

Влияние силиконовых имплантатов молочной железы на аутоиммунные процессы и их гормональную регуляцию: итоги годового наблюдения

**В.Г. Золотых^{1,4,7}, А.Н. Гвоздецкий¹, С.В. Лапин², Л.Р. Михайлова²,
А.О. Петрачков¹, А.В. Побережная⁵, В.А. Рябкова¹, П.А. Соболевская¹,
Ю.И. Строев¹, Н.А. Сюткина⁷, В.И. Утехин¹, Т.В. Федоткина^{1,5}, Л.П. Чурилов^{1,3},
И. Шенфельд^{1,6}, П.К. Яблонский^{1,3}**

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

⁴ ООО «Клиника современной хирургии «Здрава», Краснодар

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

⁶ Центр аутоиммунных заболеваний Заблудовича медицинского центра Шеба, Тель-Хашомер, Израиль

⁷ ООО «Хирургическая клиника», Санкт-Петербург

Influence of the silicone breast implants on autoimmune processes and their hormonal regulation: one year follow-up results

**V. Zolotykh^{1,4,7}, A. Gvozdeckiy¹, S. Lapin², L. Mikhailova², A. Petrachkov¹,
A. Poberezhnaia⁵, V. Ryabkova¹, P. Sobolevskaia¹, Yu. Stroev¹, N. Syutkina⁷,
V. Utekhin¹, T. Fedotkina^{1,5}, L. Churilov^{1,3}, Y. Shoenfeld^{1,6}, P. Yablonskiy^{1,3}**

¹ St. Petersburg State University

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University

³ St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

⁴ LLC «Clinic of modern surgery «Zdrava», Krasnodar

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University

⁶ Zabudovich Center for Autoimmune Diseases of Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

⁷ LLC «Surgical Clinic», St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

В статье приводятся результаты изучения функций иммунной и эндокринной систем у пациенток до и

после операций на молочных железах. Были прооперированы 106 пациенток. Полный годовой клинико-лабораторный контроль выполнен у 79 из них.

Пациентки были разделены на две группы. В первой (основной) группе выполнены операции на молочной железе с использованием силиконового имплантата как по эстетическим (с целью коррекции формы и объема), так и по реконструктивным (восстановление молочной железы после лечения ее рака) показаниям. Во второй (контрольной) группе выполнялись различные операции на молочных железах без использования силикона (подтяжка, редукция, липофилинг, секторальная или радикальная резекция, ампутация, мастэктомия). Установлено, что ни предоперационный статус (практически здоровые женщины либо пациентки с леченым раком молочной железы; курящие либо некурящие; получившие химиотерапевтическое лечение и/или гормональную терапию и не получившие их), ни послеоперационные осложнения — не имели статистически значимой взаимосвязи с концентрациями и динамикой аутоантител и гормонов в крови. У половины пациенток до операции эстетической маммопластики, независимо от принадлежности к подгруппам, наблюдалась гиперпролактинемия с последующей нормализацией уровня пролактина в послеоперационном периоде. Также было установлено, что у пациенток после имплантации силикона к 6 мес повышается и достигает патологического уровня содержание аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (TSHR-Ab), причем значительное повышение этого показателя сохранилось и в год. В контрольной группе эти явления не отмечались. Предоперационная гиперпролактинемия при эстетической маммопластике трактуется нами как психогенная. Повышение аутоиммунитета к тиреотропному рецептору, экспрессируемому в молочной железе, может быть результатом адьювантного действия силикона и должно учитываться в контексте риска аутоиммунных тиреопатий.

Введение

В последние десятилетия идет постоянное расширение и дополнение противоречивых сведений о влиянии имплантатов молочных желез на организм [1–10]. Количество пластических эстетических и реконструктивных операций на молочных железах имеет непрерывную тенденцию к росту. Международное общество эстетической пластической хирургии (ISAPS) сообщает о проведенных более 1,8 млн эстетических маммопластик в 2019 г. [11]. Основные причины для пластических операций на молочных железах — эстетическая неудовлетворенность пациентки состоянием МЖ или необходимость реконструкции после хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ). Актуальность реконструктивных маммопластик обусловлена рас-

Ключевые слова: рак молочной железы, маммопластика, эстетическая хирургия, реконструктивная хирургия, силиконовый имплантат, увеличение груди, аутоиммунитет, тиреоидные гормоны, антитела к рецептору ТТГ (TSHR-Ab), адьювант

Summary

The article presents the results of studying the immune-endocrine status of patients before and after breast surgery. 106 patients were operated. Full annual clinical and laboratory control was performed in 79 of them. The patients were divided into 2 groups. The first group consisted of patients who underwent breast surgery using a silicone implant, both for aesthetic (to correct shape and volume) and reconstructive indications (breast reconstruction after cancer treatment). The second group consisted of patients who underwent various operations on the mammary glands without the use of silicone (lifting, reduction, lipofilling, sectoral resection, radical resection, amputation, mastectomy). As a result of statistical analysis, it was found that in this sample of patients, neither the preoperative status (relatively healthy women and patients with breast cancer; smokers and nonsmokers; those who received chemotherapy and/or hormonal therapy and those who did not), nor postoperative complications had a relationship with levels of autoantibodies and hormones in recipients. Half of patients had hyperprolactinemia before surgery, regardless of the group, with subsequent normalization in the postoperative period. 6 months after silicone implantation (but not in control group), a significant increase in antibodies to the TSH receptor (TSHR-Ab) was revealed, which was maintained throughout a year.

Key words: breast cancer, mammoplasty, aesthetic surgery, reconstructive surgery, silicone implant, breast augmentation, autimmunity, thyroid hormones, TSHR-autoantibodies, adjuvant

пространенностью рака молочной железы у женщин и социальной значимостью проблемы [12]. При этом реконструкция молочной железы после лечения рака, а также органосохраняющие операции на молочной железе являются общемировой тенденцией [13–15]. «Золотым стандартом» коррекции формы и объема здоровой молочной железы, равно как и реконструкции молочной железы, после лечения ее рака является на сегодня установка силиконового имплантата. Научные данные и давление общественности неоднократно меняли представление о силиконовых имплантатах от уверенности в полной инертности материала, из которого они состоят, до существенных ограничений, накладываемых на его применение из-за неблагоприятных последствий взаимодействия имплантата

с организмом. При этом менялись, например, регламентирующие акты Федерального управления США по надзору за лекарствами и продуктами питания (FDA), имплантаты определенных фирм то запрещались, то разрешались вновь [2, 7, 16–18]. Сегодня ни у врачей, ни у пациенток не вызывает сомнения эффективность силиконовых имплантатов как средства решения задач увеличения объема или реконструкции молочной железы [4, 19, 20]. Вместе с тем хотя в биологической инертности силиконовых имплантатов не сомневается большинство практических врачей: пластических эстетических, реконструктивных хирургов и онкологов-маммологов [10, 21, 22], новейшие масштабные эпидемиологические исследования говорят о повышенном риске некоторых аутоиммунных заболеваний у женщин — носителей силиконовых имплантатов. С ростом числа таких операций увеличивается число неудовлетворительных результатов, осложнений и не всегда предсказуемых последствий взаимодействия имплантата и организма [23].

Возможные иммунопатологические реакции на имплантат и пути развития системных аутоиммунных заболеваний у пациенток после силиконовой маммопластики неоднократно описывались в литературе [10, 24–29]. Но концептуально эта совокупность сведений получила стройное толкование относительно недавно, когда в 2011 г. Y. Shoenfeld и соавт. выдвинули концепцию аутоиммунного/аутовоспалительного синдрома, индуцированного адъювантами [30], как особого неспецифического предшественника различных форм аутоиммунной патологии (АСИА или ASIA-синдром). К данному синдрому относят несколько ранее описанных симптомокомплексов, объединенных патогенетически, наступающих в результате стимуляции аутоиммунитета посредством адъювантных эффектов, в результате чего у генетически предрасположенных лиц развиваются различные аутоиммунные болезни. Одна из форм этого синдрома подразумевает адъювант-ассоциированное заболевание протезированной молочной железы, вызванное хроническим контактом с силиконом, — силиконоз, или адъювантная болезнь груди, она же — болезнь грудных имплантатов (англ. breast implants illness) [30, 31].

Обычно при рассмотрении патогенеза воздействия силикона на аутоиммунитет специалисты останавливаются на четырех аспектах: его свойствах как *гаптена*, на *адъювантоподобном* действии или *антигенном перекресте* с компонентами основного вещества соединительной ткани и, наконец, на провокации гранулематозного воспаления *инородным телом* [2, 5, 24–29, 32].

Однако Л.П. Чурилов и соавт. выдвинули новую гипотезу, предполагающую, что аутоиммунные реакции при маммопластике могут развиваться вследствие

нарушенная нейроэндокринной регуляции [33]. Это возможно, так как пролактин не только регулирует продукцию молока, но и служит мощным паракринным и эндокринным регулятором аутоиммунитета [34]. При этом гипоталамический тиреолиберин служит одновременно и пролактолиберином, что говорит о сложной взаимной регуляции пролактина и тиреоидной функции [35, 36]. Крайне распространенный среди женщин хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит) Хасимото (АИТ) в отсутствие терапии может осложняться гипотиреозом [37]. Гипотиреоз при аутоиммунном тиреоидите вследствие вышеописанного механизма может сопровождаться гиперпролактинемией, что создает порочный круг и провоцирует дальнейшие аутоиммунные процессы [38]. Показано, что в лактирующей молочной железе экспрессируется рецептор ТТГ [39], который, следовательно, может быть объектом местных адъювантных воздействий. Определенную роль стимуляторов (эстрогены) или ингибиторов (андрогены) аутоиммунных процессов признают и за половыми гормонами, обмен которых тесно взаимосвязан с пролактиновой регуляцией [40, 41].

В отечественной литературе имеется всего две работы по данной проблематике. В одной из них изучались особенности послеоперационного периода у пациенток после увеличения груди силиконовыми имплантатами в зависимости от уровней пролактина, наличия диагноза АИТ и маркерных для последнего аутоантител к тиреопероксидазе (ТПО), а также местного состояния молочных желез. Однако авторы не представляют дооперационных данных по исследуемым параметрам. К тому же, так как в ней нет указания на степень статистической значимости отмеченных различий, трудно судить о достоверности представленных данных [42]. Вторая работа посвящена изучению общих показателей состояния иммунной системы у пациенток (лейкоцитарная формула, С-реактивный белок, соотношение субпопуляций CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ лимфоцитов в крови, уровни IgE, IgG, IgM и циркулирующих иммунных комплексов) до, в первые сутки после, через 6 и 12 мес после операции. Но в ней нет группы контроля без имплантатов; кроме того, авторами не рассматривалось влияние силиконовой маммопластики собственно на аутоиммунитет, поскольку они сосредоточились на рассмотрении аллергической реактивности [43, 44].

Таким образом, иммуноэндокринная реактивность пациенток после пластических операций (ПО) с использованием силиконовых имплантатов изучена недостаточно, что не позволяет прийти к окончательному выводу о степени безопасности таких вмешательств в отношении проявлений аутоиммунитета и нарушений эндокринной, в частности тиреоидной регуляции. Именно поэтому изучение спектра и напряженности

аутоиммунных реакций и динамики уровней тиреоидной функции, а также уровней половых гормонов и пролактина у подобных пациенток является актуальной и практически значимой научной задачей.

До сих пор на крупных когортах пациенток проводились лишь эпидемиологические исследования, без определения реальных изменений в спектре и напряженности аутоиммунитета и параметров его гормональной регуляции. Перечисленное и определило замысел настоящего исследования.

Материалы и методы

Мы проследили хирургические исходы и динамику параметров аутоиммунитета и эндокринной регуляции у 106 пациенток с эстетическими коррекциями формы и объема, а также лечебными и реконструктивными вмешательствами на молочных железах до и на протяжении года после операций. Включение в исследование было добровольным, анонимным, с оформлением информированного согласия на участие в исследовании и хранение биологического материала в Лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ. Все пациентки проходили стандартное предоперационное обследование и подготовку принятыми клиническими, биохимическими и инструментальными методами. Средний возраст женщин составил $39,2 \pm 11,4$ года, из 106 пациенток 35 были курящими (33%). Пациентки включались в исследование и подвергались оперативному лечению с сентября 2018 по ноябрь 2019 г. с последующим наблюдением до года после операций. Показаниями к эстетическим операциям служили: постлактационная инволюция и/или птоз молочных желез, гипоплазия молочных желез, микромастия, асимметрия молочных желез, гигантомастия, тубулярная грудь, капсулярная контрактура, состояние после введения полиакриламидного геля с маститом, грудь сапожника, эстетическая неудовлетворенность формой и объемом молочных желез.

Онкологические и реконструктивные операции были выполнены пациенткам по следующим показаниям: фиброаденома, филлоидная аденома, организованная гематома молочной железы с подозрением на рак, спорадический рак молочной железы, генетически обусловленный билатеральный рак молочной железы (BRCA положительный), отсутствие молочной железы/молочных желез после лечения рака, семейный рак молочной железы, канцерофобия. При этом 23 из 106 (21,7%) получали химиотерапию, 10 из 106 (9,4%) получали лучевую терапию, а 16 из 106 (15,1%) — гормонотерапию.

Операции на молочных железах осуществлялись по рекомендуемым методикам [45–48]. До операции (точка «0»), а также после нее — через 3 (точка «1»),

6 (точка «2») и 12 (точка «3») месяцев производили взятие венозной крови. Сведения о пациентках, результатах их лабораторных и инструментальных обследований, получаемые при регулярном анкетировании и контрольных обследованиях, пополняли компьютерную базу данных со сроками наблюдения: до операции, через 3, 6 и 12 мес после нее.

По разным причинам на контроль в 12 мес удалось привлечь 79 пациенток из 106. Они были разделены на две группы по наличию силиконового имплантата/эспандера на момент годового контроля. Основную группу составили 60 пациенток с силиконовой маммопластикой, а контрольную — 19 пациенток после операций на МЖ без использования силикона. Ввиду того, что эстетическая маммопластика наиболее популярна среди молодых пациенток, группы несколько различались по возрасту — $36,7 \pm 8,8$ года в основной группе и $47,4 (\pm 14,7)$ года в контрольной.

В сыворотке периферической венозной крови всех участниц исследования до операции и во все контрольные сроки определяли содержание трийодтиронина (Т3), тиреотропина (ТТГ), эстрадиола, тестостерона (ТС), пролактина (ПРЛ), а также аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину (MCV-Ab), кардиолипину (ACLA IgG и ACLA IgM), β_2 -гликопротеину 1 (anti- β_2 -GP1), рецептору тиреотропного гормона (TSHR-Ab), тиреоглобулину (TG-Ab), аннексину V (aAnV, IgG и IgM). Поскольку основным супрессором ТТГ и наиболее активным тиреоидным регулятором служит Т3 [49], содержание его предшественника тироксина (Т4) не учитывали. Измерения вышеназванных иммунных и гормональных параметров производили методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителей наборов реактивов, предназначенных для этой цели («Алкор-Био» — Россия, «Euroimmun» и «Orgentec» — Германия).

При статистической обработке данных для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого — n (%). Остальные параметры описывались средним и стандартным отклонением — $M(\sigma)$, медианой, 1–3 квартилями ($Md [q1; q3]$), минимальным и максимальным значением (min-max). Для оценки динамики титров гормонов и аутоантител использовалась бета-регрессия со смешанными эффектами (библиотека GLMMadaptive) [50]. Результат представлялся в виде коэффициента регрессии и его стандартной ошибки либо в виде их разницы в случае попарного сравнения [b(se)]. В случае множественного тестирования гипотез использовалась поправка Бенъямини–Хохберга для коррекции р-значений. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты производились на языке программирования R v3.6.1 [51].

Результаты исследования

Хирургические результаты и исходы. За период наблюдения выжили все пациентки. Всего было выполнено 119 операций 106 пациенткам (табл. 1).

Всего эстетических операций — 65, реконструктивных — 33, лечебных/онкологических без реконструктивного компонента — 21. Круглые имплантаты были использованы 74 раза, анатомические — 41, эспандеры — 24. Средний объем имплантата составил справа 295 мл, слева — 320 мл. Положение имплантата в двойной плоскости — 44 случая, в 8 случаях — под фасцию большой грудной мышцы, в 31 случае — под БГМ и переднюю зубчатую мышцу, в 1 случае — под молочную

железу. Все пациентки получали периоперационную антибиотикопрофилактику цефалоспоридами первого поколения. Что касается антимикробной терапии после операции, то ее получали все пациентки, кроме пациенток, получавших лечение в онкологическом отделении Клиники высоких медицинских технологий (КВМТ) СПбГУ, где это не было предусмотрено внутренним стандартом. Курс антимикробной терапии составлял в среднем 7 дней. Дренаж устанавливался всем пациенткам со всеми видами операций, кроме операций по пересадке собственной жировой ткани — липофилингу, где требовалось зашивание ран «наглухо». Срок стояния дренажа составил от суток для операции по увеличению груди до 17 дней для мастэктомии.

Таблица 1

Операции, выполненные у исследуемых пациенток

№ п/п	Операции с установкой/переустановкой имплантатов/эспандеров	п	Операции без имплантатов/эспандеров и с их удалением	п
1	Увеличение молочных желез	31	Мастэктомия односторонняя	8
2	Увеличение молочных желез, коррекция тубулярности	1	Мастэктомия двусторонняя	1
3	Увеличение молочной железы одностороннее	1	Редукция молочных желез	4
4	Подтяжка на имплантатах	13	Подтяжка молочных желез, секторальная резекция	1
5	Подтяжка на имплантатах, коррекция тубулярности. Плоскостная резекция	1	Подтяжка молочных желез	1
6	Подтяжка на имплантатах, коррекция тубулярности	1	Подтяжка односторонняя	1
7	Подтяжка на имплантатах, плоскостная резекция	1	Секторальная резекция	5
8	Подтяжка на имплантатах, секторальная резекция	1	Радикальная резекция	1
9	Замена имплантата на имплантат	3	Липофилинг молочной железы	3
10	Замена имплантатов с подтяжкой	1	Липофилинг ложа молочной железы	1
11	Отсроченная установка эспандера	14	Укорочение субмаммарной складки	1
12	Замена эспандера на имплантат	5	Удаление геля и капсулы	1
13	Замена эспандера на имплантат с увеличением с другой стороны	2	Удаление имплантатов и капсулы	1
14	Замена эспандера на имплантат с подтяжкой с другой стороны	2		
15	Замена эспандера на имплантат. Мастэктомия с установкой имплантата	1+1		
16	Замена эспандера на имплантат с увеличением и подтяжкой	1		
17	Замена эспандера на эспандер	1		
18	Мастэктомия односторонняя. Первичная установка эспандера	3+3		
19	Мастэктомия с установкой имплантата	1		
20	Переустановка эспандера	1		
21	Радикальная резекция с установкой имплантата	1		
Итого	90		29	
Всего	119			

В послеоперационном периоде на 119 операций встретились 17 (14,29%) осложнений и состояний, потребовавших активной оперативной или консервативной тактики: несостоятельность шва/рубца — 4 (3,36%), инфекция периимплантатной полости — 3 (2,52%), серома послеоперационного ложа — 3 (2,52%), галакторея — 2 (1,68%), некроз нижних квадрантов железы — 1 (0,84%), внутритканевая гематома — 1 (0,84%), лимфорея после мастэктомии — 1 (0,84%), лимфорея с гематомой после мастэктомии — 1 (0,84%), дистопия имплантата — 1 (0,84%). У 7 пациенток осложнения потребовали 8 повторных операций, у оставшихся 8 — были купированы консервативной терапией. Итого осложнений и состояний, потребовавших повторных

операций, — 8 (6,72%), в том числе и потеря одного имплантата — 1 (0,84%), что сопоставимо с данными других авторов [9, 10, 45, 46, 52].

Во всех случаях, кроме одного (удаление эспандера), были достигнуты поставленные цели.

Результаты изучения иммуноэндокринных параметров. В основной и контрольной группах была изучена динамика концентраций аутоантител к 6 аутоантигенам, а также уровней ПРЛ, параметров тиреоидной регуляции (ТТГ, Т3) и половых гормонов (эстрадиола, тестостерона).

Ввиду существования у здоровых людей в норме проявлений физиологического аутоиммунитета [53], серопозитивным по тем или иным аутоантителам

Таблица 2

Динамика уровня аутоантител до и через 12 мес после операций (n=79)

Аутоантитела	Точка контроля	Есть имплантат (Md [Q1; Q3])	Нет имплантатов (Md [Q1; Q3])	Межгрупповое сравнение [b(se), p]
		Внутригрупповая динамика [b(se), p]		
TSHR-Ab, ME/l, N<1	До операции	0,3 [0,2; 0,4]	0,4 [0,3; 0,4]	-0,31 (0,29), p=0,291
	12 мес	2,5 [2,1; 3,0]	0,5 [0,5; 1,9]	1,13 (0,26), p<0,001
		-2,45 (0,30), p<0,001	-1,01 (0,27), p<0,001	
TG-Ab, IU/ml, N<100	До операции	12,9 [6,9; 22,7]	9,6 [6,6; 18,5]	0,08 (0,29), p=0,933
	12 мес	13,6 [7,7; 36,2]	11,8 [8,9; 23,7]	0,11 (0,29), p=0,933
		-0,05 (0,28), p=0,933	-0,02 (0,29), p=0,933	
MCV-Ab, U/ml, N<20	До операции	2,0 [1,5; 3,9]	1,7 [1,2; 2,8]	0,11 (0,28), p=0,680
	12 мес	7,3 [3,6; 11,7]	3,3 [1,3; 7,7]	0,63 (0,28), p=0,050
		-0,80 (0,27), p=0,013	-0,28 (0,28), p=0,425	
Anti-β2-GP1 RU/ml, N<20	До операции	5,2 [4,2; 9,5]	4,7 [4,0; 5,8]	0,11 (0,23), p=0,626
	12 мес	3,7 [3,0; 4,7]	3,9 [3,2; 4,9]	-0,26 (0,26), p=0,439
		0,61 (0,21), p=0,017	0,24 (0,24), p=0,439	
ACLA IgG U/ml, N<10	До операции	1,7 [1,2; 2,9]	1,5 [1,1; 2,8]	0,19 (0,21), p=0,497
	12 мес	3,6 [2,6; 4,3]	4,0 [3,4; 4,4]	0,09 (0,20), p=0,667
		-0,67 (0,19), p<0,001	-0,77 (0,19), p<0,001	
ACLA IgM U/ml, N<10	До операции	1,3 [0,7; 2,5]	1,5 [1,1; 2,3]	0,10 (0,26), p=0,695
	12 мес	3,4 [1,7; 5,5]	1,9 [1,1; 2,8]	0,19 (0,28), p=0,679
		-0,28 (0,23), p=0,679	-0,19 (0,26), p=0,679	
aAnV IgG, U/ml, N<5	До операции	1,3 [1,0; 1,8]	1,2 [1,0; 1,6]	0,19 (0,23), p=0,456
	12 мес	1,5 [1,0; 2,2]	1,3 [1,0; 1,6]	0,23 (0,23), p=0,456
		-0,20 (0,21), p=0,456	-0,16 (0,22), p=0,456	
aAnV IgM, U/ml, N<5	До операции	1,2 [0,7; 2,1]	1,4 [1,1; 2,2]	0,14 (0,23), p=0,531
	12 мес	2,1 [1,2; 3,1]	1,6 [1,0; 2,5]	0,16 (0,22), p=0,531
		-0,34 (0,21), p=0,213	-0,32 (0,20), p=0,213	

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые изменения, превысившие норму.

в нашем исследовании считалось не просто присутствие тех или иных аутоантител, а только случаи превышения верхних границ содержания аутоантител, свойственного здоровым донорам [54]. Статистически оценивалась динамика концентрации каждого вида определявшихся аутоантител на протяжении года (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что в большинстве случаев титр различных аутоантител был стабильным или нарастающим. Статистически значимое увеличение числа случаев повышения уровней аутоантител к году после операций было обнаружено для TSHR-Ab, MCV-Ab, Anti- β 2-GP1 и ACLA IgG.

Однако *среднегрупповой* уровень аутоантител статистически значимо нарастал только в отношении аутоантител к рецептору ТТГ и лишь в основной группе пациенток с силиконовым имплантатом ($p < 0,001$).

У половины исследованных пациенток в точке «0» (до операции) уровень пролактина был значительно повышен, причем это явление было характерно как для группы сравнения (пациентки с имплантатами), так и группы контроля (без имплантатов). В динамике после операции уровень пролактина у пациенток снижался до нормы и оставался таким в течение 12 мес после операции (табл. 3 и 4).

Как видно из таблиц, уровень пролактина сразу перед операцией был выше нормы почти у половины пациенток, вне зависимости от вида предстоящей операции (47,1–48,4%), а при контроле в 12 мес он был выше только у 6,2%. Исключение составили 2 случая галактореи после операции, когда предоперационный подъем пролактина не купировался самостоятельно и потребовал медикаментозной терапии дофаминергическими пролактостатиками.

Что касается уровней тиреоидных, тиреотропного и половых гормонов, то их динамика в течение всего периода наблюдения находилась в пределах нормальных значений (см. табл. 3).

Нами была изучена взаимосвязь между такими анамнестическими факторами, как курение, онкологический диагноз, осложнения, и уровнями аутоантител и гормонов до и через 12 мес после операции (табл. 5).

Как видно из табл. 5, уровень ТЗ был статистически значимо зависим от характера показаний к операции (был выше у пациенток, оперированных по онкологическим показаниям как до операции, так и через год после нее) и курения (был выше у курящих пациенток как до операции, так и через год после нее). А уровень тестостерона — от курения (у курящих пациенток уровень его был ниже, чем у некурящих как до операции,

Таблица 3

Динамика уровня гормонов до и через 12 мес после операций (n=79)

Гормон (нормальный интервал указан по сайту клиники Мейо)	Точка контроля	Есть имплантат (Md [Q1; Q3])	Нет имплантатов (Md [Q1; Q3])	Межгрупповое сравнение [b(se), p]
		Внутригрупповая динамика [b(se), p]		
Пролактин, мкМЕ/л, (норма 183–404)	До операции	389,5 [278,3; 1932,3]	594,6 [298,6; 3078,3]	0,06 (0,29), p=0,864
	12 мес	209,8 [144,5; 312,8]	189,6 [172,5; 223,2]	0,05 (0,30), p=0,864
		0,79 (0,30), p=0,020	0,78 (0,30), p=0,020	
Трийодтиронин, пмоль/л (норма 2,5–7,5)	До операции	1,8 [1,5; 2,3]	2,0 [1,6; 3,7]	-0,38 (0,28), p=0,359
	12 мес	1,1 [0,8; 2,2]	4,2 [1,4; 4,9]	-0,68 (0,29), p=0,071
		0,23 (0,26), p=0,502	0,07 (0,27), p=0,780	
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл (норма 0,23–3,4)	До операции	3,8 [2,0; 5,5]	3,4 [2,3; 5,2]	-0,00 (0,27), p=0,994
	12 мес	1,2 [0,8; 1,9]	1,3 [0,9; 2,3]	-0,06 (0,28), p=0,994
		0,42 (0,27), p=0,409	0,36 (0,28), p=0,409	
Эстрадиол, пг/мл (норма 30–350)	До операции	60,6 [21,3; 157,6]	63,4 [32,6; 101,8]	0,08 (0,27), p=0,904
	12 мес	37,9 [18,4; 101,8]	50,7 [40,6; 102,1]	-0,17 (0,28), p=0,904
		0,29 (0,27), p=0,904	0,03 (0,28), p=0,904	
Тестостерон, нмоль/л (норма 0,5–4,3)	До операции	2,6 [1,1; 4,0]	2,3 [1,5; 3,7]	-0,31 (0,23), p=0,251
	12 мес	2,0 [1,2; 2,8]	1,4 [0,8; 1,8]	0,37 (0,27), p=0,251
		0,18 (0,23), p=0,423	0,86 (0,26), p=0,003	

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения, превысившие норму.

Таблица 4

Достоверные различия в числе пациенток с уровнем пролактина выше нормы перед операцией и через год после нее (n=79)

Точка контроля	Имплантат	Уровень пролактина выше нормы	n	n всего	%	p для внутригрупповой динамики
До операции	Да	Нет	9	17	52,9%	=0,020
	Да	Да	8	17	47,1%	
	Нет	Нет	32	62	51,6%	
	Нет	Да	30	62	48,4%	
12 мес	Да	Нет	60	64	93,8%	=0,020
	Да	Да	4	64	6,2%	
	Нет	Нет	15	15	100,0%	

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения, превысившие норму.

Таблица 5

Статистический анализ влияния диагноза (онкология/эстетика), курения и осложнений на уровни аутоантител и гормонов пациенток (n=79)

Параметр	Уровень значимости для коэффициента «онкология» да/нет [b(se), p]	Уровень значимости для коэффициента «курение» да/нет [b(se), p]	Уровень значимости для коэффициента «осложнение» да/нет [b(se), p]
Трийодтиронин	-0,69 (0,22), p=0,002	-0,56 (0,23), p=0,014	0,14 (0,16), p=0,377
Тиреотропный гормон	0,05 (0,17), p=0,780	-0,09 (0,17), p=0,602	0,00 (0,01), p=0,550
Эстрадиол	0,20 (0,17), p=0,236	0,09 (0,17), p=0,617	0,00 (0,00), p=0,936
Тестостерон	0,05 (0,17), p=0,767	0,50 (0,18), p=0,005	0,05 (0,12), p=0,680
Пролактин	0,31 (0,18), p=0,094	0,12 (0,18), p=0,503	-0,00 (0,00), p=0,277
TSHR-Ab	0,19 (0,20), p=0,350	0,31 (0,21), p=0,137	-0,32 (0,39), p=0,422
TG-Ab	-0,06 (0,17), p=0,744	-0,06 (0,18), p=0,750	-0,01 (0,01), p=0,326
aAnV, IgG	0,02 (0,20), p=0,935	-0,05 (0,20), p=0,782	0,18 (0,19), p=0,337
aAnV, IgM	0,27 (0,21), p=0,208	0,00 (0,20), p=0,995	-0,02 (0,15), p=0,895
MCV-Ab	0,02 (0,16), p=0,916	0,05 (0,17), p=0,768	0,05 (0,04), p=0,191
Anti-β2-GP1	0,08 (0,20), p=0,708	-0,20 (0,20), p=0,311	-0,06 (0,08), p=0,460
ACLA IgG	-0,17 (0,17), p=0,339	-0,06 (0,17), p=0,714	0,01 (0,16), p=0,950
ACLA IgM	0,26 (0,27), p=0,342	0,15 (0,26), p=0,551	-0,03 (0,06), p=0,591

так и через год после нее). Однако ни уровень ТЗ, ни уровень тестостерона не превысили норму ни в какой из подгрупп.

Таким образом, в нашей выборке уровни аутоантител и гормонов не коррелировали достоверно ни с осложнениями, ни с курением, ни с характером показаний к операции у пациенток, а значит и выполненными им операциями и их количеством, и сопутствующим необходимым лечением (химиотерапия/гормонотерапия и лучевая терапия).

Однако нами было установлено, что у пациенток, оперированных с использованием силиконового

протеза (как эспандера, так и имплантата), начиная с полугода статистически значимо повышались сывороточные уровни аутоантител к рецептору ТТГ, оставаясь в 2,5 раза выше нормы к сроку 12 мес после операции. В то же время в группе, прооперированной без использования силиконовых протезов, стойкого повышения уровня этих аутоантител не наблюдалось.

Как видно из рисунка, средний уровень аутоантител к рецептору ТТГ (TSHR-Ab) в обеих группах к 6 мес превысил норму, хотя статистически значимым это было только в основной группе. Далее в группе

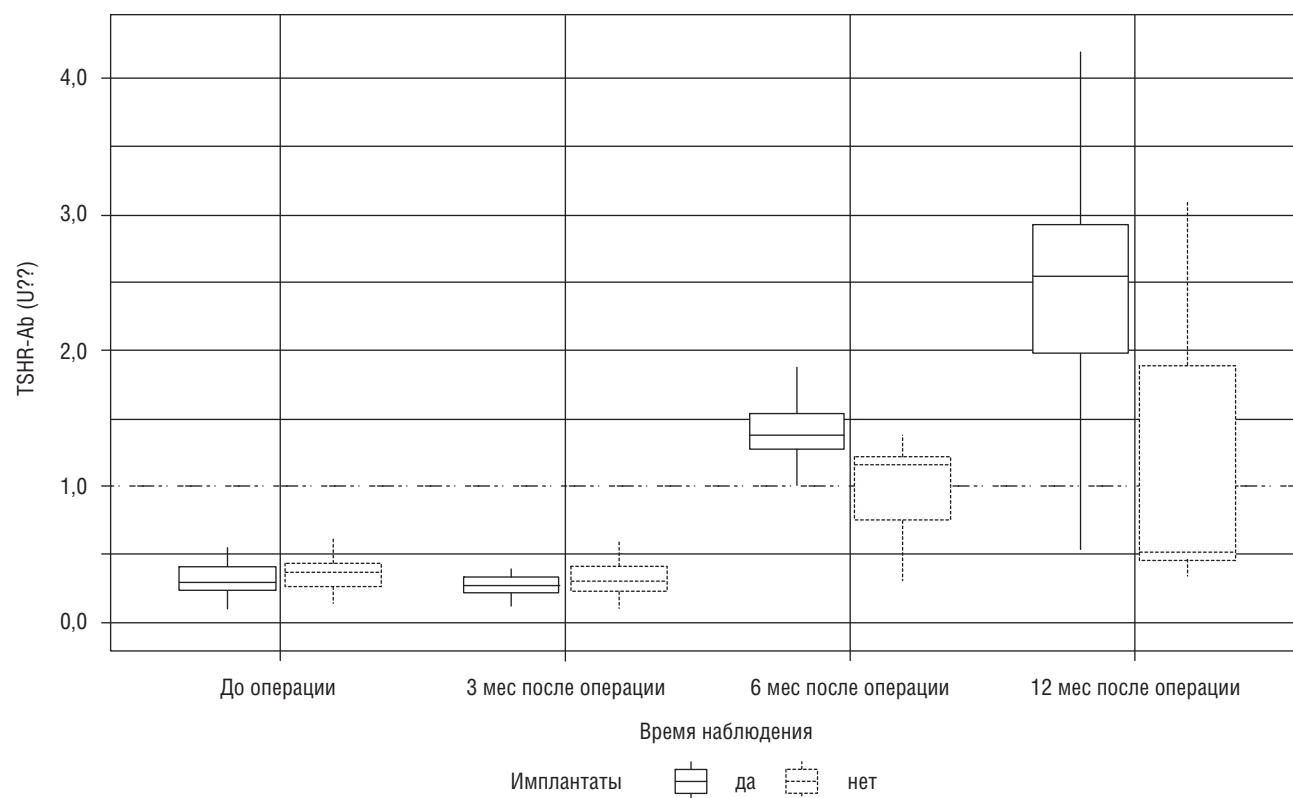


Рисунок. Динамика аутоантител к рецептору тиреотропного гормона у 79 пациенток перед операцией и в различные сроки после нее

Таблица 6

Доля пациенток с имплантатами и без, имевших на годовом контроле уровень TSHR-Ab выше нормы (n=79)

Точка контроля	Имплантат	TSHR-Ab выше нормы	n	n всего	%	p для межгрупповой динамики
До операции	Да	Нет	17	17	100	–
	Нет	Нет	62	62	100	–
12 мес	Да	Нет	14	64	21,9	<0,001
	Да	Да	50	64	78,1	<0,001
	Нет	Нет	10	15	66,7	<0,001
	Нет	Да	5	15	33,3	<0,001

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения, превысившие норму.

с силиконовыми имплантатами продолжился рост концентрации этих аутоантител до более чем двукратного, существенно превышающего верхнюю границу нормы. А в группе, оперированной без использования силикона, наоборот, уровень данных аутоантител вернулся к нормальным значениям.

Этот график иллюстрирует табличные данные (табл. 6), которые показывают, что 78,1% пациенток с имплантатом в годовой точке контроля имели патологический уровень аутоантител к рецептору ТТГ, в то время как пациентки, оперированные без имплантата, — нормальный их уровень.

Обсуждение результатов

В подавляющем большинстве были получены хирургические результаты, полностью удовлетворившие пациенток, и достигнуты все цели хирургических вмешательств, кроме одного случая, который кончился удалением эспандера. Исходы операций и структура осложнений в нашей серии полностью сопоставимы с опубликованными данными других авторов [9, 10, 45, 46, 52].

При этом мы не обнаружили статистически достоверных связей между курением, наличием

онкологического диагноза, количеством операций, применением в анамнезе химиотерапии/гормонотерапии, лучевой терапии, уровнями гормонов и аутоантител — и исходами операций, а также развившимися осложнениями, что противоречит данным других авторов [42].

Аутоиммунитет к антигенам ткани щитовидной железы у пациенток с силиконовыми имплантатами был описан ранее [55]. Известно, что рецептор ТТГ экспрессируется в молочной железе [39]. Стало быть, его аутопрезентация в условиях послеоперационного воспалительного процесса этой локализации может явиться объектом усиливающего действия силикона как адъюванта. Установлено, что высокие уровни TSHR-Ab — маркер болезни фон Базедова–Грейвса, что используется в ее диагностике, а их действие — главное звено патогенеза этого заболевания [56]. После силиконовой маммопластики ранее описывались единичные случаи развития аутоиммунных тиреопатий, причем как болезни фон Базедова–Грейвса [57], так и АИТ [58]. Надо отметить, что эти две формы аутоиммунного заболевания щитовидной железы нередко сочетаются («хаситоксикоз») [49, 56]. Вопрос о наличии и уровне аутоантител к рецептору ТТГ особенно актуален для пациенток онкологической маммопластики ввиду эпидемиологических данных о связи между этими аутоантителами и риском рака МЖ [59]. Наблюдавшиеся нами изменения (см. табл. 2, 6 и рисунок) согласуются с данными А. Vojdani и соавт. [55] и С.А. Brunner и соавт. [24]. Последние наблюдали 236 пациенток после силиконовых эстетических и реконструктивных маммопластик и установили, что у 28% пациенток были выше нормы антитела к тиреоглобулину, а у 14,2% — антимикросомальные аутоантитела (в современной трактовке — аутоантитела к тиреопероксидазе). Усиление аутоиммунитета к антигенам щитовидной железы после силиконовой маммопластики — то общее, что объединяет все эти данные.

С другой стороны, у С.А. Brunner и соавт. сроки наблюдения составили в подавляющем большинстве более года; а все пациентки, включенные в исследование, имели осложнение — фиброзную контрактуру перимплантатной капсулы разной степени тяжести [24]. Наши же пациентки наблюдались в течение года и не имели данного осложнения. В описанных в литературе случаях аутоиммунных тиреопатий после силиконовой маммопластики от операции до установления диагнозов проходило 6 лет и более 10 лет [57, 58]. В нашем исследовании концентрация аутоантител к этому антигену уже к году превысила верхнюю границу нормы. Известно, что аутоантитела в патологических титрах при большинстве аутоиммунных патологий появляются задолго до дебюта первых

клинических признаков заболеваний и служат их предикторами [60].

Мы полагали, что воздействие силиконового имплантата на молочную железу может привести к гиперпролактинемии. Потенциально такая гиперпролактинемия могла бы дизрегулировать аутоиммунитет. Тем не менее полученные данные продемонстрировали изначально не прогнозируемый результат: предоперационную гиперпролактинемия у половины пациенток независимо от характера показаний к операции на МЖ (см. табл. 5 и 6). Далее уровень пролактина у них нормализовался без дополнительной пролактин-подавляющей терапии (см. табл. 4).

N.D. El-Hassan [61] и Е.А. Смирнова [42] в похожих исследованиях показали концентрацию сывороточного пролактина после операции в пределах половозрастной нормы, что подтверждает наши результаты. Однако наши данные по предоперационному содержанию пролактина противоречат данным этих авторов, а также J. Brooks и соавт. [62], которые регистрировали нормальные концентрации ПРЛ сыворотки крови перед операцией на молочных железах.

Однако феномен психогенной (стрессорной) гиперпролактинемии, связанной с ожиданием воздействий на МЖ и желанием таких воздействий (правда, не в хирургической практике), был неоднократно описан ранее как у людей, так и у подопытных животных [63–65], что, по-видимому, объясняет предоперационную гиперпролактинемия и в нашей когорте пациенток.

В нашем исследовании гиперпролактинемия развивалась не в результате операции на МЖ, а предшествовала ей, независимо от вида вмешательств на МЖ. Это означает, что «нулевая» гипотеза о возможной стимуляции секреции пролактина силиконовым имплантатом или операционной травмой не подтвердилась, что, однако, не отменяет значимости самого явления гиперпролактинемии у лиц, готовящихся к вмешательствам на МЖ. Такая гиперпролактинемия может иметь значение для динамики иммунных показателей в ранние сроки после операции, но, видимо, не в отдаленные. Несмотря на явные сдвиги концентраций как пролактина, так и TSHR-Ab, концентрации ТТГ не имели выраженной динамики: первое отмечалось и ранее и могло объясняться тем, что пролакто/тиролиберин — не единственный стимулятор секреции ТТГ [66], а второе может свидетельствовать, что TSHR-Ab, продуцируемые у пациенток, не обязательно влияли на функцию рецепторов ТТГ и могли, таким образом, не быть патогенными [56].

Уровень Т3 оказался несколько выше у курящих пациенток и у оперированных по онкологическим показаниям, что совпадает с данными других авторов о влиянии курения [67] и РМЖ [68] на этот показатель, уровень ТС у курящих женщин, прибегающих к мам-

мопластике, был несколько ниже, чем у некурящих, хотя в общей женской популяции фиксировалась противоположная тенденция [69]. Так или иначе, вышеназванные колебания уровня гормонов в пределах нормальных интервалов не отражались на состоянии аутоиммунитета.

Заключение

В нашем исследовании 78,1% пациенток продемонстрировали статистически значимый прирост показателей аутоиммунитета до патологического уровня после установки силиконовых имплантатов, не имея на то иных причин в анамнезе и катамнезе. Это может объясняться общим, не антигенспецифическим адъювантным действием силикона, по крайней мере в сроки наблюдения до года и, в особенности, в отношении аутоиммунитета к рецептору ТТГ. Кроме того, примерно у половины пациенток перед операцией на МЖ, вне зависимости от ее вида, имеется предоперационная транзиторная гиперпролактинемия, вероятно, психогенного происхождения.

Выводы

1. У 78,1% пациенток после установки силиконовых имплантатов наблюдается превышение нормального уровня аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (TSHR-Ab). Это может быть связано с адъювантным эффектом силикона.
2. Примерно у 50% пациенток перед операцией на молочной железе развивается транзиторная, вероятно, психогенная гиперпролактинемия.
3. Остальные изученные параметры аутоиммунитета и его эндокринной регуляции на протяжении года после имплантаций варьируют в нормальных пределах.

Работа выполнена в рамках гранта Правительства РФ (для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских образовательных учреждениях высшего образования, научных учреждений государственных академий наук и государственных научных центрах Российской Федерации, контракт № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017).

Список литературы

1. Anderson J., Rodriguez A., Chang D. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol.* 2008; 20 (2): 86–100. doi: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
2. Sanchez-Guerrero J., Colditz G., Karlson E. et al. Silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases and symptoms. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1666–1670. doi: 10.1056/nejm199506223322502.
3. Vasey F., Zarabadi S., Seleznick M. et al. 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; 30: 2092–2094.
4. Cunningham B., McCue J. Safety and effectiveness of Mentor's MemoryGel implants at 6 years. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2009; 33: 440–444.
5. Prantl L., Poppl N., Horvat N. et al. Serologic and histologic findings in patients with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants: is serum hyaluronan a potential predictor? *Aesthetic. Plast. Surg.* 2005; 29: 510–518.
6. Wolfram D., Oberreiter B., Mayerl C. et al. Altered systemic serologic parameters in patients with silicone mammary implants. *Immunol. Lett.* 2008; 118: 96–100.
7. Hede'n P., Bronz G., Elberg J. et al. Long-term safety and effectiveness of style 410 highly cohesive silicone breast implants. *Aesthetic Plast. Surg.* 2009; 33: 430–436. Discussion 437–438.
8. Cohen Tervaert J., Kappel R. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol. Res.* 2013; 56: 293–298.
9. Vasilakis V., Yamin F., Reish R. Surgeons' Dilemma: Treatment of Implant-Associated Infection in the Cosmetic Breast Augmentation Patient *Aesth Plast Surg*, online, 2019; <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01369-7>.
10. Coombs D., Grover R., Prassinis A. et al. Breast augmentation surgery: Clinical considerations. *Clev. Clin. J. Med.* 2019; 86 (2): 111–122 Apr; 20 (2): 86–100. doi: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
11. <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/12/ISAPS-Global-Survey-2018-Press-Release-English.pdf>.
12. Каприн А., Старинский В., Петрова Г. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2017; 250 [Kaprin A., Starinskij V., Petrova G. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality) Moscow: MNIОI im. P.A. Gercena Publisher. 2017; 250 (In Russ.)].
13. Panchal H., Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 140: 75–135. doi: 10.1097/prs.0000000000003941.
14. Freitas-Junior R., Gagliato D., Moura Filho J. et al. Trends in breast cancer surgery at Brazil's public health system. *J. Surg. Oncol.* 2017; 115 (5): 544–549. doi: 10.1002/jso.24572.
15. Weber W., Soysal S., Fulco I. et al. Standardization of oncoplastic breast conserving surgery. *Europ J. Surg Oncol (EJSO)* 2017; 43 (7): 1236–1243. doi: 10.1016/j.ejso.2017.01.006.
16. Kessler D. The Basis of the FDA's Decision on Breast Implants. *NEJM.* 1992; 326 (25): 1713–1715. doi: 10.1056/nejm199206183262525.
17. Med Device Rpts of Breast Implant-Assoc Anaplastic Large Cell Lymphoma. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma>. Published 2020. Accessed September 22, 2020.
18. Quesada A., Medeiros L., Clemens M. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Modern Pathology* 2018; 32 (2): 166–188. doi: 10.1038/s41379-018-0134-3.
19. Young V., Nemecek J., Nemecek D. The Efficacy of Breast Augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 1994; 94 (7): 958–969. doi: 10.1097/00006534-199412000-00009.

20. *Cunningham B., Lokeh A., Gutowski K.* Saline-Filled Breast Implant Safety and Efficacy: A Multicenter Retrospective Review. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2000; 105 (6): 2143–2149. doi: 10.1097/00006534-200005000-00037.
21. *Hennekens C.* Self-reported Breast Implants and Connective-Tissue Diseases in Female Health Professionals. *JAMA* 1996; 275 (8): 616. doi: 10.1001/jama.1996.03530320040032.
22. *Brinton L.* The Relationship of Silicone Breast Implants and Cancer at Other Sites. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120 (Supplement 1): 94S-102S. doi: 10.1097/01.prs.0000286573.72187.6e.
23. *Coroneos C., Selber J., Offodile A., Butler C., Clemens M.* US FDA Breast Implant Postapproval Studies. *Ann. Surg.* 2019; 269 (1): 30–36. doi: 10.1097/sla.0000000000002990.
24. *Brunner C., Feller A., Gröner R., Dees E., Biefel K., Biemer E.* Increase of Immunologically Relevant Parameters in Correlation with Baker Classification in Breast Implant Recipients. *Ann. Plast Surg.* 1996; 36 (5): 512–521. doi: 10.1097/00000637-199605000-00014.
25. *Moyer H., Ghazi B., Losken A.* The Effect of Silicone Gel Bleed on Capsular Contracture. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 130 (4): 793–800. doi: 10.1097/prs.0b013e318262f174.
26. *Flassbeck D., Pfeleiderer B., Grümping R., Hirner A.* Determination of Low Molecular Weight Silicones in Plasma and Blood of Women after Exposure to Silicone Breast Implants by GC/MS. *Anal. Chem.* 2001; 73 (3): 606–611. doi: 10.1021/ac000738z.
27. *De Boer M., Colaris M., van der Hulst R., Cohen Tervaert J.* Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints? *Immunol Res.* 2016; 65 (1): 25–36. doi: 10.1007/s12026-016-8813-y.
28. *Zandman-Goddard G., Blank M., Ehrenfeld M., Gilburd B., Peter J., Shoenfeld Y.* A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. *J. Rheumatol.* 1999; 26 (1): 73–77.
29. *Soriano A., Butnaru D., Shoenfeld Y.* Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: the expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin. Exp Rheumatol.* 2014; 32: 151–154.
30. *Shoenfeld Y., Agmon-Levin N.* 'ASIA' — Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.* 2011; 36 (1): 4–8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.
31. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики, под ред. И. Шенфельда, П. Мерони, Л. Чурилова. СПб.: ЭЛБИ-Медкнига, 2017; 416 [A guide to autoimmune diseases for general practitioners. ed. by Y. Shoenfeld, P. Meroni, L. Churilov. St. Petersburg: ELBI-Medkniга Publisher, 2017; 416 (In Russ.)].
32. *Watah A., Rosenberg V., Tiosano S. et al.* Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2018; 47 (6): 1846-1854. doi: 10.1093/ije/dyy217.
33. *Золотых В., Акимов О., Петрачков А. и др.* Влияет ли силиконовое протезирование на иммунную систему реципиентов? Клиническая патофизиология 2018; 2: 16–21 [Zolotykh V., Akimov O., Petrachkov A. et al. Do silicone prosthetics alter the immune system of their recipients? *Klinicheskaya patofiziologiya* 2018; 2: 16–21 (In Russ.)].
34. *Shelly S., Boaz M., Orbach H.* Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012; 11 (6–7): A465-A470. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.009.
35. *Bowers C., Friesen H., Hwang P., Guyda H., Folkers K.* Prolactin and thyrotropin release in man by synthetic pyroglutamyl-histidyl-prolinamide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1971; 45 (4): 1033–1041. doi: 10.1016/0006-291x(71)90441-4.
36. *Snyder P., Jacobs L., Utiger R., Daughaday W.* Thyroid Hormone Inhibition of the Prolactin Response to Thyrotropin-Releasing Hormone. *Journal of Clinical Investigation* 1973; 52 (9): 2324–2329. doi: 10.1172/jci107421.
37. *Строев Ю.И., Чурилов Л.П.* Случай бесплодного брака, связанный с аутоиммунным тиреоидитом и клинически бессимптомной макроаденомой гипофиза (пролактиномой). Клиническая патофизиология 2016; 22 (1): 72–79 [Stroev J., Churilov L. A case of infertile marriage related to autoimmune thyroiditis and clinically latent pituitary macroadenoma (prolactinoma) *Klinicheskaya patofiziologiya* 2016; 22 (1): 72–79 (In Russ.)].
38. *Churilov L., Sobolevskaia P., Stroev Y.* Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 33 (6): 101364. doi: 10.1016/j.beem.2019.101364.
39. *Shi X., Xue L., Jin X., Xu P., Jia S., Shen H.* Different expression of sodium-iodide importer (NIS) between lactating breast and thyroid tissues may be due to structural difference of thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR). *J. Endocrinol. Invest.* 2016; 40 (1): 41–48. doi: 10.1007/s40618-016-0524-7.
40. *Zandman-Goddard G., Peeva E., Shoenfeld Y.* Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2007; 6 (6): 366–372. doi: 10.1016/j.autrev.2006.10.001.
41. *Benagiano M., Bianchi P., D'Elios M., Brosens I., Benagiano G.* Autoimmune diseases: Role of steroid hormones. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2019; 60: 24–34. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.03.001.
42. *Смирнова Е., Дорофеев А., Голубков Н. и др.* Алгоритм обследования пациенток перед маммопластикой. Уральский медицинский журнал 2012; 96 (4): 74–77 [Smirnova E., Dorofeev A., Golubkov N. et al. Algorithm for examining patients before mammoplasty. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2012; 96 (4): 74–77 (In Russ.)].
43. *Ермилова Е.В., Зиновьев Е.В., Ямпольская Е.Н.* Оценка состояния иммунной системы после эндопротезирования молочных желез в эстетической хирургии. Рос. биомед. исслед. 2020; 5 (2): 17–23 [Ermilova E.V., Zinovev E.V., Yampolskaia E.N. Assessment of the state of the immune system after endoprosthesis of mammary glands in aesthetic surgery. *Rus. Biomed. Res.* 2020; 5 (2): 17–23 (In Russ.)].
44. *Ермилова Е., Зиновьев Е., Ямпольская Е.* Инновационные подходы в современной науке: сб. ст. по материалам LXXIII Международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке» 2020; 13 (73). М.: Интернаука [Ermilova E., Zinovev E., Jampol'skaja E. Innovative approaches in modern science: collection of articles. Art. based on the materials of the LXXIII International Scientific and Practical Conference «Innovative Approaches in Modern Science» 2020; 13 (73) Moscow, 'Internauka' Publisher (In Russ.)].
45. *Hammond D.* Atlas of the aesthetic breast surgery. Saunders Elsevier, 2009. 221 p.
46. *Adams W.* The Process of Breast Augmentation: Four Sequential Steps for Optimizing Outcomes for Patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008; 122 (6): 1892–1900. doi: 10.1097/prs.0b013e31818d20ec.
47. *Freitas-Junior R., Faria S., Paulinelli R., Martins E.* Trends in oncologic breast surgery and breast reconstruction over the past 35 years. *Breast J.* 2017; 24 (3): 432–434. doi: 10.1111/tbj.12922.
48. *Panchal H., Matros E.* Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plast. Reconstr Surg.* 2017; 140: 7S-13S. doi: 10.1097/prs.0000000000003941.
49. *Строев Ю., Чурилов Л.П.* О диагностическом значении определения тиреотропного гормона. Медицина. XXI век. Научно-практический журнал 2006; 4 (5): 58–66. [Stroev Y., Churilov P. On the diagnostic value of determining thyroid-stimulating hormone. *Medicine. XXI Century. Nauchno-prakticheskij zhurnal* 2006; 4 (5): 58–66 (In Russ.)].

50. Rizopoulos D. GLMMadaptive: Generalized Linear Mixed Models using Adaptive Gaussian Quadrature. GLMMadaptive. 2019.
51. <https://www.Rproject.org/> (accessed: 20.01.2020. Published 2020. Accessed September 22, 2020).
52. Nava M., Rancati A., Angrigiani C., Catanuto G., Rocco N. How to prevent complications in breast augmentation. *Gland Surg.* 2017; 6 (2): 210–217. doi: 10.21037/gland.2017.04.02.
53. Nagele E., Han M., Acharya N., DeMarshall C., Kosciuk M., Nagele R. Natural IgG Autoantibodies Are Abundant and Ubiquitous in Human Sera, and Their Number Is Influenced By Age, Gender, and Disease. *PLoS ONE* 2013; 8 (4): e60726. doi: 10.1371/journal.pone.0060726.
54. Poletaev A. The immunological homunculus (immunculus) in normal state and pathology. *Biochemistry (Moscow)* 2002; 67 (5): 600–608. doi: 10.1023/a: 1015514732179.
55. Vojdani A., Campbell A., Brautbar N. Immune Functional Impairment in Patients with Clinical Abnormalities and Silicone Breast Implants. *Toxicol. Ind. Health* 1992; 8 (6): 415–429. doi: 10.1177/074823379200800606.
56. Antonelli A., Fallahi P., Elia G. et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020; 34 (1): 101388. doi: 10.1016/j.beem.2020.101388.
57. Bernet V., Finger D. Graves' disease following silicone breast implantation. *J. Rheumatol.* 1994; 21 (11): 2169.
58. Vayssairat M., Mimoun M., Houot B., Abuaf N., Rouquette A.M., Chaouat M. Thyroidite de Hashimoto et protheses mammaires en silicone: 2 observations. *J. Mal Vasc.* 1997; 22 (3): 198–201.
59. Szycha P., Szycha W., Gesing A., Lewiński A., Karbownik-Lewińska M. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer — retrospective analysis. *Thyroid Res.* 2013; 6 (1): 8. doi: 10.1186/1756-6614-6-8.
60. Notkins A. New Predictors of Disease. *Sci Am.* 2007; 296 (3): 72–79. doi: 10.1038/scientificamerican0307-72.
61. El-Hassan N., Zaworski R., Castro A., LeMaire W. Serum Prolactin Levels Following Augmentation Mammoplasty. *Plast Reconstr. Surg.* 1981; 68 (2): 215–217. doi: 10.1097/00006534-198108000-00015.
62. Brooks J., Herbert M., Walder C., Selby C., Jeffcoate W. Prolactin and stress: some endocrine correlates of pre-operative anxiety. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1986; 24 (6): 653–656. doi: 10.1111/j.1365-2265.1986.tb01661.x.
63. Assies J., Vingerhoets A., Poppelaars K. Psychosocial aspects of hyperprolactinemia. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17 (6): 673–679. doi: 10.1016/0306-4530(92)90026-4.
64. Sobrinho L., Almeida-Costa J. Hyperprolactinaemia as a Result of Immaturity or Regression: The Concept of Maternal Subroutine. *Psychother Psychosom.* 1992; 57 (3): 128–132. doi: 10.1159/000288585.
65. Sobrinho L. Prolactin, psychological stress and environment in humans: adaptation and maladaptation. *Pituitary* 2003; 6 (1): 35–39. doi: 10.1023/a:1026229810876.
66. Gautvik K., Weintraub B., Graeber C. et al. Serum Prolactin and TSH: Effects of Nursing and pyroGlu-His-ProNH₂ Administration in Postpartum Women. *J. Clin. Endocrinol&Metab.* 1973; 37 (1): 135–139. doi: 10.1210/jcem-37-1-135.
67. Wiersinga W. Smoking and thyroid. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2013; 79 (2): 145–151. doi: 10.1111/cen.12222.
68. Kim E., Chang Y., Lee K. et al. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study. *Int. J. Cancer* 2019; 145 (12): 3257–3266. doi: 10.1002/ijc.32283.
69. Jandíková H., Dušková M., Stárka L. The Influence of Smoking and Cessation on the Human Reproductive Hormonal Balance. *Physiol Res.* 2017; S323-S331. doi:10.33549/physiolres.933724.

Поступила в редакцию 15.07.2020 г.

Сведения об авторах:

Золотых Валерий Геннадьевич — пластический хирург, аспирант кафедры патологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: dr-zolotykh@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8671-6197;

Гвоздецкий Антон Николаевич — аспирант кафедры психиатрии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: comisora@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8045-1220;

Лапин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: svlapin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4998-3699;

Рябкова Варвара Александровна — лаборант-исследователь лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: varvara-ryabkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6973-9901;

Петрачков Александр Олегович — врач-онколог КВМТ Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: a.o.petrachkov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3363-3843;

Сюткина Наталья Анатольевна — врач-хирург ООО «Хирургическая клиника»; 197348, Санкт-Петербург, пр. Испытателей, д. 2, корп. 2; e-mail: morriganundeat@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5851-2680;

Михайлова Лия Робертовна — инженер-исследователь лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: liya.mihailova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5500-4661;

Побережная Алла Викторовна — пластический хирург, ассистент кафедры пластической и реконструктивной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: roav@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1369-3788;

Федоткина Тамара Владимировна — кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб.,

д. 7-9; доцент кафедры гистологии и эмбриологии им. проф. А.Г. Кнорре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: t.v.fedotkina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2723-4590;

Строев Юрий Иванович — кандидат медицинских наук, профессор кафедры патологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: svetlanastroeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8632-553X;


Утехин Владимир Иосифович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета, доцент кафедры патологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: utekhin44@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9690-0043;

Соболевская Полина Анатольевна — научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: dr.polinastobolevskaia@bk.ru; ORCID: 0000-0002-0807-1538;

Шенфельд Йегуда — руководитель Центра аутоиммунных заболеваний, Центр аутоиммунных заболеваний им. П. Заблудовича, Медицинский центр Шеба, Тель-Хашомер, Израиль, MD, FRCP, MACR; ведущий ученый — руководитель лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: yehuda.shoenfeld@sheba.health.gov.il; ORCID: 0000-0003-2802-4090;

Чурилов Леонид Павлович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологии, заместитель 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: elpach@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9807-6606;

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; ORCID: 0000-0003-4385-9643.

<p>Извещение</p>  <p>Кассир</p>	Форма № ПД-4																																																																																									
	<p>Ассоциация «НАФ» <small>(наименование получателя платежа)</small></p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>7</td><td>8</td><td>4</td><td>2</td><td>2</td><td>9</td><td>0</td><td>5</td><td>5</td><td>0</td><td></td><td></td> <td>4</td><td>0</td><td>7</td><td>0</td><td>3</td><td>8</td><td>1</td><td>0</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>2</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="10"><small>(ИНН получателя платежа)</small></td> <td colspan="10"><small>(номер счёта получателя платежа)</small></td> </tr> </table> <p>СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ БАНК ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ» в г. Санкт-Петербург <small>(наименование банка)</small></p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>4</td><td>4</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td><td>6</td><td>5</td><td>3</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><small>(БИК)</small></td> </tr> </table> <p>Кор./сч.: <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>3</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>8</td><td>1</td><td>0</td><td>5</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>6</td><td>5</td><td>3</td> </tr> </table></p> <p>Подписка на журнал МедАльянс на 2021 год (4 номера) <small>(наименование платежа)</small></p> <p>Ф.И.О. плательщика: _____ Адрес плательщика: _____ Сумма платежа: 2 400.00 руб. В том числе НДС: 400 руб. Итого: 2 400.00 руб. Дата: _____</p> <p><small>С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т. ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.</small></p> <p>Плательщик (подпись): _____</p>	7	8	4	2	2	9	0	5	5	0			4	0	7	0	3	8	1	0	4	5	5	2	3	0	0	0	0	4	0	0	<small>(ИНН получателя платежа)</small>										<small>(номер счёта получателя платежа)</small>										0	4	4	0	3	0	6	5	3	<small>(БИК)</small>								3	0	1	0	1	8	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	6	5	3
7	8	4	2	2	9	0	5	5	0			4	0	7	0	3	8	1	0	4	5	5	2	3	0	0	0	0	4	0	0																																																											
<small>(ИНН получателя платежа)</small>										<small>(номер счёта получателя платежа)</small>																																																																																
0	4	4	0	3	0	6	5	3																																																																																		
<small>(БИК)</small>																																																																																										
3	0	1	0	1	8	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	6	5	3																																																																							
<p>Квитанция</p> <p>Кассир</p>	<p>Ассоциация «НАФ» <small>(наименование получателя платежа)</small></p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>7</td><td>8</td><td>4</td><td>2</td><td>2</td><td>9</td><td>0</td><td>5</td><td>5</td><td>0</td><td></td><td></td> <td>4</td><td>0</td><td>7</td><td>0</td><td>3</td><td>8</td><td>1</td><td>0</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>2</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="10"><small>(ИНН получателя платежа)</small></td> <td colspan="10"><small>(номер счёта получателя платежа)</small></td> </tr> </table> <p>СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ БАНК ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ» в г. Санкт-Петербург <small>(наименование банка)</small></p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>4</td><td>4</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td><td>6</td><td>5</td><td>3</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><small>(БИК)</small></td> </tr> </table> <p>Кор./сч.: <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>3</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>8</td><td>1</td><td>0</td><td>5</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>6</td><td>5</td><td>3</td> </tr> </table></p> <p>Подписка на журнал МедАльянс на 2021 год (4 номера) <small>(наименование платежа)</small></p> <p>Ф.И.О. плательщика: _____ Адрес плательщика: _____ Сумма платежа: 2 400.00 руб. В том числе НДС: 400 руб. Итого: 2 400.00 руб. Дата: _____</p> <p><small>С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т. ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.</small></p> <p>Плательщик (подпись): _____</p>	7	8	4	2	2	9	0	5	5	0			4	0	7	0	3	8	1	0	4	5	5	2	3	0	0	0	0	4	0	0	<small>(ИНН получателя платежа)</small>										<small>(номер счёта получателя платежа)</small>										0	4	4	0	3	0	6	5	3	<small>(БИК)</small>								3	0	1	0	1	8	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	6	5	3
	7	8	4	2	2	9	0	5	5	0			4	0	7	0	3	8	1	0	4	5	5	2	3	0	0	0	0	4	0	0																																																										
<small>(ИНН получателя платежа)</small>										<small>(номер счёта получателя платежа)</small>																																																																																
0	4	4	0	3	0	6	5	3																																																																																		
<small>(БИК)</small>																																																																																										
3	0	1	0	1	8	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	6	5	3																																																																							