На правах рукописи

Мисбахова Алина Рустемовна

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ЛИНЕЙНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

3.1.16. Пластическая хирургия (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва − 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Мурашкин Николай Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор **Мантурова Наталья Евгеньевна**

Оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры факультетской педиатрии
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России **Санталова Галина Владимировна**

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой пластической хирургии
факультета непрерывного медицинского образования
Медицинского института ФГАОУ ВО
«РУДН имени Патриса Лумумбы» **Ганьшин Игорь Борисович**

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____20___года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте http://www.nczd.ru/

Автореферат разослан «_____» _____2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Линейная склеродермия (ЛС) — это аутоиммунное, воспалительное заболевание кожи и подкожных тканей (Дворников А.С., 2014). Ежегодная первичная заболеваемость ЛС в детском возрасте составляет 3,4 случая на 1 000 000 детского населения, у лиц женского пола заболевание встречается в 2,6–6 раз чаще (Budzynska-Wlodarczyk J., 2020). ЛС характеризуется наличием одного или нескольких линейных очагов, при этом в процесс могут вовлекаться не только структуры кожи, но и подкожная клетчатка, мышцы и подлежащая костная ткань (Круглова Л.С., 2015). В патологический процесс могут быть вовлечены кости черепа, в том числе кости лицевого отдела. Деформация челюстей может привести к нарушению прикуса и атрофии корней зубов, а также задержке их появления и развития.

Гипотеза о генетическом происхождении очаговой склеродермии (ОС) как аутоиммунного заболевания подтверждается ассоциацией случаев болезни с семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний и наличием общих типов HLA с ревматоидным артритом (Leitenberger J.J., 2009). На аутоиммунный характер болезни также указывают наличие аутоантител и повышенные концентрации циркулирующих в крови хемокинов и цитокинов, связанных с Т-хелперами (Beltramelli M., 2010). Клинически для ОС характерны признаки заболевания, вызванного воспалительным фиброзом, а именно формированием лимфоцитарного и макрофагального инфильтрата с отложением коллагена и фибробластов, фиброз при этом индуцируется повышенной концентрацией трансформирующего фактора роста β и интерлейкина 4 (Asano Y., 2018).

Степень разработанности темы

На сегодняшний день линейная склеродермия является серьезной социальной проблемой, так как у большинства пациентов патологический процесс манифестирует в детском и юношеском возрасте, а наличие грубых косметических дефектов лица и тела, негативно влияет на гармоничность физического и психоэмоционального развития детей и адаптацию их в обществе с учетом возможной стигматизации (Cho S.B., 2010; Li S.C., 2018). За последние 5 лет по данной тематике в отечественной и международной литературе отсутствует достаточное количество статей, что делает данную тему актуальной.

Терапевтическая тактика ведения пациентов с линейной склеродермией зависит от множества факторов: активности патологического процесса, локализации, формы заболевания, возраста пациента. Консервативная терапия, как правило, включает в себя наружную терапию, фототерапию и системную терапию. Системная терапия, в свою очередь, показана при распространенных и тяжелых формах течения ОС. Наиболее часто используемый системный подход — это комбинация метотрексата и топических глюкокортикостероидов (George R., 2020). Однако топическая и системная терапия, направленные на подавление аутоиммунного воспаления, не позволяют достигать приемлемого эстетического результата, поскольку не восполняют утраченные ткани. Фототерапия обладает низкой

эффективностью при линейной склеродермии, что ограничивает ее применение в широкой клинической практике. Таким образом, применение консервативных методов лечения при очаговой склеродермии позволяет купировать воспаление и остановить распространение атрофии, но не позволяет восполнить дефицит тканей, в том числе подкожно-жировой клетчатки (Круглова Л.С., 2016; De Rie M.A., 2003).

Особое внимание уделяется поиску новых методов лечения линейной склеродермии, позволяющих устранить последствия заболевания, а именно грубые косметические дефекты тканей, особенно при локализации на лице и волосистой части головы, негативно влияющих на гармоничность физического и психоэмоционального развития ребенка.

На сегодняшний день перспективным методом терапии больных линейной склеродермии является аутотрансплантация жира ввиду эффективности метода для восстановления объема при различных патологиях с утратой объема тканей. Помимо восполнения объема, пересадка аутологичного жира, включающего адипоциты, жировые стволовые клетки, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов, может способствовать уменьшению воспаления, а также фиброза за счет ограничения синтеза белков внеклеточного матрикса и повышения активности коллагеназы, а также обеспечить структурную поддержку за счет пролиферации и дифференцировки стволовых клеток (Мантурова Н.Е., 2023,2024).

Однако работы по применению аутотрансплантации жира при линейной склеродермии носят единичный характер, преимущественно описание отдельных клинических случаев, без учета методологии проведения операции и оценки отдаленных результатов (Liao H.T., 2014).

В пластической и реконструктивной хирургии аутотрансплантация жировой ткани возможна для коррекции атрофических рубцовых деформаций, недостатке объема тканей, при инволютивных изменениях или последствиях тяжелых травм (Васильев В.С., 2024). Как показывают данные литературы и собственный опыт, одной процедуры липофилинга недостаточно, так как происходит реабсорбция жира с возможной потерей до 70% в сроки 6-12 месяцев в связи с чем необходимо применение нескольких этапов липофилинга с периодичностью в несколько месяцев (Jun J.H., 2011). Несмотря на использование различных методов диагностики, очень сложно предсказать перед проведением операции, какой объем жира приживается, у каждого конкретного пациента. Также проблемой при проведении аутотрансплантации жировой ткани является неравномерное распределение жира в местах его введения, миграция жира в межфасциальные слои, что может привести к ассиметричному результату (Gentile P.,2013; Fontdevila J., 2014). При проведении нескольких этапов и взятие жира из одного участка, может привести к образованию рубцовых деформаций, что очень актуально у детей с низким индексом массы тела.

Таким образом, аутологичная жировая ткань является идеальным материалом для детей с линейной склеродермией, так как не имеет противопоказаний в связи с отсутствием иммунных реакций (Mizuno H., 2010; Picciano M.S., 2013). Линейная склеродермия является актуальной проблемой, в то же время активно обсуждается вопрос целесообразности использования метода на фоне системной иммуносупрессивной терапии (метотрексат), то есть в период активного лечения заболевания. Помимо

этого, необходимо научное обоснование и разработка методики и алгоритма последующей реабилитации пациентов, что определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Научно обосновать и разработать методику аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с ее внутридермальным введением в лечении и медицинской реабилитации детей с линейной склеродермией.

Задачи исследования

1. Провести оценку клинической эффективности аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с ее внутридермальным введением у пациентов детского возраста с линейной склеродермией с учетом динамики индекса LoSSI.
2. Оценить влияние аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с внутридермальным ее введением на морфоструктуру кожи по данным ультразвукового сканирования и 3D-моделирования.
3. Определить степень восстановления микроциркуляции тканей после применения разработанного метода по данным лазерной допплеровской флоуметрии.
4. Изучить отдаленные результаты применения аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с внутридермальным ее введением у пациентов с линейной склеродермией с учетом показателей качества жизни.
5. Разработать математическую модель множественной регрессии для прогнозирования тяжести течения и эффективности терапии линейной склеродермии с учетом клинико-функционального кластера биомаркеров-предикторов, включающих анамнестические данные, параметры активности, маркеры системного воспалительного процесса.

Научная новизна

Впервые научно обоснован и разработан комплексный метод аутотрансплантации жировой ткани с внутридермальным ее введением у пациентов детского возраста с линейной склеродермией после завершения системной иммуносупрессивной терапии.

Впервые разработан методологический подход для проведения аутотрансплантации жировой ткани (собственно жировая ткань для восполнения дефицита объема + фракция эмульгированного жирового аутотрансплантата – внутридермальное введение для улучшения трофики и микроциркуляции) у пациентов с линейной склеродермией по данным анализа математической модели расчета объема вводимой жировой ткани в зависимости от длины, ширины и глубины очага склеродермии.

Впервые выявлены механизмы действия разработанного комбинированного метода при линейной склеродермии, которые затрагивают не только восполнение утраченных тканей, но и восстановление гемодинамики в микроциркуляторном русле в очагах поражения.

Впервые оценена эффективность и безопасность аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с внутридермальным ее введение в лечении и реабилитации пациентов детского возраста с линейной склеродермией с учетом клинических показателей и специальных методов исследования.

Впервые выявлено, что у большинства пациентов (60%) необходимо проведение 2-х операций, реже (29%) 3-х операций для достижения стойкого клинического эффекта. Продемонстрирована профилактическая направленность метода, о чем свидетельствует отсутствие потери ткани в отдаленный период наблюдений.

Впервые по результатам полученных данных было установлено улучшение качества жизни пациентов, что подтверждалось положительной динамикой модифицированного индекса CDLQI по данным непосредственных и отдаленных наблюдений.

Впервые на основании изучения клинико-функционального кластера биомаркеров-предикторов разработана математическая модель множественной регрессии, направленная на прогнозирование тяжести течения дерматоза и эффективности лечения пациентов с линейной склеродермией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение работы заключается в изучении механизмов развития линейной склеродермии с изучением гемодинамических процессов в очагах поражения, а также механизмов действия комбинации аутотрансплантации жировой ткани с внутридермальным ее введением у пациентов детского возраста с линейной склеродермией после завершения системной иммуносупрессивной терапии. На основании анализа математической модели расчета объема вводимой жировой ткани в зависимости от локализации процесса, данных ультразвукового сканирования и показателей лазерной допплеровской флоуметрии разработана методология проведения аутотрансплантации жировой ткани с внутридермальным ее введением

Для практического здравоохранения предложен новый способ лечения и реабилитации пациентов с линейной склеродермии при помощи аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с внутридермальным ее введением, который показал высокую эффективность. Разработанный метод безопасен для пациентов детского возраста, что обусловлено использованием полностью аутологичного материала.

Для приведения оперативного лечения, используется российское сертифицированное оборудование, что важно в условиях импортозамещения. Данный метод позволяет детям с диагнозом линейная склеродермия повысить качество жизни, решить эстетическую проблему и сократить продолжительность терапии. Данный метод можно рекомендовать к применению в хирургических, дерматологических и педиатрических учреждениях.

Методология и методы исследования

Исследование является клиническим открытым неконтролируемым с простой рандомизацией в группы исследования в зависимости от терапии основного заболевания. Исследование проведено с

соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статическая обработка результатов)

В исследовании приняло участие 56 пациентов с установленным диагнозом очаговая склеродермия (линейная форма) в возрасте от 6 до 18 лет, соответствующие критериям включения и не включения, подписавшие добровольное информированное согласие в письменной форме в соответствии с ГОСТ Р ИСО 14155–2014. В ходе проведения исследования решалась возможность разработки оптимальной стратегии лечения и реабилитации больных с помощью оптимизированного метода аутотрансплантации жировой ткани.

Для изучения эффективности разработанного метода лечения было сформировано две группы пациентов. Таким образом, анализ проводили по двум способам терапии пациентов с линейной склеродермией, каждый вариант имел научное обоснование, исходя из результатов исследований безопасности и эффективности с учетом клинических и специальных методов по данным непосредственных и отдаленных наблюдений.

В работе использовались клинические методы (индекс LoSSI, шкала CDLQI), специальные методы (УЗИ, ЛДФ, 3-D моделирование, фотографирование), динамическое (проспективное наблюдение), статистический анализ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный метод, включающий аутотрансплантацию жировой ткани в комплексе с внутридермальным ее введением у пациентов с линейной склеродермией, обладает высокой клинической эффективностью по данным динамики индекса LoSSI, ультразвукового сканирования, лазерной доплеровской флоуметрии.

2. Разработанный метод, включающий аутотрансплантацию жировой ткани с внутридермальным ее введением у пациентов с линейной склеродермией, способствует повышению качества жизни, улучшая психоэмоциональный фон и социальную адаптацию.

3. Разработанный метод обладает профилактической направленностью за счет восстановления гемодинамики в очагах поражения, что сопровождается стойким восстановлением утраченного объема тканей, при этом в 60% случаев необходимо проведение 2-х операций, в 29% − 3-х операций.

4. Для прогнозирования рисков формирования тяжелых форм линейной склеродермии, а также для принятия терапевтического решения целесообразно использовать прогностическую модель, учитывающую клинико-функциональный кластер биомаркеров-предикторов (пол, возраст манифестации процесса, длительность заболевания, период заболевания, маркеры системного воспалительного процесса).

Степень достоверности результатов

Достоверность и обоснованность полученных данных была обеспечена благодаря использованию современных методов исследования, разработанному дизайну исследования, который соответствовал

поставленной цели и задачам, достаточной выборке пациентов, использованием современных информативных методов лабораторного и инструментального обследования с оценкой полученных результатов, применению современного статистического анализа.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы были представлены: Инновационная школа эстетической медицины (2-3 июня 2021г., Москва), VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Дерматологические чтения в педиатрии» (12 ноября 2022г., Москва) Первый Всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения «ЗОНТ» (1-4 декабря 2022г., Москва), VIII Научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные исследования в дерматологии и косметологии» (19 апреля 2024г., Москва), IV конференция с международным участием «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия» (18-19 декабря 2024г., Москва), XIII Национальный конгресс с международным участием имени Н.О. Миланова. Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология (9-11 декабря 2024г., Москва). III Интернациональная конференция по пластической хирургии, дерматологии и косметологии (12-13 мая 2025., Дубай)

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные технологии внедрены в практику работы отделения пластической хирургии, «Института пластической хирургии и косметологии» г. Москва, отделения дерматологии и аллергологии ФГАУ МЗ РФ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», а также используются в учебном процессе кафедры хирургии с курсом эндоскопии и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» для ординаторов, аспирантов, слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

Личный вклад автора

Автор лично выполнил все этапы исследования. Провел анализ научных публикаций, разработал методику, разработал дизайн исследования, провел операции по аутотрансплантации жира, сбор и статистическую обработку данных, а также сформировал выводы и внедрил разработанный метод.

Публикации по теме работы

По теме диссертационной работы в ходе выполнения исследования опубликовано 13 научных работ, из них 1 патент, 6 печатных работ в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 140 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав (1 – обзор литературы, 2 – материалы и методы исследования, 3 – результаты исследования и оценка эффективности разработанной методики, 4 – отдаленные результаты исследования, 5 – построение прогностической модели), клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (169 источников, из них 43 отечественной литературы, 126 иностранной литературы). В диссертационной работе 54 рисунка, 19 таблиц, 2 клинических примера, 5 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в 2019-2024 годах на базе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента Российской Федерации на кафедре хирургии с курсом эндоскопии. Набор детей проводился в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в отделении дерматологии и аллергологии, также в АО «Институт пластической хирургии и косметологии» в отделении пластической хирургии.

Критерии включения в исследование: подписанное информированное согласие пациента (законного представителя) на участие в исследовании; пациенты с диагнозом «линейная склеродермия», получившие иммуносупрессивную терапию препаратом метотрексат не менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование; возраст пациента 6 -17 лет включительно.

Критерии невключения в исследование: масса тела менее 30кг; отягощенный аллергологический анамнез; обострение кожного патологического процесса, менее чем за 6 месяцев до назначения липофилинга; неэффективность применения иммуносупрессивной терапии.

Под наблюдением находилось 56 пациентов с диагностированной ЛС, 36 пациентов (64,2%) женского пола и 20 пациентов (35,8%) мужского пола в возрасте от 6 до 18 лет.

Средняя давность заболевания составила 2,9±1,3 года. У 40 (71,4%) пациентов поражение локализовалось в области лба с переходом на волосистую часть головы и периорбитальную область. У 16 (28,6%) пациентов поражение локализовалось на нижних конечностях. Все пациенты за 6 месяцев и более до включения в исследование получали системную терапию по единой схеме в виде подкожных инъекций метотрексата (0,3–1 мг/кг массы тела 1 раз в неделю подкожно в течение 6–12 месяцев).

Пациенты проходили оперативное лечение в АО «Институт пластической хирургии и косметологии», г. Москва. Обследование пациенты проходили в зависимости от возрастной группы: до 14 лет и с 14 до 18 лет. Всех пациентов обследовали по единому госпитальному протоколу.

Обследование включало сбор анамнеза и стандартный набор анализов, который варьировался в зависимости от возраста (до 14 лет и с 14 до 18 лет).

Хирургические вмешательства производились в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи по профилю «Пластическая хирургия» МЗ РФ № 298 н от 31.05.2018 г.

Пациенты были распределены на 2 группы: основная группа (n=35), в которой проводилась аутотрансплантация жира и контрольная группа (n=21) без аутотрансплантации жировой ткани (рисунок 1).

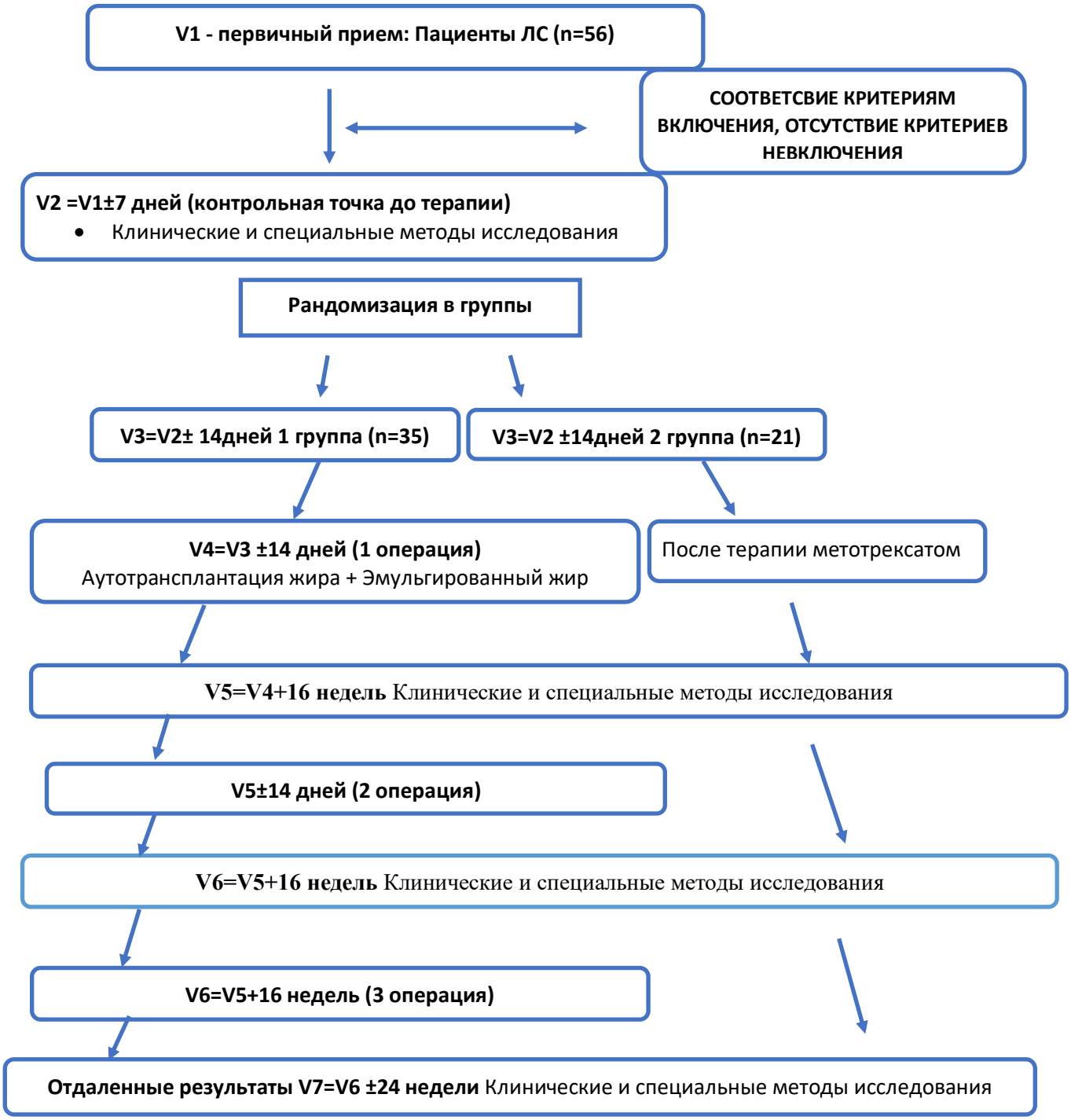


Рисунок 1. Дизайн исследования: перспективное нерандомизированное контролируемое исследование.

Для проведения липофилинга необходимо было произвести забор жировой ткани. Донорскими зонами были выбраны передняя брюшная стенка, внутренняя поверхность бедер и коленей, так как в указанных областях отмечается наибольшая концентрация жизнеспособных стромальных клеток.

Пациентам проводился комплекс предоперационных исследований, включающих изучение

дерматологического анамнеза, предоперационное обследование с оформлением медицинской карты N834н. Также в рамках работы осуществлялось фотографирование и компьютерное 3 D моделирование (система визуализации Life Viz (Quantificare), исследование состояния микроциркуляции («ЛАКК-01», производство НПП «ЛАЗМА», Россия), ультразвуковое исследование, генетическое исследование (Анти-Scl-70), а также определение индекса качества жизни (CDLQI), индекса LoSSI (Localized Scleroderma Skin Activity Index). Все исследования проводились в соответствии с дизайном работы в определенных контрольных точках.

Методы статистического анализа данных

Анализ и обработка статистических данных выполнялись с помощью программного обеспечения STATISTICA 13.5. Для статистической обработки материала применялись общепринятые статистические методы оценки среднего и ошибки среднего значения показателя (M±m). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку, в случае нормального распределения, использовался критерий однофакторный ANOVA для независимых выборок, при распределении, отличном от нормального, применялся критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении двух зависимых групп по одному признаку в случае нормального распределения признака использовался t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, в случае ненормального распределения – U критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Разработка методологического подхода к проведению аутотрансплантации жировой ткани

Для проведения липофилинга необходимо было произвести забора жировой ткани из донорских зон. При необходимости повторного использования донорской зоны операция планировалась не ранее чем через четыре месяца. При выборе донорской зоны учитывались соображения безопасности и масса тела пациентов, поскольку среди пациентов были дети от 6-12 лет с небольшим индексом массы тела. При выполнении липофилинга использовались два вида жирового продукта: первый - для восполнения объема тканей, второй - для регенеративного эффекта. Применялся комбинированный метод введения жира, при котором подкожное введение аутотрансплантата сочеталось с внутридермальным введением эмульгированного жирового трансплантата (ЭЖТ). Для подготовки к подкожному введению аутотрансплантата, жир два-три раза промывался физиологическим раствором с последующим декантированием в течение 10 минут. Полученная жировая ткань вводилась с помощью канюлей с луер-коннектором injector Tulip 1.5 и канюлей с луер-коннектором Tulip 1.8 с помощью шприцов объемом 1 мл подкожно в область очага склеродермии. Для получения эмульгированного жирового трансплантата, жировая ткань подвергалась центрифугированию при помощи лабораторной центрифуги при 3000 оборотах в минуту в течение 3 минут. Удалялся верхний слой – «масляный» - разрушенные адипоциты и нижний слой – слой с инфильтрационным раствором и форменными элементами. Средний слой представлял собственно жировую ткань, данный жировой аутотрансплантат помещали в два шприца объемом по 10 мл, соединенные переходником Luer-lok, система Tulip system (США). Производилось измельчение жировой ткани до получения эмульгированной массы путем многократного перемещения

(30-50 раз) из шприца в шприц через переходники диаметром от 2.4, 1.4, 1.2 мм, до появления белесоватого цвета. Эмульгированный жировой аутотрансплантат вводился внутридермально острой иглой 30G с помощью шприцов объемом 1 мл, средний объем инъекции составлял 1-2 мл (рисунок 2). Таким образом в научной работе, был применен комбинированный метод введения и 2 жировых продукта с разными биологическими свойствами.

По итогам диссертационной работы у 35 пациентов основной группы было произведено 76 операций (период 2019-2024 год). Количество этапов (операций) зависело от клинической картины и изначальных характеристик реципиентной и донорской зоны, индекса массы тела и составляло от 1 – 3 этапов у одного пациента.

По данным полученным в процессе проведения научно-исследовательской работы в отношении количества необходимых операций можно констатировать, что 1 липофилинг был проведен 4 пациентам (11%), 21 пациенту (60%) была проведено 2 этапа липофилинга, 3 этапа липофилинга было проведено 10 пациентам (29%).



Рисунок 2. Техника введения жирового транслантата, из двух точек с пересекающимися векторами (линейная ретроградная техника)

На основании анализа проведённых оперативных вмешательств и математического анализа полученных данных была выведена формула для прогнозирования необходимого среднего объема жирового аутотрансплантата для детей с линейной склеродермией: V=0,4 *X1 + 0,2 *X2 + 0,5 *X3, где V – объем вводимого жира (мл), X1 – длина очага (мм), X2 – ширина очага (мм), X3 – глубина очага (мм).

Оценка эффективности аутотрансплантации жировой ткани

После каждой проведенной операции, были проанализированы следующие показатели: индекс активности кожного поражения при линейной склеродермии (LoSSI), дерматологический индекс качества жизни (CDLQI), измерения ширины, длины и глубины очага склеродермии, результаты ультразвукового сканирования и объема введенного жира представлены (таблица 1).

Индекс LoSSI после 1-й операции снизился на -54,6%, после 2-й и 3-й процедуры – на -81,8% и -90,9%. Показатели индекса CDLQI улучшились после 1-й операции на 50%, после 2-й и 3-й операции на 70% и 80% соответственно.

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей клинических и специальных методов исследования после 1,2 и 3 операций у пациентов основной группы и группы контроля

Изучаемый показатель	Me [Q1; Q3]	Динамика
Основная группа		
Индекс LoSSi (баллы) V2	11 [13,5; 9]	
Индекс LoSSi (баллы) V4	5 [4; 7]	-54,6%
Индекс LoSSi (баллы) V5	2 [1; 2]	-81,8%
Индекс LoSSi (баллы) V6	1 [1; 2]	-90,9%
Контрольная группа		
Индекс LoSSi (баллы) V2	11 [9; 13,5]	
Индекс LoSSi (баллы) V4	12 [9,25; 14]	p=0,893
Индекс LoSSi (баллы) V5	11 [8,5; 13,5]	p=0,756
Индекс LoSSi (баллы) V6	12 [9,5; 14]	p=1,0
Основная группа		
Индекс CDLQI (баллы) V2	10 [8; 12]	
Индекс CDLQI (баллы) V4	5 [4; 6]	-50%
Индекс CDLQI (баллы) V5	3 [2; 4]	-70%
Индекс CDLQI (баллы) V6	2 [1,75; 2]	-80%
Контрольная группа		
Индекс CDLQI (баллы) V2	10 [8; 11]	
Индекс CDLQI (баллы) V4	10 [9; 11,5]	p=1,0
Индекс CDLQI (баллы) V5	9 [8,5; 12]	p=1,0
Индекс CDLQI (баллы) V6	10 [9,5; 11,25]	p=1,0
Основная группа		
Ширина (мм) V2	33,5 [24;41]	
Ширина (мм) V4	17 [13,5; 21]	-49,3%
Ширина (мм) V5	7 [4; 10]	-79,1%
Ширина (мм) V6	5 [3,75; 6,25]	-85,1%
Контрольная группа		
Ширина (мм) V2	32 [29,25; 34]	
Ширина (мм) V4	31 [29,5; 33]	p=0,871
Ширина (мм) V5	31 [29; 33,25]	p=0,0869
Ширина (мм) V6	32 [30,25; 33,5]	p=1,0
Основная группа		
Длина (мм) V2	19 [14; 24]	
Длина (мм) V4	10 [8; 12]	-47,4%
Длина (мм) V5	5 [4; 7]	-73,7%
Длина (мм) V6	3 [2,225;4]	-78,9%
Контрольная группа		
Длина (мм) V2	14 [12; 20]	
Длина (мм) V4	15 [13,5; 20,5]	p=0,855
Длина (мм) V5	14 [12,5; 19]	p=1,0
Длина (мм) V6	16 [14; 21]	p=0,834
Основная группа		
Глубина (мм) V2	2 [2; 2]	
Глубина (мм) V4	1,5 [1,5; 1,5]	-25%
Глубина (мм) V5	1 [1; 1]	-75%
Глубина (мм) V6	0,5 [0; 1,5]	- 75%
Группа контроля		
Глубина (мм) V2	2 [2; 2,5]	
Глубина (мм) V4	2 [2,25; 2,3]	p=1,0
Глубина (мм) V5	2 [1,5; 2]	p=0,867
Глубина (мм) V6	2 [2,5; 3]	p=0,812

Продолжение таблицы 1

Основная группа		
Результат УЗИ (мм) V2	11 [10; 11]	
Результат УЗИ (мм) V4	21 [17; 27]	47,6%
Результат УЗИ (мм) V5	31,25 [27,75; 33,25]	64,8%
Результат УЗИ (мм) V6	34,25 [30,5; 37]	67,9%
Контрольная группа		
Результат УЗИ (мм) V2	11 [9,25; 12,25]	
Результат УЗИ (мм) V4	11,25 [9,5; 12,5]	p=1,0
Результат УЗИ (мм) V5	11 [9; 13]	p=1,0
Результат УЗИ (мм) V6	11,5 [9; 12,25]	p=1,0

Согласно данным УЗИ, после 1-й операции показатель толщины дермы увеличился на 47,6%, после 2-й и 3-й операции показатель увеличился на 64,8% и 67,9% соответственно. Важным аспектом оценки эффективности лечения является динамика изменений показателей: длины, ширины и глубины очага ЛС, которые достоверно значимо улучшились (p-value <0.05) после аутотрансплантации жировой ткани. Также были получены данные по объему введенного жира в очаг склеродермии, которые показали, что средняя медиана достоверно значимо снижалась, при этом отмечалась выраженная положительная динамика и восполнение утраченного объема.

Анализируя динамику объема введенного жира после 1-й и 2-й процедуры липофилинга, можно отметить, что после первого этапа липофилинга происходит реабсорбция части жировой ткани в послеоперационном периоде, но основная часть жировой ткани сохраняется в очаге склеродермии и объем жирового аутотрансплантата введенного на втором этапе, значительно меньше (-30,5%), для 3-й операции требовалось еще меньше жира − на 66,7% по сравнению с 1-й операцией.

По результатам проведенного анализа с использованием U-критерия Манна-Уитни были отмечены статистически значимые различия по каждому изучаемому параметру между основной группой (p-value <<0,01) и группой контроля, в которой отсутствовала достоверно значимая динамика по всем параметрам.

При помощи компьютерной программы LifeViz App у пациентов с ЛС в каждой контрольной точке оценивали недостаток объема мягких тканей. Измерения проводились в области очага склеродермии в основной группе и группе контроля. Для достоверного исследования измерения проводились с локализацией патологического очага в области лица, поскольку толщина кожи и ПЖК на различных участках значительно отличается.

По данным 3 D моделирования у пациентов основной группы отмечалось увеличение объема тканей после 1-й операции на 25-50%, после 2-й операции на 50-75% и после 3-й операции – на 75% и более (рисунок 3). В контрольной группе статистически значимых изменений не отмечалось.

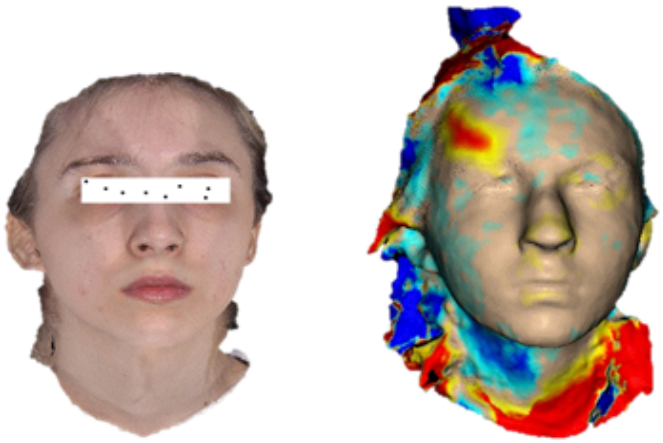


Рисунок 3. **Примеры изменений мягких тканей по данным 3 D моделирования до и после проведения липофилинга**

До и после каждого этапа липофилинга оценивались показатели микроциркуляции в области проекции очага ЛС и в симметричном, здоровом участке кожи. После операций было отмечено усиление микроциркуляции артериального и венозного кровотока, а на уровне капилляров – более чем двухкратное улучшения показателей по сравнению с исходными данными (таблица 2).

Таблица 2. Показатели ЛДФ после проведения липофилинга в основной группе

Показатель	Норма	V2	V4	V5	V6	Динамика V6 (%)
A_{LF}/СКО * 100%	135,25 ± 2,86	56,65± 3,11	75,45± 4,54	89,39± 2,76	101,23± 3,11	43,9
A_{LF}/М * 100%	58,56±4,55	25,77± 3,54	35,41± 2,98	42,65± 2,96	44,32± 3,24	41,4
A_{HF}/СКО * 100%	56,67±3,54	94,64± 5,43	85,65± 4,49	75,21± 3,23	69,51± 3,54	36,2
A_{HF}/М * 100%	29,48±3,25	13,48± 3,21	17,21± 2,80	20,44± 1,53	22,86± 3,16	40,9
A_{CF}/СКО * 100%	56,43±2,84	24,24± 2,76	36,32± 3,11	44,24± 2,71	49,84± 4,29	51,3
A_{CF}/М * 100%	13,67±2,34	6,23± 1,34	8,99± 1,08	10,94± 0,62	11,82± 1,07	47,2
Индекс эффективности МЦ (ИЭМ, п.ед.)	1,78±0,08	0,74± 0,05	0,85± 0,04	0,95± 0,06	1,32± 0,13	43,9
Коэффициент вариации показателя МЦ (КВ), %	13,55±0,87	6,54± 0,34	8,67± 0,67	10,65± 0,56	11,13± 0,94	41,1
Показатель микроциркуляции (ПМ, перф. ед)	13,45±0,78	16,81± 0,67	14,81± 0,45	14,43± 0,67	12,69± 1,06	32,5

Примечание: V2 – до проведения операции; V4 – после 1 операции липофилинга участке; V5 – после 2 операции липофилинга; V6 – после 3 операции липофилинга.

Так динамика показателя ALF/СКО составила 43,9%, показателя ALF/M * 100% − 41,4%, показателя AHF/M * 100% − 36,2%, показателя AHF/M * 100% − 40,9%, показателя ACF/СКО * 100% − 51,3%, показателя ACF/M * 100% − 47,2%. Значительно усилился Индекс эффективности МЦ − на 43,9%, при этом коэффициент вариации снизился на 41,1%. Интегральный показатель микроциркуляции улучшился на 32,5%.

Таким образом, разработанная методика аутотрансплантации жировой ткани в сочетании с ее внутридермальным введением способствует восстановлению микроциркуляции в патологических очагах при линейной склеродермии, что определяет ее высокую эффективность и профилактическую направленность.

В тоже время в контрольной группе после терапии метотрексатом отсутствовала значимая динамика в отношении всех показателей ЛДФ (таблица 3).

Таблица 3. Показатели ЛДФ после терапии метотрексата в контрольной группе

Показатель	Норма	V2	V4	V5	V6
A_{LF}/СКО * 100%	135,25 ± 2,86	54,87± 3,49	56,23± 4,86	59,04± 3,13	55,73± 3,11
A_{LF}/M * 100%	58,56±4,55	24,86±3,28	25,03±2,17	24,77±2,06	24,36±3,04
A_{HF}/СКО * 100%	56,67±3,54	93,57±5,04	94,18±4,29	94,21±3,57	93,57±4,16
A_{HF}/M * 100%	29,48±3,25	13,58±1,94	13,64±2,31	14,06±1,88	13,76±2,52
A_{CF}/СКО * 100%	56,43±2,84	25,03±2,01	26,02±1,98	24,97±2,15	26,64±3,17
A_{CF}/M * 100%	13,67±2,34	6,51±1,12	6,59±1,05	6,54±0,78	6,81±0,85
Индекс эффективности МЦ (ИЭМ, п.ед.)	1,78±0,08	0,75±0,06	0,76±0,08	0,75±0,06	0,76±0,12
Коэффициент вариации показателя МЦ (КВ), %	13,55±0,87	6,47±0,53	6,51±0,38	6,45±0,36	6,83±0,44
Показатель микроциркуляции (ПМ, перф.ед)	13,45±0,78	16,97±0,53	17,01±0,35	16,42±0,62	16,99±1,02

Примечание: V2 – до проведения операции; V4 – после 1 операции липофилинга участке; V5 – после 2 операции липофилинга; V6 – после 3 операции липофилинга

Отдаленные результаты показали, что после аутотрансплантации жировой ткани эффект сохранялся на протяжении более 6 месяцев после последнего этапа липофилинга. Сохранение, достигнутой после липофилинга положительной динамики касалось клинических индексов LoSSi и CDLQI. Следует отметить, что не отмечалось значимой отрицательной динамики по показателям размера очагов (длина, ширина, глубина) и данным УЗИ (толщина дермы и гиподермы). Таким образом значительные изменения по всем изучаемым показателям после проведения аутотрансплантации жира в основной группе превосходят результаты в группе контроля после применении системной терапии препаратом метотрексат с учетом результатов отдаленных наблюдений (рисунок 4).

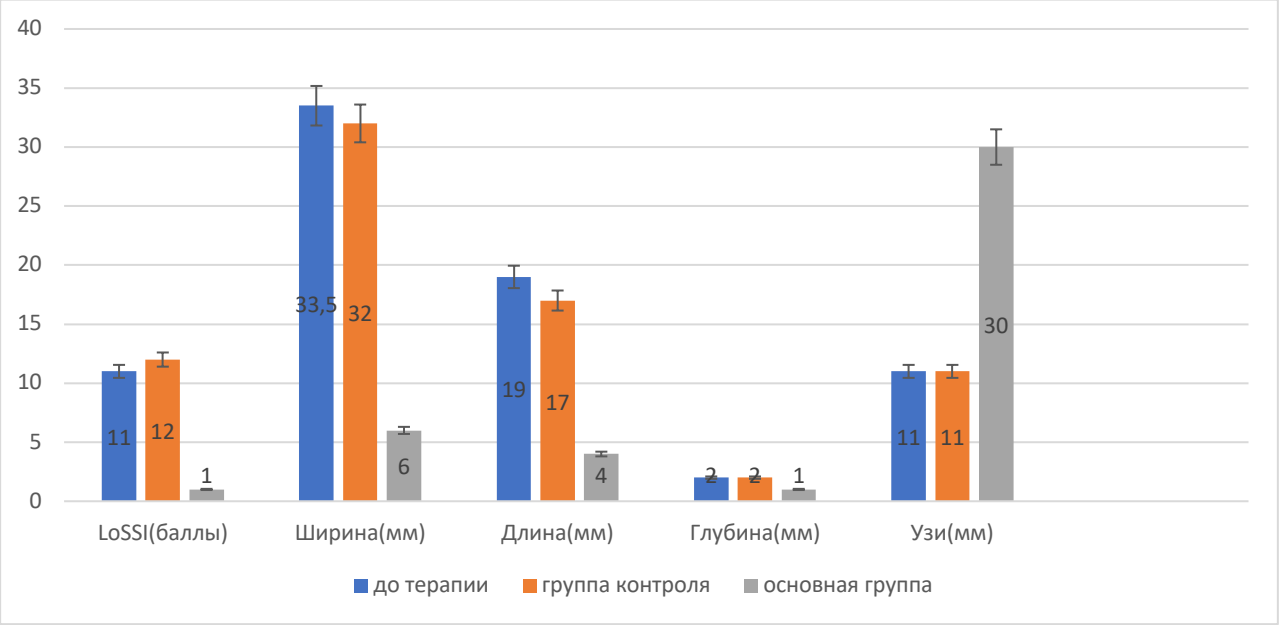


Рисунок 4. Динамика изменения показателей клинических и специальных методов исследования (отдаленные результаты V7)

При изучении индекса LoSSi до терапии, средний балл по группам исследования составил 11 баллов, после липофилинга в отдаленном периоде наблюдения в группе контроля 12 баллов и 1 балл в основной группе (p-value <<0,01).

При изучении ширины очага до липофилинга, средняя ширина по группам исследования составила: 33,5 мм в основной группе, в контрольной группе ширина очага составляла 32 мм. В отдаленном периоде в основной группе зафиксировано статистически значимое уменьшение ширины очага более чем в 5 раз (p-value <<0,01) – до 6 мм, в то время как в контрольной группе показатель оставался на уровне 32 мм.

При изучении длины очага до липофилинга, средняя длина очага склеродермии по группам исследования составляла: 19 мм в основной группе и 14 мм в контрольной группе. После проведения липофилинга и оценке результатов в отдаленном периоде, медиана длины очага уменьшилась более чем в 4 раза (p-value <<0,01) и составила 4 мм в основной группе, в то время, как в контрольной группе 17 мм.

При изучении глубины очага до липофилинга, средняя глубина составила 2 мм в обеих группах. В отдаленном периоде наблюдений в группе контроля достоверно значимых изменений не наблюдалось, в то время как в основной группе медиана показателя уменьшилась в 4 раза (p-value <<0,01) и составила 0,5 мм.

По данным УЗИ исследования показатель толщины дермы до липофилинга составил 11мм в обеих группах, в отдаленном периоде наблюдений в основной группе увеличился до 30мм, медиана показателя увеличилась в 3 раза, (p-value <<0,01), в контрольной группе – 11мм, достоверно значимых изменений не наблюдалось.

При изучении показателей индекса качества жизни (баллы) CDLQI до лечения медиана индекса у всех пациентов, находящихся под наблюдением, была значительно повышена и составляла 10 баллов

(p-value <<0,01), у больных после проведения лечения в основной группе полностью исчезли все имеющиеся в исходном состоянии жалобы и индекс составил 3 балла при p-value <<0,01, в то время как в группе контроля индекс значимо не изменился (рис.5).

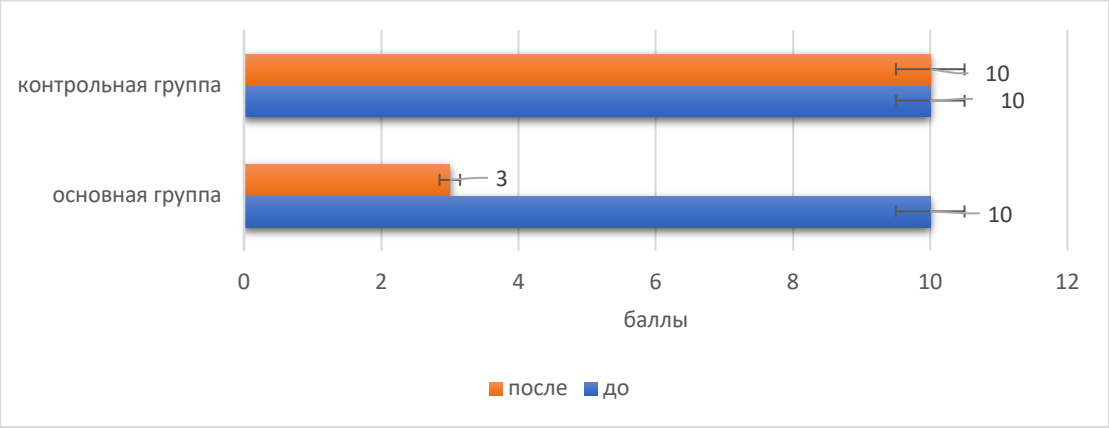


Рисунок 5. Динамика индекса качества жизни до\после проведения липофилинга (контрольная точка V7) в основной группе и группе контроля

В работе была показана безопасность разработанного метода у пациентов детского возраста. У всех включенных в исследование пациентов, которым были выполнены оперативные вмешательства, интраоперационных и послеоперационных осложнений как на ранних этапах, так и в течение всего периода наблюдения не выявлено.

Построение прогностической модели

Самый распространенный способ построения прогностической модели – использование алгоритмов машинного обучения, дающих «открытый результат. К ним относится многофакторная логистическая регрессия − (МЛР − Multiple Logistic Regression − MLR)», Дерево решений (ДР − Decision Tree − DT).

Выделенные группы статистически значимо (p≤0,001) различаются по: возрасту манифестации патологического процесса, положительному анализу на аутоиммунные антитела (Анти-Scl-70), (p <0,001*) (таблица 4).

Таблица 4. Сравнение переменных показателей легкой и тяжелой степени тяжести ЛС

Переменные	Все	Группа 0 (легкая)	Группа 1 (тяжелая)	p	ОШ	ОР
Пол: 0 − мужской, 1 – женский	(n=56)	(n=20)	(n=36)	p= 0,571	0,67 [0,21; 2,15]	0,77 [0,35; 1,69]
0	20 (36,0%)	6 (30,0%)	14 (39,0%)			
1	36 (64,0%)	14 (70,0%)	22 (61,0%)			
Длительность процесса: 0 − до 1 года, 1 − 1 и более лет	(n=56)	(n=20)	(n=36)	p= 0,697	0,56 [0,1; 3,08]	0,67 [0,19; 2,35]
0	8 (14,0%)	2 (10,0%)	6 (17,0%)			
1	48 (86,0%)	18 (90,0%)	30 (83,0%)			
Возраст манифестации:0 − до 5 лет, 1 − 5 и более лет	(n=56)	(n=20)	(n=36)	p= 0,001*	0,12 [0,03; 0,44]*	0,25 [0,1; 0,65]*
0	28 (50,0%)	4 (20,0%)	24 (67,0%)			

Продолжение таблицы 4

1	28 (50,0%)	16 (80,0%)	12 (33,0%)			
Анти-Scl-70: 0 − отрицательный, 1 – положительный	(n=56)	(n=20)	(n=36)	p<0,001*	140,0 [14,47; 1354,81]*	9,18 [3,6; 23,41]*
0	17 (30,0%)	16 (80,0%)	1 (3,0%)			
1	39 (70,0%)	4 (20,0%)	35 (97,0%)			
Локализация: 0 − нижние конечности, 1 – лицо	(n=56)	(n=20)	(n=36)	p= 1,000	0,73 [0,17; 3,2]	0,81 [0,29; 2,24]
0	10 (18,0%)	3 (15,0%)	7 (19,0%)			
1	46 (82,0%)	17 (85,0%)	29 (81,0%)			

МЛР – это алгоритм, который использует несколько независимых переменных для прогнозирования зависимой бинарной переменной, предполагая линейное соотношение между ними.

Выделенные группы статистически значимо (p≤0,001) различаются по: (2)

Возраст манифестации: 0 − до 5 лет, 1 − 5 и более лет (p=0,001*);

Анти-Scl-70: 0 − отрицательный, 1 − положительный (p<0,001*);

Выделенные группы статистически значимо (p>0,05) не различаются по: (3)

Пол: 0 − мужской, 1 − женский (p=0,571);

Длительность процесса: 0 − до 1 года, 1 − 1 и более лет (p=0,697);

Локализация: 0 − нижние конечности, 1 − лицо (p=1,000).

Шансы встретить пациента с Возраст манифестации:0 − до 5 лет, 1 − 5 и более лет (=1) среди пациентов 0 группы в 1/0,12=8,33 [2,27; 33,33] раза выше, чем среди Пациентов 1 группы.

Шансы встретить пациента с Анти-Scl-70: 0 − отрицательный, 1 − положительный (=1) среди пациентов 1 группы в 140,0 [14,47; 1354,81] раза выше, чем среди Пациентов 0 группы [32].

Полученная математическая модель прогноза тяжелой степени заболевания (0 – легкая, 1 – тяжелая), имеет следующий вид (таблица 5).

Таблица 5. Многофакторная логистическая регрессия (МЛР)

Переменные	coef (B)	Exp (B)	P
Анти-Scl-70: 0 − отрицательный, 1 – положительный	5,308	201,946 [13,047, 3128,468]	p<0,001*
Локализация: 0 − нижние конечности, 1 – лицо	-0,876	0,416 [0,032, 5,488]	p=0,505
Длительность процесса: 0 − до 1 года, 1 − 1 и более лет	-1,277	0,279 [0,021, 3,622]	p=0,329
Возраст манифестации:0 − до 5 лет, 1 − 5 и более лет	-2,446	0,087 [0,01, 0,775]	p=0,029*

ВПР= 1/(1+ e^(-x)) где ВПР − вероятность прогнозирования результата – тяжелой степени заболевания, x = 5,308*(Анти-Scl-70: 0 − отрицательный, 1 − положительный) – 0,876* (Локализация: 0 − нижние конечности, 1 − лицо) – 1,277* (Длительность процесса: 0 − до 1 года, 1 − 1 и более лет) – 2,446*(Возраст манифестации:0 − до 5 лет, 1 − 5 и более лет). В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР, которое равно 0,72:

• если ВПР <0.72, то легкая,

• если ВПР ≥ 0.72, то тяжелая.

Чтобы оценить клиническую полезность модели, был использован анализ кривой принятия решения. Анализ проводился путем расчета чистых преимуществ модели прогнозирования риска по сравнению с прогнозами риска в комбинированных наборах обучения и тестирования. Анализ кривой решения определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 1, в которой модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого».

Нами получена математическая модель, позволяющая прогнозировать степень тяжести ЛС. Данная модель прогнозирует на обучающей выборке с точностью 85,7% [78.6; 92.9]%, чувствительностью 75,0% [60.9; 88.0]%, специфичностью 96,4% [89.7; 100.0]%, ROC-AUC = 96,2% [92.3;99.3]%. Модель описывает 42,9% [10.2;71.3]% дисперсии. На тестовой выборке модель работает с точностью 72,7% [54.5; 90.9]%, чувствительностью 62,5% [33.3; 88.9]%, специфичностью 100,0% [100.0; 100.0]%, ROC-AUC = 93,8% [80.6; 100.0]%.

Полученная регрессионная модель отличного качества (>90%), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 0,94. (табл.6)

Таблица 6. Метрики оценки качества прогностической модели

Мера оценки	Обучение	Тестирование
ROC-AUC	96,2% [92,3; 99,3]%	93,8% [80,6; 100,0]%
Точность	85,7% [78,6; 92,9]%	72,7% [54,5; 90,9]%
Чувствительность (1)	75,0% [60,9; 88,0]%	62,5% [33,3; 88,9]%
Специфичность (0)	96,4% [89,7; 100,0]%	100,0% [100,0; 100,0]%
ROC±se	96,2 ± 0,0014%	93,8 ± 0,0028%
R2	42,9% [10,2; 71,3]%	

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР, которое равно 0,72: - если ВПР <0,72, то легкая степень тяжести, - если ВПР ≥ 0,72, то тяжелая степень тяжести.

ВЫВОД

1. Применение аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с ее внутридермальным введением у пациентов детского возраста с линейной склеродермией способствует уменьшению размеров и плотности очагов, восстановлению эластичности кожи, купированию субъективных ощущений (зуд, болезненность), что подтверждается достоверной динамикой показателя LoSSI (p-value <<0,01).

2. Аутотрансплантация жировой ткани способствует восстановлению морфоструктуры кожи по данным ультразвукового сканирования и 3D-моделирования: увеличение толщины дермы и гиподермы на 67,9%.

3. Высокий терапевтический эффект разработанного комбинированного метода базируется

на улучшении гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла в очагах линейной склеродермии по данным лазерной доплеровской флоуметрии, в соответствии с которыми индекс эффективности микроциркуляции усилился на 43,9%, при этом коэффициент вариации снизился на 41,1%, а интегральный показатель микроциркуляции улучшился на 32,5%. В группе контроля после терапии метотрексатом ни один показатель лазерной доплеровской флоуметрии значимо не изменился.

4. Применение аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с внутридермальным ее введением у пациентов с линейной склеродермией способствует повышению качества жизни больных по данным динамики индекса качества жизни CDLQI, после 1-й операции на 50%, после 2-й и 3-й операции на 70% и 80% соответственно.

5. Разработанная математическая модель множественной регрессии позволяет прогнозировать риски развития тяжелых форм, активность патологического процесса, а также эффективность лечения. Прогностическая модель включает клинико-функциональный кластер маркеров-предикторов: пол, возраст манифестации процесса, длительность заболевания, период заболевания на момент проведения восстановительного лечения, а также параметры активности процесса и маркеры системного воспалительного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный комбинированный метод аутотрансплантации жировой ткани рекомендуется назначать детям с 6 лет с линейной формой очаговой склеродермии, независимо от тяжести заболевания и локализации процесса. Липофилинг рекомендуется назначать больным в стадии стабилизации процесса, через 6 месяцев после завершения курса терапии метотрексатом.

2. Количество операций аутотрансплантации жировой ткани определяется исходной клинической симптоматикой, процентом потери жира в послеоперационный период. У большинства (60%) пациентов требуется 2 операции, проводимые с интервалом не менее 4 месяца. У 30% пациентов требуется проведение 3 операций, рекомендуемый интервал между которыми также составляет 4 месяца.

3. В предоперационном периоде у пациентов с линейной склеродермией, следует произвести оценку очага склеродермии, при помощи УЗИ сканирования, 3D моделирования и ЛДФ для определения методологии аутотрансплантации и объема вводимой жировой ткани.

4. Разработанная методика проведения аутотрансплантации включает получение двух жировых продукта, вводимых в различные слои кожи.

Для проведения липосакции проводится забор жировой ткани. Донорской зоной могут быть выбраны передняя брюшная стенка, внутренняя поверхность бедер и колен, в данных областях находится наибольшая концентрация жизнеспособных стромальных клеток. При заборе жировой ткани используются канюли диаметром 2,5-4,0 мм с боковыми отверстиями 1,5-3,0 мм. Тупоконечной канюлей диаметром 1 мм производится инфильтрация донорской зоны физиологическим раствором с адреналином с (1:200000). Соотношение введенной инфильтрации с забранной жировой ткани 1:1.

Затем производится забор жировой ткани шприцевым методом, канюлей диаметром 3 мм, шприцами 20 мл при отрицательном давлении не выше 2 см3. Необходимый объем жировой аутотрансплантации на одну операцию в среднем составляет 15-25 мл, в зависимости от локализации и объема очага. Следующим этапом производится очистка посредством 2-3х кратного промывания жировой ткани физиологическим раствором и декантирование. Полученная жировая ткань вводится с помощью канюлей с луер-коннектором injector Tulip 1.5 и канюлей с луер-коннектором Tulip 1.8 с помощью шприцов объемом 1-2 мл подкожно в область очага склеродермии. Вторая фракция для введения эмульгированного жирового трансплантата, получается методом центрифугирования при 3000 оборотах в минуту в течение 3 минут, удалялся верхний слой – «масляный» разрушенные адипоциты и нижний слой – слой с инфильтрационным раствором и форменными элементами. Средний слой представляет собственно жировую ткань, ее помещают в два шприца объемом по 10 мл, соединенных переходником Luer-lok система Tulip system и производится эмульгирование жира (30-50 раз перемещение из шприца в шприц, через различные переходники начиная с диаметром от 2.4, 1.4, 1.2 мм, до появления белесоватого цвета). Эмульгированный жировой аутотрансплантат вводится внутридермально иглой 30G с помощью шприцов объемом 1 мл.

5. Противопоказаниями к проведению липофилинга пациентам с линейной склеродермией являются возраст менее 6 лет, низкий индекс массы тела, общие противопоказания к проведению оперативного вмешательства, индивидуальная непереносимость лекарственных средств для наркоза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Перспективными являются дальнейшие исследования по изучению возможности применения аутотрансплантации жировой ткани у пациентов с линейной склеродермией в более ранние сроки, уже на этапе системной иммуносупрессивной терапии для получения оптимального с точки зрения эстетической составляющей и качества жизни.

2. С учетом полученных данных об эффективности и безопасности разработанного комплексного подхода к аутотрансплантации жировой ткани целесообразно проведение дальнейших исследований по изучению возможности ее использования при других клинических формах очаговой склеродермии и склероатрофическом лихене, что будет способствовать снижению лекарственной нагрузки на организм пациента и повышению качества жизни.

3. Необходимо дальнейшее изучение механизмов действия аутологичной жировой ткани, в том числе при различных методологических подходах оперативного вмешательства, при ее применении при различных патологических состояниях, сопровождающихся атрофией или фиброзом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Мурашкин Н.Н., Стенько А.Г. Применение аутологичной жировой ткани (липофилинг) при лечении линейной склеродермии (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020; (24):15-17.

2. Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Мисбахова А.Р. Поражение лица при локализованной склеродермии по типу «удар саблей» в детском возрасте: современное лечение и коррекция последствий. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):414-418.

3. Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Мурашкин Н.Н., Майрансаева С.Р. Опыт применения липофилинга у детей с локализованной склеродермией: клинические наблюдения. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):336-342

4. Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Круглова Л.С. Применение липофилинга при лечении линейной склеродермии по типу «удара саблей» у ребенка. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(28):98-100.

5. Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Круглова Л.С. Применение аутологичной жировой ткани при лечении линейной формы очаговой склеродермии у детей (обзор литературы). Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2024;4вып.2:91-94.

6. Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Мурашкин Н.Н. Отдаленные результаты применения липофилинга у детей с линейной склеродермией. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (3): 6–9.

7. Мисбахова А.Р. Патент на изобретение № RU 2844029 C1. Способ прогнозирования вероятности выявления тяжелой степени локализованной склеродермии.

8. Мисбахова А.Р. Применение аутологичной жировой ткани при лечении локализованной склеродермии. Сб. тезисов VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Дерматологические чтения в педиатрии» − 2022. С.2

9. Мисбахова А.Р. Опыт применения липофилинга у детей с локализованной склеродермией. Сб. тезисов XIII Национальный конгресс с международным участием имени Н.О. Миланова. Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология -2024. С.17

10. Мисбахова А.Р. Липофилинг при линейной склеродермии: разбор клинических случаев. Сб. тезисов VIII научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные исследования в дерматологии и косметологии» − 2024. С.9

11. Мисбахова А.Р. Опыт применения липофилинга у пациентов с локализованной склеродермией: клинические наблюдения. Сб. тезисов IV «Интегративная дерматология и косметология. Новые стандарты взаимодействия» − 2024. С.15

12. Мисбахова А.Р. Применение аутологичной жировой ткани при лечении локализованной склеродермии. Сб. тезисов Первый Всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения. «ЗОНТ-2022»

13. Мисбахова А.Р. Аутотрансплантация жировой ткани при лечении линейной склеродермии. Сб. тезисов Инновационная школа эстетической медицины – 2021. С.2

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПП – атрофодермия Пазини-Пьерини

ГК – гиалуроновая кислота

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛС – линейная склеродермия

МЛР - Multiple Logistic Regression

МСК – мезинхимальные стромальные клетки

ОС – очаговая склеродермия

ПГПР – прогрессирующая гемиатрофия Парри-Ромберга

ПЖК – подкожная жировая клетчатка

САК – склеро-атрофический лихен

САЛ – склеро-атрофический лихен

СВФ – стромально-васкулярная фракция

СКЖТ – стволовые клетки жировой ткани

ИКЖ – индекс качества жизни

ИМТ – индекс массы тела

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭЖТ – эмульгированная жировая ткань

LoSSI – Localized Scleroderma Skin Severity Index

CDLQI – Child Dermatology Life Quality Index

HLA – Human Leukocyte Antigens