

На правах рукописи



АХМЕДОВ

Руслан Мерзиалиевич

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

3.1.21. Педиатрия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Иванов Дмитрий Олегович**
доктор медицинских наук, доцент **Бит-Сава Елена Михайловна**

Официальные оппоненты:

Симаходский Анатолий Семенович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней с курсом неонатологии, заведующий;

Манихас Алексей Георгиевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра радиологии, хирургии и онкологии, заведующий.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «09» ноября 2026 г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д.39, корп. 2) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «__»_____2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
21.2.062.02
доктор медицинских наук, профессор

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Опухоли молочных желез у детей и подростков представляют собой редкую, но клинически значимую группу заболеваний, требующую особого диагностического и лечебного подхода. В подавляющем большинстве случаев патологические изменения молочных желез у детей и подростков носят доброкачественный характер (Valeur N. S. et al., 2015), однако именно в этой возрастной категории крайне важно исключить злокачественные процессы и атипичные формы филлоидных опухолей.

Анатомо-физиологические особенности молочной железы у детей и подростков, особенно в контексте гормональных изменений пубертатного периода, накладывают дополнительные ограничения на выбор методов обследования и лечения (Gao Y. et al., 2015). Недостаток систематизированных данных по этой проблеме в педиатрической практике объясняется редкостью случаев и их недостаточной представленностью в научной литературе, что подчеркивает важность дальнейших исследований. Отсутствие единых клинических рекомендаций, адаптированных для педиатрической популяции, создает риски как гипердиагностики и избыточных инвазивных вмешательств, так и, напротив, недооценки патологических процессов. Кроме того, несмотря на наличие множества современных методов визуализации, в первую очередь ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии, а также доступность малоинвазивных способов предоперационной морфологической диагностики, на сегодняшний день не существует единых клинических протоколов лечения новообразований молочных желез у детей и подростков. Важно, что подходы к диагностике опухолей молочной железы у детей должны отличаться от методов, используемых у взрослых, так как в детском возрасте железистая ткань крайне чувствительна к ионизирующему излучению и характеризуется повышенной плотностью из-за преобладания фиброзно-железистого компонента в развивающейся молочной железе у детей.

Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют единые алгоритмы для ведения пациентов педиатрического профиля с впервые выявленным доброкачественными опухолями молочной железы, что придает актуальность представленному диссертационному исследованию.

Степень разработанности темы исследования. Проблема заболеваний молочных желез у детей и подростков освещена в научной литературе фрагментарно, преимущественно в виде описаний клинических случаев, ретроспективных анализов небольших групп пациентов и обзорных статей.

Эпидемиология и спектр патологии в целом описаны в работах таких авторов, как Kaneda H. J. et al. (2013), Lee E. J. et al. (2018), Valeur N. S. et al. (2015). Ими подтверждено, что структура патологии отличается от таковой у взрослых, с абсолютным преобладанием доброкачественных процессов, главным образом, фиброаденом, однако крупные популяционные исследования и регистры отсутствуют. Вопросы диагностики, в частности роль ультразвукового исследования (УЗИ) как основного метода визуализации, детально рассмотрены в трудах Garcia C. J. et al. (2000), Chung E. M. et al. (2009), Stavros A. T. et al. (1995).

Подчеркиваются высокая информативность УЗИ и необходимость учета анатомических особенностей развивающейся железы. Вместе с тем, дискуссионными остаются показания к применению магнитно-резонансной томографии (МРТ) и тем более биопсии у детей. Таким образом, несмотря на наличие ряда качественных обзорных работ и клинических руководств, можно констатировать, что степень разработанности темы остается недостаточной. Сегодня клиницисты вынуждены экстраполировать взрослые протоколы, что может быть небезопасно и неэффективно. В связи с вышеперечисленным определяется потребность в консолидации данных, проведении многоцентровых исследований и создании специализированных клинических алгоритмов.

Цель исследования: усовершенствование и систематизация подходов к диагностике и лечению заболеваний молочной железы у детей на основе комплексной клинико-морфологической оценки.

Задачи исследования:

1. Выявить основные клинические и морфологические характеристики опухолей молочной железы у детей и подростков.
2. Определить статистические показатели качества методов диагностики опухолей молочных желез у детей и подростков.
3. Оценить влияние эндокринных факторов риска развития опухолей молочных желез у детей и подростков посредством оценки уровня пролактина.
4. Разработать оригинальный способ маркировки протоков молочной железы при лечении доброкачественных образований молочной железы.
5. Определить показания к хирургическому лечению доброкачественных образований молочной железы у детей и подростков.
6. Оценить риски рецидива опухоли молочной железы, посредством наблюдения отдаленных результатов лечения на основании типа опухоли, размера образования и гормонального статуса пациента.

Научная новизна исследования

Впервые в отечественной практике на основе комплексного сравнительного анализа выявлены и научно обоснованы фундаментальные отличия доброкачественных опухолей молочной железы у пациентов детского и подросткового возраста от взрослых, включая клинико-морфологическую специфику, темпы роста и особенности гормонального фона.

Разработана конкретная программа обследования детей с подозрением на наличие опухоли молочной железы, включающая сбор анамнеза, физикального осмотра с анализом эффективности методов визуализации.

Выявлено значительное гистологическое разнообразие доброкачественных новообразований молочных желез с абсолютным доминированием фиброаденом (85.4%) в группе детей, проведен сравнительный анализ гистологических особенностей в сравнении с фиброаденомами взрослых (контрольная группа

исследования).

Проанализирована взаимосвязь между наличием гиперпролактинемии и гистологическими типами новообразований (гигантскими ювенильными фиброаденомами и филлоидными опухолями).

Выявлены независимые предикторы рецидивирования опухоли у детей (гиперпролактинемия, гистологический тип опухоли, размер опухоли) посредством многомерного логистического регрессионного анализа с включением клиничко-морфологических, гормональных параметров.

Разработан и запатентован способ маркировки протоков молочной железы при лечении доброкачественных образований молочной железы у детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

В рамках данного диссертационного исследования была проведена масштабная систематизация имеющихся научных данных в отношении подходов к диагностике и лечению опухолей молочной железы у детей, а также выявлены значимые гистологические и эндокринологические особенности развития опухолевого процесса.

Разработанная прогностическая модель служит теоретической основой для перехода от унифицированного к персонализированному прогнозированию течения болезни, закладывая принципы прецизионного подхода в педиатрической практике.

Разработанный диагностический алгоритм и четкие показания к операции позволяют врачам-педиатрам, детским хирургам и онкологам оптимизировать тактику ведения пациента. Внедрение прогностической модели в клиническую практику позволит стратифицировать риск рецидива и спланировать интенсивность диспансерного наблюдения.

В рамках совершенствования хирургической техники предложен и запатентован принципиально новый способ интраоперационной флуоресцентной маркировки протоков, направленный на минимизацию ятрогенного повреждения и сохранение лактационной функции.

Выявленная связь с гиперпролактинемией обосновывает необходимость рутинного гормонального скрининга и взаимодействия с эндокринологами, подчеркивает важность междисциплинарного подхода в лечении этой группы пациентов.

Материалы исследования могут быть использованы в учебном процессе для подготовки студентов и врачей, а также для разработки клинических рекомендаций по лечению новообразований молочных желез у детей и подростков.

Методология и методы исследования

В рамках диссертационного исследования была произведена углубленная систематизация и анализ данных по опухолям и другим заболеваниям молочных желез у детей и подростков, была сформирована общая выборка, включившая в себя 148 пациентов. Все участники были стратифицированы на две четко определенные когорты в соответствии с возрастным критерием. Первая, детская

и подростковая группа, была представлена 48 пациентами в возрасте от рождения до 18 лет (диапазон: 0–18 лет). Вторая, взрослая группа, была значительно больше и включала 100 пациентов старше 18 лет.

Методами научного исследования являлись: оценка результатов ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии молочных желез, гистологическая оценка опухолей, а также математические и статистические методы анализа полученных данных.

Для всех участников исследования было получено письменное информированное согласие. Для несовершеннолетних пациентов дополнительно получено согласие законных представителей. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (протокол №19/09 от 17.11.2022).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Среди фиброаденом, являющихся доминирующим типом доброкачественных опухолей молочных желез у детей, наиболее распространенный гистологический подтип – периканаликулярная фиброаденома. Любой пальпируемый узел у ребенка или подростка в первую очередь требует дифференциальной диагностики с этим типом опухоли.
2. Наличие гигантских ювенильных фиброаденом и филлоидных опухолей в большинстве случаев ассоциируется с гиперпролактинемией.
3. Интраоперационное картирование главного протока путем введения флуоресцентного красителя тупоконечной канюлей в сосок является эффективным, безопасным и малоинвазивным способом маркировки протоков у детей.

Степень достоверности результатов исследования

Результаты исследования достоверны и обоснованы, что обеспечивается репрезентативностью и достаточным объемом изученного материала, использованием широкого спектра традиционных методов исследования, адекватных решению поставленных задач, корректным применением современных статистических методов обработки полученных данных.

Апробация работы

Основные положения работы представлены в виде докладов и обсуждены на Санкт-Петербургском пациентском форуме: Женское здоровье 2024 (Санкт-Петербург, 2024), XII Петербургском международном форуме здоровья (Санкт-Петербург, 2024).

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в клиническую практику онкогематологического отделения клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также используются в материалах лекций и при проведении практических занятий со студентами на кафедре неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 7 статей в научных рецензируемых журналах из Перечня ВАК РФ, получен патент No2843457 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/0275, А61К 49/00, А61Р 43/00 «Способ маркировки протоков молочной железы при лечении доброкачественных образований молочной железы у детей», заявление No 2025103548 от 24.02.2025 г., опубликован 14.07.2025 г.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор принимал участие в исследовании на всех этапах работы, а именно: самостоятельно осуществлял клиническую оценку и прием детей с подозрением на опухоль молочной железы, проводил физикальный осмотр и УЗИ, участвовал в описании МРТ, самостоятельно проводил биопсию молочных желез. Также автор лично осуществлял хирургическое лечение опухоли и принимал участие в проведении гистологической оценки материала, а в последующем формулировал выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту. Личный вклад автора составил более 95 % всей работы.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 121 странице. Состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материалы и методы, клинический анализ особенностей гистологических характеристик и гормонального статуса, результаты хирургического лечения, обсуждение результатов, заключение и выводы. Сопровождается 9 таблицами и 18 рисунками. Список литературы состоит из 113 источников и включает 26 отечественных и 87 иностранных работ.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Общая характеристика пациентов детской и подростковой группы (0-18 лет). В группу пациентов детского и подросткового возраста вошло 48 человек женского пола в возрасте от 0 до 18 лет. Средний возраст пациентов составил $12,3 \pm 4,1$ года. Группу раннего детского возраста (1-3 года) составили 4 пациента (8,3%), дошкольный возраст (4-6 лет) был представлен 1 пациентом (2,1%). Наибольшая представленность отмечалась в группе подросткового и юношеского возраста (10-18 лет), что соответствует литературным данным о пике появления новообразований молочных желез в период гормональной перестройки организма. Все пациенты данной группы находились под наблюдением в течение 24 месяцев.

Общая характеристика пациентов взрослой группы (старше 18 лет). В контрольную группу было включено 100 пациенток старше 18 лет. Средний возраст пациенток составил $45,6 \pm 12,3$ года. Возрастной диапазон варьировал от 19 до 72 лет.

В данной группе преобладали пациенты от 40 до 55 лет, что соответствует периоду наибольшей гормональной активности и высокой распространенности доброкачественных образований молочных желез в женской популяции. Особенностью группы было мономорфное гистологическое распределение образований с абсолютным преобладанием фиброаденом (93% случаев), преимущественно интраканаликулярного типа с признаками гиалиноза стромы, что характерно для "зрелых" доброкачественных образований у взрослых пациенток.

Комплексное обследование и лечение проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и протоколами, утвержденными этическим комитетом учреждения.

Критерии включения и исключения. В исследование включались пациенты с новообразованиями молочных желез, имеющие полный комплекс необходимых клинико-диагностических данных. Для детской группы установлен возрастной критерий от 0 до 18 лет, для взрослой группы - старше 18 лет. Учитывая распределение типов опухолей у пациенток младшей возрастной группы, в контрольную (взрослую) группу были включены только пациентки с доброкачественными опухолями молочных желез. Критериями исключения из исследования являлись неполный объем диагностического обследования, отказ от участия в исследовании, а также наличие тяжелых сопутствующих системных заболеваний, которые могли повлиять на интерпретацию результатов. Дополнительным критерием исключения для детской группы являлись воспалительные заболевания молочных желез в острой фазе.

Методы клинического, инструментального и лабораторного обследования. Согласно сформированному протоколу исследовательских групп, включенные пациенты были обследованы клинически, инструментально и посредством лабораторных исследований.

Клинические методы исследования:

1. Сбор анамнеза по стандартизованному протоколу
2. Физикальный осмотр по общепринятой методике
3. Особенности выявления образований (самостоятельное обнаружение, находка при профилактическом осмотре) – в детской группе.

Инструментальные методы исследования:

1. Ультразвуковое исследование молочных желез
2. Магнитно-резонансная томография
3. Маммография (не использовалась в детской группе)

Морфологические методы исследования:

1. Тонкоигольная аспирационная биопсия (под ультразвуковым контролем с использованием игл диаметром 23-25G.)
2. Трепанационная биопсия (при наличии опухолей более 2 см, при

подозрении на филлоидную опухоль, а также в случаях неинформативности тонкоигольной аспирационной биопсии)

3. Гистологическое исследование операционного материала (При подозрении на злокачественные процессы проводилось иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии SMA, CD34 и β -катенина.)

Гормональные исследования:

1. Определялись следующие показатели: пролактин, эстрадиол, прогестерон. Для пациенток репродуктивного возраста забор крови проводился на 3-5 день менструального цикла.

Показания к хирургическому лечению. Показания к операции определялись на основании комплексной оценки клинических, инструментальных и морфологических данных. Абсолютными показаниями считались: размер образования более 3 см, быстрый рост опухоли (увеличение более чем на 20% за 6 месяцев), подозрение на филлоидную опухоль по данным морфологического исследования биопсийного материала, наличие признаков малигнизации, а также выраженный болевой синдром или косметический дефект.

Методики оперативных вмешательств. В зависимости от клинической ситуации применялись различные оперативные методики. Энуклеация опухоли выполнялась при четко отграниченных, подвижных образованиях диаметром до 3 см. Секторальная резекция молочной железы была показана при крупных образованиях (более 3 см), множественных узлах в одном квадранте, подозрении на филлоидную опухоль или пограничные процессы. Радикальные операции, такие как подкожная мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией, применялись при гигантских фиброаденомах, занимающих более 2/3 объема железы, и рецидивных филлоидных опухолях.

Особенности хирургической техники у детей и подростков. Все операции выполнялись под общим комбинированным эндотрахеальным наркозом. Периареолярный доступ был предпочтительным в 85% случаев (разрез выполнялся по границе пигментации ареолы для лучшего косметического результата). Радиальный разрез применялся при расположении опухоли в наружных квадрантах на значительном расстоянии от ареолы. Техника выделения опухоли включала преимущественно острые методы (скальпель, ножницы) для минимизации травматизации нежной железистой ткани, с широким применением биполярной коагуляции для точечного гемостаза. После удаления образования проводилась пластика ложа и ушивание раны: осуществлялась тщательная адаптация оставшейся железистой ткани для предотвращения деформации, ложе ушивалось рассасывающимся шовным материалом — полигликолидной нитью 4/0, а кожа — внутрикожным косметическим швом монофиламентной рассасывающейся нитью на основе полигликолида и капролактона 4/0 или 5/0.

Дренирование проводилось активно только при значительном объеме резекции или выраженной кровоточивости, в остальных случаях дренирование показано не было.

Разработанный метод интраоперационной маркировки протоков молочной железы. С целью минимизации интраоперационной травматизации

формирующейся ткани молочной железы у детей и подростков, а также для профилактики ятрогенного повреждения протоковой системы, способного негативно повлиять на её будущее развитие и лактационную функцию, в ходе исследования нами был разработан и применен оригинальный способ интраоперационной маркировки протоков молочной железы.

Технический результат применения данного изобретения достигался посредством осуществления контрастирования главного протока молочной железы, путем введения флуоресцентного красителя тупоконечной канюлей в сосок молочной железы. В качестве флуоресцентного красителя использовали индоцианин зеленый. Также в предпочтительном варианте реализации главный проток молочной железы картировали с помощью аппарата SPY 3000.

Предложенная методика обеспечивала полноценную визуализацию главного протока молочной железы на всем его протяжении, что позволило выбирать хирургический доступ с учетом локализации главного протока и не травмировать его при хирургическом удалении образования. Сохранение целостности главного протока молочной железы у пациентов детского и подросткового возраста позволило сохранить нормальную анатомию молочной железы и в дальнейшем избежать проблем с лактацией и грудным вскармливанием.

Способ осуществляли следующим образом.

Пациенту до 18 лет с морфологически подтвержденным доброкачественным образованием молочной железы, которому показано хирургическое лечение образования, интраоперационно картировали главный проток молочной железы путем введения флуоресцентного красителя (предпочтительно индоцианин зеленый) тупоконечной канюлей в сосок молочной железы. Далее производили хирургический разрез по краю ареолы, тупым и острым путем раздвигали ткани молочной железы. При помощи стандартного аппарата SPY 3000 визуализировали флуоресцентное изображение протоков молочной железы.

Дальнейшие этапы операции, включая удаление образования, проводили с флуоресцентной оценкой расположения и состоятельности главного протока с целью недопущения его травматизации и пересечения при удалении образования. Учитывая особенности молочной железы когорты пациентов до 18 лет (формирующаяся молочная железа, необходимость сохранения функциональных особенностей молочной железы в виде дальнейшей лактации, нежелательное дополнительное облучение при использовании рентгенологических методов), использование флуоресцентного метода контрастирования главного протока позволило сохранить функциональную и анатомическую целостность молочной железы у пациентов до 18 лет при отсутствии дополнительной лучевой нагрузки.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0, и Microsoft Excel 2021. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные описывались как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$).

При отсутствии нормального распределения результаты представлялись в

виде медианы и межквартильного размаха. Для оценки различий количественных признаков между двумя группами применялись: t-критерий Стьюдента – при нормальном распределении данных;

U-критерий Манна-Уитни – при отклонении распределения от нормального. Различия между категориальными переменными анализировались с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона.

Для выявления взаимосвязей между количественными и порядковыми признаками применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Во всех анализах критический уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследуемой группе пациенток детского и подросткового возраста выявлено значительное гистологическое разнообразие доброкачественных новообразований молочных желез.

Распределение опухолей представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение опухолей по гистологическому типу в группе детей и подростков.

Гистологический тип	Количество случаев	Доля, %	Примечания
Фиброаденомы	41	85.4%	Включая все подтипы (интраканаликулярные, периканаликулярные, смешанные, тубулярные)
Филлоидные опухоли	4	8.3%	У 2 пациенток — на фоне фиброаденоматоза
Внутрипротоковая папиллома	1	2.1%	Симптомная: кровянистые выделения из соска правой молочной железы
Липома	1	2.1%	Локализация: левая половина передней грудной стенки
Инвазивная карцинома молочной железы	1	2.1%	Возраст, в котором диагностировано заболевание - 16 лет

Особенности фиброаденом (доминирующего типа опухоли) в детской группе

Подтипы фиброаденом (n=41):

-Периканаликулярные: 13 случаев (31,7%)

-Интраканаликулярные: 7 случаев (17,1%)

-Тубулярные: 5 случаев (12,2%)

Смешанные формы:

-Тубулярно-интраканаликулярные: 3 случая (7,3%).

-Тубулярно-периканаликулярные: 6 случаев (14,6%)

- Периканаликулярно-интраканаликулярные: 7 случаев (17,1%)

Гигантские ювенильные фиброаденомы: 6 случаев (14,6%), размеры от 5 до 9 см.

Гистологические характеристики опухолей в группе детей и подростков представлены на рисунках 1 – 4.

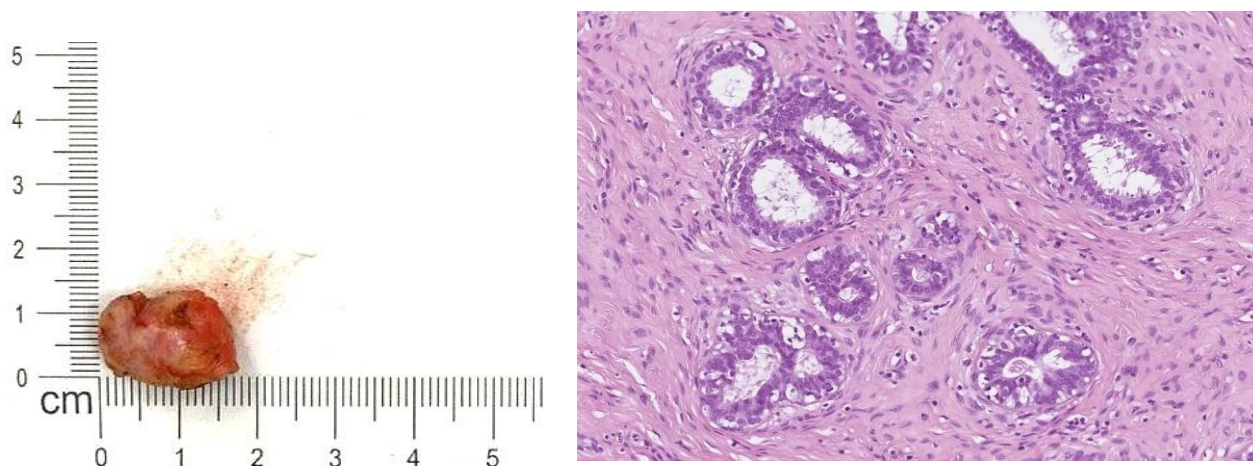


Рисунок 1 - Периканаликулярная фиброаденома

Эпителиальный компонент периканаликулярного строения образован двумя рядами клеток (миоэпителиальными и эпителиальными) с очаговой типичной гиперплазией протокового эпителия, гиперхромией ядер, единичными митозами без атипии. Стромальный компонент с умеренной клеточностью, фиброзом без атипии и митотической активности.

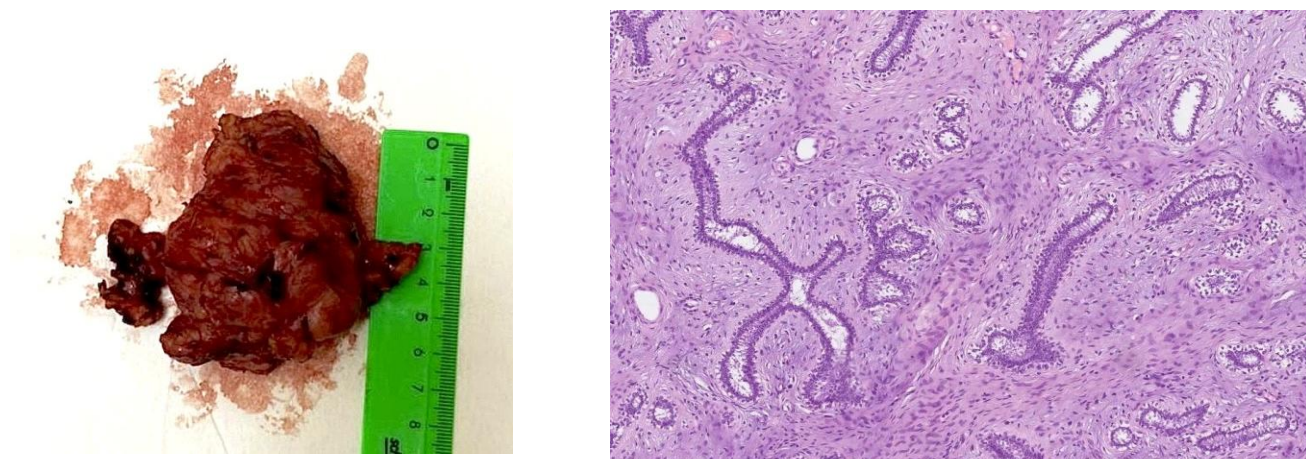


Рисунок 2 - Интраканаликулярная фиброаденома

Эпителиальный компонент интраканаликулярного строения образован двумя рядами клеток (миоэпителиальными и эпителиальными) с гиперхромией ядер протокового эпителия без митотической активности и атипии. В просвете протоков определяются немногочисленные пигментированные макрофаги. Стромальный компонент гиперклеточный представлен пролиферацией фибробластов без атипии и митотической активности с миксоидным отеком.

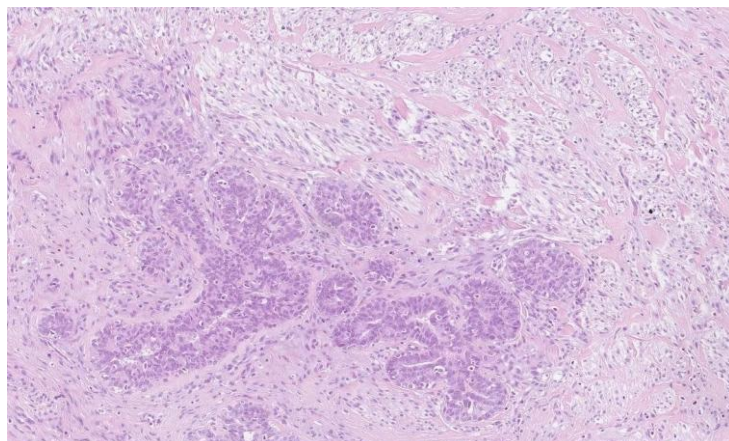


Рисунок 3 - Смешанная фибroadенома

Опухоль бифазного строения представлена эпителиальным и стромальным компонентами. Эпителиальный компонент тубулярного и периканаликулярного строения образован двумя рядами клеток (миоэпителиальными и эпителиальными) с очаговой типичной гиперплазией протокового эпителия, очагами микропапиллярного строения, гиперхромией ядер, низкой митотической активностью без атипии. Стромальный компонент гиперклеточный с наличием эпителиоидноклеточных фибробластов без атипии и митотической активности с очаговым гиалинозом.

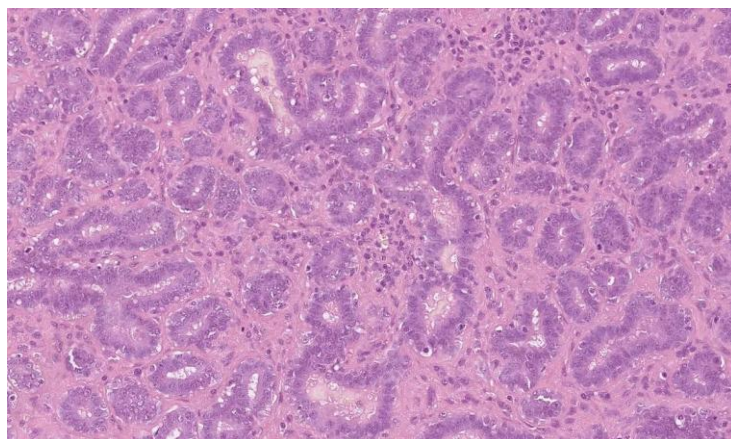


Рисунок 4 - Тубулярная фибroadенома

Эпителиальный компонент с тубулярным паттерном образован двумя рядами клеток (миоэпителиальными и эпителиальными) с очаговой типичной гиперплазией ядер протокового эпителия, гиперхромией ядер протокового эпителия, низкой митотической активностью без атипии. Гипоцеллюлярный стромальный компонент с фиброзом без атипии и митотической активности.

Распределение опухолей по гистологическому типу в группе взрослых представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение опухолей по гистологическому типу в группе взрослых

Гистологический тип	Количество случаев	Доля, %	Примечания
Фиброаденомы	93	93%	Преимущественно интраканаликулярные (65,6%)
Филлоидные опухоли	7	7%	Все случаи — доброкачественные формы без атипии

Особенности фиброаденом во взрослой группе

Доминирующий подтип: Интраканаликулярные (65,6%) с выраженной гиалинизацией стромы.

Другие подтипы: Периканаликулярные: 17 случаев (18,2%).

Смешанные формы: 15 случаев (16,1%).

Таким образом, в контрольной группе взрослых пациенток наблюдаются следующие закономерности: Подавляющее доминирование фиброаденом (93%): Этот показатель даже выше, чем в детской группе (85,4%). Однако гистологическая структура этих фиброаденом принципиально иная.

Резкое преобладание интраканаликулярного подтипа (65,6%) с характерной выраженной гиалинизацией стромы является классическим признаком «зрелых», длительно существующих фиброаденом у взрослых женщин.

Оценка гормонального статуса

Повышенный уровень пролактина (гиперпролактинемия) был зафиксирован в общей сложности у 10 пациенток, что составило 9,8% от всех обследованных, данная информация отражена в сводной таблице 3. Однако частота этого нарушения кардинально различалась между возрастными группами, что указывает на различный патогенез опухолевого роста у подростков и взрослых. Отмечено незначительное повышение эстрадиола (менее 15% выше верхней границы референсного интервала) у 4 пациенток детской группы – у 2 пациенток с гигантской ювенильной фиброаденомой, 1 пациентки со смешанным типом фиброаденом, у 1 пациентки с филлоидной опухолью. Статистический анализ выявил

достоверную разницу в распространенности гиперпролактинемии:

- В группе подростков 12–18 лет гиперпролактинемия была выявлена у 9 из 34 обследованных, что составляет 26.5%.

- Во взрослой группе это нарушение было диагностировано лишь у 2 из 68 пациентов (2.9%).

Данное различие является статистически значимым ($\chi^2 = 12.4$; $p < 0.001$).

Столь высокая частота гиперпролактинемии у подростков позволяет рассматривать ее как один из значимых факторов, способствующих быстрому росту и развитию опухолей молочной железы в пубертатном периоде. Это может быть связано с физиологической лабильностью гипоталамо-гипофизарной системы в период полового созревания.

Наиболее сильная ассоциация с гиперпролактинемией выявлена у следующих типов опухолей:

-Гигантские ювенильные фиброаденомы: повышенный уровень пролактина зафиксирован у 3 из 6 пациенток с этим диагнозом (50.0%). Это позволяет предположить о существенной роли гормонального фона в стимуляции агрессивного роста именно этого подтипа опухолей.

Филлоидные опухоли:

-у детей гиперпролактинемия выявлена у всех 4 обследованных пациенток (100%).

-у взрослых — только у 1 из 7 (14,3%).

Смешанные формы фиброаденом: повышенный пролактин отмечен у 8 из 16 пациенток (50%) среди детей и у 1 из 15 пациенток взрослой группы (6,7%).

Интраканаликулярные фиброаденомы: гиперпролактинемия выявлена у 14,3% (1 из 7) пациенток с данным типом опухоли.

Таблица 3 - Сравнение фиброаденом в группе детей и подростков и взрослой группы

Тип опухоли	Повышенный пролактин / общее число		%	
	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые
Гигантские ювенильные фиброаденомы	3 / 6	-	50%	-
Филлоидные опухоли (все доброкачественные)	4 / 4	1 / 7	100%	14,3%
Смешанные формы (тубулярный + интраканаликулярный)	2 / 4	1/15	50%	6,7%
Интраканаликулярные фиброаденомы	2 / 11	-	18,2%	-

Факторы риска рецидивов и прогностическая модель

Анализ отдаленных результатов лечения выявил существенные различия в частоте и сроках развития рецидивов между возрастными группами. В группе детей и подростков ($n=48$) рецидивы опухолей были зарегистрированы в 12.5% случаев (6 пациенток), что более чем в два раза превышает показатель в контрольной группе взрослых ($n=100$) — 5% (5 пациенток). Важным прогностическим показателем является средний срок до развития рецидива. У детей этот период составил 14.3 ± 3.8 месяцев, в то время как у взрослых пациенток рецидивы развивались позже — через 18.6 ± 5.1 месяцев после первичного хирургического лечения. Хотя разница не достигла строгого уровня статистической значимости ($p=0.07$), она демонстрирует четкую тенденцию к более агрессивному течению опухолевого процесса в детской популяции с более ранним возобновлением заболевания.

Для выявления независимых предикторов рецидивирования у детей был проведен многомерный логистический регрессионный анализ с включением клинично-морфологических и гормональных параметров. Гистологический тип опухоли продемонстрировал корреляцию с риском рецидива. Результаты анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Влияние гистологического типа опухоли на риск рецидива у детей

Тип опухоли	Частота рецидивов	OR (95% ДИ)	p-value
Филлоидные опухоли	50% (2/4)	4.2 (1.8–9.3)	0.003*
Гигантские ювенильные фиброаденомы	16,7% (1/6)	2.9 (1.1–7.4)	0.06
Смешанные фиброаденомы	14,3% (2/14)	1,7 (0.8–3.9)	0.15
Типичные фиброаденомы	3,8% (1/26)	Референсная категория	—

Наибольший риск рецидива ассоциирован с филлоидными опухолями ($OR=4.2$) и гигантскими ювенильными фиброаденомами ($OR=2.9$). Высокий риск рецидива филлоидных опухолей, вероятно, связан с их инфильтративным характером роста и склонностью к микроскопическому распространению за пределы макроскопически определяемых границ.

Гормональный дисбаланс, в частности гиперпролактинемия, оказался ключевым модифицируемым фактором риска:

Таблица 5 - Влияние гормонального статуса на риск рецидива у детей

Параметр	Рецидив (+) (n=6)	Рецидив (-) (n=42)	p-value
Гиперпролактинемия	83.3% (5/6)	14,3% (6/42)	<0.001*
Повышенный эстрадиол	33,3% (2/6)	9,5% (5/42)	0.04*

Ключевые наблюдения:

-Гиперпролактинемия — наиболее значимый предиктор рецидива заболевания ($p<0.001$). У обеих пациенток с рецидивом филлоидных опухолей уровень пролактина превышал 500 нг/мл.

- Повышенный уровень эстрадиола также ассоциирован с повышенным риском рецидива, что подтверждает роль эстрогеновой стимуляции в прогрессии опухолей.

Сравнительный анализ рецидивов в детской и взрослой группах представлен в таблице 6.

Таблица 6 - Сравнительный анализ рецидивов в детской и взрослой группах

Параметр	Дети	Взрослые	p-value
Общая частота рецидивов	12.5% (6/48)	5% (5/100)	0.04*
Средний срок до рецидива	14.3 ± 3.8 мес	18.6 ± 5.1 мес	0.07
Рецидив филлоидных опухолей	50% (2/4)	28.6% (2/7)	0.45
Рецидив фиброаденом	8.3% (3/36)	3.2% (3/93)	0.18

Несмотря на сопоставимую частоту рецидивов филлоидных опухолей, у детей они развивались раньше (в среднем на 4.3 месяца), что указывает на более агрессивном биологическом поведении опухолей в детском возрасте. На основе результатов многомерного анализа построена прогностическая модель, интегрирующая 3 ключевых параметра:

Гистологический тип:

-Филлоидная опухоль: +50 баллов

-Гигантская ювенильная фиброаденома: +35 баллов

-Смешанная фиброаденома: +15 баллов

-Типичная фиброаденома: 0 баллов

Размер опухоли:

≥5 см: +30 баллов

3-4.9 см: +20 баллов

<3 см: 0 баллов

Уровень пролактина:

≥ 500 нг/мл: +20 баллов

30-500 нг/мл: +10 баллов

< 30 нг/мл: 0 баллов

Интерпретация суммы баллов:

0–50: Низкий риск рецидива ($< 5\%$)

51–80: Умеренный риск рецидива (15-20%)

> 80 : Высокий риск рецидива (35-40%)

Для удобства практического применения в клинической работе, модель представлена в виде таблицы-калькулятора в полном тексте диссертации. Этот инструмент позволяет количественно оценить индивидуальный риск для каждого пациента путем простого суммирования баллов.

Одним из наиболее значимых практических результатов настоящего исследования стала разработка и получение патента на новый способ интраоперационной визуализации протоков молочных желез. Необходимость максимального сохранения ткани молочной железы у детей, высокие требования к эстетическому исходу и важность профилактики функциональных нарушений будущей лактации обусловили потребность в усовершенствовании хирургической техники.

Для минимизации риска ятрогенного повреждения протоков формирующейся железы во время операции, нами был разработан и внедрен в клиническую практику способ интраоперационной флуоресцентной маркировки протоков молочной железы с использованием индоцианина зеленого и аппарата SPY 3000 (Патент РФ № 2843457C1). Данная методика обеспечивает интраоперационную визуализацию топографии протоков, что позволяет обеспечить их максимальное сохранение в ходе оперативного лечения. Это приобретает принципиальное значение при вмешательствах на формирующейся молочной железе, где повреждение незрелых протоковых структур может привести к отдаленным негативным последствиям, включая нарушения развития железы и лактационной функции.

Таким образом, результаты проведенного анализа возрастной специфики патологии легли в основу технического решения, направленного на повышение анатомической точности, безопасности и функциональной сохранности молочной железы после операций. В то время как флуоресцентная визуализация с ICG утвердилось в других областях хирургии молочной железы (оценка перфузии, лимфография), предлагаемый способ является первой описанной методикой её адаптации для интраоперационной протоковой навигации в детской хирургии. Данный подход адресно решает проблему профилактики ятрогенного повреждения незрелых протоковых структур, что является уникальным требованием для данной возрастной группы и не находило отражения в ранее опубликованных алгоритмах.

Результаты исследования подтвердили сопоставимый профиль безопасности оперативных вмешательств в обеих группах. Частота

послеоперационных осложнений, включая развитие гематом (6,3% против 4,0%) и интенсивность болевого синдрома (2,1 против 2,3 балла по ВАШ), не имела статистически значимых различий ($p>0,05$) в обеих группах.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-морфологические показатели доброкачественных опухолей молочной железы у детей и подростков значительно отличаются от взрослой популяции: преобладают фиброаденомы (85,4%) с доминированием смешанных гистологических форм (20,8%), большие размеры образований (медиана 2,5 см) и наличие уникальных ювенильных форм (гигантские фиброаденомы - 12,5% случаев).

2. Имеет место корреляция доброкачественных опухолей молочной железы с гиперпролактинемией (100% случаев у детей), быстрым ростом и фоновым фиброаденоматозом (50% случаев). Случай инвазивной карциномы молочной железы (2,1%) подтверждает необходимость онкологической настороженности даже у пациентов детского и подросткового возраста.

3. Из методов диагностики опухолей молочной железы у детей выявлены следующие особенности: чувствительность УЗИ составляет — 85% и специфичность — 88% ($p=0.002$). Чувствительность пункционной биопсии — 78%, специфичность - 94% ($p=0.0031$). По результатам УЗИ было выявлено 6 ложноположительных результатов из 48 пациентов в выборке (фиброз и гиперплазия, принятые за опухоли). По результатам пункционной биопсии - в 18,7% полученного материала было недостаточно и/или он был не информативен.

4. Гормональные нарушения играют ключевую роль в патогенезе опухолевого роста у детей: выявленная у 26,5% пациентов гиперпролактинемия ассоциируется с повышенным риском рецидива ($OR=4,2$ для филлоидных опухолей). Показаниями к хирургическому лечению опухоли молочной железы у детей и подростков являются размер образования >3 см, быстрый рост ($>0,5$ см в месяц), подозрение на филлоидную опухоль по данным инструментальных методов, гиперпролактинемия >500 нг/мл и психологический дискомфорт пациента.

5. Метод визуализации протоков молочной железы с помощью интраоперационной флуоресцентной маркировки протоков позволяет избежать повреждения ткани и сохранить лактационную функцию.

6. Представлена прогностическая модель стратификации риска рецидива на основе трех параметров: гистологический тип, размер опухоли и уровень пролактина, позволяет выделить группы низкого, умеренного и высокого риска. Так, наибольший риск рецидива ассоциирован с филлоидными опухолями ($OR=4.2$, $p=0,003$) и гигантскими ювенильными фиброаденомами ($OR=2.2$, $p=0,06$). Размер опухоли более 5 см характеризуется риском рецидива в 23.5% ($OR=3.1$, $p=0,02$), а гиперпролактинемия ассоциирована с 83.3% риском рецидива ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для пациентов детского и подросткового возраста рекомендовано использовать тактику активного наблюдения при выявлении образований >2 см, с обязательной оценкой гормонального статуса пациентки (пролактин, эстрадиол).
2. Рекомендуется рассматривать вопрос о раннем хирургическом лечении при признаках быстрого опухолевого роста у детей и подростков.
3. У детей и подростков рекомендуется использовать трепанационную биопсию в сложных диагностических случаях, а также при образованиях крупных размеров и подозрении на злокачественный процесс.
4. Для стратификации риска рецидива доброкачественных образований молочных желез у детей и подростков рекомендуется использовать разработанную прогностическую модель (анкету для пациентов с доброкачественными новообразованиями молочных желез)
5. У детей и подростков при операциях по поводу доброкачественных образований, расположенных в центральных отделах молочной железы или в непосредственной близости от проекции протокового аппарата, а также при любых органосохраняющих вмешательствах у пациенток младше 18 лет рекомендовано применять разработанный способ интраоперационной визуализации протоков молочных желез.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ахмедов, Р.М. Морфологические особенности доброкачественных опухолей молочной железы у детей и подростков / **Р.М. Ахмедов**, Е.С. Калашникова, Е.М. Бит-Сава, Д.О. Иванов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». 2026. № 4. С. 207-212. (ВАК)
2. Ахмедов, Р.М. Гигантская ювенильная фиброаденома молочной железы: клинический случай и обзор литературы / **Р.М. Ахмедов**, Е.М. Бит-Сава, Д.О. Иванов, А.М. Белоусов, Г.А. Дашян, А.А. Лазакович, Л.Ф. Шайхелисламова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». 2025. № 10. С. 213-218. (ВАК)
3. Ахмедов, Р.М. Современные подходы к диагностике и терапии метастатического трижды-негативного рака молочной железы / А.А. Лазакович, Э.С. Джелалов, О.А. Середа, А.Б. Вац, Л.Ф. Шайхелисламова, А.С. Журов, **Р.М. Ахмедов**, Ю.В. Семилетова, А.М. Белоусов, Г.А. Дашян // Фарматека. 2025. Т. 32. № 9. С. 207-216. (ВАК)
4. Ахмедов, Р.М. Морфогенез и патологические изменения дополнительной (абберантной) молочной железы: научный обзор / **Р.М. Ахмедов**, Е.М. Бит-Сава, Д.О. Иванов, Р.А. Насыров, И.А. Горланов, В.В. Константинова, А.А. Олчонова, А.В. Броссе, Б.Н. Исич // Онкогинекология.

2024. № 4. С. 4-15. (ВАК)

5. Вац, А.Б. Возможности органосохраняющих операций при мультицентричной и мультифокальной формах рака молочной железы / А.Б. Вац, А.А. Лазакович, Г.А. Дашян, **Р.М. Ахмедов**, А.С. Журов, Л.Ф. Шайхелисламова, А.М. Белоусов // Опухоли женской репродуктивной системы. 2025. Т. 21. № 4. С. 45-52. (ВАК)

6. Ахмедов Р.М. Артралгии на фоне приема ингибиторов ароматазы при раке молочной железы: этиопатогенез и лечение / Л.Ф. Шайхелисламова, А.А. Лазакович, А.Б. Вац, **Р.М. Ахмедов**, А.С. Журов, Д.С. Зуева, А.М. Белоусов, Г.А. Дашян // Фарматека. 2025. Т. 32. № 6. С. 166-173. (ВАК)

7. Бит-Сава Е.М. Рак молочной железы после предшествующей аугментационной маммопластики / Е.М. Бит-Сава, А.М. Хабичева, Д.О. Иванов, Р.А. Насыров, М.А. Моногарова, М.Г. Курбанова, А.О. Дамения, И.А. Горланов, **Р.М. Ахмедов**, А.В. Броссе, Б.Н. Исич // Онкогинекология . 2025. № 1. С. 22-27. (ВАК)

8. Патент 843457 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/0275, А61К 49/00, А61Р 43/00 «Способ маркировки протоков молочной железы при лечении доброкачественных образований молочной железы у детей», заявление No 2025103548 от 24.02.2025 г., опубл. 14.07.2025 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. ВАШ — Визуально-аналоговая шкала
2. BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) — Система описания и протоколирования данных визуализации молочной железы
3. GCP (Good Clinical Practice) — Надлежащая клиническая практика
4. ДИ — Доверительный интервал
5. ИГХ — Иммуногистохимическое исследование
6. ЛГ — Лютеинизирующий гормон
7. МРТ — Магнитно-резонансная томография
8. OR (Odds Ratio) — Отношение шансов
9. p (p-value) — Уровень статистической значимости
10. РМЖ — Рак молочной железы
11. SD (Standard Deviation) — Стандартное отклонение
12. SMA (Smooth Muscle Actin) — Гладкомышечный актин
13. ТАБ — Тонкоигольная аспирационная биопсия
14. УЗИ — Ультразвуковое исследование