

«ПОСЛЕ» НЕ ЗНАЧИТ — «ВСЛЕДСТВИЕ»? ASIA-СИНДРОМ В ТЕЧЕНИЕ ГОДОВОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ОПЕРАЦИЯМИ НА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗАХ. ОТ ИЕГУДЫ ШЕНФЕЛЬДА — К РОМАНУ БАЕВСКОМУ

© Валерий Геннадьевич Золотых^{1,4}, Антон Николаевич Гвоздецкий¹, Анна Яновна Ким⁵,
Евгения Михайловна Цыпилева², Леонид Павлович Чурилов^{1,3}, Петр Казимирович Яблонский^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

² Клиника «Луч». 197110, Санкт-Петербург, Петровская коса, 1 Р

³ НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ. 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4

⁴ ООО «Хирургическая клиника». 199226, Санкт-Петербург, ул. Нахимова, д. 11, литер А

⁵ ЦКБ «РЖД-Медицина». 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84

Контактная информация: Валерий Геннадьевич Золотых — врач-хирург, аспирант кафедры патологии. E-mail: dr-zolotykh@yandex.ru

Поступила: 12.04.2021

Одобрена: 03.06.2021

Принята к печати: 25.06.2021

Резюме: В статье изложены результаты изучения проявлений аутоиммунно-аутовоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (ASIA) у пациенток до и после операций на молочных железах. Были выполнены 119 операций у 106 пациенток. Полный годовой клинико-лабораторный контроль произведен у 79 из них. Пациентки были разделены на 2 группы. Первая — после операции на молочной железе с использованием силиконового имплантата по эстетическим (с целью коррекции формы и объема) либо по реконструктивным (восстановление молочной железы после лечения ее рака) показаниям. Вторая группа — пациентки, которым были выполнены различные операции на молочных железах без использования силикона (подтяжка, редукция, липофилинг, секторальная резекция, радикальная резекция, ампутация, мастэктомия). В сроки 0, 3, 6 и 12 месяцев после операций измеряли сывороточный уровень 8 видов аутоантител к различным часто поражаемым при аутоиммунопатиях антигенам, а также концентрации пролактина, кортизола, тиреотропина и гормонов щитовидной железы, а также учитывали наличие и выраженность клинико-анамнестических проявлений ASIA по опроснику и критериям международного регистра пациентов с ASIA. В послеоперационном катамнезе установили статистически достоверное увеличение числа женщин с ASIA-синдромом, однако оно не было связано именно с применением силиконовых имплантатов, хотя и коррелировало с нарастанием сывороточных концентраций ряда аутоантител (против кардиолипина и β_2 -микроглобулина I), не достигающим диагностических порогов. В пределах сроков наблюдения пациентки оставались в рамках донологической адаптации, хотя и начинали предъявлять первые жалобы, что отразилось в появлении критериев синдрома ASIA. В данной выборке пациенток ни применение силикона, ни предоперационный статус, ни послеоперационные осложнения, ни уровни гормонов не проявили статистически значимой взаимосвязи с наличием или отсутствием ASIA-синдрома. Состояние иммунной системы при ее гиперстимуляции может быть преднозологическим и преморбидным, точно так же, как это было показано Р.М. Баевским для состояния сердечно-сосудистой системы при форсированной стрессорной адаптации. Полученные данные трактуются с этих позиций и согласуются с представлениями И. Шенфельда и соавторов, трактующих ASIA не как болезнь, а как донологическое состояние на фоне повышенного напряжения иммунной регуляции.

Ключевые слова: маммопластика; эстетическая хирургия; реконструктивная хирургия; силиконовый имплантат; увеличение груди; аутоиммунитет; адьювант; ASIA-синдром.

“POST HOC, NON EST PROPTER HOC”? ASIA-SYNDROME DURING ANNUAL FOLLOW-UP OF FEMALE PATIENTS WITH BREAST OPERATIONS . FROM YEHUDA SHOENFELD — TO ROMAN BAEVSKIY

© Valeriy G. Zolotykh^{1,4}, Anton N. Gvozdeckiy¹, Anna Y. Kim⁵, Eugenia M. Tsypileva², Leonid P. Churilov^{1,3}, Piotr K. Yablonskiy^{1,3}

¹ Saint-Petersburg State University. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya embk., bld. 7–9

² Luch Clinic LLC. 197110, Saint-Petersburg, Petrovskaya kosa, bld. 1P

³ Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation. 191036, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., bld. 2–4

⁴ Surgical Clinic LLC. 199226, Saint-Petersburg, ul. Nakhimova, bld. 11A

⁵ Central Clinical Hospital “Russian Railroad-Medicine”. 125367, Moscow, Volokolamskoe highway, bld. 84

Contact information: Valeriy G. Zolotykh — surgeon, postgraduate student of the Department of Pathology. E-mail: dr-zolotykh@yandex.ru

Received: 12.04.2021

Revised: 03.06.2021

Accepted: 25.06.2021

Abstract: The article presents the results of studying the manifestations of the autoimmune-autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in female patients before and after breast surgery. 119 operations were performed in 106 patients. Full annual clinical and laboratory control was performed in 79 of them. The patients were divided into 2 groups. The first one — after breast surgery using a silicone implant for aesthetic (in order to correct the shape and volume), or for reconstructive (restoration of the breast after treatment of its cancer) indications. The second group consisted of patients who underwent various operations on the mammary glands without the use of silicone (lifting, reduction, lipofilling, sectoral or radical resection, amputation, mastectomy). At the time points 0, 3, 6 and 12 months after surgery, we measured the serum levels of prolactin, cortisol, thyrotropin, thyroid hormones and 8 various autoantibodies towards those antigens most commonly targeted in highly spread autoimmune diseases, as well as the presence and severity of clinical and anamnestic manifestations of ASIA. The later were taken into account according to the questionnaire and criteria of the International Register of Patients with ASIA. After operations statistically significant increase in the number of women with ASIA-syndrome was found, however, it was not associated with the use of silicone implants, although it correlated with an increase in serum concentrations of several autoantibodies (anti-cardiolipin and anti- β_2 -glycoprotein) that did not reach diagnostic thresholds. Within the observation period, the patients remained within the framework of prenosological adaptation, although they began to present the first complaints, which was reflected in the emergence of criteria for the ASIA syndrome. In this sample of patients, neither silicone use, nor preoperative status, nor postoperative complications, nor hormone levels showed a statistically significant relationship with the presence or absence of ASIA syndrome. The state of the immune system during its hyperstimulation can be prenosological and premorbid, just as it was shown by R.M. Baevsky for the state of the cardiovascular system during forced stress adaptation. The data obtained are interpreted from these positions and are consistent with the concept by Y. Shoenfeld and co-authors, who interpret ASIA not as a disease, but as a prenosological condition against the background of an increased tension of immune regulation.

Key words: mammoplasty; aesthetic surgery; reconstructive surgery; silicone implant; breast augmentation; autoimmunity; adjuvant; ASIA-syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

В научной литературе идет постоянное обновление противоречивых данных о биологических эффектах материалов имплантатов молочных желез (МЖ) и о взаимодействии «имплантат–организм» [1–10]. При этом количество операций на МЖ с использованием силиконовых имплантатов растет год от года. Международное общество эстетической пластической хирургии (ISAPS) сообщает о более чем 1,8 миллио-

на операций эстетической маммопластики, проведенных в 2019 году [11]. Неудовлетворенность пациенток состоянием здоровых МЖ или реконструкция МЖ после хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) служат основными причинами для пластических операций на МЖ. Актуальность реконструктивных операций маммопластики обусловлена распространенностью РМЖ у женщин и социальной значи-



мостью проблемы [12]. Сегодня реконструктивные и органосохраняющие операции на МЖ — доминирующая мировая тенденция [13–15]. Установка силиконового имплантата как для коррекции формы и объема здоровой МЖ, так и для ее восстановления после лечения РМЖ является в современной практике «золотым стандартом». Представление о силиконовых имплантатах неоднократно менялось от восприятия силикона как безобидного и биологически инертного материала до отношения к нему как соединению довольно сомнительному в плане биологической инертности. Широко известны сменявшие друг друга запреты и разрешения на использование силиконовых имплантатов одних и тех же фирм [2, 7, 16–18]. Тем не менее в настоящее время ни у врачей, ни у пациенток не вызывает сомнения эффективность силиконовых имплантатов как средства увеличения объема или реконструкции МЖ [4, 19, 20]. В биологической инертности последних не сомневается подавляющее большинство пластических эстетических, реконструктивных хирургов и онкологов-маммологов [10, 21, 22]. Однако самые последние масштабные эпидемиологические исследования указывают на высокий риск некоторых аутоиммунных заболеваний у женщин-носительниц силиконовых имплантатов [23]. С ростом числа таких операций растет число неудовлетворительных результатов, осложнений и не всегда предсказуемых эффектов взаимодействия имплантата и организма. Изучая здоровье пациенток с анамнезом длительного использования силиконовых имплантатов, многие авторы отметили группу схожих симптомов, которую они выделили в «адьювантную болезнь груди» [24–26]. У некоторых пациенток находят явления хронической, не снимаемой сном и отдыхом, усталости и вегетативные нарушения, при этом удаление имплантатов приводит у них к улучшению клинической картины [27]. Потенциальные иммунные сдвиги и пути развития системных аутоиммунных заболеваний у пациенток-реципиенток силиконовых имплантатов изучены относительно подробно [10, 28–33]. Эти механизмы получили научное обоснование не так давно — в 2011 году И. Шенфельд и Н. Агмон-Левин выдвинули концепцию аутоиммунно-аутовоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (АСИА, ASIA). В дальнейшем были выделены его клинико-анамнестические критерии и создан международный регистр случаев ASIA [27, 34, 35]. Одна из форм этого синдрома — адьювант-ассоциированное заболевание протезированной молочной железы, вызванное хроническим контактом с силиконом, — адьювантная болезнь груди или болезнь грудных имплантатов, *breast implants illness (BII)* [34, 35]. В то же время большинство пластических хирургов, наблюдая за пациентками, подтверждают безопасность и эффективность силиконовых имплантатов молочных желез [36, 38].

Способность силикона неспецифически усиливать иммунные ответы, то есть его адьювантное действие, установлена экспериментально и в клинике [39–45]. ASIA-синдром могут провоцировать не только силиконовые, но и другие имплантаты — полипропиленовые сетки [46], полиакриламидный

гель [47]. Видимо, не только адьювантное, но и связанное с гранулемами инородных тел, а также гаптеновое действие ксенобиотиков могут вносить в это свой вклад.

Вместе с тем роль ASIA-синдрома как предшественника системных и органоспецифических аутоиммунных болезней встречает возражения ряда исследователей, и полемика вокруг этой яркой концепции продолжается. Еще до формирования концепции ASIA-синдрома D.J. Wallace и соавторы обследовали 45 женщин, у которых ревматологические аутоиммунные болезни развились после силиконовой маммопластики, и отметили, что, в целом, как системная красная волчанка, так и склеродермия на фоне наличия силиконового имплантата протекали легче, чем у больных без него (хотя такие симптомы, как депрессия и фибромиалгия встречались у них, напротив, значимо чаще). Более того, лишь у 2 из 26 женщин после удаления имплантатов наблюдалась стойкая ремиссия ревматологического заболевания (что соответствовало проценту спонтанных ремиссий в группе ревматологических больных без имплантатов), а у одной пациентки после удаления имплантата произошло даже ухудшение ревматологических симптомов [48].

На материале голландских клиник было недавно показано, что через 13–23 года после силиконовой маммопластики жалобы, соответствующие критериям ASIA-синдрома, чаще, чем контрольная группа, предъявляли лишь женщины, регистр которых был предоставлен пациентским сообществом лиц, у которых после силиконовой маммопластики возникли осложнения, то есть специально подобранной когортой реципиенток с не вполне благополучным исходом операции. В то же время прочие группы пациенток имели такие жалобы с частотой, соответствующей контрольной группе неоперированных [49].

Французские ученые обобщили 126 случаев носителями силиконовых имплантатов МЖ, соответствующих критериям ASIA-синдрома. У 3/4 из них были осложнения имплантации, связанные с разрывами капсул, серомами и/или инфекцией. Срок от протезирования до дебюта симптомов ASIA составлял около 13 лет, при этом удаление имплантатов у большинства улучшало клиническую картину. Авторами был сделан вывод, что с концепцией ASIA-синдрома практика пластической хирургии должна считаться [50].

Российские авторы не только указывают на данную проблему [51], но и доложили о подобных пациентах в своей практике [52]. Стоит отметить, что в последних публикациях И. Шенфельд и соавторы относят ASIA не к болезням, а к донозологическим состояниям, при этом признавая его роль в последующем развитии системных аутоиммунных заболеваний. ASIA-синдром трактуется как донозологическое состояние, эквивалент перманентной гиперстимуляции иммунной системы, которое при продолжении нагрузки может трансформироваться в преморбидное состояние. Таковым будет недифференцированное заболевание соединительной ткани, в которое при наличии предпосылок переходят проявления ASIA [53, 54]. Далее, при определенных обстоятельствах, может следовать окончательный срыв адаптации с переходом к конкретной нозологической единице — той или иной

аутоиммунопатии в зависимости от индивидуальных, в том числе генетических и эпигенетических особенностей конкретной пациентки [55]. Новый взгляд автора на ASIA изоморфен представлениям классика отечественной аэрокосмической физиологии и биокрибернетики Романа Марковича Баевского (1928–2020), разработчика теории и практики курации донозологических и преморбидных состояний с точки зрения перенапряженной адаптации [56–58].

Таким образом, данные мировой литературы по ASIA-синдрому противоречивы, развитие его у пациенток после пластических операций (ПО) с использованием силиконовых имплантатов подтверждается одними авторами, но отрицается другими, а автор концепции пришел к его трактовке как донозологического состояния перенапряженной иммунной адаптации. Именно поэтому изучение ASIA-синдрома — практически значимая научная задача, находящаяся на пике актуальности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы проследили исходы операций и динамику иммуноэндокринных параметров и клинико-анамнестических критериев ASIA-синдрома у пациенток с эстетическими, лечебными и реконструктивными вмешательствами на МЖ в сроки до операций, через 3, 6 и 12 месяцев после операций. Включение в исследование было добровольным, анонимным, с оформлением информированного согласия на участие и хранение биологического материала в Лаборатории мозаики

аутоиммунитета СПбГУ. Средний возраст 106 вовлеченных в исследование женщин составил $39,2 \pm 11,4$ лет. При этом 35 пациенток из 106 были курящими (33%). Эстетические операции выполнялись нами по следующим показаниям: постлактационная инволюция и/или птоз МЖ, гипоплазия МЖ, микромастия, асимметрия МЖ, гигантомастия, тубулярная грудь, капсулярная контрактура, состояние после введения полиакриламидного геля с маститом, грудь сапожника, эстетическая неудовлетворенность формой и объемом МЖ. Показаниями к лечебным и реконструктивным операциям служили: фиброаденома, филоидная аденома, организованная гематома МЖ с подозрением на РМЖ, спорадический РМЖ, генетически обусловленный билатеральный РМЖ (BRCA-положительный), уни- или билатеральное отсутствие МЖ после лечения РМЖ, семейный РМЖ и связанная с ним канцерофобия. При этом 23 пациентки из 106 (21,7%) получали химиотерапию, 10 из 106 (9,4%) — лучевую терапию, а 16 из 106 (15,1%) — гормонотерапию. За период наблюдения всего было выполнено 119 операций 106 пациенткам (табл. 1).

Всего было выполнено эстетических операций — 65, реконструктивных — 33, лечебных без реконструктивного компонента — 21. Круглые имплантаты были использованы 74 раза, анатомические — 41, эспандеры — 24. Средний объем имплантата составил справа — 295 мл, слева — 320 мл. В послеоперационном периоде на 119 операций встретились 7 осложнений (5,9%), потребовавших повторных операций. Еще 9 осложнений были купированы консервативной терапией (7,6%), см. таблицу 2.

Таблица 1

Распределение операций по показаниям и наличию силиконового имплантата

| Параметр № п/п | Операции с установкой / переустановкой имплантатов / эспандеров | n (%) | Операции без имплантатов / эспандеров и с их удалением | n (%) | Итого по показаниям | n (%) |
|-------------------|---|-----------|--|-----------|---------------------|-----------|
| 1 | По эстетическим показаниям | 54 (45,4) | По эстетическим показаниям | 11 (9,2) | Эстетическим | 65 (54,6) |
| 2 | По реконструктивным показаниям | 30 (25,1) | По реконструктивным показаниям | 3 (2,5) | Реконструктивным | 33 (27,7) |
| 3 | По онкологическим показаниям | 6 (5) | По онкологическим показаниям | 15 (12,6) | Онкологическим | 21 (17,7) |
| Итого | 90 (75,6) | | 29 (24,4) | | | |
| Всего | | | 119 (100) | | | |

Таблица 2

Послеоперационные осложнения у исследуемых пациенток

| Параметр № п/п | Показания к операции | n (%) | Осложнения, леченные оперативно, n (%) | Осложнения, леченные консервативно, n (%) |
|-------------------|----------------------|-----------|--|---|
| 1 | Эстетические | 65 (54,6) | 5 (4,2) | 3 (2,5) |
| 2 | Реконструктивные | 33 (27,7) | 2 (1,7) | 2 (1,7) |
| 3 | Онкологические | 21 (17,7) | — | 4 (3,4) |
| Итого | 119 (100) | | 7 (5,9) | 9 (7,6) |
| Всего | 119 (100) | | | 16 (13,5) |

Абсолютное и процентное отношение пациенток по наличию и отсутствию имплантатов на начало и конец исследования представлено в таблице 3.

Все пациентки до операций и при каждом контрольном посещении клиники в вышеуказанные сроки обследовались по опроснику международного регистра ASIA-синдрома на предмет наличия его клинико-anamnestических признаков, согласно методике и критериям [54]. Сведения о пациентках и их клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных, получаемые при регулярном анкетировании и контрольных обследованиях, пополняли компьютерную базу данных со сроками наблюдения: до операции, через 3, 6 месяцев и 12 месяцев после нее. В сыворотке периферической венозной крови участниц исследования определяли содержание: трийодтиронина (T_3), тиреотропина (ТТГ), эстрадиола (Э), тестостерона (ТС), пролактина (ПРЛ), а также аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину (MCV-Ab), кардиолипину (ACLA IgG и ACLA IgM), бета₂-гликопротеину-1 (Anti- β_2 -GP1), рецептору тиреотропного гормона (TSHR-Ab), тиреоглобулину (TG-Ab), аннексину V (aAnV IgG и aAnV IgM).

При статистической обработке результатов исследования 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) [59]. 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 Беньямини–Хохберга для коррекции p -значений. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты производились на языке программирования R v3.6.1 [60].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ранее при исследовании иммуноэндокринных параметров пациенток с силиконовой маммопластикой мы установили следующие факты: у половины пациенток перед операцией уровни пролактина и ТТГкратно превышали норму. Причем это явление не зависело от имевшихся до операции и/или устанавливаемых имплантатов. Далее, после операции уровень данных гормонов спонтанно нормализовался и был таким к моменту годового контроля. При этом уровни исследуемых аутоантител перед операцией были в границах нормы, но к году наблюдения мы фиксировали подъем для TSHR-Ab, MCV-Ab, Anti- β_2 -GP1 и ACLA IgG. Однако верхнюю границу нормального содержания превысили только аутоантитела к рецептору ТТГ (TSHR-Ab) и лишь у пациенток с силиконовыми имплантатами. Все указанное детально описано нами ранее [61], ввиду чего не приводится здесь подробно.

Таблица 3

Распределение пациенток по наличию/отсутствию силиконового имплантата в точках наблюдения ($n = 79$)

| Импланты | До операции, n (%) | 12 месяцев, n (%) |
|----------|----------------------|---------------------|
| Есть | 17 (21,5) | 64 (81,0) |
| Нет | 62 (78,5) | 15 (19,0) |

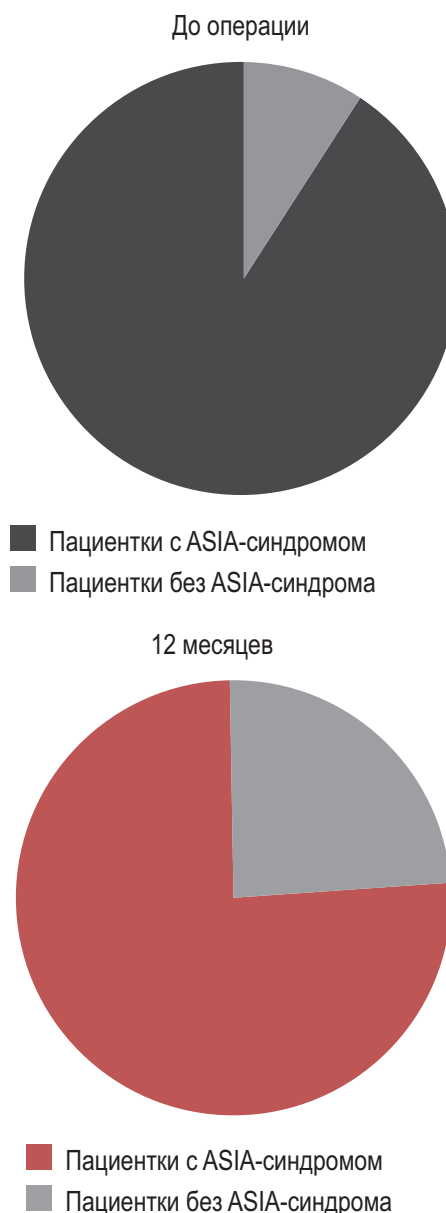


Рис. 1. Доля пациенток, положительных по критериям ASIA-синдрома до операции и через 1 год после нее, $n = 79$ (100%), $p = 0,001$

Проверяя корреляции присутствия критериев ASIA-синдрома с исследуемыми параметрами, мы установили статистически достоверную разницу между количеством пациенток с ASIA-синдромом до операции и через 1 год после нее, что иллюстрирует рисунок 1.

Таким образом, какие-то факторы, связанные с перенесенным оперативным вмешательством на МЖ, приводили к учащению симптомов ASIA на протяжении года. Однако как следует из таблицы 4, в нашем исследовании возникновение проявлений этого синдрома не было связано исключительно с наличием силиконового протеза МЖ, учащение наблюдалось и после других операций на МЖ (между группами везде $p > 0,05$).

Кроме того, по наличию либо отсутствию критериев ASIA-синдрома нами не было обнаружено статистически достоверной разницы между пациентками с реконструктивной маммопластикой и пациентками, получавшими ее по эстетическим показаниям; между курящими и некурящими; между имеющими пирсинг и/или татуировки и не имеющими их; между имевшими послеоперационные осложнения и не имевшими таковых (табл. 5).

Изучая возможную связь ASIA-синдрома с титрами аутоантител к рецептору ТТГ, мы не нашли статистически достоверного превышения уровня этих аутоантител у пациенток, положительных по критериям ASIA, по сравнению с отрицательными по этим критериям (табл. 6).

При этом мы установили статистически достоверные корреляции между уровнями аутоантител к другим аутоантигенам, а именно: тиреоглобулину, модифицированному цитруллинированному виментину и кардиолипину IgM — и положительностью по критериям ASIA-синдрома. На годовом контроле женщины с признаками ASIA имели более высокие концентрации указанных аутоантител (табл. 7). Однако сывороточное содержание данных аутоантител как у лиц положительных по критериям ASIA, так и у ASIA-отрицательных, пребывало в пределах нормы во всех точках наблюдения, не достигая диагностически значимого уровня.

Кроме того, мы выявили достоверные корреляции между уровнем ТС, титрами аутоантител к β_2 -гликопротеиду, кардиолипину IgM и наличием ASIA-синдрома у исследуемых женщин (табл. 8, 9).

Уровень ТС у пациенток с ASIA-синдромом был ниже во всех точках исследования. При этом в начале исследования у таких пациенток титры аутоантител к β_2 -гликопротеиду были выше, но через 1 год после операции опустились ниже, чем

у пациенток без него. Титры аутоантител к кардиолипину IgM у пациенток с ASIA-синдромом были выше во всех точках исследования.

Таблица 9 отображает временные зависимости этих показателей. У пациенток с положительными критериями ASIA-синдрома титры аутоантител к кардиолипину классов IgG и IgM, а также аутоантител к β_2 -гликопротеиду выросли в динамике выше, чем у пациенток, таких критериев не имевших.

Таблица 5

Статистические корреляции между исследуемыми параметрами и наличием ASIA-синдрома до операции и через 12 месяцев после операции

| Точка контроля | Показания и анамнестические особенности | n (%) | Всего (%) | p |
|----------------|---|-----------|-----------|-------|
| До опер. | Онкопоказания | 2 (28,6) | 7 (100) | 0,634 |
| | Эстетические показания | 5 (71,4) | | |
| 12 мес. | Онкопоказания | 9 (47,4) | 19 (100) | 0,272 |
| | Эстетические показания | 10 (52,6) | | |
| До опер. | Курящие | 3 (42,9) | 7 (100) | 0,447 |
| | Некурящие | 4 (57,1) | | |
| 12 мес. | Курящие | 4 (21,1) | 19 (100) | 0,547 |
| | Некурящие | 15 (78,9) | | |
| До опер. | Пирсинг | 7 (100,0) | 7 (100) | 0,574 |
| 12 мес. | Пирсинг | 17 (89,5) | 19 (100) | 0,089 |
| | Нет | 2 (10,5) | | |
| До опер. | Татуировка | 4 (57,1) | 7 (100) | 0,355 |
| | Нет | 3 (42,9) | | |
| 12 мес. | Татуировка | 6 (31,6) | 19 (100) | 0,346 |
| | Нет | 13 (68,4) | | |
| До опер. | Осложнения | 1 (14,3) | 7 (100) | 0,140 |
| | Нет | 6 (85,7) | | |
| 12 мес. | Осложнения | 1 (5,3) | 19 (100) | 0,734 |
| | Нет | 18 (94,7) | | |

Примечание: опер. — операции; мес. — месяцы; n — пациенты с ASIA.

Таблица 4

Соотношение пациенток с признаками ASIA-синдрома и без них при наличии силиконовых имплантатов молочных желез, до операции и через 1 год после операции

| Точка контроля | Имплантаты | ASIA да, n (%) | ASIA нет, n (%) | n всего (%) | p |
|----------------|------------|----------------|-----------------|-------------|-------|
| До опер. | Да | 2 (2,5) | 15 (19) | 79 (100) | 0,609 |
| | Нет | 5 (6,3) | 57 (72,2) | | |
| 12 мес. | Да | 16 (20,3) | 48 (60,7) | 79 (100) | 0,733 |
| | Нет | 3 (3,8) | 12 (15,2) | | |

Примечание: опер. — операции; мес. — месяц.

Таблица 6

Медиана уровней TSHR-Ab у пациенток с синдромом ASIA и без него (n = 79)

| Точка контроля | ASIA | med (TSHR-Ab) | p |
|----------------|------|---------------|-------|
| До опер. | Да | 0,3 [0,3;0,4] | 0,666 |
| | Нет | 0,4 [0,3;0,4] | |
| 12 мес. | Да | 2,4 [2,1;2,8] | 0,610 |
| | Нет | 2,4 [0,5;3,0] | |

Примечание: мес. — месяцы, другие аббревиатуры — как в тексте.



Таблица 7

Медиана уровней некоторых аутоантител у пациенток с синдромом ASIA и без него (n = 79)

| Точка контроля | Параметр | ASIA | med | p |
|----------------|----------|------------|-------------------------|--------------|
| До опер. | TG-Ab | Да | 13,7 [9,8;16,1] | 0,928 |
| | | Нет | 9,6 [6,9;22,7] | |
| 12 мес. | | Да | 22,8 [13,6;80,6] | 0,016 |
| | | Нет | 10,8 [7,2;20,8] | |
| До опер. | MCV-Ab | Да | 1,7 [1,6;3,4] | 0,384 |
| | | Нет | 1,8 [1,2;2,7] | |
| 12 мес. | | Да | 9,9 [6,8;14,0] | 0,015 |
| | | Нет | 6,2 [2,1;10,5] | |
| До опер. | ACLA IgM | Да | 3,7 [1,1;8,6] | 0,141 |
| | | Нет | 1,4 [1,0;2,1] | |
| 12 мес. | | Да | 4,9 [1,9;8,0] | 0,049 |
| | | Нет | 2,7 [1,3;4,3] | |

Примечание: мес. — месяцы, другие аббревиатуры — как в тексте. Жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения.

Таблица 8

Статистический анализ связи ASIA и уровней аутоантител и тестостерона пациенток (n = 79)

| Параметр | Коэффициент | p |
|----------------------|----------------------------|--------|
| TC | ASIANет | 0,01 |
| Anti- β_2 -GP1 | ASIANет | <0,001 |
| Anti- β_2 -GP1 | Динамика времени + ASIANет | <0,001 |
| ACLA IgM | ASIANет | <0,001 |
| ACLA IgM | Динамика времени + ASIANет | <0,001 |

Примечание: сокращения как в тексте.

Таблица 9

Статистически достоверные временные корреляции между синдромом ASIA и уровнями аутоантител и гормонов у пациенток (n = 79)

| Параметр | Точки контроля | | ASIA | | p |
|----------------------|----------------|----------|------|-----|--------|
| | До опер. | 12 мес. | Да | Да | |
| ACLA IgG | До опер. | 12 мес. | Да | Да | 0,01 |
| Anti- β_2 -GP1 | До опер. | 12 мес. | Да | Да | <0,001 |
| Anti- β_2 -GP1 | До опер. | До опер. | Да | Нет | <0,001 |
| ACLA IgM | До опер. | 12 мес. | Да | Да | 0,002 |
| ACLA IgM | До опер. | До опер. | Да | Нет | <0,001 |
| ACLA IgM | До опер. | 12 мес. | Нет | Нет | 0,002 |
| TC | До опер. | 12 мес. | Да | Да | 0,009 |
| TC | До опер. | До опер. | Да | Нет | 0,014 |
| TC | До опер. | 12 мес. | Нет | Нет | 0,014 |

Примечание: сокращения как в тексте.

В то же время уровень ТС, имея тенденцию к снижению в динамике в обеих группах, был выше у пациенток без данного синдрома в начале исследования и опустился ниже у пациенток с данным синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В послеоперационный период после операций на МЖ частота симптомов ASIA увеличивалась. Но это происходило как при применении силикона, так и при других операциях. Вероятно, помимо эффектов силикона и иные факторы послеоперационного периода могли способствовать гиперактивации иммунной системы пациенток. В патогенезе большей части аутоиммунных заболеваний аутоантитела в патологических титрах появляются задолго до дебюта клиники заболеваний и служат их предикторами [62]. По нашим данным, те пациентки, которые независимо от наличия силиконового имплантата соответствовали критериям ASIA-синдрома через год после операции, имели в среднем более высокие титры аутоантител к кардиолипину классов IgG и IgM, а также аутоантител β_2 -гликопротеиду — то есть аутоантител, типичных для такого распространенного аутоиммунного нарушения, как антифосфолипидный синдром, а также наблюдающихся при синдроме хронической усталости [34, 53]. Известно, что клиника обоих этих нарушений перекрывается с симптомами ASIA [63, 64].

Симптоматика ASIA коррелировала в нашей выборке пациенток с нарастанием уровней данных аутоантител, но характерно, что их титры за год не достигали верхней границы нормальных интервалов, то есть в пределах сроков наблюдения пациентки оставались в рамках донозологической адаптации, хотя и начинали предъявлять первые субъективные жалобы, что отразилось в наличии позитивности по критериям ASIA. Подчеркнем, что при более высоком уровне ТС симптомы ASIA встречались реже, что мы связываем с давно известным иммуносупрессорным действием андрогенов и активацией ими функций Т-регуляторов, препятствующих гиперактивности аутореактивных процессов [65].

В последнее время о синдроме ASIA говорят как о донозологическом состоянии, а не болезни [63], что согласуется с полученными в данном исследовании результатами.

Такой подход отсылает к разработкам Р.М. Баевского о состояниях перенапряженной адаптации организма человека, предшествующих заболеванию [56–58, 66]. Р.М. Баевский как пионер аэрокосмической физиологии подтвердил свою концепцию, в основном на материале гиперстимуляции и перенапряжения сердечно-сосудистой системы и нейроэндокринной регуляции кровообращения в условиях крайне выраженных стрессов космического полета и тренировок космонавтов [66]. Но состояние иммунной системы при ее гиперстимуляции адьювантами, инородными телами, медиаторами хронического или рецидивирующего воспаления, а также в условиях сдерживания инфекции также может быть перенапряженным, становясь преднозологическим и преморбидным, подобно тому,

как это было показано Р.М. Баевским для состояния сердечно-сосудистой системы при форсированной стрессорной адаптации. Последний пересмотр критериев ASIA включает в него признаки нарушения вегетативной нервной регуляции, аутоантитела к рецепторам медиаторов автономной нервной системы и нейропатию тонких нервных волокон [67], что, несомненно, будет способствовать сближению концепции ASIA И. Шенфельда и учения Р.М. Баевского о состояниях на грани нормы и патологии.

УВЕДОМЛЕНИЕ / ACKNOWLEDGEMENT

Авторы не имеют конфликта интересов. Вклад авторов: ВГЗ — операции, клинические и лабораторные исследования, анкетирование, написание статьи. АНГ — статистическая обработка данных, написание статьи. АЯК, ЕМЦ — анкетирование, клиническое обследование. ЛПЧ — идея, дизайн, руководство, заключительная редакция статьи. ПКЯ — руководство, заключительная редакция статьи.

Authors have no conflict of interest to declare. Contribution of the authors: VGZ — surgical operations, clinical and laboratory studies, questionnaires, writing an article. ANG — statistical data processing, article writing. AYK, EMT — questioning, clinical examination. LPC — idea, design, academic supervision (pathophysiological part), final editing of the article. PKY — academic supervision (surgical part), final editing of the article.

ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, контракт 14.W03.31.0009.

The work was supported by the grant of the Government of Russian Federation for state support of scientific research carried out under the supervision of leading scientists, contract 14.W03.31.0009.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson J.M., Rodriguez A., Chang D.T. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol.* 2008; 20(2): 86–100. DOI:10.1016/j.smim.2007.11.004.
- Sanchez-Guerrero J., Colditz G.A., Karlson E.W., Hunter D.J., Speizer F.E., Liang M.H. Silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases and symptoms. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1666–70.
- 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; 30: 2092–4.
- Cunningham B., McCue J. Safety and effectiveness of Mentor's MemoryGel implants at 6 years. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 33: 440–4.
- Prantl L., Poppl N., Horvat N., Heine N., Eisenmann-Klein M. 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: 510–8.
- Wolfram D., Oberreiter B., Mayerl C., Soelder E., Ulmer H., Pizakatz H. Altered systemic serologic parameters in patients with silicone mammary implants. *Immunol Lett.* 2008; 118: 96–100.
- Hede'n P., Bronz G., Elberg J.J., Deraemaecker R., Murphy D.K., Slicton A. Long-term safety and effectiveness of style 410 highly cohesive silicone breast implants. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 33: 430–6. Discussion 437–8.
- Cohen Tervaert J.W., Kappel R.M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2013; 56: 293–8.
- Vasilakis V., Yamin F., Reish R.G. Surgeons' Dilemma: Treatment of Implant-Associated Infection in the Cosmetic Breast Augmentation Patient *Aesth Plast Surg*, online, April 2019, <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01369-7>.
- Coombs D.M., Grover R., Prassinis A., Gurunluoglu G. Breast augmentation surgery: Clinical considerations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2019; 86(2): 111–122; 20(2): 86–100. DOI: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
- Интернет-ресурс, <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/12/ISAPS-Global-Survey-2018-Press-Release-English.pdf>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России. 2017.
- Panchal H., & Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2017; 140: 7S–13S.
- Freitas-Júnior R., Gagliato D.M., Moura Filho J.W.C. et al. Trends in breast cancer surgery at Brazil's public health system. *Journal of Surgical Oncology.* 2017; 115(5): 544–9.
- Weber W.P., Soysal S.D., Fulco I. et al. Standardization of oncoplastic breast conserving surgery. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2017; 43(7): 1236–43.
- Kessler D.A. The basis of the FDA's decision on breast implants. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1713–5.
- Интернет-ресурс. Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma>. (дата доступа: 07/24/2019).
- Quesada A.E., Medeiros L.J., Clemens M.W. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Mod. Pathol.* 2019; 32(2): 166–88. DOI: 10.1038/s41379-018-0134-3.
- Young V.L., Nemecek J.R., Nemecek D.A. The efficacy of breast augmentation: breast size increase, patient satisfaction, and psychological effects. *Plast Reconstr Surg.* 1994; 94: 958–69.
- Cunningham B.L., Lokeh A., Gutowski K.A. Saline-filled breast implant safety and efficacy: a multicenter retrospective review. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105: 2143–9. discussion 2150–1.
- 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; 275: 616–21.



22. Brinton L.A. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120(7 Suppl 1): 94S–102S.
23. Coroneos C.J., Selber J.C., Offodile A.C. et al. US FDA Breast Implant Postapproval Studies. Long-term Outcomes in 99,993 Patients *Annals of Surgery.* 2019; 269(1): 30–6.
24. Sergott T.J., Limoli J.P., Baldwin C.M.Jr., Laub D.R. Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: a review of the literature, case studies, and speculation for the future. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1986; 78: 104–14.
25. Shoaib B.O., Patten B.M. Human adjuvant disease: presentation as a multiple sclerosis-like syndrome. *South Med. J.* 1996; 89(2): 179–88.
26. 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; 43(2): 79–87.
27. Halpert G., Amital H., Shoenfeld Y. [Silicone breast implants — historical medical error]. *Harefuah.* 2020; 159(9): 697–702 (in Hebrew).
28. Brunner C.A., Feller A., Gröner R. et al. Increase of Immunologically Relevant Parameters in Correlation with Baker Classification in Breast Implant Recipients. *Annals of Plastic Surgery/* 1996; 36(5): 512–21.
29. Moyer H.R., Ghazi B.H., Losken A. The effect of silicone gel bleed on capsular contracture: a generational study. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 130(4): 793–800. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318262f174.
30. 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; 73(3): 606–11.
31. de Boer M., Colaris M., van der Hulst RRWJ, Cohen Tervaert J.W. Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints? *Immunol Res.* 2017; 65(1): 25–36.
32. 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; 26(1): 73–7.
33. 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: 151–4.
34. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под. ред. Шенфельда И., Мерони П.Л., Чурилова Л.П. СПб.: ЭЛБИ-Медкнига; 2017.
35. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011; 36: 4–8.
36. Coombs D.M., Grover R., Prassinis A., Gurunluoglu R. Breast augmentation surgery: Clinical considerations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2019; 86(2): 111–22.
37. 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; 275: 616–21.
38. Brinton LA. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120(7 Suppl 1): 94S–102S.
39. Naim J., Lanzafame R.J., van Oss C.J. The adjuvant effect of silicone-gel on antibody formation in rats. *Immunol. Invest.* 1993; 22(2): 151–61.
40. Chisholm C., Nguyen B., Soucie K. et al. In vivo analysis of the potency of silicone oil microdroplets as immunological adjuvants in protein formulations. *J. Pharm. Sci.*, 2015; 104(11): 3681–90.
41. Palmieri B., Saleh F., Benuzzi G. et al. Polydimethylsiloxane: An effective immune adjuvant and slow-release cytokine medium for local cancer treatment. *Journal of Carcinogenesis.* 2008; 7: 5. DOI: 10.1186/1477-3163-7-5.
42. Naim J.O., Satoh M., Buehner N.A. et al. Induction of Hypergammaglobulinemia and Macrophage Activation by Silicone Gels and Oils in Female A.SW Mice. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 2000; 7(3): 366–70.
43. Wolfram D., Rainer C., Niederegger H. et al. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J. Autoimmun.* 2004; 23(1): 81–91.
44. Wolfram D., Rabensteiner E., Grundtman C. et al. T regulatory cells and Th17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129(2): 327e–37e.
45. Chisholm C.F., Baker A.E., Soucie K.R. et al. Silicone oil microdroplets can induce antibody responses against recombinant murine growth hormone in mice. *Journal of pharmaceutical sciences.* 2016; 105(5): 1623–32.
46. Cohen Tervaert J.W. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) in patients after a polypropylene mesh implantation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32(4): 511–20. DOI: 10.1016/j.berh.2019.01.003.
47. Woźniak-Roszkowska E., Maślińska M., Gierej P., Noszczyk B. Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland. *Rheumatol Int.* 2020; 40(11): 1851–6. DOI: 10.1007/s00296-020-04605-5.
48. Wallace D.J., Basbug E., Schwartz E. et al. A Comparison of Systemic Lupus Erythematosus and Scleroderma Patients with and without Silicone Breast Implants. *J Clin Rheumatol.* 1996; 2(5): 257–61. DOI: 10.1097/00124743-199610000-00005.
49. Miseré RML., Colaris MJL., van der Hulst RRWJ. The Prevalence of Self-Reported Health Complaints and Health-Related Quality of Life in Women With Breast Implants. *Aesthet Surg J.* 2020; sjaa207. DOI: 10.1093/asj/sjaa207.
50. Cordel E., Reix N., Mathelin C. Le syndrome ASIA associé aux implants mammaires: lien de causalité ou association fortuite? *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020; 48(10): 754–62. DOI: 10.1016/j.gofs.2020.06.004.
51. Раденска-Лоповок С.Г., Волкова П. Аутоиммунный/воспалительный синдром, ассоциированный с адьювантами. Архив патологии. 2018; 80 (5): 56–62. <https://doi.org/10.17116/patol20188005156>.
52. Гореликова А.Ю., Гайдукова И.З. Неуточненное системное заболевание соединительной ткани, ассоциированное с применением адьювантов (ASIA-синдром) в практике врача-ревматолога. Клиническое наблюдение. Сборник материалов III Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной».

- Всероссийская конференция молодых терапевтов. 28–29 мая 2019 г. М.; 2019: 91–2.
53. Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Аутоиммунный/ аутовоспалительный синдром, вызванный адъювантами как предболезнь. Вестник Рос. Акад. мед наук. 2021; 72: (в печати).
 54. Watah A., Quaresma M., Bragazzi N.L., Cervera R., Tervaert JWC., Amital H., Shoenfeld Y. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(2): 483–93. DOI: 10.1007/s10067-017-3748-9.
 55. Mosca M., Tani C., Talarico R., Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): Simplified systemic autoimmune diseases, *Autoimmun. Rev.* 2011; 10: 256–8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.013>.
 56. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Введение в донозологическую диагностику. М.: Слово; 2008.
 57. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина; 1979.
 58. Баевский Р., Усс О., Черникова А. Способ оценки адаптационного риска в донозологической диагностике. Патент RU2586041C2, 2014.
 59. Rizopoulos D. GLMMadaptive: Generalized Linear Mixed Models using Adaptive Gaussian Quadrature. GLMMadaptive, 2019. Интернет-ресурс. <https://drizopoulos.github.io/GLMMadaptive/reference/GLMMadaptive.html> (дата доступа: 29/04/2021)
 60. Интернет-ресурс. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2019. URL <https://www.R-project.org/> (дата доступа: 20.01.2020).
 61. Золотых В.Г., Гвоздецкий А.Н., Лапин С.В. и др. Влияние силиконовых имплантатов молочной железы на аутоиммунные процессы и их гормональную регуляцию: итоги годового наблюдения. Медицинский альянс. 2020; 8(3): 73–86.
 62. Notkins A. New Predictors of Disease. *Sci Am.* 2007; 296(3): 72–9. DOI:10.1038/scientificamerican0307-72.
 63. Shoenfeld Y., Ryabkova V.A., Scheibenbogen C. et al. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108384. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108384.
 64. Berg D., Berg L.H., Couvaras J., Harrison H. Chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia as a variation of antiphospholipid antibody syndrome: an explanatory model and approach to laboratory diagnosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999; 10(7): 435–8. DOI: 10.1097/00001721-199910000-00006.
 65. Manuel RSJ., Liang Y. Sexual dimorphism in immunometabolism and autoimmunity: Impact on personalized medicine. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(4): 102775. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102775.
 66. Баевский Р.М. Теоретические и прикладные аспекты оценки и прогнозирования функционального состояния организма при действии факторов длительного космического полета. Актовая речь октября 2005 г. в ИМБП РАН, М.: 2005. Интернет-ресурс, URL: http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/UchSov/Docl/2005/Baevski_speech.html.
 67. Borba V., Malkova A., Basantsova N. et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules.* 2020; 10(10): 1436. DOI: 10.3390/biom10101436.

REFERENCES

1. Anderson J.M., Rodriguez A., Chang D.T. 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.A., Karlson E.W., Hunter D.J., Speizer F.E., Liang M.H. Silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases and symptoms. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1666–70.
3. 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; 30: 2092–4.
4. Cunningham B., McCue J. Safety and effectiveness of Mentor's MemoryGel implants at 6 years. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 33: 440–4.
5. Prantl L., Poppl N., Horvat N., Heine N., Eisenmann-Klein M. 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: 510–8.
6. Wolfram D., Oberreiter B., Mayerl C., Soelder E., Ulmer H., Piza-Katzer H. Altered systemic serologic parameters in patients with silicone mammary implants. *Immunol Lett.* 2008; 118: 96–100.
7. Hede'n P., Bronz G., Elberg J.J., Deraemaeker R., Murphy D.K., Slicton A. Long-term safety and effectiveness of style 410 highly cohesive silicone breast implants. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 33: 430–6. Discussion 437–8.
8. Cohen Tervaert J.W., Kappel R.M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2013; 56: 293–8.
9. Vasilakis V., Yamin F., Reish R.G. Surgeons' Dilemma: Treatment of Implant-Associated Infection in the Cosmetic Breast Augmentation Patient *Aesth Plast Surg.* online, April 2019, <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01369-7>.
10. Coombs D.M., Grover R., Prassinis A., Gurunluoglu G. Breast augmentation surgery: Clinical considerations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2019; 86(2): 111–122; 20(2): 86–100. DOI: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
11. Internet-resurs, <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/12/ISAPS-Global-Survey-2018-Press-Release-English.pdf>. (in Russian)
12. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novo-obrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevayemost' i smertnost'). [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. М.: MNIОI im. P.A. Gertsena, filial FGBU NMIRTS Minzdrava Rossii. 2017. (in Russian)
13. Panchal H., & Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2017; 140: 7S–13S.



14. Freitas-Júnior R., Gagliato D. M., Moura Filho J. W. C. et al. Trends in breast cancer surgery at Brazil's public health system. *Journal of Surgical Oncology*, 2017; 115(5): 544–9.
15. Weber W.P., Soysal S.D., Fulco I. et al. Standardization of oncoplastic breast conserving surgery. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017; 43(7): 1236–43.
16. Kessler D.A. The basis of the FDA's decision on breast implants. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1713–5.
17. Internet-resurs. Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma>. (дата доступа: 07/24/2019). (in Russian)
18. Quesada A.E., Medeiros L.J., Clemens M.W. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Mod. Pathol*. 2019; 32(2): 166–88. DOI: 10.1038/s41379-018-0134-3.
19. Young V.L., Nemecek J.R., Nemecek D.A. The efficacy of breast augmentation: breast size increase, patient satisfaction, and psychological effects. *Plast Reconstr Surg*, 1994; 94: 958–69.
20. Cunningham B.L., Lokhe A., Gutowski K.A. Saline-filled breast implant safety and efficacy: a multicenter retrospective review. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 105: 2143–9. discussion 2150–1.
21. 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; 275: 616–21.
22. Brinton L.A. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120(7 Suppl 1): 94S–102S.
23. Coroneos C.J., Selber J.C., Offodile A.C. et al. US FDA Breast Implant Postapproval Studies. Long-term Outcomes in 99,993 Patients *Annals of Surgery*. 2019; 269(1): 30–6.
24. Sergott T.J., Limoli J.P., Baldwin C.M.Jr., Laub D.R. Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: a review of the literature, case studies, and speculation for the future. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1986; 78: 104–14.
25. Shoaib B.O., Patten B.M. Human adjuvant disease: presentation as a multiple sclerosis-like syndrome. *South Med. J.* 1996; 89(2): 179–88.
26. 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; 43(2): 79–87.
27. Halpert G., Amital H., Shoenfeld Y. [Silicone breast implants — historical medical error]. *Harefuah*. 2020; 159(9): 697–702 (in Hebrew).
28. Brunner C.A., Feller A., Gröner R. et al. Increase of Immunologically Revalent Parametrs in Correlation with Baker Classification in Breast Implant Recipients. *Annals of Plastic Surgery/* 1996; 36(5): 512–21.
29. Moyer H.R., Ghazi B.H., Losken A. The effect of silicone gel bleed on capsular contracture: a generational study. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 130(4): 793–800. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318262f174.
30. 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; 73(3): 606–11.
31. de Boer M., Colaris M., van der Hulst RRWJ, Cohen Tervaert J.W. Is explanation of silicone breast implants useful in patients with complaints? *Immunol Res*. 2017; 65(1): 25–36.
32. 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; 26(1): 73–7.
33. 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: 151–4.
34. Rukovodstvo po autoimunnym zabolevaniyam dlya vrachey obshchey praktiki. [A guide to autoimmune diseases for general practitioners]. Pod. red. Shenfel'da I., Meroni P.L., Churilova L.P. St. Petersburg: ELBI-Medkniga Publ.; 2017. (in Russian)
35. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011; 36: 4–8.
36. Coombs D.M., Grover R., Prassinis A., Gurnluoglu R. Breast augmentation surgery: Clinical considerations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2019; 86(2): 111–22.
37. 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; 275: 616–21.
38. Brinton LA. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. *Plast Reconstr Surg*, 2007; 120(7 Suppl 1): 94S–102S.
39. Naim J., Lanzafame R.J., van Oss C.J. The adjuvant effect of silicone-gel on antibody formation in rats. *Immunol. Invest*, 1993; 22(2): 151–61.
40. Chisholm C., Nguyen B., Soucie K. et al. In vivo analysis of the potency of silicone oil microdroplets as immunological adjuvants in protein formulations. *J. Pharm. Sci.*, 2015; 104(11): 3681–90.
41. Palmieri B., Saleh F., Benuzzi G. et al. Polydimethylsiloxane: An effective immune adjuvant and slow-release cytokine medium for local cancer treatment. *Journal of Carcinogenesis*. 2008; 7: 5. DOI: 10.1186/1477-3163-7-5.
42. Naim J.O., Satoh M., Buehner N.A. et al. Induction of Hypergammaglobulinemia and Macrophage Activation by Silicone Gels and Oils in Female A.SW Mice. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2000; 7(3): 366–70.
43. Wolfram D., Rainer C., Niederegger H. et al. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J. Autoimmun*. 2004; 23(1): 81–91.
44. Wolfram D., Rabensteiner E., Grundtman C. et al. T regulatory cells and Th17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast. Reconstr. Surg*. 2012; 129(2): 327e–37e.
45. Chisholm C.F., Baker A.E., Soucie K.R. et al. Silicone oil microdroplets can induce antibody responses against recombinant murine growth hormone in mice. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016; 105(5): 1623–32.
46. Cohen Tervaert J.W. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) in patients after a polypropylene mesh implantation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32(4): 511–20. DOI: 10.1016/j.berh.2019.01.003.

47. Woźniak-Roszkowska E., Maślińska M., Gierej P., Noszczyk B. Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland. *Rheumatol Int.* 2020; 40(11): 1851–6. DOI: 10.1007/s00296-020-04605-5.
48. Wallace D.J., Basbug E., Schwartz E. et al. A Comparison of Systemic Lupus Erythematosus and Scleroderma Patients with and without Silicone Breast Implants. *J Clin Rheumatol.* 1996; 2(5): 257–61. DOI: 10.1097/00124743-199610000-00005.
49. Miseré RML., Colaris MJL., van der Hulst RRWJ. The Prevalence of Self-Reported Health Complaints and Health-Related Quality of Life in Women With Breast Implants. *Aesthet Surg J.* 2020; sjaa207. DOI: 10.1093/asj/sjaa207.
50. Cordel E., Reix N., Mathelin C. Le syndrome ASIA associé aux implants mammaires: lien de causalité ou association fortuite? *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020; 48(10): 754–62. DOI: 10.1016/j.gofs.2020.06.004.
51. Radenska-Lopovok S.G., Volkova P. Autoimmunny/vospalitel'nyy sindrom, assotsirovanny s ad'yuvantami. [Autoimmune / inflammatory syndrome associated with adjuvants]. *Arkhiv patologii.* 2018; 80(5): 56–62. <https://doi.org/10.17116/patol20188005156>. (in Russian)
52. Gorelikova A.Yu., Gaydukova I.Z. Neutochnennoye sistemnoye zabolvaniye soyedinitel'noy tkani, assotsirovannoye s primeneniyyem ad'yuvantov (ASIA-sindrom) v praktike vracha-revmatologa. [Unspecified systemic connective tissue disease associated with the use of adjuvants (ASIA syndrome) in the practice of a rheumatologist]. *Klinicheskoye nablyudeniye. Sbornik materialov III Terapevticheskogo foruma «Mul'tidisciplinarnyy bol'noy».* Vserossiyskaya konferentsiya molodykh terapevtov. 28–29 maya 2019 g. Moscow; 2019: 91–2. (in Russian)
53. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shenfel'd I. Autoimmunny/avtopalitel'nyy sindrom, vyzvanny ad'yuvantami kak prebolezni'. [Autoimmune / autoinflammatory syndrome caused by adjuvants as a pre-disease]. *Vestnik Ros. Akad. med nauk Publ.* 2021; 72: (v pechati). (in Russian)
54. Watad A., Qureshi M., Bragazzi N.L., Cervera R., Tervaert JWC., Amital H., Shoenfeld Y. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(2): 483–93. DOI: 10.1007/s10067-017-3748-9.
55. Mosca M., Tani C., Talarico R., Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): Simplified systemic autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10: 256–8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.013>
56. Bayevskiy R.M., Berseneva A.P. Vvedeniye v donozologicheskuyu diagnostiku. [Introduction to prenosological diagnostics]. Moscow: Slovo Publ.; 2008. (in Russian)
57. Bayevskiy R.M. Prognozirovaniye sostoyaniy na grani normy i patologii. [Prediction of conditions on the verge of norm and pathology]. Moscow: Meditsina Publ.; 1979. (in Russian)
58. Bayevskiy R., Uss O., Chernikova A., Sposob otsenki adaptatsionnogo riska v donozologicheskoy diagnostike. [Method for assessing adaptation risk in prenosological diagnostics]. Patent RU2586041C2, 2014. (in Russian)
59. Rizopoulos D. GLMMadaptive: Generalized Linear Mixed Models using Adaptive Gaussian Quadrature. GLMMadaptive, 2019. Internet resurs. <https://drizopoulos.github.io/GLMMadaptive/reference/GLMMadaptive.html> (data dostupa: 29/04/2021)
60. Internet-resurs. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2019. URL <https://www.R-project.org/> (data dostupa: 20.01.2020). (in Russian)
61. Zolotykh V.G., Gvozdetskiy A.N., Lapin S.V. i dr. Vliyaniye silikonovykh implantatov molochnoy zhelezy na autoimmunnyye protsessy i ikh gormonal'nyuyu regulyatsiyu: itogi godovogo nablyudeniya. [Influence of silicone breast implants on autoimmune processes and their hormonal regulation: results of annual observation]. *Meditsinskiy al'yans Publ.* 2020; 8(3): 73–86. (in Russian)
62. Notkins A. New Predictors of Disease. *Sci Am.* 2007; 296(3): 72–9. DOI:10.1038/scientificamerican0307-72.
63. Shoenfeld Y., Ryabkova V.A., Scheibenbogen C. et al. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108384. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108384.
64. Berg D., Berg L.H., Couvaras J., Harrison H. Chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia as a variation of antiphospholipid antibody syndrome: an explanatory model and approach to laboratory diagnosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999; 10(7): 435–8. DOI: 10.1097/00001721-199910000-00006.
65. Manuel RSJ., Liang Y. Sexual dimorphism in immunometabolism and autoimmunity: Impact on personalized medicine. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(4): 102775. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102775.
66. Bayevskiy R.M. Teoreticheskiye i prikladnyye aspekty otsenki i prognozirovaniya funktsional'nogo sostoyaniya organizma pri deystvii faktorov dlitel'nogo kosmicheskogo poleta. [Theoretical and applied aspects of assessing and predicting the functional state of the body under the influence of factors of long-term space flight]. *Aktovaya rech' oktyabrya 2005 g. v IMBP RAN, M.: 2005.* Internet-resurs, URL: http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/UchSov/Docl/2005/Baevski_speech.html (in Russian)
67. Borba V., Malkova A., Bantsova N. et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules.* 2020; 10(10): 1436. DOI: 10.3390/biom10101436.