

Слайд 1

Уважаемый Председатель и уважаемые члены аттестационной комиссии. Вашему вниманию предлагается ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему – ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНО-ЭНДОКРИННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ СИЛИКОНОВОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Слайд 2

Целью работы – улучшить исходы операций на МЖ с использованием силиконовых имплантатов путем уточнения роли иммуно-эндокринных реакций организма на силикон при динамическом наблюдении за оперированными пациентками. Для достижения данной цели были рассмотрены следующие задачи.

Слайд 3

Научная новизна исследования и личный вклад соискателя также подробно представлены на слайде.

Слайд 4

В рамках работы были проанализированы исходы 119 эстетических хирургических коррекций формы и объема МЖ, а также лечебных и реконструктивных вмешательств на МЖ у 106 пациенток в сроки до, через 3, 6 и 12 месяцев после операций. Исследование было одобрено Этическим комитетом СПбГУ (выписка из протокола 02-126 от 30.06.2017, дополнения одобрены 20.06.2018 и 17.11.2019), а также локальными Этическими комитетами тех учреждений, где пациентки проходили обследование и лечение. Включение в исследование было добровольным, анонимным, с оформлением информированного согласия на участие в исследовании и на хранение биологического материала в Лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ, согласно дизайну исследования.

Слайд 5

73 пациентки относились к группе молодого возраста от 18 до 44 лет. 15 пациенток – к группе среднего возраста от 45 до 59 лет. И 18 пациенток – пожилого и старческого возраста от 60 до 69 лет. При этом 23 из 106 пациенток (21,7%) получали химиотерапию, 10 из 106 (9,4%) получали лучевую терапию, а 16 из 106 (15,1%) – гормонотерапию. Ввиду сведений о том, что пациентки эстетической маммопластики чаще, чем женщины соответствующих общих популяций подвержены привычке курения, и принимая во внимание сведения о связи курения и аутоиммунитета, в частности – к щитовидной железе, при сборе анамнеза учитывался факт курения. Из 106 пациенток 35 были курящими (33%).

Слайд 6

В послеоперационном периоде на 119 операций встретились 7 осложнений (5,9%), потребовавших повторных операций. Еще 9 осложнений были купированы консервативной терапией (7,6%). А именно: несостоятельность швов/рубцов с последующей хирургической коррекцией произошла у 4 пациенток (3,4%). У 1 пациентки (0,8%) случилась несостоятельность вертикальных швов с обеих сторон. Еще у 1 пациентки (0,8%) – с одной стороны. В обоих случаях это потребовало обработки раны с наложением вторичного шва. У 1 пациентки (0,8%), курильщицы, с имплантатами довольно большого объема разошлись края раны до снятия швов. Была выполнена санация периимплантатной полости с наложением вторичного шва. Еще у 1 пациентки (0,8%) произошло расхождение края раны в проекции зоны ЛТ (лучевой терапии) после замены эспандера на имплантат. Это потребовало укрепления мягких тканей грудной клетки сеткой и БГМ. У 1 пациентки (0,8%), заядлой курильщицы, после подтяжки молочных желез на имплантатах с коррекцией тубулярности, развился жировой некроз нижних квадрантов железы с частичным сквозным некрозом кожи.

Слайд 7

К методам обследования пациенток в данном исследовании причисляются:

1. Лабораторная диагностика включала стандартную предоперационную подготовку: клинический и биохимический анализы крови, мочи, коагулограмму, определение группы крови и резус-фактора, реакции Вассермана, тесты на гепатиты В и С, ВИЧ.
2. Инструментальная диагностика включала УЗИ молочных желез и регионарных лимфатических узлов или маммографию.
3. Морфологические методы применялись в случае первичной реконструкции и/или радикального лечения в группе онкологических пациенток для гистологической верификации опухоли.

Слайд 8

По разным причинам на контроль в 12 месяцев удалось привлечь 79 пациенток из 106. Данное исследование – когортное, проспективное, наблюдательное, аналитическое, при этом оно опиралось на реальную практику. Поэтому в исследование включались, в том числе, пациентки, которые уже имели имплантаты. Все пациентки были индивидуально обследованы четырежды: 1 раз до операции и 3 раза после – в 3, 6 и 12 месяцев. Поэтому каждая из них служила «контролем» собственных параметров во всех точках исследования. Это позволило корректно составить модель динамики титров антител и уровней гормонов, с которыми врачи могут столкнуться в практической деятельности, а не ограничиваться сравнением искусственно составленных групп, хотя последнее и было проведено. Длинная штрих-пунктирная линия – пациентки, имевшие имплантаты в обеих точках. Сплошная линия – пациентки, не имевшие имплантатов в начальной и получившие их в конечной точке исследования. Короткая штрих-пунктирная линия – пациентки, не имевшие имплантатов ни в одной из точек.

Слайд 9

Почти у половины пациенток в точке 0 (до операции) уровень пролактина был значительно повышен по сравнению с возрастной нормой. Причем это явление было характерно как для пациенток с имплантатами, так и без последних. В динамике после операции уровень пролактина у пациенток снижался до нормы и оставался таким в срок 12 месяцев после операции. Как видно из таблицы, уровень пролактина сразу перед операцией был выше нормы почти у половины пациенток, готовящихся к хирургическому вмешательству на МЖ вне зависимости от вида предстоящей операции (47,1-48,4%). При этом у пациенток без имплантатов медиана уровня пролактина была в среднем выше, чем у пациенток с имплантатами. Через 12 месяцев уровень пролактина остался высоким только у 6,2% пациенток и только в группе с силиконовой маммопластикой.

Слайд 10

Динамика уровня ТТГ почти повторяла динамику уровней пролактина сыворотки крови у пациенток во всех точках исследования. Уровень ТТГ до операции был выше нормы у половины пациенток как с имплантатами, так и без них. Причем у пациенток с имплантатами – выше, чем у пациенток без них. Через 12 месяцев, как и в случае с пролактином, уровень ТТГ был выше только у 6,2% пациенток с силиконовой маммопластикой. Что касается остальных гормонов, то их динамика в течение всего периода наблюдения находилась в пределах нормальных значений, за исключением уровня тестостерона, который достоверно снизился на протяжении исследования в обеих группах, и более – в группе без имплантатов, находясь в контрольных точках в пределах нормы

Слайд 11

Изменения концентраций каждого из гормонов в течение исследования представлены на рисунках. Точки – медианы величин, вертикальные линии – 95% доверительный интервал. График на рисунке 1 указывает на то, что уровни концентрации пролактина были значительно выше нормальных в начале наблюдения, но вернулись в пределы нормальных значений к 12 месяцам. При этом медианы значений были выше и опустились ниже у пациенток без имплантатов. Изменения статистически значимы: для динамики изменения пролактина $p < 0,05$. В то же время график рисунка 2 указывает на повышение уровней концентрации тиреотропного гормона перед операциями на МЖ как у пациенток с имплантатами, так и без них. При этом медиана у пациенток с имплантатами была выше в начале наблюдения, но вернулась в пределы нормальных значений к 12 месяцам примерно к одному уровню с пациентками без имплантатов. Изменения статистически значимы: для динамики ТТГ $p < 0,05$.

Слайд 12

Как видно из рисунка, медианные уровни аутоантител к рецептору ТТГ (TSHR-Ab) у большинства пациенток к 6 месяцам превысили норму, хотя статистически значимым это было только у пациенток с имплантатами. Далее у этих же пациенток продолжился рост титра этих аутоантител до более чем двукратного, существенно превышающего верхнюю границу нормы. А у пациенток, оперированных без использования силикона, – наоборот, уровень данных аутоантител вернулся к нормальным значениям. Этот график наглядно представляет данные, 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 имплантатов, – нормальный их уровень. Таким образом, не только медианные значения, характеризующие напряженность аутореактивности по отношению к рецептору ТТГ, превысили нормальный физиологический диапазон, но и количество серопозитивных по этим

аутоантителам лиц стало статистически значимо больше у пациенток после силиконовой маммопластики.

Слайд 13

Таким образом, тенденции колебаний титров АТ к разным аутоантигенам подтвердили как статистически значимое увеличение абсолютного числа серопозитивных пациенток, перенесших ПО с силиконовыми имплантатами, для аутоантител к рецептору ТТГ, так и превышение нормы по абсолютным концентрациям данных аутоантител более чем в 2 раза.

Слайд 14

Мы установили статистически достоверную разницу между количеством пациенток с ASIA-синдромом до операции и через 1 год после нее, что наглядно иллюстрирует рисунок.

Слайд 15

Однако, как следует из таблицы, в нашем исследовании наличие такого синдрома не было связано с наличием собственно силиконового протеза молочной железы, при p везде больше 0,05. Кроме того, по частоте проявлений ASIA-синдрома нами не было обнаружено статистически достоверной разницы между пациентками реконструктивной маммопластики и получавшими ее по эстетическим показаниям; между курящими и некурящими; имеющими пирсинг и/или татуировки и не имеющими их; имеющими осложнения и без таковых.

Слайд 16

Проверяя возможную связь ASIA-синдрома с патологическими титрами аутоантител к рецептору ТТГ, мы не установили статистически достоверных корреляций между данными показателями как до операции, так и через 1 год после нее.

Слайд 17

Как следует из таблицы, уровень тестостерона был ниже во всех точках исследования у пациенток с ASIA-синдромом. При этом в начале исследования у пациенток с синдромом ASIA титры аутоантител к β 2-гликопротеиду были выше, но через 1 год после операции опустились ниже, чем у пациенток без этого синдрома. Титры аутоантител к кардиолипину IgM во всех точках исследования были выше у пациенток с ASIA-синдромом.

Слайд 18

Выводы по исследованию:

Силиконовая маммопластика является одной из самых распространенных пластических операций, однако, обладая хорошим косметическим эффектом, в ряде случаев сопровождается адъювантным действием силикона, что проявляется у 78,1% подобных пациенток превышением более чем в 2 раза нормального уровня аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (TSHR-Ab) к году наблюдения. Временный подъем уровней пролактина и ТТГ перед имплантацией силикона не должны рассматриваться как проявление иммуно-эндокринных реакций на силикон, и являются, скорее всего, следствием психофизиологических стрессорных явлений. Использование силиконовых имплантатов у пациенток с АИТ и болезнью Базедова – Грейвса противопоказано, так как имплантаты проявляют адъювантный эффект в отношении аутоиммунитета к щитовидной железе. Критерии для оценки во время динамического наблюдения пациенток после силиконовой маммопластики должны включать не только эстетический результат операции и наличие хирургических осложнений, но и контроль уровней АТ к рецептору ТТГ и наличие признаков ASIA-синдрома, что послужит коррекции ведения таких пациенток.

Слайд 19

Практические рекомендации:

1. Всех пациенток, планируемых на операцию с использованием силиконовых имплантатов, необходимо обследовать на наличие в сыворотке крови АТ к рецептору ТТГ как маркеру АИТ и болезни Базедова – Грейвса, и при подтверждении у них одного из перечисленных диагнозов в выполнении подобной операции им следует отказать.
2. Всем пациенткам, перенесшим эндопротезирование МЖ, необходимо длительное динамическое наблюдение с обязательным контролем уровня АТ к рецептору ТТГ начиная с 6 месяцев после операции.
3. Наличие силиконового имплантата должно учитываться эндокринологами как фактор риска развития АИТ и болезни Базедова – Грейвса.

Слайд 20

Таким образом, Цель работы достигнута.

Спасибо за внимание!