [Internet]. 2019. – (cited 2020 Apr 20).

201 Spatial organization and molecular correlation of tumor-infiltrating lymphocytes using deep learning on pathology images / J. Saltz, R. Gupta, L. Hou [et al.] // Cell Rep. – 2018. – Vol. 23. – P. 181–193.e7.

202 State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment / J. M. Gray, S. Rasanayagam, C. Engel, J. Rizzo // Environmental Health. – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 1–61.

203 Stemmer, R. Perspectives de la compression / R. Stemmer // Phlebologie. – 1989. – № 2. – P. 856–858.

204 STRING v10: protein–protein interaction networks, integrated over the tree of life / D. Szklarczyk, A. Franceschini, S. Wyder [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2015. – Vol. 43. – P. D447–452.

205 Subcutaneous carbon dioxide insufflation does not cause hypercarbia during endoscopic thyroidectomy/ R. Ochiai, J. Takeda, J. Noguchi [et al.] // *Anesthesiology & Analgetic.* – 2017. – № 90. – P. 760–762.

206 Subcutaneous carboxytherapy injection for aesthetic improvement of scars / R. Nach, H. Zandifar, R. Gupta [et al.] // *Ear. Nose Throat.* – 2016. – Vol. 89 (2). – P. 64–68.

207 Sun, D. multimodal deep neural network for human breast cancer prognosis prediction by integrating multi-dimensional data / D. Sun, M. Wang, A. Li // *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* – 2019. – Vol. 16. – P. 841–850.

208 The association between smoking and breast cancer characteristics and outcome / H. Goldvaser, O. Gal, S. Rizel [et al.] // *BMC Cancer.* – 2017. – Vol. 17 (1).

209 The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors / R. J. Tsai, L. K. Dennis, C. F. Lynch [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 16. – P. 1959–1972.

210 The role of carbon dioxide in Symmetric Multiple Lipomatosis therapeutic strategy / C. D’Aniello, C. Brandi, P. A. Bacci [et al.] // *Unitaoperativa di Chirurgia Plastica, Universitadegli Studi di Siena RIV. ITAL.CHIR.PLASTICA.* – 2018. – № 31. – P. 265–269.

211 The role of carbon dioxide therapy as a complement of liposuction Brandi C.M.D. / L. Grimaldi, B. Bosi, J. Dei [et al.] // *Unit of Plastic Surgery – University Study of Siena The xvi. Mondial congress of isaps abstract book.* – Instambul, 2016. – P. 369–370.

212 Tschannen, M. Recent advances in autoencoder- based representation learning. *ArXiv181205069 Cs Stat [Internet].* 2018 / M. Tschannen, O. Bachem, M. Lucic. – cited 2020 Apr 21.

213 Tuasha, N. Heterogeneity of tumors in breast cancer: implications and prospects for prognosis and therapeutics / N. Tuasha, B. Petros // *Scientifica.* – 2020. – Vol. 2020

214 Varlaro, V. Carboxytherapy: effects on microcirculation and its use in the treatment of severe lymphedema. A review / V. Varlaro, G. Manzo, F. Mugnaini // *ActaPhlebologica*. – 2017. – № 8 (2). – P. 79–91.

215 Vasomotor effects of transcutaneous CO₂ stage II peripheral occlusive arterial disease / E. Savin, O. Bailliart, P. Bonnin [et al.] // *Angiology*. – 2017. – № 46. – P. 785–786.

216 Wollina, U. Transdermal CO₂ application in chronic wounds / U. Wollina, B. Heinig, C. Uhlemann // *Low Extrem Wounds*. – 2016. – № 3. – P. 103–106.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ
№ RU 2022614829 от 28.03.2022 «Программа для прогнозирования течения
раневого процесса у пациенток с раком молочной железы I-II стадий»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022614829

Программа для прогнозирования течения раневого
процесса у пациенток с раком молочной железы I-II
стадий

Правообладатель: *Частное учреждение образовательная
организация высшего образования «Медицинский
университет «Реавиз» (RU)*

Авторы: *Трусова Людмила Андреевна (RU), Супильников
Алексей Александрович (RU), Столяров Сергей
Анатольевич (RU), Мартынова Елена Викторовна (RU)*



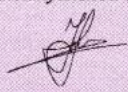
Заявка № 2022613728

Дата поступления 16 марта 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 28 марта 2022 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности


Ю.С. Зубов

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Патент на изобретение № RU 2790464 С1 от 21.02.2023 «Способ прогнозирования раневых осложнений при органосохраняющих операциях у пациенток с раком молочной железы I-II стадии с локализацией опухоли в верхних квадрантах»



ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Патент на изобретение № RU 2802140 С1 от 22.08.2023 «Способ органосохраняющей операции при раке молочной железы I-II стадии с локализацией опухоли в верхнем наружном квадранте»



ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

Опросник SF-36 – Анкета оценки качества жизни

SF-36. Анкета оценки качества жизни

ИНСТРУКЦИИ

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

- Отличное.....1
 Очень хорошее.....2
 Хорошее.....3
 Посредственное.....4
 Плохое.....5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

- Значительно лучше, чем год назад.....1
 Несколько лучше, чем год назад.....2
 Примерно так же, как год назад.....3
 Несколько хуже, чем год назад.....4
 Гораздо хуже, чем год назад.....5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятия силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешало.....1
 Немного.....2
 Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а).....1
 Очень слабую.....2
 Слабую.....3
 Умеренную.....4
 Сильную.....5
 Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешала.....1
 Немного.....2
 Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

- Все время.....1
 Большую часть времени.....2
 Иногда.....3
 Редко.....4
 Ни разу.....5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(справочное)

Программная модель прогнозирования послеоперационных осложнений на базе рекуррентной нейронной сети (RNN/LSTM)

Реализовано на Python с использованием Keras/TensorFlow.

1. Импорт библиотек

```
import numpy as np
import pandas as pd
from sklearn.model_selection import train_test_split
from sklearn.preprocessing import StandardScaler, LabelEncoder
from tensorflow.keras.models import Sequential
from tensorflow.keras.layers import LSTM, Dense, Dropout
from tensorflow.keras.utils import to_categorical
from tensorflow.keras.callbacks import EarlyStopping
import matplotlib.pyplot as plt
```

2. Загрузка и предобработка данных

```
# Загрузка данных (пример: CSV-файл с историей пациентов)
data = pd.read_csv('postoperative_data.csv')

# Пример структуры данных:
# - age, weight, height, bmi
# - pre_existing_conditions (кодировка)
# - surgery_type, surgery_duration
# - vital_signs_t0, vital_signs_t1, ..., vital_signs_t6 (измерения через 1, 2, ..., 6 часов)
# - lab_results_t0, lab_results_t1, ..., lab_results_t3
# - complication (0 – нет, 1 – есть)

# Обработка пропущенных значений
data.fillna(data.median(numeric_only = True), inplace = True)

# Кодирование категориальных переменных
le = LabelEncoder()
data['surgery_type'] = le.fit_transform(data['surgery_type'])
data['pre_existing_conditions'] = le.fit_transform(data['pre_existing_conditions'])

# Выделение признаков и целевой переменной
features = [col for col in data.columns if col not in ['patient_id', 'complication']]
X = data[features]
y = data['complication']
```

```
# Нормализация числовых признаков
scaler = StandardScaler()
X_scaled = scaler.fit_transform(X)
```

3. Формирование временных последовательностей

```
def create_sequences(data, n_steps):
    X, y = [], []
    for i in range(len(data) - n_steps):
        X.append(data[i:(i + n_steps)])
        y.append(data[i + n_steps, -1]) # последний столбец – целевая переменная
    return np.array(X), np.array(y)
```

```
# Количество временных шагов (например, 6 измерений)
n_steps = 6
```

```
# Формирование последовательностей
X_seq, y_seq = create_sequences(X_scaled, n_steps)
```

```
# Разделение на обучающую и тестовую выборки
X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(
    X_seq, y_seq, test_size = 0.2, random_state = 42
)
```

4. Построение модели LSTM

```
model = Sequential()
```

```
# Первый LSTM-слой
model.add(LSTM(50, return_sequences = True, input_shape = (X_train.shape[1],
X_train.shape[2])))
model.add(Dropout(0.2))
```

```
# Второй LSTM-слой
model.add(LSTM(50, return_sequences = False))
model.add(Dropout(0.2))
```

```
# Полносвязный слой
model.add(Dense(25, activation = 'relu'))
```

```
# Выходной слой (бинарная классификация)
model.add(Dense(1, activation = 'sigmoid'))
```

```
# Компиляция модели
model.compile(
    optimizer = 'adam',
    loss = 'binary_crossentropy',
```

```

    metrics = ['accuracy']
)

print(model.summary())

```

5. Обучение модели

```

# Callback для ранней остановки
early_stop = EarlyStopping(monitor = 'val_loss',
                            restore_best_weights = True,
                            patience = 10,
)

# Обучение
history = model.fit(
    X_train, y_train,
    epochs = 100,
    batch_size = 32,
    validation_data = (X_test, y_test),
    callbacks = [early_stop],
    verbose = 1
)

```

6. Оценка модели

```

# Предсказания
y_pred = (model.predict(X_test) > 0.5).astype(int)

# Метрики качества
from sklearn.metrics import classification_report, confusion_matrix, roc_auc_score

print("Classification Report:")
print(classification_report(y_test, y_pred))

print("Confusion Matrix:")
print(confusion_matrix(y_test, y_pred))

auc = roc_auc_score(y_test, model.predict(X_test))
print(f"AUC-ROC: {auc:.4f}")

# Визуализация обучения
plt.figure(figsize = (12, 4))

plt.subplot(1, 2, 1)
plt.plot(history.history['loss'], label = 'Train Loss')
plt.plot(history.history['val_loss'], label = 'Val Loss')
plt.title('Model Loss')
plt.xlabel('Epoch')
plt.ylabel('Loss')

```

```
plt.legend()
```

```
plt.subplot(1, 2, 2)
plt.plot(history.history['accuracy'], label = 'Train Accuracy')
plt.plot(history.history['val_accuracy'], label = 'Val Accuracy')
plt.title('Model Accuracy')
plt.xlabel('Epoch')
plt.ylabel('Accuracy')
plt.legend()
```

```
plt.show()
```

7. Сохранение модели

```
# Сохранение модели и весов
model.save('postoperative_complication_model.h5')

# Сохранение скалера и лейбл-энкодера для последующего использования
import joblib
joblib.dump(scaler, 'scaler.pkl')
joblib.dump(le, 'label_encoder.pkl')
```

8. Пример предсказания для нового пациента

```
def predict_complication(new_patient_data, model, scaler, n_steps = 6):
    # Нормализация
    new_patient_scaled = scaler.transform(new_patient_data)

    # Формирование последовательности
    if len(new_patient_scaled) < n_steps:
        # Дополнение нулями или повторением
        pad_size = n_steps - len(new_patient_scaled)
        pad = np.zeros((pad_size, new_patient_scaled.shape[1]))
        new_patient_scaled = np.vstack([pad, new_patient_scaled])

    X_new = new_patient_scaled[-n_steps:].reshape(1, n_steps,
new_patient_scaled.shape[1])

    # Предсказание
    prediction = model.predict(X_new)
    return prediction[0][0]

# Пример использования
new_patient = np.array([[...]]) # данные нового пациента
risk = predict_complication(new_patient, model, scaler)
print(f'Вероятность осложнения: {risk:.4f}')
```

Ключевые особенности модели

0 **Входные данные:** временные ряды показателей пациента (жизненные признаки, показатели лабораторных данных ОАК лейкоформула. Состояние раны) в динамике после операции.

1 **Архитектура:** двуслойная LSTM с Dropout для предотвращения переобучения.

2 **Выход:** вероятность осложнения (0–1).

3 **Предобработка:** нормализация, кодирование категориальных переменных.

4 **Валидация:** разделение на train/test, ранняя остановка обучения.

Требования к данным

- Временные ряды измерений (минимум 3–5 точек).
- Однородный формат данных.
- Достаточный объем выборки (минимум несколько сотен случаев).
- Балансировка классов (при сильном дисбалансе – использовать взвешивание или oversampling).