ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МИСБАХОВА АЛИНА РУСТЕМОВНА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ЛИНЕЙНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

3.1.21. Педиатрия

3.1.16. Пластическая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Мурашкин Н. Н.

доктор медицинских наук, профессор

Мантурова Н. Е.

Москва 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ……...2
ВВЕДЕНИЕ……...……..5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……....16
1.1 Эпидемиология очаговой склеродермии ……...…...16
1.2 Этиология и патогенез очаговой склеродермии……...16
1.2.1 Этиология очаговой склеродермии..……..16
1.2.2 Патогенез очаговой склеродермии.……...18
1.3 Классификация, клиническая картина и патоморфологические изменения очаговой склеродермии.……...19
1.3.1 Классификация очаговой склеродермии ……..……..19
1.3.2 Клиническая картина очаговой склеродермии..……...21
1.3.2.1 Клиническая картина линейной формы очаговой склеродермии...…...22
1.3.2.2 Клиническая картина бляшечной формы очаговой склеродермии……24
1.3.2.3 Клиническая картина склероатрофического лихена ……....27
1.3.2.4 Клиническая картина идиопатической атрофодермии Пазини-Пьерини.…… ……28
1.3.3 Патоморфологические изменения очаговой склеродермии.……...29
1.4 Консервативные методы терапии очаговой склеродермии ……..……....29
1.4.1 Наружная терапия очаговой склеродермии.……..……..30
1.4.2 Физиотерапевтическое лечение очаговой склеродермии …… …...31
1.4.3 Системная терапия очаговой склеродермии.……..…31
1.5 Аутологичная жировая ткань ……....32
1.5.1 История применения жировой ткани в медицине.……....32
1.5.2 Жировая ткань как источник стволовых клеток.……..……..34
1.5.3 Обработка аутологичной жировой ткани.……..…35
1.5.4 Варианты применения жировой ткани.……..…37
1.6 Применение аутологичной жировой ткани в медицинской практике.……37
1.6.1 Применение аутологичной жировой ткани в реконструктивной хирургии..37
1.6.2 Применение аутологичной жировой ткани в травматологии.……38

1.6.3 Применение аутологичной жировой ткани в регенеративной медицине..…..39
1.7 Осложнения при трансплантации аутологичной жировой ткани……39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……40
2.1 Условия проведения исследования ……..……41
2.2 Критерии включения, невключения и исключения ……41
2.3 Дизайн исследования ……....42
2.4 Характеристика изучаемых групп ..……..44
2.5 Клиническая характеристика пациентов ……44
2.6 Методы терапии ..……..…….....47
2.6.1 Системная терапия препаратом метотрексат ……47
2.6.2 Липофилинг при линейной склеродермии…...……47
2.7 Методы исследования ..……...47
2.7.1 Специальные методы исследования…… .48
2.7.1.1 Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови …….48
2.7.1.2 Ультразвуковое исследование кожи и мягких тканей ..……..…49
2.7.1.3 Фотографический метод исследования, компьютерное 3D моделирование.…….……50
2.7.2 Клинические методы исследования ……..51
2.7.2.1Оценка качества жизни больных……...51
2.7.2.2 Индекс активности кожного поражения при локализованной склеродермии…….53
2.7.2.3 Лабораторные методы исследования ……...54
2.8 Статистический анализ результатов исследования …….…54
ГЛАВА3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ МЕТОДИКИ……..…56
3.1 Разработка методики……....56
3.2 Клиническая характеристика пациентов до лечения …….……...60
3.3 Сранительный анализ после проведения 1-3 этапа липофилинга.…....…….…63
3.4 Сравнительные данные 2 и 3 этапа липофилинга ……...……....69

3.5 Сравнительный анализ эффективности применения аутологичной жировой ткани до/после лечения пациентов в основной группе и в группе контроля…..…..73
3.6 Данные 3 – D моделирования…….…77
3.7 Сравнительный анализ показателей лазерной доплеровской флоуметрии…....78
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… ……...81
4.1 Результаты клинических и специальных методов исследования (контрольная точка V7)…….81
4.2 Изменение показателей качества жизни у больных с линейной склеродермии в отдаленный период……83
4.3 Возможные осложнения при аутотрансплантации жировой ткани при линейной склеродермии ……...……. …84
4.4 Отдаленные результаты по нежелательным явлениям...……85
ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ…….…87
5.1 Описание метода …….....87
5.2 Многофакторная логистическая регрессия …….....89
5.3 Метрики модели…….....90
5.4 Выводы по модели прогнозирования ……92
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ……...93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…… 104
ВЫВОДЫ ..…… 111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ..……112
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ……114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ..……..115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ……...…116
ПРИЛОЖЕНИЯ ..……...132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Линейная склеродермия — это аутоиммунное, воспалительное склерозирующее заболевание кожи и подкожных тканей, связанное с их атрофией. В зависимости от подтипа, тяжести течения заболевания и локализации очага отмечается вовлечение в патологический процесс жировой ткани, мышц, суставов и костей, но не внутренних органов. 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 [27].

Линейная склеродермия по данным ряда исследований относится к глубокой форме очаговой склеродермии (ОС), при этом широкий спектр клинических проявлений ОС привел к появлению большого количества различных классификаций, в которых учитывается тяжесть, распространенность и глубина процесса фиброзирования, вследствие чего выделяют пять основных клинических форм ОС: ограниченная, генерализованная, линейная, глубокая и смешанная. Формы ОС не являются взаимоисключающими, поскольку у одного и того же пациента могут возникать различные проявления заболевания. Одной из наиболее распространенных форм ОС в детском возрасте является линейная форма, которая наблюдается примерно у 40-70% детей с диагнозом ОС [27].

Линейная форма очаговой склеродермии характеризуется наличием одного или нескольких линейный патологических очагов, в которые могут вовлекаться не только структуры кожи, но и подкожная клетчатка, мышцы и подлежащая костная ткань. Обычно это единичное унилатеральное поражение с линейным распространением, поражающее лицо, волосистую часть головы, нижние конечности. Поражения часто располагаются вдоль линий Блашко (представляют собой линии нормального развития клеток кожи, которые невидимы в нормальных условиях, но могут проявляться в виде патологических высыпаний с линейным или сегментарным распределением по коже). При локализации на волосистой части головы возникает очаг линейной формы с выраженной атрофией, кожа в очаге

гладкая, блестящая, иногда пигментированная. Линейная форма имеет тенденцию деформировать костные структуры, вызывая вдавленные поражения, а при локализации на лице может распространяться на скуловую и носовую области, верхнюю губу. В патологический процесс могут быть вовлечены кости черепа, в том числе кости лицевого отдела. Деформация челюсти может привести к нарушению прикуса, плохой имплантации и атрофии корней зубов, а также задержке их появления и развития [27].

Гипотеза о генетическом происхождении ОС как аутоиммунного заболевания подтверждается ассоциацией случаев болезни с семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний и наличием общих типов HLA с ревматоидным артритом. На аутоиммунный характер болезни также указывают наличие аутоантител и повышенные концентрации циркулирующих в крови хемокинов и цитокинов, связанных с Т-хелперами. 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. Тенденция к замещению нормальных тканей фиброзом и деструкцией жировой ткани приводит к фенотипическим изменениям, включающих в себя атрофию и нарушение пигментации [27].

Степень разработанности тематики

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 [27]. 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 [27]. 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 [11,51].

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 [27].

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 [27]. 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 [2,42].

В пластической и реконструктивной хирургии аутотрансплантация жировой ткани возможна для коррекции атрофических рубцовых деформаций, при недостатке объема тканей, при инволютивных изменениях или последствиях тяжелых травм [7,98]. 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 применения нескольких этапов липофилинга с периодичностью в несколько месяцев. Несмотря на использования различных методов диагностики, очень сложно предсказать перед проведением операции, какой объем жира приживается, у каждого конкретного пациента [15,110]. Также проблемой при проведении аутотрансплантации жировой ткани является неравномерное распределение жира в местах его введения, миграции жира в межфасциальные слои, что может привести к ассиметричному результату. 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 [76].

Таким образом, аутологичная жировая ткань является идеальным материалом для детей с линейной склеродермией так как не имеет противопоказаний в связи с отсутствием иммунных реакций. Линейная склеродермия является актуальной проблемой, в тоже 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 [43].

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 утраченной ткани, 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.

В период с 2019 – 2024 год (на базе ФГБУ ДПО «ЦГМА» кафедры хирургии с курсом эндоскопии) 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 детей с линейной склеродермией, каждое лечение научно обосновано, 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 (ультразвуковое исследование, лазерная доплеровская флоуметрия, 3-D моделирование, фотографирование), динамическое (проспективное наблюдение), статистический анализ.

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «ЦГМА», выписка от 5 марта 2019 года, протокол №2-Л/19

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 результатов диссертации обеспечена современными методами исследования, тщательно подобранным дизайном, тщательной выборкой пациентов и корректным статистическим анализом, построение прогностической модели.

Внедрение результатов

Разработанные технологии внедрены в практику работы отделения пластической хирургии, «Института пластической хирургии и косметологии» г. Москва, отделения дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а также используются в учебном процессе кафедры хирургии с курсом эндоскопии и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами

Президента Российской Федерации для ординаторов, аспирантов, слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы были представлены на Инновационной школе 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-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в дерматологии и косметологии» (19 апреля 2024г., Москва), IV конференции 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). 3 Интернациональная конференция по пластической хирургии, дерматологии и косметологии (12-13 мая 2025., Дубай)

Личный вклад автора

Автор лично выполнил все этапы исследования. Включает в себя анализ научных публикаций, разработку методики, проведение операций по аутотрансплантации жира, сбор и статистическую обработку данных, а также формирование выводов и внедрение разработанного метода.

Публикации

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 139 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), клинические примеры, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы, 169 источников, из них 43 отечественной литературы, 126 иностранной литературы. В диссертационной работе 54 рисунков, 19 таблиц, 2 клинических примера, 5 приложений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология очаговой склеродермии

Ежегодная первичная заболеваемость очаговой склеродермией в детском возрасте составляет 3,4 случая на 1 000 000 детского населения. В целом в популяции у лиц женского пола ОС встречается в 2,6- 6 раз чаще [27,30]. В детском возрасте очаговая склеродермия также чаще встречается у пациентов женского пола, при этом манифестация процесса в детском возрасте отмечается у 42% [125]. По результатам многочисленных исследований в последние десятилетия наблюдается тенденция к росту заболеваемости очаговой склеродермией, что соответствует глобальной тенденции к увеличению заболеваемости аутоиммунными болезнями [25,33].

Серьёзная социально-экономическая проблема очаговой склеродермии является прежде всего в материальных затратах при частых госпитализациях пациентов в стационар и временной утратой трудоспособности. С каждым годом отмечается увеличение числа больных, требующих стационарное лечение в профильных стационарах [30,49].

1.2 Этиология и патогенез очаговой склеродермии

1.2.1 Этиология очаговой склеродермии

Очаговая склеродермия – это воспалительное аутоиммунное склерозирующее заболевание кожи и подкожных тканей, связанное с их атрофией. В зависимости от подтипа, тяжести течения заболевания и локализации очагов может отмечаться вовлечение в патологический процесс не только кожи и ее дериватов, но и жировой ткани, мышц, суставов и костей [27,30].

На сегодняшний день не смотря на результаты многочисленных исследований нет единой точки зрения в отношении этиологии очаговой

склеродермии [29]. По данным ряда исследований ОС имеет мультифакторную природу развития [18]. Для возникновения патологического очага, помимо эндокринного, генетического, эндокринного патологических состояний, необходимо воздействие внешних факторов. Описаны семейные случаи заболевания [3].

Можно выделить два вектора в возникновении заболевания врожденные и приобретённые факторы. К экзогенным факторам можно отнести различные травмы, ожоги, послеоперационные рубцы, инфекционные агенты, лекарственные препараты и химические вещества [4]. На сегодняшний день как наиболее частый триггерный фактор развития заболевания рассматривают вирусную инфекцию [134]. Важную роль в возникновении заболевания могут играть стафилококковые и стрептококковые инфекции, которые являются одними из триггерных факторов возникновения болезни [21,99].

Также выделен антиген C4A который может свидетельствовать о предрасположенности к развитию склеродермии. Гипотеза о генетической природе ОС как аутоиммунного заболевания подтверждается наличием случаев болезни с семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний и наличием общих типов HLA с ревматоидным артритом. На аутоиммунный процесс также указывает наличие аутоантител и повышенное содержание в крови хемокинов и цитокинов, связанных с Т-хелперами [27,28]. Выявление у пациентов носительства HLA антигена предрасполагает склонность к формированию синдрома аутоиммунных заболеваний [116,143]. Gordon M. Et al. (1981) в своем исследовании наблюдали у части пациентов аутоиммунный тиреоидит и гипофункцию щитовидной железы [5,69]. Процентное соотношение структуры заболеваемости очаговой склеродермией свидетельствует о том, что заболевание манифистирует чаще у пациентов детского возраста, женщины болеют чаще чем мужчины в 2 раза больше [26]. Пациенты также связывают начало болезни с различными провоцирующими факторами: стрессом, гормональными изменениями, физические травмы и долгое прибывание на солнце [58,83]. Различные психоэмоциональные нарушения (стресс,

хроническое переутомление) могут быть факторами, провоцирующими начало заболевания [8,17,35, 58].

1.2.2 Патогенез очаговой склеродермии

Патогенез очаговой склеродермии складывается из различных механизмов: главный фактор — это аутоиммунные нарушения, который запускает механизм нарушений выработки коллагена в тканях, также происходит микроциркуляторные нарушения, которые заключаются в повреждении капилляров и активации Т – клеток. [17,138].

При различных формах очаговой склеродермии появляются признаки аутоиммунного процесса в коже и соединительной ткани: фиброз, с образованием лимфоцитарного и макрофагального инфильтрата с последующим нарушением функциональной активности фибробластов и синтеза коллагена [14,88].

Фиброз индуцируется повышением трансформирующих факторов роста В и интерлейкина 4. В дебюте патологического процесса происходит приток в кожу мононуклеарных клеток с последующим образованием клеточного инфильтрата. Следующий этап направлен на цитокины и клеточные медиаторы, такие как интерфероны, ФНО-α и ИЛ-1, начинается образование молекул адгезии, происходит миграция моноцитов в очаг воспаления [12]. Показатель VCAM-1 увеличивается при очаговой склеродермии на 19% соответственно [79].

Можно сделать вывод, что в процессе инициации лежит сосудистая реакция, за счет которой идет активизация фибробластов, а следствием является нарушение микроциркуляции в очагах ОС. В 2004 году Kuwana et al., было проведено исследование у пациентов с системным склерозом, данное исследование показало, что у пациентов с системным склерозом, при нарушении процессов сосудистого возмещения, могут развиться сосудистые аномалии и очаги морфологически сходные с очагами ОС [108].

Многими авторами отмечено, что в развитие ОС играют аутоиммунные реакции, происходит синтез различных аутоантител [19]. Доктор Leitenberger и

соавт., в 2009 году провели исследование, результаты свидетельствуют о том, что у 39% пациентов обнаруживаются антинуклеарные антитела, при генерализованной форме у 58% и при смешанной форме у 54%, при этом антинуклеарные антитела чаще встречаются у взрослых пациентов, чем у детей [112].

В ряде исследований отмечены изменения со стороны сывороточных иммуноглобулинов и интерферонового статуса у пациентов с очаговой склеродермии [5,23]. Иммунные комплексы бывают различных видов с низкой молекулярной массой, крупные, которые захватывают фагоциты и разрушаются, но иногда могут высвобождаться ферменты, которые повреждают ткани [40,138,165]. В норме при отсутствии аутоиммунных процессов для функциональной работы организма, требуется отсутствие иммунного ответа на аутологичные органы и ткани [23,131].

Очаговая склеродермия характеризуется хроническим течением, с периодами обострений и ремиссий, что характерно для многих аутоиммунных заболеваний [37]. Данное обстоятельство требует динамического наблюдения за пациентами и периодических курсов терапии.

1.3 Классификация, клиническая картина и патоморфологические изменения очаговой склеродермии

1.3.1 Классификация очаговой склеродермии

Склеродермия разделается на ограниченную склеродермию и системную склеродермию. ОС характеризуется вовлечением в патологический процесс кожи, подкожно жировой клетчатки, мышц, суставов и костей, но не органов как при системном склерозе [27,29].

На данный момент существует множество классификаций очаговой склеродермии [131]. В 1979 году доктором Довжинским С.И была опубликована классификация локализованной склеродермии. В ней было выделено IV

Таблица 1 – Клиническая классификация локализованной склеродермии

1.Ограниченный тип	**Клиническая картина**
Бляшечный тип	Овальные очаги, окруженные эритематозно-лиловым венчиком, далее в центре происходит склероз, цвет слоновой кости Потеря волос и придатков кожи, на туловище
Каплевидный тип	Множественные желтоватые маленькие склерозированные блестящие очаги На ранних стадиях как воспалительное пятно, на туловище
Атрофодермия идиопатическая Пазини-Пьерини	Симметричные, единичные или множественные, ограниченные, гиперпигментированные, нетвердые очаги
2.Генерализованный тип	
Генерализованная ЛС	4 или более бляшек более 3 см в диаметре, вовлекающих 3 и более из 7 анатомических областей (голова-шея, конечность, туловище спереди или сзади), симметрично
Инвалидизирующая пансклеротическая	Вовлечение кожи, подкожной клетчатки, фасций, мышц, костей Фиброз приводит к контрактурам, изъязвлениям, некрозу
3.Линеарный тип	
Линеарная ЛС конечностей	Линеарные повреждения по линиям Блашко, остаточная гиперпигментация Может вызывать мышечную атрофию, контрактуры, миозит, артрит
По типу удара саблей	Располагается на лбу, от бровей к волосам Может сопровождаться алопецией, мигренями, головными болями, нарушением зрения
Прогрессивная фациальная гемиатрофия (синдром Пэрри-Ромберга)	Вовлекается ПЖК, мышцы и кости, но не кожа Асимметрия лица, 40% ассоциируется с предыдущим типом
4.Глубокий тип	ПЖК, фасции, мышцы, симметрично на конечностях
Смешанный тип	Линеарный и бляшечный, линеарный и генерализованный, у детей
Эозинофильный фасциит (Шульмана синдром)	Быстрое начало , симметричный отек лица, «Апельсиновая корка», запавшие кожные вены в дистальных отделах конечностей, полиартралгии, сгибательные контрактуры суставов, миалгии

«Согласно классификации Петкрсона (1995) заболевание имеет несколько форм бляшечную, подкожную, буллезную, линейную формы (включая очаги на голове, похожие на удар сабли) и с/или без гемиатрофии лица».

«Tuffanelli и Winkelmann (1995) предложили другую систему и выделяли 3 формы: бляшечную, линейную, и генерализованную форму».

Наиболее удобной для повседневной практики дерматологов считается клиническая классификация, приведенная (табл.1).

1.3.2 Клиническая картина очаговой склеродермии

Для бляшечной формы характерно первоначальное образование эритемы или отека, которые в последующие месяцы уплотнятся и меняют окраску на белесую, желтую или фарфоровую [169]. В стадии регресса в очагах формируется атрофия тканей и структур кожи (сально-волосяной аппарат), может наблюдаться нарушение пигментации, снижение чувствительности. Поражение затрагивает не только ткани кожи, но и подкожной клетчатки [78].

При очаговой склеродермии возможно проявления внекожной симптоматики (при ЛС), она проявляется в виде неврологических нарушений, нарушения опорно-двигательного аппарата и проблемы со зрением – частые симптомы. Со стороны суставов чаще всего встречается артрит, который проявляются болью, ограничением подвижности и образованием контрактур [89,133].

Неврологическая симптоматика характеризуется наличием головных болей, реже встречается эпилепсия, в редких случаях встречается невралгия тройничного нерва [54]. При офтальмологических нарушениях, если очаг поражения локализуется в области век, возможно, проявления нарушений подвижности и смыкания век [102]. Артралгия являются частым внекожным проявлением ОС (17%). Также встречаются нарушение роста, сколиоз, атрофия костных тканей [163]. По статистике отечественных и зарубежных авторов офтальмологические нарушения встречаться у 3,2% детей с ОС. Возможно развитие гипоплазии верхней и нижней челюстей. [62].

1.3.2.1 Клиническая картина линейная форма очаговой склеродермии

ЛС клинически проявляется полосовидными очагами, преимущественно единичными и расположенными унилатерально (95% всех зарегистрированных случаев). Характерно изменение пигментации в очагах, при распространении поражения до суставных и костных структур могут формироваться контрактуры. В детском возрасте контрактуры могут приводить к нарушению роста и деформациям конечности. Данная клиническая форма ОС чаще диагностируется в детском возрасте с манифестацией до 14 лет, хотя описано и позднее начало.

Линейная склеродермия которая локализуется в области лица, чаще всего в верхней трети лица в области лба, может быть представлена, как атрофический очаг с пигментацией, расположенный вертикально (en coup de sabre). Могут формироваться телеангиэктазии, при распространении на волосистую часть головы - рубцующаяся алопеция. В тяжелых случаях в патологический процесс могут вовлекаться структуры щек, носа, губ и десен, формируется асимметрия лица.

Линейная склеродермия проявляющейся на коже лица, представляет собой полоску красно-коричневого цвета, очаг на лбу по типу удара сабли (en coup de sabre) (рис.1). В начале процесса отмечается стягивание кожи в области очага, потом появляется бляшка и пигментация. Спустя время на кожи лба появляется линейное вдавление, с частым распространением на волосистую часть головы с последующим развитием рубцовой алопецией [158]. Если в патологический процесс вовлекается глазничная область, это может привести к энофтальму, выпадению ресниц и миопатии [147].

Тяжелая форма линейной склеродермии представляет собой прогрессирующая атрофия половины лица, называемая синдром Пари-Ромберга, сначала очаг появляется в ПЖК, мышцах и затем после первых признаков заболевания, вовлекаются костные структуры (рис.2) [63,96].



Рисунок 1 - Очаговая склеродермия, линейная форма



Рисунок 2 - Синдром Парри-Ромберга.

Таким образом, линейная форма склеродермии представляет собой отдельную форму ОС, которая чаще развивается в детском возрасте. В 90% располагается унилатерально [49]. Чаще поражаются лицо или конечности [57,159]. Патологический процесс может распространяться на подкожную жировую клетчатку, фасции, мышцы [89]. Поражение мышц и суставов в детском возрасте приводят к замедлению роста и нарушению движения [55].

1.3.2.2 Клиническая картина бляшечной формы ограниченной склеродермии

Одна из форм очаговой склеродермии - бляшечная форма характеризуется появлением очага ограниченного отека, воспаления и образованием очага склероза и атрофии белесоватого цвета. Характерно образование сиреневого венчика, затем формируется атрофия с изменением пигментации (рис.3) [110].

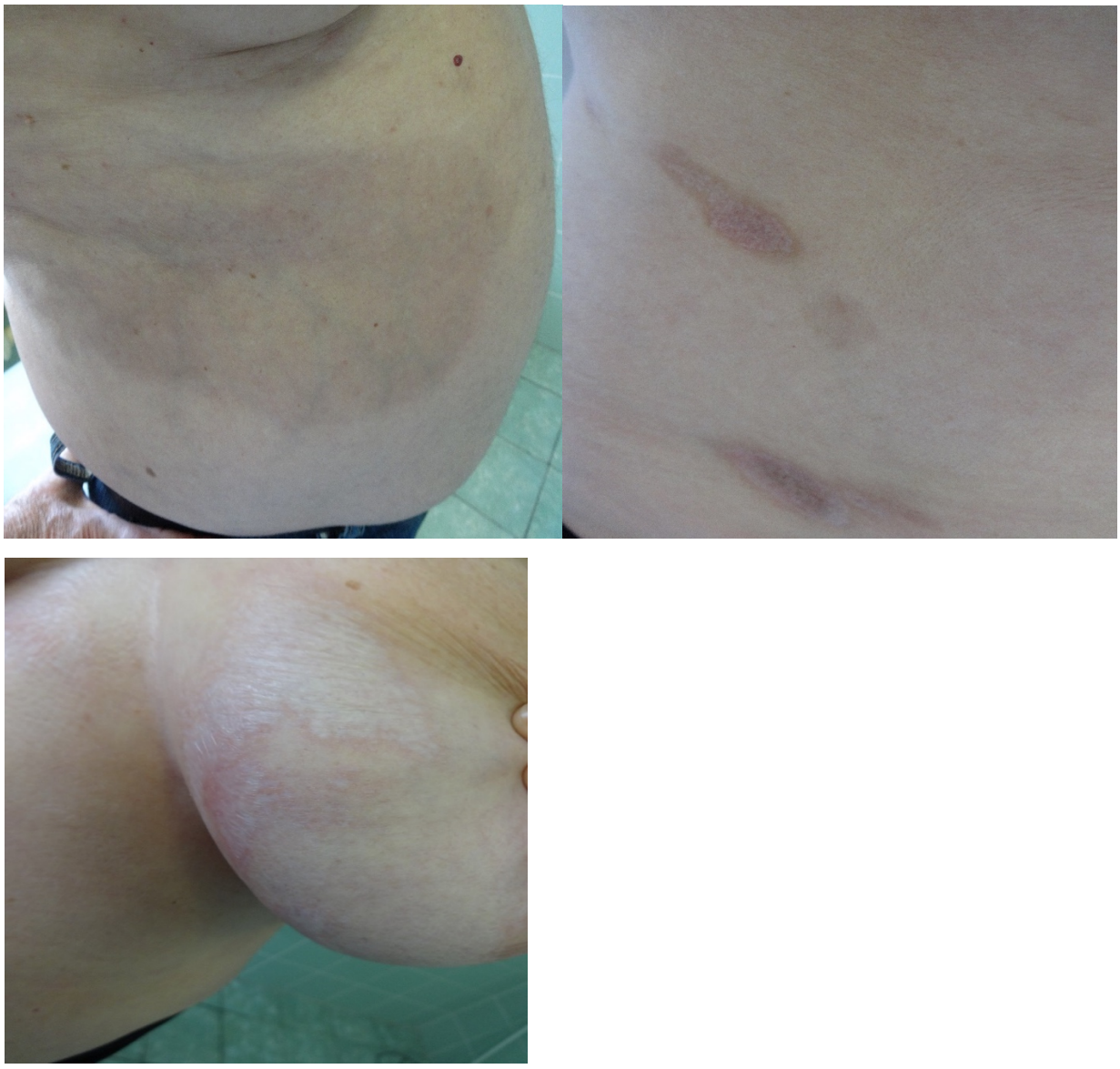


Рисунок 3 - Бляшечная форма склеродермии

Бляшечная форма очаговой склеродермии подразделяется на VI фенотипа.

Индуративно-атрофическая форма характеризуется поражением кожи с реализацией патологического процесса в несколько этапов – отек – индурация –

атрофия [75]. Патологический процесс манифестирует с образованием фиолетово пятна округлой формы, через несколько месяцев вовлекаются подкожные ткани, кожа становится цветом слоновой кост, отсутствуют волосы в области очага, нарушена работа сальных протоков (рис.4) [145]



Рисунок 4 - Индуративно-атрофическая форма склеродермии

Размер патологического процесса может варьировать в широких пределах от несколько сантиметров до 20 см в диаметре. Процесс носит прогрессирующий характер, возможно появление субъективных ощущений, зуда в области очага, реже парестезий. В очагах формируется гипо/гиперпигментация. Затем с течением времени прогрессирования процесса, уплотнение смягчается и проявляется атрофия тканей. Если своевременно установлен диагноз и начато адекватное лечение патологический процесс стабилизируется, и атрофия не формируется [145].

«Сиреневая» форма ОС (Гужеро) имеет слабо выраженное поверхностное уплотнение и характеризуется наличием очага розовато-сиреневого цвета с интенсивной окраской на границе очага (рис.5) [105].



Рисунок 5 - Гужеро форма склеродермии

Редкая форма склеродермии келоидоподобная, представляет собой тяжи схожие с келоидными рубцами [109].

Узловая форма склеродермии представляет собой очаг «плюс» ткань без изменения окраски кожи и без формирования атрофии тканей. Типичная локализация при данной форме туловище, бедра, ягодицы, очаги представляют собой узловые образования, выступающие над кожей и склонные к группированию. Патологические очаги часто линейные или диффузные. [144].

Очень редкая форма склеродермии – буллезная (эрозивно-язвенная). Может формироваться на любом очаге очаговой склеродермии (рис.6). Характеризуется появлением язвенных и буллезных элементов, основными причинами данной формы являются вторичные инфекции (бактериальные или вирусные) (рис.6).

Также в патогенезе данной формы важную роль играет расширение лимфатических сосудов и выделения эозинофилами протеина [70]. В ряде работ показано, что при пальпаторном исследовании кожи отмечается смещение эпидермиса к нижележащим тканям [102]. Также возможно образование пузыря в поверхностных очагах и наличие изменение кожи в виде «папирусной бумаги» [125].

Генерализованная форма ОС характеризуется множественными очагами уплотнения кожи, очаги имеют цвет слоновой кости, выступающее над уровнем кожи, эритема фиолетового цвета с уплотнением в центре пятна [78].



Рисунок 6 - Булезная форма склеродермии

1.3.2.3 Клиническая картина склероатрофического лихена

Склеро-атрофический лихен (САК) – это дерматоз, который представляет собой атрофический очаг белесоватого оттенка. Чаще встречается в области гениталий, реже на гладкой коже (экстрагенитальная форма). Клиническая картина САК на коже появляются мелкие белесые высыпания цвета слоновой кости. Эти очаги обычно блестящие и не вызывают неприятных ощущений, кроме иногда зуда в паховой области [127]. Поражение может быть обширным, занимать большие участки кожи и часто располагаются по линиям Блашко [61]. Высыпания существует длительно, не имеют склонность к спонтанному разрешению [74]. При САК есть риск возникновения плоскоклеточного рака, риск составляет 5%, однако многие авторы не исключают, что риск возникновения рака связан с вирусом папилломы человека [135]. У мужчин при поражении области гениталий, клиническая картина проявляется склеротическим кольцом по краю препуциального мешка, что может приводить к фимозу [95]. Субъективными симптомами является наличие зуда, жжения и эректильной дисфункции [119].

1.3.2.4 Клиническая картина идиопатической атрофодермии Пазини-Пьерини

Данная форма склеродермии характеризуется дермальной атрофией кожи, представляет собой очаги в виде бляшек с гиперпигментацией, которые в основном локализуются в области спины [100]. Процесс медленно прогрессирует с появлением новых очагов. Чаще болеют молодые женщины. Очаги представляет собой пятна сиренево-фиолетового цвета с гладким центром, иногда по центру можно отметить кольцо. Очаги представлены симметричными бляшками овоидной и неправильной формы (рис.7).

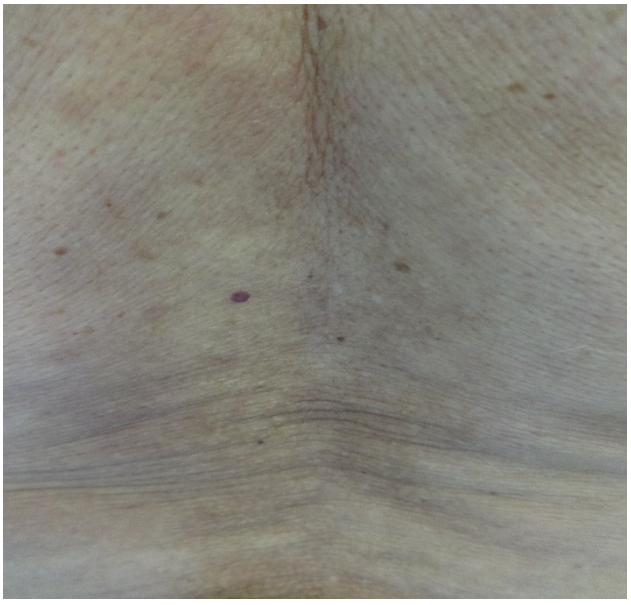


Рисунок 7 – Атрофодермия Пазини-Пьерини

Атрофодермия может сочетаться с другими формами ОС, а также кожными заболеваниями, например, псориазом [6,139].

Таким образом, ограниченная склеродермия представляет собой достаточно гетерогенную группу фенотипов, которые могут сочетаться между собой, но чаще протекают изолированно [57].

1.3.3 Патоморфологические изменения очаговой склеродермии

Повышение синтеза коллагена фибробластами является одним из основных характеристик склеродермии [75]. Происходит активизация фибробластов, затем повышается синтез компонентов внеклеточного матрикса, являющееся главным признаком заболевания [12]. Вначале после атаки аутоантителами фибробласты синтезируют незрелый коллаген с полу-антигенными свойствами, затем происходит соединение ГАГ с незрелым коллагеном, что приводит к синтезу адгезивных белков (фибронектин, эластин, протеоглиганы и гиалуроновая кислота).

Нарушение микроциркуляции формируется также в результате повреждения эндотелия аутоантителами. Так в развитие очаговой склеродермии важную роль играет фактор роста β (TGF-β). В биопсийных материалах у пациентов с ограниченной склеродермией определяется повышенное количество TGF-β1 [118]. Белок TGF-β активирует клетки TIMP-3, что приводит к распаду коллагена. Кроме того, TGF-β, регулирует работу фибробластов, управляя процессами воспаления и регенерации тканей [73,112]. При иммуногистохимическом исследовании повышен синтез TGF-β1RI и TGF-β1RII в фолликулах, фибробластах, также в клетках кровеносных сосудов [148,153].

Нарушения в иммунной системе влияют на фагоцитоз двумя способами: меняется как работа клеток, так и количество клеток. Сначала возникает аутоиммунная реакция в тканях, сопровождающаяся повышением цитокинов ИЛ-17. Он в свою очередь, вызывает воспаление, провоцируя образование других воспалительных молекул (ИЛ-6 и ФНОα) [17,80].

1.4 Консервативные методы терапии очаговой склеродермии

Метод консервативного лечения подбирают индивидуально, учитывая площадь и расположение очага, стадию заболевания, возраст пациента и симптомы [59]. Принцип лечения склеродермии заключается в замедлении прогрессирования

болезни, стабилизации кожного процесса и улучшение клинической картины [4]. Для достижения быстрого и эффективного лечения, оно должно быть своевременным, комплексным и патогенетически обоснованным. Важна этапность и курсовое введение [146]. При быстром прогрессировании локализованной склеродермии и усиления воспаления пациентам рекомендуется назначение глюкокортикостероидов [14,151]. Если заболевание протекает в тяжёлой форме и поражает обширные участки кожи и подлежащих тканей, показан метотрексат, который может быть комбинирован с системными глюкокортикостероидами. Консервативная терапия ОС включает три направления: системную, физиотерапевтическую и наружную терапию.

1.4.1 Наружная терапия очаговой склеродермии

Наружное лечение предлагает использование кремов, мазей или гелей с топическими глюкокортикостероидами [13,18,32,95,114]. Часто назначаемые препараты и схемы применения: «Мометазон – крем/мазь – 1 раз в день, Алклометазон дипропинат -крем/мазь – 1 раз в день, Метилпреднизалон ацепонат – крем – 1 раз в день, Клобетазол пропинат – крем/мазь – 1 раз в день». Курс лечении ОС обычно длится от 4 до 12 недель [3,124,157].

Ингибиторы кальциневрина также доказали свою эффективность [85]. Например, мазь такролимус 0,1 рекомендуется наносить на очаг склеродермии два раза в день. Курс такого лечения обычно составляет 3 месяца.

Для того чтобы уменьшить покраснение в области очага, можно применять диметилсульфоксид [47]. Препарат разводят в воде и накладывают в виде повязки на 30 минут один раз в день. Курс лечения длится 3-4 недели. При необходимости его можно повторить через 1-2 месяца [7,32].

Согласно ряду наблюдений, эффективным средством является депротеинизированный гемодериват крови телят [103]. Его назначают в форме 5% мази, которую наносят на очаг поражения 2-3 раза в день. Курс лечения может длиться до 2 месяцев [24,31].

1.4.2 Физиотерапевтическое лечение очаговой склеродермии

Физиотерапевтическое лечение у пациентов с очаговой склеродермии применяется достаточно активно, при назначении различных методов физиотерапевтического лечения нужно учитывать соматическое состояние пациента, учитывать этиологию и патогенез применения различных аппаратов, течение заболевания и наличие соматических противопоказаний к каждому определенному методу физиотерапевтическому методу. При очаговой склеродермии применяется ультразвуковая терапия, микроволновая терапия, ПУВА- терапия, низкоэнергетическая лазеротерапия, узкополосная УФА- терапия, лекарственный форез [2,7,22,24,36]. Рассмотрим несколько физиотерапевтических методов лечения в Приложение № 1 [11, 13, 14, 20, 25, 28, 34, 35, 39, 38, 41, 44, 69, 71, 76, 77, 86, 106, 150, 159, 163].

1.4.3 Системная терапия очаговой склеродермии

Системная терапия показана пациентам с тяжелыми формами ОС и обширными поражениями кожи и мягких тканей. Препаратом первого выбора является метотрексат, который назначается в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидами в зависимости от клинической картины. Еще одной группой препаратов является глюкокортикостероиды, которые можно вводить непосредственно в очаг для снижения отека и воспаления. Подробное лечение системными препаратами представлена в Приложение № 2 [54,62,75,82,85,89,105,125,133,145,162,164].

1.5 Аутологичная жировая ткань

1.5.1 История применения жировой ткани в медицине

Аутологичная жировая ткань является идеальным наполнителем в силу простоты получения и биосовместимости без риска аллергической реакции или отторжения [26,29]. В последние года трансплантация жировой ткани пользуется значительным интересом в регенеративной медицине, пластической и реконструктивной хирургии (реконструкция молочной железы, патологические рубцы, липоатрофия в области лица и др.) [90].

Аутотрансплантация жировой ткани впервые была описана более столетия назад. Самое первое упоминание о трансплантации жировой ткани принадлежит Нойбергу (Neuber), который произвел пересадку жировой ткани предплечья в область лица. Лексер (Lexer) в 1910 г. применил жировую ткань при атрофии для реконструкции малярной области, а Брунинг (Bruning) в 1919 г. впервые сообщил о введении жировой ткани при потере объема тканей [142]. В 1950 г. Пир (Peer) написал о 40–50%-ной приживаемости жировых трансплантатов [137]. В последующем с внедрением липосакции связан возросший интерес к трансплантации аутологичной жировой ткани [66,87]. В 1987 г. Бирколл (Bircoll) [64] предложил использовать жировую ткань для увеличения молочных желез, что вызвало волну критики из-за высоких рисков развития нежелательных явлений и осложнений в виде некроза. Поэтому экспертный совет Американского общества пластических и реконструктивных хирургов выступил с заявлением против такой практики. Доктор Коулман (Coleman) провел стандартизацию атравматичной трансплантации жировой ткани, позволяющей получить хорошие воспроизводимые результаты (Lipoestructura™) [65]. Методика включает в себя атравматичное получение жировой ткани (канюли 3 мм, шприцы 10 мм), центрифугирование со скоростью 1286 г за 3 мин (3000 об./мин в центрифуге Коулмана) для отделения адипоцитов от компонентов крови и поврежденных клеток и многократного введения в ткань по 1 $см^3$ с помощью

канюли диаметром 2–3 мм. Также Бирколл (Bircoll) и Коулман (Coleman) обратили внимание на то, что важнейшей частью процедуры является микротрансплантация. В 1993 г. Carpaneda и соавт. сравнили приживаемость клеток жировой ткани различного диаметра и обнаружили, что выживаемость трансплантата диаметром менее 3 мм выше. Некротизации подвергалась центральная часть трансплантатов диаметром более 3,5 мм [91]. Это наблюдение недавно подтвердили Eto и соавт. [46], показавшие, что гибель адипоцитов трансплантата начинается в первый день и, что в 300 мкм от края ткани выживают только немногочисленные адипоциты.

Несмотря на прорыв, совершенный Коулманом (Coleman), и огромное значение стандартизации, серьезным недостатком липофилинга и причиной его критики остается вариабельность приживаемости адипоцитов - 20–80 % через 1 год [68,152]. С 2011 г. проведено всего 5 клинических испытаний и 32 перспективных сравнительных исследований по оценке стойкости, полученных в результате липофилинга результатов [76].

При получении жировой ткани выживаемость клеток зависит от размера фрагментов жировой ткани. При липосакции происходит разделение ткани на фрагменты различного размера в зависимости от диаметра канюли. Как сказано выше, диаметр трансплантата является важнейшим фактором его выживаемости. Eto и соавт. [46] в своем знаковом исследовании установили, что во внешнем слое (100–300 мкм) выживают все адипоциты и стволовые клетки, в среднем слое (600–1200 мкм) происходит гибель адипоцитов с их замещением новыми стволовыми клетками, а в глубине фрагмента все клетки погибают.

Таким образом, перспективным является разработка методологии проведения аутотрансплантации жира при различных патологических состояниях, включая линейную склеродермию, так как научные работы носят единичный характер, а операции порой проводятся с эмпирическими параметрами, что определяет актуальность настоящего исследования.

1.5.2 Жировая ткань как источник стволовых клеток

Жировая ткань — источник плюрипотентных стволовых клеток. Благодаря мезодермальному происхождению клетки-предшественники можно получить из мезенхимальных стволовых клеток (МСК). В свою очередь, МСК возможно получить из подкожно-жировой клетчатки. Так как жировую ткань легко получить, в связи с достаточным ее количеством, жировая ткань считается перспективным источником аутологичных стволовых клеток, также называемых стволовыми клетками живой ткани (СКЖТ) [26]. Как любые МСК, они являются плюрипотентными клетками-предшественниками и в равной степени обладают способностью к дифференцировке в различные типы клеток мезодермального происхождения, например, эндотелиальные клетки и адипоциты, а кроме того, представляют собой потенциальный источник факторов роста, цитокинов, лимфоцитов [166]. Аутологичные стволовые клетки возможно получить при неинвазивных процедурах липосакции и липоаспирации из донорских участков подкожно-жировой клетчатки.

Жировая ткань обладает сложной структурой, состоит из матриц адипоцитов, соединенных волокнами коллагена, стромальных клеток, СКЖТ, нервно-сосудистых структур. Жировая ткань играет важную роль в процессах старения, метаболизма и гомеостаза. Она составляет основной объем соединительнотканной матрицы, обеспечивает резерв энергии при стрессовых состояниях, регулирует работу иммунной системы, стимулирует ангиогенез и помимо этого является важным эндокринным органом [26].

Клиническое применение СКЖТ крайне разнообразно — от борьбы с деградацией тканей до закрытия тяжелых ран, что воспроизведено в экспериментальных моделях, в которых СКЖТ ускоряют заживление ран путем улучшения реэпителизации и ангиогенеза [152]. Также СКЖТ применяется в пластической хирургии, эстетической хирургии. [50]. Дифференцировка клеток — важный аспект терапии стволовыми клетками, но существенным достоинством применения аутологичных СКЖТ является и наличие других механизмов,

направленных на повышение васкуляризации тканей, снижение апоптоза и купирование воспаления [152].

1.5.3 Обработка аутологичной жировой ткани

Большое значение в выживаемости жировой ткани играет разнообразие методик обработки жировой ткани (выживаемость трансплантата варьируется от 40% до 80%). За последние десятилетия проведено множество исследований, посвященных этой проблеме. Несмотря на основательное изучение вопроса, окончательный консенсус относительно золотого стандарта обработки трансплантируемой жировой ткани все еще не достигнут [26]. При анализе отечественной и зарубежной литературы важно обращать внимание на различие между биологическими или гистологическими характеристиками трансплантата и соответствующими клиническими результатами in vivo [87].

К обработке жировой ткани, относится процедуры с момента взятия жира до момента введения. Обработка направлена на выживаемость трансплантата. Для этого из жировой ткани удаляются различные примеси, разрушенные клетки, инфильтрирующий раствор, клетки крови. Идеальной техникой можно считать такую, благодаря которой сохраняется жизнеспособность адипоцитов и содержится минимальное количество примесей и максимальный объем трансплантата, что обеспечивает приживаемость жировой ткани [64].

Обработку жировой ткани на сегодняшний день можно поделить на пять групп.

Центрифугирование самая распространенная техника обработки жира, считается золотым стандартом. Эту методику внедрил Coleman, надежность данной методики клинически доказана [26]. По данной методике шприцы объемом 10 мл под центрифугой используя 3000 об/мин в течение 2- 3 мин. После центрифугирования получаем жировой продукт, который разделяется на три слоя. Первый слой - является водяным, он не используется для пересадки, второй слой – содержит неповрежденные клетки – это основной материал для

аутотрансплантации, третий слой — состоит из поврежденных клеток это жировая маслянистая ткань, для пересадки не подходит [91, 93].

Декантация – разделение жира на два слоя: первый водянистый нижний слой и верхний слой трансплантируемой жировой ткани. Нет точной информации по времени необходимом для декантации жира. Данная методика контролируется визуально, когда визуализируется разделение трансплантата на два слоя. Методика считается неточной. Сохранятся высокой уровень наличия примесей, вследствие этого, возможно, поствоспалительные реакции [68]. Доказано, что при обычной декантации, приживаемость жировой ткани меньше, чем при использование других методик. Данную методику можно считать, как начальный этап обработки жира, но не самостоятельную технику [69].

Фильтрация – выделение жирового аспирата, при помощи сито или фильтра, которые пропускают различные примеси, но задерживают жировые клетки. По опубликованным данным, специфическая методика фильтрации (скатывание в особую марлю) позволяет получить эквивалентное или большее количество жизнеспособных клеток и большее количество выделенных мезенхимальных СКЖТ по сравнению со стандартным центрифугированием [76,129].

Промывание – очищение жировой ткани при помощи физиологического раствора. Промывание служит предварительным этапом, например перед центрифугированием. Доказано, что промывание позволяет достичь базовой сепарации примесей с сохранением жизнеспособности адипоцитов аспирата [149, 122].

Новые методики – использование полуавтоматических систем, позволяют обрабатывать большое количество жировой ткани, но зачастую не выгодно при небольшом количестве трансплантата, успешно применяются начинающими хирургами. Известные системы Puregraft, Revolve, Lipivage. Puregraft – представляет собой полуавтоматическую систему фильтрации с закрытой мембраной, где происходит промывание и диализация. Данная методика похожа на центрифугирование [165].

1.5.4 Варианты применения жировой ткани

Кроме применения жировой ткани для восполнения объема, жировая ткань вызывает интерес для регенерации тканей и улучшения состояния кожи [76].

Микрофэтграфтинг – трансплантация жировой ткани производится канюлями диаметром от 0,7 мм (менее 1 мм) вводится подкожно в отличие от техники по Coleman, где используется канюли 2-3 мм.

Эмульсия для внутрикожного введения. Полученный микрожир, путем механической эмульгации после не менее 30 кратного прогона, через 2 шприца, объемом 10 мл с применением Луер. По мере прогона жир становится более светлым и эмульгированным. Вводится эмульсия иглами 27 G или канюлями 0,7 – 0,9 мм. Механическая обработка жира не влияет на ее приживляемость [152].

Инъекции наножиром проводятся для введения клеток ССФ. Данный тип введения трансплантата подходит для улучшения качества кожи. Наножир вводится иглами 27 G, поверхностно в дерму. После введения наблюдается осветление кожи, улучшение тургора и качественных характеристик кожи [104].

1.6 Применение аутологичной жировой ткани в медицинской практике

Аутологичная жировая ткань имеет большой потенциал в эстетической, реконструктивной хирургии и регенеративной медицине. Аутологичный жир используется для увеличения объема, а также для регенерации тканей. Жировая ткань является материалом с максимальной приживляемостью и минимальной реабсорбцией и рисками некроза.

1.6.1 Применение аутологичной жировой ткани в реконструктивной хирургии

Применение жировой ткани в реконструктивной хирургии пользуется значительным интересом в последние десятилетие [104]. Аутологичная жировая ткань может применяться при патологии челюстно-лицевой хирургии,

характеризующихся поражением подкожно-жировой клетчатки, синдром Парри-Ромберга, гемиатрофия лица [92]. При данных патологиях, липофилинг наиболее подходящий вариант лечения данных изменений мягких тканей лица. При синдроме Парри-Ромберга проведение липофилинга помогает достичь симметрии со стойким результатом. При синдроме Тричера-Коллинза липофилинг показан как основной этап лечения [104].

Применение жировой ткани в реконструкции молочной железы создает разнообразные возможности для коррекции дефектов, в результате онкологического хирургического лечения или эстетических проблемах [121]. Аутотрансплантация жировой ткани может играть важную роль, как дополнительный этап для улучшения результата, например после имплантации или лоскутной пластики [118]. Жировая трансплантация может обладать дополнительными преимуществами помимо увеличения объема молочной железы, в частности купировать болевой синдром после мастэктомии [115]. После хирургического лечения РМЖ хронической болью в области молочной железы страдают до 60% пациентов, чему способствует ряд факторов, в т. ч. лучевая терапия [122].

Жировую ткань используют при синдроме Поланда. В данном случаи в качестве основной меры или дополнительной к имплантам и лоскутам [85]. При легкой деформации липофилинг может выступать основным методом лечения, при тяжелых аномалиях грудной стенки, жировой ткани будет недостаточно [10].

1.6.2 Применение аутологичной жировой ткани в травматологии

Применение жировой ткани травматологии возможно, например, при атрофии подкожно-жировой клетчатки стопы. Данная патология встречается при аутоимунных, ревматоидных заболеваниях, диабетической стопе, может быть результатом инфекции, ишемии или хирургического вмешательства. Липофилинг применяется в данном случаи для уменьшения боли при ходьбе [50,52]. Показание

считается малоизученным, но, согласно опубликованным данным, результат у некоторых пациентов оправдывает такое вмешательство.

Липофилинг — перспективная методика формирования подушечек в нечувствительных зонах, подверженных декубитальному изъязвлению при диабетической стопе [48], также применимая при болезненных рубцах, затрудняющих ходьбу [55].

Контрактура Дюпюитрена – фибротическое укорочение ладонных сухожилий. Основной метод лечения – резекция участков апоневроза с кожной пластикой, однако возможны частые рецидивы. В последние время применяется коллагеназа, но остается вероятность рецидива. На сегодняшний день есть возможность применения липофилинга в зоне фиброза [47]. Стволовые клетки подавляют пролиферацию миофибробластов. Основное преимущество данной методики - неинвазивность [48].

1.6.3 Применение аутологичной жировой ткани в регенеративной медицине

При ревматоидном артрите наблюдается атрофия жировой ткани кистей и стоп, кожа напоминает печеное яблоко, сморщена. После липофилинга улучшается внешний вид, при ходьбе пациент чувствует себя комфортнее [42, 43].

При системной склеродермии у пациентов отмечается атрофия кожи и подкожно жировой клетчатки. Метод трансплантации жировой ткани позволит компенсировать эстетические и функциональные проявления болезни, увеличивая объем и улучшая состояние и качество кожи даже в плохо васкулизируемых тканях, в некоторых случаях возвращая подвижность верхней и нижней губы [42, 43]. Жировую ткань и ССФ предлагается применять против симптомов системной склеродермии со стороны кистей рук (синдром Рейно, контрактура суставов пальцев, изъязвление кожи). Жировую ткань вводят в ладонь и тыл кисти, ССФ — под кожу пальцев, уменьшая фиброз и реактивность кровеносных сосудов, что снижает риск ампутации [45, 46].

1.7 Осложнения при трансплантации аутологичной жировой ткани

Осложнения при работе с аутологичной жировой тканью можно разделить по степени тяжести. Тяжелые осложнения, которые влеккт угрозу для здоровья и жизни пациента – это аллергические реакции, на препараты вызывающий токсический эффект, нарушение хирургических техник [36,131]. Вторичные инфекции, на месте взятия или введения жировой ткани, вызывает локальный инфекционный процесс, данное осложнение возникает из-за нарушений правил асептики и антисептики, предоперационной подготовки [70,111]. Самое опасное осложнение при пересадке жира – повреждение крупных сосудов и нервов. Особенно высок риск во время аутотрансплантации ягодиц, если не соблюдать анатомические слои. Повреждение ягодичной артерии или вены может привести к серьезным проблемам прямо во время операции [53,162]. Жировая эмболия артериальных сосудов, данное осложнение встречается при липофилинге лица, так как данная анатомическая зона богата кровеносными сосудами. Для исключения таких осложнений, рекомендовано работать в области лица канюлями с диаметром 0,7-1 мм, тупоконечными канюлями, избегать болюсного введения жира [145].

Таким образом, атологичный липофилинг имеет большие перспективы для использования при линейной склеродермии, в связи с тем, что работы по данному направлению носят единичный характер, требуются дальнейшие исследования в том числе по разработке методологического подхода к проведению операции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Условия проведения исследования

Исследование выполнено в период с 2019г. по 2024 г. в федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная медицинская академия» Управления делами президента Российской Федерации.

Работа выполнена на базе кафедры хирургии с курсом эндоскопии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Пациенты направлялись на консультацию к пластическому хирургу из медицинских учреждений:

- ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» отделение дерматологии и аллергологии.

- ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой». Управления делами Президента Российской Федерации, отделение дерматологии и косметологии.

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы «Применение аутологичного жирового трансплантата при лечении аутоиммунных заболеваний» Фонд содействия инновациям Правительства Российской Федерации.

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «ЦГМА», выписка от 5 марта 2019 года, протокол №2-Л/19.

2.2 Критерии включения, невключения и исключения

***Критерии включения в исследование*:**

1. Наличие подписанного информированного согласия от пациента или его законного представителя на участие в исследовании по аутотрансплантации жировой ткани у пациентов с ОС;
2. Диагноз «линейная склеродермия» и курс лечения метотрексатом завершенный не менее чем за 6 месяцев до исследования;
3. Возраст пациента от 6 до 18 лет включительно;

Критерии невключения в исследование:

1. Масса тела менее 30кг;
2. Отягощенный аллергологический анамнез;
3. Обострение линейной склеродермии, в течение 6 месяцев перед процедурой липофилинга;
4. Неэффективность применения иммуносупрессивной терапии.

Критерии исключения:

1. Несоблюдение предписанных схем лечения;
2. Развитие тяжелых нежелательных реакций на фоне проводимого сопроводительного лечения.

2.3 Дизайн исследования

Пациенты проходили оперативное лечение в АО «Институт пластической хирургии и косметологии» г Москва. Обследование пациенты проходили в зависимости от возрастной группы: 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). В исследовании участвовали 56 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет с диагнозом «линейная склеродермия». Среди них было 36 девочек (64,2%) и. 20 мальчиков (35,8%).

Тип исследования – перспективное нерандомизированное контролируемое (рис.8).

Схема дизайна исследования

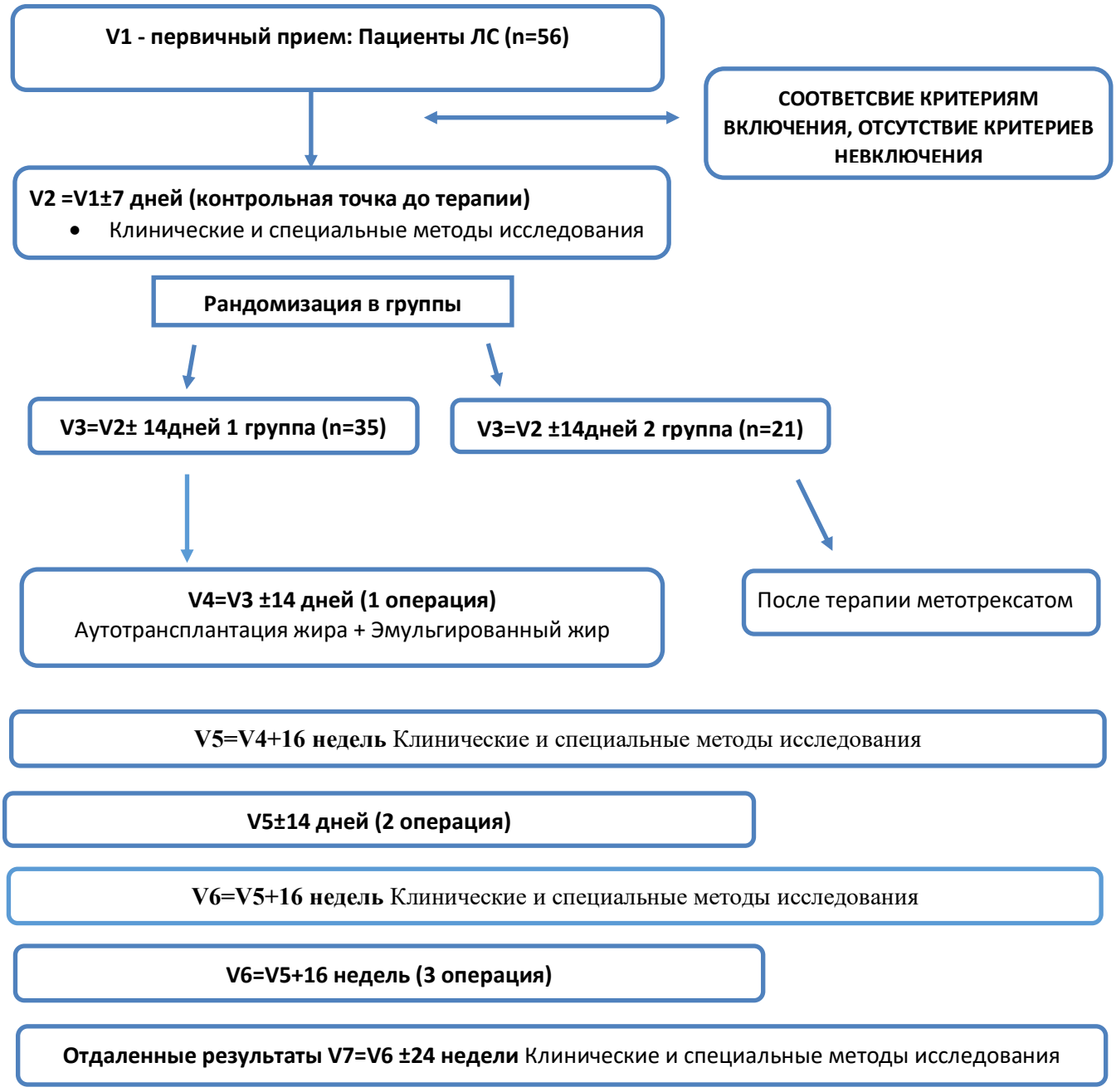


Рисунок 8 – Дизайн исследования

2.4 Характеристика изучаемых групп

Распределение по группам производилось в соответствии с выбранным лечением.

Были сформированы 2 группы пациентов:

1. Группа № 1 - основная - 35 пациента в возрасте от 6 до 18 лет с диагнозом линейная склеродермия получивших более 6 месяцев назад иммуносупрессивную терапию препаратом метотрексат и затем аутотрансплантацию жировой ткани в область очага склеродермии (количество операций определялось клинической картиной и послеоперационной потерей объема тканей).
2. Группа № 2 - контрольная - 21 пациент от 6 до 18 лет с диагнозом линейная склеродермия, получившие стандартный метод терапии метотрексатом без аутотрансплантации жировой ткани.

2.5. Клиническая характеристика пациентов

Аутотрансплантацию жировой ткани проводили детям с линейной склеродермией. У всех пациентов были атрофические очаги, которые приводили к деформациям, рубцовым изменениям кожи и подлежащих тканей, а также вызывали функциональные, эстетические и психологические проблемы.

У всех 56 (100%) пациентов была диагностирована линейная склеродермия, данная патология характеризуется появлением беловато-голубых пятен с блестящей поверхностью, поражение имеет линейный характер, распространяется глубоко в дерму и гиподерму, также имеется западение в местах очага. У 40 (71,4%) пациентов поражение локализовалось в области лба с переходом на волосистую часть головы и переорбитальную область и было представлено очагом по типу «удар сабли». При локализации процесса на лице связаны психоэмоциональные поражения пациента, что ведет к снижению качества жизни пациента. У 16 (28,6%) пациентов поражение локализовалось на нижних конечностях.

Во всей группе из 56 пациентов (100%) диагноз линейная склеродермия был выставлен 1 год или более 1 года назад, средняя давность заболевания была 2,9±1,3 года. Все пациенты 1 группы до проведения оперативного лечения получали комплексное лечение включающие иммуносупрессивную терапию препаратом метотрексат и закончили его за 6 месяцев до аутотрансплантации жира.

Были проанализированы 56 пациентов (100%) с возможными причинами начала заболевания. Результаты распределились следующим образом. 17,8 % пациентов указывают, на стрессовые ситуации перед началом манифестации заболевания, 26,7% связывают начало с перенесёнными травмами, у 8,9 % пациентов отмечают предшествующие инфекционные заболевания ЛС, 2,3 % связывают с гормональными нарушениями, у 3,5 % пациентов данной группы связывают начала процесса с прибыванием на солнце и 39,6 % пациентов затрудняются ответить с чем они связывают начала заболевания (табл.2).

Таблица 2- Триггерные факторы у пациентов с ЛС

Признак	**Пациенты (n/%)**
Стресс	10 (17,8%)
Физические травмы	15 (26,7%)
Острые инфекционные заболевания	5 (8,9%)
Гормональные нарушения	2 (3,5%)
Солнечная инсоляция	2 (3,5%)
Причина не установлена	22 (39,6%)

Перед проведением аутотрансплантации жировой ткани все пациенты детского возраста были проконсультированы специалистами: дерматологом, ревматологом, педиатром, анестезиологом.

Также перед началом оперативного лечения, у большинства пациентов были выявлены сопутствующие заболевания у 55,3%. Аритмия встречалась у 7,1% больных, заболевания щитовидной железы наблюдались у 10,7%, хронический тонзиллит – у 9,2%, гастрит – у 10,7%, хронический панкреатит – у 5,3%, гастрит – у 5,3% и жировой гепатоз – у 3,5% пациентов (табл.3).

Таблица 3 - Сопутствующие заболевания у пациентов с линейной склеродермии

Диагностируемые соматические заболевания	**Общее кол-во (n/%)**
Аритмия	4 (7,1%)
Гиперметропия	2 (3,5%)
Заболевания щитовидной железы	6 (10,7%)
Хронический тонзиллит	5 (9,2%)
Хронический гастрит	6 (10,7)
Хронический панкреатит	3 (5,3%)
Хронический гастродуоденит	3 (5,3%)
Жировой гепатоз	2 (3,5%)

Каждый пациент или его законный представитель дал согласие на проведение оперативного лечения в связи с диагнозом линейная склеродермия и участие в данном научном исследование, подписав договор на оказание медицинской помощи и информированное согласие.

Проведенный нами анализ показал, что среди пациентов с линейной склеродермией преобладают пациенты женского пола, у большинства пациентов диагностируются сопутствующие соматические засоления с высокой распространенностью эндокринных нарушений, а наиболее частые триггерные факторы – это физические травмы и стресс.

2.6 Методы терапии

2.6.1 Системная терапия препаратом метотрексат

При прогрессирующей и тяжелой линейной склеродермии, при отсутствии противопоказаний, назначают метотрексат. Детская доза составляет 0,3 – 1мг/кг или 10 – 15 мг/м^2 (макс25) один раз в неделю подкожно или внутрь. Курс лечения – от 6 до 12 месяцев [161,180]. После достижения эффекта возможен переход на поддерживающую терапию.

2.6.2 Липофилинг при линейной склеродермии

Перспективным при линейной склеродермии является метод аутотрансплантации жира, который может использоваться не только для заполнения дефицита утраченных тканей, но и для улучшения трофических процессов в очаге поражения и улучшения качественных характеристик кожи. Описание методики представлено в Главе 3.

2.7. Методы исследования

Все пациенты с линейной склеродермией в рамках исследования направлялись на плановую госпитализацию в отделение пластической хирургии АО «Института пластической хирургии и косметологии». Хирургические вмешательства выполнялись в соответствии с федеральным стандартом (Приказ Министерства здравоохранения РФ № 298 н от 31.05.2018 г.). Перед операцией каждый пациент проходил комплексное обследование: сбор анамнеза, оформление медицинской карты N834н, фотофиксацию, фотографирование, 3 D моделирование, исследование микроциркуляции, узи мягких тканей и генетический тест (Анти-Scl-70), определение индекса качества жизни (CDLQI),

индекса LoSSI (Localized Scleroderma Skin Activity Index) – индекс активности кожного поражения при локализованной склеродермии, фотографирование.

2.7.1 Специальные методы исследования

2.7.1.1 Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови

В патогенезе очаговой склеродермии ведущая роль принадлежит нарушению периферического кровотока, нами были изучены микроциркуляторные процессы в очагах линейной склеродермии до и после проведения лечения [119,151]. Для данного исследования использовалась лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови (ЛДФ), с высокой разрешающей способностью. Это неинвазивный метод оценки состояния капиллярного кровотока в проекции патологического очага [39]. Исследование проводилось до операции и после проведения операции согласно дизайну исследования [41,68].

Также проводилась запись ЛДФ-граммы у пациентов, получавших терапию метотрексатом, а также со здоровых участков кожи для проведения контроля.

Методика аутотрансплантации жира по разработанной методике описана в Приложении №3.

Примеры ЛДФ-граммы у пациентов с ЛС основной группы (до и после липофилинга) и здоровой кожи представлены на рисунках 9-11.

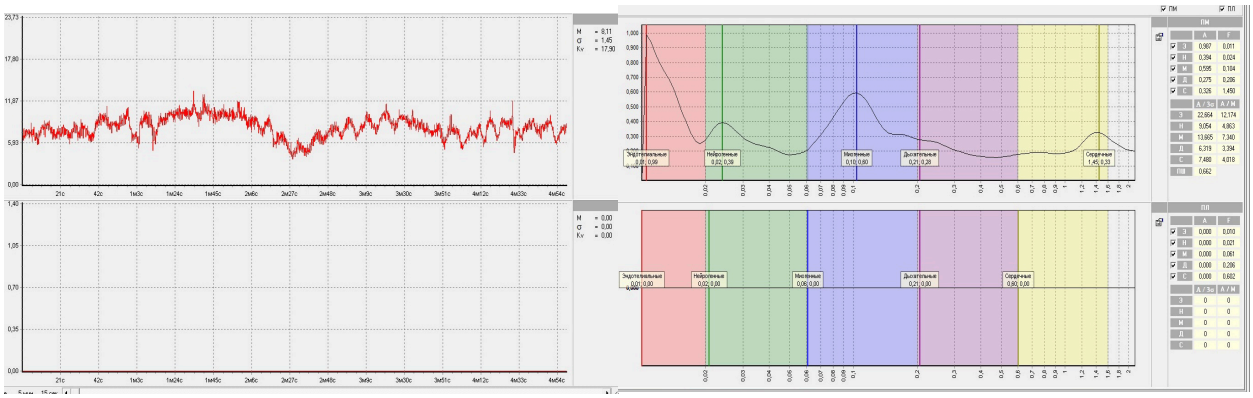


Рисунок 9 – ЛДФ-грамма - область очага склеродермии до проведения операции

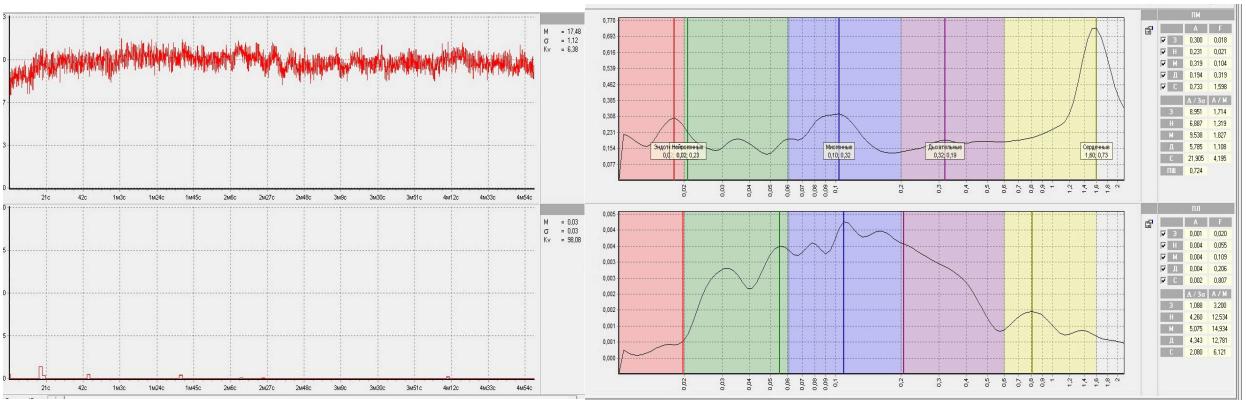


Рисунок 10 - ЛДФ-грамма - область очага после липофилинга через 4 месяца

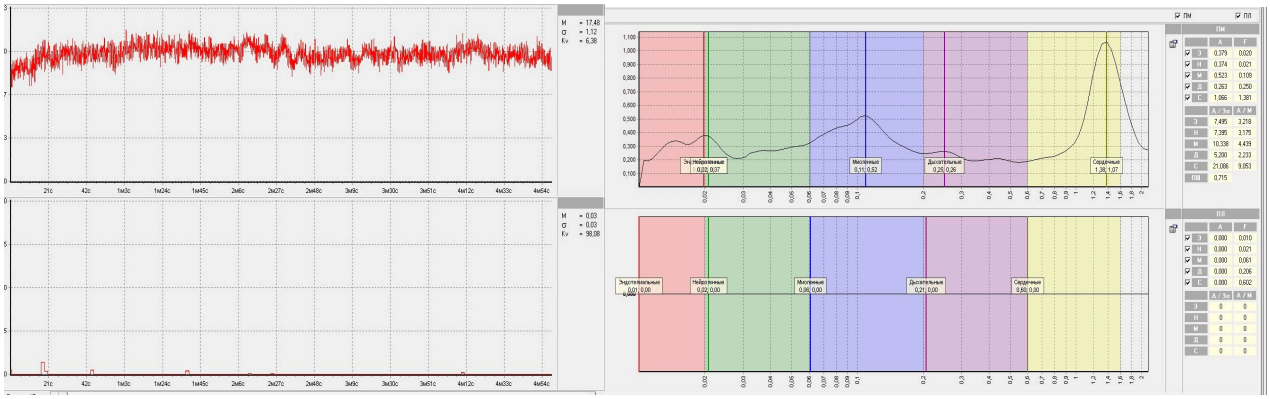


Рисунок 11 - ЛДФ-грамма - контрольная зона – здоровый участок кожи

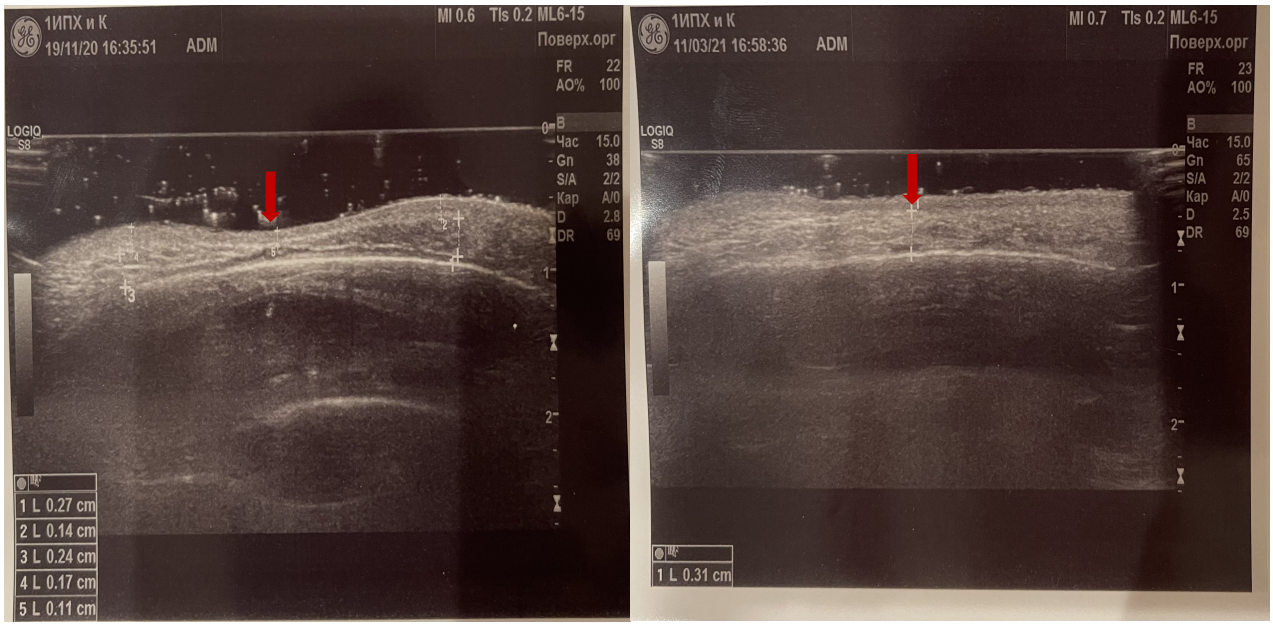
На рисунке 9 измерения проводились на коже очага в области лба до аутотрансплантации жировой ткани, на рисунке 10 - очаг склеродермии, после проведения липофилинга (4 месяца). На рисунок 11 - представлена контрольная зона здоровый участок кожи, симметричный области очага склеродермии.

2.7.1.2 Ультразвуковое исследование кожи и мягких тканей

УЗИ исследование кожи и подлежащих тканей у пациентов с линейной склеродермией проводилось до и после процедур липофилинга в контрольных точках в соответствие с дизайном диссертационной работы. Оценивали послеоперационный результат в динамике, измеряя толщину ПЖК, после проведения липофилинга (рис. 12).

Методика проведения УЗИ описана в Приложении 4.

В научно-исследовательской работе изучались повреждения в области лба, так как в разных анатомических зонах, разная толщина подкожно жировой клетчатки.



А Б

Рисунок 12 – Линейная склеродермия. Результаты УЗИ кожи мягких тканей лба при первичном обращении (А) и через 4 месяца после операции (Б)

Примечание: увеличение содержания подкожно-жировой клетчатки, заполняющей дефект по типу минус-ткань [27], отмечено стрелками.

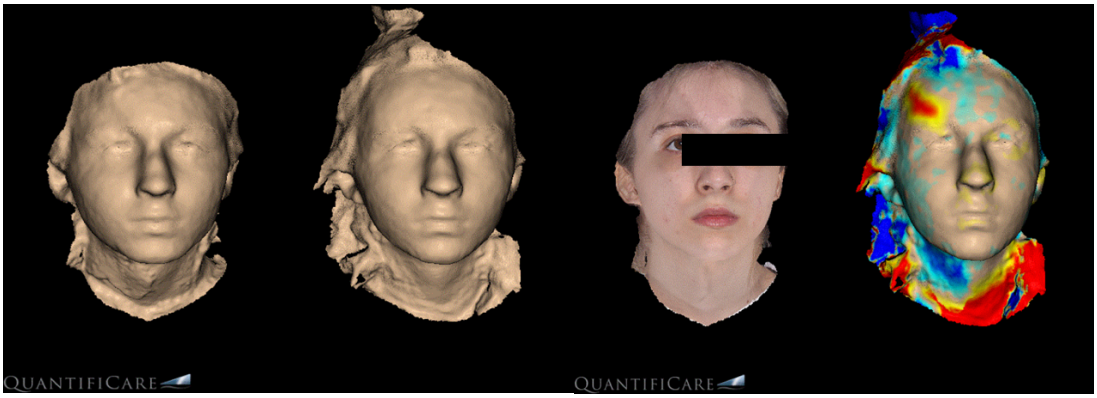
2.7.1.3 Фотографический метод исследования, компьютерное 3D моделирование

В ходе исследования проводилось фотодокументирование результатов лечения: снимки делались до операции и через 4-6 месяцев после. Для этого пациента фотографировали в трех стандартных проекциях (анфас, ррофиль и полупрофиль) и испльзованием камеры Canon EOS Mark.

Актуальным методом исследования до и после проведения липофилинга является 3 D моделирование при помощи системы визуализации Life Viz

(Quantificare). Для 3 D моделирования лица пациента использовали четыре контрольные точки: кончик языка – 1; точка в 2 см от правого уголка рта – 2; точка в 2 см от левого уголка рта – 3; точка на шее по средней линии, в проекции подъязычной кости – 4.

Объемный дефицит мягких тканей лица до и после хирургического вмешательства количественно оценивали методом 3 D моделирования с использованием системы Life Viz (Quantificare). На рисунке 13 представлена динамика изменений кожи и подкожных тканей у пациента с линейной склеродермией после аутотрансплантации жира.



А Б

Рисунок 13 - Моделирование до и после (А) объем атрофии мягких тканей после проведения липофилинга (Б)

2.7.2 Клинические методы исследования

2.7.2.1 Оценка качества жизни больных

При хронических заболеваниях ключевым критерием эффективности лечения становится качество жизни пациента [1,61]. В отличие от объективных медицинских показателей, оно отражает как пациент чувствует себя в повседневной жизни [48,124]. Именно улучшение качества жизни – как физического, так и эмоционального – становится главной целью, помогая пациенту вернуться к полноценной жизни в обществе [30].

Индекс качества жизни детей с дерматологическими заболеваниями (CDLQI) применяется для оценки степени негативного воздействия дерматологического

заболевания на разные аспекты жизни пациента, характеризующие качество его жизни в целом.

Для оценки качества жизни использовался модифицированный опросник– CDLQI – «Child Dermatology Life Quality Index». Анкетирование, которое включало 9 вопросов, проводилось до и после лечения, опросник заполняли сами пациенты или их родители «законными представителями» (табл.4).

Ответы на каждый вопрос оценивались от 0 до 3 баллов, где 3 балла «очень сильно», «достаточно сильно» – 2 балла, «незначительно» – 1 балл, «нет» – 0 баллов. Таким образом, максимально возможный итог 27 баллов, что соответствовало наивысшему негативному влиянию болезни на качество жизни.

Таблица 4 - Вопросы анкеты модифицированного индекса качества жизни.

Беспокоил ли вас на прошлой неделе зуд, жжение или боль в очаге склеродермии?	«Очень сильно
	«Достаточно сильно»
	«Незначительно»
	«Нет»
Приходилось ли вам на прошлой неделе испытывать неловкость или смущение из-за состояния кожи?	«Очень сильно»
	«Достаточно сильно»
	«Незначительно»
	«Нет»
Приходилось ли вам пропускать занятия из-за проблем с кожей?	«Очень сильно»
	«Достаточно сильно»
	«Незначительно»
	«Нет»
Приходилось ли вам из-за состояния кожи отказаться от какой-то одежды на прошлой неделе?	«Очень сильно»
	«Достаточно сильно»
	«Незначительно»
	«Нет»
Чувствовали ли вы дискомфорт в общении из-за состояния кожи на прошлой неделе?	«Очень сильно»
	«Достаточно сильно»
	«Незначительно»

Таблица 4 - продолжение

	«Нет»
Мешало ли состояние вашей кожи тренировкам на прошлой неделе?	«Очень сильно»
	«Достаточно сильно»
	«Незначительно»
	«Нет»
Влияло ли состояние кожи на вашу работу или учебу на прошлой неделе?	«Очень сильно»
	«Достаточно сильно»
	«Незначительно»
	«Нет»
Чувствовали ли вы, что из-за состояния кожи ухудшилось отношение с близкими на прошлой неделе?	«Очень сильно»
	«Достаточно сильно»
	«Незначительно»
	«Нет»
Сильно ли лечение повлияло на вашу повседневную жизнь?	«Очень сильно»
	«Достаточно сильно»
	«Незначительно»
	«Нет»

2.7.2.2 Индекс активности кожного поражения при локализованной склеродермии

В данном исследовании для оценки эффективности проводимого лечения использовался индекс LoSSI (Localized Scleroderma Skin Severity Index). Критериями эффективности лечения служили: отсутствие эритемы, стабильность очага, «нет новых или растущих поражений за 3 месяца» (табл.5).

Таблица 5 - Индекс активности кожного процесса при ограниченной склеродермии.

Признак	**1 балл**	**2 балла**	**3 балла**
Эритема	-	-	-
Эластичность кожи в очаге	-	-	-

Таблица 5 - продолжение

Плотность очага	-	-	-
Венчик периферического роста	-	-	-
Субъективные ощущения (зуд, болезненность)	-	-	-
Количество очагов	Единичный очаг	До 3 очагов	Более 3 очагов

Индекс LoSSI: 0 баллов – «отсутствует»; 1 балл – «слабо выражен»; 2 балла – «умеренно выражен»; 3 балла – «резко выражен». Индекс LoSSI оценивается от 0 до 18 баллов.

2.7.2.3 Лабораторные методы исследования

В рамках данного исследования для количественного измерения уровня антител к антигену Scl-70 (Анти-Scl-70) в сыворотке/плазме крови, был использован современный, автоматический, высокочувствительный анализатор ImmunoCAP 250 Analyzer (UniCAPSystem, ThermoFisherScientific).

Методика описана в Приложении 5.

2.8 Статистический анализ результатов исследования

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета IBM SPSS (ver. 21) и с использованием языка программирования для обработки статистических данных R (ver. 4.2.2) в среде RStudio (ver. 2023.06.2, build 561) [31].

С целью выбора статистического критерия и параметров описания количественных величин был проведен тест Шапиро-Уилка в каждой из исследуемых подгрупп. В связи с тем, что ни одно из распределений статистически значимо не соответствовало нормальному (p-value для всех групп составило более 0,05), в работе использовались непараметрические критерии. Описание количественных признаков осуществлялось при помощи медианы и

интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), соответствующих 50%, 25% и 75% квартилю распределения. Для описания номинальных признаков были использованы частоты в процентах и абсолютное количество наблюдений [31].

Для сравнения количественных параметров в двух независимых группах был применен непараметрический U-тест Манна Уитни. Для сравнения количественных признаков в динамике был применен непараметрический тест для связанных выборок – критерий ранговых знаков Вилкоксона. Сравнение встречаемости количественных признаков в сравниваемых группах осуществлялось с применением теста Хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости был принят за 0,05.

Для графического представления количественных данных были использованы боксплоты («ящики с усами»). Для номинальных данных были использованы круговые диаграммы.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ МЕТОДИКИ

3.1 Разработка методики

Для проведения липосакции необходимо произвести забор жировой ткани. Донорской зоной были выбраны передняя брюшная стенка, внутренняя поверхность бедер и колен, в данных областях наибольшая концентрация жизнеспособных стромальных клеток представлена (рис.14).

1. Повторные операции: «В случае повторного забора жировой ткани с того же донорского участка выдерживался интервал не менее 4 месяцев»
2. Критерии выбора донорской зоны: «Безопасность и учет низких показателей ИМТ у пациентов – детей от 6-12 лет»

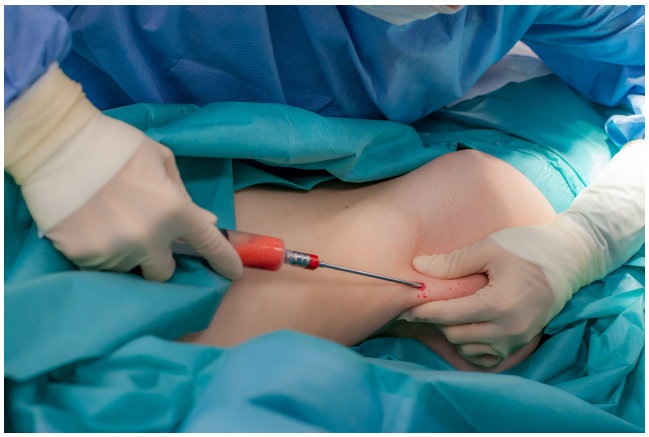


Рисунок 14 - Забор жировой ткани с донорской зоны

После трехкратной антисептической обработки операционного поля, инфильтрации кожи в области разреза кожи раствором Sol. Naropini 0,75% (1 мл) производится разрез кожи скальпелем N11 0,3-0,5 см, для ввода канюли. 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 $см^3$. Необходимый объем жирового

аутотрансплантации на одну операцию в среднем составляет около 15-21 мл, в зависимости от локализации и объема очага.

Следующим этапом производится очистка полученной жировой ткани от соединительной ткани. Осуществляем 2-3 х кратное промывание жировой ткани физиологическим раствором и затем декантирование жировой ткани в течение 10 минут представлена (рис.15).

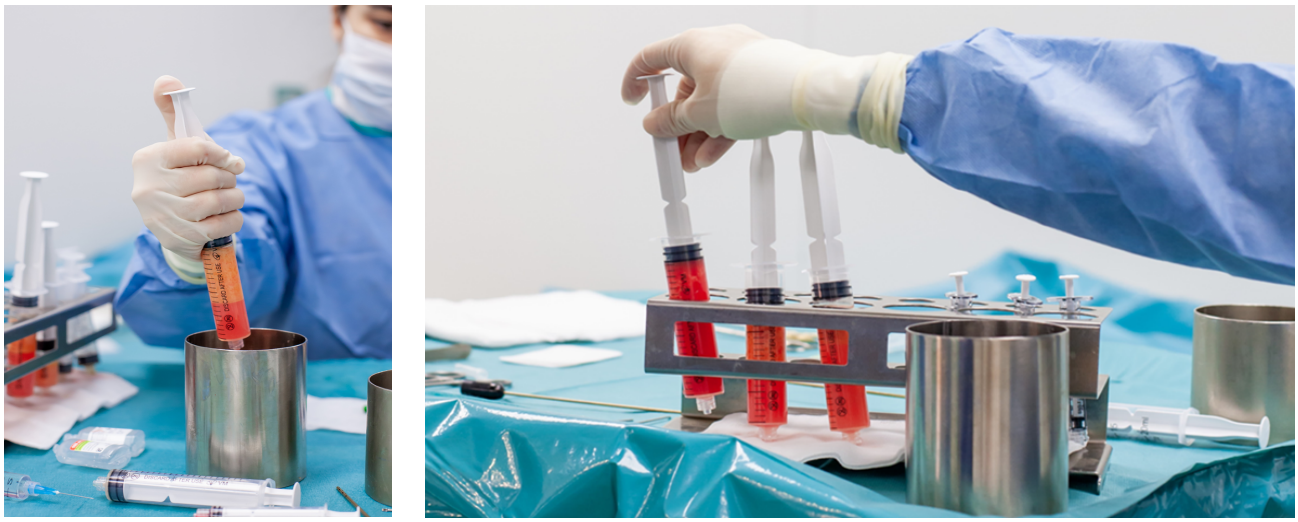


Рисунок 15 - Декантирование и промывание полученного липоаспирата

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 мл подкожно в область очага склеродермии.

Для получения эмульгированного аутотрансплантата жировую ткань обрабатывали следующим образом.

1. Центрифугирование: «Жир центрифугировали при 3000 об/мин в течение 3 минут».

2. Очистка: «Удаляли верхний слой – так называемый масляной слой и нижний слой с инфузионным раствором, оставляя средний, пригодный для трансплантации».

Эмульгирование: «Очищенную жировую ткань помещали в два шприца по 10 мл, соединенных системой Tulip (США) с переходниками Luer-lok. Затем жир

последовательно пропускали через переходники уменьшающегося диаметра от 2.4 мм до 1.2 мм до приобретения до белесого цвета (рис.16).



Рисунок 16 - Получение эмульгированного трансплантата

Эмульгированный жировой аутотрансплантат вводится внутридермально острой иглой 30G с помощью шприцов объемом 1 мл, средний объем 1-2 мл.

Таким образом в нашей научной работе, было применено 2 жировых продукта с разными биологическими свойствами. Объем вводимого аутотрансплантата в среднем: от 16 мл до 25 мл в зависимости от объема очага. В зависимости от клинической картины, индекса массы тела пациента и особенностей реципиентной зоны выбирался жировой продукт или сочетание двух продуктов. Техника введения жирового аутотрансплантата линейно ретроградная, производят 2 отверстия и более для входа канюли, техника представлена на рисунке (рис. 17).

В рамках диссертационного исследования 35 пациентам основной группы было выполнено 76 операций (период 2019-2024 год). Число оперативных вмешательств, зависело от конкретной клинической картины: состояния тканей в зонах вмешательства и ИМТ. Число операций у каждого пациента от 1 до 3 этапов, зависело от конкретного клинического случая. (табл.6).



Рисунок 17 - Техника введения жирового трансплантата, из двух точек с пересекающимися векторами (линейная ретроградная техника)

Таблица 6 - Количество проведенных операций у наблюдаемых пациентов основной группы

Кол-во пациентов (n)	**Общее количество операций**
Операция 1 (n=4)	4
Операций 2 (n=21)	42
Операций 3 (n=10)	30
Итого	76

Все операции были выполнены при использовании двух видов жировой ткани с разработанной методологией введения аутологичного жира и фракции эмульгированного жира, где подкожное введение аутотрансплантa для восполнения объема сочеталось с внутридермаьным введением ЭЖТ. При 1 операции у части пациентов с наличием нарушения целостности кожного покрова проводилось внутридермальное введение ЭЖТ в связи с тем что, реципиентная зона не позваляла провести подкожное введение аутотрансплантата жира (истонченная кожа, рубцовая ткань, вовлечение надкостницы) (рис.18).



А Б

Рисунок 18 - Введение эмульгированного жира в область очага (А), истонченная и поврежденная кожа в области очага склеродермии (Б)

Расчёт среднего объема жирового аутотрансплантата.

На основании анализа проведенных оперативных вмешательств и математического анализа полученных данных была выведена формула 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)

Пример расчета объема жирового трансплантата:

Пациент, 16 лет. Параметры очага линейной склеродермии: длина очага 41 мм, ширина очага 19 мм, глубина 2 мм

Расчёт: 21=0,4 * 41+ 0,2*19 +0,5*2

Необходимый объем - V= 21мл (средний объем жирового аутотрансплантата необходимого для данного пациента).

3.2 Клиническая характеристика пациентов до лечения

Согласно критериям отбора, в исследовании приняли участие 56 пациентов, которые на момент включения соответствовали всем необходимым требованиям в

исследование был выставлен диагноз очаговая склеродермия (линейная форма). В исследовании основная группа была представлена 62,5% (35 пациентов) и контрольная группа 37,5% (21 пациент) [31].

При данной форме склеродермии характерно продольное расположение очагов по длине конечности или сагитально на коже лица и волосистой части головы. Одна из форм ОС на лице, известная как «удар сабли» визуально выглядит как линейная полоса и может затрагивать волосистую часть головы (en coup de sabre).

Все пациенты за 6 месяцев и более до включения в исследовании получали системную терапию по единой схеме в виде подкожных инъекций метотрексата.

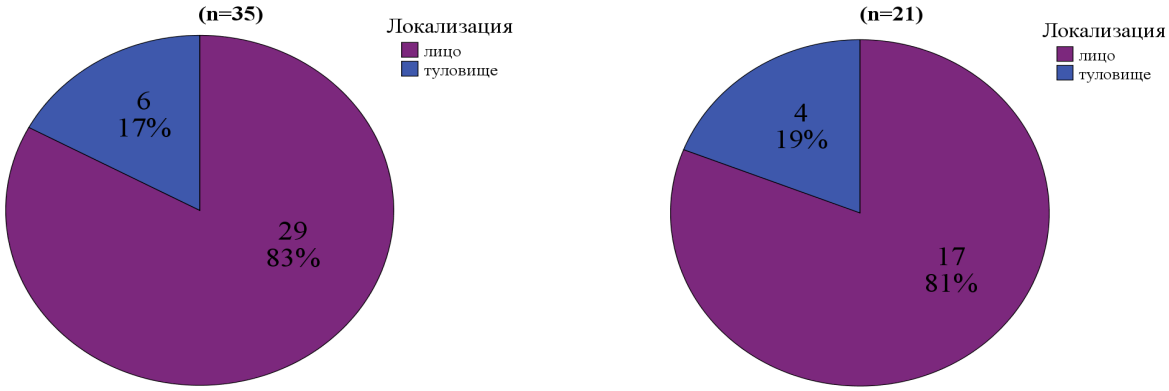
В ходе исследования до проведения оперативного вмешательства оценивались клинико-анамнестические показатели в основной и контрольной группе: возраст, пол, длительность заболевания, качество жизни, размеры очага и показатели УЗИ исследования.

По данным представленным в таблице 7 на момент включения в исследование медианы [Q1-Q3] в группах исследования были однородны по изучаемым параметрам p-value <0,05 и не имели статистических различий [31].

Таблица 7 - Интерпретация данных до проведения лечения в основной группе и группе контроля

Признак	**Группа контроля (n=21)**	**Основная группа (n=35)**	**p-value**
Возраст пациента, лет	11 [7; 15]	13 [9; 16]	0,179
Длительность заболевания, лет	3 [2; 4,5]	3 [2; 4]	0,876
LoSSi (баллы) до лечения	11 [13,5; 9]	11 [13,5; 9,5]	0,524
Качество жизни (баллы) до лечения	10 [9; 12]	10 [8; 12]	0,589
Ширина до лечения, мм	32 [29,25; 34]	33,5 [24; 41]	0,397
Длина до лечения, мм	14 [12; 20]	19 [14; 24]	0,053
Глубина до лечения, мм	2 [2; 2,5]	2 [2; 2]	0,873
Результат УЗИ до лечения, мм	11 [9,25; 12,25]	11 [10; 11]	0,966

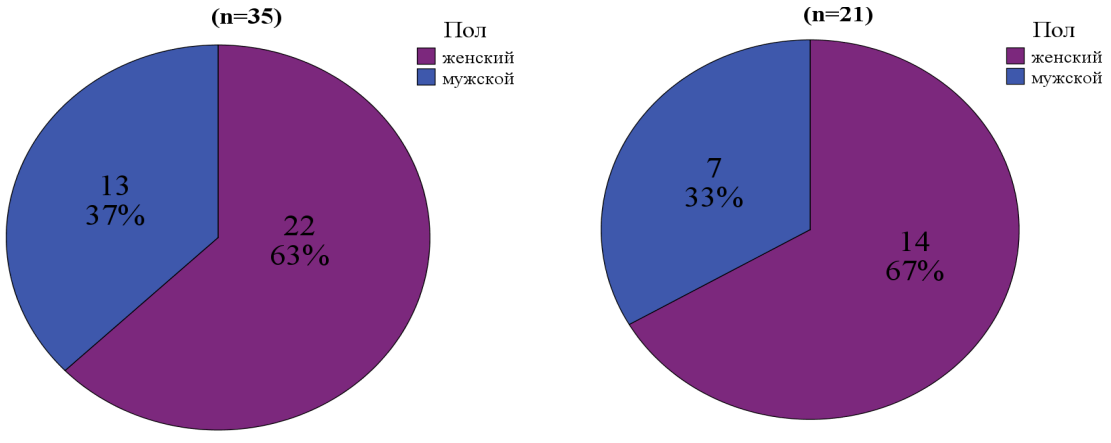
По локализации очага склеродермии преобладает область лица в основной и в группе контроля и составляет более 80% от общего количества пациентов, что отражено на рисунке 19.



А Б

Рисунок 19. - Распределение по локализации очага в основной группе (А) и группе контроля (Б)

Обращает на себя внимание преобладание лиц женского пола в изучаемых группах более чем в 2 раза, что соответствует данным в отечественной и зарубежной литературе, (рис. 20).



А Б

Рисунок 20 - Распределение по полу в основной группе (А) и группе контроля (Б)

3.3 Сравнительный анализ после проведения 1, 2, 3 этапа липофилинга

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

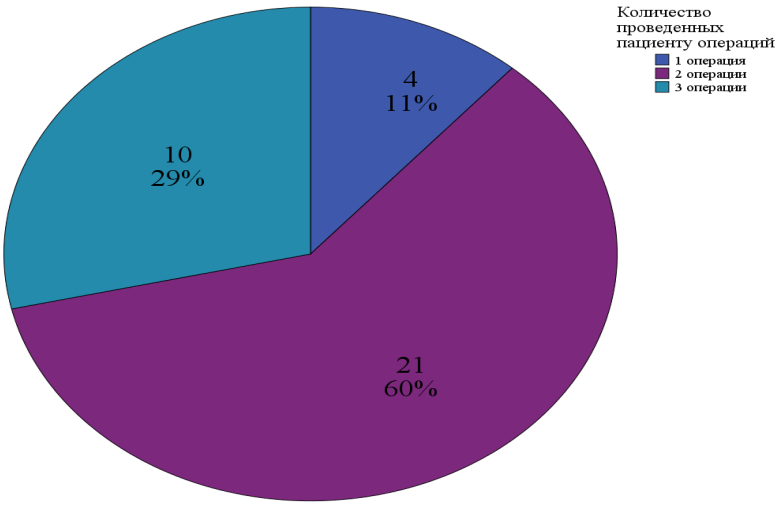


Рисунок 21 - Сравнительный анализ по проведенным операциям

Для сравнения результатов операций (попарно) после проведения 1 и 2 этапа аутотрансплантации жира был использован критерий знаковых рангов Вилкоксона (Уилкоксона) (табл.8).

Значение p-value <0.05 свидетельствует о статистически значимом различии в полученных после операций результатах. После каждой проведенной операции, было проанализировано 7 признаков. Индекс активности кожного поражения при линейной склеродермии (LoSSI), индекс качества жизни, измерении ширины, длины и глубины очага склеродермии, результаты ультразвукового сканирования и объема введенного жира представлены (табл.8).

Таблица 8 - Сравнительный анализ показателей клинических и специальных методов исследования после 1,2 и 3 операций у пациентов основной группы

Изучаемый показатель	Me [Q1; Q3]	Динамика
Индекс LoSSi (баллы) до операции	11 [13,5; 9]	
Индекс LoSSi (баллы) после 1 операции	5 [4; 7]*	-54,6%
Индекс LoSSi (баллы) после 2 операции	2 [1; 2]*	-81,8%
Индекс LoSSi (баллы) после 3 операции	1 [1; 2]*	-90,9%
Индекс CDLQI (баллы) до операции	10 [8; 12]	
Индекс CDLQI (баллы) после 1 операции	5 [4; 6]*	-50%
Индекс CDLQI (баллы) после 2 операции	3 [2; 4]*	-70%
Индекс CDLQI (баллы) после 3 операции	2 [1,75; 2]*	-80%
Ширина до операции, мм	33,5 [24; 41]	
Ширина после 1 операции, мм	17 [13,5; 21]*	-49,3%
Ширина после 2 операции, мм	7 [4; 10]*	-79,1%
Ширина после 3 операции, мм	5 [3,75; 6,25]*	-85,1%
Длина до операции, мм	19 [14; 24]	
Длина после 1 операции, мм	10 [8; 12]*	-47,4%
Длина после 2 операции, мм	5 [4; 7]*	-73,7%
Длина после 3 операции, мм	3 [2,225; 4]*	-78,9%
Глубина до операции, мм	2 [2; 2]	
Глубина после 1 операции, мм	1,5 [1,5; 1,5]*	-25%
Глубина после 2 операции, мм	1 [1; 1]*	-75%
Глубина после 3 операции, мм	0,5 [0; 1,5]*	- 75%
Результат УЗИ до операции, мм	11 [10; 11]	
Результат УЗИ после 1 операции, мм	21 [17; 27]*	47,6%
Результат УЗИ после 2 операции, мм	31,25 [27,75; 33,25]*	64,8%
Результат УЗИ после 3 операции, мм	34,25 [30,5; 37]*	67,9%
Объем введенного жира во время 1 операции, мл	18 [15-21]	
Объем введенного жира во время 2 операции, мл	12,5 [6,5; 16,5]	-30,5%
Объем введенного жира во время 3 операции, мл	6 [3,5; 8,875]	-66,7%

Примечание: *$p<0,05$ сравнение с показателем до операции

Для оценки эффективности проводимого лечения использовался индекс LoSSI (Localized Scleroderma Skin Severity Index), после 1 операции отмечалось снижение индекса на -54,6%, после 2 и 3 процедуры – на -81,8% и -90,9%. Лечение привело к сокращению очагов, смягчению и восстановлению кожи, а также

исчезновению зуда и боли. Объективно это отразилось в снижение индекса тяжести кожного процесса при ЛС после проведенных этапов липофилинга, видим эффективный и стойкий результат: достоверное снижение LoSSI p-value <<0,01 (рис. 22).

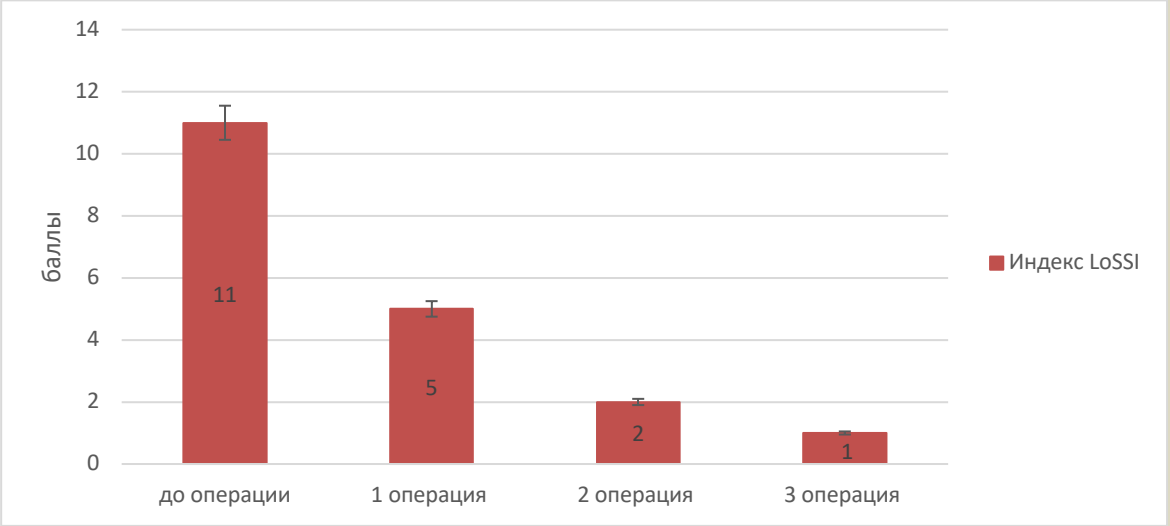


Рисунок 22 - Сравнительный анализ шкалы Lossi после 1,2 и 3 этапа липофилинга

Показатели качества жизни (CDLQI) улучшились после 1 операции на 50%, после 2 и 3 операции на 70% и 80% соответственно. Таким образом, после проведения 1, 2, 3 этапа липофилинга отмечалась достоверная динамика показателей CDLQI, при этом только приемлемый эстетически результат (2 и 3 операции) эффективно изменяет качество жизни пациентов. По данным анализа повторные операции повышают качество жизни (баллы), p-value <<0,01, так как наблюдается более видимый и стойкий результат (рис. 23).

При оценке данных УЗИ - сканирования после 1-3 операций липофилинга отмечалась достоверно значимая динамика увеличения показателя толщины дермы, где средняя медиана показателя толщины дермы достоверно значимо увеличилась при p-value <<0,01. До лечения показатель составил - 11 [10; 11], после 1 операции - 21 [17; 27], после 2 операции - 31,25 [27,75; 33,25], после 3 операции - 34,25 [30,5; 37]. Таким образом, после 1 операции показатель толщины дермы увеличился на 47,6%, после 2 и 3 операции показатель увеличился на 64,8% и 67,9% соответственно (рис.24).

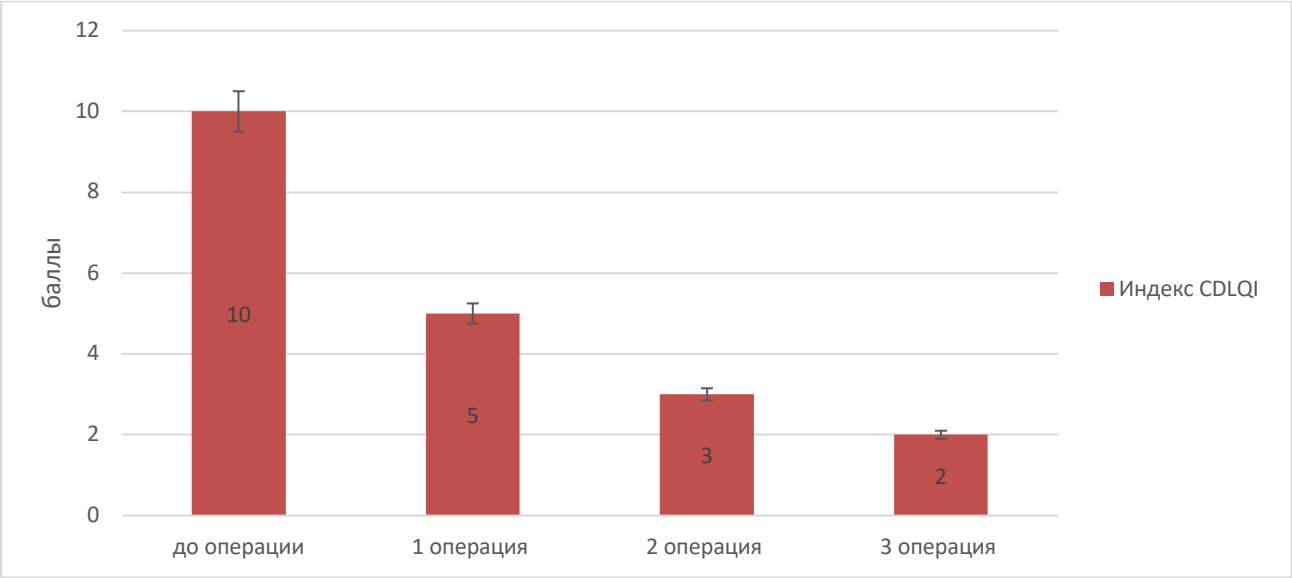


Рисунок 23 - Сравнительный анализ индекса качества жизни после 1,2 и 3 этапа липофилинга

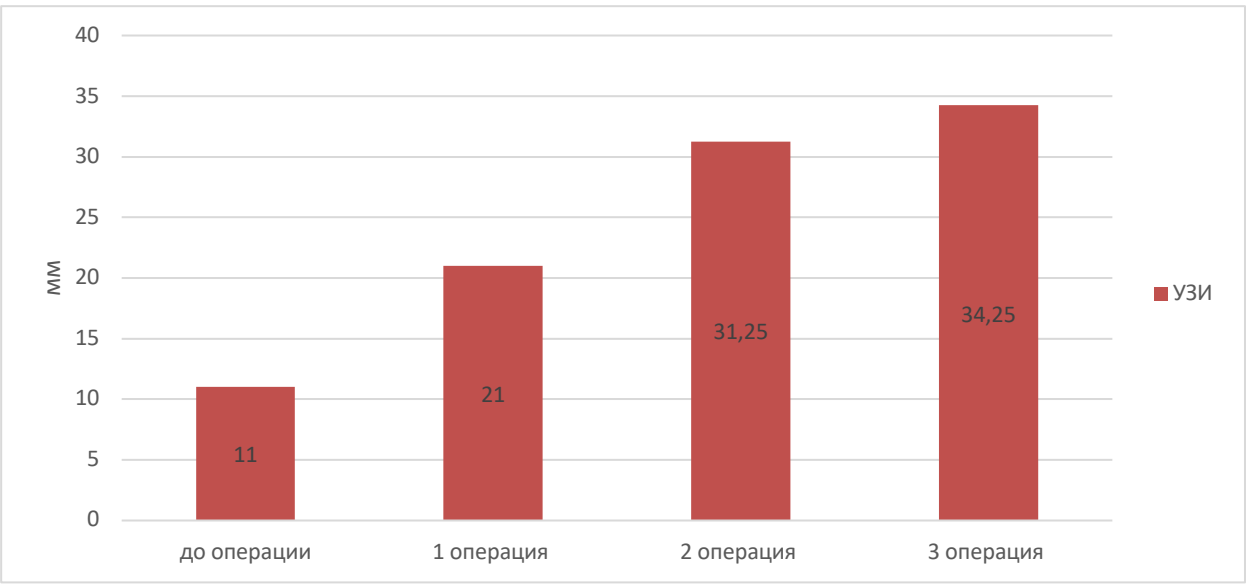


Рисунок 24 – Результаты УЗИ-сканирования после 1,2 и 3 этапа липофилинга

Важным аспектом оценки эффективности лечения является динамика изменений показателей: длины, ширины и глубины очага ЛС. По данным представленым на рисунке 25, медиана длины до лечения составила 19 [14; 24], после 1, 2 и 3 операции - 10 [8; 12], 5 [4; 7], 3 [2,225; 4] - p-value <0.05, что свидетельствует об уменьшении длины очага уже после 1 процедуры липофилинга почти в два раза (рис.25).

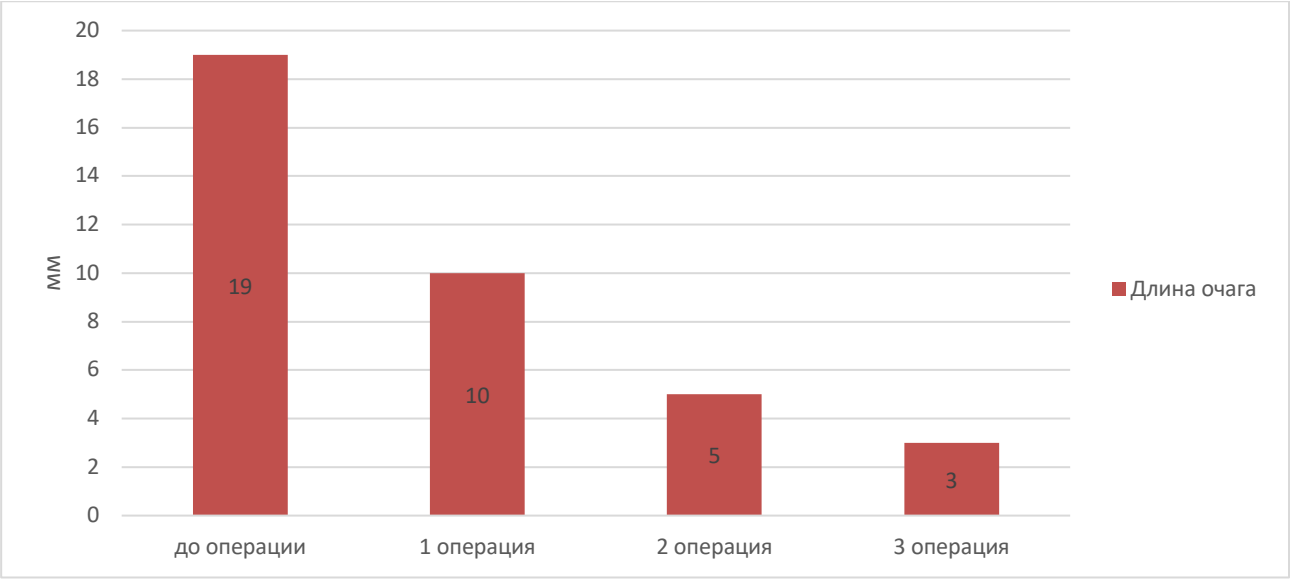


Рисунок 25 - Динамика изменений длины очага после 1,2 3 этапа липофилинга

До терапии ширина очага составила 33,5 мм [24; 41] после 1 операции составила - 17 мм [13,5; 21], после 2 операции - 7 мм [4; 10], после 3 операции - 5 мм [3,75; 6,25]. Тендеция к снижению после проведения повторного этапа липофилинга была отмечена при оценки ширины очага при p-value <0.05. Динамика показателя после 1 операции составила -49,3%, после 2 операции -79,1%, после 3 операции -85,1% (рис.26).

Также при оценки изменения глубины очага у больных которым был выполнен липофилинг, отмечалась тенденция к уменьшению показателя уже после первого этапа операций.

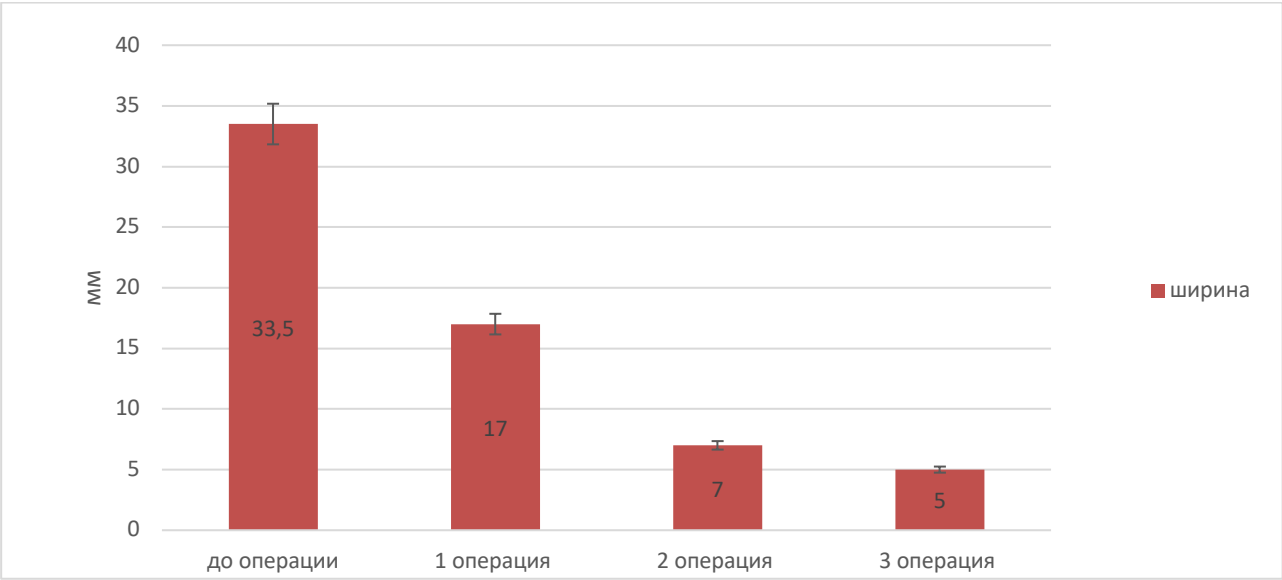


Рисунок 26 - Динамика изменения ширины после 1,2 и 3 этапа липофиинга

Исходно показатель глубины составил 2 [2; 2], после 1 операции - 1,5 [1,5; 1,5] (уменьшение составило 25%), после 2 и 3 операции - 1 [1; 1] и 0,5 [0; 1,5] соответственно (уменьшение составило 75%).

Таким образом, применение аутологичной жировой ткани однократно, без последующих этапов, может быть расценено как полезная и эффективная процедура для уменьшения очага склеродермии у пациентов с ЛС.

Получены данные по объему введённого жира в очаг склеродермии с каждым последующим этапом липофилинга в основной группе показали, что средняя медиана достоверно значимо снижалась, при этом отмечалась выраженная положительная динамика и восполнение утраченного объема.

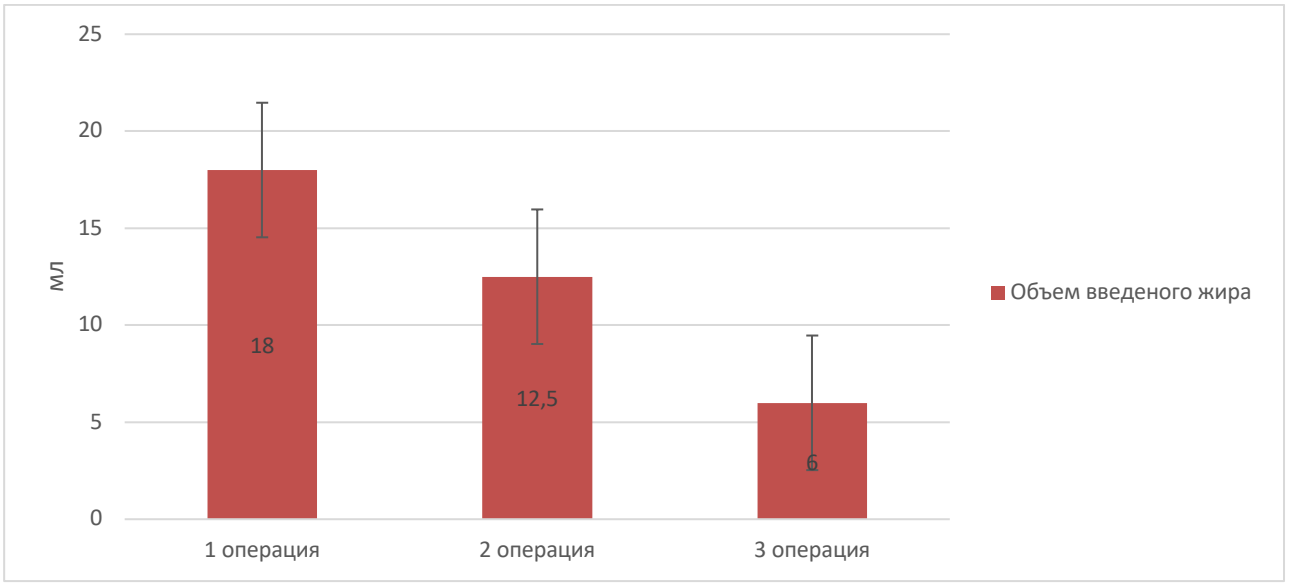


Рисунок 27 - Сравнительный анализ количества введенного жира после 1,2 и 3 этапа липофилинга

Оценивая динамику объема введённого жира после первой и второй процедуры липофилинга, можно отметить, что после первого этапа липофилинга присутствует реабсорбция части жировой ткани в послеоперационном периоде, но основная часть жировой ткани сохраняется в очаге склеродермии и объем жирового аутотрансплантата введённого на втором этапе, значительно меньше (-30,5%) (рис.27), для 3 операции требовалось еще меньше жира - на 66,7% по сравнению с 1 операцией.

3.4 Сравнительные данные 2 и 3 этапа липофилинга

При сравнении показателей после 2 и 3 этапов аутотрансплантации жировой ткани, мы оценивали все параметры включая индекс тяжести кожного процесса (Lossi). Было показано, что после проведения 3 этапа липофилинга отмечалось значительное улучшение со стороны клинических симптомов ЛС, так у всех пациентов индекс снизился более чем на 90%, это подтверждалось исчезновением венчика роста и восстановлением качества кожи, отсутствие плотности тканей, изменения цвета кожного покрова в области очага склеродермии, отсутствие субъективных ощущений наблюдал(табл.9).

Таблица 9 - Сравнительный анализ показателей клинических и специальных методов исследования после 2 и 3 операции у пациентов основной группы

Признак	**Me [Q1; Q3]**
Индекс LoSSI (баллы) после 2 операции,	2 [1; 2]
Индекс LoSSI (баллы) после 3 операции	1 [1; 2]
Индекс CDLQI (баллы) после 2 операции	3 [2; 4]
Индекс CDLQI (баллы) после 3 операции	2 [1,75; 2]
Ширина после 2 операции, мм	7 [4; 10]
Ширина после 3 операции, мм	5 [3,75; 6,25]
Длина после 2 операции, мм	5 [4; 7]
Длина после 3 операции, мм	3 [2,225; 4]
Глубина после 2 операции, мм	1 [1; 1]
Глубина после 3 операции, мм	0,5 [0,5; 1,5]
Результат УЗИ после 2 операции, мм	31,25 [27,75; 33,25]
Результат УЗИ после 3 операции, мм	34,25 [30,5; 37]
Объем введенного жира во время 2 операции, мл	12,5 [6,5; 16,5]
Объем введенного жира во время 3 операции, мл	6 [3,5; 8,875]

По данным на рис.28, анализа ИКЖ пациентам, которым было проведено 3 этапа липофилинга отмечались достоверные изменения медианы показателя по сравнению 1 или 2 операциями.

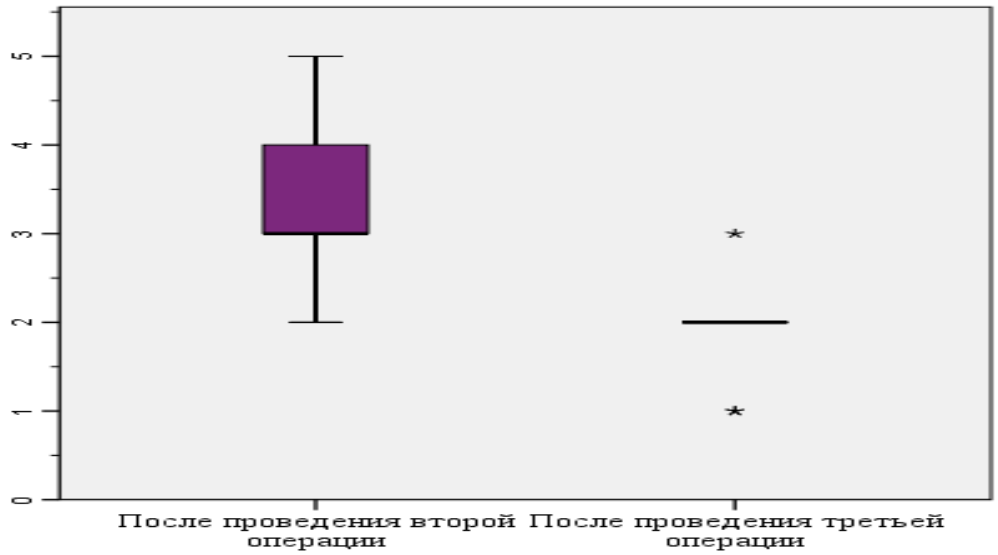


Рисунок 28 - Сравнительный анализ индекса качества жизни после 2 и 3 этапа липофилинга

Получены данные по объему введённого жира в очаг склеродермии после третьего этапа липофилинга: в основной группе средняя медиана составила 6 [3,5; 8,875] мл, то есть отмечается выраженная положительная динамика в отношении необходимого жира для восполнения утраченного объема.

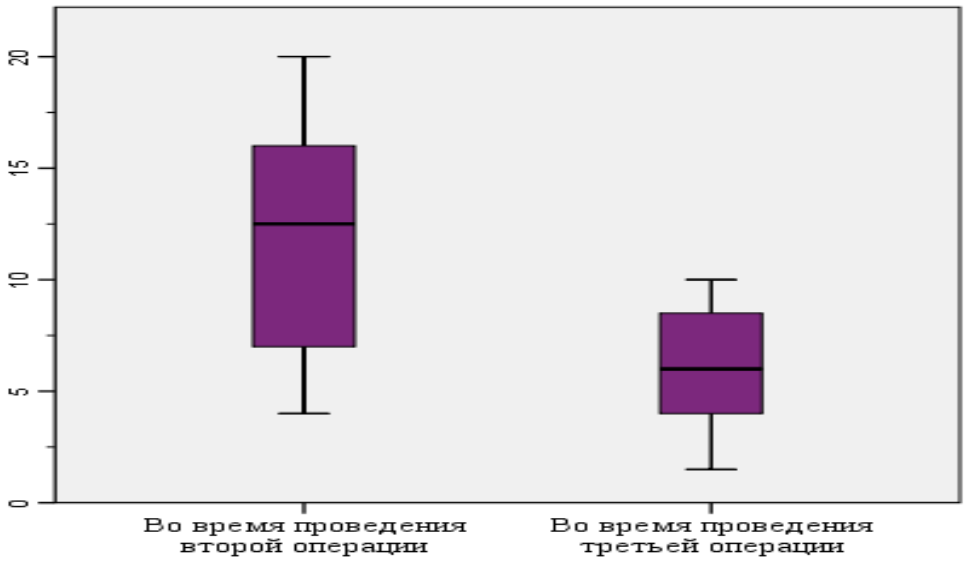


Рисунок 29 - Сравнительный анализ количества введённого жира после 2 и 3 этапа липофилинга

Оценивая динамику объема введённого жира после второй и третей процедуры липофилинга, можно отметить, что после второго этапа липофилинга присутствует реабсорбция части жировой ткани в послеоперационном периоде, но основная часть жировой ткани сохраняется в очаге склеродермии и объем жирового аутотрансплантата введённого на втором этапе меньше, чем введенного на 1 этапе и, больше, чем при введение на третьем этапе липофилинга (рис.29).

Как свидетельствуют полученные данные у пациентов основной группы, которым было проведено 3 этапа липофилинга, отмечалось значимое увеличение средней медианы толщины ПЖК 34,25 [30,5; 37] против 31,25 [27,75; 33,25] - p-value <<0,01 (рис.30).

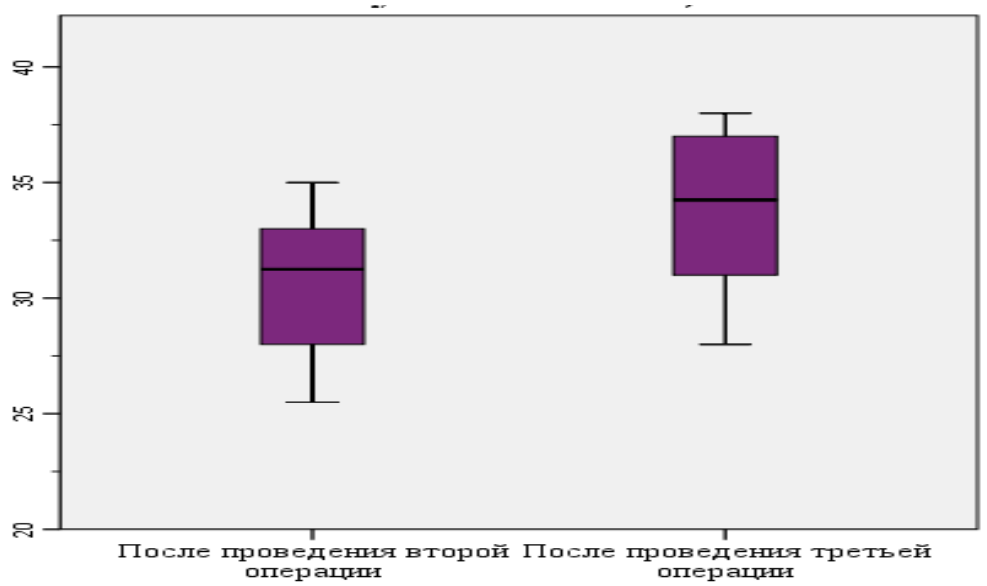


Рисунок 30 – Сравнитеьный анализ УЗИ-сканирования после 2 и 3 этапа липофилинга

Важным аспектом, при оценке динамики проведения 3 этапа липофилинга, была оценка показателей изменения: длины, ширины и глубины очага склеродермии у больных с ЛС. Медиана длины 5 [4;7] и 3 [2,225;4] p-value <0,05, свидетельствует об уменьшение длины очага линейной склеродермии в 1,5 раза (рис.31).

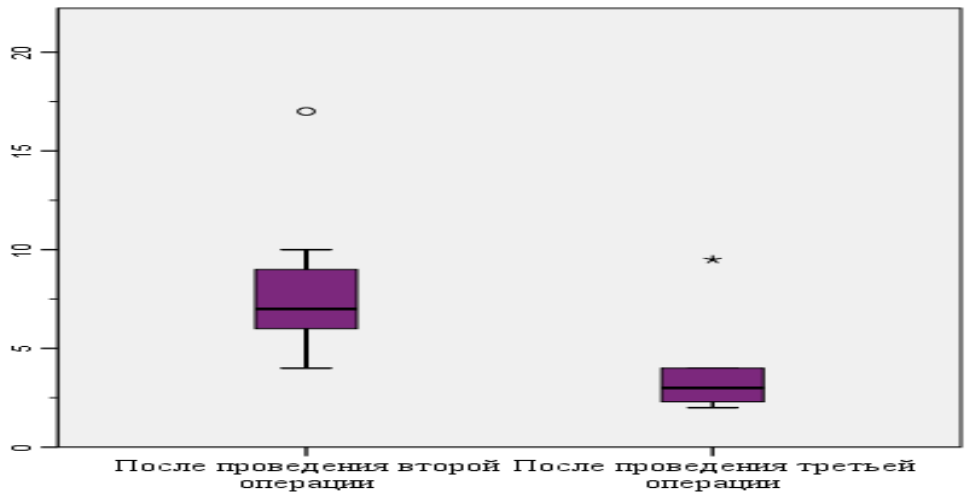


Рисунок 31 - Динамика изменения длины очага ЛС после проведения 2 и 3 этапа липофилинга

Тенденция к существенному снижению после проведению 3 процедуры липофилинга отмечается при оценке ширины очага при ЛС (рис.32).

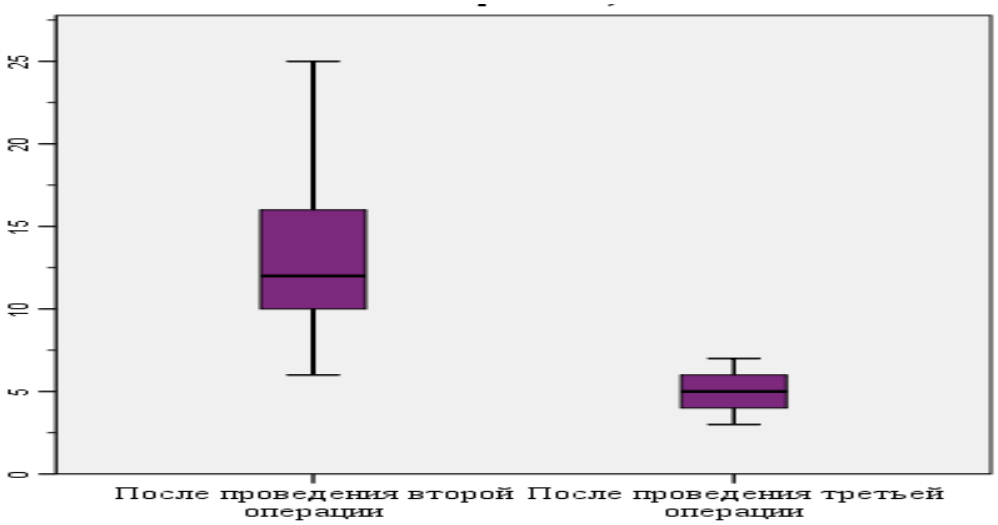


Рисунок 32 - Динамика изменения ширины очага ЛС после проведения 2 и 3 этапа липофилинга

Как свидетельствуют полученные данные, у пациентов которым был проведен 3 этап липофилинга отмечалось снижение медианы глубины очага в два раза 1 [1;1] и 0,5 [0;1,5] p-value <0,05 (табл.9).

Таким образом после выполнения трех процедур аутотрансплантации жировой ткани, отмечается положительное влияние на все изучаемые величины,

что говорит о высокой терапевтической эффективности проведения 3 процедур липофилинга у пациентов при недостаточности эффективности 2 процедур.

В реальной клинической практике, основываясь на полученных в диссертационной работе данных можно сделать вывод, что у части пациентов достаточно проведение 1 операции аутотрансплантации жира, при недостаточности эффекта возможно проведение 2 или 3 операций с меньшим объемом необходимого для введения жира. Принятие решения о количестве необходимых операций аутотрансплантации жира решается с учетом клинической симптоматики, специальных методов исследования и показателей качества жизни.

3.5 Сравнительный анализ эффективности применения аутологичной жировой ткани до/после лечения пациентов в основной группе и в группе контроля

Таблица 10 - Сравнительный анализ показателей клинических и специальных методов исследования у пациентов основной группы и контрольной группы

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

Таблица 10 – продолжение

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=0,869
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
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

По результатам проведенного анализа с использованием U- критерия Манна-Уитни отмечались достоверные различия по каждому изучаемому параметру, после лечения между основной группой и контрольной группой по между основной группой и контрольной группой по всем изучаемым признаками были статистически значимое различие - p-value<<0,01 (тбл.10).

Сравнительные данные динамики показателей клинических и специальных методов исследования представлены на рисунках 33- 38.

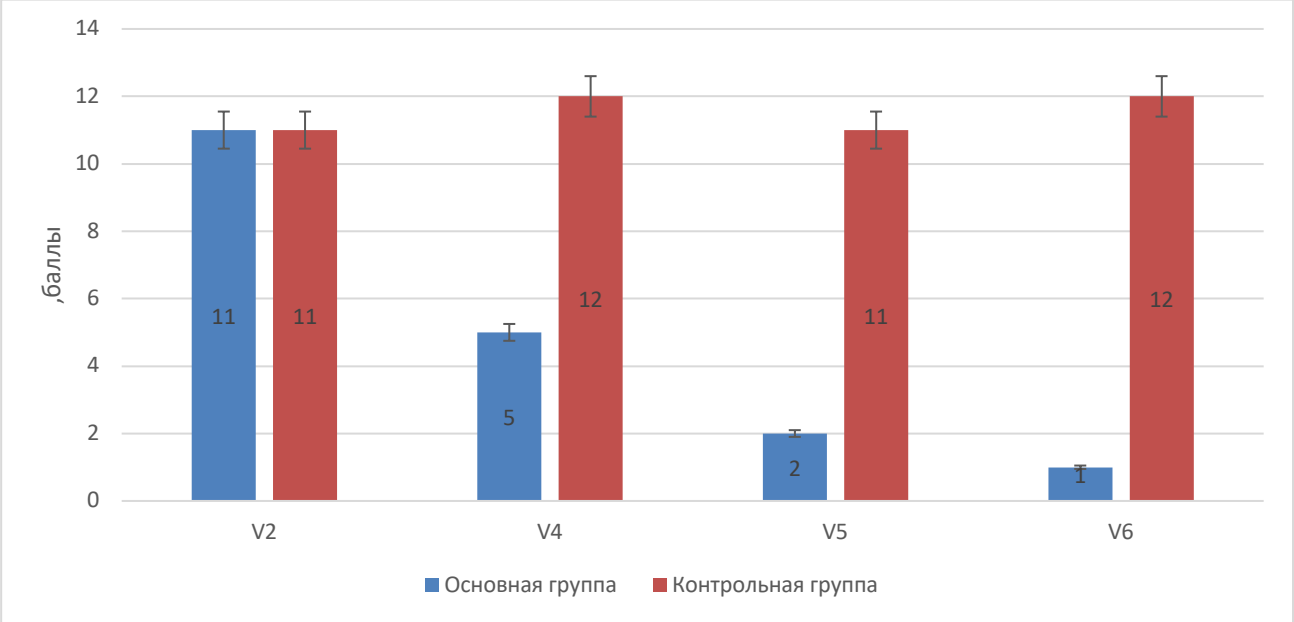


Рисунок 33 - Динамика изменения показателя индекса Lossi (баллы) в основной и контрольной группе

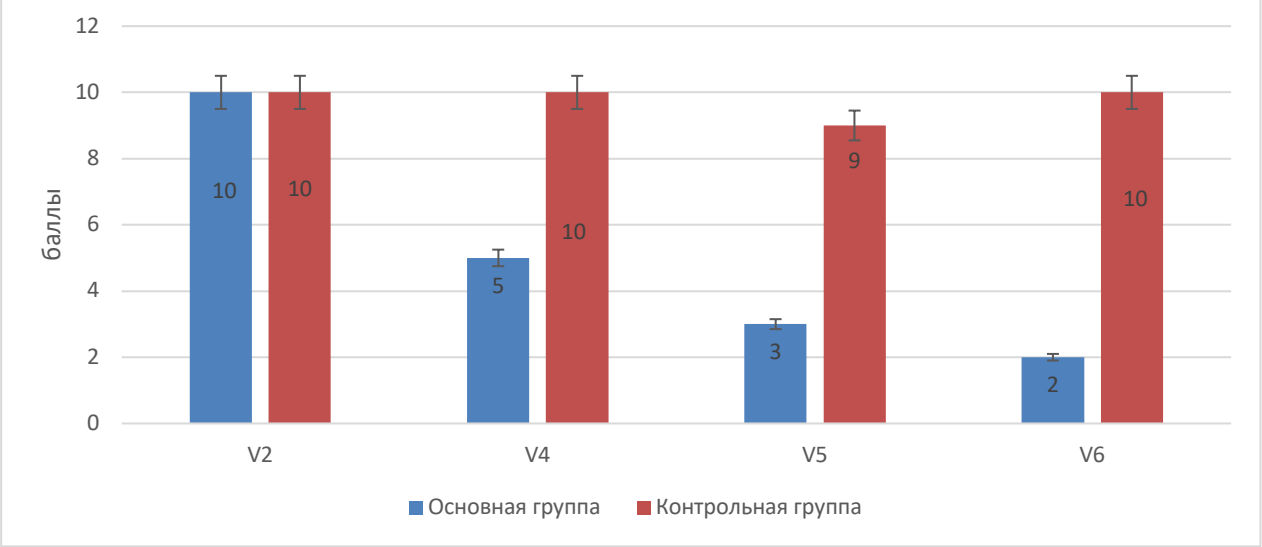


Рисунок 34 - Динамика изменения показателя индекса CDLQL (баллы) в основной и контрольной группе

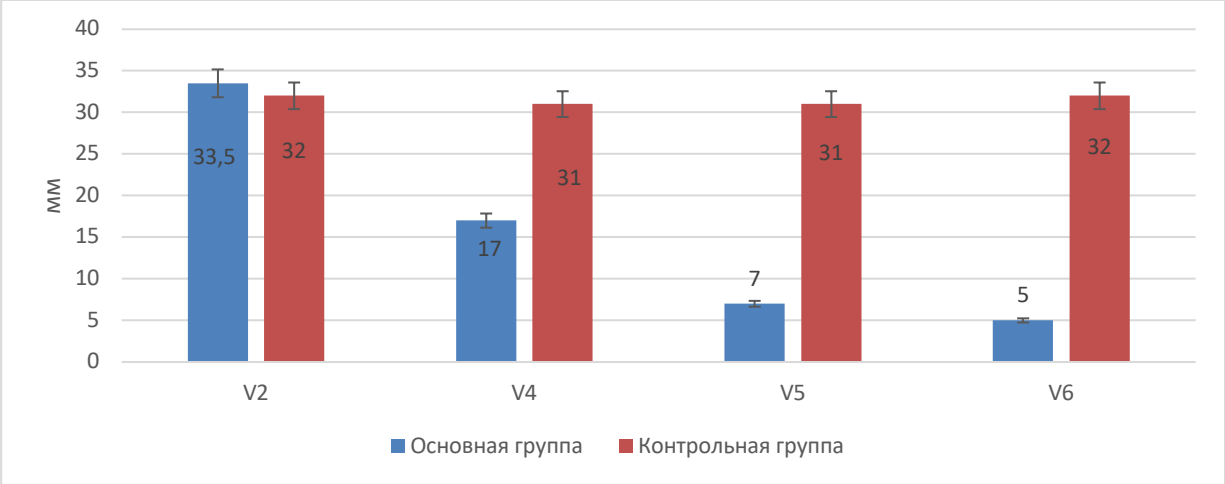


Рисунок 35 - Динамика изменения показателя ширины очага (мм) в основной и контрольной группе

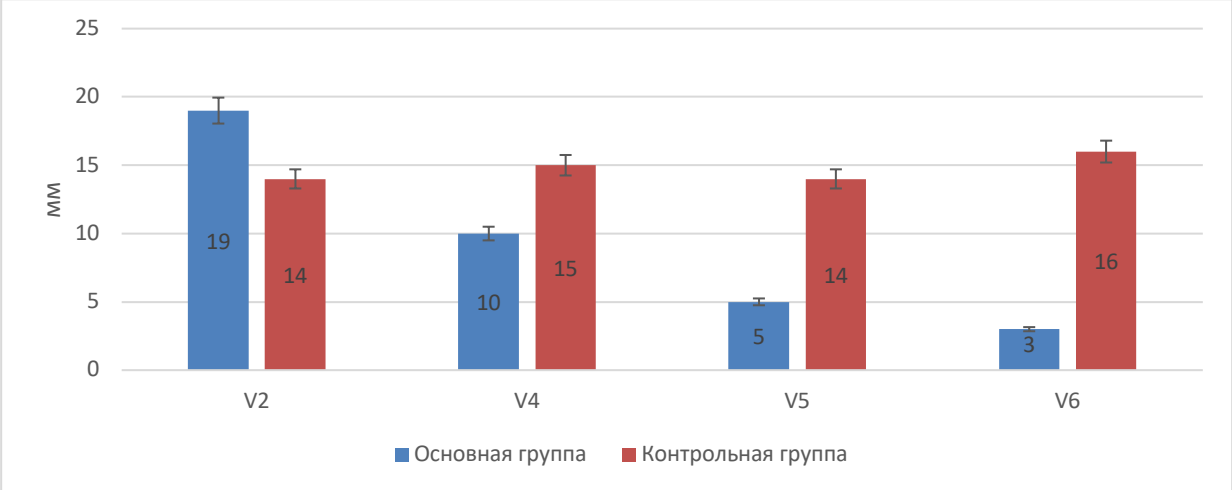


Рисунок 36 - Динамика изменения показателя длина очага (мм) в основной и контрольной группе

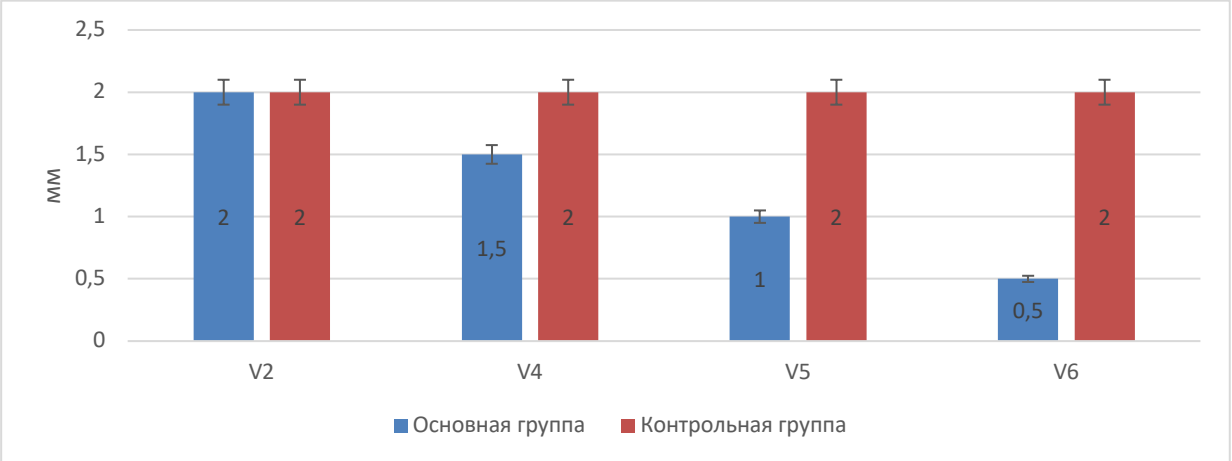


Рисунок 37 - Динамика изменения показателя глубина очага (мм) в основной и контрольной группе

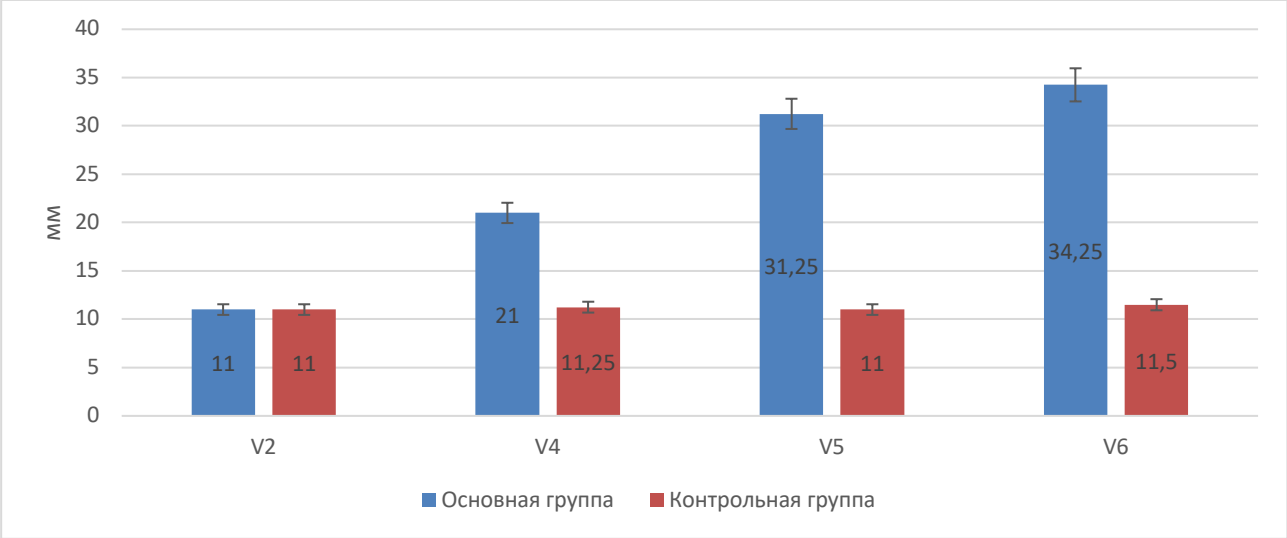


Рисунок 38 - Динамика изменения показателя УЗИ (мм) в основной и контрольной группе

3.6 Данные 3-D моделирования

При помощи компьютерной программы LifeViz App у пациентов с линейной склеродермией оценивали недостаток объема мягких тканей. Измерения проводились в области очага склеродермии в основной группе и группе контроля. Толщина кожи подкожного жира зависит от участка тела. Поэтому, чтобы получить точные данные, исследование проводили только для случаев, когда очаг находится на лице.

На рисунке 39 представлены примеры изменения объема мягких тканей в правой лобной области, прирост ПЖК отмечен желтым и красным индикатором.

Результаты 3 D-моделирования продемонстрировали у пациентов основной группы стабильный прирост объема аутотрансплантата: от 25-50% после первой операции, до 75% после второй операции и более 75% после третьей.

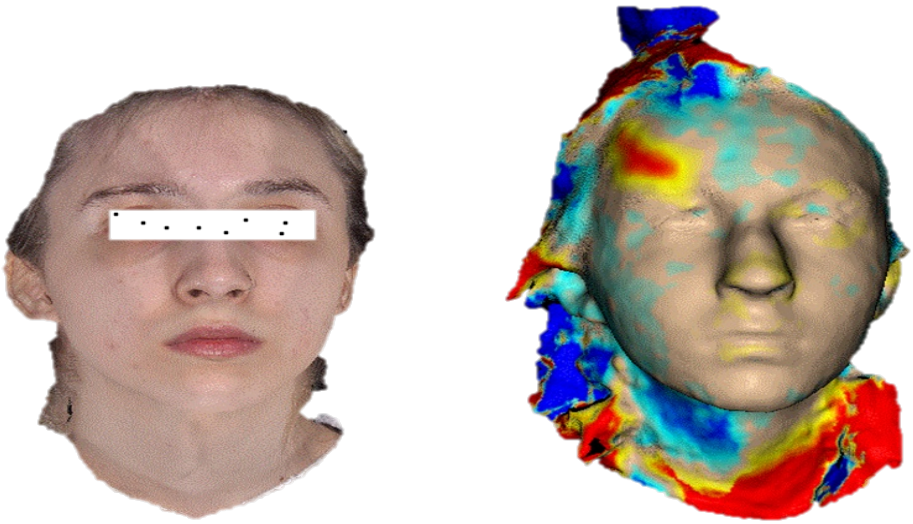


Рисунок 39 – Пример изменений мягких тканей по данным 3 D моделирования до и после проведения липофилинга

3.7 Сравнительный анализ показателей лазерного доплеровской флоуметрии

До и после проведения каждого этапа липофилинга также оценивались показатели микроциркуляция в области проекции очага линейной склеродермии и в симметричном здоровом участке кожи.

После проведения операций было отмечено усиление микроциркуляции артериального и венозного кровотока, на уровне капилляров более, чем в два раза после трех этапов липофилинга после проведения липофилинга (табл.11).

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% (табл. 11).

Таблица 11– Сравнение показателей ЛДФ после проведения лечения 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

В тоже время в контрольной группе после терапии метотрексатом отсутствовала достоверно значимая динамика в отношении всех показателей ЛДФ (табл.12).

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

Таблица 12 – Сравнение показателей ЛДФ 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}/М * 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}/М * 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}/М * 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

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Результаты клинических и специальных методов исследования (контрольная точка V7)

Отдаленные результаты показали, что после аутотрансплантации результаты сохранялись на протяжении 6 месяцев (контрольная точка V7) (табл.13). Сохранение, достигнутой после аутотрансплантации жира положительной динамики касалось клинических индексов LoSSi. Следует отметить, что не отмечалось достоверно значимой отрицательной динамики по показателям размера очагов (длина, ширина, глубина) и данных УЗИ (толщина дермы и гиподермы).

Таблица 13 – Сравнение показателей эффективности терапии после проведения лечения в основной и в группе контроля (отдаленные результаты V7)

Показатель	**До терапии (n=56)**	**Группа контроля (n=21)**	**Основная группа (n=35)**	**p-value**
LoSSi (баллы)	11 [9;13,5]	12 [9; 14]	1 [1; 2] *	<<0,01
Ширина, мм	33,5 [24; 41]	32 [20,5; 42]	6 [4; 10] *	<<0,01
Длина, мм	19 [14; 24]	17 [15; 22]	4 [3; 6] *	<<0,01
Глубина, мм	2 [2; 2]	2 [2; 2,5]	1 [0,5; 1] *	<<0,01
Результат УЗИ, мм	11 [10; 11]	11 [9,25; 12,25]	30 [25; 31] *	<<0,01

Примечание: *достоверно, межгрупповое сравнение в контрольной точке V7

Более выраженная положительная динамика в основной группе по сравнению с группой контроля наблюдалось при оценке всех изучаемых показателей в период отдаленных наблюдений (контрольная точка V7) при оценке следующих показателей: изменение длины, ширины, глубины очага ЛС, показателей LoSSi, а также данных УЗИ (рис.40).

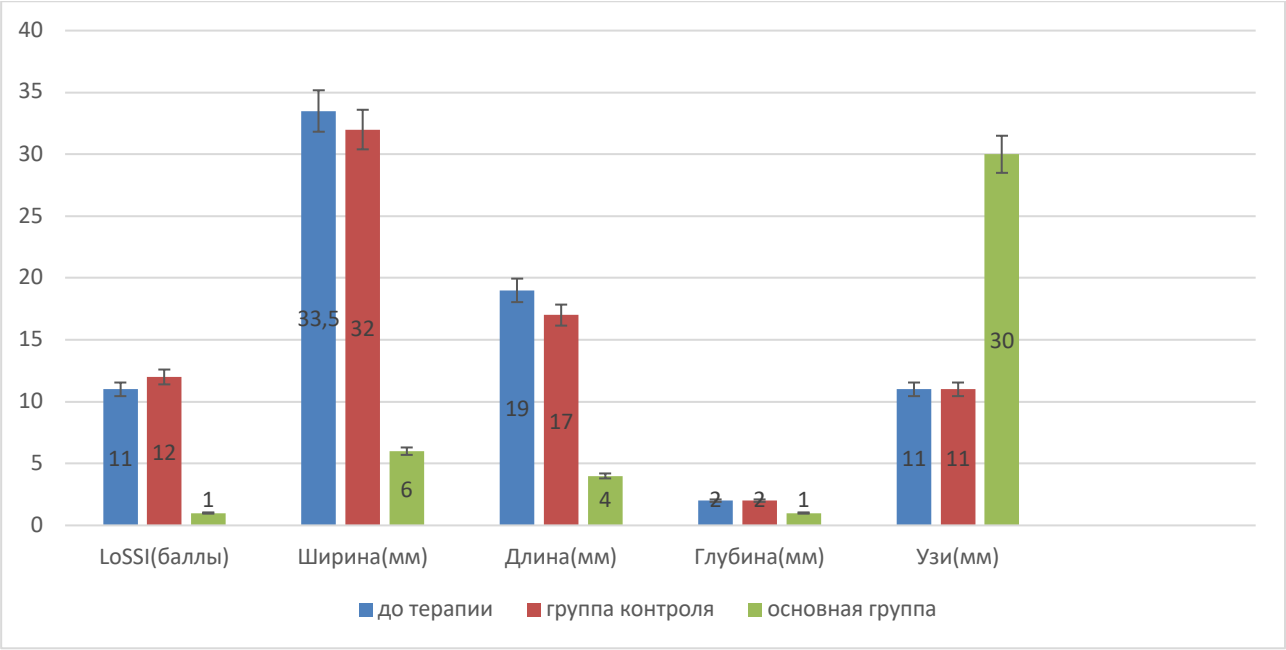


Рисунок 40 - Динамика изменения показателей клинических и специальных методов исследования (отдаленные результаты V7)

Так по данным динамики показателей LoSSi отмечались следующие результаты: до терапии средний показатель по группам исследования составил 11 баллов, а в отдаленный период наблюдения в группе контроля 12 баллов и 1 балл в основной группе (p-value <<0,01) [31].

По данным динамики показателей размера очага отмечались следующие результаты: до проведения аутотрансплантации жировой ткани 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 отдаленный период наблюдения длины очага медиана уменьшилась более чем в 4 раза (p-value <<0,01) и составила 4 мм в основной группе и 17 мм в группе контроля.

По данным размеров ширины очага до терапии в среднем по группам исследования у пациентов составила: 33,5 мм в основной группе и в контрольной группе ширина очага составляла 32мм. В отдаленный периоде основной группы зафиксировано статистически значимое уменьшение медианной 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 32мм [31].

Глубина очага ЛС в исходном состоянии составила 2мм в обоих группах. В отдаленный период 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) составил 0,5мм.

По данным УЗИ исследования показатель толщины дермы составил 11 в обоих группах, в отдаленный период наблюдения в основной группе он увеличился до 30мм (динамика в 3 раза, p-value <<0,01), в контрольной группе – 11мм (отсутствие динамики) [31].

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.

4.2 Изменение показателей качества жизни у больных с линейной склеродермии в отдаленный период

Длительное течение линейной склеродермии, рецидивы, зуд, изменения цвета кожных покровов, появления высыпаний на открытых участках кожи, невозможность маскировать очаги склеродермии ухудшают качество жизни пациентов, особенно в подростковом возрасте. Качество жизни пациентов оценивалось по следующим параметрам: физическое и психоэмоциональное состояние, а также комфорт на этапах лечения и реабилитации. Использовался стандартизированный опросник, до и после каждого этапа аутотрансплантации жира, пациенты или их законные представители отвечали на вопросы, что имеет преимущества для адекватной оценки лечения.

До проведения липофилинга у 90% пациентов особенно у пациентов возрастной группы 14-18 лет отмечались жалобы на эстетическую непривлекательность, что проявлялось раздражительностью, нежеланием посещений образовательных учреждений, замкнутостью, ограничением общения

со сверстниками, что свидетельствует о снижение качества жизни, также пациентами отмечалось утомляемость, снижение сна, снижение аппетита [31].

До лечения медиана индекса качества жизни (баллы), были высокими, после лечения привело к выраженному улучшению: если до лечения средний показатель был 10 баллов, то после – всего 3 балла в основной группе p-value <<0,01, в то время как в группе контроля индекс достоверно значимо не изменился (рис.41).

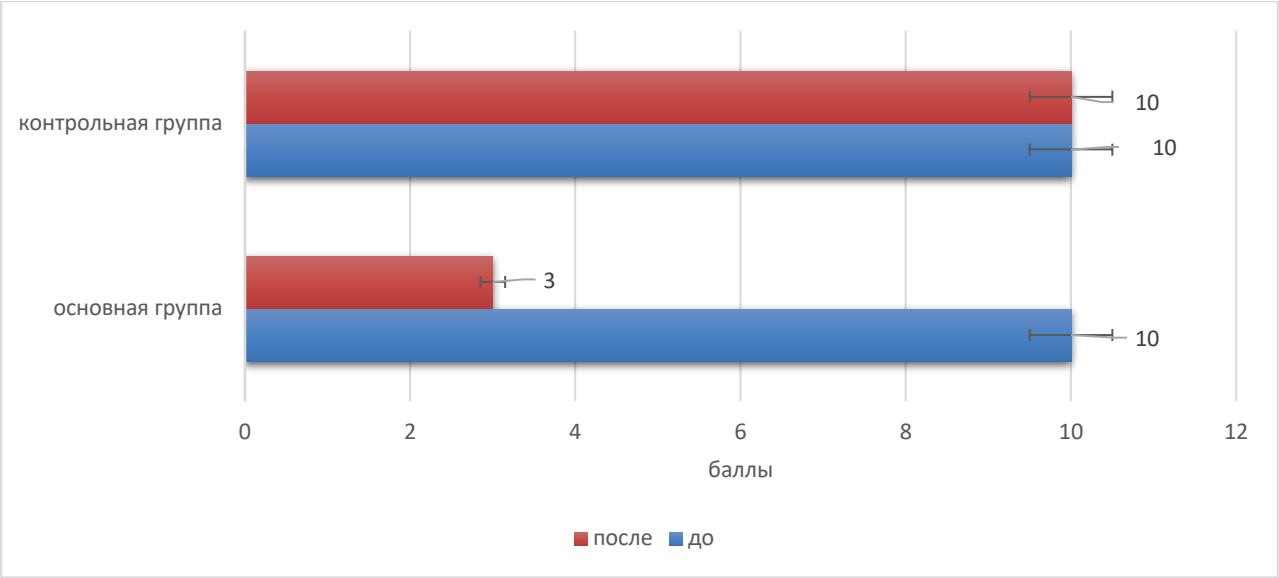


Рисунок 41 – Динамика показателя индекса качества жизни до\после проведения липофилинга (контрольная точка V7) в основной группе и группе контроля

Таким образом по результатам оценки индекса качества жизни в отдаленный период наблюдений можно отметить, что проведение аутотрансплантации жировой ткани значительно повышает качество жизни пациентов (рис.41), что подтверждается снижением показателя более чем в 3 раза.

4.3 Возможные осложнения при аутотрансплантации жировой ткани при линейной склеродермии

При условии корректного проведения, липофилинг является относительно простой и безопасной методикой с редко развивающимися осложнениями. При выполнении процедуры липофилинга, возможные осложнения можно разделить на интраоперационные и после операционные осложнения.

Из интраоперационных осложнений, можно выделить неспецифические осложнения, которые связаны с токсико-аллергическими реакциями, на применяемые препараты, например на инфильтративную анестезию, на нарушение проведения техники липофилинга, на большой объем вводимого жира. Чтобы избежать данных осложнений необходимо тщательно проводить сбор анамнеза, предоперационную разметку. Также к неспецифическим осложнениям можно отнести инфекции, данная группа осложнений встречается достаточно редко и возникает при несоблюдение правил асептики и антисептики.

Самая большая опасность во время проведения липофилинга – это травмирование сосудов и нервов. В худшем случае это приводит к жировой эмболии. Важно помнить при проведении липофилинга лица, в связи с высокой плотностью сосудов, рекомендуется работать на лице атровматическими канюлями.

К послеоперационным осложнениям можно отнести несоблюдение пациентами правил асептики и антисептики донорской и реципиентной зоны. Переохлаждение или инсоляция солнечных лучей в послеоперационном периоде.

Также нужно помнить, что пациенты с очаговой склеродермией, это пациенты с аутоимунным заболеванием при возможном обострении аутоимунного заболевания, необходимо прекратить проведение липофилинга.

У всех включенных в исследование пациентов, которым были выполнены операции, интраоперационных и послеоперационных осложнений на ранних и в течение всегопериода наблюдения осложнений не выявлено.

4.4 Отдаленные результаты по нежелательным явлениям

В зависимости от полученного результата пациентам проводились от 1 до 3 операций, оценка эстетической приемлемости проводилась с учетом УЗИ, ЛДФ, 3D -моделирования, клинических индексов. В результате отдаленных наблюдений было показано, что у 11% пациентов достаточно было проведение 1 операции, у

большинства – 60% - потребовалось проведение 2 операций, у 29% пациентов потребовалось проведение 3 операций (табл.14).

Таблица 14 – Распределение пациентов в зависимости от количества проведенных операций

Количество операций и сроки проведения	**Основная группа n= 35 (100%)**
1 операция аутотрансплантации жира	11% (n=4)
2 операции аутотрансплантации жира (4 месяца)	60% (n=21)
3 операции аутотрансплантации жира (8 месяцев)	29% (n=10)

Таким образом, аутотрансплантация жировой ткани была проведена 35 пациентам основной группы в течение 12 месяцев наблюдений, каждому пациенту проводилось от 1 до 3 процедур липофилинга с промежутком в 4 месяца (табл.11). Следует отметить, что наблюдалась тенденция, после проведения повторной операции, к снижению количества необходимого жира при последующих повторных операциях. По отдаленным результатам на сроках 6 и 12 месяцев после проведения аутотрансплантации жировой ткани, отмечался стойкий удовлетворительный результат.

ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

5.1 Описание метода

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

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

Выделенные группы статистически значимо ($p \leq 0.001$) 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 ($p=1.000$).

Отношение шансов

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].

Выделенные группы статистически значимо ($p \leq 0.001$) различаются по: возрасту манифестации патологического процесса, положительному анализу на аутоиммунные антитела (Анти-Scl-70), ($p <0.001$*) (табл.15).

Таблица 15 - Сравнение показателей легкой и тяжёлой 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%)			
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%)			

5.2 Многофакторная логистическая регрессия

Таблица 16 - 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*

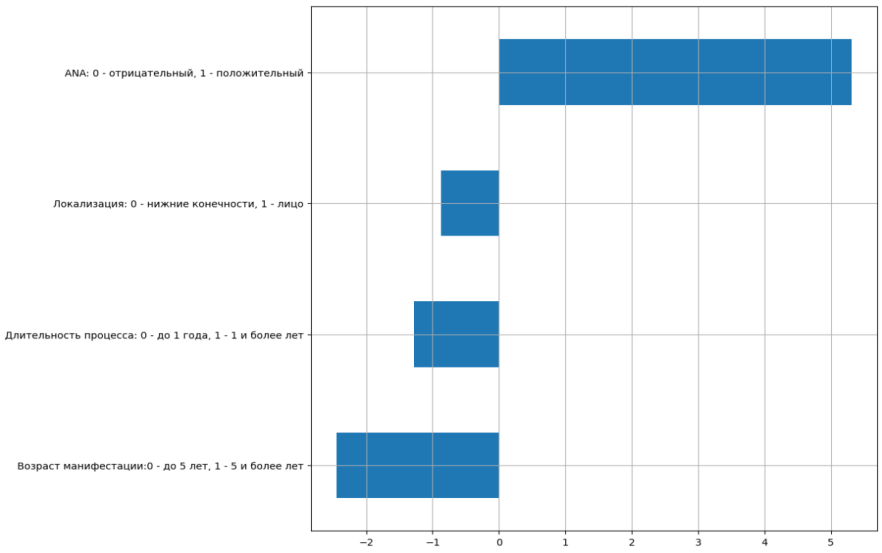


Рисунок 42 - Важность критериев

Полученная математическая модель прогноза тяжелой степени заболевания (0 – легкая, 1 – тяжелая), имеет следующий вид (рис.42):

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: [32].

• если ВПР < 0.72, то легкая,

• если ВПР ≥ 0.72, то тяжелая.

5.3 Метрики модели

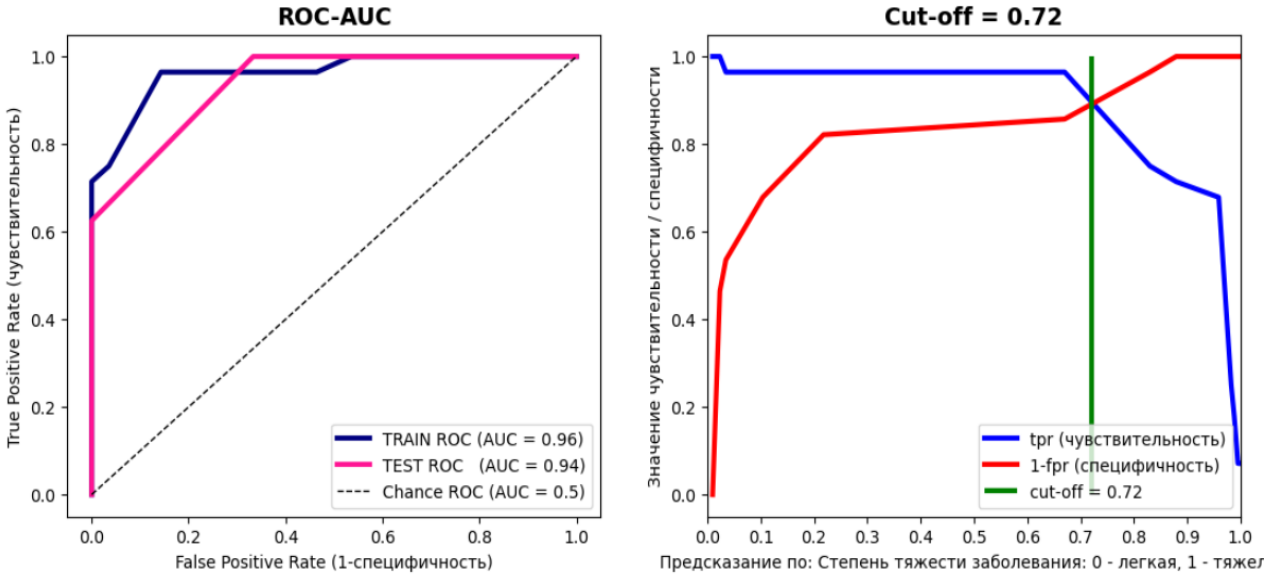


Рисунок 43 - ROC-AUC и Cut-off (точка отсечения)

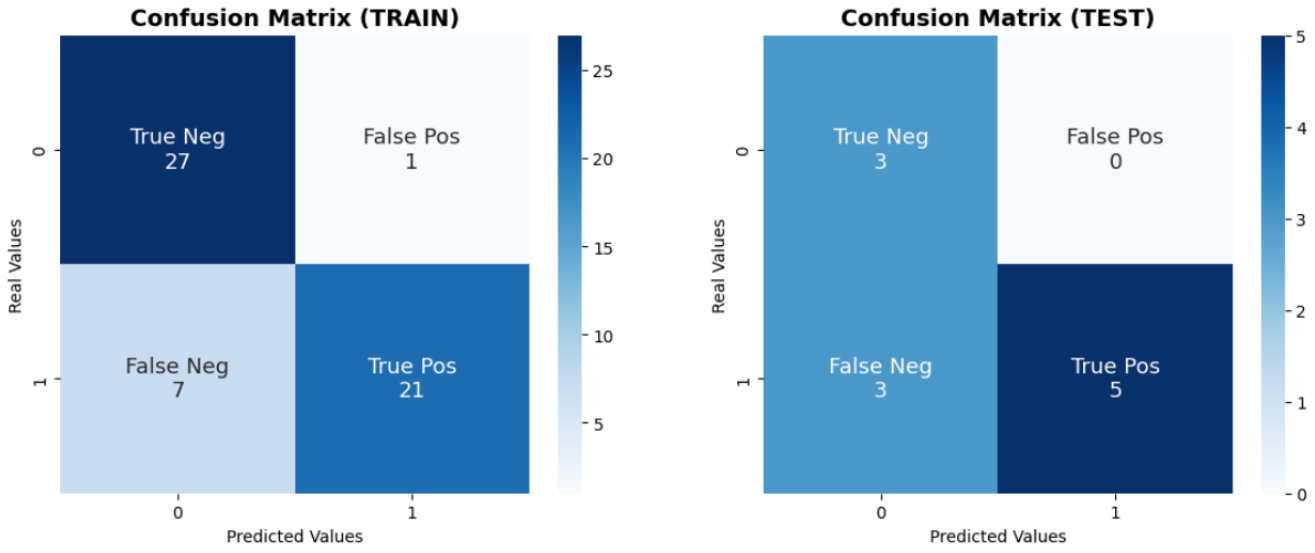


Рисунок 44 - Матрица путаницы для обучающей (TRAIN) и тестовой (TEST) выборки

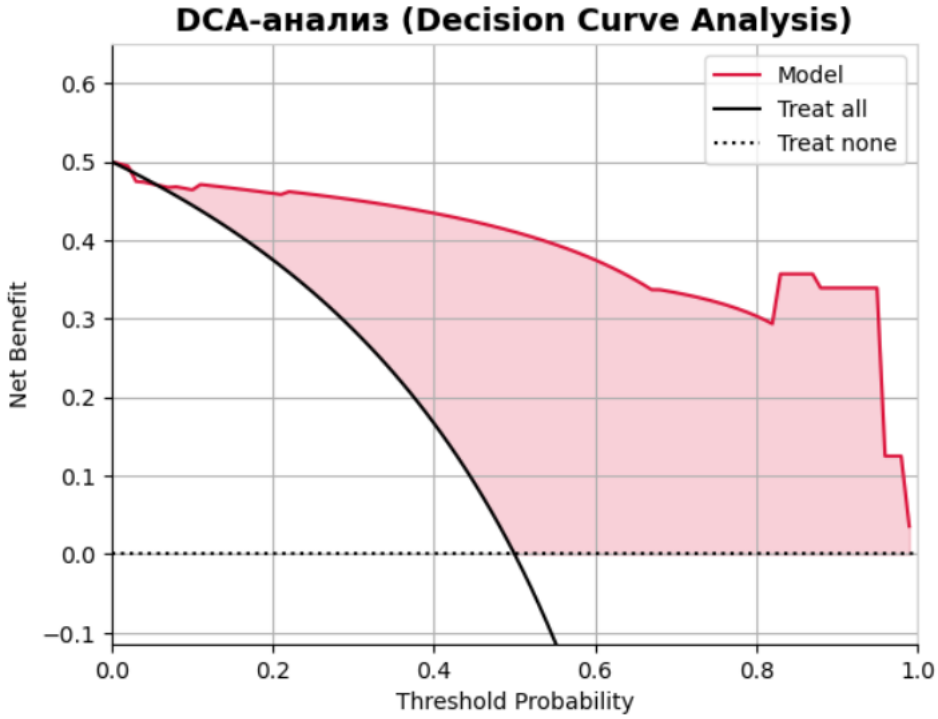


Рисунок 45 - Метрики модели: DCA-анализ

Чтобы оценить клиническую полезность моделей, был использован анализ кривой принятия решения. Анализ проводился путем расчета чистых преимуществ модели прогнозирования риска по сравнению с порогами риска в комбинированных наборах обучения и тестирования(рис.43-45). Анализ кривой решения определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 1, в которых модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого». При этом были получены следующие параметры информативности и эффективности модели (табл.17).

Таблица 17 - 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]%	

5.4 Выводы по модели прогнозирования

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.

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 [32].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример №1

Пациентка А., 15 лет, обратилась с жалобами на атрофию кожи в области лба. В 2018 г. был выставлен диагноз «Очаговая склеродермия, линейная форма». Кожный патологический процесс на момент установления диагноза имел линейный характер, был представлен очагом атрофии кожи и подлежащих тканей, телесного цвета. Очаг локализовался на коже лба с переходом на кожу волосистой части головы и супраорбитальную область. Размер атрофии кожи до проведения лечения ширина 50 мм, длина 25 мм, глубина 2мм (рис.46). При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) кожи и мягких тканей до лечения супраорбитальной области, лба, волосистой части головы было отмечено истончение кожи подкожно-жировой клетчатки в супраорбитальной области, а также области лба справа, результаты Узи исследования до операции 11 мм в зоне атрофии тканей [26,27]. Оценка тяжести ЛС: индекс LoSSI =11, индекс качества жизни (CDLQI) =10, данные ЛДФ-граммы A_{LF}/СКО * 100% = 56,± 3,411; A_{LF}/М * 100% = 25,77 ±3,54; A_{HF}/СКО * 100% = 94,64 ± 5,43; A_{HF}/М * 100% = 13,48 ± 3,21; A_{CF}/СКО * 100% = 24,24±2,76; A_{CF}/М * 100% = 6,23± 1,34; Индекс эффективности МЦ (ИЭМ, п.ед.) = 0,74±0,05; Коэффициент вариации показателя МЦ (КВ), % = 6,54±0,34; Показатель микроциркуляции (ПМ, перф.ед) = 16,81±0,67

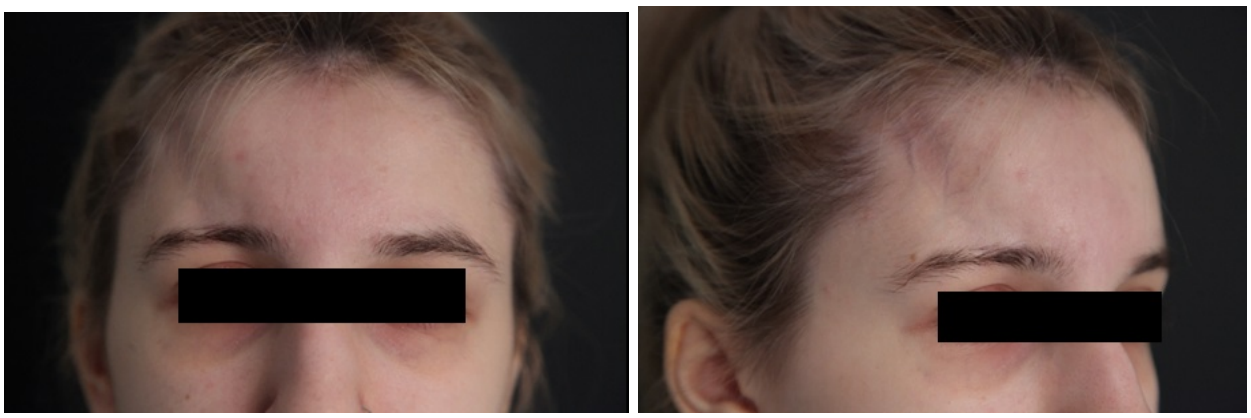


Рисунок 46 - Пациентка А., 15 лет, с локализованной склеродермией (линейная форма) до проведения липофилинга

Пациентка получала терапию метотрексатом в течение одного года с положительной динамикой – отмечено снижение клинической активности заболевания и стабилизации кожного патологического процесса (уменьшение выраженности воспаления). Через 6 месяцев после прекращения терапии препаратом метотрексат и отсутствии обострений была госпитализирована для дообследования [27]. Проведена общая оценка состояния здоровья и построение прогностической модели:

Таблица 18 - Показатели пациента А для расчета по формуле (1)

Факторы	**Значение**
Анти-Scl-70: 0 - отрицательный, 1 – положительный	0
Локализация: 0 - нижние конечности, 1 – лицо	1
Длительность процесса: 0 - до 1 года, 1 - 1 и более лет	0
Возраст манифестации:0 - до 5 лет, 1 - 5 и более лет	1

Был проведен расчет на основании данных Таблицы 18 по формуле (1):

x = 5.308*(Анти-Scl-70) - 0.876*(Локализация) - 1.277*(Длительность процесса) - 2.446*(Возраст манифестации) =

= 5.308*(0) - 0.876*(1) - 1.277*(0) - 2.446*(1) = - 3,322

ВПР = $1/(1+e^{-x})$

= $1/(1+2{,}718^{3{,}322})$ =0,034

e - основание натурального логарифма (≈2,718281828);

Значение 0,034 менее установленного условия 0,72 - следовательно, у данного пациента тяжелой степени локализованной склеродермии нет. Значения x и ВПР при расчете в примере были округлены до 3 знака после запятой для удобства восприятия расчетов. Предполагается проведение 2-х операций липофилинга.

Для оценки результатов пациенту А, проводили оценку в точке V2, V4, V5, и V7 проводилось фотодокументироание, 3D моделирование, УЗИ кожи и мягких тканей, ЛДФ-грамма оценка длины, ширины, глубины и объем введенного жира.

Для предполагаемого расчета объема необходимого жирового аутотрансплантата использовалась следующая формула:

V=0,3 *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)

V=0,3 *50+ 0,2*25 +0,5*2

Необходимый объем – V4= 21мл (средний объем жирового аутотрансплантата необходимого для пациента А в первую операцию).

Проведена оценка в контрольной точке V5: Размер атрофии кожи в точке проведения лечения ширина 26 мм, длина 13 мм, глубина 1,5мм. Узи исследования 20 мм в зоне атрофии тканей. Оценка тяжести ЛС: индекс LoSSI =6, индекс качества жизни (CDLQI) =5, данные ЛДФ-граммы A_{LF}/СКО * 100% = 75,45± 4,54; A_{LF}/М * 100% = 35,41 ±2,98; A_{HF}/СКО * 100% = 85,65 ± 4,49; A_{HF}/М * 100% = 17,21 ± 2,80; A_{CF}/СКО * 100% = 36,32±3,11; A_{CF}/М * 100% = 8,99± 1,08; Индекс эффективности МЦ (ИЭМ, п.ед.) = 0,85±0,04; Коэффициент вариации показателя МЦ (КВ), % = 8,67±0,67; Показатель микроциркуляции (ПМ, перф.ед) = 14,81±0,45

V=0,3*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)

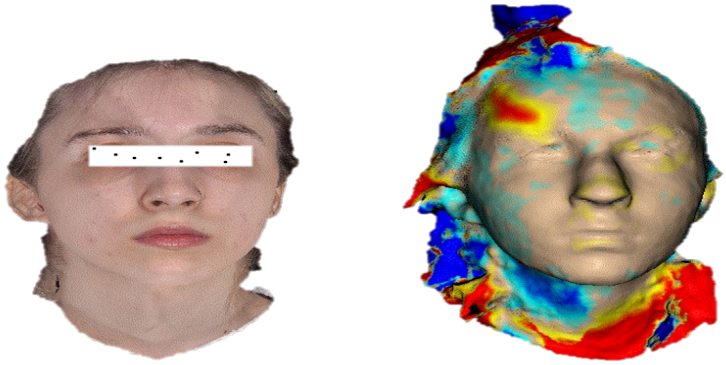
V=0,3 *26+ 0,2*13 +0,5*1,5

Необходимый объем – V5= 11,15мл (средний объем жирового аутотрансплантата необходимого для пациента А во вторую операцию).

Повторная процедура липофилинга с целью коррекции «утерянного» объема. Объем вводимого аутологичного жира составил 11 мл [27].

Проведена оценка в контрольной точке V6: Размер атрофии кожи в точке проведения лечения ширина 10 мм, длина 4 мм, глубина 1мм. Узи исследования 30,5 мм в зоне атрофии тканей. Оценка тяжести ЛС: индекс LoSSI =2, индекс качества жизни (CDLQI) =2, данные ЛДФ-граммы A_{LF}/СКО * 100% = 89,39± 4,54; A_{LF}/М * 100% = 42,65 ±2,96; A_{HF}/СКО * 100% = 75,65 ± 3,23; A_{HF}/М * 100% = 20,44 ± 1,53; A_{CF}/СКО * 100% = 44,24±2,71; A_{CF}/М * 100% = 10,94± 0,62; Индекс эффективности МЦ (ИЭМ, п.ед.) = 0,95±0,06; Коэффициент вариации показателя МЦ (КВ), % = 10,65±0,56; Показатель микроциркуляции (ПМ, перф.ед) = 14,43±0,67

По данным 3D моделирования лица отмечено наличие жировой ткани и стойкий результат (рис. 47-48).



А Б

Рисунок 47 - Пациентка А. с очаговой склеродермией (линейная форма). А- до 3D моделирование лица, Б- 3D-моделирование лица после липофилинга (1 операция)

Примечание. Красная и желтая цветовая индикация свидетельствуют о выраженности дефекта (углубления)



А Б

Рисунок 48 - Пациентка А. с очаговой склеродермией (линейная форма). 3D моделирование лица в срезе А – до липофилинга, Б – после 2-х операций липофилинга (через 6 месяцев)

Примечание. Отмечено уменьшение выраженности дефекта по типу плюс-ткань в лобной области.

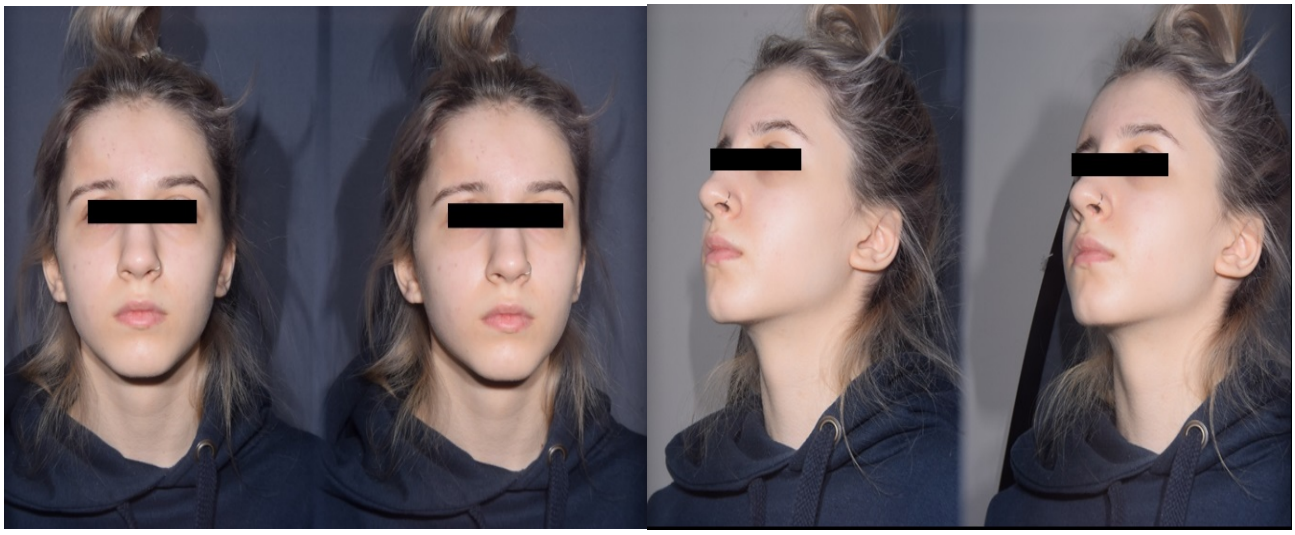


Рисунок 49 - Пациентка А. с очаговой склеродермией (линейная форма) через 6 месяцев после 2 операции (липофилинга)

После выполнения 2-х операций липофилинга и оценки результатов в точке V7 отмечалось выраженное увеличение толщины дермы, увеличение толщины эпидермиса по всей проекции очага, уменьшение плотности и стягивания кожи, усиление микроциркуляции, индекс LoSSI =2, индекс качества жизни (CDLQI) =3, показатели ширины 6 мм, длины 4 мм и глубины 1мм. При физикальном осмотре, при пальпации место проведения безболезненное, пальпаторно края очага склероза не различимы с окружающими тканями(рис.49).

Клинический пример №2

Пациентка Б., 10 лет, обратилась с жалобами на атрофию кожи в области лба. В 2019 г. был выставлен диагноз «Очаговая склеродермия, линейная форма». Кожный патологический процесс на момент установления диагноза имел линейный характер, был представлен очагом атрофии кожи и подлежащих тканей, телесного цвета. Очаг локализовался на коже лба с переходом на кожу волосистой части головы и супраорбитальную область. Размер атрофии кожи до проведения лечения ширина 46 мм, длина 21 мм, глубина 2мм (рис.50). При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) кожи и мягких тканей до лечения

супраорбитальной области, лба, волосистой части головы было отмечено истончение кожи подкожно-жировой клетчатки в супраорбитальной области, а также области лба справа, результаты Узи исследования до операции 11 мм в зоне атрофии тканей [26,27]. Оценка тяжести ЛС: индекс LoSSI =10, индекс качества жизни (CDLQI) =11, данные ЛДФ-граммы A_{LF}/СКО * 100% = 56,± 3,411; A_{LF}/М * 100% = 25,77 ±3,54; A_{HF}/СКО * 100% = 94,64 ± 5,43; A_{HF}/М * 100% = 13,48 ± 3,21; A_{CF}/СКО * 100% = 24,24±2,76; A_{CF}/М * 100% = 6,23± 1,34; Индекс эффективности МЦ (ИЭМ, п.ед.) = 0,74±0,05; Коэффициент вариации показателя МЦ (КВ), % = 6,54±0,34; Показатель микроциркуляции (ПМ, перф.ед) = 16,81±0,67



Рисунок 50 - Пациентка Б., 12 лет, с очаговой склеродермией (линейная форма) до операции

Пациентка получала терапию метотрексатом в течение двух лет с положительной динамикой – отмечено снижение клинической активности заболевания и стабилизации кожного патологического процесса (уменьшение выраженности воспаления). Через 6 месяцев после прекращения терапии препаратом метотрексат и отсутствии обострений была госпитализирована для дообследования. Проведена общая оценка состояния здоровья и построение прогностической модели (табл.19) [27].

Таблица 19 - Показатели пациента Б для расчета по формуле (1)

Факторы	**Значение**
Анти-Scl-70: 0 - отрицательный, 1 – положительный	1
Локализация: 0 - нижние конечности, 1 – лицо	1
Длительность процесса: 0 - до 1 года, 1 - 1 и более лет	1
Возраст манифестации:0 - до 5 лет, 1 - 5 и более лет	0

Был проведен расчет на основании данных Таблицы 19 по формуле (1):

x = 5.308*(Анти-Scl-70) - 0.876*(Локализация) - 1.277*(Длительность процесса) - 2.446*(Возраст манифестации) =

= 5.308*(1) - 0.876*(1) - 1.277*(1) - 2.446*(0) = 3.155

ВПР = $1/(1+e^{-x})$

$1/ (1+2,718^{-3,155}) =0,959$

e - основание натурального логарифма (≈2,718281828);

Значение 0,959 более установленного условия 0,72 - следовательно, у данного пациента тяжелая степень локализованной склеродермии. Значения x и ВПР при расчете в примере были округлены до 3 знака после запятой для удобства восприятия расчетов. Предполагается проведение 3-х операций липофилинга.

Для оценки результатов пациенту А, проводили оценку в точке V2, V4, V5, V6 и V7 проводилось фотодокументироание, 3D моделирование, УЗИ кожи и мягких тканей, ЛДФ-грамма оценка длины, ширины, глубины и объем введенного жира.

Для предполагаемого расчета объема необходимого жирового аутотрансплантата использовалась следующая формула:

V=0,3*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)

V=0,3 *46+ 0,2*21 +0,5*2

Необходимый объем – V4= 19мл (средний объем жирового аутотрансплантата необходимого для пациента Б в первую операцию).

Проведена оценка в контрольной точке V5: Размер атрофии кожи в точке проведения лечения ширина 21 мм, длина 12 мм, глубина 1,5мм. Узи исследования 20 мм в зоне атрофии тканей. Оценка тяжести ЛС: индекс LoSSI =6, индекс качества жизни (CDLQI) =6, данные ЛДФ-граммы A_{LF}/СКО * 100% = 75,45± 4,54; A_{LF}/М * 100% = 35,41 ±2,98; A_{HF}/СКО * 100% = 85,65 ± 4,49; A_{HF}/М * 100% = 17,21 ± 2,80; A_{CF}/СКО * 100% = 36,32±3,11; A_{CF}/М * 100% = 8,99± 1,08; Индекс эффективности МЦ (ИЭМ, п.ед.) = 0,85±0,04; Коэффициент вариации показателя МЦ (КВ), % = 8,67±0,67; Показатель микроциркуляции (ПМ, перф.ед) = 14,81±0,45

V=0,3 *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)

V=0,3 *21+ 0,2*12 +0,5*1,5

Необходимый объем – V5= 9,45 мл (средний объем жирового аутотрансплантата необходимого для пациента Б во вторую операцию).

Повторная процедура липофилинга с целью коррекции «утерянного» объема. Объем вводимого аутологичного жира составил около 10 мл [27].

Проведена оценка в контрольной точке V6: Размер атрофии кожи в точке проведения лечения ширина 10 мм, длина 5 мм, глубина 1 мм. Узи исследования 30,5 мм в зоне атрофии тканей. Оценка тяжести ЛС: индекс LoSSI =2, индекс качества жизни (CDLQI) =3, данные ЛДФ-граммы A_{LF}/СКО * 100% = 89,39± 4,54; A_{LF}/М * 100% = 42,65 ±2,96; A_{HF}/СКО * 100% = 75,65 ± 3,23; A_{HF}/М * 100% = 20,44 ± 1,53; A_{CF}/СКО * 100% = 44,24±2,71; A_{CF}/М * 100% = 10,94± 0,62; Индекс эффективности МЦ (ИЭМ, п.ед.) = 0,95±0,06; Коэффициент вариации показателя МЦ (КВ), % = 10,65±0,56; Показатель микроциркуляции (ПМ, перф.ед) = 14,43±0,67

V=0,3 *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)

V=0,3 *10+ 0,2*5 +0,5*1

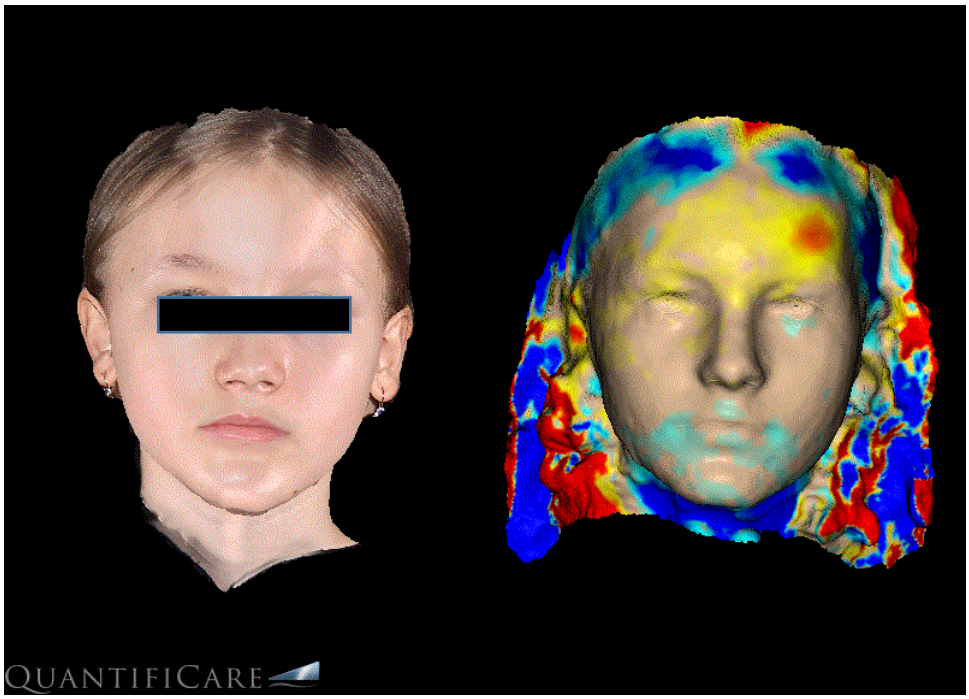
Необходимый объем – V6= 4,5 мл (средний объем жирового аутотрансплантата необходимого для пациента Б для третьего этапа операции).

Повторная процедура липофилинга с целью коррекции «утерянного» объема. Объем вводимого аутологичного жира составил около 4,5 мл [27].

Проведена оценка в контрольной точке V6: Размер атрофии кожи в точке проведения лечения ширина 3 мм, длина 2 мм, глубина 0,5мм. Узи исследования 34,2 мм в зоне атрофии тканей. Оценка тяжести ЛС: индекс LoSSI =1, индекс качества жизни (CDLQI) =2, данные ЛДФ-граммы A_{LF}/СКО * 100% = 101,39± 3,11; A_{LF}/М * 100% = 44,65 ±3,24; A_{HF}/СКО * 100% = 69,51 ± 3,54; A_{HF}/М * 100% = 22,86 ± 3,16; A_{CF}/СКО * 100% = 49,84±4,29; A_{CF}/М * 100% = 11,82± 1,07; Индекс эффективности МЦ (ИЭМ, п.ед.) = 1,32±0,13; Коэффициент вариации показателя МЦ (КВ), % = 11,13±0,94; Показатель микроциркуляции (ПМ, перф.ед) = 12,69±1,06

По данным 3D моделирования лица отмечено наличие жировой ткани и стойкий результат (рис. 51-53).

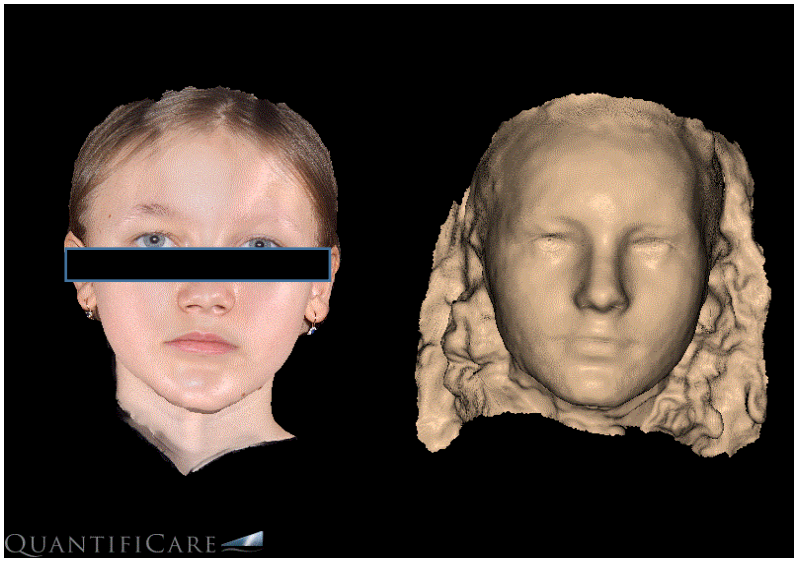
.



А Б

Рисунок 51 - Пациентка Б. с очаговой склеродермией (линейная форма). А- до 3D моделирование лица, Б- 3D-моделирование лица после 1 липофилинга

Примечание. Красная и желтая цветовая индикация свидетельствуют о выраженности дефекта (углубления)



А Б

Рисунок 52 -Пациентка А. с очаговой склеродермией (линейная форма). 3D моделирование лица в срезе А – до липофилинга, Б – после 2-х операций липофилинга (через 4 месяца)

Примечание. Отмечено уменьшение выраженности дефекта по типу плюс-ткань в лобной области.



А Б

Рисунок 53 Пациентка Б. с очаговой склеродермией (линейная форма). 3D моделирование лица в срезе А – до липофилинга, Б – после 3-х операций липофилинга (через 4 месяца)

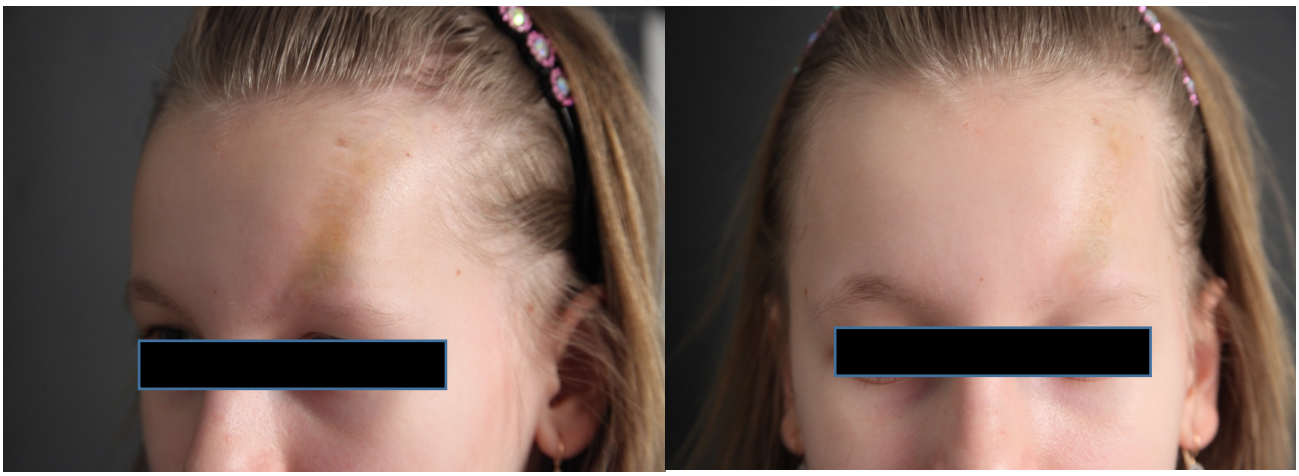


Рисунок 54 - Пациентка Б. с локализованной склеродермией (линейная форма) через 6 месяцев после 3 операции липофилинга

После выполнения 3-х операций липофилинга и оценки результатов в точке V7 отмечалось выраженное увеличение толщины дермы, увеличение толщины эпидермиса по всей проекции очага, уменьшение плотности и стягивания кожи, усиление микроциркуляции. индекс LoSSI =1, индекс качества жизни (CDLQI) =2, показатели ширины 4 мм, длины 3 мм и глубины 0,5 мм. При физикальном осмотре, при пальпации место проведения безболезненное, пальпаторно края очага склероза не различимы с окружающими тканями(рис.54).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очаговая склеродермия является актуальной медико-социальной проблемой, по статистическим данным с каждым годом количество детей, страдающих склеродермией, неуклонно возрастает [2,7]. Линейная форма очаговой склеродермии характеризуется наличием одной или нескольких линейных полос уплотнения кожи, которые могут поражать кожу, подкожную клетчатку, мышцы и подлежащую костную ткань [26]. Обычно это единичное одностороннее поражение с линейным распространением, поражающее конечности, лицо или волосистую часть головы. Поражения часто располагаются вдоль линий Блашко (представляют собой линии нормального развития клеток кожи, которые невидимы в нормальных условиях, но могут проявляться в виде патологических высыпаний с линейным или сегментарным распределением по коже). При локализации на волосистой части головы возникает очаг линейной формы, часто атрофичный и слегка вдавленный, кожа гладкая, блестящая, иногда пигментированная [61]. Линейная форма имеет тенденцию деформировать костные структуры, вызывая вдавленные поражения, а при локализации на лице может распространяться на скуловую и носовую области, верхнюю губу [95]. В патологический процесс могут быть вовлечены кости черепа, в том числе кости лицевого отдела. Деформация челюсти может привести к нарушению прикуса, плохой имплантации и атрофии корней зубов, а также задержке их появления и развития [17,26,27].

Гипотеза о генетическом происхождении ОС как системного аутоиммунного заболевания подтверждается ассоциацией случаев болезни с семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний и наличием общих типов HLA с ревматоидным артритом. На системный характер болезни также указывают наличие аутоантител и повышенные концентрации циркулирующих в крови хемокинов и цитокинов, связанных с Т-хелперами [7]. Наряду с признаками системной болезни для ОС характерны признаки заболевания, вызванного воспалительным фиброзом, а именно формированием лимфоцитарного и макрофагального инфильтрата с отложением коллагена и фибробластов [76]. Фиброз при этом индуцируется повышенной концентрацией трансформирующего фактора роста β и интерлейкина

4. Тенденция к замещению нормальных тканей фиброзом и деструкцией жировой ткани приводит к фенотипическим изменениям, включающих в себя атрофию лица и депигментацию [27,30].

Консервативная терапия линейной склеродермии, позволяет замедлить прогрессирование процесса и уменьшить воспаление. Однако, не смотря на большое количество модификаций лечения линейной склеродермии на сегодняшний день, они недостаточно эффективны и сопровождаются серьезными побочными эффектами, что делает актуальным разработку новых подходов для лечения линейной склеродермии. Особое внимание уделяется поиску методов лечения линейной склеродермии, позволяющих также устранить последствия заболевания, а именно грубые косметические дефекты лица, негативно влияющие на гармоничность физического и психоэмоционального развития ребенка. Пересадка 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 [26,27].

В пластической и реконструктивной хирургии аутотрансплантация жировой ткани является перспективным методом, который уже активно используется при реконструкции молочной железы, восполнения утраченного объема после травм, а также для коррекции инволютивных изменений. Как показывает собственный опыт и данные мировой литературы при применении 1 процедуры липофилинга может быть недостаточно, так как происходит реабсорбция жира возможно до 70% введенного объема, в связи с чем необходимо проведение нескольких этапов липофилинга с периодичностью в несколько месяцев. Несмотря на использование различных методов диагностики, очень сложно предсказать перед проведением операции, какой объем жира приживается у конкретного пациента. Также проблемой при проведении аутотрансплантации жировой ткани является неравномерное распределение жира в местах его введения, миграция жира в

межфасциальные слои, что приводит к ассиметричному результату. 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.

С одной стороны, аутологичная жировая ткань не вызывает иммунного ответа, что делает ее предпочтительным материалом для пациентов с ОС. С другой стороны, широкое применение метода у пациентов со склеродермией ограничивает отсутствие единых стандартов.

Цель диссертационной работы стало научное обоснование и разработка методики аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с ее внутридермальным введением в лечении и медицинской реабилитации детей с линейной склеродермией. В соответствие с целью в работе решались следующие задачи: провести сравнительную оценку клинической эффективности аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с ее внутридермальным введением у пациентов детского возраста с линейной склеродермией с учетом динамики индекса LoSSI, оценить влияние аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с внутридермальным ее ведением на морфоструктуру кожи по данным ультразвукового сканирования и 3D – моделирования, определить степень восстановления микроциркуляции тканей после применения разработанного метода по данным лазерной доплеровской флоуметрии, изучить отдаленные результаты применения аутотрансплантации жировой ткани в комплексе с внутридермальным ее введением у пациентов с линейной склеродермией с учетом показателей качества жизни, 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.

Для достижения цели в период с 2019 – 2024 год (на базе Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей и АО «Институт пластической хирургии и косметологии») проводилось диссертационное

исследование в котором 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 ходе проведения исследования решалась возможность разработки оптимальной стратегии лечения больных с ЛС с помощью оптимизированного метода аутотрансплантации жировой ткани с применением 2 жировых продуктов с разными биологическими свойствами и вводимых различными методами.

Для изучения эффективности разработанного метода лечения было сформировано 2 группы пациентов. В работе сравнивали два научно обоснованных метода терапии. Их эффективность и безопасность оценивали по данным перспективного наблюдения, с применением клинических (индекс LoSSI, индекс CDLQI) и специальных методов (ультразвуковое исследование, лазерная доплеровская флоуметрия, 3-D моделирование, фотографирование). Все данные были обработаны статистически.

У 100% пациентов диагноз линейная склеродермия был выставлен 1 год и более назад, средняя давность заболевания была 2,9±1,3 года. Все пациенты основной группы до проведения оперативного лечения получали комплексное лечение включающие иммуносупрессивную терапию препаратом метотрексат и закончили его за 6 месяцев и более до аутотрансплантации жира. При анализе анамнестических данных, было выявлены основные триггерные факторы, из них наиболее часто манифестация происходила на фоне физической травмы (26,7%), стресса (17,8%), острые инфекционные заболевания (8,9%), в 39,6% случаев причина не была выявлена. У большинства пациентов 31 (55,3%) наблюдались сопутствующие, в том числе аутоиммунные заболевания.

Для оценки эффективности проводимого лечения использовался индекс LoSSI, после 1 операции отмечалось снижение индекса на -54,6%, после 2 и 3 процедуры – на 81,8% и 90,9%. На фоне липофилинга отмечены положительные изменения в виде уменьшения очагов склеродермии, повышение эластичности кожи, уменьшение болезненности, прекращение зуда, снижение плотности кожи

В соответствии с оценкой динамики индекса тяжести кожного процесса при ЛС после проведенных этапов липофилинга, отмечался хороший результат: достоверное снижение LoSSI p-value <<0,01.

Показатели качества жизни (CDLQI) улучшились после 1 операции на 50%, после 2 и 3 операции на 70% и 80% соответственно. Таким образом, после проведения 1, 2, 3 этапа липофилинга отмечалась достоверная динамика показателей CDLQI, при этом только приемлемый эстетически результат (2 и 3 операции) приводят к улучшению. Так 2 и 3 операции улучшают ИКЖ (баллы), p-value <<0,01, так как наблюдается более видимый и стойкий результат.

При оценке данных УЗИ - сканирования после 1-3 операций липофилинга отмечалась достоверно значимая динамика увеличения показателя толщины дермы, где средняя медиана показателя толщины дермы достоверно значимо увеличилась при p-value <<0,01. До лечения показатель составил - 11 [10; 11], после 1 операции - 21 [17; 27], после 2 операции - 31,25 [27,75; 33,25], после 3 операции - 34,25 [30,5; 37]. Таким образом, после 1 операции показатель толщины дермы увеличился на 47,6%, после 2 и 3 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. По данным представленным данным медиана длины до лечения составила 19 [14; 24], после 1, 2 и 3 операции - 10 [8; 12], 5 [4; 7], 3 [2,225; 4] - p-value <0.05, что свидетельствует об уменьшении длины очага уже после 1 процедуры липофилинга почти в два раза.

До терапии ширина очага составила 33,5 мм [24; 41] после 1 операции составила - 17 мм [13,5; 21], после 2 операции - 7 мм [4; 10], после 3 операции - 5 мм [3,75; 6,25]. Тенденция к снижению после проведения повторного этапа липофилинга была отмечена при оценки ширины очага при p-value <0.05. Динамика показателя после 1 операции составила -49,3%, после 2 операции -79,1%, после 3 операции -85,1%.

Также при оценке изменения глубины очага у больных которым был выполнен липофилинг, отмечалась тенденция к уменьшению показателя уже после первого этапа операций. Исходно показатель глубины составил 2 [2; 2], после 1 операции - 1,5 [1,5; 1,5] (уменьшение составило 25%), после 2 и 3 операции - 1 [1; 1] и 0,5 [0; 1,5] соответственно (уменьшение составило 75%).

Один из основных результатов работы – изучение процессов гемодинамики микроциркуляторного русла, которое показало улучшение по всем показателям ЛДФ после проведения аутотрансплантации жировой ткани.

Получены данные по объему введённого жира в очаг склеродермии с каждым последующим этапом липофилинга в основной группе показали, что средняя медиана достоверно значимо снижалась, при этом отмечалась выраженная положительная динамика и восполнение утраченного объема. Оценивая динамику объема введённого жира после первой и второй процедуры липофилинга, можно отметить, что после первого этапа липофилинга присутствует реабсорбция части жировой ткани в послеоперационном периоде, но основная часть жировой ткани сохраняется в очаге склеродермии и объем жирового аутотрансплантата введённого на втором этапе, значительно меньше (-30,5%), для 3 операции требовалось еще меньше жира - на 66,7% по сравнению с 1 операцией.

Также нами при проведении исследования была получена математическая модель, позволяющая прогнозировать степень тяжести заболевания и эффективность терапии. Данная модель прогнозирует на обучающей выборке с точностью 85.7%, чувствительностью 75.0%, специфичностью 96.4%, ROC-AUC = 96.2%. Нами была получена математическая модель, позволяющая прогнозировать степень тяжести заболевания и эффективность терапии.

Таким образом, в работе был научно обоснован новый комплексный метод аутотрансплантации жировой ткани с внутридермальным ее введением у пациентов детского возраста с линейной склеродермией после завершения системной иммуносупрессивной терапии. Был 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) по данным анализа математической модели расчета объема вводимой жировой ткани в зависимости от длины, ширины и глубины очага склеродермии.

Полученные данные позволили раскрыть механизмы действия разработанного комбинированного метода при линейной склеродермии, которые затрагивают не только восполнение утраченной ткани, но и восстановление гемодинамики в микроциркуляторном русле в очагах поражения.

Была 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. Продемонстрировано выраженное положительное влияние аутотрансплантации жировой ткани на клинические симптомы заболевания и профилактическая направленность метода, о чем свидетельствует отсутствие потери ткани в отдаленный период наблюдений. По результатам полученных данных было установлено улучшение качества жизни пациентов, что подтверждалось положительной динамикой модифицированного индекса CDLQI по данным непосредственных и отдаленных наблюдений.

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

Таки образом, результатами проведенного исследования для практического здравоохранения был разработан новый метод терапии больных линейной склеродермии у пациентов детского возраста, что имеет важное значение с точки зрения повышения эффективности лечения и качества жизни данной категории больных.

ВЫВОДЫ

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 микроциркуляторного русла в очагах линейной склеродермии по данным лазерной доплеровской флоуметрии в соответствие с которыми индекс эффективности микроциркуляции увеличился 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 достоверно 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 CDLQI, после 1-й операции на 50%, после 2-й и 3-й операций 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 после операционный 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 2 видов жировой ткани, 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: «Жир центрифугируется при 3000 об/мин в течение 3 минут», затем производится очистка: «Удаляется верхний слой – так называемый масляной слой и нижний слой с инфузионным раствором, оставляя средний, пригодный для трансплантации», затем эмульгирование: «Очищенную жировую ткань помещают в два шприца по 10 мл, соединенных системой Tulip (США) с переходниками Luer-lok. Затем жир последовательно пропускали через переходники уменьшающегося диаметра от 2.4 мм до 1.2 мм до приобретения до белесого цвета. Эмульгированный жировой аутотрансплантат вводится внутридермально иглой 30G с помощью шприцов объемом 1 мл.

5. Противопоказаниями к проведению липофилинга пациентам с линейной склеродермии 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 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 – дерматологический индекс качества жизни у детей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии/ В.П Адаскевич. – изд,. Панфилова. - М.: 2014.-160с. - ISBN 978-5-91839-043-6
2. Алексеев, Ю.В. Результаты применения биофотометрии в ИК - диапазоне в процессе лечения больных кожными заболеваниями / Ю.В. Алексеев, Ю.Б. Макарова, Н.Н Потекаев, Л.Т Тогоева // Тезисы научных работ «Первого Российского конгресса дерматовенерологов». - Санкт-Петербург, 2003. - Т. 1. - С. 220-221.
3. Басинская, Н.М. Эффективность этапного лечения больных с заболеваниями соединительной ткани / Н.М. Басинская //Тезисы научных работ «Первого Российского конгресса дерматовенерологов». - Санкт-Петербург, 2003. - Т. 1. - С. 13-14.
4. Баткаев, Э.А. Оценка комплексного лечения ограниченной склеродермии с применением препарата Тимодепрессин и ФДТ / Э.А. Баткаев, Н.Б. Баткаев, Н.Е Набатникова // Эффективная фармакотерапия. - 2013, № 25. - С 4-6.
5. Бахметьев, А.А. Особенности циркулирующих иммунных комплексов у больных склеродермией / А.А. Бахметьев //Тезисы научных работ «Первого Российского конгресса дерматовенерологов». - Санкт-Петербург, 2003. - Т. 1. - С. 15-16.
6. Белоусова, Т.А. О нозологической принадлежности атрофодермии Пазини Пьерини / Т.А. Белоусова, Н.П. Теплюк, А.Л Кладова // Клиническая дерматология и венерология. - 2003. - № 2. - С. 16-19.
7. Болотная, Л.А. Современная патогенетическая терапия склеродермии / Л.А. Болотная, И.М. Сербина //Междунар. мед. журн. - 1999. - Т. 5. - № 3. - С. 56-58.
8. Болотная, Л.А. Состояние симпато-адреналовой системы при ограниченной склеродермии / Л.А. Болотная, И.М. Сербина, Е.С. Шмельков // Тезисы научных работ «Первого Российского конгресса дерматовенерологов». - Санкт-Петербург, 2003. - Т. 1. - С. 20
9. Болотная, Л.А. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии / Л.А. Болотная, Ф.Б. Шахова, И.М. Сербина // Вестник. дерматол. венерол. - 2004. - № 2. - С. 31-34.

10. Васильев, В.С. Биологическая характеристика жировой ткани / В.С. Васильев, С.А. Васильев, Н.Е. Мантурова // Пластическая хирургия и эстетическая медицина – 2019 - №2 – С. 33-38.
11. Владимиров, В.В. Светотерапия в лечении кожных болезней / В.В. Владимиров // Les nouvelles esthetiques (русское издание).-2003.-№2 - С. 90-96.
12. Владимирцев, В.А. Изучение клеточного иммунного ответа на коллаген I типа у больных системной склеродермией / В.А. Владимирцев, Ж.И. Авдеев, Н.Г. Гусева и др. // Вопросы ревматологии. – 1982. – I. – С. 33–38.
13. Волнухин, В.А. Влияние фотохимиотерапии на интерфероновый статус больных ограниченной склеродермией / В.А. Волнухин // Тезисы научных работ «Первого Российского конгресса дерматовенерологов». - Санкт-Петербург, 2003. - Т. 1. - С. 223-224.
14. Волнухин, В.А. К вопросу о лекарственной терапии ограниченной склеродермии / В.А. Волнухин // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 10-летию кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ и отделения дерматоаллергологии РДКБ. - М., 2002. - С. 24-26.
15. Волнухин, В.А. Некоторые вопросы терминологии и классификации склеродермии/ В.А. Волнухин // Рос. журн. кожн. и вен. бол. - 2002. - № 4. - С. 30-33.
16. Выборнова, О.В. Гистологическое, гистохимическое, электронно-микроскопическое и электронно-цитохимическое исследование кожи больных ограниченной склеродермией / О.В. Выборнова, В.А Волнухин, А.М. Вавилов и соавт. // Рос. журн. кожн. и вен. бол. - 2002. - № 4. - С. 33-37.
17. Галямова, Ю.А. Склеродермия / Ю.А Галямова // Вестник последипломного медицинского образования. - 2001. - № 3. - С.-30.
18. Гребенюк, В.Н. Ограниченная склеродермия у детей / В.Н. Гребнюк // Рус. мед. журн. - 1998. - Т. 6.- № 6. - С. 352-356.

19. Дворников, А.С. Опыт применения Лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией / А.С. Дворников, Л.С. Круглова, Ю.К. Скрипкин, П.Г. Богуш //Вестник дерматологии и венерологии.-2007.-№5.-С.57-59.
20. Довжанский, С.И. Физиотерапия кожных заболеваний/ С.И. Довжанский, В.В. Оржешковский// Изд-во Сарат. Ун-та.-1986.- С.200.
21. Дубенский, В.В. Современные технологии в лечении склеродермии/ В.В. Дубенский, Р.В. Редько // Тезисы научных работ «Первого Российского конгресса дерматовенерологов».- Санкт-Петербург, 2003. - Т. 1. - С. 226. 31.
22. Круглова, Л.С. Тактика ведения больных с ограниченной склеродермией / Л.С Круглова, Л.В. Гильманова // Российский журнал кожных и венерических болезней.-2013.-№4.-С.25-29.
23. Круглова, Л.С. К вопросу об этиологии и лечении ограниченной склеродермии / Л.С. Круглова, А.С. Дворников // Вестник дерматологии и венерологии.2010. №6. С.101-105.
24. Круглова, Л.С. Опыт применения фотофореза и фонофореза с Лонгидазой у пациентов с ограниченной склеродермией и вульгарными угрями / Л.С. Круглова, А.С. Дворников // Российский журнал кожных и венерических болезней.2010.-№6.-С.8-10.
25. Круглова, Л.С. Физиотерапия в детской дерматологии / Л.С Круглова, К.В. Котенко, Н.Б. Корчажкина, С.Н. Турбовская // .-Москва.- ГЭОТАР.-2017.-С.-304.
26. Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Мурашкин Н.Е, Стенько А.Г. / Применение аутологичной жировой ткани (липофилинг) при лечении линейной склеродермии (обзор литературы)// Медицинский алфавит 2020;24:15-17
27. Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Мисбахова А.Р. / Поражение лица при локализованной склеродермии по типу «удара саблей» в детском возрасте: современное лечение и коррекция последствий // Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):414-418
28. Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Круглова Л.С./ Применение липофилинга при лечении линейной склеродермии по типу «удар саблей» у ребенка//Эффективная фармакотерапия2024; 20(28):98-100

29. Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Круглова Л.С. / Применение аутологичной жировой ткани при лечении линейной формы очаговой склеродермии (обзор литературы) //Пластическая хирургия и эстетическая медицина2024;20(28):98-100
30. Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Мурашкин Н.Е., Круглова Л.С., Майрансаева С.Р. /Опыт применения липофилинга у детей с локализованной склеродермии//Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):336-342.
31. Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Круглова Л.С. /Отдаленные результаты применения липофилинга у детей с линейной склеродермией//Эффективная фармакотерапия2025;21(3):6-9.
32. Мисбахова А.Р./Способ прогнозирования вероятности выявления тяжелой степени локализованной склеродермии//Патент на изобретение №RU 2844029 C1
33. Сенчихина, О.А. Липофилинг современное состояние и перспектива применения в контурной пластике лица / О.А Сенчихина // Метаморфозы – 2018 - №21 – С. 16-22.
34. Сосин, И.Н. Физиотерапия кожных и венерических болезней /И.Н. Сосин, А.Г. Буявых // – Симферополь.,-2001.-С.-333.
35. Суворов, А.П. Механизму лечебного действия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона при очаговой склеродермии / А.П. Суворов, О.В Черняева // Вестник последипломного образования. - 2002. - № 1. - С. -48
36. Улащик, В.С. Общая физиотерапия / В.С. Улащик, И.В. Лукомский // -Минск,-2003.-С.75-393.
37. Хамаганова, И.В. Клинико-диагностическое значение показателей обмена соединительной ткани, липидов и иммунного дисбаланса у больных склеродермией / И.В. Хамаганова // Автореф. диссер. канд. мед. наук. - М., 1987. – С.-15.
38. Шекрота, А.Г. Опыт применения интервальной гипокситерапии при лечении больных склеродермией / А.Г. Шекрота, В.И. Кулагин, И.В. Хамаганова // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 10-летию кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ и отделения дерматоаллергологии РДКБ. - М., 2002. - С. 120-121.

39. Шептий, О.В. Механизмы действия различных лазеров и дифференцированные показания к их применению (Обзор литературы) / О.В. Шептий, Л.С. Круглова, Н.Б. Корчажкина, К.Б. Котенко, В.В. Яменсков// Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. С. 156.
40. Ширинский, В.С. Проблемы иммуностимулирующей терапии с позиций доказательной медицины/ В.С. Ширинский, Н.М. Старостина, Ю.А. Сенникова и соавт // Медицинская иммунология. - 2000. - Т. 2. - № 1. - С. 17-24.
41. Шляпак, Е.А. Некоторые механизмы терапевтического действия радоновых ванн при лечении больных склеродермией/ Е.А. Шляпак // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. - 1997. - № 5. - С. 28-29.
42. Эрнан Пинто. Регенеративные процедуры для врачей эстической медицины/ Эрнан Пинто, Жоан Фонтдевила // Springer nature Switzerland AG 2019.- С. 124-127
43. Эрнан Пинто. Регенеративные процедуры для врачей эстической медицины/ Эрнан Пинто, Жоан Фонтдевила// Springer nature Switzerland AG 2019.- С. 88-90.
44. Aberer E. Borrelia burgdorferi and different types of morphea/ E. Aberer, H. Klade, G. Stanek, W. Gebhart// Dermatologica. 1991;182(3): P.145-54.
45. Al-Himdani S. Tissue-engineered solutions in plastic and reconstructive surgery: principles and practice / S. Al-Himdani , Z.M. Jessop, A. Al-Sabah, E. Combellack, A. Ibrahim, S.H. Doak, et al// Front Surg. 2017;4:4 – P.36-38.
46. Allen R.J. Grading lipoaspirate: is there an optimal density for fat grafting? / R.J. Allen., O. Canizares, C. Scharf, et all // Plast. Reconstr. Surg. 2013. N. 131. P. 38–45.
47. Ansorge H. Autologous fat processing via the Revolve system: quality and quantity of fat retention evaluated in an animal model / H. Ansorge, J.R. Garza, M.C. Cormack, et al. // Aesthet. Surg. J. 2014. N. 34. P. 438–447.
48. Arkachaisri T. Serum autoantibodies and their clinical associations in patients with childhood- and adultonset linear scleroderma / T. Arkachaisri, N. Fertig, S. Pino, Medsger TA Jr.// A single-center study. J Rheumatol. 2008; 35: - P.2439–2444.
49. Arkachaisri T. Develop- ment and initial validation of the localized scleroderma skin damage index and physician global assessment of disease damage: a proof-of-concept

study / T. Arkachaisri, S. Vilaiyuk, K.S. Torok, T.A. Medsger // Rheumatology (Oxford) - 2010. - Vol. 49, N 2. - P. 373-381.

50. Aronowitz, J.A. Adipose stromal vascular fraction isolation: a head-to-head comparison of four commercial cell separation systems/ J.A.Aronowitz, J.D. Ellenhorn // Plast. Reconstr. Surg. 2013. N. 132. P. 932–939.

51. Asano Y. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma/ Y.Asano, M. Fujimoto, O. Ishikawa, S. Sato, M. Jinnin, K. Takehara, et al.// Journal of Dermatology. 2018;45(7):755-80.

52. Azad J. Does solitary morphoea profundus pro- gress?/ J. Azad, G. Dawn, FCG. Shaffrali et al. // Clin Exp Dermatol - 2004. - Vol. 29, N 1. - P. 25–27

53. Beltramelli M. Localized Severe Scleroderma: A Retrospective Study of 26 Pediatric Patients/ M. Beltramelli, P. Vercellesi, A. Frasin, et al. // Pediatr Dermatol. 2010- Vol. 17 – N6 - P. 243-250.

54. Blaszczyk M. Progressive facial hemiatrophy: central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre / M. Blaszczyk, L. Krolicki, M. Krasu, O. Glinska, S. Jablonska // J Rheumatol.2003; 30: 1997-2004.- P.89-91.

55. Bramley P. A case of progressive hemiatrophy presenting with spon- taneous fractures of the lower jaw/ P. Bramley, A. Forbes // BMJ - 1960. - Vol. 1, N 584. - P. 1476–1478.

56. Budzynska-Wlodarczyk J. Evaluation of serum concentrations of the selected cytokines in patients with localized scleroderma / J. Budzynska-Wlodarczyk, M.M. Michalska-Jakubus, M. Kowal, D. Krasowska // Postepy Dermatol Alergol. (2020) 33:-P.47–51. 10.5114/pdia.2015.48044

57. Buechner S.A. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients / S.A. Buechner, T. Rufli // J Am Acad Dermatol - 1994. - Vol. 30, N 3. - P. 441-446.

58. Carli P. Vulvar carcinoma associated with lichen sclerosus / P. Carli, A. De Magnis, F. Mannone, et al. // J. Reprod. Med. - 2003. - Vol. 48. - № 5. - P. 313-318.

59. Chen B. Supportive Use of Adipose-Derived Stem Cells in Cell-Assisted Lipotransfer for Localized Scleroderma / B. Chen, X. Wang, X. Long, M. Zhang, J. Huang J Yu N, Xu J // Plast Reconstr Surg. 2018 Jun.-P. 47-49.

60. Cho S.B. Recovery of scleroderma-induced atrophic alopecia by autologous fat transplantation / S.B. Cho, M.R Roh, K.Y. Chung // Dermatol Surg. 2010.- P121-123.
61. Choi, S.W. A case of extragenital lichen sclerosus following Blaschko's lines/ S.W. Choi, J.E. Yang, H.J. Park, et al. // J Am Acad Dermatol - 2000. - Vol. 43, N 5. - P. 903–904.
62. Christen-Zaech S. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients/ S. Christen-Zaech, M.D. Hakim, F.S. Afsar, A.S. Paller/ J Am Acad Dermatol. 2008; 59: P.385-396.
63. Christianson H.B. Localized scleroderma: a clinical study of 235 cases/ H.B. Christianson, E.S. Dorsey, P.A O'Leary, R. Kierland. // Arch Dermatol - 1956. - Vol. 74 - P. 629–639.
64. Cleveland, E.C. Roll, spin, wash, or filter? Processing of lipoaspirate for autologous fat grafting: an updated, evidence-based review of the literature/ E.A. Cleveland, N.J. Albano, F Hazen // Plast. Reconstr. Surg. 2015. N. 136. P. 706–713.
65. Coleman, S.R. Structural fat grafting: more than a permanent filler/ S.R. Coleman // Plast. Re- constr. Surg. 2006. N. 118. P. 108–120.
66. Coleman, S.R. Structural fat grafts: the ideal filler? / S.R. Coleman // Clin. Plast. Surg. 2001. N. 28. P. 111–119.
67. Condé-Green A. Influence of decantation, wash- ing and centrifugation on adipocyte and mesenchymal stem cell content of aspi- rated adipose tissue: a comparative study / A. Condé-Green, N.F. Amorim, I. Pitanguy // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2010. N. 63. P. 1375–1381.
68. Condé-Green, A. Comparison of 3 techniques of fat graft- ing and cell-supplemented lipotransfer in athymic rats: a pilot study/ A. Condé-Green, I. Wu, I. Graham, et al. // Aesthet. Surg. J. 2013. N. 33. P. 713–721.
69. Coral-Alvarado, P. Systemic sclerosis: a world wide global analysis/ P. Coral-Alvarado, A.L. Pardo, N. Castaño-Rodriguez, et al. // Clin Rheumatol. 2009.- N 5. - P. 234–43
70. Daoud, M.S. Bullous morphea: clinical, pathologic, and immunopathologic evaluation of 13 cases/ M.S. Daoud, Su WPD, K.M. Leiferman, C. Perniciaro // J Am Acad Dermatol - 1994. - Vol.30, N 6. - P. 937–43.

71. Dawe. R.S. Ultraviolet A1 phototherapy // Br. J. Dermatol. - 2003. - Vol. 148. - № 4. - P. 626-637.
72. De Rie M.A. Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method/ M.A. De Rie, D.N. Enomoto, H.J. de Vries, J.B. Bos // Dermatology. - 2003. - Vol. 207. - № 3. - P. 298-301.
73. Derynck R. TGF-beta receptor signaling/ R. Derynck, X.H. Feng. // Biochim Biophys Acta - 1997. - Vol. 1333 - P. 105–150.
74. Di Silverio A. Generalized bullous and haemorrhagic lichen sclerosus et atrophicus/ A. Di Silverio, F. Serri // Br J Dermatol - 1975. - Vol. 93, N 2. - P. 15–7
75. Fett N. Update on morphea. Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis/ N. Fett, V.P. Werth VP// Journal of the American Academy of Dermatology. 2011;64(2):- P.217-28.
76. Fisher C. Comparison of harvest and process- ing techniques for fat grafting and adipose stem cell isolation/ C. Fisher C, T.L. Grahovac, M.E. Schafer M, et al // Plast. Reconstr. Surg. 2013. N. 132. P. 351–361.
77. Flanga V. Antinuclear and anti-single-stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea / Flanga V, Medsger TA Jr, Reichlin M/ V. Flanga, T.A. Medsger, M. Reichlin // Arch Dermatol - 1987. - Vol. 123, N 3. - P. 350–353.
78. Florez-Pollack S. Morphea: Current concepts/ S. Florez-Pollack, E. Kunzler, H.T. Jacobe // Clinics in Dermatology. 2018;36: -P.475–486.
79. Fontdevila J. Double-blind clinical trial to compare autologous fat grafts versus autologous fat grafts with PDGF: no effect of PDGF/ J. Fontdevila, E. Guisantes, E. Martínez // Plast. Reconstr. Surg. 2014. N. 134. P. 219–230.
80. Freitas J.P. Hyaluronic acid in progressive systemic sclerosis/ J.P. Freitas, P. Filipe, I. Emerit, et al. // Dermatology. - 1996. - Vol. 192. - P. 46-49.
81. Furst A. Scleroderma: a fascinating, troubling disease/ A. Furst // Advanced Practice Nursing journal. -2004. -№4 (2). - P. 65-67.
82. Gambichler T. Significantly increased CCL5/RANTES and CCR7 mRNA levels in localized scleroderma / T. Gambichler, M. Skrygan, A.A. Labanski, et al.// Regul Pept. 2011; 170:- P.4– 6.

83. Garcia-Rio I. Radiation-induced morphea/I. Garcia-Rio, Y. Delgado-Jimenez, A. Alonso-Perez, et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. - 2003. -Vol. 17. - Sup. 3. -P.6-24.
84. Gentile P. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma / P. Gentile, C. di Pasquali, I. Bocchini, et al. // Surg. Innov. 2013. N. 20. -P. 370–376.
85. George R. Update on Management of Morphea (Localized Scleroderma) in Children / R. George, A. George, T.S. Kumar // Indian Dermatol Online J. 2020 Mar-Apr; 11(2): -P.135–145.
86. Ghoreschi K. Phototherapy of sclerosing skin diseases / K. Ghoreschi, M. Rocken // Dermatology. - 2002. - Vol. 205. - № 3. - P. 219-220.
87. Gir P. Fat grafting: evidence-based review on autolo- gous fat harvesting, processing, reinjection, and storage/ P. Gir, S.A. Brown S, G. Oni, et al. // Plast. Reconstr. Surg. 2012. N. 130. P. 249–258.
88. Golusin Z. Lichen sclerosus et atrophicus- a diagnostic problem /Z. Golusin, M. Jovanovic, J. Vujanovic, M.Subotic // Med. Pregl. - 2001. - Vol. 54. - № 3-4. - P. 187-190.
89. Gorkiewicz-Petkow A. Systemic involvement in localized scleroderma-morphea / A. Gorkiewicz-Petkow, A. Kalinska-Bienias //Clinics in Dermatology. 2015; 33: -P.556–562.
90. Gutowski K.A. Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force/ K.A Gutowski // Plast. Reconstr. Surg. 2009. N. 124. P. 272–280.
91. Hoareau L. Effect of centrifugation and wash- ing on adipose graft viability: a new method to improve graft efficiency / L. Hoareau, K. Bencharif, A.C. Girard, et al. // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2013. N. 66. -P. 712–719.
92. Ihn H. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with localized scleroderma / H.Ihn, M. Fujimoto, S. Sato, et al // J Am Acad Dermatol - 1994. - Vol. 31, N 4. - P. 591–595.
93. Ihn H. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma/ H. Ihn, S. Sato, M. Fujimoto, K. Kikuchi, K. Takehara // Arch Dermatol Res. 1995; 287: - P.193– 197.

94. Jablonska S. Long-lasting follow-up favours a close relationship between progressive facial hemiatrophy and scleroderma en coup de sabre/ S. Jablonska, M. Blaszczyk// Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;19:-P.403–404.
95. Janovski, N.A. Lichen sclerosus et atrophicus of the vulva/ N.A. Janovski, S. Ames // Obstet Gynecol - 1963. - Vol. 22 -P. 697–708.
96. Jappe U. Parry–Romberg syndrom Zussamenfassung und neue Erkenntnisse anlablich einer ungewhnlichen Kasuistik / U. Jappe, E. Holzle, J. Ring // Hautarzt - 1996. - Vol. 47, N 8. - P. 599–603.
97. Jin R. Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update review/ R. Jin, L. Zhang, Y.G. Zhang // Int. J. Clin. Exp. Med. 2013. N. 6. P. 252–258.
98. Jun, J.H. Parry–Romberg Syndrome with En Coup de Sabre/ J.H. Jun, H.Y. Kim, H.J. Jung, et al.//Ann Dermatol. 2011;23(3):-P.342–347. doi: 10.5021/ad.2011.23.3.342.
99. Kaur S. Linear oro-facial lichen sclerosus / S. Kaur, G.P. Thami, A.J. Kanwar, H. Mohan // Clin. Exp. Dermatol. - 2002. - Vol. 27. - № 6. - P. 467-470.
100. Kencka D. Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea/ D. Kencka, M. Blaszczyk, S. Jablonska // Dermatology - 1995. - Vol. 190, N 3. - P.203-206
101. Khouri, R.K. Brava and autologous fat transfer is a safe and effective breast augmentation alternative: results of a 6-years 81 patients prospective multicenter study / R.K. Khouri, M. Eisenmann-Klein, E. Cardoso, et al. // Plast. Reconstr. Surg. 2012. N. 129. P. 1173–1187.
102. Kister I. Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review/ Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J.// Neurology. – 2008. N.19.- P.123-25
103. Knobler R. European Dermatology. Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes/ R. Knobler, P. Moinzadeh, N. Hunzelmann, et al. // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31:-P.1401-1424.

104. Kølle S.F. Enrichment of autologous fat grafts with ex vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial/ S.F. Kølle, A. Fischer-Nielsen, A.B. Mathiasen, et al. // Lancet. 2013. N. 382. P. 1113–1120.

105. Kreuter A. Ultraviolet al-induced downregulation of human beta-defensins and interleukin-6 and interleukin-8 correlate with clinical improvement in localized scleroderma/ A.Kreuter, J. Hyun, M. Skrygan, et al. / Br J Dermatol. 2006; 155: - P.600– 607.

106. Kreuter A. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study/A. Kreuter, T. Gambichler, A. Avermaete, et al. // J. Am. Acad. Dermatol. - 2002. - Vol. 46 - № 2. - P. 251-255.

107. Kubo M. Up-regulated expression of transforming growth factor β receptors in dermal fibroblasts in skin sections from patients with localized scleroderma/ M. Kubo, H. Ihn, K. Yamane, K. Tamaki // Arthritis Rheum - 2001. - Vol. 44, N 3. - P. 731–734.

108. Kuwana M. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis/ M. Kuwana, Y. Okazaki, H. Yasuoka, et al. // Lancet - 2004. - Vol. 364, N 9434 - P. 603-610.

109. Labandiera J. What is nodular-keloidal scleroderma?/ J. Labandiera, A. Leon-Mateos, J.M. Suarez-Penaranda, et al. // Dermatology - 2003. - Vol. 207, N 2 - P. 130–132.

110. Laxer, R.M. Localized scleroderma/ R.M. Laxer, F Zulian // Curr Opin Rheumatol. - 2006. -Vol. 18, N 6. - P. 606-613.

111. Leask A. TGF-beta signaling and the fibrotic response/ A. Leask, D.J. Abraham// FASEB J. 2004; 18:-P. 816–827.

112. Leitenberger J.J. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases/ J.J. Leitenberger, R.L. Cayce, R.W. Haley, et al.// Arch Dermatol. - 2009. - Vol. 145, N 5. - P. 545-50.

113. Li, S.C. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists/ S.C. Li, B.M. Feldman, et al.// J Rheumatol. 2018;37:-P.175–181

114. Li, S.C. Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis/ S.C. Li, // Pediatr Clin North Am. (2018) 65:-P.757–81.

115. Liao H.T. Application of platelet-rich plasma and plate- let-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review/ H.T. Liao, K.G. Marra, J.P. Rubin // Tissue Eng. Part B Rev. 2014. N. 20. P. 267–276.

116. Maletic J. Parry-Romberg Syndrome Associated with Localized Scleroderma/ J. Maletic, V. Tsirka, P. Ioannides, et al. // Case Rep Neurol. 2010.- Vol. 32. – N7. - P. 288-296

117. Massague J. How cells read TGF-beta signals/ J. Massague // Nat Rev Mol Cell Biol - 2000. - Vol. 1, N 3. - P. 169–178.

118. Mattila L. Activation of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) mRNA expression in scleroderma skin fibroblasts/ L. Mattila // J Invest Dermatol - 1998. - Vol. 110, N 4. - P. 416

119. Meyrick Thomas R.H. The association of lichen sclerosus et atrophicus and autoimmune-related disease in males/ R.H. Meyrick Thomas, C.M Ridley, et al. // Br J Dermatol - 1983. - Vol. 109, N 6. - P. 661–664.

120. Ming Zhao. Clinical Treatment Options in Scleroderma: Recommendations and Comprehensive Review/ Ming Zhao, et al.// Clinical Reviews in Allergy Immunology, 2021. - Vol. 1, N 3. - P. 169–178

121. Mizuno H. Fat grafting to the breast and adipose-derived stem cells: recent scientific consensus and controversy/ H. Mizuno, H. Hyakusoku // Aesthet. Surg. J. 2010. N. 30. P. 381–387.

122. Modarressi A. Platelet rich plasma (PRP) improves fat grafting outcomes/ A. Modarressi // World J. Plast. Surg. 2013. N. 2. P. 6–13.

123. O'Kane S. Transforming growth factor beta and wound healing/ O'Kane S, M.B. Ferguson // Int J Biochem Cell Biol. - 1997. - Vol. 29, N 1 - P. 63–78.

124. Oh C.K. Treatment of atrophies secondary to trilinear scleroderma en coup de sabre by autologous tissue cocktail injection/ Oh C.K., Lee J., Jang B.S. et al. // Dermatol. Surg. - 2003. - Vol. 29. - № 10. - P. 1073-1075.

125. Orozco-Covarrubias, L. Scleroderma 'en coup de sabre' and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them?/ L. Orozco-Covarrubias, et al.//J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002; 16: -P.361–366.

126. Peltoniemi H.H. Stem cell enrichment does not war- rant a higher graft survival in lipofilling of the breast: a prospective comparative study/ H.H. Peltoniemi, A. Salmi, et al. // J. Plast. Reconstr. Aesthetic. Surg. 2013. N. 66. P. 1494–1503.

127. Peterson L.S. Classification of morphoea (localized sclero- derma)/ L.S. Peterson, A.M. Nelson, W.P. Su // Mayo Clin Proc - 1995. - Vol. 70, N 11. - P. 1068–76.

128. Petrozzi J.W. Palmar–plantar lichen sclerosus et atrophicus / J.W. Petrozzi, Wood MG, Tisa V // Arch Dermatol - 1979. - Vol. 115, N 7. - P. 884

129. Pfaff M. Processing technique for lipo- filling influences adipose-derived stem cell concentration and cell viability in lipoaspirate/ M. Pfaff, W. Wu, E. Zellner, D.W Steinbacher // Aesthet. Plast. Surg. 2014. N. 38. P. 224–229.

130. Piccinno M.S. Adipose stromal stem cells assist fat transplantation reducing necrosis and increasing graft performance/ M.S. Piccinno, E. Veronesi, P. Loschi, et al // Apoptosis. 2013. N. 18. P. 1274–1289.

131. Pierchalla A. Linear localized scleroderma/ A. Pierchalla, K.W. Schulte, B. Homey // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. - 2010. - Vol. 18. - Sup. 3-P.11-24.

132. Piram M. Short- and long-term outcome of linear morphea in children/ M. Piram, McCuaig, C. Saint-Cyr, et al// J Dermatol. 2013; 169:-P.1265-1271

133. Pogorzelska-Antkowiak A. Diagnostic and therapeutic problems of scleroderma/ A. Pogorzelska-Antkowiak, R. Antkowiak // Wiad Lek. 2007.- Vol. 34. - № 7. - P. 73-77.

134. Powell J. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics/ J. Powell, F. Wojnarowska, S. Winsey, et al // Br J Dermatol - 2000.- Vol.142, N 3. - P. 481–484.

135. Prozorovskaia, N.N. The connection between the decomposition of mature collagen and the level of natural cytotoxicity in patients with focal scleroderma/ N.N. Prozorovskaia, T.N. Suchkova, E.A. Kozlov, et al. // Vopr. Med. Khim. - 1991. - Vol. 37. - № 2. - P. 54-56

136. Pu L.L. Autologous fat grafts harvested and refined by the Coleman technique: a comparative study/ L.L. Pu, S.R. Coleman, Cui X. et al. // Plast. Reconstr. Surg. 2008. N. 122. P. 932–937.

137. Regauer S. The spectrum of vascular changes and vasculitis in Lichen sclerosus/ S. Regauer, B. Liegl, et al.// J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. - 2003. - Vol. 17. - Sup. 3.- P.3-7

138. Rencic A. Bullous lesions in scleroderma/ A. Rencic, S. Goyal, M. Mofid, et al. // Int. J. Dermatol. - 2002. - Vol. 41. - № 6. - P. 335-339.

139. Saleh Z. Atrophoderma of Pasini and Pierini: a clinical and histopathological study/ Z. Saleh, O. Abbas, et al.// J Cutan Pathol. - 2008. - Vol. 35, N 12. - P. 1108-1114.

140. Salgarello M. Breast fat grafting with platelet-rich plas- ma: a comparative clinical study and current state of the art/ M. Salgarello, G. Visconti, A. Rusciani // Plast. Reconstr. Surg. 2011. N. 127. P. 2176–2185.

141. Salinas H.M. Comparative analysis of pro- cessing methods in fat grafting/ H.M. Salinas, G.F. Broelsch, et al. // Plast. Reconstr. Surg. 2014. N. 134. P. 675–683.

142. Sapadin A. N. Immunopathogenesis of scleroderma-Evolving Concepts/A.N. Sapadin , A.C. Esser, R. Fleischmayer // The Mount Sinal Journal of Medicine. - 2001. - Vol. 68. - P. 233-234.

143. Sawamura D. Coexistence of generalized morphea with histological changes in lichen sclerosus et atrophicus and lichen planus/ D. Sawamura, T. Yaguchi, I. Hashimoto, et al. // J Dermatol - 1998. - Vol. 25, N 6 - P. 409–411

144. Saxton-Daniels S. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea/ S. Saxton-Daniels, H.T. Jacobe// Archives of Dermatology. 2010;146(9):- P.1044-5.

145. Serratrice N. New fat-derived products for treating skin-induced lesions of scleroderma in nude mice / N. Serratrice //Stem Cell Res Ther. 2014 Dec. -P34-35.

146. Serup J. Localized scleroderma ‘en coup de sabre’ with external eye muscle involvement at the same time/ J. Serup, L. Serup, O. Sjo // Clin Exp Dermatol - 1984. - Vol. 9, N 2. - P. 196–200

147. Shi-Wen X. Autocrine overexpression of CTGF maintains fibrosis: RDA analysis of fibrosis genes in systemic sclerosis/ X. Shi-Wen, P.D Holmes, et al. // Exp Cell Res - 2000. - Vol. 259, N 1. - P. 213–224.

148. Smith P. Autologous human fat grafting: ef- fect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival/ P. Smith, W.P. Adams, et al.// Plast. Reconstr. Surg. 2006. N. 117. P. 1836–1844.

149. Sommer A. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: a case series of 12 patients/ A. Sommer, T. Gambichler, et al. J Am Acad Dermatol 2006; 54:-P.227–233.

150. Strong A.L. Fat Grafting for the Treatment of Scleroderma/ A.L. Strong, J.P Rubin, J.H. Kozlow, P.S Cederna// Clin Plast Surg. 2020. 23:-P.238–42

151. Suga H. Adipose tissue remodeling under isch- emia: death of adipocytes and activation of stem/progenitor cells/ H. Suga, H. Eto, et al. // Plast. Recon- str. Surg. 2010. N. 126. P. 1911–1923.

152. Tajima S. A case of atypical localized scleroderma presenting with pseudoainhum: treatment with tranilast, an anti-fibrotic agent/ S. Tajima, Y. Suzuki, T. Inazumi //Acta Derm Venereol (Stockh) - 1996. - Vol. 76, N 2 - P. 162.

153. Takehara K. Localized scleroderma is an autoimmune disorder/ K. Takehara, S. Sato //Rheumatology (Oxford). - 2005. - Vol. 44, N 3. - P. 274-279.

154. Tasker G.L. Lichen sclerosus/ G.L. Tasker, F. Wojnarowska // Clin. Exp. Dermatol. - 2003. - Vol. 28 - № 2. - P. 128-133.

155. Tay Y.K. Topical calcipotriol ointment in the treatment of morphea/ Y.K.Tay // J. Dermatolog. Treat. - 2003. - Vol. 14. - № 4. - P. 219-221.

156. Toledano C. Localized scleroderma: a series of 52 patients/ C. Toledano, S. Rabhi, A. Kettaneh, et al. // Eur J Intern Med. 2009.- Vol. 45. – N3. - P. 189-201.

157. Tollefson, M.M En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients/ M.M. Tollefson, P.M. Witman// J Am Acad Dermatol. 2007; 56:-P.257-263.

158. Tomson A. Physiotherapy/ A. Tomson, A. Skinner//London–Butterworth–Heinemann Ltd., -1991.-P.501.

159. Torok K.S. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma/ K.S. Torok, S.C. Li, H.B. Jacobe, et al //Front Immunol. 2019. -Vol. 12. - P. 44-46.

160. Tuffanelli D.L. Systemic scleroderma/ D.L. Tuffanelli, R.K. Winkelmann // Arch Dermatol - 1955. - Vol. 84 - P. 359–371.

161. Weibel L. Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma/ L. Weibel, B. Laguda, D. Atherton, J. Harper// Br J Dermatol.2011; 165:-P.1308-1313.

162. Yamaguchi K. The discrepancy in hardness between clinical and histopathological findings in localised scleroderma treated with PUVA/ K. Yamaguchi, I. Takeuchi, et al. // J. Dermatol. - 1998. - Vol. 25. - P. 544-546.

163. Yamamoto T. Chemokines and chemokine receptors in scleroderma/ T. Yamamoto // Int Arch Allergy Immunol. 2006; 140: -P.345– 356.

164. Yamamoto T. Potential roles of CCL2/monocyte chemoattractant protein-1 in the pathogenesis of cutaneous sclerosis/ T. Yamamoto // Clin. Exp. Rheumatol. - 2003. - Vol. 21. - № 3. - P. 369-375.

165. Zhu M. Comparison of three different fat graft prepara- tion methods: gravity separation, centrifugation, and simultaneous washing with filtration in a closed system/ M. Zhu, S.R. Cohen, K.S. Hicok // Plast. Reconstr. Surg. 2013. N. 131. P. 873–880.

166. Zhu M. Supplementation of fat grafts with adipose-de- rived regenerative cells improves long-term graft retention / M. Zhu, Z. Zhou, et al. // Ann. Plast. Surg. 2010. N. 64. P. 222–228.

167. Zulian F. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea) / F. Zulian, C. Vallongo, et al // J Am Acad Dermatol. (2012) 67:1151–P.6.

168. Zulian F. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease/ F. Zulian C. Vallongo, et al. Arthritis Rheum. (2005) 52:2873–P.81.

169. Zulian. F. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children/ F. Zulian., B.H. Athreya, et al.// An international study. Rheumatology (Oxford). 45 (2006):-P.614-620.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Метод	Описание
Ультразвуковая терапия	Частота колебаний 880 и 2950 кГц интенсивность 0,05-0,8 Вт/см2,с экспозицией 5-10 мин на поле по лабильной методике в непрерывном режиме. Курс лечения составляет от 10 до 15 процедур. Повторение курса через 3-4 месяца. Принцип работы ультразвука заключается в механической, тепловой, физико-химической и нервно-рефлекторных изменениях. Ультразвук стимулирует механизмы неспецифической иммунологической резистентности, активизирует внутриклеточные процессы, усиливает кровоток, повышает обменные процессы, повышает местную температуру, улучшает микроциркуляцию крови. Использование ультразвука ускоряет процесс регенерации, уменьшение отеков, экссудатов, также оказывает противовоспалительное действие.
Микроволновая терапия	Представляет собой электромагнитные поля сверхвысокой частоты, для нее используются сантиметровые волны – 12,6 см. Ткани прогреваются на глубину 5-6 см, наиболее энергию поглощают ткани, содержащие воду. Применение данного метода приводит к расширению сосудов, проницаемости капилляров и повышению обмена веществ, также волны обладают противовоспалительным, бактериологическим, улучшает трофику тканей и обладает регенеративным действием. Данная терапия воздействует на клеточном уровне, нормализует гемодинамические и функциональные

	резервы тканей. Механизм действия заключается в стимуляции репаративных процессов.
Низкоэнергетическая лазеротерапия	Уникальное свойство данного метода; одна длина волны, однофазность электромагнитных волн, параллельность потока излучения. Источники данного метода является квантовые генераторы – лазеры. В дерматологии чаще используются красные и инфракрасные диапазоны. Частота импульса красного диапазона (длина волны 0,63-0,65мкм) проводят по дистанционной стабильной методике с мощностью 3-5 мВт/см2 и экспозицией 5-8 мин. За процедуру облучают не более 3-4 полей, по времени не более 30 мин. Частота импульса инфракрасного диапазона (длина волны 700-3000 нм.). Механизм действия: улучшение микроциркуляции, активация обмена веществ, усиление фагоцитарного обмена, регенерация тканей.
ПУВА-терапия	Данный метод применяется как с пероральным, так и с наружным применением фотосенсибилизатора, позволяет значительно улучшить состояние кожи в очагах склеродермии. ПУВА-терапия с пероральным применением фотосенсибилизатора. Фурокумарины 0,8 мг на кг массы тела перорально однократно за 2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом (длина волны 320-400 нм). Облучения начинают с дозы 0,25-0,5 Дж/см2, последующие разовые дозы увеличивают через каждые 2-3 сеанса на 0,25-0,5 Дж/см2 до максимальной дозы 3-6 Дж/см2. Процедуры проводят 2-4 раза в неделю, курс лечения составляет 20-40 процедур. ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизатора

	изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин 0,3% спиртовой раствор наружно однократно на очаги поражения за 15-30 минут до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом (длина волны 320-400 нм). Облучения начинают с дозы 0,1-0,3 Дж/см2 , последующие разовые дозы увеличивают через каждые 2-3 сеанса на 0,1-0,2 Дж/см2 до максимального значения 3,5-5 Дж/см2 . Процедуры проводят 2-4 раза в неделю, курс составляет 20-40 процедур.
Узкополосная УФА – терапия	Данный метод провидится высокими дозами УФА лучей (365нм) без применения фотосенсибилизаторов. Дозировка начинается с 5-10 Дж/см2 . Возможно последующее увеличением дозы на 5-10 Дж/см2 . Средний курс данной методики составляет от 10-20 процедур. По данным ряда авторов эффективность УФА терапии ниже, чем у ПУВА-терапии. УФА и ПУВА-терапию можно проводить как самостоятельно, так и совместно с медикаментозными средствами.
Лекарственный форез	Введение лекарственных средств при помощи физических факторов (лазер, ультразвук, электрофорез). Эффективность обусловлена суммацией эффектов лекарственного препарата и физического фактора.

Приложение 2

Препарат	Методика применения
Метотрексат	В виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидными препаратами системного действия. Метотрексат: детям - 0,3-1 мг на кг массы тела (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно 6-12 месяцев.
Глюкокортикостероидные препараты	Преднизолон 0,3 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки в течение 3-12 месяцев. В отдельных случаях рекомендуется введение глюкокортикостероидных препаратов непосредственно в очаг склеродермии. Бетаметазон 0,2 мл/см^2 (но не более 1 мл) - введение в очаг поражения 1 раз в месяц в течение 3 месяцев.
Бензилпенициллин	Бензилпенициллин натриевая соль 300000-500000 ЕД 3-4 раза в сутки или 1 млн ЕД 2 раза в сутки внутримышечно, на курс 15-40 млн ЕД. Проводят 2-3 курса терапии пенициллином с интервалом 1,5-4 месяца.
Пентоксифиллин или ксантинола никотинат	Пентоксифиллин 100-200 мг перорально 3 раза в сутки или 400 мг перорально 1-2 раза в сутки в течение 4-6 недель или ксантинола никотинат 75-150 мг перорально 2-3 раза в сутки в течение 4-6 недель ксантинола никотинат, раствор для инъекций 15% (300 мг) 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно, на курс 15-20 инъекций.

Приложение 3

Параметр	Описание
Аппарат	Лазерный анализатор капиллярного кровотока «ЛАКК-01» (НПП «ЛАЗМА, РОССИЯ»).
Условия проведения процедуры	Исследование проводится амбулаторно, температура воздуха в кабинете составляет 23 °С, пациент находится в положении лежа на кушетке, после 10 минутной стабилизации кровотока регистрация показателей в каждой точке во время исследования составляет 1 минуту, запись исследования проводится в области склеродермитечкого очага.
Принцип работы	Изменение допплерской компоненты в отражение лазерного сигнала, рассеянного на движение эритроцитов, позволяет оценить функциональное состояние кровотока на капиллярном уровне и оценить характер поражения, фазы воспалительного процесса и контролировать эффективность проводимого лечения. Изменение перфузии ткани кровью, происходит с разной амплитудой и частотой, что является важной особенностью микроциркуляторного русла, его вариабельность, с постоянно меняющимися условиями гемодинамиками и метаболизмом
Регистрация параметров	- среднее значение показателя микроциркуляции (ПМ) и его среднеквадратическое отклонение (СКО), характеризующее
	временную изменчивость микроциркуляции. А также ритмические составляющие, такие как: - низкочастотные (LF) колебания или вазомоции, соответствующие вазомоторным колебаниям ритмической деятельности гладкомышечных клеток сосудов,

	обеспечивающих механизм активного перераспределения крови в МЦР; - высокочастотные колебания (HF), связанные с передаточной пульсацией венозного кровотока в зависимости от его изменения в связи с дыхательными экскурсиями; - пульсовые колебания в области кардиоритма (CF), связанные с проведением пульсовой волны к МЦР и отражающие состояние системы резистивных сосудов.
Показатели амплитуды (А)	Для изучения глубоких функциональных изменений в тканях проводилось нормирование показателей амплитуды (А) соответствующего ритма по уровню ЛДФ сигнала (ПМ): А ритма / ПМ х 100%, и к величине его максимального разброса (СКО): А ритма / СКО х 100%, которые характеризуют активные и пассивные механизмы микроциркуляции.
Оценка активных и пассивных механизмов микроциркуляции	Амплитуда LF волн/СКО * 100% - характеризует состояние активного механизма вазомоций, работу гладкомышечного аппарата стенок сосудов кожи, изменение градиента давления между артериолами и венулами. Амплитуда HF волн /СКО * 100% - изменение давления в венозном отделе сосудистого русла кожи, вызываемое дыхательными экскурсиями, отражает пассивную активацию микроциркуляции. Амплитуда CF волн / СКО * 100%, преимущественно характеризует внутрисосудистое сопротивление, микроциркуляторную гемодинамику. А так-же отношение данных показателей к базальному кровотоку: ALF/M х 100%, AHF/M х 100%, ACF/M х 100%.

Приложение 4

Параметр	Описание
Условия проведения процедуры	Исследование проводится амбулаторно, температура воздуха в кабинете составляет 23 °С, пациент находится в положении лежа на кушетке, в область очага наносится ультразвуковой гель, регистрация показателей в каждой точке во время исследования составляет 1 минуту, запись исследования проводится в области очага.
Аппарат	LOGIQ S8 Xdclear 2.0 + Ultrasound S System
Датчик	L 15-7io Гц
Ультразвуковая волна	частота 17 МГц
Глубина воздействия	до 7 мм
Визуализация	Дерма, подкожно-жировая клетчатка, мышечные фасции
Плоскость проведения исследования (на уровне очага)	Сагиттальный, поперечный

Приложение 5

Параметр	Описание
Анализатор	ImmunoCAP 250 Analyzer (UniCAPSystem, ThermoFisherScientific),
Метод	Непрямая иммунофлюоресценция
Принцип работы	Полностью автоматизированный анализатор обеспечивает точную обработку образца, отмывку несвязавшихся компонентов, считывание показаний с последующим вычислением, обработкой и печатью полученных результатов. В приборе реализована система непрерывного доступа, которая дает возможность оператору добавлять образцы в процессе работы и полностью исключает ошибку оператора. Анализатор работает под управлением компьютера, на который установлено программное обеспечение Phadia Prime.
Принцип измерения	Технология, которая сочетает флюоресценцию (электромагнитное излучение, вызванное химической реакцией с образованием света) с реакцией образования иммунных комплексов «антиген-антитело», меченных флюоресцентными метками. Иммунофлюоресцентный анализ обладает целым рядом преимуществ по сравнению с иммуноферментным анализом, а именно, высокой аналитической чувствительностью и

	специфичностью, широким диапазоном измерений, сокращением времени исследования, высокой воспроизводимостью результатов.
Ррегистрация параметров	Используются лунки из полистирола, предварительно покрытые целевыми антигенами (белок SS-A/Ro, белок SS-B/La, белок RNP, пептид SmD3 и белок Scl-70 соответственно). Флуоресценцию регистрируют встроенным флуориметром, и расчетное значение выражают в EliA Ед/мл. Согласно предельным значениям, предоставленным производителем, результаты менее 7
	EliA Ед/мл должны быть классифицированы как отрицательные, 7-10 EliA Ед/мл - как сомнительные, а более 10 EliA Ед/мл - как положительные.
Тест EliA	Это технология измерения уровня аутоантител при диагностике таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, целиакия, системная красная волчанка, смешанных заболеваний соединительной ткани.