

УДК 616-01/09

Силиконовое протезирование и иммунная реактивность

**В.Г. Золотых¹, Е.М. Цыпилева⁴, Е.Ю. Хлебникова¹,
Д.А. Красножон³, Т.Т. Агишев³, А.Б. Вац³, Д.В. Романовский³,
К.А. Федоров³, Л.П. Чурилов^{1,2}, П.К. Яблонский^{1,2}**

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

³ Ленинградский областной онкологический диспансер, Санкт-Петербург

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Silicone prosthetics and immune reactivity

**V. Zolotykh¹, E. Tsypileva⁴, E. Khlebnikova¹, D. Krasnozhon³, T. Agishev³,
A. Vats³, D. Romanovskiy³, K. Fedorov³, L. Churilov^{1,2}, P. Yablonskiy^{1,2}**

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

³ Leningrad Regional Oncological Hospital, St. Petersburg

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2018 г.

Резюме

В статье дан обзор представлений о взаимодействии силиконового имплантата (эндопротеза) молочной железы и организма человека с акцентом на возможные системные реакции. Представлен современный взгляд на возможное образование антител и аутоантител как типичной иммунной реакции на инородное тело. Разобраны известные клинические проявления системных реакций на силикон. Показано, что данный процесс является частным случаем ASIA-синдрома (аутоиммунный воспалительный адьювант-ассоциированный синдром), объединяющего иммуноассоциированные заболевания, стимулируемые адьювантами, у людей, потенциально предрасположенных к этой патологии. Подчеркивается возможная роль главного комплекса гистосовместимости как ключевого генетического фактора развития данного синдрома при воздействии адьюванта (силикон) и окружающей среды. Делается вывод о перспективности выделения

группы пациенток, у которых можно предсказать развитие этого синдрома в ответ на силиконовое протезирование.

Ключевые слова: силиконовые имплантаты, маммопластика, аутоиммунитет, пластическая хирургия, онкология, заболевания соединительной ткани

Summary

The article in a review form gives a modern view on the interaction of a silicone implant (endoprosthesis) of the mammary gland and the human body with an emphasis on possible systemic reactions. It shows a current view on the possible formation of antibodies and autoantibodies as a typical immune response to an alien body is presented. In the article have been analyzed known clinical manifestations of systemic reactions to silicone. It is shown that this process is a particular case of the ASIA syndrome (an autoimmune inflammatory

adjuvant-associated syndrome), which unites immune-associated diseases stimulated by adjuvants in people who are potentially prone to these diseases. The possible role of the major histocompatibility complex is emphasized, as a key genetic factor in the development of this syndrome when exposed to an adjuvant (silicone) and the environment. It is concluded that the selection

of a group of patients is promising in which it is possible to predict the development of this syndrome in response to silicone prosthetics.

Keywords: silicone implants, mammoplasty, autoimmunity, plastic surgery, oncology, connective tissue diseases

Введение

Силиконовое протезирование молочной железы в пластической хирургии и онкологии прочно вошло в жизнь, является основным способом коррекции объема и формы, а также реконструкции молочной железы и занимает второе место среди всех пластических операций в мире с тенденцией к ежегодному увеличению числа вмешательств [1].

«Золотым стандартом» среди эндопротезов молочной железы считаются силиконовые имплантаты. Однако по мере использования безопасность последних была подвергнута сомнению, в том числе из-за местных и системных побочных реакций [2].

Местные реакции: разрыв имплантата, утечка геля через оболочку, фрагментация эластомеров, фиброз и контрактура капсулы — изучены достаточно хорошо [3, 4].

Системное воздействие силикона, в первую очередь возможные системные реакции соединительной ткани, сдвиги иммунологической реактивности и развитие аутоиммунных заболеваний, до сих пор остаются предметом дискуссий; получаемые данные противоречивы. Сегодня есть данные, что природный кремний, среди прочих реакций, способен провоцировать аутоиммунные процессы [5].

Системные осложнения силиконовых имплантаций впервые описаны в 1964 г., когда появилась статья о развитии системного поражения соединительной ткани у двух пациенток спустя несколько лет после имплантации [2, 6]. С тех пор применение силиконовых имплантатов запрещалось и разрешалось вновь [7, 8].

В последнее десятилетие интерес к этому вопросу снова усилился. Разные авторы предоставляют противоречивую информацию о возможной связи между внедрением имплантатов и возникновением тех или иных аутоиммунных реакций. Надо отметить, что отечественные авторы не приводят собственных данных.

Ниже мы постарались разобрать уже описанные в литературе системные побочные реакции на силиконовый имплантат.

Теоретическое обоснование и экспериментальное подтверждение системного влияния силикона

Основу предположений о возможных системных побочных эффектах от применения силиконового имплантата составляет следующая цепочка: силикон не инертен для человеческого организма, по мере деградации силикона его фрагменты могут откладываться вокруг капсулы и распространяться в другие части тела; патологическое взаимодействие этих чужеродных компонентов с иммунной системой организма может провоцировать, среди прочего, развитие аутоиммунных реакций [9].

Силиконовые имплантаты груди являются биосовместимыми для большинства пациентов, но это не означает, что они иммунологически инертны. Даже использование для заполнения имплантатов солевых растворов не исключает контакта реципиента с силиконом, равно как и само наличие силикона за пределами капсулы не во всех случаях объясняется его перемещением через разрывы. Силиконовые имплантаты могут быть наполнены солевым раствором или полидиметилсиликоновым (PDMS) гелем. PDMS гель содержит 1–2% молекул с очень малым молекулярным весом, имеющих линейную или циклическую структуру. Эти малые PDMS молекулы могут просачиваться через мембраны из силиконовой резины [10]. Также их небольшой размер означает, что они способны распространяться через ткани тела [6, 11, 12]. Кроме того, существуют исследования, доказывающие, что у женщин с силиконовыми имплантатами в крови имеются частицы силикона [13], которые, даже спустя несколько лет после изъятия имплантата, продолжают обнаруживаться там [14, 15]. S. Iannello и соавт. высказали предположение, что из-за способности силикона распространяться ухудшение состояния пациенток может продолжиться, несмотря на извлечение имплантатов [16]. По данным других исследований у пациенток с аутоиммунными расстройствами после эксплантации имплантатов редко наблюдались улучшения состояния без иммуносупрессивной терапии (лишь у 16%) [17]. Детально описаны аутоиммунные

реакции, возникающие у пациентов с силиконовыми имплантатами и предположительными повреждениями силиконовой оболочки [18, 19]. Количество силикона, оказавшегося экстракапсулярно, статистически коррелирует с наличием системных осложнений. Пациенты с разрывами капсулы чаще жаловались на боль и симптомы хронической усталости в сравнении с пациентами с неповрежденными имплантатами [20]. Производители имплантатов перешли к производству моделей с более прочными эластомерными оболочками для снижения вероятности разрыва по мере появления все более убедительных данных о возможном влиянии силикона на иммунную систему [21]. При миграции силикона за пределы рубцовой ткани, образовавшейся вокруг капсулы, вероятность выявления аутоиммунного процесса или системного поражения соединительной ткани значительно повышается ($p=0,008$) [22]. Силиконовые имплантаты последнего поколения (высококогезивные) имеют самую низкую вероятность возникновения разрывов (1,7%); но способность таких имплантатов четвертого поколения быть источником аутоиммунных и системных реакций до настоящего времени еще не исследована [23].

При серологическом исследовании у реципиентов выявляются циркулирующие иммунные комплексы и проколлаген III (маркер активного фиброза). Также определяется взаимосвязь между выраженностью системных побочных эффектов и капсулярной контрактурой и утечкой силикона [4].

Антисиликоновые антитела и аутоантитела

При выраженных иммунных реакциях на силиконовые имплантаты определяются более высокие показатели содержания иммуноглобулина G в окружающей ткани и более высокие титры антисиликоновых антител (в сравнении с асимптоматическими пациентами) [24]. Прямая визуализация с использованием иммунофлюоресценции показывает наличие антисиликоновых антител ($p<0,001$) в капсуле имплантата и их отсутствие у контрольной группы [25]. В целом ряде исследований указывается на выявление сывороточных антисиликоновых антител после имплантации при почти полном отсутствии таких антител у лиц без имплантатов [25–28]. Более того, при наличии разрывов имплантатов титр антител статистически достоверно увеличивался ($p<0,001$) в сравнении с ситуациями без разрывов [28]. Силикон обладает структурной аналогией с некоторыми компонентами основного вещества соединительной ткани. Наряду с наличием антисиликоновых антител вторым определяющим элементом иммунопатологического про-

цесса следует считать появление аутоантител. Так, у экспериментальных мышей с аутоиммунными заболеваниями, возникшими после имплантации силикона, определялось значительное повышение содержания антител к двухцепочечной ДНК (дцДНК) ($p<0,02$), ревматоидного фактора и силикон-ассоциированных антител [29].

Shoenfeld и соавт. исследовали уровень содержания 15 различных видов аутоантител и наличие каких-либо симптомов аутоиммунного заболевания в двух группах женщин с силиконовыми имплантатами — 122 без признаков заболевания и 86 — с теми или иными симптомами [30]. В группе «без симптомов» частота повышения титра антител находилась в диапазоне от 2 до 13%; чаще всего это были антитела к двухцепочечной ДНК (8%), одноцепочечной ДНК (9%), SSB/LA антитела (13%), антитела к силикону (9%) и коллагену II (9%). В группе «с симптомами» в 20% случаев определялись высокие титры антител более чем к четырем антигенам. Контрольные группы всегда были представлены пациентами без силиконовых имплантатов, многим из них выполнялись различные пластические операции, но без использования силикона. Как правило, у пациентов с силиконовыми имплантатами уровень антител был статистически достоверно выше; при этом обычно повышенным оказывался уровень отдельных видов аутоантител, чаще всего это были антитела к кардиолипину и коллагену.

Впрочем, в исследовании [31] не было продемонстрировано никакой очевидной склонности к повышенному содержанию каких-то специфических антител при силиконовом протезировании. Разброс получаемых результатов может быть объяснен разным подходом к формированию групп пациентов, различными техническими моментами проведения имплантации, неодинаковыми методами определения антител и малым размером выборок.

В 2017 г. были получены данные о роли витамина D в развитии аутоиммунной реакции, связанной с наличием силиконовых имплантатов. В результате было обнаружено, что риск появления аутоантител значительно повышен среди пациентов с дефицитом этого витамина [32].

Клинические проявления системного воздействия силикона

Начиная с 1984 г. различные авторы описали у носителей силиконовых имплантатов широкий спектр аутоиммунных заболеваний в когортах разной численности пациентов (3–11 800), среди них: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, полимиозит и склеродермия, синдром Шегрена, смешанное заболевание соединительной ткани [33–35].

Относительный риск возникновения всех известных системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани составил 1,25 (95% доверительный интервал 1,08–1,41) [8].

С другой стороны, при всестороннем анализе 20 эпидемиологических исследований (National Science Panel [36]) не было отмечено явных взаимосвязей между имплантацией силиконовых трансплантатов и развитием конкретных нозологических форм аутоиммунных заболеваний.

Тем не менее в недавнем исследовании Y. Levi и соавт., описавшие развитие склеродермии у 4 пациентов с силиконовыми имплантатами, подвергают сомнению легитимность приведенных выше масштабных исследований, указывая на их важные недостатки [37].

По данным различных авторов (Maijers et al., Tervaert et al., Contant et al., Shoaib et al., Sancher-Cuerrero et al. и др.), основанным на изучении разного числа пациентов (26–458), после силиконовой имплантации у 50–60% пациентов наблюдались следующие симптомы: общая слабость, неврастения, миалгия, артралгия/артрит, утренняя скованность в суставах, когнитивные проблемы, алопеция, нарушения сна и депрессия, астении и/или лихорадка, ксеростома и ксерофтальм, синдром Рейно, головные боли, тошнота, сердцебиения, диарея и потливость, симптомы рассеянного склероза, кожная сыпь, отеки суставов, аллергии, аномальная чувствительность к солнечному свету и лимфоаденопатии, рецидивирующие инфекции, диспноэ, ощущения покалывания, светочувствительность и охриплость голоса [19, 38–50].

Наличие взаимосвязи между имплантацией и развитием определенной группы («созвездия») симптомов, не позволяющих констатировать существование у пациента признанного конкретного заболевания соединительной ткани, отмечено в ряде исследований и проанализировано в недавнем метаанализе [21]. Fryzek и соавт. (1546 пациентов с силиконовыми имплантатами) отметили значительную выраженность 16 из 28 симптомов данного «созвездия» (группу контроля составили 2496 женщин после редукционной маммопластики). Включение в группу контроля лиц, подвергшихся косметической маммопластике, делает сопоставление более показательным [51]. Многие из учитываемых симптомов удовлетворяют ряду критериев фибромиалгии и синдрома хронической усталости, что хорошо сопрягается с данными FDA о наличии статистически значимой взаимосвязи между фибромиалгией и разрывом гелевых силиконовых трансплантатов ($p=0,004$) [22].

В другом исследовании [48] указывается, что среди женщин с силиконовыми имплантатами, обратившимися по поводу мышечно-скелетных болей,

у половины клиническая симптоматика соответствовала критериям фибромиалгии и/или синдрома хронической усталости. К сожалению, эти исследования базировались на самообращениях, что считается их слабым местом. Следует отметить, что на основании анализа симптомов, описанных в 6 различных исследованиях пациентов с силиконовыми имплантатами, было предложено объединить выявленное характерное сочетание симптомов в новое понятие «силиконоз» (заболевание, индуцированное силиконовым имплантатом) [16, 21]. Впрочем, позже такое предложение было расценено как недостаточно убедительное, так как оно основывалось на анализе выбранной группы случаев, и избранные симптомы были недостаточно постоянными и воспроизводимыми [31].

Vasey и соавт. описали статистически достоверное появление 27 признаков и симптомов, связанных с наличием силиконовых имплантатов [21]. Среди этих симптомов следует отметить такие как: боль в теле, аномальная слабость, нарушение когнитивной функции, депрессия, сухость в глазах и во рту, изменения на коже, парестезии, отек и болезненность в области подмышечных лимфатических узлов, необъяснимая лихорадка, выпадение волос, головная боль и утренняя скованность. На основании изучения этих симптомов авторы предложили «большие» критерии силиконоза: наличие силиконового имплантата с местными побочными реакциями, хроническая усталость и миалгии в течение 6 мес с ухудшением при физической нагрузке (в отличие от пациентов с миалгией, для которых характерно улучшение при физической нагрузке). Вслед за этим исследованием появился ряд публикаций с описанием силиконоза, например, с синдромом хронической усталости после проведения вакцинации (гепатит В) на фоне утечки силикона [52]. Наличие связи между разрывом имплантата и развитием «силиконоза» подвергается сомнению Holmich и соавт.; по их мнению, развитие подобной группы симптомов может быть объяснено собственно капсулярной контрактурой и разрывом имплантата, а не системными изменениями. В трех из пяти исследований, процитированных Holmich и соавт., при анализе симптомов при самообращении не отмечено различий между группами пациентов с подтвержденным разрывом имплантата и без него [53]. Недостатком этого исследования следует считать состав группы контроля (это пациенты с неповрежденными имплантатами, а не пациенты без имплантатов). В то же время у пациентов с имплантатами, заполненными солевыми растворами, контакт организма которых с силиконом, безусловно, значительно менее тесен, также описывают развитие аутоиммунных заболеваний [18].

Полагаем, что изучение связи между имплантацией силикона и аутоиммунными реакциями не должно

ограничиваться выявлением известных нозологических форм, необходимо уделять не меньшее внимание исследованию возникновения неспецифических симптомов и попытке их объединения в некую группу. «Болезни интересны для диагноста тем, чем они различаются, а для патолога — в первую очередь тем, чем они похожи друг на друга» (Г. Селье) [54].

Аутоиммунный воспалительный синдром, ассоциированный с адьювантами, и силикон

ASIA (аутоиммунный воспалительный адьювант-ассоциированный синдром) впервые был описан Shoenfeld и Agmon-Levin в 2010 г. [55]. Он объединил спектр иммуноассоциированных заболеваний, стимулируемых адьювантами, у людей, потенциально к данным заболеваниям предрасположенных. В данном случае в качестве адьюванта может выступать силикон протеза молочной железы.

В основе диагностики синдрома лежат большие и малые критерии.

Большие критерии:

- предшествующий заболеванию контакт с «внешним стимулом» (инфекция, вакцинация, силикон, адьювант);
- наличие типичных клинических проявлений:
 - миалгия, миозит или мышечная слабость;
 - артралгия и/или артрит;
 - хроническая усталость, сон, не восстанавливающий силы, или другие нарушения сна;
 - неврологические симптомы (особенно связанные с демиелинизацией);
 - когнитивные нарушения, потеря памяти;
 - гипертермия, сухость во рту;
 - «удаление» пускового фактора способствует клиническому улучшению;
 - характерные изменения при биопсии пораженных органов.

Малые критерии:

- появление аутоантител или антител против предполагаемого адьюванта;
- другие клинические симптомы (например, синдром раздраженной кишки);
- развитие аутоиммунного заболевания (например, рассеянного склероза, склеродермии и т.д.).

Еще до формирования представлений об ASIA, в 1994 г. группа ученых обнаружила проявление различных клинических симптомов у женщин с силиконовыми имплантатами или перенесших инъекции силикона. В то время для объяснения этого явления был предложен термин «адьювантная болезнь груди» [56].

Согласно результатам исследования 2017 г., целью которых было проанализировать полученные ранее данные и установить, являются ли ASIA и «адьювантная болезнь груди» одним и тем же заболеванием, оказалось, что наблюдаемые клинические симптомы подходят под большие критерии ASIA. Кроме того, M.J.L. Colaris и соавт. пришли к заключению, что картина силиконзависимых болезней не изменялась в течение последних 30 лет [57].

Так как возникающие аутоиммунные последствия очень разнообразны, весьма вероятно, что в их патогенезе имеют значение как генетическая предрасположенность, так и факторы окружающей среды, и нейроэндокринная регуляция [30, 58]. Young и соавт. сообщили, что среди женщин с силиконовыми имплантатами и аутоиммунными расстройствами у 77% определялись гены *HLA-DR5* и *HLA-DQ2*, тогда как среди женщин с имплантатами и без признаков аутоиммунных нарушений эти аллели определялись только у 37%. Подобная высокая частота встречаемости гена *HLA-DR5* характерна и для пациентов с фибромиалгией. Это позволяет предположить, что типирование по HLA может быть рекомендовано для выявления женщин, предрасположенных к развитию аутоиммунных нарушений [59]. С другой стороны, силикон может и сам по себе быть антигеном и инициировать иммунный ответ [60]. Адьювантные свойства силикона доказаны экспериментально. Исследования 1993 г. показали, что у мышей, которым ввели бычий сывороточный альбумин вместе с силиконовыми маслами, развился более сильный иммунный ответ по сравнению с мышами, которым был введен этот же альбумин без силиконовых масел. Результаты данного эксперимента позволили сделать вывод, что силиконовый гель является мощным иммунологическим адьювантом и может вносить вклад в развитие аутоиммунных реакций [61].

Обширные серологические исследования, проведенные на 250 пациентках, показали, что у женщин, имевших грудные имплантаты, была значительно повышена частота обнаружения аутоантител, среди которых особо часто выделялись anti-H2AH2B, HPRPP, SS-A, SS-B, Scl-70, CL, PS, GM2, и NC-1 [62]. Другие исследования также выявили наличие аутоантител у пациенток, имеющих грудные имплантаты [27, 63]. Хотя единого мнения по этому вопросу пока не существует, возможно, что силикон проявляет себя в качестве адьюванта, способствуя более эффективной презентации собственных антигенов организма, представляя свою гидрофобную поверхность, на которой происходит изменение конформации собственных белков; а иммунная система может распознавать эти измененные белки как неоантигены, что и запускает аутоиммунную реакцию [64].

Таким образом, аутоиммунная реакция на силикон может возникнуть, с одной стороны, у лиц, изначально предрасположенных к ее развитию (генетически или вследствие наличия фонового заболевания); с другой стороны, силикон может провоцировать развитие иммунного ответа самостоятельно вследствие тесного сложного взаимодействия с окружающей соединительной тканью [65].

Заключение

Существуют пациенты, у которых наличие силиконовых имплантатов вызывает изменения в состоянии здоровья, что подтверждается исследованиями, представленными выше. В течение последних 30 лет клинический профиль этих изменений принципиально не меняется. Являются ли силиконовые имплантаты полностью безопасными, или же они безопасны только для определенных подгрупп пациентов, за эти годы полностью понятным не стало. Остаются

неясными иммуноэндокринные основы различной предрасположенности к неблагоприятным реакциям на силикон, а также их связь с разными методами протезирования. По-разному могут отвечать на силиконовое протезирование неонкологические и онкологические пациенты. В русскоязычной литературе работы по изучению иммунореактивности лиц с силиконовыми протезами практически отсутствуют. Таким образом, на сегодняшний день проблема связи силикона и аутоиммунно-воспалительного синдрома — одна из самых актуальных неразрешенных в мировой аутоиммунологии и требует дальнейшего изучения. Можно предположить, что среди тех, кому выполняются имплантации, могут быть лица с большей предрасположенностью к развитию аутоиммунных реакций. Пока нет реальной возможности заранее надежно определять таких пациентов и персонализировать лечение, и такое направление работы для силиконового протезирования представляется перспективным.

Список литературы

1. Пшениснов К.П. Курс пластической хирургии: руководство для врачей: в 2 т. Ярославль: Рыбинский дом печати, 2010. С. 809–812. [Pshenisnov K.P. Kurs plasticheskoy hirurgii: rukovodstvo dlya vrachej: v 2 t. Yaroslavl: Rybinskij dom pečati Publishers, 2010. S. 809–812 (In Russ.)].
2. Daniels A.U. Silicone breast implant materials // *Swiss Med. Wkly.* 2012. Vol. 23. P. 142–144.
3. Gayou R., Rudolph R. Capsular contraction around silicone mammary prostheses // *Ann. Plast. Surg.* 1979. Vol. 2. P. 62–71.
4. Prantl L., Angele P., Schreml S. et al. Determination of serum fibrosis indexes in patients with capsular contracture after augmentation with smooth silicone gel implants // *Plast. Reconstr. Surg.* 2006. Vol. 118. P. 224–229.
5. Steenland K. One agent, many diseases: exposure-response data and comparative risks of different outcomes following silica exposure // *Am. J. Ind. Med.* 2005. Vol. 48. P. 16–23.
6. Miyoshi K., Miyamura T., Kobayashi Y. et al. Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvanticity in man: disorders developed after augmentation mammoplasty // *Jpn. Med. J.* 1964. P. 9–14.
7. Hennekens C.H., Lee I.M., Cook N.R. et al. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. A retrospective cohort study // *JAMA.* 1996. Vol. 275. P. 616–621.
8. Kessler D.A. The basis of the FDA's decision on breast implants // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. P. 1713–1715.
9. Brown S.L., Middleton M.S., Berg W.A. et al. Prevalence of rupture of silicone gel breast implants revealed on MR imaging in a population of women in Birmingham, Alabama // *Am. J. Roentgenol.* 2000. Vol. 175. P. 1057–1064.
10. Lykissa E.D., Kala S.V., Hurley J.B., Lebovitz R.M. Release of low molecular weight silicones and platinum from silicone breast implants // *Anal. Chem.* 1997. Vol. 69, N 23. P. 4912–4916.
11. Gabriel S.E., O'Fallon W.M., Kurland L.T. et al. Risk of connective-tissue diseases and other disorders after breast implantation // *N. Engl. J. Med.* 1994. P. 1697–1702.
12. Kala S.V., Lykissa E.D., Neely M.W., Lieberman M.W. Low molecular weight silicones are widely distributed after a single subcutaneous injection in mice // *Am. J. Pathol.* 1998. Vol. 152, N 3. P. 645–649.
13. Flassbeck D., Pfeleiderer B., Grümping R., Hirner A.V. Determination of low molecular weight silicones in plasma and blood of women after exposure to silicone breast implants by GC/MS // *Anal. Chem.* 2001. Vol. 73, N 3. P. 606–611.
14. Cunningham B.L., McCue J. Safety and effectiveness of Mentor's MemoryGel implants at 6 years // *Aesthetic Plast. Surg.* 2009. Vol. 33. P. 440–444.
15. Cunningham B.L., Lokeh A., Gutowski K.A. Saline-filled breast implant safety and efficacy: a multicenter retrospective review // *Plast. Reconstr. Surg.* 2000. Vol. 105, N 2. P. 2150–2151.
16. Iannello S., Belfiore F. Silicone breast prosthesis and rheumatoid arthritis: a new systemic disease: siliconosis. A case report and a critical review of the literature // *Minerva Med.* 1998. Vol. 89, N 4. P. 117–130.
17. De Boer M., Colaris M., van der Hulst R.R.W.J., Cohen Tervaert J.W. Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints // *Immunol. Res.* 2017. Vol. 65, N 1. P. 25–36.
18. Asplund O. Capsular contracture in silicone gel and saline-filled breast implants after reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg.* 1984. Vol. 73. P. 270–275.
19. Burkhardt B.R. Capsular contracture: hard breasts, soft data // *Clin. Plast. Surg.* 1988. Vol. 15. P. 521–532.
20. Vermeulen R.C., Scholte H.R. Rupture of silicone gel breast implants and symptoms of pain and fatigue // *J. Rheumatol.* 2003. Vol. 30. P. 2263–2267.
21. Vasey F.B., Zarabadi S.A., Seleznick M., Ricca L. Where there's smoke there's fire: the silicone breast implant controversy continues to flicker: a new disease that needs to be defined // *J. Rheumatol.* 2003. Vol. 30. P. 2092–2094.
22. Brown S.L., Pennello G., Berg W.A. et al. Silicone gel breast implant rupture, extracapsular silicone, and health status in a population of women // *J. Rheumatol.* 2001. Vol. 28. P. 996–1003.
23. Heden P., Bronz G., Elberg J.J. Long-term safety and effectiveness of style 410 highly cohesive silicone breast implants // *Aesthetic Plast. Surg.* 2009. Vol. 33. P. 430–438.

24. Goldblum R.M., Pelley R.P., O'Donnell A.A. et al. Antibodies to silicone elastomers and reactions to ventriculoperitoneal shunts // *Lancet*. 1992. Vol. 340. P. 510–513.
25. Bekercioglu M., Onat A.M., Tercan M. et al. The association between silicone implants and both antibodies and autoimmune diseases // *Clin. Rheumatol*. 2008. Vol. 27. P. 147–150.
26. Evans G.R., Slezak S., Rieters M., Bercow G.M. Silicon tissue assays in nonaugmented cadaveric patients: is there a baseline level // *Plast. Reconstr. Surg*. 1994. Vol. 93. P. 1117–1122.
27. Karlson E.W., Hankinson S.E., Liang M.H. et al. Association of silicone breast implants with immunologic abnormalities: a prospective study // *Am. J. Med*. 1999. Vol. 106, N 1. P. 11–19.
28. Wolf L.E., Lappe M., Peterson R.D., Ezrailson E.G. Human immune response to polydimethylsiloxane (silicone): screening studies in a breast implant population // *FASEB J*. 1993. Vol. 7. P. 1265–1268.
29. Endo L.P., Edwards N.L., Longley S. et al. Silicon and rheumatic diseases // *Semin. Arthritis Rheum*. 1987. Vol. 17. P. 112–118.
30. Shoenfeld Y., Blank M., Abu-Shakra M. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases-2008 // *Isr. Med. Assoc. J*. 2008. Vol. 10. P. 13–19.
31. Bondurant S., Ernster V.L., Herdman R. Committee on the Safety of Silicone Breast Implants, Institute of Medicine // Washington, DC: National Academy Press, 2000. P. 83–90.
32. Colaris M.J.L., van der Hulst R.R., Tervaert J.W.C. Vitamin D deficiency as a risk factor for the development of autoantibodies in patients with ASIA and silicone breast implants: a cohort study and review of the literature // *Clin. Rheumatol*. 2017. Vol. 36, N 5. P. 981–993.
33. Kumagai Y., Shiokawa Y., Medsger T.A.Jr., Rodnan G.P. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery. Observations on eighteen patients and a review of the Japanese literature // *Arthritis Rheum*. 1984. Vol. 27. P. 1–12.
34. Spiera R.F., Gibofsky A., Spiera H. Silicone gel filled breast implants and connective tissue disease: an overview // *J. Rheumatol*. 1994. Vol. 21. P. 239–245.
35. Van Nunen S.A., Gatenby P.A., Basten A. Post-mammoplasty connective tissue disease // *Arthritis Rheum*. 1982. Vol. 25. P. 694–697.
36. Diamond B.A., Hulka B.S., Kerkvliet N.T., Tugwell P. Silicone breast implants in relation to connective tissue diseases and immunologic dysfunction: a report by a National Science Panel to the Hon // Pointer S.C.Jr. National Science Panel. Chapter IV-7. 1998. Vol. 33. P. 201–208.
37. Levy Y., Rotman-Pikielny P., Ehrenfeld M., Shoenfeld Y. Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature // *Lupus*. 2009. Vol. 18. P. 1226–1232.
38. Bridges A.J., Conley C., Wang G. et al. A clinical and immunologic evaluation of women with silicone breast implants and symptoms of rheumatic disease // *Ann. Intern. Med*. 1993. Vol. 118, N 12. P. 929–936.
39. Contant C.M.E., Swaak A.J.G., Obdeijn A.I.M. et al. A prospective study on silicone breast implants and the silicone-related symptom complex // *Clin. Rheumatol*. 2002. Vol. 21, N 3. P. 215–219.
40. Englert H., Joyner E., Thompson M. et al. Augmentation mammoplasty and "silicone-osis" // *Intern. Med. J*. 2004. Vol. 34, N 12. P. 668–676.
41. Freundlich B., Altman C., Snadorfi N. et al. A profile of symptomatic patients with silicone breast implants: a Sjogrens-like syndrome // *Semin. Arthritis Rheum*. 1994. Vol. 24, N 1. P. 44–53.
42. Giltay E.J., Bernelot Moens H.J., Riley A.H., Tan R.G. Silicone breast prostheses and rheumatic symptoms: a retrospective follow up study // *Ann. Rheum. Dis*. 1994. Vol. 53, N 3. P. 194–196.
43. Majiers M.C., de Blok C.J., Niessen F.B. et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study // *Neth. J. Med*. 2013. Vol. 71. P. 534–540.
44. Mehmed E.P. A review of explantation in 240 symptomatic women: a description of explantation and capsulectomy with reconstruction using a periareolar technique // *Plast. Reconstr. Surg*. 1998. Vol. 101, N 5. P. 1364–1373.
45. Peters W., Keystone E., Snow K. et al. Is there a relationship between autoantibodies and silicone-gel implants // *Ann. Plast. Surg*. 1994. Vol. 32. P. 1–7.
46. Sanchez-Cuerrero J., Liang M.H. Silicone breast implants and connective tissue disease // *J. Rheumatol*. 1994. Vol. 21. P. 1979–1980.
47. Shoaib B.O., Patten B.M. Human adjuvant disease: presentation as a multiple sclerosis-like syndrome // *South Med. J*. 1996. Vol. 89, N 2. P. 179–188.
48. Solomon G. A clinical and laboratory profile of symptomatic women with silicone breast implants // *Semin. Arthritis Rheum*. 1994. Vol. 24, N 1. P. 29–37.
49. Tervaert J.W.C., Kappel R.M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): A frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome) // *Immunol. Res*. 2013. Vol. 56. P. 293–298.
50. Wells K.E., Roberts C., Daniels S.M. et al. Psychological and rheumatic symptoms of women requesting silicone breast implant removal // *Ann. Plast. Surg*. 1995. Vol. 34, N 6. P. 572–577.
51. Fryzek J.P., Signorello L.B., Hakelius L. et al. Self-reported symptoms among women after cosmetic breastimplant and breast reduction surgery // *Plast. Reconstr. Surg*. 2001. Vol. 107. P. 206–213.
52. Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies — the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant // *Autoimmun. Rev*. 2008. Vol. 8. P. 52–55.
53. Holmich L.R., Lipworth L., McLaughlin J.K., Friis S. Breast implant rupture and connective tissue disease: a review of the literature // *Plast. Reconstr. Surg*. 2007. Vol. 7, N 1. P. 62–69.
54. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1979. 123 с. [Selye H. Stress without distress. Moscow: Progress Publishers, 1979. P. 123 (In Russ.)].
55. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA' — Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvant: a new syndrome to be defined // *J. Autoimmun*. 2011. N 36. P. 4–8.
56. Shoaib B.O., Patten B.M., Calkins D.S. Adjuvant breast disease: an evaluation of 100 symptomatic women with breast implants or silicone fluid injections // *Keio J. Med*. 1994. Vol. 43, N 2. P. 79–87.
57. Colaris M.J.L., de Boer M., van der Hulst R.R., Cohen Tervaert J.W. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature // *Immunol. Res*. 2017. Vol. 65, N 1. P. 120–128.
58. Shoenfeld Y., Gilburd B., Abu-Shakra M. et al. The mosaic of autoimmunity: genetic factors involved in autoimmune diseases-2008 // *Isr. Med. Assoc. J*. 2008. Vol. 10. P. 3–7.
59. Young V.L., Nemecek J.R., Schwartz B.D. et al. HLA typing in women with breast implants // *Plast. Reconstr. Surg*. 1995. Vol. 96. P. 1497–1520.
60. Israeli E., Agmon-Levin N., Blank M., Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity // *Lupus*. 2009. Vol. 18. P. 1217–1225.
61. Naim J., Lanzafame R.J., van Oss C.J. The adjuvant effect of silicone-gel on antibody formation in rats // *Immunol Invest*. 1993. Vol. 22, N 2. P. 151–161.
62. Bar-Meir E., Teuber S.S., Lin H.C. et al. Multiple autoantibodies in patients with silicone breast implants // *J. Autoimmun*. 1995. Vol. 8, N 2. P. 267–277.
63. Zandman-Goddard G., Blank M., Ehrenfeld M. et al. A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants // *J. Rheumatol*. 1999. Vol. 26. P. 73–77.

64. *Schaefer C.J., Wooley P.H.* The influence of silicone implantation on murine lupus in MRL lpr / lpr mice // *J. Rheumatol.* 1999. Vol. 26. P. 2215–2221.
65. *Teuber S.S., Rowley M.J., Yoshida S.H. et al.* Anticollagen autoantibodies are found in women with silicone breast implants // *J. Autoimmun.* 1993. Vol. 6. P. 367–377.

Поступила в редакцию 27.11.2018 г.

Сведения об авторах:

Золотых Валерий Геннадьевич — пластический хирург, аспирант кафедры патологии, младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: dr-zolotykh@yandex.ru;

Цыпилева Евгения Михайловна — клинический ординатор кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: zhenyakvitko@yandex.ru;

Хлебникова Елизавета Юрьевна — студент III курса медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, лаборант лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: lizka-khlebnikova@yandex.ru;

Красножон Дмитрий Андреевич — кандидат медицинских наук, хирург-онколог, маммолог онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 (маммологическое) Ленинградского областного онкологического диспансера; 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 37/39; e-mail: krasnojon@mail.ru;

Агишев Тимур Тохирович — хирург-онколог, маммолог онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 (маммологическое) Ленинградского областного онкологического диспансера; 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 37/39; e-mail: tagishev@gmail.com;

Вац Анна Борисовна — хирург-онколог, маммолог онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 (маммологическое) Ленинградского областного онкологического диспансера; 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 37/39; e-mail: vatsanna@mail.ru;

Романовский Владимирovich — хирург-онколог, маммолог онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 (маммологическое) Ленинградского областного онкологического диспансера; 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 37/39; e-mail: romanovskii-deni@mail.ru;

Федоров Константин Анатольевич — хирург-онколог, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 2 (маммологическое) Ленинградского областного онкологического диспансера; 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 37/39; e-mail: fedorov_ka@mail.ru;

Чурилов Леонид Павлович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологии, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: elrach@mail.ru;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: glhirurg2@mail.ru.

Работа поддержана грантом Правительства РФ, договор 14.W03.31.0009.

Подробнее с журналом можно ознакомиться на сайте журнала

<http://med-alyans.ru/index.php/ma>

Правила для авторов размещены на страничке «Для авторов»

<http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/about/submissions>