

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный  
медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский  
институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ибрагимова Халимат Мусалиповна

Хирургическое лечение пациентов с рубцовыми  
деформациями челюстно-лицевой области вследствие  
склеродермии

3.1.2. –Челюстно–лицевая хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук  
Т.З. Чкадуа

Москва-2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Исторический обзор исследования склеродермии.....	12
1.2. Определение, эпидемиология и классификация склеродермии...	17
1.2.1. Системная склеродермия.....	18
1.2.2. Очаговая склеродермия.....	24
1.3. Современные аспекты этиологии и патогенеза склеродермии....	27
1.3.1. Генетические аспекты в патогенезе склеродермии.....	30
1.3.2. Иммунологические факторы в патогенезе склеродермии.....	31
1.3.3. Микроциркуляторные расстройства у больных со склеродермией.....	33
1.3.4. Нарушение синтеза коллагена.....	34
1.4. Диагностика склеродермии.....	35
1.4.1. Лабораторные методы диагностики.....	35
1.4.2. Физикальные и инструментальные методы диагностики склеродермии.....	38
1.5. Новые направления в лечении склеродермии.....	43
1.6. Исторические и современные аспекты хирургического лечения рубцовых деформаций челюстно-лицевой области вследствие склеродермии.....	47
1.7. Резюме обзора литературы.....	51
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	53
2.1. Материал исследования.....	53
2.2. Методы обследования.....	54
2.2.1. Клиническое обследование пациентов.....	54
2.2.2. Ультразвуковое сканирование кожи.....	55
2.2.3. Эластометрия.....	57
2.2.4. 3D-фотометрия.....	58
2.2.5. Методы хирургического лечения.....	61

2.2.5.1. Описание техники липофилинга.....	62
2.2.5.2. Описание комбинированного метода липофилинга.....	64
2.2.5.3. Описание техники операции контурной пластики с использованием силиконового имплантата.....	65
2.2.6. Критерии оценки эффективности лечения.....	67
2.2.7. Статистическая обработка полученных данных.....	68
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	69
3.1. Результаты клинических наблюдений.....	69
3.2. Результаты УЗ-сканирования кожи.....	76
3.3. Результаты эластометрии.....	82
3.4. Результаты 3D-фотометрии лица.....	86
3.5. Результаты хирургического лечения.....	88
Глава 4. Обсуждение результатов собственных исследований.....	103
Заключение.....	111
Выводы.....	114
Практические рекомендации.....	116
Список сокращений.....	117
Список литературы.....	118

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Склеродермия (греч. σκληρός — «твёрдый» и δέρμα — «кожа») — прогрессирующее заболевание из группы коллагенозов, аутоиммунного характера. Выделяют две основные формы склеродермии: ограниченную и системную. Ряд исследователей рассматривают эти формы как проявления единого процесса с указанием на схожий патологический процесс, проявляющийся отдельными очагами в коже при очаговой склеродермии и генерализованным поражением при системной склеродермии [17, 19].

В последние годы склеродермия встречается чаще как в связи с истинным ростом заболеваемости, так и за счет совершенствования диагностики. Заболевание чаще диагностируется в возрасте 30-50 лет, однако его начальные проявления нередко относятся к более раннему периоду.

К настоящему времени этиология и патогенез склеродермии недостаточно изучены. В развитии и формировании заболевания предполагается участие многих факторов: наследственная предрасположенность к заболеванию, воздействие неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов (инфекционные агенты, химические вещества, стресс, травмы, охлаждения, эндокринные нарушения и др.) [3, 39].

Склеродермия, как аутоиммунное заболевание, остается актуальной проблемой современной медицины в связи со сложным этиопатогенезом, вариабельностью клинической картины и рефрактерностью к терапевтическому лечению.

В патогенезе заболевания основную роль отводят аутоиммунным нарушениям, микроциркуляторным расстройствам и непосредственным проявлениям заболевания в соединительной ткани (в начале - избыточный синтез коллагена, в финальной стадии-фиброз, гиалиноз и уменьшение коллагенообразования). Изменения в соединительной ткани связаны с целым каскадом аутоиммунных процессов, продукцией широкого спектра антител и

образованием иммунных комплексов, характеризующихся поражением микроциркуляторного русла, в первую очередь клеток эндотелия сосудов. Переход эндотелиальных клеток в миофибробласты индуцируется цитокинами, высвобождаемыми активированными В- и Т-клетками (IL-6, IFN-10, TGF-beta, PDGF) [44]. Повреждение поверхности сосудистого эндотелия является первым ультраструктурным изменением при склеродермии, что приводит к ремоделированию сосудов с гипертрофией интимы, мышечной оболочки и фиброзом адвентиция. Исходом данного патологического каскада является прогрессирующее сужение просвета и облитерация сосудов.

Лечением данной группы пациентов занимаются врачи - ревматологи, невропатологи, дерматологи, при этом не существует единого алгоритма хирургического лечения, позволяющего создать условия для полноценной реабилитации. В литературе имеются работы по применению методов объемно-контурной пластики в случаях очаговой склеродермии [25, 35] однако, систематизированный подход к лечению отсутствует.

В последние годы актуально взаимодействие ревматологов, хирургов, морфологов и специалистов по клеточным технологиям. Несмотря на различные возможности медикаментозной терапии больных со склеродермией, на сегодняшний день не существует алгоритма хирургической реабилитации пациентов с очаговой и системной склеродермией. Формирование групп пациентов и поэтапного применения липофилинга с обоснованием использования определенных фракций жира на каждом из этапов, позволит изменить качество рубцовых тканей и создать условия для коррекции утраченного объема и контуров лица.

Таким образом, систематизированный подход к комплексной реабилитации пациентов со склеродермией является актуальной задачей реконструктивной хирургии.

## **Степень разработанности темы исследования**

По данным отечественной и зарубежной литературы, на сегодняшний день имеется успешный опыт применения метода липофилинга для реабилитации пациентов с очаговой формой склеродермии, также имеется ряд исследований, свидетельствующих о перспективе использования клеточной терапии с применением стволовых клеток, выделенные из костного мозга или жировой ткани, для лечения системной склеродермии. Однако, учитывая патогенез и вариабельность клинических проявлений при разных формах склеродермии систематизированный подход к лечению отсутствует. Проблема отсутствия алгоритма хирургического лечения пациентов с разными формами склеродермии является актуальной и требует дальнейшего изучения и анализа.

## **Цель исследования**

Повышение эффективности лечения пациентов с рубцовыми деформациями челюстно-лицевой области вследствие склеродермии.

## **Задачи исследования**

1. Изучить структуру и динамику преобразования рубцовоизмененных тканей у пациентов с очаговой и системной склеродермией методом УЗ - сканирования кожи до операции, на этапах и после проведения липофилинга.
2. С помощью эластометрии изучить динамику изменения биомеханических свойства кожи (эластичность, упругость) пациентов со склеродермией до, на этапах и после применения липофилинга.
3. Выявить, оказывает ли липофилинг влияние на изменения показателей специфических антител при системной склеродермии.
4. Оценить результаты хирургического лечения пациентов с очаговой склеродермией с помощью 3D-фотометрии.

### **Научная новизна**

1. Впервые выявлено, что атрофия подкожно-жировой клетчатки у пациентов с системной склеродермией выражена на 30% меньше, чем у пациентов с очаговой склеродермией.
2. Впервые установлено, что на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии у пациентов с системной склеродермией по данным эластометрии липофилинг уменьшает степень проявления фиброзных изменений на 43,7%.
3. Впервые у пациентов с системной склеродермией проведен анализ изменений показателей специфических антител и степени активности заболевания в динамике на фоне хирургического лечения, который свидетельствует об отсутствии прогрессирования заболевания в результате лечения.
4. Впервые с помощью 3D-фотометрии у пациентов с очаговой склеродермией выявлено, что максимальный прирост объема мягких тканей происходит после 2 этапа липофилинга на 35%.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработанный комплекс современных методов обследования и лечения позволит повысить эффективность и эстетические результаты у пациентов с рубцовыми деформациями челюстно-лицевой области вследствие склеродермии.

Выявлены особенности изменений биомеханических и качественных показателей кожи в рубцово-измененных тканях вследствие склеродермии до и после лечения.

Доказана эффективность применения липофилинга в качестве поддерживающей и профилактической терапии в реабилитации пациентов с системной склеродермией

### **Методология и методы исследования**

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Для обследования и оценки эффективности лечения

применены современные методы – клинические, лабораторные, ультразвуковые, фотографические и статистические. Объектом исследования являлись пациенты мужского и женского пола, в количестве 30 человек, от 18 до 70 лет, со всеми формами очаговой склеродермии и с лимитированной формой системной склеродермии. (МКБ-10: L90.5 Рубцовые состояния и фиброз кожи, L94.0 Локализованная склеродермия [morphea], L94.1 Линейная склеродермия, M34 Системный склероз, M34.0 Прогрессирующий системный склероз, M34.9 Системный склероз неуточненный, M34.8 Другие формы системного склероза, M34.2 Системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями). Всем пациентам выполнены хирургические операции в объеме устранения рубцовой деформации методом аутотрансплантации жировой ткани.

### **Научные положения, выносимые на защиту**

1. Липофилинг в лечении пациентов с очаговой склеродермией можно считать методом выбора, который имеет предсказуемый и стабильный результат, в отличие от пациентов с системной склеродермией, у которых липофилинг в большей степени является профилактической и поддерживающей терапией.

2. Липофилинг может быть включен в ревмореконструкцию пациентов с системной склеродермией в качестве одного из элементов фибринолитической терапии наряду с иммуносупрессорами.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объёмом клинического материала, использованием современных методов обследования пациентов (клинических, лабораторных, функциональных), адекватно поставленным задачам. Добровольное участие в исследовании 30 взрослых пациентов, которым выполнено 134 операций, подтверждено их письменным согласием. Каждому пациенту была предоставлена информация о технологии липолинга и методах пред- и послеоперационного обследования.



Статистическая обработка результатов исследования проведена в соответствии с принципами доказательной медицины и данным архивного материала.

Результаты исследования доложены на:

II Российская конференция с международным участием «Ревморреабилитация в XXI веке», 17-18 февраля 2022 г., г. Москва.

Национальный конгресс с международным участием «Паринские чтения» 2022 г. «Инновации в прогнозировании, диагностике, лечении медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области и шеи», 5-6 мая 2022 г., г. Минск, Беларусь.

Общественная конференция ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России «Хирургическое лечение пациентов с рубцовыми деформациями челюстно-лицевой области вследствие склеродермии», 27 октября 2022 г., г. Москва.

III Российская конференция «Ревморреабилитация в XXI веке», 15-16 февраля 2023 г., г. Москва.

XI Всероссийский Форум «Неотложная детская хирургия и травматология», 15-17 февраля 2023 г., г. Москва.

Научно-практическая конференция молодых учёных по профилю челюстно-лицевая хирургия «Хирургическое лечение пациентов с рубцовыми деформациями челюстно-лицевой области вследствие склеродермии», 26 мая 2023 г., г. Москва.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании сотрудников отдела разработки высокотехнологичных методов реконструктивной челюстно-лицевой хирургии, отдела детской челюстно-лицевой хирургии, отделения хирургической стоматологии, отделения клинической и экспериментальной имплантологии, отделения пародонтологии, отделения ортопедической стоматологии и имплантологии, отделения современных технологий протезирования, отделения лучевой диагностики, рентгенологического отделения, отделения функциональной диагностики ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России 06 июля 2023 года.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения реконструктивной челюстно–лицевой и пластической хирургии, отделения челюстно–лицевой хирургии, детской челюстной лицевой хирургии, отделения врождённых аномалий развития челюстно-лицевой области, а также включены в программу лекционных и семинарских занятий ординаторов и аспирантов ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России. Планируется включить хирургическое лечение пациентов со склеродермией в клинические рекомендации и программу ревморехабилитации.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно проводила поиск и анализ зарубежной и отечественной литературы, посвященной проблеме реабилитации пациентов со склеродермией. Также автором проведен набор клинического материала, необходимые исследования в рамках предоперационной подготовки пациентов, интерпретация полученных диагностических данных результатов исследований. Автор принимала непосредственное участие в лечении пациентов (ассистировала на операциях, проводила самостоятельно этапы операций, выполняла послеоперационные перевязки). Полученные результаты были самостоятельно проанализированы и статистически обработаны. Написание статей, тезисов, докладов, автореферата и диссертации выполнены автором в полном объеме.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе две статьи.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка использованной литературы, включающего 120

источник (43 отечественных и 77 зарубежных). Работа иллюстрирована 57 рисунками и 12 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Исторический обзор исследования склеродермии

Первое упоминание заболевания, проявляющееся утолщением кожи по типу склеродермии, можно найти в трудах Гиппократе еще в 460-370 гг. до н.э. Подробное описание заболевания похожего на склеродермию дал Zacutus Zusitanus (1634). Позже, J. Alibert в своем учебнике (1817) значительно дополнил характеристику своего предшественника. В монографии Carlo Curzio (1753) имеются характерные описания больного с «сухой кожей», «подобной дереву». Термин «склеродермия» (от греческого "skleros" - жесткий и "derma" - кожа) впервые был предложен Gintrac в 1847 г. В дальнейшем Raynaud (1862), в своем диссертационном исследовании «О локальной асфиксии и симметричной гангрене конечностей» дал подробное описание заболеванию, которое проявляется изменением окраски кончиков пальцев (побеление, посинение, покраснение), что в настоящий момент носит название — феномен Рейно или синдром Рейно [20].

В дальнейшем, американский патолог Пауль Клемперер (1940) с сотрудниками определили склеродермию, как заболевания кожи и сформулировали концепцию о коллагеновых болезнях. С течением времени исследователи обнаружили, что склеродермия может охватывать не только кожу, но и внутренние органы, что привело к выделению системной формы склеродермии и в 1945 г. Goetz предложил термин «прогрессирующий системный склероз» [39].

Взаимосвязь группы аутоиммунных заболеваний соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка и др.) с прогрессирующей гемиатрофией лица (Синдром Парри-Ромберга) вызывало интерес у многих исследователей XX века. Синдром Парри-Ромберга - редкое заболевание, при котором отмечается атрофия кожи и подкожных структур лица (подкожной жировой клетчатки, иногда также мышц и костей) [90]. Наиболее часто отмечается сочетание болезни Ромберга и очаговой склеродермии.

Английские палеоневрологи, изучавшие египетские мумии, доказали существование прогрессирующей гемиатрофии лица еще в начале нашей эры, обнаружив характерные клинические признаки этой болезни по портретам, написанным при жизни древних людей, затем подвергнув различным исследованиям мумифицированные останки, подтвердив тем самым диагноз. (Рисунок 1,2)



Рисунок 1 – Фотография мумии юноши с синдромом Парри-Ромберга в сочетании с линейной склеродермией по типу «удар саблей» (Metropolitan Museum of Art, New York, Department of Egyptian Art, 11.139) [91]

Прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга впервые была описана английским врачом С.Н. Parry в 1825 г. В дальнейшем М. Romberg (1846) подробно описал клиническую картину данного заболевания и отнес к его категории трофоневрозов [93, 99].

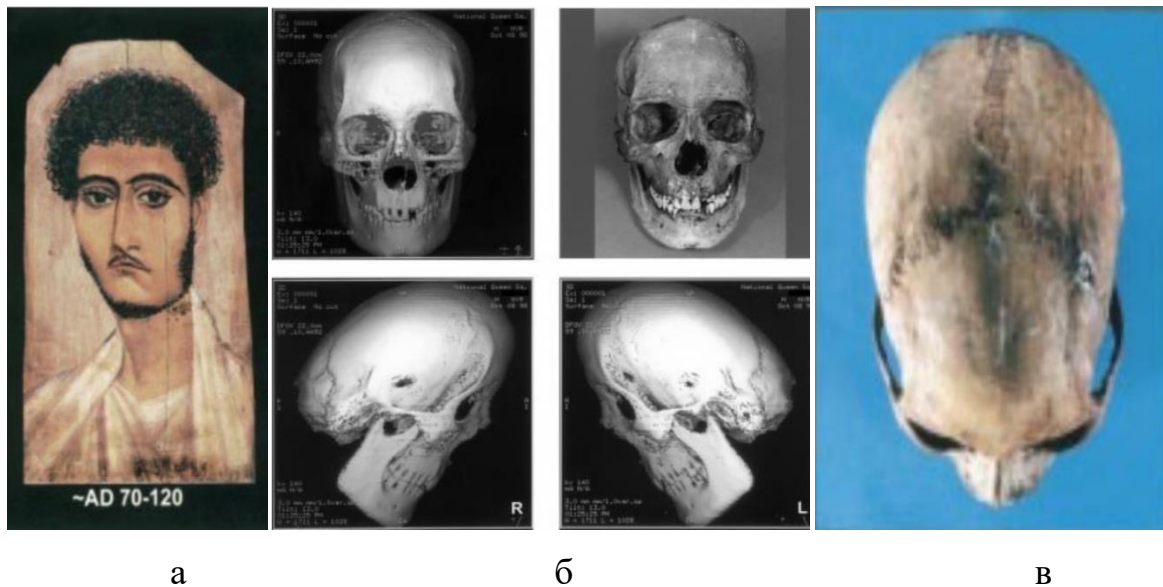


Рисунок 2 – а) Портрет юноши с правосторонней прогрессирующей гемиатрофией лица; б) компьютерная томография его черепа; в) фотография черепа (British Museum EA 74707, copyright of the British Museum) [91]

Исследованию трофической функции нервной системы и ее влияния на регуляцию обменных процессов, в патогенезе дистрофических процессов, в том числе при гемиатрофии Парри-Ромберга, посвящено множество работ [68,98]. В начале XX века, благодаря работам И.П. Павлова, неврогенная теория развития заболевания о трофической функции нервной системы и рефлекторных механизмах регуляции обменных процессов послужила основой учения о патогенезе дистрофии [33]. В последующем А.Д. Сперанский (1936) утвердил теорию, согласно которой любой участок периферической и центральной нервной системы осуществляет трофическую функцию и повреждение какого-либо участка нервной системы может быть причиной дистрофических процессов [38].

В современной отечественной и зарубежной литературе, многие авторы не исключают возможность патологии нервной системы в результате дисэмбриогенеза, с недоразвитием одного полушария мозга и его структур [8, 19, 87]. Полагают также, что в возникновении СПР основную роль играют конституционные особенности реактивности нервной системы – функциональная недостаточность супрасегментарных структур стволово-диэнцефальной области

[11, 86]. Так, по данным многих авторов, при МРТ (Магнитно-резонансная томография) исследовании головного мозга у больных с СПР наиболее часто определяются внутричерепные сосудистые дисплазии и аневризмы, очаги обызвествления, разнообразные кисты, явления ограниченного менингоэнцефалита, а иногда атрофию гомолатерального полушария мозга (Рисунок 3,4) [59, 67, 88, 111].

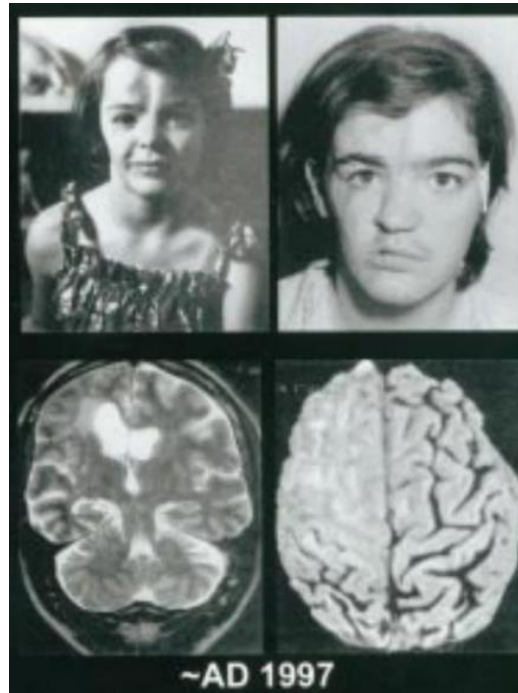


Рисунок 3 – Фотографии пациентки с разницей в 20 лет с прогрессирующей гемиатрофией лица справа. На МРТ очаги гиперинтенсивности в белом веществе [91]

Данные о том, что гемиатрофия Парри-Ромберга является разновидностью очаговой склеродермии прослеживались с 1960-х годов [59, 97, 116]. Так, Г.Я. Высоцкий (1961) в своих работах описывал нередкое сочетание этих двух заболеваний вместе с поражением нервной системы на разных уровнях [15]. По данным Ю.К. Скрипкина (1996), в результате наблюдения 235 пациентов с очаговой склеродермией, было выявлено развитие гемиатрофии лица в дальнейшем у 38 пациентов [Скрипкина Ю.К., 1996]. В 1995г. Chung M.N. et al. был описан случай линейной формы очаговой склеродермии, сочетающийся с

наличием очага поражения в лобной доле головного мозга, соответствующего зоне кожных проявлений [78].

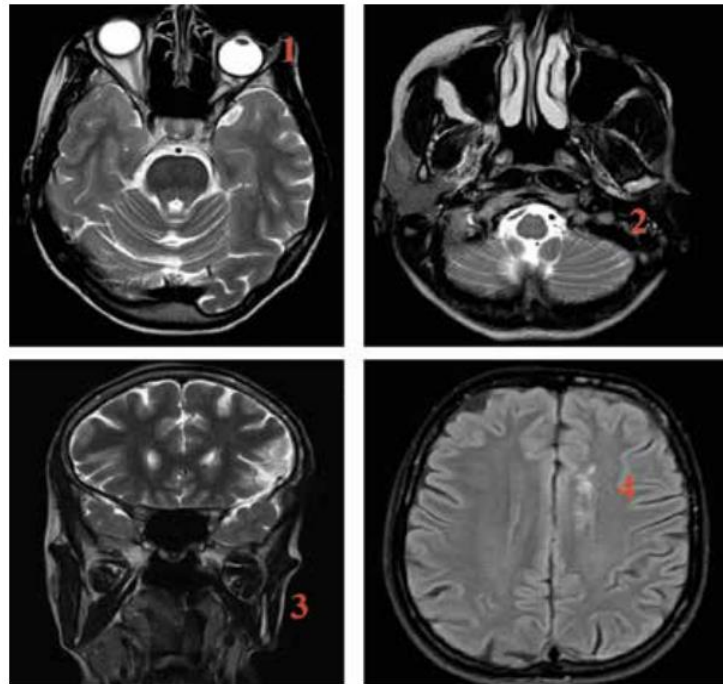


Рисунок 4 – Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга. Режимы T2- и FLAIR-ВИ, SWI. Изменения при синдроме Парри–Ромберга: левосторонний энтофтальм, извитость левого зрительного нерва, уменьшение количества внутриорбитальной жировой клетчатки (1); атрофия левой околоушной слюнной железы (2); гипотрофия левой жевательной мышцы и подкожно-жировой клетчатки (3); очаговые изменения в головном мозгу неспецифического характера, вероятнее всего, сосудистого генеза (4) [37]

По данным зарубежной литературы, гемиатрофия Парри-Ромберга, как очаговая склеродермия, обычно характеризуется благоприятным прогнозом и отсутствием значительных поражений внутренних органов, однако с течением времени увеличилось количество клинических и рентгенологических данных о поражении центральной нервной системы. Так, по результатам ретроспективного анализа обзора литературы с 1995 по 2015 год, среди 129 пациентов с СПР в 15–



45 % случаев отмечались неврологические нарушения [90], проявляющиеся судорожными припадками (в 61 % случаев), болевыми синдромами различной этиологии (в 44 % случаев), в том числе мигренью, кроме того поражение глаз и периорбитальной области наблюдались в 35 % случаев (энофтальмит, обусловленный атрофией ретробульбарной клетчатки, увеит, нейроретинит и синдром Горнера) [37]. По данным Lewkonja R.M., Stone J, Paprocka J., Jamroz E., Adamek D. болезнь Парри-Ромберга сопровождалась также возникновением гемипареза и когнитивных нарушений [66, 82, 109].

В 2015 г. Doolittle D.A., Lehman V.T. et al., также провели ретроспективный анализ МРТ исследования головного мозга у пациентов с СПР в сочетании с ОСД по типу «удар саблей». Было обследовано 88 пациентов в период с 1997 г. по 2013 г. По данным исследования в 75 % случаев в головном мозге выявляют те или иные изменения, причем у 2/3 пациентов билатеральные [59].

Основные представления о сущности заболевания за последние 20 лет меняются медленно, однако характеристика отдельных аспектов обогащаются новыми фактами. В последние десятилетия в литературе уделено большое внимание иммунным нарушениям, генетической предрасположенности, биологическим маркерам, связанных с развитием и прогрессированием заболевания [1, 2, 5]. Были выявлены различные цитокины, факторы роста, воспалительные сигнальные молекулы и генетические маркеры, которые играют важную роль в патогенезе и прогнозировании склеродермии и прогнозировании течения при разных формах склеродермии. Это открывает новые возможности для диагностики, дифференциальной диагностики, персонализированного подхода к лечению, а также позволяет разработать новые терапевтические стратегии для улучшения прогноза и качества жизни пациентов со склеродермией.

## **1.2. Определение, эпидемиология и классификация склеродермии**

На сегодняшний день с клинической точки зрения склеродермию принято

разделять на две основные формы: системную склеродермию (ССД), характеризующуюся развитием склероза кожи и поражением внутренних органов (пищевода, легких, почек и сердечно-сосудистой системы), и очаговую (локализованную, ограниченную) склеродермию (ОСД), которая классически представляет собой доброкачественное и ограниченное поражение кожи и/или подлежащих тканей.

### **1.2.1. Системная склеродермия**

Системная склеродермия (ССД, системный склероз) - прогрессирующее заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространёнными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и изменений сосудов по типу облитерирующего эндартериита [4].

Широта распространения ССД составляет 30 человек на 100 000 населения. Как правило, данное заболевание поражает чаще женщин, в соотношении 3:1, основная часть больных находится в возрастном диапазоне от 25 до 50 лет. Заболеваемость отличается в разных регионах и составляет в среднем 6,2 – 12 на 1 млн населения. В Северной Европе и Японии она составляет менее 10 на 1 млн населения в год, а в Южной Европе, Северной Америке и Австралии достигает 14-21 на 1 млн в год. Распространённость заболевания среди афроамериканцев, американских индейцев, австралийцев, японцев выше, чем среди европейцев [3].

По данным клинических рекомендаций ассоциации педиатров России ССД у детей встречается редко, первичная заболеваемость ССД у детей составляет 0,27 на 1 млн. детского населения в год. Среди больных ССД доля детей в возрасте до 10 лет составляет <2%, а среди всех заболевших в возрасте от 10 до 20 лет – 1,2-9%. Средний возраст начала заболевания составляет 8,1 года, пик заболеваемости приходится на период от 10 до 16 лет. Среди заболевших преобладают девочки (4:1); расовых различий не установлено.

## Классификация и клинические проявления ССД

Общепринятой классификации ССД нет, в то же время классификации болезни в разных странах имеют много общего [19, 83, 118].

Все многообразие клинических вариантов ССД сведено к нескольким основным формам:

1. Диффузная склеродермия (генерализованное поражение кожи конечностей, лица и туловища, развивающееся в течение года, синдром Рейно).

2. Лимитированная склеродермия, включая так называемый CREST-синдром (кальциноз, феномен Рейно, гипотония пищевода, склеродактилия, телеангиэктазии).

3. Висцеральная склеродермия (ССД без склеродермы, то есть поражение только висцеральных органов, диагностируется примерно в 2% случаев).

4. Перекрестные формы (синдром ССД с ревматоидным артритом, дермато/полимиозитом, системной красной волчанкой и др.).

По классификации Н.Г. Гусевой (1993), кроме вышеупомянутых клинических форм, выделяют еще ювенильную ССД, общая характеристика которых представлена в таблице 1. Спектр клинических проявлений данной формы сходен с таковым у взрослых, однако в целом прогноз лучше, чем у взрослых: 5-летняя выживаемость составляет 95% [18, 119].

В основе отечественной классификации ССД лежит также определение: характера течения и стадийности патологического процесса [30, 31].

Классификация ССД по характеру течения:

1. Острое, быстро прогрессирующее: преобладает генерализованный фиброз
2. Подострое, умеренно прогрессирующее: преобладает сосудистая патология
3. Хроническое, медленно прогрессирующее: преобладает иммунное воспаление.

Классификация стадий ССД:

1. Начальная (синдром Рейно, суставной синдром, плотный отек, редко – висцериты);
2. Генерализованная (индурация, контрактуры, поливисцеральная патология (легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, реже – почки), сосудисто-

трофические нарушения (синдром Рейно, изъязвления);

3. Терминальная (далеко зашедшие периферические и висцеральные поражения органов: сердца, легких, ЖКТ, почек).

Таблица 1 – Характеристика основных клинических форм системной склеродермии (в модификации по Н.Г. Гусевой)

<b>Диффузная форма</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Генерализованное поражение кожи конечностей, лица и туловища, развивающееся в течение года, синдром Рейно.</li> <li>• Раннее развитие висцеральной патологии.</li> <li>• Значительная редукция капилляров ногтевого ложа с формированием аваскулярных участков.</li> <li>• Выявление антител к топоизомеразе I (Scl70).</li> </ul>
<b>Лимитированная форма</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Длительное существование изолированного синдрома Рейно.</li> <li>• Поражение кожи ограничено областью лица, кистей и стоп.</li> <li>• Позднее развитие легочной гипертензии, поражения пищеварительного тракта, телеангиэктазий и кальциноза (CREST-синдрома).</li> <li>• Расширение капилляров ногтевого ложа без выраженных участков аваскулярного некроза.</li> <li>• Выявление антицентромерных антител.</li> </ul>
<b>Перекрестные формы (overlaps-синдромы)</b>	Сочетание проявлений ССД и еще одного или нескольких системных заболеваний соединительной ткани.
<b>Висцеральная форма</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие уплотнения кожи.</li> <li>• Синдром Рейно.</li> <li>• Признаки легочного фиброза, острой склеродермической почки, поражения сердца и пищеварительного тракта.</li> <li>• Выявление антинуклеарных антител (Scl70, антицентромерных).</li> </ul>
<b>Ювенильная склеродермия</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Начало болезни в возрасте до 16 лет.</li> <li>• Поражение кожи нередко по типу очаговой или линейной склеродермии. Склонность к образованию контрактур.</li> </ul>
<b>Индукцированная склеродермия</b>	Диффузная индукция кожи, развившаяся после воздействия химических или других факторов внешней среды.
<b>Пресклеродермия</b>	Изолированный синдром Рейно в сочетании с капилляроскопическими и/или иммунологическими нарушениями, характерными для ССД.

Конкретизация по всем трем параметрам классификации – клинической форме, варианту течения, стадии болезни – важна для диагностики, выбора терапевтической программы и определения прогноза заболевания [77].

Наиболее часто встречаются диффузная и лимитированная формы. Уже в дебюте имеются четкие различия между этими формами ССД [19]. Так, при диффузной ССД (дССД) полисиндромная картина заболевания, включая характерное поражение кожи, синдром Рейно, суставные проявления, формируется уже в первые 3–6 мес. болезни. Активное формирование симптомокомплекса болезни, включая висцериты, происходит быстро, и диагноз может быть установлен уже в первый год болезни. При лимитированной форме

(лССД) начало болезни моносимптомное, проявляется длительным, нередко многолетним феноменом Рейно, а первые симптомы поражения кожи кистей и лица появляются в среднем через 5 лет от начала синдрома Рейно. Постепенно присоединяются ишемические и трофические изменения на пальцах (рубцы) и изъязвления, уменьшение объема мягких тканей дистальных фаланг, остеолитиз), умеренно выраженное склеротическое поражение внутренних органов. Развернутая картина болезни формируется в среднем через 3–5 лет после появления первого «не-Рейно» симптома [6].

У пациентов с системной склеродермией закономерно поражение внутренних органов, включая пищеварительную систему, сердце, легкие и почки (Рисунок 5).

Гипотония пищевода, которая характеризуется изжогой и дисфагией, встречается у 75-90% больных. Часто наблюдаются эрозии и язвы пищевода, которые являются следствием гипотонии нижнего сфинктера пищевода и гастроэзофагеального рефлюкса.

Поражение тонкого и толстого кишечника сопровождается поносами и/или запорами, синдромом мальабсорбции и несостоятельностью сфинктеров прямой кишки, проявляющийся недержанием кала.

У 80% пациентов в начальной стадии ССД наблюдается интерстициальное поражение легких, которое может прогрессировать в развитие фиброза в легочной ткани различной степени тяжести и в сочетании с прогрессирующей легочной артериальной гипертензией становится основной причиной смерти при ССД. Легочная гипертензия развивается у 5-10% пациентов и может быть обусловлена поражением артериального русла легких или тяжелым поражением паренхимы легких и/или левых отделов сердца.

Поражение почек проявляется в виде острой или хронической нефропатии. Острая нефропатия (склеродермический почечный криз) встречается у 2-5% больных, но сопровождается высокой смертностью (40-50%). Она характеризуется развитием острой почечной недостаточности и быстро прогрессирующей артериальной гипертензией.

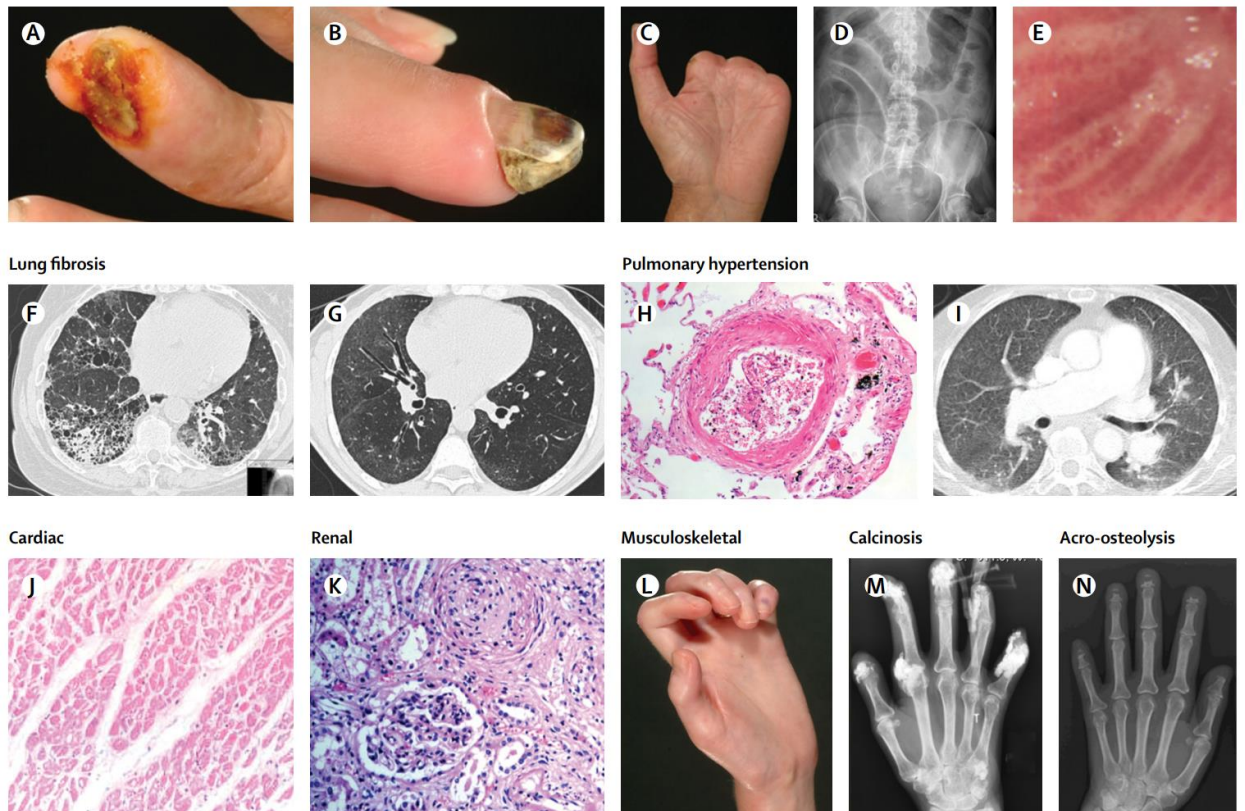


Рисунок 5 – Клинические, патологоанатомические и рентгенологические проявления основных органных осложнений системной склеродермии:

(А) Дигитальные язвы (В) Сухая гангрена. (С) Аутоампутация. (D) Кишечная непроходимость. (Е) Желудочная антральная сосудистая эктазия. (F) Фиброз легких с обычными проявлениями интерстициальной пневмонии. (G) Фиброз легких с проявлениями неспецифической интерстициальной пневмонии. (H) Легочная артериальная гипертензия, показанная гистологически. (I) Легочная артериальная гипертензия, показанная на КТ. (J) Сердечный фиброз. (K) Склеродермический почечный криз. (L) Контрактуры пальцев. (M) Кальциноз. (N) Акроостеолиз [64]

В случае поражения сердца склеродермией наиболее характерным является развитие фиброза в обоих желудочках с характерным "пятнистым" распределением очагов фиброза, не связанным с коронарной артериальной

окклюзией. Этот процесс во многих случаях протекает бессимптомно и выявляется инструментальными методами (аритмии, признаки ишемии миокарда до появления рубцовых изменений на ЭКГ, снижение сократительной способности, расширение полостей сердца по результатам ЭХО-КГ) [22].

ССД проявляется характерными симптомами в челюстно-лицевой области, включая сужение ротовой щели, расширение периодонтальной щели и поражения костной ткани [36]. Часто ССД сопровождается синдромом Шегрена, сопровождающийся рецидивирующим паротитом, сухостью губ, ангулярным хейлитом, ксеростомией и множественным кариесом, приводящий к потере зубов.

В результате анализа литературного обзора с 1944 по 2016 годы были выявлены следующие проявления ССД в челюстно-лицевой области: сужение ротовой щели за счет атрофии и склероза кожи (69,8%), расширение периодонтальной щели на рентгенограмме (67,3%), ксеростомия (63,4%), телеангиоэктазия (36,2%), поражение костной ткани в виде остеонекроза (34,5%) [36].

Особое внимание авторы уделяют поражению пародонтальных тканей. В начальной стадии склеродермического поражения десны наблюдается отек, напоминающий гипертрофический гингивит. Далее процесс прогрессирует, приводя к фиброзу и развитию фиброзного и атрофического гингивита.

Однако, согласно данным М. Барона и соавторов, наибольшее неудобство для пациентов с ССД вызывают ксеростомия (сухость во рту) и сужение ротовой щели. В течение 20-летнего периода наблюдения было установлено, что частота синдрома Шегрена среди пациентов с ССД составляет 58,5% [72, 106]. Salliot С.И коллеги предположили, что вторичный синдром Шегрена, возникающий при ССД, протекает менее агрессивно по сравнению с первичным синдромом Шегрена [92]. Особенности стоматологического состояния пациентов с ССД до сих пор остаются малоизученными, что затрудняет подробное определение патогенеза и разработку обоснованных мер профилактики и лечения [117].

### 1.2.2. Очаговая склеродермия

Очаговая склеродермия (ОСД, морфея, локализованная склеродермия) - гетерогенная группа склерозирующих заболеваний кожи, характеризующихся появлением на различных участках тела очагов локального воспаления (эритемы, отека), с последующим формированием в них склероза и/или атрофии кожи и с вовлечением в патологический процесс в зависимости от подтипа, тяжести течения заболевания, локализации очага различных структур – жировой, мышечной ткани, суставов, костей. При этом, не наблюдается поражения внутренних органов, а также, прогрессирования заболевания в системный склероз [27].

По данным клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов РФ от 2020 г., заболеваемость очаговой склеродермией – 0,4 – 2,7:100000 населения, распространённость – 2,0:100000, но многие случаи не регистрируются [70]. Бляшечная склеродермия обычно встречается в возрасте от 40 до 50 лет и является наиболее распространенной клинической формой у взрослых (43,9%). Женщины болеют чаще, чем мужчины (2,6:1) [101]. Линейная склеродермия преобладает в детском возрасте (41,8%), смешанная форма выявляется у 15% пациентов [65].

#### **Классификация очаговой склеродермии**

Многообразие клинических проявлений ОСД, наличие стертых форм заболевания, разная степень вовлечения в патологический процесс кожи и подлежащих тканей затрудняет формирование консенсуса в отношении единой классификации.

В дерматологии широко известна классификация ОСД, основанная на клинической картине С.И. Довжанского (1979 г.):

1. Бляшечная (дисковая, morphaea Wilson)
  - а) индуративно-атрофическая;
  - б) поверхностная «сиреневая» (Gougerot);



- в) узловатая, глубокая;
  - г) буллезная;
  - д) генерализованная (*morphaea generalisata*).
2. Линейная (*sclerodermia linearis*):
    - а) потипу «ударасаблей» (*sclerodermia en coup de sabre*);
    - б) лентообразная, полосовидная (*sclerodermia en bande*);
    - в) зостериформная (*sclerodermia zosteriformis seu zomiformis*).
  3. Болезнь белых пятен (*white spot disease*).
  4. Идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини

В настоящее время все больше используют классификацию ОСД, указанную в федеральных клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов РФ (2020), согласно которой выделяют следующие клинические формы:

1. Ограниченная склеродермия (морфеа):
  - бляшечная склеродермия;
  - каплевидная склеродермия;
  - узловатая (келоидоподобная) склеродермия;
  - идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини
2. Линейная склеродермия
  - линейная склеродермия в области головы (по типу «удар саблей»);
  - линейная склеродермия в области конечностей и туловища;
  - прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга.
3. Генерализованная склеродермия
4. Буллезная склеродермия
5. Глубокая склеродермия
6. Пансклеротическая склеродермия
7. Смешанная склеродермия

Очаговая склеродермия характеризуется ограниченным склерозом кожи и рассматривается как аутоиммунное заболевание, которое поражает только один орган - кожу. Основное отличие ОСД от ССД заключается в отсутствии прогрессирующего поражения внутренних органов, которые являются жизненно

важными. В большинстве случаев ОСД имеет благоприятное течение и ограничивается кожей, в некоторых случаях и подлежащими тканями.

Как у взрослых, так и у детей, ОСД иногда сопровождается внекожными проявлениями, такими как артралгии (боли в суставах), синдром Рейно, дисфагия, одышка, а также может наблюдаться антинуклеарный фактор в крови. Редко ОСД сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный тиреоидит и другие [22].

С учетом классификации очаговой склеродермии, становится очевидным, что клинические проявления данного заболевания могут существенно различаться. Наиболее распространенной формой является бляшечная ОСД, которая характеризуется появлением круглых эритематозных очагов розового или лилового цвета, в дальнейшем характеризующиеся развитием склероза и атрофии кожи.

Линейная ОСД проявляется также эритематозными очагами, как и бляшечная форма, отличающимися полосовидной формой и частым расположением вдоль конечностей или на голове. Одной из форм линейной ОСД, как уже упоминалось выше, является прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга, характеризующаяся вовлечением кожи и всех подлежащих тканей, включая костную, на одной половине лица.

Генерализованная форма ОСД отличается наличием большого количества патологических очагов, расположенных в разных анатомических областях. Поражение дермы и гиподермы указывает на развитие глубокой формы ОСД. Если вовлекаются более глубокие слои, включая костную ткань, то говорят о пансклеротической форме. Буллезная форма ОСД характеризуется образованием пузырей в патологических очагах. Идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини представляет собой поверхностный вариант ОСД с наличием пятнистых элементов коричневатого оттенка. Склероатрофический лишай Цумбуша может быть заподозрен при обнаружении на коже блестящих пятен или узелков синюшно-белого цвета, возможно окаймленных ободком гиперемии [41].

### 1.3. Современные аспекты этиологии и патогенеза склеродермии

В последнее время, все большее внимание уделяется рассмотрению вопроса генетической предрасположенности к развитию склеродермии, при этом «настороженность иммунного фона» всегда рассматривается в совокупности с неблагоприятными факторами экзо- и эндогенных влияний (инфекционные агенты, химические вещества, стресс, травмы, охлаждения, эндокринные нарушения и др.) (Рисунок 6). Множество исследований, посвященных факторам риска развития ССД, убедительно подтверждают повышенный риск заболевания у лиц, которые были подвержены воздействию ароматических растворителей (трихлорэтилена, галогенированных растворителей и кетонов), причем более значимый для мужчин по сравнению с женщинами [2]. Полноценное понимание этих аспектов все еще не достигнуто. Исследования раскрыли некоторые аспекты взаимосвязи между иммунной системой и процессами образования коллагена на уровне клеток и молекул, а также установили роль факторов роста и других противofiброзных цитокинов в патогенезе системной склеродермии (ССД) [79].



Рисунок 6 – Механизм воздействия экзогенных и эндогенных факторов на образование фиброза

Последние исследования подтверждают гипотезу о связи склеродермии с окислительным стрессом и неправильной активацией свободных радикалов [48, 58, 102]. У пациентов со склеродермией отмечается сниженный уровень антиоксидантов в сыворотке крови. Кроме того, обнаружены повышенные уровни оксида азота и активных форм кислорода, которые могут способствовать воспалительным повреждениям. Считается, что производство свободных радикалов может способствовать развитию фиброза путем их взаимодействия с цитокинами, которые являются маркерами фиброза при склеродермии.

Механизм развития очаговой склеродермии является многофакторным. Повреждение эндотелия сосудов, активация Т-клеток, высвобождение различных молекул адгезии, приводящие к стимуляции ключевых профиброзных медиаторов, такими как трансформирующий фактор роста- $\beta$ , тромбоцитарный фактор роста, фактор роста соединительной ткани, интерлейкины (IL-4, IL-6, IL-8) и некоторые хемокины, приводит к увеличенному синтезу и отложению коллагена и других компонентов соединительной ткани в коже и подкожной клетчатке, нарушению регуляции матриксных металлопротеиназ, которые обычно отвечают за деградацию коллагена, а также нарушению микроциркуляции [10].

Оригинальными выводами представляются исследования показателей кальциевого обмена, проведенных Болотной Л.А. и соавт. (2004). Авторы на основании полученных результатов сделали заключения, что дефект функций клеточных мембран, может обуславливать накопления кальция в разных клетках больных ОСД и усиливать синтетическую активность фибробластов, сужение сосудов микроциркуляторного русла, стимуляцию лимфоцитов. Степень этих расстройств находится в прямой зависимости от активности, формы и длительности существования дерматоза [10].

Дискуссии о взаимосвязи системной и очаговой склеродермии продолжаются. По мнению некоторых исследователей, ограниченная склеродермия (ОСД) и системная склеродермия (ССД) представляют различные формы одного патологического процесса [21]. Это подтверждается сходством метаболических изменений, общностью патогистологических изменений кожи и

случаями прогрессирования локализованного процесса в системную склеродермию. Аутоиммунные нарушения, микроциркуляторные расстройства и избыточное отложение коллагена в патогенезе ОСД имеет много общего с ССД (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Схема патогенеза системной склеродермии

Другие исследователи считают, что только ССД относится к группе "диффузных болезней соединительной ткани", поскольку они считают эти две формы заболевания сильно отличающимися по клинической картине, течению и прогнозу [16]. Однако не всегда возможно провести четкую границу между двумя формами. Клинические наблюдения показывают, что поражение кожи является одним из первых признаков ССД в 61% случаев, и описания трансформации

ограниченного процесса, такого как склероатрофический лишай, в системную склеродермию, указывают на связь этих двух форм заболевания.

Даже при огромном многообразии теорий возникновения ОСД, мы не можем выделить ни одну из них, которая бы полностью раскрыла первичную причину и взаимодействие факторов склеродермического процесса.

В имеющихся сегодня представлениях о патогенезе системной склеродермии ведущая роль отводится возникающему на фоне дисрегуляции иммунитета, поражению сосудов микроциркуляторного русла и усилению процессов фиброобразования, связанному с действием различных ростовых факторов и цитокинов [49, 54, 77, 115]. Дофиброзным стадиям и попыткам понять взаимосвязи трех составляющих патогенеза ССД (сосудистые, аутоиммунные нарушения и фиброз) посвящены многочисленные исследования [2].

### **1.3.1. Генетические аспекты в патогенезе склеродермии**

Исследования генетической предрасположенности к системной склеродермии (ССД) достигли нового методологического уровня, включая изучение системы гистосовместимости (HLA) и мутационного риска, не связанного с HLA, в развитии данного заболевания. Наблюдается совокупность определенных антигенов и аллелей гистосовместимости (HLA) при ССД, таких как HLA-A9, B8, B35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52 и C4A (Таблица 2) [56]. Вариабельность этих генетических маркеров может различаться в разных популяциях и, согласно современным данным, может быть связана с хромосомным дефектом теломер [120]. Циркулирующие генетические маркеры, такие как TLR7, TLR9 и JAK2, рассматриваются как кандидаты для мониторинга активности и связи с определенными клиническими симптомами. Например, транскриптомные методы анализа, которые оценивают проявление совокупности из четырехсот экспрессирующихся генов, позволяют различить пациентов с ССД от здоровых лиц по биопсии кожи [2].

Таблица 2 – Аутоантитела, генетические маркеры и клиническая картина системной склеродермии [1]

Аутоантитела к антигенам	HLA	Клинические особенности
Антитопоизомеразные Scl-70 (топоизомераза-1)	DR5 (DR11), DR3/DRw52, DQ7	Диффузная ССД, быстро прогрессирующее течение, фиброз лёгких
Антицентромерные (центромеры)	DR1, DR11, DR4, DQB1	Лимитированная ССД, медленно прогрессирующее течение
Анти-PM-Scl	DR3/DRw52	Лёгочная гипертензия, overlap ССД-полимиозит/дерматомиозит, подострое течение, поражение мышц

### 1.3.2. Иммунологические факторы в патогенезе склеродермии

Иммунологические нарушения при ССД, включая нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, остаются объектом исследований. Несмотря на многолетние усилия, законченная концепция, объясняющая роль аутоАТ в патогенезе ССД, пока не создана. Многие авторы полагают, что аутоантигены при ССД высвобождаются в процессе ишемически-реперфузионного повреждения тканей, который может проявляться из-за вазоспастических сосудистых реакций, специфичные для данного заболевания [1].

Системная склеродермия также, как и прочие аутоиммунные ревматические заболевания (РЗ), характеризуется хронической В-лимфоцитарной активацией, в результате которой наблюдается потеря толерантности к собственным антигенам.

Ввиду того, что хроническая активация В-клеток непосредственно взаимосвязана с развитием склеродермического фиброза через продукцию аутоАТ и фиброгенных цитокинов, многие авторы предполагают важную роль В-клеток в инициальных механизмах фиброобразования при ССД [1, 47]. В процессе В-клеточной презентации аутоантигенов через костимуляторные поверхностные

молекулы происходит активация Т-лимфоцитов с последующей клональной экспансией Т-клеточных субпопуляций, аутореактивных в отношении эндотелия и фибробластов.

Роль врожденного иммунитета на разных дофиброзных стадиях ССД была продемонстрирована на примере изучения натуральных киллеров (NK), в котором проводилось исследование NK и NK-подобных клеток на различных стадиях развития ССД. Пациенты с первичным феноменом Рейно и развернутой стадией ССД (но без поздних фиброзных изменений) имели повышенную реакцию изолированных NK (CD56+) клеток на стимуляцию через TLR (толл-подобные рецепторы), что влияет на уровень синтеза интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) и других цитокинов. Профиль изменений этих цитокинов различался между группами пациентов, что позволяло их дифференцировать. Эти данные указывают на нарушения врожденного иммунитета и его непосредственное участие, вместе с другими факторами, в прогрессировании болезни.

Причины широкого спектра иммунологических нарушений при ревматических заболеваниях, включая ССД, до конца не выяснены. Однако некоторые исследования рассматривают нуклеосомы, как потенциальных индукторов Т- и В-клеточной активности. Отмечено, что у пациентов с ССД активность этих клеток значительно повышена, и стимуляция Т-клеток нуклеосомами сопровождается увеличением уровней ИЛ-4 и ИЛ-17 мРНК, а стимуляция В-клеток приводит к увеличению продукции IgG.

Эти результаты указывают на нарушение цитотоксической активности и наличие провоспалительного состояния при системной склеродермии (ССД). Активация иммунной системы, особенно Т-клеток, считается ключевым фактором в развитии сосудистых нарушений и последующего фиброза. Исследования показали, что Т-клетки (CD8+) активно продуцируют повышенные уровни профиброзных цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-13 и другие.

Таким образом, концепция иммунной природы фиброза при ССД по-прежнему остается актуальной. В настоящее время активно исследуются



фенотипы иммунокомпетентных клеток, активация их многочисленных клеточных рецепторов и сигнальные пути. Так, при изучении субпопуляций В-клеток, в частности регуляторных клеток, было выявлено снижение их числа, как на ранних стадиях, так и при развернутой форме болезни, сопровождающееся уменьшением уровня ИЛ-10. Этот факт имеет важное значение, учитывая известную регуляторную роль ИЛ-10 в предотвращении и подавлении аутоиммунного ответа [2].

Таким образом, исследования подтверждают единство клеточных и гуморальных механизмов иммунопатологии у пациентов со склеродермией. Клеточное звено патологического иммунного процесса анализируется на примере нескольких функциональных подтипов Т-лимфоцитов и антигенов кластера дифференцировки. Гуморальное звено патоиммунного процесса тесно связано с активностью лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, которые регулируют антиген-специфические ответы В-лимфоцитов.

### **1.3.3. Микроциркуляторные расстройства у больных со склеродермией**

Системная склеродермия (ССД) характеризуется периферической микроваскулопатией, возникающая в результате апоптоза эндотелиальных клеток (ЭК) и нарушения ангиогенеза. Предполагается, что сосудистая дисфункция выступает инициирующим болезнью событием при ССД. Взаимодействие между эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками, экстрацеллюлярным матриксом и циркулирующими факторами приводит к структурным изменениям в сосудах, таким как апоптоз эндотелиальных клеток, разрежение и уменьшение плотности капилляров, гиперплазия интимы, сужение просвета сосудов и тромбозы, в результате чего происходит необратимое изменение структуры сосудов.

Последние исследования показали эпигенетическую дисрегуляцию, которая способствует повышению проангиогенного потенциала. Однако этот потенциал недостаточен для полной компенсации нарушенного ангиогенеза и полноценного

восстановления периферической микроциркуляции. Было установлено, что сосудистые нарушения могут активировать фибробласты и избыточную продукцию компонентов экстрацеллюлярного матрикса, преимущественно коллагена, вызывая тем самым развитие фиброза. Кроме этого, по данным современных исследований, фибробласты пациентов с ССД менее подвержены апоптозу по сравнению с фибробластами здоровых людей, что является важным фактором нарушения процессов фиброобразования [2].

#### **1.3.4. Нарушение синтеза коллагена**

Важным фактором в процессе тканевого фиброза является переход фибробластов в миофибробласты, которые являются эффекторными клетками, ответственными за синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Количество миофибробластов коррелирует с тяжестью поражения кожи при ССД.

Предполагается, что фибробласты у пациентов с ССД приобретают профиброзный фенотип (известный как "склеродермический" фенотип) под влиянием циркулирующих профиброзных факторов, в особенности трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1), и сохраняют этот фенотип в течение продолжительного времени. Основным триггером активации фибробластов при фиброзирующих заболеваниях, включая ССД, является TGF- $\beta$ , и исследование его эффектов ведется особенно интенсивно. Блокирование TGF- $\beta$  на моделях фиброза приводит к предотвращению развития или снижению выраженности фиброза. Интересно, что в коже здоровых людей и у пациентов с ССД существуют различные субтипы фибробластов, которые различаются по скорости пролиферации в ответ на TGF- $\beta$ 1. У пациентов с ССД чаще выявляется медленно пролиферирующий субтип фибробластов, который отличается высокой чувствительностью к TGF- $\beta$ 1 и высокой синтезирующей активностью. Предположительно, при ССД происходит экспрессия именно этого субтипа фибробластов, и дальнейшее изучение этого процесса может иметь терапевтические перспективы [2].

## 1.4. Диагностика склеродермии

### 1.4.1. Лабораторные методы диагностики

Известно, что уровень некоторых аутоантител связан с тяжестью и активностью заболевания и обладает не только диагностическим, но и прогностическим значением. В клиническом анализе крови возможно ускорение СОЭ. В иммунологическом анализе может быть гипергаммаглобулинемия, снижение компонентов комплемента, с высокой частотой встречается АНФ в повышенном титре и характерные для ССД аутоантитела (антитела к Scl 70, антицентромерные антитела, антитела к РНК-полимеразе III) - в 20-30%.

Кроме того, наличие определенных аутоантител также связано с конкретными генетическими ассоциациями, отражающими определенный субтип болезни. Таким образом, аутоантитела, связанные со склеродермией, представляют собой серологические маркеры определенных клинических субтипов и имеют важное значение в качестве надежных предикторов течения и исхода заболевания.

Аутоантитела, связанные со склеродермией, условно могут быть разделены на две группы: специфические, которые преимущественно характерны для этого заболевания, и неспецифические.

**Неспецифические аутоАТ** направлены на такие мишени, как эндотелиальные клетки, фибробласты, функциональные молекулы (включая различные клеточные рецепторы), белки внеклеточного матрикса, ферменты и другие [1]. Примерами таких антител могут быть антиэндотелиальные антитела, антикардиолипидные антитела, антитела к фибробластам и другие. Существует ряд гипотез, объясняющих иницирующую роль этой подгруппы аутоАТ в возникновении и развитии ССД.

**Специфические аутоАТ** представляют собой разнообразную группу иммуноглобулинов, которые взаимодействуют с различными компонентами клеточного ядра. Они известны как антинуклеарные антитела (АНА). ССД

характеризуется уникальным набором мишеней-аутоантигенов, которые обнаруживаются в ядрышках, хроматине и нуклеоплазме. Частота обнаружения АНА при ССД составляет около 90-95% [62, 71, 75,110].

Специфичные для ССД аутоАТ появляются уже на ранних стадиях заболевания, еще до проявления полной клинической симптоматики, включая случаи "изолированного" синдрома Рейно. Поэтому определение этих аутоАТ имеет диагностическое значение на всех этапах ССД. Среди широкого спектра аутоАТ, ассоциированных с ССД, наиболее изучены семь, известных как "стандартный профиль". Известно, что 85-95% пациентов с ССД имеют наличие одного из этих аутоАТ в крови [71, 84]. К ним относят: антитела к центромерам (АЦА), к топоизомеразе 1 (АТА) и АНА – к рибонуклеопротеазе III (АРНКП), Th/T0, Pm/Scl, а также аутоАТ к рибонуклеопротеинам (РНП) U1РНП и U3РН [30, 31, 108].

Несмотря на разнообразие известных аутоАТ, у 50-60% пациентов обнаруживаются всего два типа аутоАТ: АЦА и АТА (Scl-70). Эти аутоАТ являются высокоспецифичными для ССД и обычно не сочетаются у одного пациента. Другие высокоспецифичные антитела для ССД, такие как U3РНП и Th/To, встречаются редко. Антитела к Pm/Scl, Ku, U1РНП также редко встречаются и характерны для перекрестных с ССД синдромов.

АЦА ассоциируются с лимитированным поражением кожи, дигитальными язвами и кальцинозом мягких тканей. Для носителей АЦА характерно развитие CREST-варианта ССД, изолированной легочной гипертензии (до 20%), тяжелого поражения ЖКТ, но у них не возникает тяжелого легочного фиброза.

Ассоциации АТА (Scl-70) клинически проявляются диффузным поражением кожи и тяжелым интерстициальным поражением легких.

Антитела к РНК-полимеразе III чаще обнаруживаются у мужчин, причем у пожилых носителей этих аутоАТ отмечается полное поражение кожных покровов. Все носители этих антител имеют диффузное поражение кожи, а у 43% из них развивается «почечный криз». Определение антител к РНК-протеиназе III имеет большое значение, так как позволяет выделить особый подтип ССД, имеющий

неблагоприятный прогноз, включая риск развития онкологических заболеваний. Например, из более чем 2000 пациентов с ССД, у тех, у кого были обнаружены антитела к РНК-полимеразе III, частота рака составила 14,2%, в то время как у остальных составила 7,1% [45, 71]. Из этого мы можем сделать вывод, что риск обнаружения онкологического заболевания у носителей антител к РНК-полимеразе III, выше в 2 раза по сравнению с носителями других аутоАТ, что соответствует относительному риску 2,55. Однако, сформулирована гипотеза, согласно которой аутоАТ к опухоль-ассоциированному антигену (мутантная РНК протеиназа III в опухолевой клетке) возникают как противоопухолевый иммунитет и, таким образом, инициируют иммунный ответ к специфическим мишеням в здоровых тканях, способствуя тканевому повреждению.

Таким образом, возможно, возникают перекрестные иммунные реакции, которые могут быть направлены как против аутоантигена, так и против здоровых тканей-мишеней у лиц с генетической предрасположенностью и возможно под влиянием особых факторов внешней среды. Согласно этой гипотезе, связывающей онкогенез и аутоиммунитет, развитие аутоиммунной реакции может рассматриваться, как определенные последствия онкологического заболевания, но не самостоятельной болезни с точки зрения этиологии [46, 103].

Делаем вывод, что выявление болезни-специфических аутоАТ на ранних стадиях до того, как разовьется явно выраженный фиброз, является очень важным. Так как это очень важно для ранней диагностики заболевания ССД, а также в результате необходимости включения дополнительных критериев классификации ССД, следует дать четкое определение АЦА, АТА и АРНКП III.

Таким образом, важно обнаруживать болезнь-специфические аутоантитела на ранних стадиях, до возникновения выраженного фиброза внутренних органов. В связи с их диагностической значимостью и включением в новые классификационные критерии ССД, важно внедрить в рутинную клиническую практику определение антител к антицентромеровым антигенам (АЦА), антител к Scl-70 (АТА) и антител к РНК-полимеразе III (АРНКП III).

### 1.4.2. Физикальные и инструментальные методы диагностики склеродермии

Для установления диагноза проводится физикальное обследование кожи с визуальным осмотром и пальпацией очагов поражения, видеокапилляроскопия ногтевого ложа, а также лабораторные исследования, включая биопсию кожи для патологоанатомического анализа.

При обнаружении феномена Рейно при осмотре или в анамнезе, особенно в сочетании с отечностью кистей (Рисунок 8), врач любой специальности должен заподозрить раннюю системную склеродермию (ССД). Феномен Рейно, отек кистей и положительный результат теста на АНФ рассматриваются как "красные флаги" в диагностике ССД и рекомендуется проведение капилляроскопию, определение антител к топоизомеразе (Scl-70), антицентромерных антител, антител к РНК полимеразе III и различные исследования для выявления патологии внутренних органов.

В 2013 году Европейская лига по борьбе с ревматизмом (EULAR) совместно с Американским колледжем ревматологов (ACR) разработали новые классификационные критерии для системной склеродермии (ССД). Согласно этим критериям, пациенты с поражением кожи выше пястно-фаланговых суставов могут быть диагностированы как имеющие ССД.

При отсутствии проксимальной склеродермы диагноз устанавливается на основании других признаков, оцениваемых в баллах (Таблица 3).

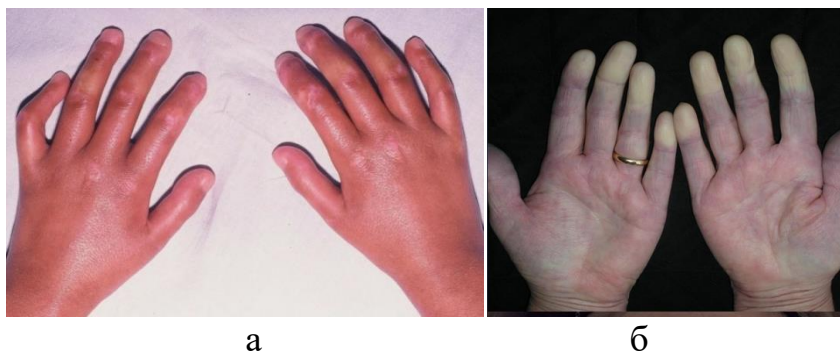


Рисунок 8 – а) Отек кистей при ранней ССД; б) Феномен Рейно: изменения цвета пальцев, провоцируемые холодом или эмоциональным напряжением

Пациенты, «набирающие» в сумме 9 и более баллов, классифицируются как имеющие достоверную ССД.

Таблица 3 – Классификационные критерии ССД - ACR/EULAR 2013 г. [22]

Критерий	Подкритерий	Баллы
Утолщение кожи пальцев обеих рук, проксимальнее пястно-фаланговых суставов (большой критерий)	-	9
Утолщение кожи пальцев (только более высокий балл)	Плотный отек пальцев	2
	Склеродактилия(откончикопальцевдопястно-фаланговыхсуставов)	4
Повреждение кончиков пальцев	Дигитальные язвы	2
	Постъязвенные рубцовые изменения Кончиков пальцев	3
Телеангиоэктазии	-	2
Патологические изменения по Данным капилляроскопии ногтевого ложа	-	2
ЛАГи/или интерстициальное поражение легких (макс.2балла)	ЛАГ	2
	Интерстициальное поражение легких	2
Синдром Рейно	-	3
ССД-специфичные аутоантитела (АЦА, АТА, АРНКП III)	макс.3 балла	3

### Кожный счет

Важное значение в процессе выявления уровня активности и степени поражения ССД занимает количественная оценка поражения кожных при ССД. Для этого специалисты применяют модифицированный кожный счет Rodnan С.Р., при котором качество кожи оценивают по трехбалльной системе (Рисунок 9).

Балльная шкала оценки уплотнения кожи:

- 0 – отсутствие изменений,
- 1 – незначительное уплотнение кожи (кожа легко собирается в складку),
- 2 – умеренное уплотнение кожи (кожа с трудом собирается в складку),
- 3 – выраженное уплотнение кожи (в складку не собирается,

«доскообразная»).

Поражения кожных покровов оценивают в семи парных зонах: пальцы рук, кисти, предплечья, плечи, бедра, голени, стопы, а также в трех непарных: лицо, грудь, живот. Итоговая сумма показывает нам общий «кожный» счет. Он может находиться в диапазоне от 0 до 51 балла. 0 баллов присваивается пациенту, у которого отсутствуют уплотнения кожных покровов, а 51 балл — когда повреждены покровы во всех 17 областях.

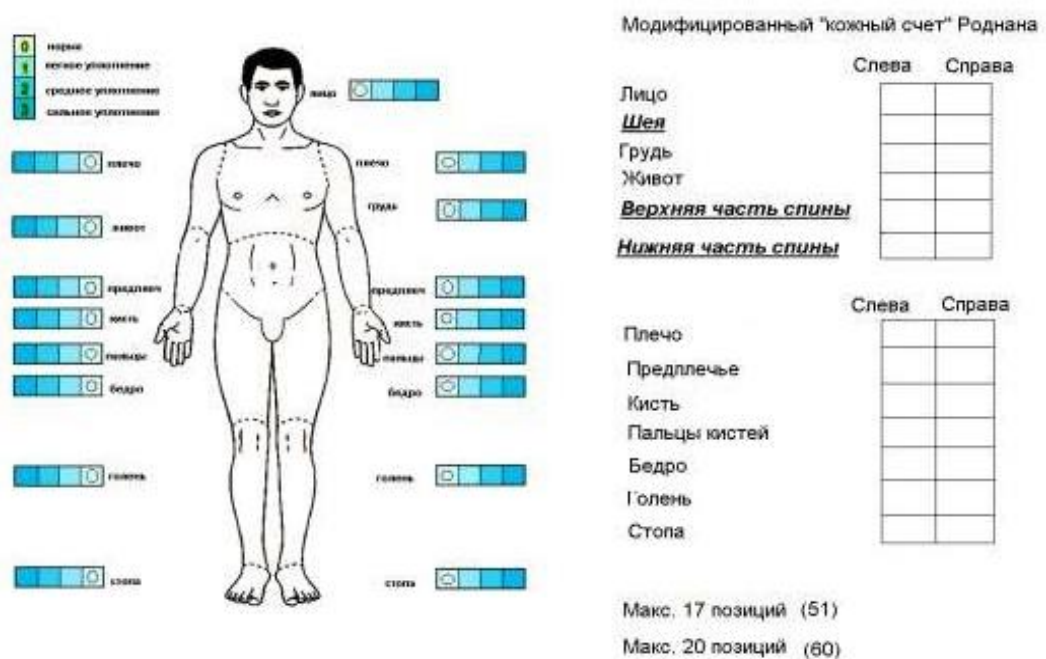


Рисунок 9 – Модифицированный "кожный счёт" Роднана

### Видеокапилляроскопия ногтевого ложа

В нормальном состоянии капиллярные петли вдоль ногтевого ложа располагаются равномерно. При наличии системной склеродермии (ССД) наблюдаются следующие изменения: неравномерное расположение капилляров, их расширение, уменьшение их числа, образование аваскулярных зон и мегакапилляров - элементов новообразования капилляров (Рисунок 10). В ранней стадии изменений характерны небольшое количество расширенных/гигантских капилляров, единичные гемorragии, сохранение относительно нормального



распределения капилляров и отсутствие явного снижения их плотности. В поздней стадии наблюдается неравномерное расширение капилляров, отсутствие или незначительное количество гигантских капилляров и геморрагий, существенное снижение плотности капилляров с образованием больших аваскулярных зон, дезорганизация капиллярной сети и появление кустовидных капилляров. Наличие гигантских капилляров, геморрагий, умеренное снижение плотности капилляров, небольшая дезорганизация капиллярной архитектуры и отсутствие или единичные кустовидные капилляры свидетельствуют об активной стадии микроангиопатии при ССД.

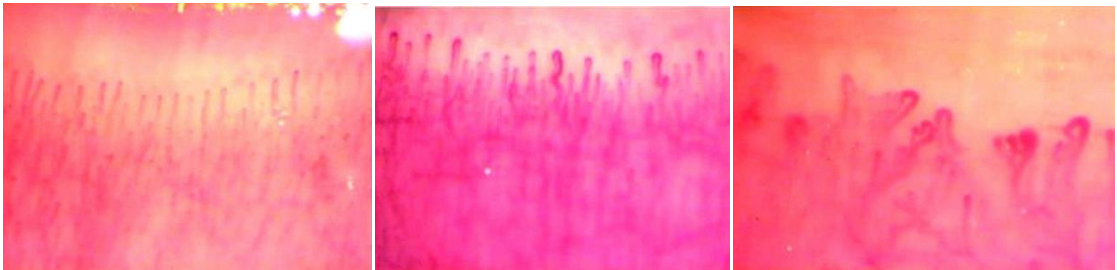


Рисунок 10 – Капилляроскопическая картина в норме (слева), при первичном синдроме Рейно (справа), при ССД (снизу) [17]

### Оценка активности ССД

ССД, как правило, проявляется поражением ряда органов: сердца, почек, легких и органов пищеварения. В план ведения такого больного ревматолог включает дополнительные исследования для выявления патологии внутренних органов (Таблица 4).

Профессор Н.Г. Гусева предложила систему градации ССД по степеням активности, основанную на особенностях клинических симптомов и лабораторных тестов, которая применяется в нашей стране многие годы [17, 18].

**III степень** активности характеризуется наличием лихорадки и других общих признаков болезни (обычно не характерной для склеродермии). Преобладают экссудативные, острые и подострые, интерстициальные и сосудистые проявления, такие как плотный отек кожи, иногда с эритемой,

экссудативный полиартрит, плеврит, интерстициальная пневмония, миокардит, дуоденит, почечная патология (включая острую склеродермическую нефропатию) и другие. Лабораторные данные могут показать повышение СОЭ, СРБ, гипергаммаглобулинемию и наличие антиядерных антител (АНФ).

Таблица 4 – Инструментальные исследования, проводимые при диагностике ССД [22]

ОРГАННАЯ ПАТОЛОГИЯ	МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
Гипотония пищевода Рефлюкс – эзофагит Стриктура пищевода Пищевод Баррета	Манометрия, рН – метрия Эзофагогастродуоденоскопия Рентгенография с контрастным препаратом Биопсия метаплазированной слизистой пищевода
Интерстициальное поражение лёгких	Компьютерная томография грудной клетки Оценка функции внешнего дыхания Определение диффузионной способности лёгких Бодиплетизмография
Лёгочная артериальная гипертензия	Эхокардиография, ЭКГ Катетеризация правых отделов сердца
Аритмии	ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ
Очаговый фиброз миокарда Перикардит	ЭКГ Эхокардиография
Острая склеродермическая нефропатия	Мониторинг АД, уровень креатинина и ренина в крови, офтальмоскопия, биопсия почки

**При II степени** активности наблюдается тенденция к фиброзным изменениям различной локализации, с преобладанием пролиферативных изменений (индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, миокардоз и кардиосклероз, склеродермический эзофагит, дуоденит и другие), с менее выраженными лабораторными показателями.

**I степень** активности характеризуется преобладанием функциональных, дистрофических и склеротических изменений различной локализации в клинической картине болезни, при отсутствии значительных изменений в лабораторных тестах.

### 1.5. Новые направления в лечении склеродермии

Принципы органоспецифической терапии подробно изложены в рекомендациях European League Against Rheumatism (EULAR), в ряде национальных рекомендаций, включая рекомендации Ассоциации ревматологов России [29, 112, 113]. Эта терапия включает различные препараты: противовоспалительные, антифиброзные, препараты, улучшающие микроциркуляцию, нормализацию метаболических процессов в коже и др., позволяющие провести патогенетическое и симптоматическое лечение.

Данные методы лечения замедляют прогрессирование заболевания, однако длительное хроническое течение связано с риском кумуляции сопутствующих заболеваний и развитием множества побочных эффектов на фоне лечения [100]. Проблема недостаточной эффективности проводимых лечебных мероприятий при склеродермии обуславливает необходимость поиска новых, более эффективных методов лечения, в основе которых будет лежать регенераторный потенциал и иммуногенное воздействие на организм [44].

В настоящее время активно разрабатываются новые стратегии терапии ССД, направленные на коррекцию патологических иммунорегуляторных нарушений:

- 1) назначение генно-инженерных биологических агентов, воздействующих на иммунные клетки и/или патогенные медиаторы (тоцилизумаб, ритуксимаб, абатацепт и др.);
- 2) антифиброзная терапия (нинтеданиб, пирфенидон и др.);
- 3) регенерация поврежденных в процессе иммунного воспаления тканей (трансплантация эндотелиальных клеток-предшественников, мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, жировой ткани и др.).

В последние годы в плане обоснования персонализированной терапии активно обсуждается молекулярная классификация субтипов системной склеродермии. Больные ССД, в зависимости от индивидуальных нарушений регуляции сигнальных путей (в биоптатах кожи), могут иметь преимущественно

воспалительный, пролиферативный и невоспалительный (нормоподобный) субтипы. Течение болезни и ответ на терапию у них, по-видимому, различаются. Сегодня разработан экспериментальный алгоритм определения субтипа по анализу экспрессии генов в каждом биоптате больного для применения в клинической практике. Это даст возможность более адекватно оценивать эффективность терапии в клинических испытаниях и точнее подбирать таргетную терапию конкретному больному [2].

По данным зарубежных авторов, необходимость перезапуска аутоиммунных патогенных механизмов и восстановления толерантности иммунной системы до появления обширных и необратимых повреждений, привела к многочисленным попыткам применения клеточной терапии на моделях животных и в клинической практике, с использованием мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) [100].

Было доказано, что лечение на основе МСК ЖТ эффективно в различных доклинических моделях склеродермо-подобного легочного фиброза и кожного фиброза. Действительно, введение человеческих МСК ЖТ в модели индуцированного блеомицином фиброза легких у мышей уменьшало гиперплазию кубовидных альвеолярных эпителиальных клеток, инфильтрацию альвеолярных протоков воспалительными клетками, утолщение перегородки и обширный фиброз тканей. Кроме того, лечение МСК ЖТ приводило к подавлению апоптоза эпителиальных клеток и снижению экспрессии профибротического трансформирующего фактора роста (TGF-beta). Однократная внутривенная инъекция аллогенных МСК ЖТ могла ослабить как легочный, так и кожный фиброз. В модели повреждения легких, вызванного блеомицином, у крыс внутритрахеальное введение МСК ЖТ на 15-й день после индукции заболевания не улучшало тяжесть повреждения легких, но предотвращало дальнейшее усугубление повреждения легких, что свидетельствует о том, что время инъекции клеток может представлять собой важный фактор для контроля повышения эффективности клеточной терапии. Кроме того, локальные инъекции СВФ ЖТ были эффективными в ускорении процесса заживления дигитальных

язв, в восстановлении капиллярного русла и быстром купировании локальной ишемической боли. Также имеются данные, свидетельствующие о благотворном влиянии инъекций СВФ при некрозе и гангрене пальцев [55].

В 2016–2020 годах были проведены исследования, в том числе рандомизированные контролируемые исследования, которые привели к многообещающим результатам, относящимся к использованию новых препаратов и методов. Например, метод иммуноабляции, который сопровождается проведением в будущем аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (ауто-ТГСК), входящей в клинические рекомендации, которые основаны на результатах, полученных в результате проведения рандомизированного клинического испытания (РКИ) ASTIS, может быть представлен в виде эффективного составляющего в лечение ССД, так как позволит облегчить естественное течение заболевания [5]. Метод иммуноабляции разработан специально для тяжелого течения ССД, когда у больных имеется плохой прогноз болезни. Данный метод основывается на интенсивной иммуносупрессии, после чего идет восстановлением иммунной системы посредством внедрения гемопоэтических стволовых клеток. Другими словами, благодаря этому методу происходит «перезагрузка» иммунной системы [52].

Стоит отметить, что в последствии ауто-ТГСК были замечены положительные изменения в иммунорегуляторных механизмах, которые сопровождаются улучшением самочувствия и состояния больного или даже ремиссией.

На сегодняшний день, ауто-ТГСК является единственной болезнью-модифицирующей стратегией лечения диффузной формы системной склеродермии, улучшающей кожный счет, легочную функцию, предупреждающая прогрессирование органных поражений и улучшающая долгосрочный прогноз. Однако после появления в рекомендациях перспективного метода стало очевидно, что показания для его использования недостаточно четко определены. Поскольку применение метода сопровождается высокой летальностью, связанной с лечением (3–10%), его нужно использовать с большой осторожностью. Риск смерти,

связанный с трансплантацией, в значительной степени объясняется кардиоваскулярными осложнениями [89].

Согласно рекомендациям «The European Society for Blood and Marrow Transplantation» только пациенты без каких-либо признаков легочной гипертензии, что должно подтверждаться катетеризацией правых отделов сердца с нагрузкой, и с хорошей сердечно-легочной функцией могут считаться подходящими кандидатами для ауто-ТГСК [53]. В противном случае у больных ССД есть высокий риск осложнений и смерти на фоне ауто-ТГСК. Этот риск связан также с интенсивностью режимов кондиционирования, токсичность которых определяется исходной тяжестью поражения внутренних органов, стадией и активностью заболевания. Поэтому метод не может применяться широко и противопоказан больным с выраженными или необратимыми органными поражениями (то есть в качестве «терапии отчаяния»). По данным РКИ, самыми перспективными больными для проведения ауто-ТГСК являются пациенты, которые находятся на начальной стадии диффузной формы системной склеродермии, у которой отмечен негативный прогноз. Однако в практике необходимо установить специфические и достоверные критерии отбора пациентов для данного метода лечения, чтобы оптимизировать выбор пациентов и включать только тех, у кого есть потенциал для благоприятного результата. Принятие решения о проведении аутоиммунной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток требует тщательного обсуждения потенциальных выгод и возможных рисков с пациентами и их семьями, и в конечном итоге зависит от общего согласия и информированного согласия пациента.

С накоплением опыта безопасность процедуры аутоиммунной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток увеличивается, а риск смерти уменьшается благодаря более строгому отбору пациентов и улучшению последующей поддерживающей терапии. В перспективе работа специализированных центров с большим опытом трансплантации стволовых клеток и тесное взаимодействие между различными специалистами на всех этапах курации больного смогут уменьшить риск смерти, связанной с лечением, и

улучшить исход терапии ССД [5, 69].

### **1.6. Исторические и современные аспекты хирургического лечения рубцовых деформаций челюстно-лицевой области вследствие склеродермии**

С конца XIX века применялись различные методы хирургической реабилитации пациентов с разными формами склеродермии.

После того, как Gustav Neuber в 1893 г. успешно пересадил жир, полученный из верхней конечности пациента, в область нижнего края орбиты для коррекции рубцового западения после остеомиелита, интерес к пересадке жировой ткани, как к эффективному методу для устранения деформаций мягких тканей и контуров лица начал возрастать [73]. В книге Placide Mauclare (1863-1940) «Les Greffes Chirurgicales» (Хирургические трансплантаты), опубликованной во Франции в 1922 г., описан практический опыт использования жировых трансплантатов для устранения рубцовых деформаций лица после огнестрельных ранений, а также техника аппликации жировых графтов вокруг сухожилий кисти рук и восстановление движений кисти после проведения процедуры липофилинга. В 1926 г. Charles C. Miller известный хирург из Чикаго — первым начал использовать технику забора жировой ткани из передней брюшной стенки шприцем с острой иглой с последующим введением этого жира в зоны дефектов лица [24]. Однако ввиду отсутствия на тот момент понимания механического разрушения клеток инъекционного материала рассасывание жировой было неизбежно. Гибель адипоцитов сопровождалась замещением их фиброзной тканью и формированием жировых кист. Учитывая эти аспекты, многие хирурги стали отказываться от проведения процедуры липофилинга.

Однако, L. Peer (1956) продолжал проводить клинические и физиологические исследования жировой ткани и подтвердил ее эффективность для контурной пластики пациентов с гемиатрофией и липодистрофией лица [96]. В результате своих исследований он обнаружил, что жировые трансплантаты

после пересадки теряют свой объема за 1 год до 45% и считал причиной - механическое разрушение адипоцитов во время процедуры извлечения жира, ввиду чего подчеркивал важность осторожного извлечения жировой ткани.

Микроскопические исследования показали, что ранняя реваскуляризация реципиентной зоны играет важную роль в сохранении первоначального объема жира. В 1989 г. стало известно, что васкуляризация жирового ауто трансплантата начинается с четвертого дня после пересадки [50, 51]. Исследования, проведенные на гистологическом уровне, показали, что гибель адипоцитов сопровождается замещением фиброзной тканью, часто с образованием кист, прежде всего это касалось участков, находящиеся в центре жирового трансплантата. Это объяснялось тем, что периферийные участки имели более лучшее кровоснабжение [7].

В 1974 году гинеколог Фишер изобрел метод липосакции, используя кюретки для извлечения жира. Позже, Пьером Фурнье и Ивом-Жераром Иллузом были изобретены канюли для липосакции и впервые показан метод забора жировой ткани с помощью специальных тупоконечных канюль с боковыми отверстиями на конце и применением вакуума [24, 81]. Пьер Фурнье использовал шприцы для забора жира, в то время как Ив-Жерар Иллуз применял электроотсос с умеренным вакуумом. Полученный жир они вводили в области, требующие коррекции. Доктор Кляйн (1985), калифорнийский дерматолог, разработал технику тумесцентной липосакции, позволяющую проводить процедуру пациентам под местной анестезией с использованием гораздо меньших канюль [24].

В то же время в литературе было представлено много сообщений об устранении дефектов в челюстно-лицевой области с использованием лоскутов с питающей ножкой из соседних областей, реваскуляризованных лоскутов, дерматензии и индивидуально смоделированных силиконовых имплантатов [32].

Для восполнения объема атрофированных тканей при болезни Ромберга использовались различные лоскуты: свободный васкуляризованный сальник, паховый, кожно-мышечный с прямой мышцей живота, лопаточный, лучевой и



торакодорсальный [55, 76, 80, 114].

Для устранения деформации нижней зоны лица, в том числе у пациентов с гемиатрофией Парри-Ромберга, применялись отечественные полимерные материалы, однако контурирование краев имплантата под истонченной кожей и возможности ее перфорации при незначительном смещении имплантата или несоответствии его формы приводили к множеству неудовлетворительных результатов [12].

С появлением монолитного силикона, обладающего стабильной эластичностью и гибкостью, в хирургической практике, расширились возможности для устранения дефектов и деформаций челюстно-лицевой области. Эластичные свойства силикона позволили не только восстанавливать опорные структуры, но и компенсировать дефицит мягких тканей лица (Брусова Л.А., 1975) [26].

Однако основными негативными аспектами при устранении рубцовых деформаций вышеуказанными методами являлись недостаточная эстетичность, выраженный птоз восстановленной зоны с течением времени и необходимость создания новых разрезов, что приводит к образованию дополнительных рубцов и требует продолжительного периода реабилитации. Поэтому возникла необходимость поиска современных способов устранения рубцовых деформаций челюстно-лицевой области.

Преимуществами липофилинга являются биологическая совместимость, минимальная травматизация донорской зоны и доступность метода [28]. Активные компоненты жировой ткани способствуют активации биологических механизмов, регенерации и неоваскуляризации реципиентной зоны.

В середине 80-х годов XX века хирург Sydney R. Coleman внес значительный вклад в развитие метода липофилинга, благодаря особому вниманию атравматичной технике забора жировой ткани, которая позволяла сохранять жизнеспособные адипоциты. Он предложил использовать тупоконечную канюлю диаметром около 1,5 мм и 10-мл шприц, очищать пересеживаемый материал путем центрифугирования, а жировые клетки

размещать в одном туннеле для обеспечения максимального контакта с окружающими тканями (жировые капли укладываются в виде бусин, чтобы каждая жировая клетка имела возможность получить достаточное кровоснабжение) [60, 61].

В начале XXI века R. Coleman в своей работе "Structural Fat Grafting" (2004), описал концепцию метода липофилинга без центрифугирования, делая акцент на минимальном механическом воздействии на донорскую жировую ткань при очищении и аккуратном ее введении в реципиентную зону [7, 60, 61].

После первых успешных попыток липофилинга пластические хирурги обратили внимание на улучшение кроме всего прочего качественных характеристик кожи.

Исследования внеклеточной матрицы жировой ткани показали, что в состав жировой ткани также входят преадипоциты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, фибробласты и стволовые клетки (адипоцитарные стволовые клетки - ADSCs). ADSCs, которые находятся в стромальной фракции жировой ткани обладают способностью дифференцироваться в различные типы тканей (кости, мышцы, хрящи, нервы, кровеносные сосуды и другие) [7].

С появлением возможности использования стволовых клеток жировой ткани, область применения липофилинга значительно расширилась. Огромный вклад в развитие теории и практики липофилинга внес G. Rigotti. В своих публикациях и презентациях на конференциях он представил впечатляющие результаты не только в восстановлении мягких тканей с использованием липофилинга, но также в лечении радиационных повреждений и язв с помощью инъекций жира. При этом Rigotti отмечал важную терапевтическую роль в процессах лечения тканей именно за счет стволовых клеток, присутствующих в жировой ткани. Выступая на встрече «Осенний клуб-2000» в Италии, он предсказал, что липофилинг и клеточные технологии станут ключевыми технологиями пластической хирургии в начале XXI века [57].

На базе ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» накоплен значительный опыт лечения пациентов с рубцовыми деформациями различной этиологии, включая

пациентов с очаговой склеродермией [34, 42, 43]. Защищены диссертация на тему «Объемно-контурная пластика лица методом введения аутожира» Висайтова З.Ю., 2009 г. [14], а также «Хирургическая реабилитация пациентов с рубцовыми деформациями и дефектами мягких тканей челюстно-лицевой области при помощи комбинированных методов липофилинга» Струкова О.Е. 2019 г. [40].

Врачи разных специальностей с большим интересом внедряют метод аутотрансплантации жировой ткани.

Несмотря на множество исследований, посвященных методам реабилитации пациентов с разными формами склеродермии и липофилингу, мы расширили свой опыт применения липофилинга и у пациентов с разными формами склеродермии ввиду того, что на данный момент отсутствует четкий научно-обоснованный алгоритм хирургического лечения пациентов данной группы, позволяющего создать условия для полноценной реабилитации пациентов с разными формами склеродермии.

### **1.7. Резюме обзора литературы**

Таким образом, склеродермия – аутоиммунное заболевание с изученной клинической картиной, но до конца неизвестными этиологическими и патогенетическими механизмами. В патогенезе заболевания важную роль играют аутоиммунные нарушения, микроциркуляторные расстройства и изменения в соединительной ткани, такие как избыточный синтез коллагена и фиброз. Предполагается участие генетических факторов и воздействия различных триггеров, таких как инфекции, химические вещества, стресс, травмы и другие.

Традиционные хирургические методы лечения рубцовых деформаций челюстно-лицевой области, вследствие склеродермии недостаточно эффективны, что требует поиска новых, более эффективных подходов. Применение липофилинга способствует улучшению косметических результатов, нормализации объема тканей и коррекции симметрии. На основании результатов проведенных исследований и клинических наблюдений можно сделать вывод о

высокой эффективности, малотравматичности и безопасности применения липофилинга у пациентов с очаговой и системной склеродермией. Этот метод позволяет значительно сократить время реабилитации и повысить качество жизни таких пациентов. В последние годы активно исследуется использование мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) в лечение аутоиммунных заболеваний, включая склеродермию, благодаря их антифибротическим, ангиогенным, иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам. Несмотря на различные возможности медикаментозной терапии, не существует алгоритма хирургической реабилитации пациентов со склеродермией. Отсутствует четкий научно-обоснованный алгоритм предоперационного обследования пациентов, который бы определял наиболее подходящую комбинацию липофилинга в каждом конкретном случае и обеспечивал эффективность хирургического устранения рубцовых деформаций и дефектов мягких тканей лица. Систематизированный подход к комплексной реабилитации пациентов со склеродермией является актуальной задачей реконструктивной хирургии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материал исследования

Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 30 пациентов с разными формами склеродермии с 2020 по 2023 годы в клинике ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России.

Возраст пациентов составил от 18 до 70 лет (Таблица 5).

Таблица 5- Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Возраст		Всего
	18-40	40-70	
Мужчины	5 (25%)	2 (20%)	7 (23%)
Женщины	15 (75%)	8 (80%)	23 (76%)

Из представленной таблицы следует, что основную часть пациентов составили лица молодого возраста 75% (n=20), также можно отметить преобладание пациентов женского пола.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от формы заболевания: 1 группа - пациенты с рубцовыми деформациями вследствие очаговой склеродермии, 2 группа - пациенты с рубцовыми деформациями вследствие системной склеродермии (Таблица 6). Операции проводились пациентам со всеми формами очаговой склеродермией и с лимитированной формой системной склеродермии.

Таблица 6 – Распределение пациентов по группам в зависимости от формы заболевания

Группа	Мужчины	Женщины	Всего
1 группа (очаговая склеродермия)	5 (25%)	15 (75%)	20 (66%)
2 группа (системная склеродермия)	2 (20%)	8 (80%)	10 (33%)
Всего	7 (23%)	23 (76%)	30 (100%)

## 2.2. Методы обследования

### 2.2.1. Клиническое обследование пациентов

Все пациенты с рубцовыми деформациями мягких тканей челюстно-лицевой области поступали в плановом порядке в ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» МЗ РФ.

На каждого больного была заведена и заполнена индивидуальная медицинская карта с указанием общепринятых данных и местного статуса состояния мягких тканей лица на момент осмотра. Пациенты проходили общеклинические обследования, которые включали: рентгеноскопию органов грудной клетки, ЭКГ, общий и биохимический анализ крови, развернутую коагулограмму, определение группы крови, резус-фактора, исследование крови на гепатит В, С, ВИЧ, RW, общий анализ мочи. Все пациенты, вошедшие в исследование, были соматически компенсированы и осмотрены врачом – терапевтом, врачом - стоматологом, а также врачом-ревматологом. В отделении пациенты консультированы анестезиологом с целью определения степени анестезиологического риска и отсутствия противопоказаний к проведению хирургического лечения под комбинированным эндотрахеальным наркозом.

Критериями включения являлись очаговая склеродермия, лимитированная форма системной склеродермии, возраст от 18 лет, пациенты I и II класса по классификации анестезиологического риска, наличие у пациентов заключения ревматолога об отсутствии активно текущего процесса и согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: диффузная форма системной склеродермии, активная фаза течения заболевания, возраст до 18 лет и пациенты III и IV класса по классификации анестезиологического риска.

При планировании хирургического лечения всем пациентам проводили осмотр для определения степени выраженности деформации мягких тканей, внешнего вида и состояния кожи. Всем пациентам 2 группы проводился анализ

динамики общего индекса активности ССД (модифицированный индекс Валентини) и динамическую оценку иммунологического статуса на специфические к ССД антитела по периодам: до, на этапах и через год после лечения.

Для определения структуры и динамики изменений размеров всех слоев кожи и подлежащих тканей осуществлялась УЗ - сканирование кожи. Для изучения биомеханических показателей и эластичности кожи проводилась эластометрия, также с целью оценки динамики изменения объема мягких тканей до и после операции проводили 3D-фотометрию.

Оценка общего состояния здоровья пациентов на момент исследования была удовлетворительная, клинические и лабораторные показатели - в пределах нормы.

### **2.2.2. Ультразвуковое сканирование кожи (Дерматосканирование)**

Для измерения толщины кожи и подлежащих тканей, а также оценки их качественных характеристик, всем пациентам было проведено УЗ-сканирование кожи на высокочастотном устройстве DUBSkinSkaer, производства Германии. В данной процедуре для получения изображения с разрешающей способностью 48 мкм и глубиной поверхностных мягких тканей до 16 мм использовался датчик с центральной частотой 33 МГц (ширина диапазона от 30 до 40 МГц).

Исследование кожи проводилось в клинике «Антамед» (Лицензия №ЛО -77-01-012392). При анализе изображения слева направо, первый входящий эхо-сигнал соответствует эпидермису, затем наблюдается гетероэхогенная дерма, а за ней - гипоэхогенная гиподерма.

Нижерасположенные ткани, содержащие различные соединительнотканые элементы, обладают разной эхогенностью. Программа позволяет визуализировать эти ткани в разных масштабах и выполнять различные измерения (линейные, измерения площади и ультразвуковой плотности). На экране можно

одновременно отображать несколько сканограмм, что облегчает сравнение изображений, полученных в разные моменты времени (Рисунок 11, 12).

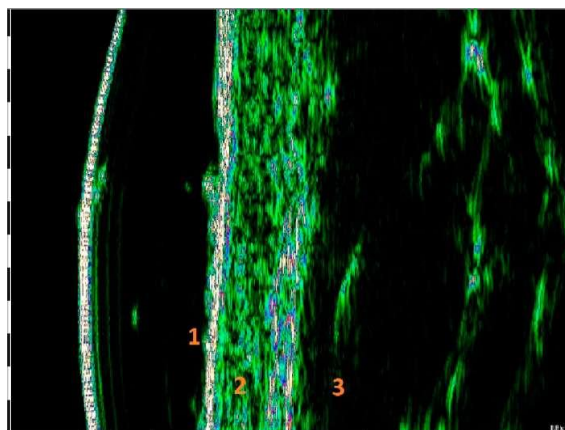


Рисунок 11– Прибор DUBSkinScanner, производство Германия

Рисунок 12 - Сканограмма кожи с основными слоями: 1 - эпидермис, 2 - дерма, 3 - гиподерма

Пациентам с очаговой склеродермией исследование проводилось в областях с наиболее выраженными патологическими изменениями. Контрольными точками являлись симметричные, визуально не измененные участки кожи с противоположной стороны.

Ввиду отсутствия здоровой стороны для сравнения, при системной склеродермии исследование данным пациентам проводилось в трех точках, условно отображающих зоны вокруг естественных отверстий – приротовая, щечная и скуловая области.

Оценка изменений проводилась в динамике, сравнивая их состояние до начала лечения, а также через 6 и 12 месяцев после лечения.

С использованием ультразвукового сканирования кожи оценивались изменения в толщине дермы и гиподермы, эхо-структура слоев кожи, расположение имплантов, наличие рубцовых изменений, вовлеченность мягких тканей в патологический процесс, а также эффективность липофилинга.



### 2.2.3. Эластометрия

В рамках сотрудничества с ФГБУ "Научно-исследовательским институтом ревматологии имени В.А. Насоновой" проводилось исследование биомеханических показателей кожи: эластичности и упругости. Для исследования использовался аппарат Cutometer MPA 580 ("Courage Khazaka", Германия). В основе измерения лежит принцип создания отрицательного давления на поверхности кожи, прибор подключен через USB-порт к компьютеру. Сопротивляемость кожи отрицательному давлению, а также ее способность возвращаться в исходное состояние выводятся на дисплей в виде кривых в конце каждого измерения (Рисунок 13). С помощью полученных кривых рассчитывали параметры эластичности кожи (Рисунок 14). Физический смысл и основа расчета указанных параметров представлены на стандартной кривой (Рисунок 14). Кривая эластичности кожи состоит из двух частей: фазы всасывания и фазы расслабления. Первую часть кривой рассматривают как упругий компонент, и он упомянут в литературе как  $U_e$ . Вторая часть кривой характеризует вязкоупругий компонент кожи, главным образом пластический. Параметры, отражающие эффект «утомления кожи» ( $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_9$ ) вычисляются после записи нескольких повторных циклов. Показатель  $R_6$  отражает вязкоупругие свойства кожи. Показатели  $F_0$  и  $F_1$  отражают в целом упругость кожи.

Исследование проводилось в 3-х зонах: приротовой, щечной и скуловой областях (Рисунок 13).



Рисунок 13 - Аппарат Cutometer MPA 580 ("Courage Khazaka", Германия)

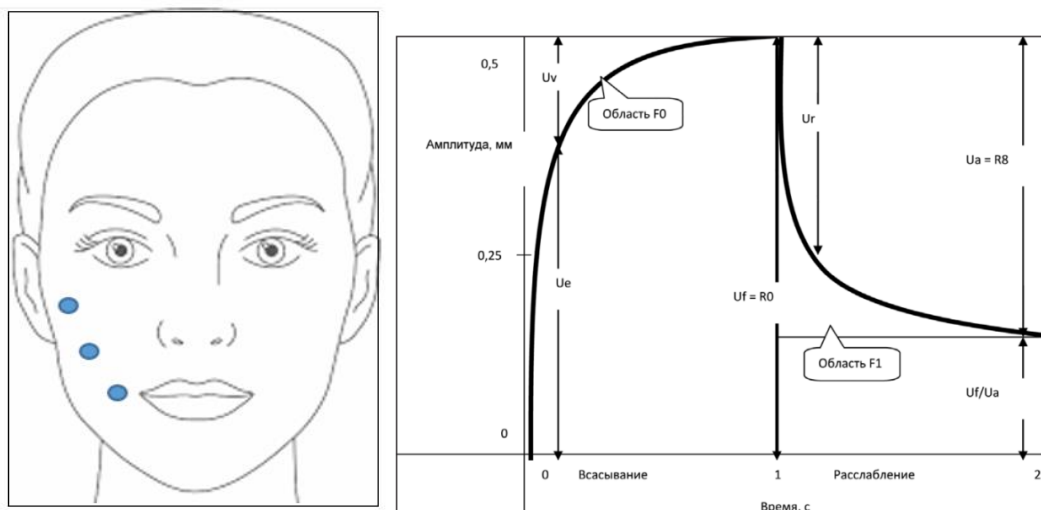


Рисунок 14 - Схематическое изображение положения точек исследования при эластометрии (слева). Стандартная эластометрическая кривая (справа)

Основными исследуемыми показателями эластометрии являются: показатель эластичности кожи ( $R0$ ,  $R1$ ,  $R8$ ), характеризующий способность кожи к растяжению и показатель упругости ( $R2$ ,  $R5$ ,  $R7$ ,  $F0$  и  $F1$ ), отражающий способность кожи возвращаться в исходное состояние после воздействия кратковременного вакуума.

Данное исследование использовалось для оценки эффективности лечения на всех этапах липофилинга. Для оценки результатов лечения проводилось сравнение показателей эластичности и упругости с исходными данными до и после лечения.

#### 2.2.4. 3D-фотометрия

Для оценки изменений объема мягких тканей на фотографиях до и после операции использовалась программа VECTRA- N1 в режиме Analysis 3D (Canfield Imaging Systems, США). VECTRA-N1 представляет собой специализированную программу, разработанную для работы с трехмерными изображениями лица. С помощью 3D-камеры проводилась серия фотографий лица в трех проекциях, используя точки ориентации на лице (Рисунки 15,16,17).

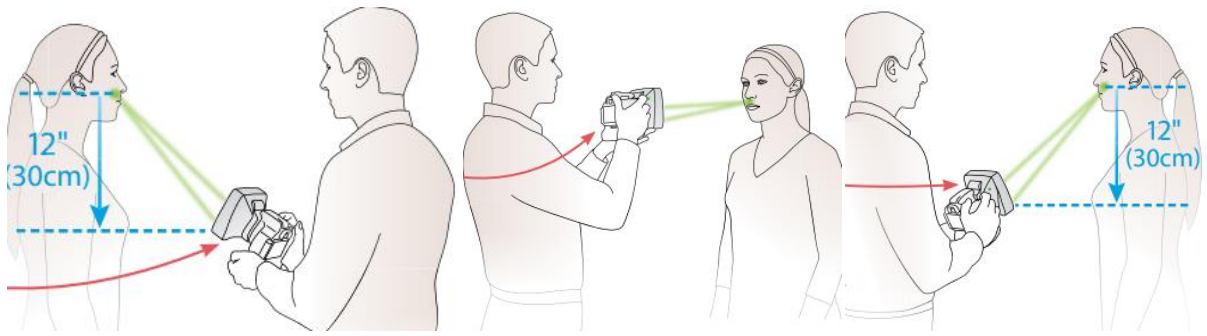


Рисунок 15 - Схематическое изображение расположения камеры при фотографировании

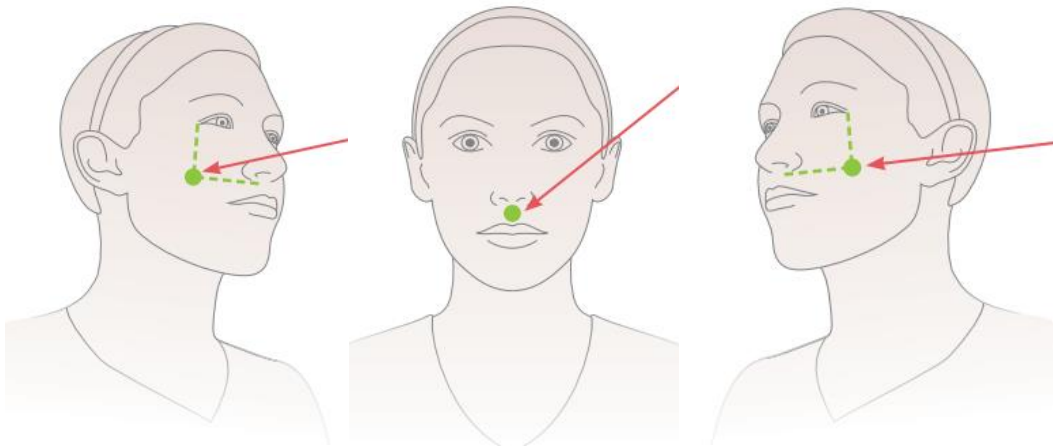


Рисунок 16 - Схематическое изображение положения точек ориентации при фотографировании



Рисунок 17 - Положение точек ориентации при фотографировании

Фотографирование лица проводилось по инструкции в указанном порядке: правая сторона, фас, левая сторона. Для сканирования лица справа и слева камера должна быть направлена вверх под углом 45 градусов к пациенту, чтобы оптимизировать визуализацию подбородка и шеи. Глаза пациента должны быть открыты, взгляд зафиксирован прямо. Далее, держа камеру на уровне груди пациента, около 30 см ниже середины лица и под углом 45 градусов снизу-вверх, наводятся зеленые точки в область середины правой щеки пациента (пересечение прямых от латерального угла глазной щели и верхней губы).

В прямой проекции камеру держат на уровне носа и наводят зеленую точку по срединной линии лица в область между верхней губой и носом пациента. Фотографирование левой стороны лица проводят аналогично правой.

После хирургического лечения пациенту проводилось повторное 3D-сканирование лица для оценки изменений объема мягких тканей лица по сравнению с исходными данными. Далее, на основании полученных фотографий, программа генерирует трехмерную модель лица и в режиме Analysis 3D проводилось измерение объема мягких тканей исследуемых областей до и после операции.

С помощью инструментов режима Analysis 3D для объективного измерения динамики изменений объема мягких тканей у пациентов с локализованной склеродермией, выделение исследуемой области проводилось по определенным точкам (Рисунок 18):

1. в преддушной области (*condylion* - наиболее передняя точка на середине мышечного отростка нижней челюсти)
2. в области угла нижней челюсти (*gonion* – в области перехода тела нижней челюсти и ветви)
3. в подбородочной области (*menton* - нижняя точка на контуре мягких тканей нижней части подбородка в проекции срединной плоскости)
4. в скуловой области (*zygion* - наиболее выступающая кнаружи точка скуловой дуги)

После определения границ, проводилось вычисление объема выделенной

области до и после каждого этапа хирургического лечения. Результаты измерений отображались численно в мм<sup>3</sup>.

Измерение объема мягких тканей с использованием режима Analysis 3D в программе Vectra H1 помогает получить более объективную информацию об изменениях в объеме мягких тканей в результате операции оценить эффективность лечения и необходимость дальнейших коррекций для достижения желаемого эстетического эффекта.

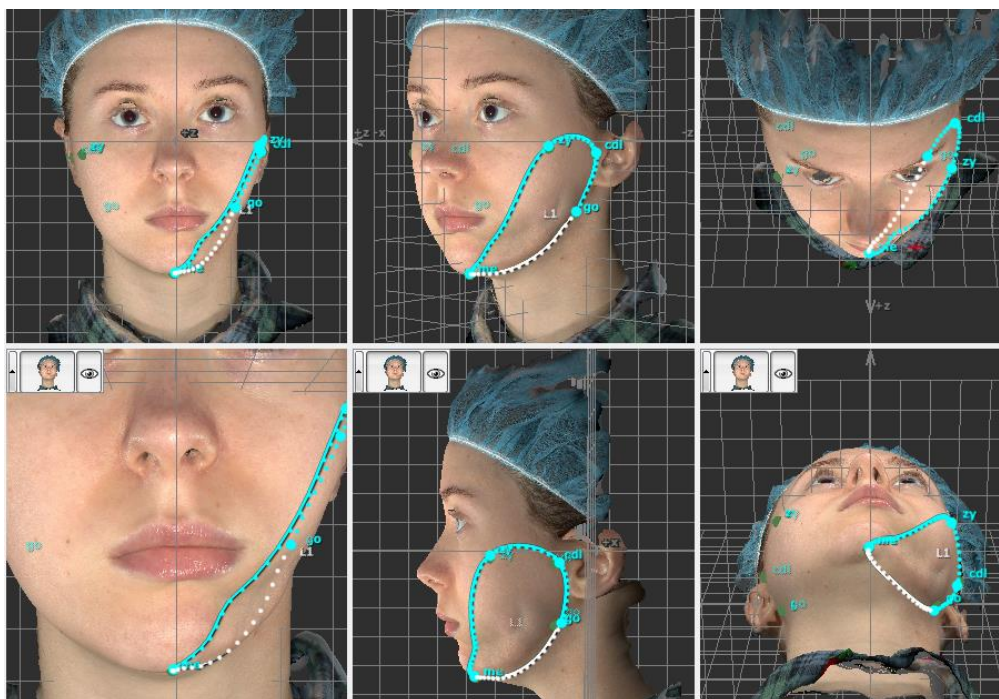


Рисунок 18 - Схема выделения исследуемой области

### 2.2.5. Методы хирургического лечения

На основе выраженности рубцового процесса и глубины поражения, определенной при использовании инструментальных методов диагностики, осмотра и клинико-лабораторных анализов, принимается решение о стратегии хирургического вмешательства и количестве этапов.

В период с 2020 по 2023 гг. было пролечено 30 пациентов и выполнено 134 операций. В зависимости от формы заболевания пациенты были разделены на две группы: 1 группа - пациенты с рубцовыми деформациями вследствие очаговой

склеродермии (20 пациентов - 100 операций); 2 группа - пациенты с системной склеродермией (10 пациентов - 34 операций).

Каждому пациенту была предоставлена информация о технологии липофилинга и методах пред- и послеоперационного обследования. Письменное добровольное согласие на участие в клинических исследованиях было получено от всех пациентов.

Пациентам с очаговой склеродермией без выраженной деформации костного скелета проводился классический липофилинг каждые 3-4 месяца в течение 6-12 месяцев.

Пациентам с рубцовыми деформациями, вследствие системной склеродермии в первые два этапа проводится классический липофилинг каждые 4-6 месяцев, далее применялись комбинированные методы липофилинга с интервалом в 6 месяцев по необходимости.

При наличии дефицита объема не только мягких тканей, но и деформаций лицевого скелета, требуется комбинация методов объемно-контурной пластики, а именно липофилинга и силиконового имплантата, что чаще, в случае склеродермии, характерно для гемиатрофии лица. Данным пациентам вначале осуществляли несколько этапов классического липофилинга с целью мобилизации рубцовой ткани и максимального восполнения дефицита объема мягкотканного компонента и в последующем через год после достижения стабильного результата при необходимости рассматривали использование индивидуально смоделированного силиконового имплантата.

#### **2.2.5.1. Описание техники липофилинга**

Для устранения рубцовых деформаций мягких тканей челюстно - лицевой области использовали аутотрансплантацию жировой ткани по технологии, утвержденной ФС №2011/252 от 22.08.2011 г. Для липофилинга использовали канюли системы Coleman™ для забора жировой ткани типа Mercedes диаметром 2 мм (производитель Vygon Medical Inc., США), для комбинированных методов



липофилинга применялась канюля Tonnard по типу «терки», с микроотверстиями, с диаметром 1,2 мм.

Хирургическое лечение осуществлялось под комбинированным эндотрахеальным наркозом или внутривенной седацией и местной инфильтрационной анестезией с использованием 0,9 % раствора NaCl с добавлением 0,25% раствора Лидокаина и адреналина гидрохлорида в соотношении 1:200000 в донорской и реципиентной зонах. В качестве донорских участков были внутренняя поверхность колен, бедер и нижний отдел передней брюшной стенки (Рисунок 19). После инфильтрации выдерживали время 15 минут для обеспечения сосудосуживающего эффекта адреналина. Этап липоаспирации проводили в глубоком слое подкожной жировой клетчатки с помощью тупоконечной канюли диаметром 2 мм (производитель Vugon Medical Inc., США) и 10 мл шприца. Полученную жировую ткань очищали от примесей крови, неклеточного жира и водорастворимых литических ферментов путем анаэробного отмывания физиологическим раствором с отстаиванием в шприцах.



Рисунок 19 - Этап забора жировой ткани

Перед введением подготовленного жирового аутотрансплантата проводили местное обезболивание реципиентной зоны раствором Ультракаина 4% с добавлением раствора NaCl 0,9%.

После предварительной разметки подготовленный липоаспират через небольшие проколы диаметром 1,2 мм тоннельной методикой равномерно

распределяли в области дефекта и деформации мягких тканей в разных слоях челюстно-лицевой области (Рисунок 20).



Рисунок 20 - Этап введения жировой ткани

#### **2.2.5.2. Описание комбинированного метода липофилинга**

В условиях операционной под комбинированным эндотрахеальным наркозом или внутривенной седации и местной анестезии в донорской зоне в области внутренней поверхности колен, бедер или нижней трети живота проводилась гидропрепаровка тканей раствором NaCl 0,9% 200,0 мл с добавлением Лидокаина 2% 7,0 мл и Адреналина 1:400.

Далее, с помощью канюли Toppard с микроотверстиями диаметром 1,2-1,8 мм производится забор жировой ткани с внутренних поверхностей бедер или с живота. Шприцы для микролипоаспирации должны быть не более 10 мл, а отрицательное давление в них минимальным. Область проколов ушивают нитью Пролен 5/0. Накладывают асептическую повязку.

Полученный липоаспират после предварительной очистки раствором NaCl 0,9% подвергался этапу эмульгирования. Для получения фракции microfat с помощью двух шприцов по 10 мл и специального переходника с диаметром отверстия 0,7-1,2 мм аутолипотрансплантат механически перемещали из одного шприца в другой 50 раз, тем самым разрушая его структуру (Рисунок 21).



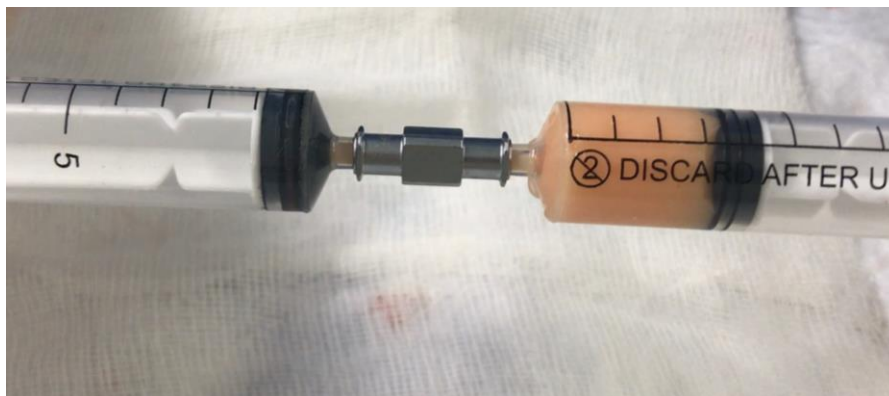


Рисунок 21 - Этап эмульгирования

Далее, в реципиентной зоне выполнялась местная инфильтрация тканей раствором Ультракаина 4% с добавлением раствора NaCl 0,9%. Через проколы кожи инъекционной иглой 18G проводили ригототомию с целью формирования изолирующей прослойки между кожей и ПЖК (подкожно-жировая клетчатка) путем рассечения рубцовых тяжей горизонтальными движениями по плоскости, тем самым создавая туннель для беспрепятственного равномерного введения и распределения жировой ткани в реципиентной зоне. С помощью стандартной канюли для введения проводится веерообразное распределение жировой ткани. Область проколов заклеивалась специальным стерильным пластырем.

### **2.2.5.3. Описание техники операции контурной пластики в области нижней челюсти с использованием силиконового имплантата**

Хирургическое лечение осуществлялось под комбинированным эндотрахеальным наркозом. После гидропрепаровки нижней губы и надкостницы в области подбородочного отдела и края тела нижней челюсти, производят разрез слизистой оболочки в области нижней губы со стороны преддверия полости рта, параллельно переходной складке, выше прикрепления уздечки на 0,2 см, или на 1,5 см выше переходной складки. Длина разреза - до 4 см (Рисунок 22, 23). Далее, проводят рассечение мягких тканей и надкостницы в области подбородочного отдела нижней челюсти. Распатором отслаивают надкостницу и мягкие ткани

подбородочного отдела и края тела нижней челюсти. При этом надкостница сохраняет свою целостность. Протяженность отслойки тканей должна несколько превышать размеры имплантата для лучшей мобилизации тканей. В подподбородочной области накладывают контрапертуру для выведения дренажа. Имплантат вводят в подготовленное ложе, после чего проверяют точность его положения по совпадению вертикали уздечки верхней губы с меткой на имплантате. Фиксируют имплантат несколькими швами к верхнему, неотслоенному участку надкостницы. Рану ушивают послойно, на слизистую оболочку накладывают непрерывный обвивной шов.

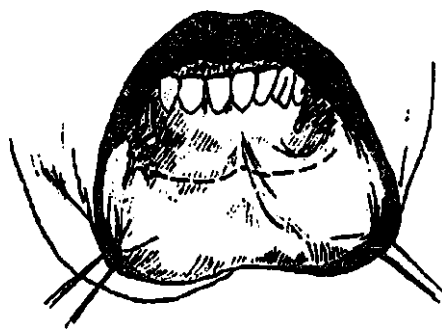


Рисунок 22 - Схема внутриротового доступа

При данном доступе введения имплантата особое значение имеет соблюдение правил асептики. В течение всей операции необходимо следить за тем, чтобы зубной ряд был покрыт салфеткой, увлажненной раствором антисептика, а имплантат во время введения не соприкасался со слизистой оболочкой полости рта. Особое внимание должно быть уделено герметичности послойно ушиваемой раны во избежание попадания слюны, содержащей микрофлору ротовой полости, в область ложа имплантата.

В послеоперационном периоде важным моментом положительного результата лечения является повязка, выполняющая асептическую и моделирующую функции.



Рисунок 23 - Схема расположения имплантата при деформации нижней челюсти

### 2.2.6. Критерии оценки эффективности лечения

Результаты оперативного лечения у пациентов с рубцовыми деформациями двух групп оценивали, учитывая следующие критерии: толщина рубцово-пораженной кожи, эластичность рубцово-измененных тканей, симметрия мягких тканей. Исходя из всех показателей для пациентов с рубцовыми деформациями и дефектами мягких тканей лица нами были разработаны 2 категории оценки результатов операции.

Для удовлетворительного результата лечения у пациентов обеих групп характерно: увеличение толщины дермы и подкожно-жировой клетчатки от 30% по сравнению с предыдущими показателями, увеличение показателей эластичности рубцово-измененных тканей от 20%. У пациентов 1 группы: изменение объема исследуемой области при 3D-фотометрии от 30% после липофилинга по сравнению с исходными данными.

Для неудовлетворительного результата характерно: увеличение толщины дермы и подкожно-жировой клетчатки до 30% по сравнению с предыдущими показателями, увеличение показателей эластичности в зоне рубцово-измененных тканей до 20%, либо отсутствие улучшения эластичности. Для пациентов 1 группы - изменение объема исследуемой области при 3D-фотометрии до 30% после лечения, либо сохранение дооперационной асимметрии без изменений.

### 2.2.7. Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2019 («Microsoft», США), SPSS Statistica v. 26 ("IBM", США) и JMPPro 17 ("SAS", США).

Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Шапиро-Уилка. Показатели с нормальным распределением или близком к нему описывались средним значением и стандартным отклонением в формате " $M \pm SD$ ", а показатели с распределением, отличным от нормального – в виде медианы и межквартильного размаха " $Me [Q25\%; Q75\%]$ ". Качественные признаки представлены в виде долей и частот выявления признака (%).

Сопоставления двух групп по числовым показателям осуществлялись с помощью непараметрического критерия U-Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по числовым показателям осуществлялись с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Для оценки статистической значимости изменений показателей в динамике связанных группах для двух последовательных количественных измерений применялся критерий Уилкоксона, для трех и более – критерий Фридмана. Статистическая достоверность различий групп по бинарным и номинальным шкалам осуществлялась с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона в случае независимых групп, и при помощи критерия Мак-Неймера в случае зависимых групп. Уровень значимости при проверке статистических гипотез был зафиксирован на уровне  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Результаты клинических наблюдений

В приведенное исследование было включено 30 пациентов, из которых 10 пациентов имели системную склеродермию, 20 – очаговую склеродермию. Сравнимые группы пациентов были проанализированы по половым признакам и длительности заболевания (Рисунок 24, 25).

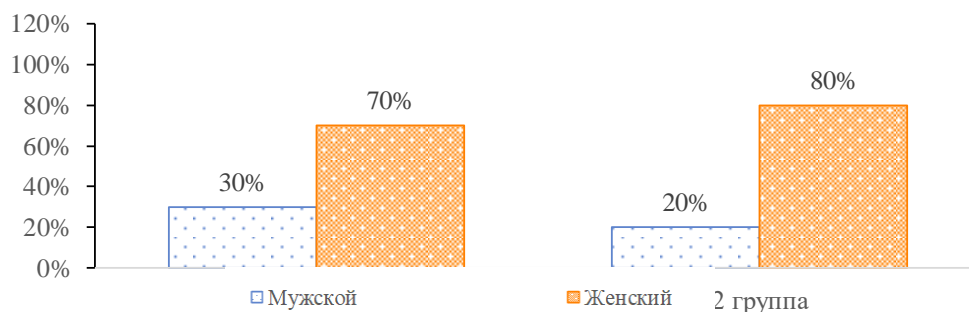


Рисунок 24 - Распределение пациентов 1 и 2 группы по полу

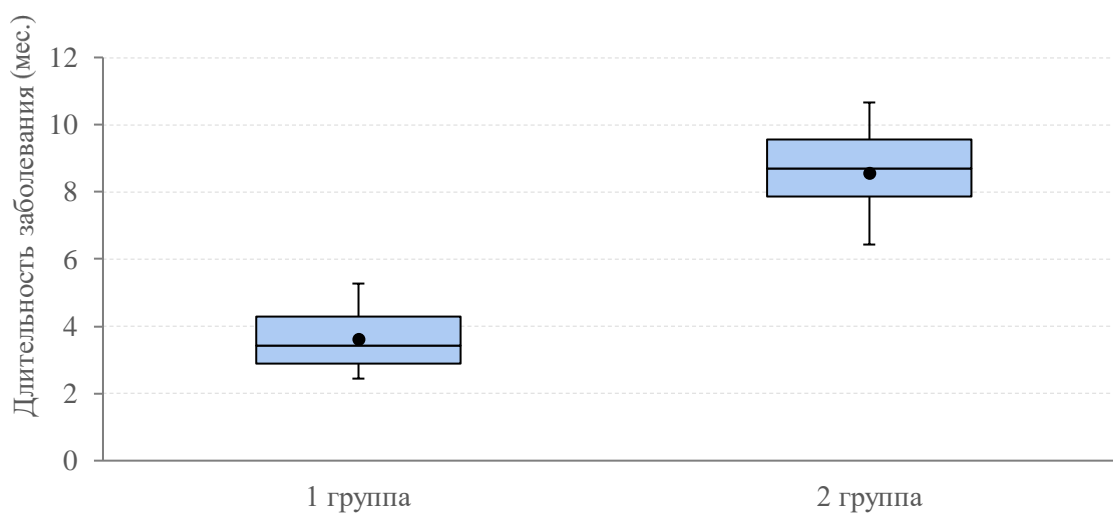


Рисунок 25 - Распределение пациентов 1 и 2 группы по длительности заболевания

В первой группе 8 (40%) пациентов были с бляшечной формой очаговой склеродермии, 6 (30%) - с линейной формой и 6(30%) пациентов с гемиатрофией Парри-Ромберга (Рисунок 26). У 18 (90%) пациентов с рубцовыми деформациями вследствие очаговой склеродермии основными причинами обращения служили неудовлетворенность внешнем видом, асимметрия мягких тканей и контуров лица. У 6 (30%) пациентов имелись жалобы на чувство натяжения, затрудненное смыкание губ и/или век, ограничение движения мимической мускулатуры в зоне очага поражения (Таблица 7).

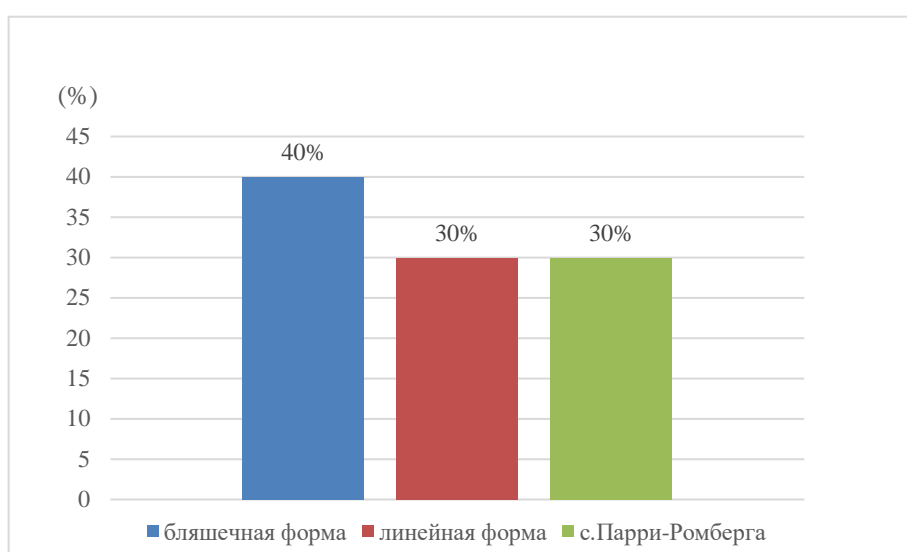


Рисунок 26 - Распределение пациентов 1 группы по клинической форме

Вторую группу составляли пациенты с лимитированной формой системной склеродермии. Несмотря на отсутствие выраженной асимметрии лица, у всех пациентов имелись жалобы на сухость кожных покровов и ощущение натяжения, затрудняющие смыкание губ (80%) и век (20%), жалобы на нарушение артикуляции имелись у 5 (50%) пациентов, ввиду ограничения экспрессии движений мимической мускулатуры (70%).

При внешнем осмотре у пациентов 1 группы отмечалась асимметрия контуров мягких тканей лица, нарушение рельефа кожи с участками западения, в некоторых случаях деформация лицевого скелета лица. Локализация рубцового процесса в большей степени отмечалась в приротовой (60%), щечной (35%) и

скуловой (40%) областях (Рисунок 27), такая локализация наблюдалась преимущественно у пациентов с бляшечной формой склеродермии (Рисунок 29) и гемиатрофией Парри-Ромберга (Рисунок 30), очаг поражения в лобной области (30%) преимущественно наблюдался у пациентов с линейной формой склеродермии и гемиатрофией Парри-Ромберга (Рисунок 28, 29).

Таблица 7–Проявление жалобу пациентов 1 и 2 группы

Показатель, n (%)	1 группа (n=20) %	2 группа (n=10) %	Всего (%)	p
Затрудненное смыкание губ	2 (10,0)	8 (80,0)	10	0,0001
Тянущие рубцы, затрудняющие смыкание век	1(5,0)	2 (20,0)	3	0,3006
Ограниченное открывание рта	0 (0,0)	9 (90,0)	9	<0,0001
Ограниченность движения мимических мышц	2 (10,0)	7 (70,0)	9	0,0007
Сухость кожи	2 (10,0)	10 (100,0)	12	<0,0001
Чувство натяжения	3 (15,0)	10 (100,0)	13	<0,0001
Асимметрия лица	18 (90,0)	1 (10,0)	19	<0,0001
Дискомфорт при разговоре	0 (0,0)	5 (50,0)	5	0,0005

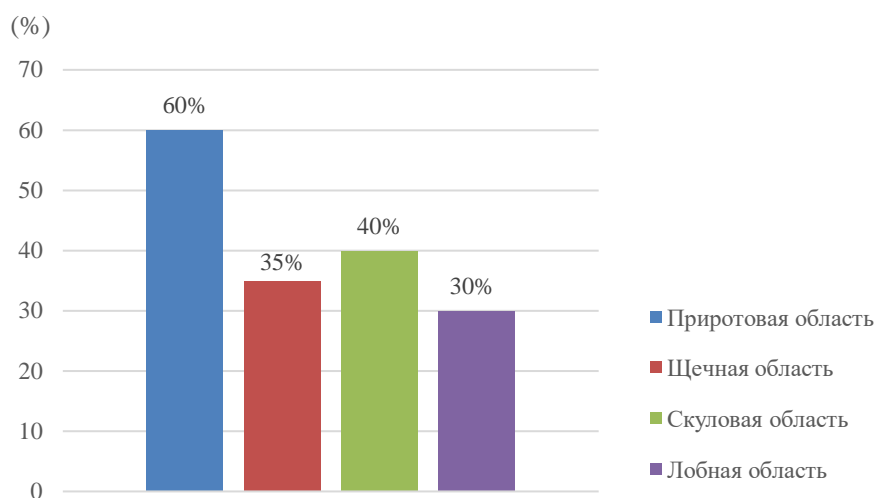


Рисунок 27 - Распределение пациентов 1 группы по локализации очага поражения

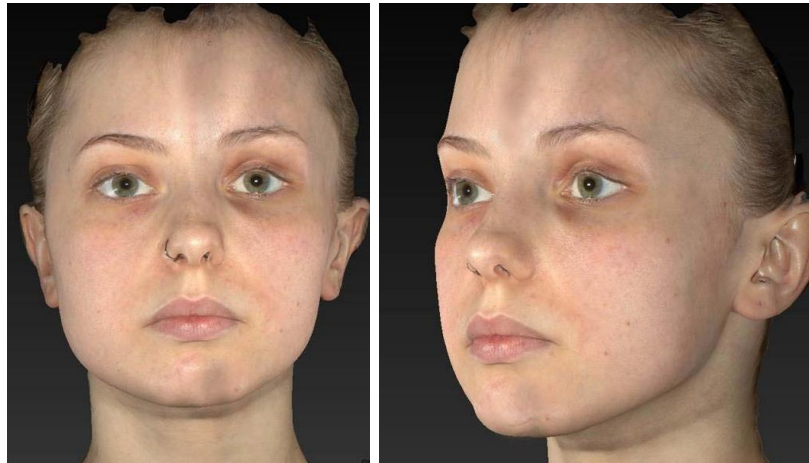


Рисунок 28 - Пациентка Р., 20 лет, с диагнозом: рубцовая деформация лобной области слева вследствие очаговой склеродермии (линейная форма)



Рисунок 29 - Пациентка В., 19 лет, с диагнозом: рубцовая деформация нижней зоны лица слева вследствие очаговой склеродермии (бляшечная форма)



Рисунок 30 - Пациентка С., 18 лет, с диагнозом: рубцовая деформация правой половины лица вследствие гемиатрофии Парри-Ромберга



При внешнем осмотре у всех пациентов 2 группы отмечалось: сухость, морщинистость, снижение эластичности и повышенная плотность кожных покровов, у 7(70%) пациентов отмечалось ограничение полноценной экскурсии мимической мускулатуры, за счет повышенной плотности рубцово-измененных тканей, у 8 (80%) пациентов имелось некоторое раскрытие физиологических щелей, за счет затруднения смыкания губ и век, также у 5(50%) пациентов отмечалось ограничение открывание рта до 2,5 см (Рисунок 31).



Рисунок 31 - Пациентка П., 45 лет, с диагнозом: рубцовая деформация приротовой области вследствие системной склеродермии

В клинические методы обследования пациентов с ССД входил также композитный индекс оценки активности данного заболевания (модифицированный индекс Валентини) и динамическая оценка иммунологического статуса (специфические антитела к ССД), который оценивали до операции, после каждого этапа и через год после лечения.

В таблице 8 представлены результаты анализа динамики индекса активности ССД у пациентов второй группы. Данные исследования не показали статистически значимых изменений на фоне проводимого лечения и через год после лечения ( $p=0,0659$ ) (Рисунок 32).

Таблица 8 - Анализ динамики индекса активности ССД у пациентов 2 группы (M±SD, Δ%)

Показатель	Me [LQ; UQ], До операции	Me [LQ; UQ] (%), 1 этап	Me [LQ; UQ] (%), 2 этап	Me [LQ; UQ] (%), 3 этап	Me [LQ; UQ] (%), Через 1 год	p
Индекс активности ССД	5,00 [4,50; 5,00]	4,50 [4,50; 5,00] (-10,00%)	4,00 [4,00; 4,00] (-20,00%)	3,50 [3,50; 4,00] (-30,00%)	4,00 [3,50; 4,00] (-20,00%)	0,0659

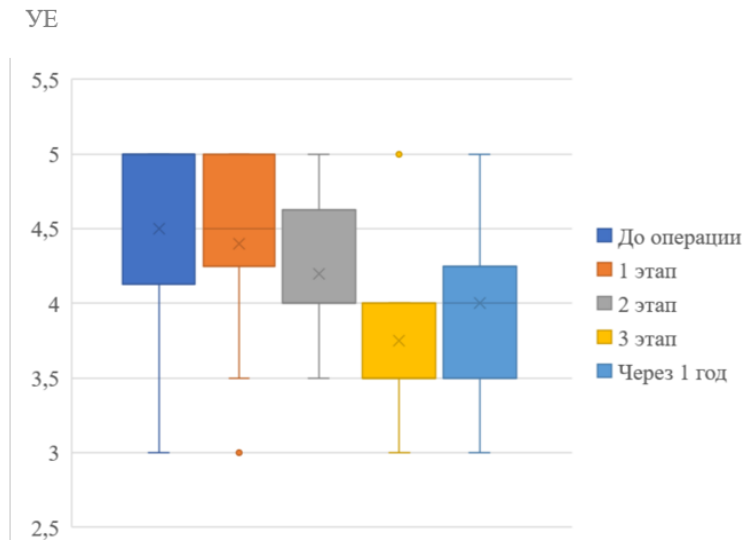


Рисунок 32 - Динамика показателя индекса активности ССД

Обращает внимание тот факт, что антинуклеарный фактор был выявлен практически у всех обследованных больных ССД до лечения. В результате анализа иммунологического статуса до, на этапах и в отдаленном периоде определенной закономерности статистически значимых иммунологических изменений и их связи с проведенными оперативными вмешательствами не выявлено, у некоторых больных были выявлены определенные изменения, что позволило судить об общей или неспецифической иммунологической активности ( $p=0,9230$ ) (Таблица 9).

Пациентам с рубцовыми деформациями вследствие очаговой склеродермии с выраженными деформациями контуров лица вследствие деформации костей лицевого скелета нижней зоны лица (синдром Парри-Ромберга), первым этапом проводили липофилинг в целях экспансии мягких тканей, вторым этапом - контурную пластику нижней челюсти с использованием индивидуально смоделированного силиконового имплантата, и в последующие этапы

восстанавливали контуры мягких тканей с применением классического липофилинга. Такой подход позволяет последовательно устранить выраженную деформацию костных и мягкотканых структур у данных пациентов. Однако, в ряде случаев таким пациентам проводили большее количество этапов липофилинга, по сравнению с другими клиническими формами, без использования силиконового имплантата и достигали удовлетворительных результатов.

Таблица 9–Спектр аутоантител у больных ССД (n=10)

	АнтиS cl-70	Анти- CENP -A	Анти- CENP -B	Анти- RNPIII (RP- 11)	Анти- RNAPI II (RP- 155)	Анти- PMScl -100	Анти- PMscl -75	Анти- Th/To	Анти- Фибри лларин	Анти- NOR- 90	Анти -Ku
До лечения	1	5	5	3	3	3	1	0	1	1	1
После 1 этапа	2	5	5	2	3	3	1	0	1	1	1
После 2 этапа	2	5	5	2	3	3	1	0	1	1	1
После 3 этапа	1	6	5	2	3	3	1	0	1	1	1
Через 1 год после лечения	1	6	5	2	3	3	1	0	1	1	1
p	0,8916	0,7198	1,0	0,5426	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Пациентам с очаговой склеродермией без выраженной деформации лицевого скелета проводился классический липофилинг каждые 3-4 месяца в течение 6-12 месяцев.

Пациентам с рубцовыми деформациями, вследствие системной склеродермии в первые два этапа проводился классический липофилинг каждые 4-6 месяцев, далее применялись комбинированные методы липофилинга с интервалом в 6 месяцев.

Тем самым, можно выделить взаимосвязь между степенью деформации костей и мягких тканей, характером рубцового поражения и объемом хирургического вмешательства.

### 3.2. Результаты УЗ-сканирования кожи

Для оценки толщины кожи и подлежащих структур в динамике всем 30 пациентам было выполнено УЗ - сканирование кожи до и после лечения.

По результатам первичного исследования у пациентов первой группы в зоне поражения отмечалась структурность и сохранность архитектоники всех слоев, толщина эпидермиса (Э) была сопоставима с контрольной зоной, однако отмечался дефицит объема дермы (Д) на 26% и в большей степени подкожно-жировой клетчатки на 53%, общая толщина мягких тканей была меньше в среднем на 35,3% по сравнению со здоровой стороной (Рисунок 33).

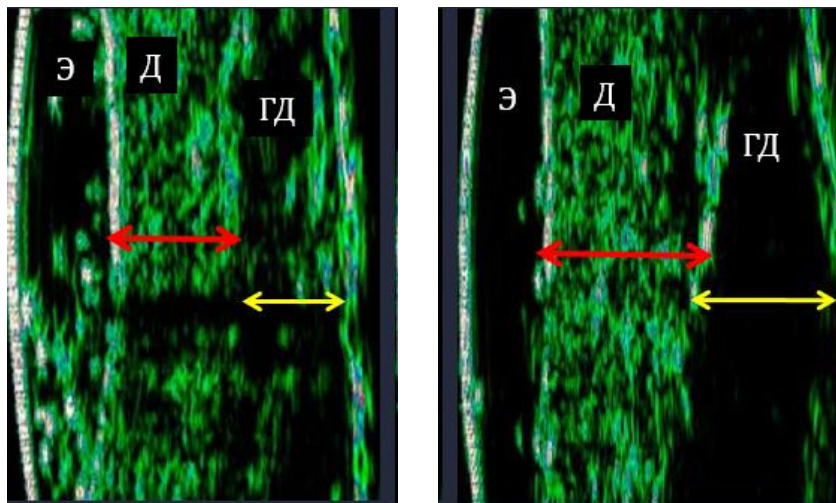


Рисунок 33 - УЗ-сканограмма кожи патологического участка (слева) и здоровой стороны (справа) пациента 1 группы

В таблице 10 представлены результаты УЗ-сканирования кожи у пациентов 1 группы, в которой отмечается динамика изменений толщины мягких тканей до и после лечения.

В разной локализации динамика изменений после лечения отличалась. Так, общая толщина мягких тканей в приротовой области увеличивается на 16,8%, в щечной области на 45,5% и в скуловой области - на 146,51%.

Таблица 10 - Данные УЗ-сканирования кожи у пациентов 1 группы

Область исследования	Показатель	М ± S, До	М ± S, После	Динамика	Уровень Р
Приротовая область	собственно дерма	1 059,87 ± 225,04	1 466,47 ± 209,25	38,36%	0,0001
	собственно гиподерма	1 433,21 ± 351,49	1 889,05 ± 351,54	31,81%	0,0036
	общая толщина мягких тканей	7 933,07 ± 398,05	9 261,79 ± 477,18	16,75%	<0,0001
Щечная область	собственно дерма	1 429,71 ± 226,75	1 690,09 ± 260,69	18,21%	0,0051
	собственно гиподерма	1 660,27 ± 462,66	3 326,87 ± 767,15	100,38%	0,0004
	общая толщина мягких тканей	5 064,80 ± 589,57	7 367,16 ± 1 173,29	45,46%	<0,0001
Скуловая область	собственно дерма	1 070,73 ± 421,63	1 548,96 ± 397,51	44,66%	0,0019
	собственно гиподерма	1 237,14 ± 193,23	3 079,34 ± 728,80	148,91%	<0,0001
	общая толщина мягких тканей	3 254,24 ± 435,40	8 022,06 ± 1 317,43	146,51%	<0,0001

По данным динамики исследования приротовой области у пациентов 1 группы толщина собственно дермы увеличивается на 38,4%, гиподермы - на 31,8% (Рисунок 34).

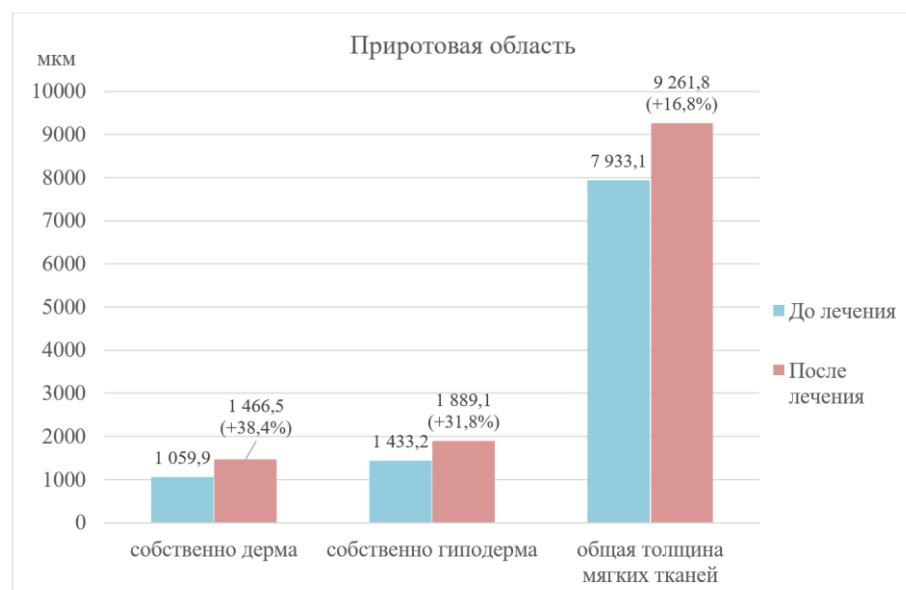


Рисунок 34 - Данные УЗ-сканирования кожи приротовой области у пациентов 1 группы (мкм)

При исследовании изменений в щечной области после лечения толщина собственно дермы увеличивается на 18,2%, гиподермы - на 100,4% (Рисунок 35).

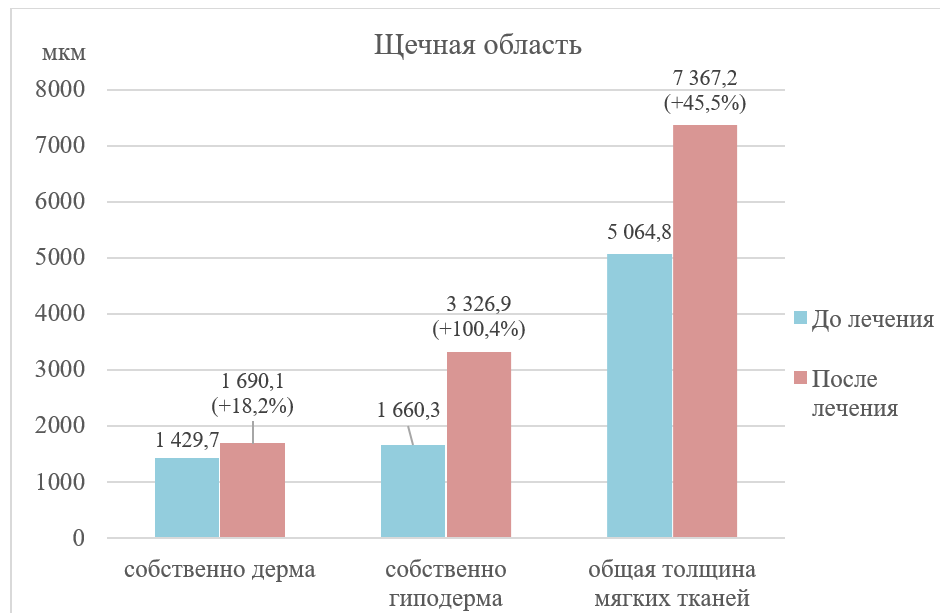


Рисунок 35 - Данные УЗ-сканирования кожи щечной области у пациентов 1 группы (мкм)

При исследовании динамики изменений в скуловой области толщина собственно дермы увеличивается на 44,7%, гиподермы на 148,9% (Рисунок 36).

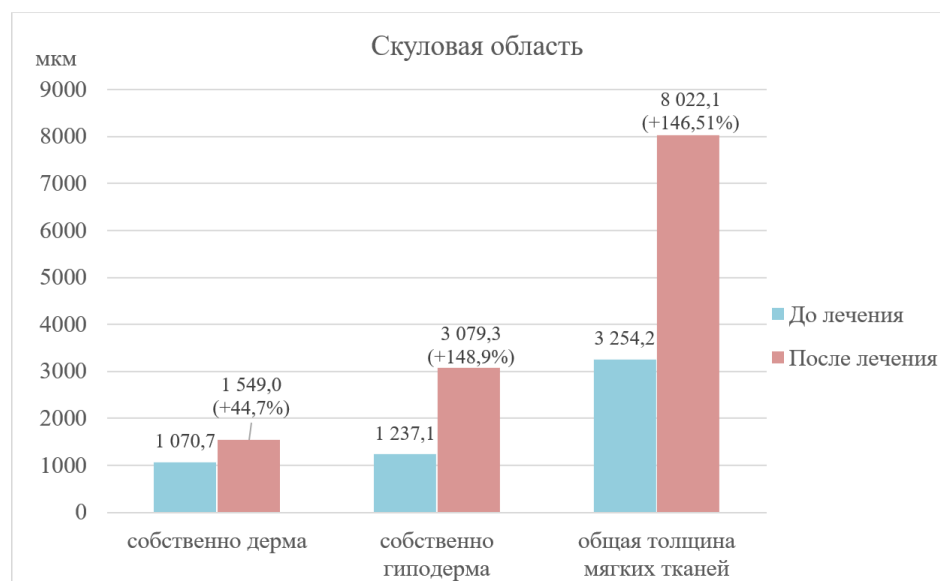


Рисунок 36 - Данные УЗ-сканирования кожи скуловой области у пациентов 1 группы (мкм)

В таблице 11 представлены результаты УЗ-сканирования кожи у пациентов 2 группы, в которой отмечается динамика изменений толщины мягких тканей до и после лечения.

Таблица 11 - Данные УЗ-сканирования кожи у пациентов 2 группы

Область исследования	Показатель	М ± S, До	М ± S, После	Динамика	Уровень Р
Приротовая область	собственно дерма	750,86 ± 618,06	1 249,42 ± 335,62	66,40%	0,0001
	собственно гиподерма	1 837,51 ± 341,04	2 443,49 ± 376,32	32,98%	0,0125
	общая толщина мягких тканей	4 884,34 ± 1 242,86	8 173,16 ± 398,34	67,33%	0,0051
Щечная область	собственно дерма	964,57 ± 117,47	1 644,83 ± 423,17	70,53%	<0,0001
	собственно гиподерма	1 146,09 ± 254,01	2 454,21 ± 119,22	114,14%	<0,0001
	общая толщина мягких тканей	5 833,56 ± 498,86	7 436,88 ± 761,68	27,48%	0,0051
Скуловая область	собственно дерма	1 144,12 ± 420,32	1 479,82 ± 341,16	29,34%	0,0070
	собственно гиподерма	1 718,11 ± 543,73	2 399,65 ± 354,76	39,66%	0,0218
	общая толщина мягких тканей	4 411,55 ± 753,91	8 315,89 ± 313,95	88,50%	0,0051

У пациентов 2 группы общая толщина мягких тканей в приротовой области увеличивается на 67,3%, в щечной области на 27,5% и в скуловой области на 88,5%.

По данным динамики исследования приротовой области у пациентов 2 группы толщина собственно дермы увеличивается на 66,4%, гиподермы на 33,0% (Рисунок 37).

При исследовании изменений в щечной области после лечения толщина собственно дермы увеличивается на 70,5%, гиподермы на 114,1% (Рисунок 38).

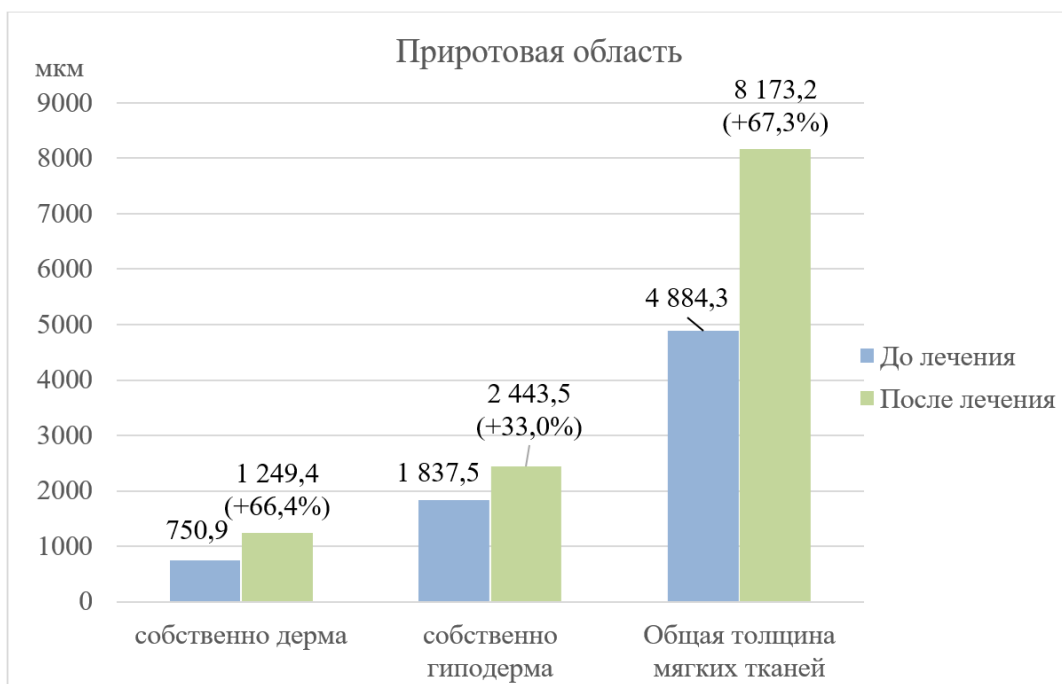


Рисунок 37 - Данные УЗ-сканирования кожи приротовой области у пациентов 2 группы (мкм)

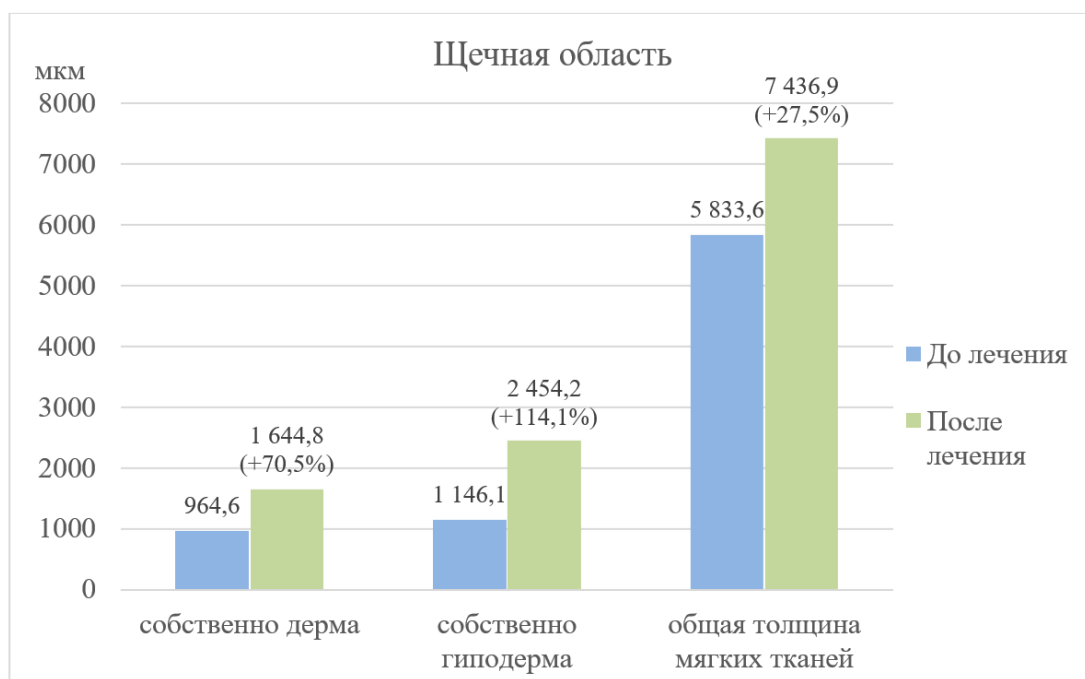


Рисунок 38 - Данные УЗ-сканирования кожи щечной области у пациентов 2 группы (мкм)



При исследовании динамики изменений в скуловой области толщина собственно дермы увеличивается на 29,3%, гиподермы на 39,7% (Рисунок 39).

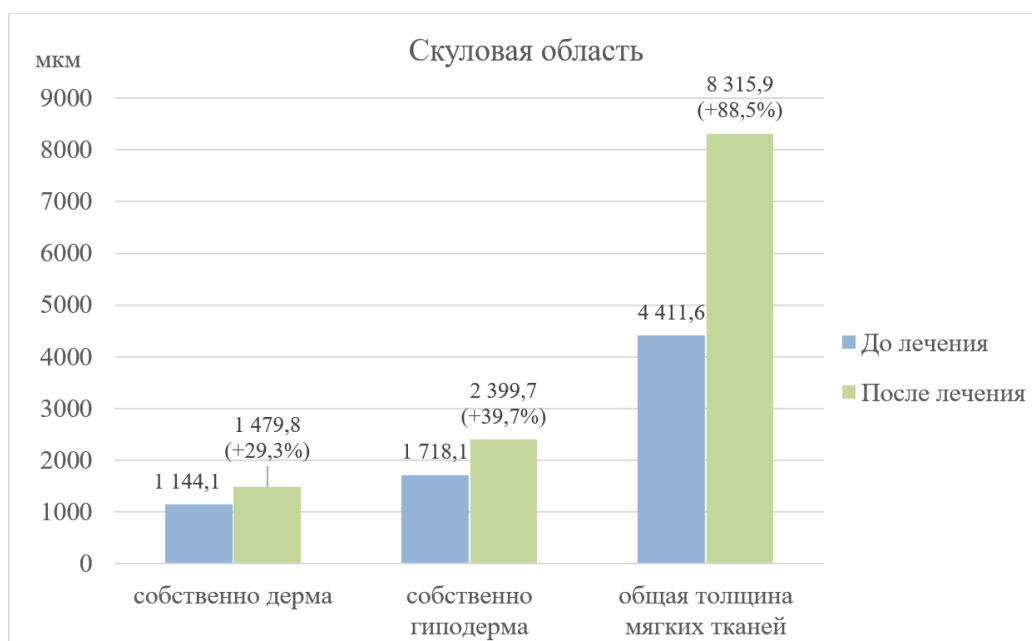


Рисунок 39 - Данные УЗ-сканирования кожи скуловой области у пациентов 2 группы (мкм)

По данным исследования у пациентов 1 группы увеличение объёма мягких тканей после лечения отмечается в большей степени за счет гиподермы (в среднем на 93,7%) и собственно дермы на 33,7%, во всех случаях результат являлся статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

По данным исследования у пациентов 2 группы атрофия подкожно-жировой клетчатки гиподермы отмечалась в меньшей степени, однако во всех слоях отмечалась высокая УЗ – плотность и стертость разграничения собственно дермы и гиподермы. После лечения у пациентов 2 группы в большей степени отмечалось увеличение толщины собственно дермы (в среднем на 55,4%), структура дермы приобретала направленность рубцовых тяжей, косвенно свидетельствующих о процессе ремоделирования коллагенового каркаса дермы. Толщина гиподермы так же значительно увеличивалась - в 1,5-2 раза по сравнению с исходными результатами (в среднем на 62,2%) ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 40).

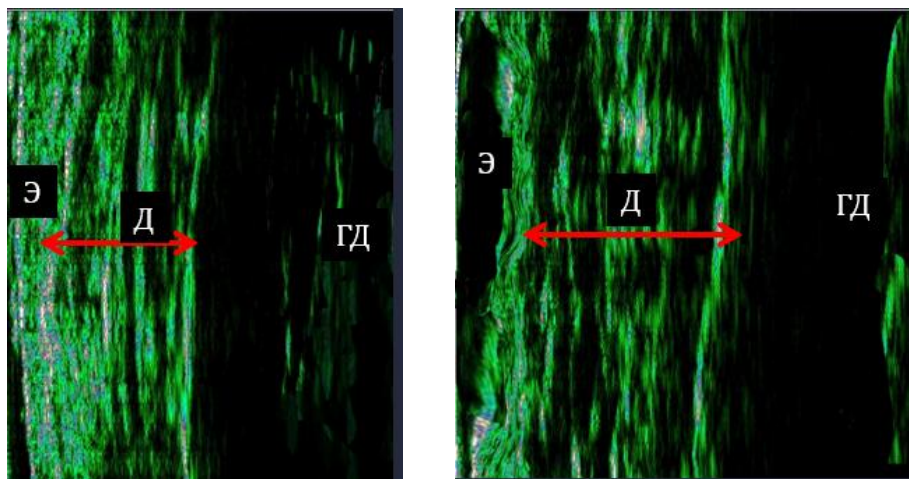


Рисунок 40 - УЗ-сканограмма кожи патологического участка до и после лечения пациента 2 группы

Таким образом, восполненный объем липоасpirата благоприятно влиял не только на увеличение толщины дермы и гиподермы, но и на направленность рубцовых тяжей.

### 3.3. Результаты эластометрии

Исследование проводилось пациентам 1 и в 2 группы в приротовой, щечной и скуловой областях. У пациентов 1 группы проводили сравнение со здоровой стороной и с первичными показателями, а у пациентов 2 группы только с исходными данными.

Данные показатели, полученные в ходе эластометрии у пациентов 1 группы при первичном исследовании в зоне патологического процесса, значительно отличались от контрольного исследования на симметричном неизменном участке (Рисунок 41). После лечения выявлено увеличение показателей эластичности: в приротовой области (R0, R1, R8) в среднем на 59,1%, в скуловой области (R1) на 22,8% и уменьшение эластичности (R0, R1) в щечной области на 1,4%.

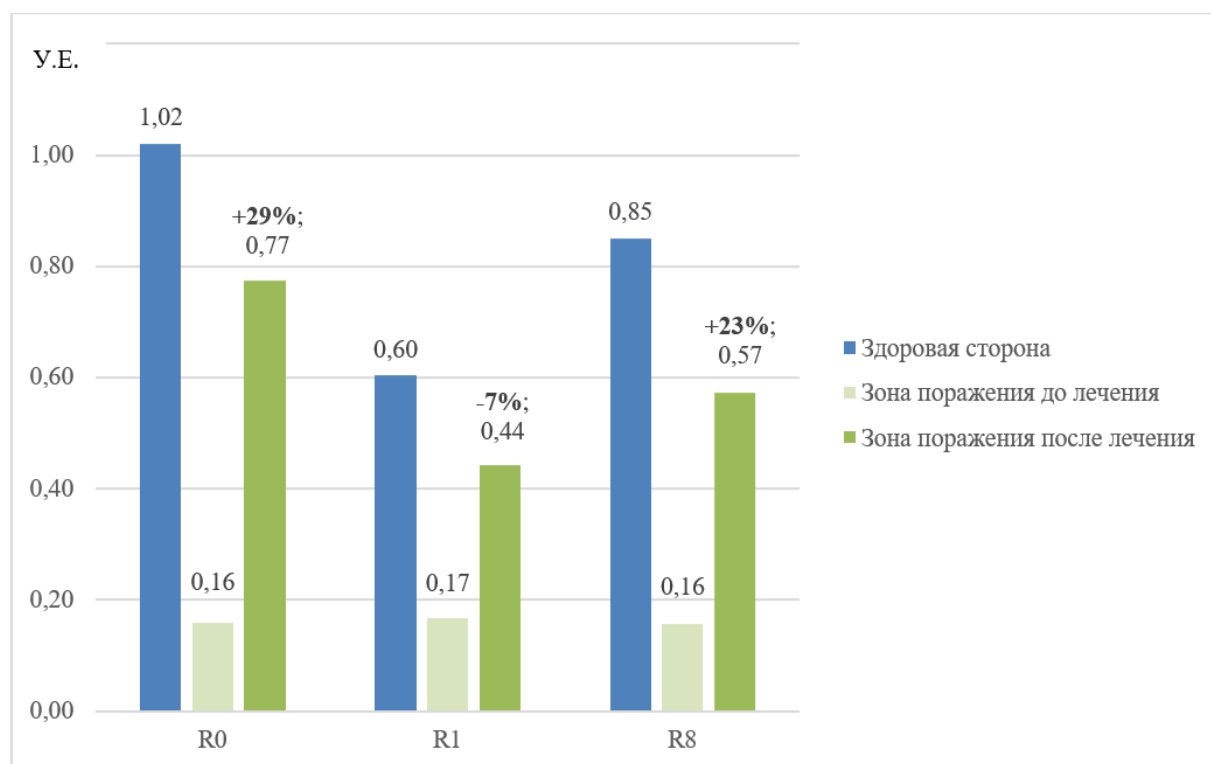


Рисунок 41 - Динамика изменений показателей эластичности (R0, R1, R8) зон поражения (приротовой, щечной, скуловой областей) до/после лечения и в сравнении со здоровой стороной у пациентов 1 группы

Также отмечается увеличение показателей упругости: в приротовой области (F1) на 46,6%, в щечной области (F0) на 28,3%, в скуловой области (R2,R5,R7,F0,F1) на 53,5% (Рисунок 42). При сравнении результатов со здоровой стороной после лечения отмечалось приближение полученных параметров в зоне коррекции к контрольным ( $p>0,05$ ).

У пациентов 2 группы после лечения отмечается увеличение показателей эластичности: в приротовой области (R0, R8) на 79, 5%, в скуловой области (R1) на 55,0%, в щечной (R0,R8) в среднем на 54,3%(Рисунок 43).

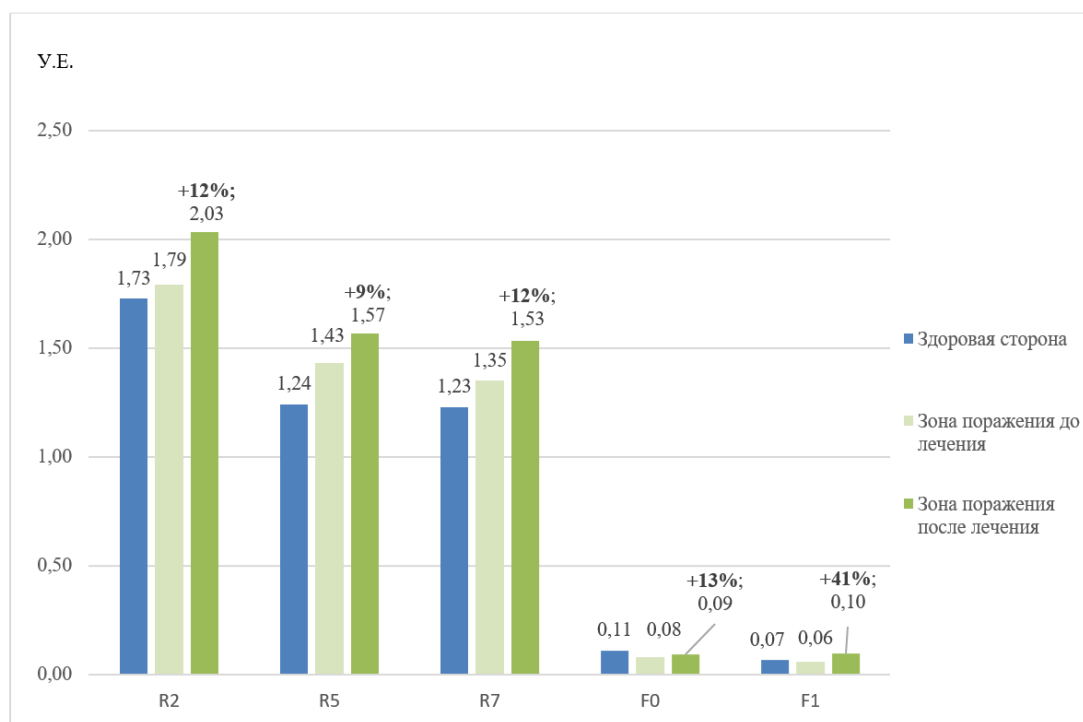


Рисунок 42 -Динамика изменений показателей эластичности (R0, R1, R8) зон поражения (приротовой, щечной, скуловой областей) до/после лечения и в сравнении со здоровой стороной у пациентов 1 группы

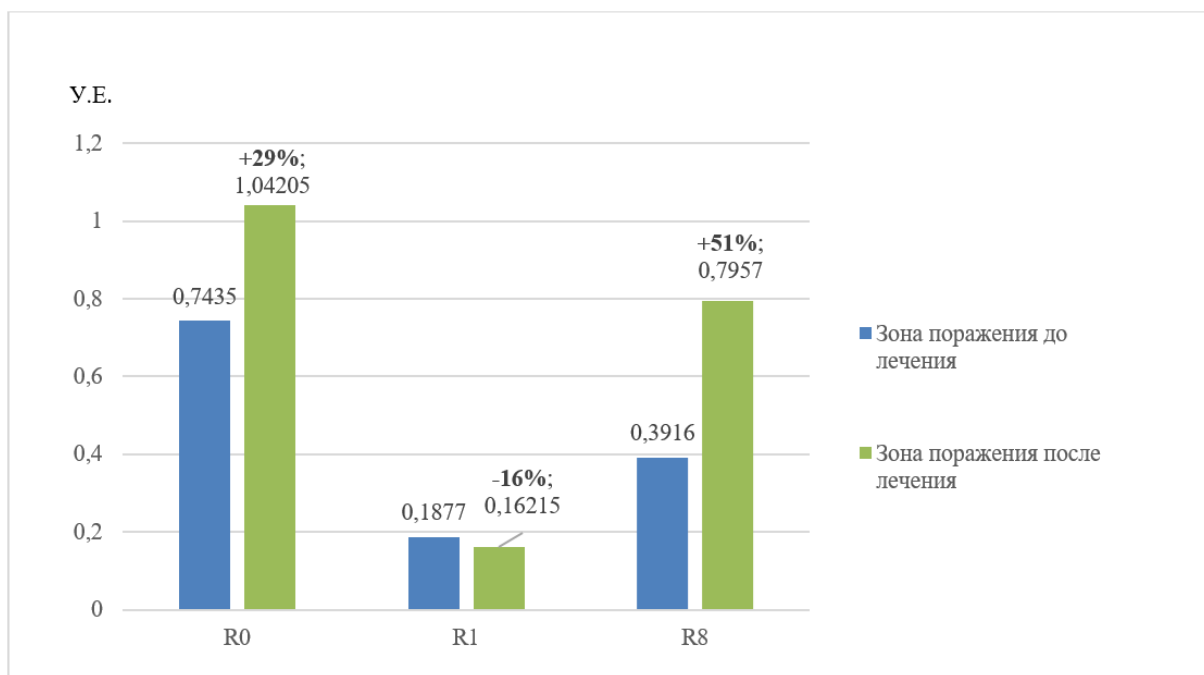


Рисунок 43 - Динамика изменений показателей эластичности (R0, R1, R8) зон поражения (приротовой, щечной, скуловой областей) до/после лечения у пациентов 2 группы

Также отмечается уменьшение показателей упругости: в приротовой области (R2, R5, R7) на 18,3%, в скуловой области (R2, R7, F0) в среднем на 9,4% и в щечной области (R5, R7) в среднем на 34,3% (Рисунок 44).

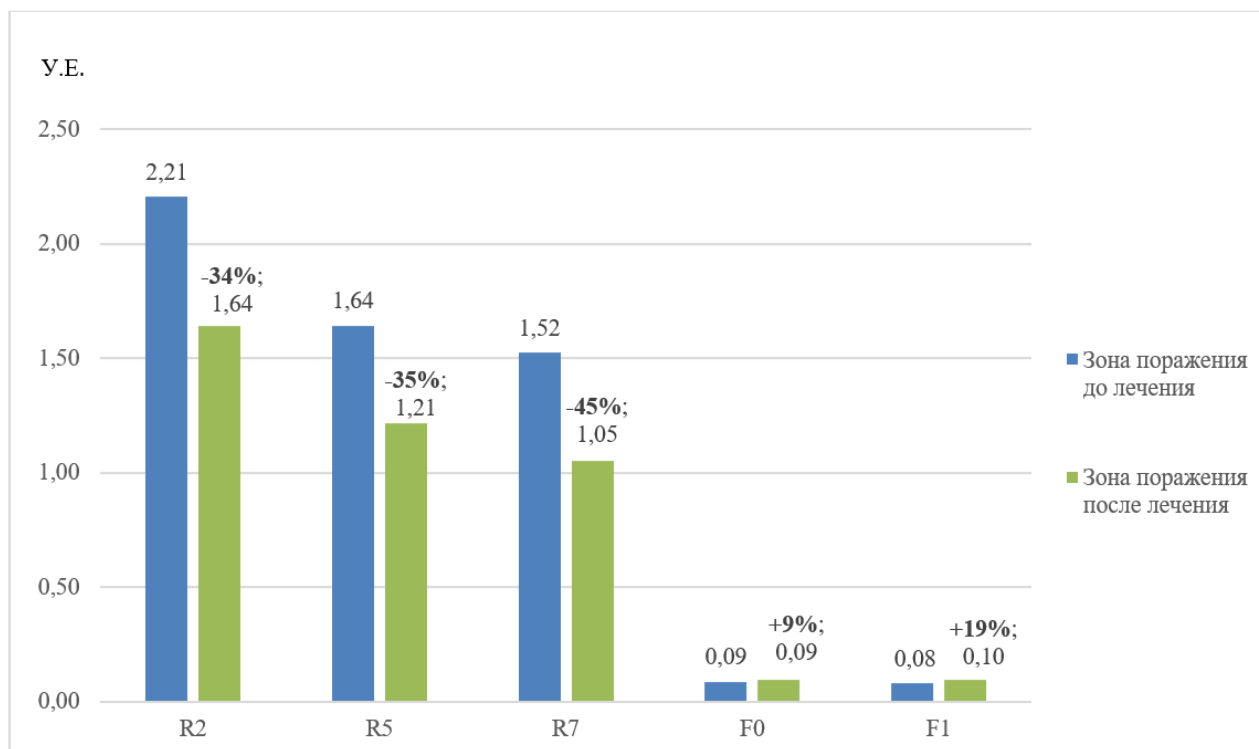


Рисунок 44 -Динамика изменений показателей упругости (R2, R 5, R7, F0, F1) зон поражения (приротовой, щечной, скуловой областей) до/после лечения и в сравнении со здоровой стороной у пациентов 2 группы

По данным результатов исследования у пациентов 1 группы отмечается увеличение показателей эластичности после лечения в среднем на 26,8%, увеличение показателей упругости в среднем на 42,8%. У пациентов 2 группы отмечается увеличение показателей эластичности после лечения в среднем на 43,7%, уменьшение показателей упругости после лечения в среднем на 2,7%.

Таким образом, можно сделать вывод, что кожа у пациентов с системной и очаговой склеродермией различается по параметрам эластичности и упругости, вследствие чего отличаются и биомеханические показатели. Для пациентов с очаговой склеродермией характерным является сохранность увлажненности и эластичности, при дефиците объема, а после лечения в большей степени

отмечается увеличение показателей упругости (в среднем на 42,8%) за счет увеличения объема мягких тканей. Для пациентов с системной склеродермией характерным является сухость, плотность, морщинистость кожи, при выраженном дефиците объема, после лечения отмечалось достоверное улучшение показателей эластичности (в среднем на 43,7%).

### 3.4. Результаты 3D-фотометрии лица

Всем пациентам 1 группы проводили 3D-фотометрию лица с помощью программы VECTRA-H1 на стороне поражения и здоровой стороне. Область исследования, выделяемой стандартными точками, соответствовала средней и нижней зонам лица, наиболее часто поражаемой при различных деформациях костей и мягкотканых структур вследствие очаговой склеродермии. Ввиду отсутствия выраженных объемно-контурных деформаций у пациентов с системной склеродермией, данное исследование в их случае было неинформативным.

Исследование проводилось до лечения, на этапах и через 1 год после лечения.

В таблице 12 представлены результаты 3D-фотометрии лица до операции, на этапах лечения и в отдаленном периоде. На основании полученных данных можно сделать вывод о наличии статистически значимой динамики объема мягких тканей после каждого этапа липофилинга (в среднем на 1704,7 мкм;  $p < 0,0001$ ) (Рисунок 45).

Динамики объема мягких тканей на здоровой стороне изменяется от -4,3% до +0,2% ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 46). По данным исследования объем мягких тканей после 1 этапа липофилинга снизился на 4,3% ( $p < 0,0001$ ). После 2 этапа на 0,5% и после 3 этапа на 0,8% по отношению к показателю до лечения ( $p < 0,0001$ ). Однако через 1 год после лечения зарегистрировано увеличение объема мягких тканей на 0,2% ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 12 - Данные 3D-фотометрии у пациентов 1 группы до, на этапах и через год после лечения(М ± SD, %)

Показатель	До операции (мкм)	1 этап (мкм)	2 этап (мкм)	3 этап (мкм)	Через 1 год (мкм)	P
Здоровая сторона	4 124,11 ± 77,95	3 948,85 ± 60,47 (-4,25%)	4 104,53 ± 69,65 (-0,47%)	4 091,59 ± 69,85 (-0,79%)	4 131,66 ± 96,19 (0,18%)	<0,0001
Сторона поражения	2 442,21 ± 65,04	2 841,33 ± 57,54 (16,34%)	3 709,75 ± 84,06 (51,90%)	4 146,89 ± 76,71 (69,80%)	4 061,81 ± 45,99 (66,32%)	<0,0001

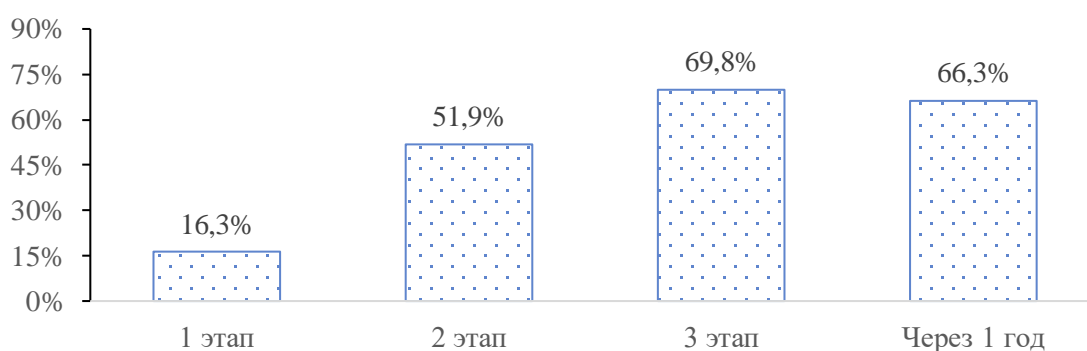


Рисунок 45 - Динамика показателя объема мягких тканей на стороне патологического процесса в 1 группе

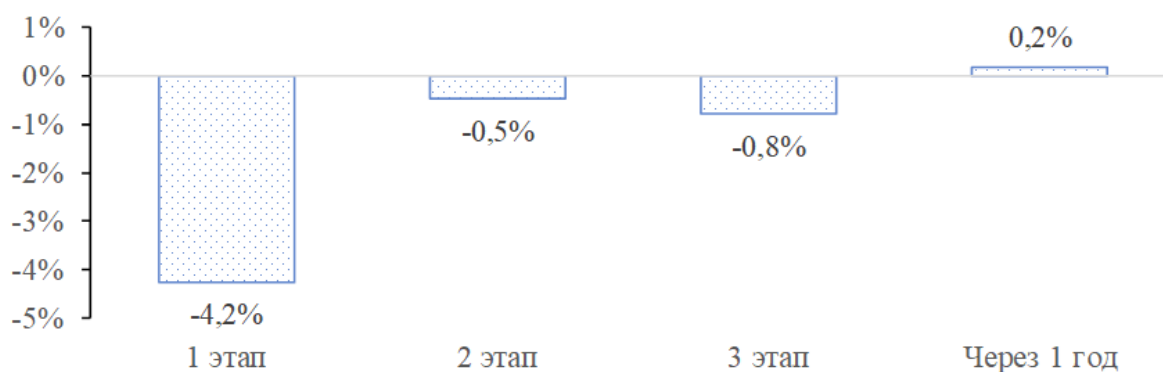


Рисунок 46 - Динамика показателя объема мягких тканей на здоровой стороне в 1 группе

Динамика объема исследуемой области на стороне поражения у пациентов 1 группы изменяется от +16,3% до +69,8% ( $p < 0,0001$ ). После 1 этапа липофилинга отмечается увеличение объема мягких тканей на 16,3%, после 2 этапа на 51,9% по

отношению к первичному значению и после 3 этапа на 69,8% ( $p < 0,0001$ ). Через год после начала лечения показатель объема мягких тканей по отношению к первичному значению был больше на 66,3% ( $p < 0,0001$ ).

### 3.5. Результаты хирургического лечения

Хирургическая реабилитация пациентов с рубцовыми деформациями челюстно-лицевой области при разных формах склеродермии главным образом направлена на восстановление симметричности объемно-контурных соотношений лица с достижением стабильного положительного результата, а также улучшение качественных характеристик рубцово-измененных тканей.

1 группа.

К данной группе относятся 20 пациентов, которым было выполнено 100 операций, из них 14 пациентам с бляшечной и линейной формами склеродермии проводилось лечение классическим липофилингом. Из них 5 пациентам лечение было проведено в два этапа и 9 - в 3 этапа. Среди 6 пациентов с гемиатрофией Парри-Ромберга – четырем проводилось пять этапов классического липофилинга и двум- липофилинг сочетали с контурной пластикой нижней челюсти с использованием индивидуально смоделированного силиконового имплантата. В ходе нашей работы у всех пациентов данной группы наблюдался удовлетворительный результат (увеличение толщины дермы и гиподермы от 30% по сравнению с предыдущим показателем, увеличение эластичности рубцово - измененных тканей, восстановление симметрии контуров мягких тканей лица после липофилинга). Все пациенты были удовлетворены результатами лечения.

#### **Клинический пример 1**

Пациентка С., 24 года поступила в клинику ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» с диагнозом: рубцовая деформация мягких тканей средней и нижней зон лица справа вследствие очаговой склеродермии.



Жалобы: на тянущие рубцы в приротовой области, на деформацию щечной, скуловой областей справа и асимметрию лица.

Анамнез настоящего заболевания (со слов пациентки): считает себя больной в течение 7 лет, когда впервые обнаружила явления атрофии подкожно-жировой клетчатки в щечной области справа, с течением времени отметила прогрессирование процесса, проводилось физиотерапевтическое лечение, наблюдалась у врача-ревматолога, рекомендовано хирургическое лечение в объеме липофилинг правой половины лица.

При осмотре: конфигурация лица изменена. При внешнем осмотре отмечалась асимметрия мягких тканей средней и нижней зон лица справа за счет атрофии подкожно-жировой клетчатки и подлежащих мягких тканей. В приротовой области справа отмечалась рубцовая деформация, ограничивающая движение нижней губы, в области угла нижней челюсти, в щечной и скуловой областях визуализировался выраженный дефицит мягких тканей (Рисунок 47).

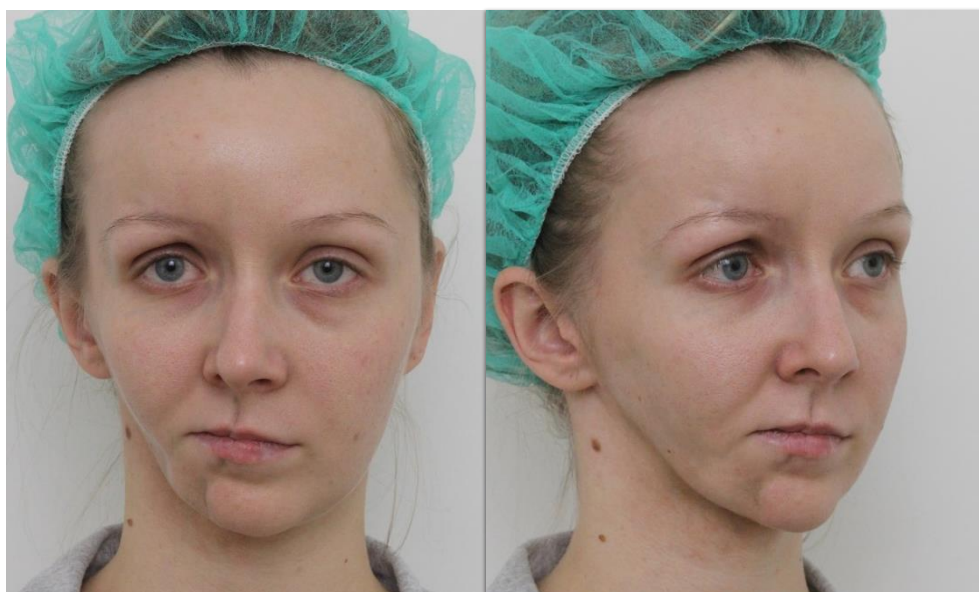


Рисунок 47 - Пациентка С. на момент поступления в стационар

Во время предоперационной подготовки было выполнено УЗ - сканирование кожи, эластометрия и 3D-фотометрия лица.

По результатам УЗ сканирования кожи пораженной стороны наблюдалась картина выраженной атрофии подкожно-жировой клетчатки по сравнению с

симметричным участком здоровой стороны. Атрофия дермы была выражена в меньшей степени (Рисунок 48).

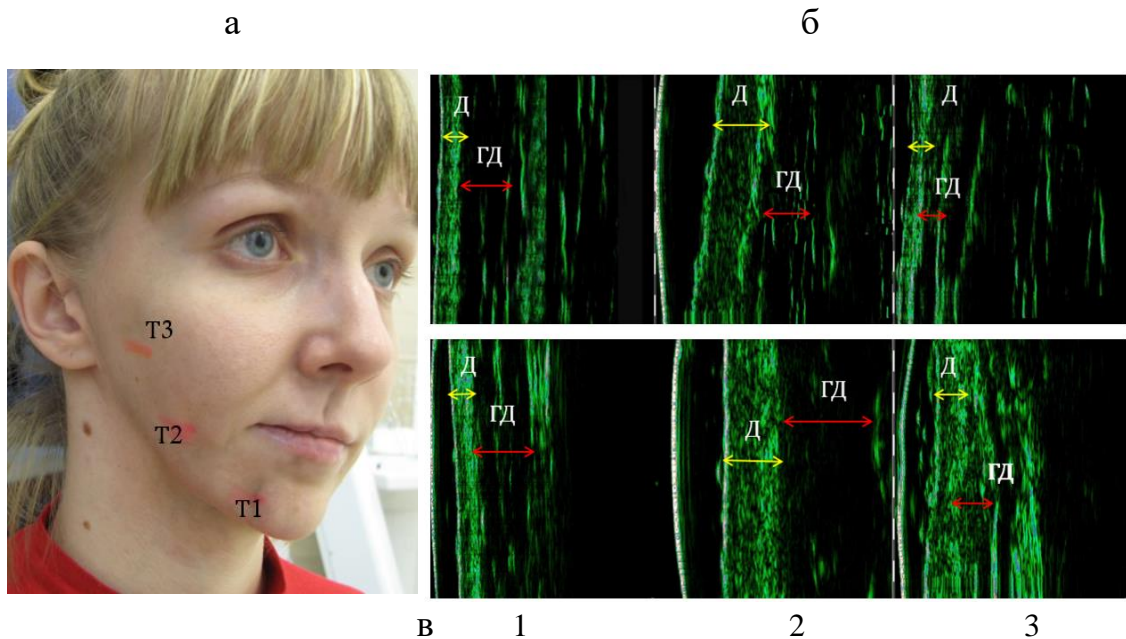


Рисунок 48 - Фотография с разметкой точек исследования (а), УЗ-сканограммы до (б) и после лечения (в)

Данной пациентке было проведено 3 этапа классического липофилинга с целью создания контуров и восполнения объема мягких тканей, периодичностью в 3-4 месяца и два этапа комбинированных метода липофилинга для коррекции мелкорельефных неровностей.

Оперативное лечение выполнялось под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Забор жировой ткани осуществлялся после предварительной инфильтрации донорской зоны 0,9 % раствора NaCl 200,0 мл с добавлением 0,25% 8,0 мл раствора Лидокаина и адреналина гидрохлорида в соотношении 1:200000 в области внутренней поверхности бедер при помощи канюли системы Coleman™ типа Mercedes с диаметром отверстия 2 мм в объеме от 20-40 мл в разные этапы. В область прокола был установлен резиновый дренаж, наложен шов нитью Пролон 5/0, асептическая повязка. Затем после отстаивания и промывания физиологическим раствором от примесей крови и фиброзных тяжей, полученный липоаспират с помощью специальной канюли для введения, веерообразно вводили в область рубцовой деформации средней и

нижней зон лица справа, мобилизируя туннельными движениями спаянные с подлежащими тканями участки кожи. Жировую ткань вводили подкожно и внутримышечно в среднем 7 мл в щечную область, 5 мл в область угла нижней челюсти, 5 мл в скуловую область и 4 мл в приротовую область справа. Область проколов была ушита нитью Пролен 6/0, наклеены стерильные пластыри Omnistrip.

Получив необходимый объем мягких тканей после 3 этапов липофилинга через 6 месяцев проводили первый этап комбинированного липофилинга с целью выравнивания мелких неровностей в приротовой области и достижения более выраженных контурных линий и переходов в области угла нижней челюсти.

Спустя 6 месяцев был выполнен второй этап комбинированного липофилинга в таком же объеме.

В послеоперационном периоде пациентке проводили консервативную обезболивающую, десенсибилизирующую терапию. Ежедневно выполнялись перевязки.

По результатам исследования в динамике толщина мягких тканей после 3 этапов липофилинга объем ПЖК увеличился на 74%, дермы на 27%.

По результатам эластометрии после лечения повысились показатели эластичности (на 22%) и упругости (на 38%) по сравнению с исходными данными.

По данным 3D-фотометрии увеличение объема мягких тканей после 1 этапа отмечалось на 13%, после 2 этапа на 24% и после 3 этапа - на 9%. Общий прирост мягких тканей после 3 этапов липофилинга составлял 41% (Рисунок 49).

В результате лечения был восполнен дефицит мягкотканного компонента, достигнута симметрия мягких тканей, улучшились контуры лица, повысилась эластичность и упругость тканей.

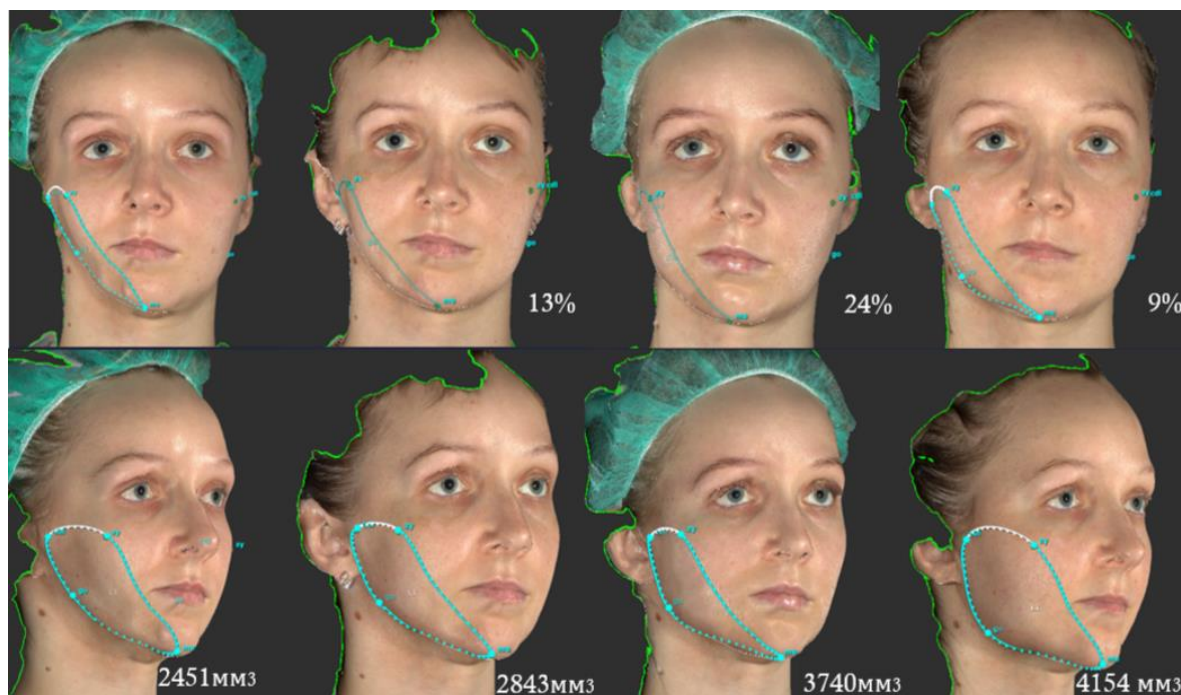


Рисунок 49 - Данные 3D-фотометрии пациентки С. до лечения и после 1,2,3 этапов хирургического лечения.

### Клинический пример 2

Пациентка Р., 18 лет поступила в клинику ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» с диагнозом: гемиатрофия левой половины лица вследствие очаговой склеродермии (синдром Парри-Ромберга).

Жалобы: на тянущие рубцы в приротовой области, на деформацию щечной, скуловой и лобной областей слева и асимметрию лица.

Анамнез настоящего заболевания (со слов пациентки): в возрасте 7 лет отмечала постепенную атрофию подкожно-жировой клетчатки левой половины лица, лечение не проводилось.

При осмотре: конфигурация лица изменена. При внешнем осмотре отмечалась асимметрия мягких тканей верхней, средней и нижней зон лица слева за счет атрофии (подкожно-жировой клетчатки) мягких тканей. В приротовой области слева отмечалась рубцовая деформация, ограничивающая движение нижней губы, в области угла нижней челюсти, щечной и скуловой областях визуализировался выраженный дефицит мягких тканей (Рисунок 50).



Рисунок 50 - Пациентка Р. на момент поступления в стационар

Ввиду выраженной деформации мягких тканей и костного скелета было принято решение сочетать липофилинг с контурной пластикой нижней челюсти с использованием силиконового имплантата.

Данной пациентке первым этапом был проведен классический липофилинг с целью мобилизации рубцовоизмененных тканей, улучшения кровоснабжения и создания условий для установки силиконового имплантата.

Оперативное лечение выполнялось в условиях операционной под комбинированным эндотрахеальным наркозом и местной инфильтрационной анестезией с использованием 0,9 % раствора NaCl с добавлением 0,25% раствора Лидокаина и адреналина гидрохлорида в соотношении 1:200000 в донорской и реципиентной зонах. В качестве донорских участков послужили внутренняя поверхность колен, бедер. Этап липоаспирации проводили в глубоком слое подкожной жировой клетчатки с помощью тупоконечной канюли диаметром 2 мм (производитель Byron Medical Inc., США) и 10 мл шприца. Было получено 30 мл жировой ткани. В область прокола был наложен шов нитью Пролен 5/0, асептическая повязка. Затем после отстаивания и промывания физиологическим раствором от примесей крови и фиброзных тяжей полученный липоаспират, после предварительной разметки через небольшие проколы диаметром 1,2 мм



тоннельной методикой равномерно распределяли подкожно и внутримышечно в области деформации мягких тканей в приротовой (5мл), щечной (7 мл), скуловой (4 мл), околоушной (6 мл) и лобной (8 мл) областях. Область проколов была ушита нитью Пролен 6/0, наклеены стерильные пластыри Omnistrip.

Через 4 месяца после операции пациентка поступила для проведения второго этапа – контурной пластики нижней челюсти с использованием силиконового имплантата и липофилинга в лобной области.

Хирургическое лечение осуществлялось под комбинированным эндотрахеальным наркозом. После гидропрепаровки мягких тканей нижней губы и надкостницы в области подбородочного отдела и края тела нижней челюсти, проводили разрез слизистой оболочки нижней губы со стороны преддверия полости рта, параллельно переходной складке, выше прикрепления уздечки на 0,2 см и на 1,5 см выше переходной складки. Далее, после рассечения мягких тканей и надкостницы в области подбородочного отдела нижней челюсти, распатором отслаивали надкостницу подбородочного отдела и края тела нижней челюсти до угла нижней челюсти. В подподбородочной области создали контрапертуру для выведения дренажа. Далее индивидуально смоделированный силиконовый имплантат ввели в подготовленное ложе, проверили точность его положения по совпадению вертикали уздечки верхней губы с меткой на имплантате и зафиксировали в нужном положении. Рану ушили послойно, на слизистую оболочку наложили непрерывный обивной шов. Давящая повязка.

Далее, спустя 5 месяцев после операции 3 этапом провели классический липофилинг.

В послеоперационном периоде пациентке проводили консервативную обезболивающую, десенсибилизирующую терапию. Ежедневно выполнялись перевязки

Во время предоперационной подготовки было выполнено УЗ - сканирование кожи, эластометрия и 3D-фотометрия лица.

По результатам УЗ сканирования кожи в зоне патологического процесса при сравнении с контрольными участками выявлена значительная атрофия мягких

тканей (Д, ГД, мышцы).

Наибольшая атрофия наблюдалась на уровне гиподермы (дерма и мышцы затронуты в меньшей степени) (Рисунок 51). После 2 этапов липофилинга общая толщина мягких тканей увеличилась на 44%, гиподермы на 85% и собственно дермы на 33,7% (Рисунок 51).

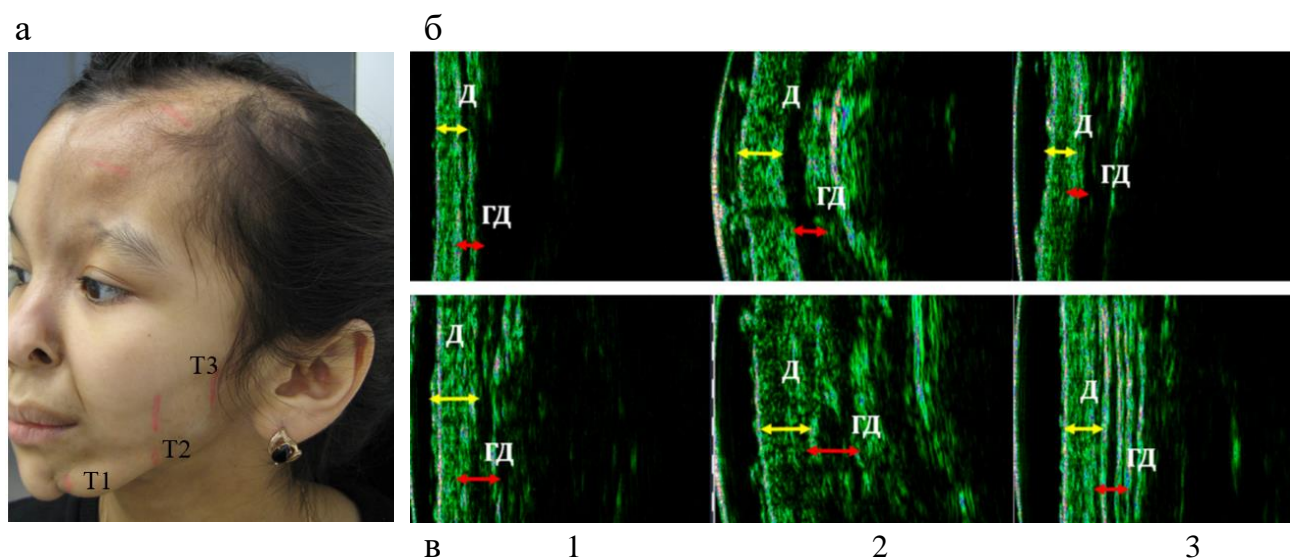


Рисунок 51 -Фотография с разметкой точек исследования (а), УЗ-сканограммы до (б) и после лечения (в)

По результатам эластометрии после лечения выявлено: увеличение показателей эластичности на 33% и показателей упругости на 15%.

По данным 3D-фотометрии: увеличение объема мягких тканей после 1 этапа липофилинга отмечалось на 12%, после 2 этапа на 35%. И через год после лечения общий прирост - 35%. Визуально и по данным 3Д-фотометрии отмечается увеличение объема мягких тканей в 1,5 раза (Рисунок 52).

В результате лечения был восполнен дефицит костного и мягкотканного компонентов, контуры лица приближены к симметричной здоровой стороне, повысилась эластичность и упругость тканей.



Рисунок 52 - Пациентка Р., до и после 3 этапов хирургического лечения (слева), данные 3D-фотометрии (справа)

### Пациенты 2 группы

Вторую группу составляли пациенты с лимитированной формой системной склеродермии.

К данной группе относятся 10 пациентов, которым было выполнено 34 операций. Из них четверем пациентам лечение было проведено в 4этапа, четверем – в 3 этапа и двум пациентам – в 2 этапа. Всем пациентам первым этапом осуществлялся классический липофилинг с целью экспансии и мобилизации рубцовой ткани, на втором и последующих этапах проводили комбинированные методы липофилинга. У всех пациентов в связи с особенностью течения системной склеродермии отмечался временный характер положительного эффекта. Однако, все пациенты отмечали положительные функциональные изменения в виде улучшения смыкания губ, уменьшения сухости кожи и улучшения артикуляции.



### Клинический пример 3

Пациентка С., 66 лет поступила в клинику ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» с диагнозом: рубцовая деформация приротовой области вследствие системной склеродермии. Хронический гастродуоденит. Аутоиммунный тиреоидит (Рисунок 53).

Жалобы: на ограничение открывания рта, рубцовую деформацию приротовой области.

Анамнез настоящего заболевания (со слов пациентки): в течение 20 лет отмечает данное заболевание, находится на постоянном наблюдении у врача-ревматолога, в течение последних 10 лет отмечает ограничение открывания рта.

При осмотре: конфигурация лица не изменена. При внешнем осмотре отмечалась рубцовая деформация приротовой области, выраженная морщинистость кожных покровов, участки гиперпигментации кожи вокруг рта (Рисунок 53).



Рисунок 53- Пациентка С., до и после 2 этапов хирургического лечения

Данной пациентке 1 этапом провели классический липофилинг.

Вторым этапом через 4 месяца проводили комбинированный метод липофилинга.

В условиях операционной под внутривенной седацией и местной инфильтрацией с использованием 0,9 % раствора NaCl 200,0 мл с добавлением 0,25% 8,0 мл раствора Лидокаина и адреналина гидрохлорида в соотношении 1:200000 в области внутренней поверхности колен при помощи канюли системы Coleman™ типа Mercedes с диаметром отверстий 1,2 мм был осуществлен забор жировой ткани в объеме 10 мл. Установлены резиновые дренажи, область проколов ушита нитью Пролен 5/0, наложена асептическая повязка. Затем после отстаивания и промывания 0,9 % раствором NaCl был получен липоаспират в объеме 8 мл. После этапа эмульгирования с помощью переходников размером 2,4 мм, 1,8 мм, 1,2 мм (система Tulip) путем механического перемещения аутотрансплантата между двумя шприцами, полученный липоаспират вводили подкожно канюлей 27 G в приротовую область справа в объеме 3 мл, в подбородочную область 3 мл и в область красной каймы губ -2 мл.

Во время предоперационной подготовки и на этапах лечения было выполнено клинико-лабораторное исследование, УЗ - сканирование кожи, эластометрия.

По результатам анализа индекса активности заболевания и лабораторного исследования на протяжении всего лечения и в отдаленном периоде клинические признаки прогрессирования заболевания отсутствовали, изменений в иммунологическом статусе не наблюдалось.

По результатам УЗ сканирования кожи в зоне патологического процесса обращали внимание на высокую УЗ-плотность и стертость разграничения собственно дермы и гиподермы, значительную атрофию всех слоев мягких тканей (Д, ГД, мышцы). После лечения отмечалось увеличение толщины дермы на 24%, гиподермы на 31% (Рисунок 54). По данным эластометрии показатели упругости увеличились на 7%, показатели эластичности на 34%.

В послеоперационном периоде пациентке проводили консервативную обезболивающую, десенсибилизирующую терапию. Ежедневно выполнялись перевязки.

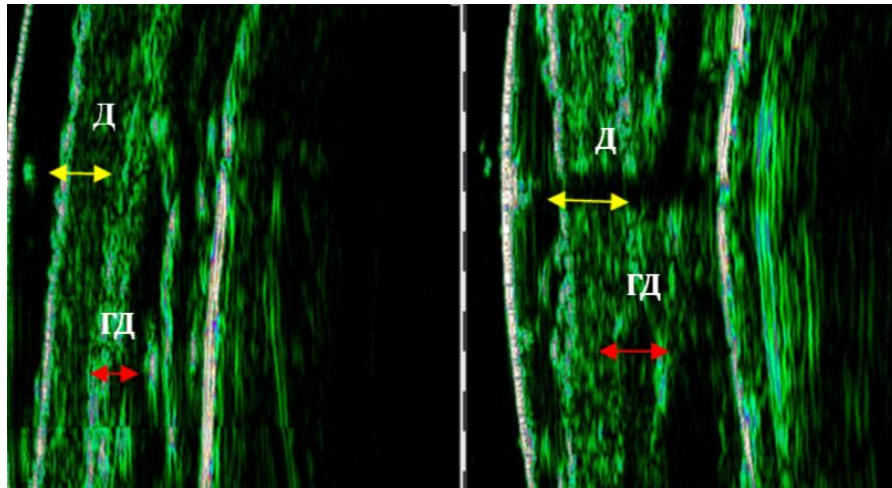


Рисунок 54 - УЗ-сканограммы до (слева) и после лечения (справа)

В результате лечения улучшилось открывание рта до 3 см (Рисунок 55), уменьшилась сухость и морщинистость кожи, повысилась эластичность тканей.



Рисунок 55 - Пациентка С., измерение степени открывание рта до и после 2 этапов хирургического лечения

#### Клинический пример 4

Пациентка В., 40 лет поступила в клинику ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» с диагнозом: рубцовая деформация приротовой и подбородочной областей вследствие системной склеродермии.

Жалобы: на рубцовую деформацию приротовой области, сухость и чувство натяжения кожи.

Анамнез настоящего заболевания (со слов пациентки): в возрасте 11 лет установлен диагноз «системная склеродермия». В возрасте 16 лет стабилизация процесса, на данный момент наблюдается у ревматолога по месту жительства. В 2011 г. в стоматологической поликлинике по месту жительства выполнена операция по увеличению преддверия полости рта, в послеоперационном периоде отметила появление тянущих рубцов в области нижней губы, а также неполное смыкание губ в покое.

При осмотре: конфигурация лица не изменена. При внешнем осмотре отмечалась дефицит подкожно-жировой клетчатки и выраженность скелетизации контуров лица. Отмечалось несмыкание губ в покое около 5 мм из-за наличия тянущих рубцов. Губы истончены, красная кайма сухая. При выполнении мимических движений определяются тянущие рубцы и гипертонус мышц подбородочной области в виде множества вдавлений и изменения рельефа. В области преддверия нижней челюсти визуализируются послеоперационные рубцы, плотные тяжи, идущие от переходной складки в области нижней губы кпереди. Открывание рта в полном объеме.

Данной пациентке 1 этапом провели классический лиофилинг.

Вторым и третьим этапом комбинированный методы липофилинга.

В послеоперационном периоде пациентке проводили консервативную обезболивающую, десенсибилизирующую терапию. Ежедневно выполнялись перевязки (Рисунок 56).

В результате лечения был восполнен дефицит подкожно-жировой клетчатки, улучшилась экспрессия мимических движений, эластичность и увлажненность кожи. Субъективно пациентка отмечала уменьшение чувства натяжения при смыкании губ и артикуляции.

Во время предоперационной подготовки и на этапах лечения было выполнено клиничко-лабораторное исследование, УЗ-сканирование кожи и эластометрия.



Рисунок 56 - Пациентка В., до (слева) и после (справа) 3 этапов хирургического лечения

По результатам анализа клинико-лабораторного исследования на этапах и в отдаленном периоде после лечения признаки прогрессирования заболевания отсутствовали, изменений в иммунологическом статусе не наблюдалось.

По результатам УЗ сканирования кожи через 12 месяцев после лечения отмечалось увеличение толщины дермы на 20%, гиподермы на 31% (Рисунок 57).

По данным эластометрии через 12 месяца после операции показатели эластичности увеличились на 56%, показатели упругости увеличились на 11 %.



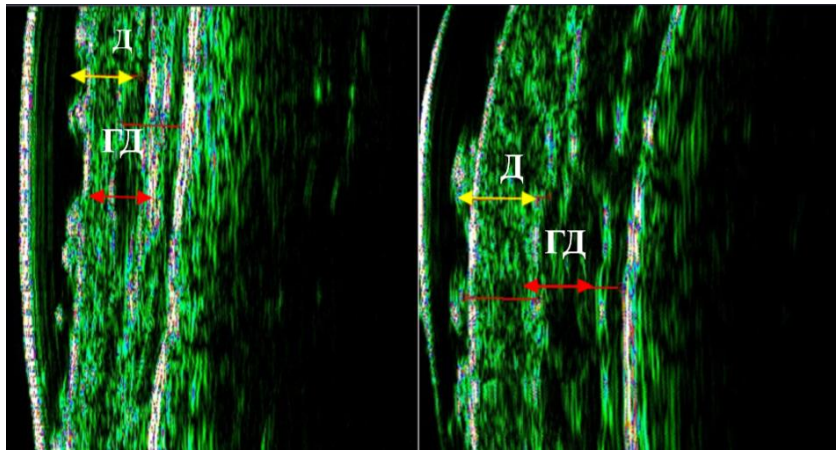


Рисунок 57 - УЗ-сканограммы до (слева) и после лечения (справа)

Для пациентов обеих групп в раннем послеоперационном периоде был характерен отек и некоторая плотность тканей. Выраженность отека была средней, отмечались отдельные экхимозы и явления лимфостаза. Более длительное проявление этих явлений отмечалось у пациентов, имеющих в анамнезе оперативные вмешательства, в частности объемно-контурную пластику с использованием силиконового имплантата, что вероятно связано с более выраженным рубцовым процессом в области операции. При пальпации послеоперационных областей отмечалась неравномерность за счет уплотнения отдельных участков тканей, экхимозы и болезненные ощущения в области забора жира. Отек тканей нельзя назвать специфичным, в целом он соотносится с отеком тканей после других оперативных вмешательств, с характерным сроком наиболее выраженного проявления в течение первых двух недель и с последующей регрессией процесса.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На базе ФБГУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» на основании проспективных данных с 2020 г. по 2023 г. было проведено исследование эффективности лечения рубцовых деформаций методом липофилинга 30 пациентов с разными формами склеродермии. Критериями включения являлись очаговая склеродермия, лимитированная форма системной склеродермии, возраст от 18 лет, пациенты I и II класса по классификации анестезиологического риска, наличие у пациентов заключения ревматолога об отсутствии активно текущего процесса и согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: диффузная форма системной склеродермии, активная фаза течения заболевания, возраст до 18 лет и пациенты III и IV класса по классификации анестезиологического риска.

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от формы заболевания: 1 группа - пациенты с рубцовыми деформациями вследствие очаговой склеродермии и 2 группа - пациенты с рубцовыми деформациями вследствие системной склеродермии. В первой группе было 20 человек с гемиатрофией лица Парри-Ромберга (n=6), бляшечной (n=8) и линейной (n=6) формами очаговой склеродермии, во второй группе – 10 человек с лимитированной формой системной склеродермии. В обеих группах можно отметить преобладание пациентов женского пола (76%), что соответствует статистике заболеваемости по данным литературы (4:1; 2,6:1). Сравнимые группы были проанализированы по длительности заболевания, основным жалобам и клиническим проявлениям. По результатам исследования длительность заболевания в 1 группе составляла до 5 лет, во 2 группе более 10 лет, что по данным литературы связано с характером течения заболевания: в случае ОСД эпизодическим течением, ограничивающийся кожей и в некоторых случаях подлежащими тканями, в случае ССД длительным прогрессирующим хроническим течением с вовлечением внутренних органов. Несмотря на единую нозологическую группу жалобы и клинические проявления пациентов двух групп

отличались. В 1 группе преобладали жалобы на асимметрию лица (90%), во 2 группе на морщинистость, сухость и чувство натяжения кожи (100%).

В ходе исследований было отмечено, что наиболее частой локализацией очага поражения у пациентов 1 группы являются приротовая (60%), щечная (35%) и скуловая области (40%), что послужило поводом для выбора данных зон в качестве исследуемых в УЗ-сканировании кожи и эластометрии. При анализе клинических проявлений пациентов 2 группы отмечалось истончение губ, периоральный подкожный фиброз, уменьшению ротовой апертуры (50%), амимия из-за уменьшения подвижности век и рта (80%), у всех пациентов отмечалось изменение качественных характеристик кожи (сухость, морщинистость, плотность). В отличие от очаговой склеродермии, где патологический процесс характеризуется локальным воспалением, с формированием периваскулярного инфильтрата с наиболее выраженным поражением сосудов, лежащих под эпидермисом, на фоне которого происходит нарушение сосудистой проницаемости с последующим развитием склероза в зоне очага воспаления [14, 15], клинические проявления пациентов 2 группы вероятно связаны с особенностями патогенеза системной склеродермии, характеризующиеся распространенным поражением сосудов микроциркуляторного русла по типу облитерирующей микроангиопатии, в результате чего при хроническом течении болезни кожа может выглядеть нормально, но при пальпации является тугой из-за плотной связи с подлежащими тканями, которая с течением времени истончается, становится сухой, морщинистой, теряет эластичность и по внешнему виду напоминает папиросную бумагу.

Ввиду того, что очаговая склеродермия характеризуется отсутствием специфических антител, динамическую оценку иммунологического статуса пациентам 1 группы не проводилась, однако все пациенты 2 группы проходили клинико-лабораторное обследование и находились на динамическом наблюдении у врачей-ревматологов в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Хирургическое лечение данным пациентам проводилось только в период стационарной стадии болезни и при наличии заключения ревматолога об отсутствии противопоказаний



к оперативному вмешательству. В результате анализа иммунологического статуса до, на этапах и в отдаленном периоде определенной закономерности иммунологических изменений и их связи с проведенными оперативными вмешательствами не выявилось, у некоторых больных были выявлены определенные изменения, что позволило судить об общей или неспецифической иммунологической активности. Кроме этого, у всех пациентов 2 группы по данным анализа модифицированного индекса Валентинина протяжении всего лечения и в отдаленном периоде клинические признаки прогрессирования болезни отсутствовали.

Для оценки толщины кожи и подлежащих тканей до и после лечения проводили УЗ-сканирование кожи. По результатам первичного исследования пациентов 1 группы у всех форм ОСД отмечалась схожая картина структуры, характеризующаяся сохранностью архитектоники слоев, толщина эпидермиса была сопоставима с контрольной зоной, при этом отмечался дефицит объема подкожно-жировой клетчатки и в меньшей степени дермы. В случае гемиатрофии дефицит объема дермы и гиподермы, также сопровождался атрофией мышц и деформацией лицевого скелета, что проявлялось выраженной асимметрией контурных соотношений лица. После лечения отмечалось увеличение толщины дермы и подкожно-жировой клетчатки в 1,5-2 раза по сравнению с исходными данными. В разной локализации динамика изменений после лечения отличалась. Так, общая толщина мягких тканей в приротовой области увеличивается на 16,8%, в щечной области на 45,5% и в скуловой области на 146,5%, что связано с необходимостью введения разного количества аутожира в зависимости от особенностей анатомических контуров зон интереса. По данным исследования у пациентов 1 группы увеличение объема мягких тканей после лечения отмечается в большей степени за счет гиподермы (в среднем на 93,7%) и собственно дермы (на 33,7%).

У пациентов 2 группы при первичном исследовании можно было отметить высокую УЗ-плотность и стертость разграничения собственно дермы и подкожно-жировой клетчатки, а также меньшую выраженность атрофии ПЖК по сравнению

с исходными данными пациентов 1 группы, что соответствовало клиническим проявлениям заболевания у данных пациентов. Общая толщина мягких тканей после лечения в приротовой области увеличивается на 67,3%, в щечной области на 27,5% и в скуловой области на 88,5%. После лечения у пациентов 2 группы в большей степени отмечалось увеличение толщины собственно дермы в среднем на 55,4% от исходного значения, толщина гиподермы так же значительно увеличивалась - в 1,5-2 раза, в среднем на 62,2%. Структура дермы приобретала направленность рубцовых тяжей, косвенно свидетельствующих о процессе ремоделирования коллагенового каркаса дермы.

По данным сравнительного анализа результатов УЗ-сканирования кожи двух групп, основные различия характеризовались большим приростом общей толщины мягких тканей у пациентов 1 группы за счет ПЖК, в то время как у пациентов 2 группы динамика была в равной степени как в дерме, так и в ПЖК, что можно объяснить применением в двух случаях разных методик лечения, учитывая отличия исходных клинических проявлений и необходимости достижения разных целей после лечения.

По данным анализа динамики изменений биомеханических свойств кожи у пациентов 1 группы после лечения выявлено увеличение показателей эластичности: в приротовой области (R0, R1, R8) в среднем на 59,1%, в скуловой области (R1) на 22,8% и уменьшение эластичности (R0, R1) в щечной области на 1,4%. Также отмечается увеличение показателей упругости: в приротовой области (F1) на 46,6%, в щечной области (F0) на 28,3%, в скуловой области (R2, R5, R7, F0, F1) на 53,5%. Наиболее значимыми оказались изменения показателя упругости (R7) в скуловой области (в среднем на 0,2;  $p < 0,0001$ ) и показателей эластичности в приротовой области по параметрам R6, R0 (в среднем на 0,3 и 0,1;  $p < 0,0001$ ). При сравнении результатов со здоровой стороной после лечения отмечалось приближение полученных параметров в зоне коррекции к контрольным ( $p > 0,05$ ).

Низкие исходные показатели эластичности в скуловой и приротовой областях при первичном исследовании вероятно связано с анатомическим

строением данных зон. По данным исследований И.Н. Михайлова и Е.В. Виноградовой, помимо особенностей строения кожи в разной локализации, немаловажное влияние оказывают подлежащие анатомические структуры, в частности костная ткань, выполняющая функцию удержания вышележащих тканей [77]. Учитывая сложнопетлистую связь коллагена с множеством соединений между плотно упакованными пучками рубцово-измененной ткани и удерживающую функцию костной ткани в скуловой и приротовой областях, данные зоны у обеих групп имели изначально более низкую растяжимость по сравнению с щечной областью и, соответственно, с контрольными участками здоровой стороны у пациентов 1 группы.

У пациентов 2 группы после лечения также отмечалось увеличение показателей эластичности, однако динамика изменений показателей упругости после лечения имела тенденцию к уменьшению. Так, после лечения отмечалось увеличение показателей эластичности: в приротовой области (R0, R8) на 79,5%, в скуловой области (R1) на 55,0%, в щечной (R0, R8) в среднем на 54,3%, уменьшение показателей упругости: в приротовой области (R2, R5, R7) на 18,3%, в скуловой области (R2, R7, F0) в среднем на 9,4% и в щечной области (R5, R7) в среднем на 34,3%

Таким образом, у пациентов 1 группы отмечается увеличение показателей эластичности после лечения в среднем на 26,8%, увеличение показателей упругости в среднем на 42,8%. У пациентов 2 группы отмечается увеличение показателей эластичности после лечения в среднем на 43,7%, уменьшение показателей упругости после лечения в среднем на 2,7%.

По результатам 3D-фотометрии было выявлено, что у пациентов 1 группы динамика объема исследуемой области на стороне поражения изменяется от +16,3% до +69,8% ( $p < 0,0001$ ). После 1 этапа липофилинга отмечается увеличение объема мягких тканей в среднем на 16,3%, после 2 этапа на 51,9% по отношению к первичному значению и после 3 этапа на 69,8% ( $p < 0,0001$ ). Через год после начала лечения показатель объема мягких тканей по отношению к первичному значению был больше на 66,3% ( $p < 0,0001$ ). При этом было отмечено, что при

разных формах очаговой склеродермии объем прироста после каждого этапа отличается.

Так, при локализации рубцового процесса кожи и подлежащих тканей в зоне расположения костного скелета (лобная, скуловая, приротовая области), характерной преимущественно для линейной формы и гемиатрофии лица, отмечалась наиболее выраженная динамика изменений, в отличие от зон рубцовых деформаций, локализующиеся в мягких тканях без наличия опорных структур костной ткани (щечная область). Однако, ввиду морфологических отличий на уровне дермы и разного объема ПЖК в указанных областях, степень приживления аутожира в зоне деформации с нижележащими костными структурами была ниже, что требовало проведение большего количества коррекционных этапов липофилинга. Так, по данным литературы было отмечено, что при контурной пластике ягодичной области методом липофилинга, отмечается отличная приживляемость и необходимый результат достигается за 2 процедуры аутотрансплантации жировой ткани, благодаря наличию благоприятных для приживления условий в виде достаточного объема слоя ПЖК [108]. Таким образом, учитывая разную приживляемость и необходимость большего количества коррекционных этапов в зонах с опорными костными структурами, несмотря на более выраженный эффект вначале, в целом достижение симметричности и период реабилитации в обоих случаях совпадал.

Согласно данным, полученным в ходе анализа исследований, включающих в себя клинико-лабораторные обследования, УЗ - сканирование, эластометрию, 3D-фотометрию, оценка результатов до и после липофилинга проводилась спустя 3, 6 месяцев, когда показания толщины и структурные изменений мягких тканей стабилизировались. Окончательный результат оценивали через 12 месяцев, когда по данным УЗ - сканирования в реципиентных зонах заканчивались процессы рубцевания и ангиогенеза.

По данным современной отечественной и зарубежной литературы несмотря на то, что при использовании метода липофилинга необходимо проведение нескольких этапов, исследуемый метод позволяет избежать большого количества

осложнений, связанных с применением лоскутов и силиконовых имплантатов [13]. Большой интерес вызывают универсальные биологические эффекты стромальных клеток жировой ткани, связанные с регенераторным потенциалом жировой ткани. Введение как тканевых, так и клеточных продуктов на основе липоасpirата оказывало проангиогенное действие, стимуляцию раневого заживления, ремоделирование рубцовой ткани (антифибротический эффект) [107].

Липофилинг в настоящее время имеет широкий спектр применения и рассматривается, как метод выбора для реабилитации пациентов с объемно-контурными и рубцовыми деформациями различных областей [34, 63].

Критерии оценки эффективности липофилинга.

По результатам лечения у пациентов 1 группы в 20 случаях (100%) получены - удовлетворительные результаты, при которых отмечается увеличение толщины дермы (на 33,7%) и подкожно-жировой клетчатки (на 93,7%), увеличение показателей эластичности рубцовоизмененных тканей после липофилинга (на 26,8%), изменение объема исследуемой области на стороне поражения (до 69,8%) с восстановлением симметрии мягких тканей лица.

У пациентов 2 группы в связи с особенностью течения системной склеродермии, в 8 случаях (80%) наблюдались удовлетворительные результаты, у всех пациентов через год после лечения инструментально было отмечено увеличение толщины дермы (на 55,4%) и подкожно-жировой клетчатки (на 62,2%) по сравнению с исходными данными, отмечалось улучшение подвижности мягких тканей в зоне рубцово-измененных тканей и в 2 (20%) случаях результат после 2 этапов липофилинга через год после лечения имел временный положительный эффект, за счет необходимости постоянной поддерживающей терапии. Неудовлетворительных результатов не было. Все пациенты субъективно отмечали положительные функциональные изменения в виде улучшения смыкания губ, уменьшение сухости кожи и улучшения артикуляции.

Таким образом, результаты инструментальных методов исследования позволили провести сравнительный анализ динамики изменения толщины и

качественных характеристик кожи и подлежащих тканей (эластичности, упругости) у пациентов 2-х групп, с помощью 3D-фотометрии провести оценку изменений объемных соотношений мягких тканей до и на этапах лечения, а также проследить отдаленные результаты хирургического лечения пациентам с ОСД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Склеродермия относится к аутоиммунным заболеваниям, протекающим с поражением различных органов и систем с возможным развитием инвалидности.

Результаты проведенного нами исследования позволяют заключить, что частым проявлением очаговой склеродермии является развитие рубцовых деформаций. Наиболее негативные последствия имеют рубцовые деформации в челюстно-лицевой области, поскольку они резко снижают качество жизни пациентов. Традиционные медикаментозные и хирургические техники лечения рубцовых деформаций челюстно-лицевой области являются низкоэффективными. Это обуславливает необходимость поиска новых, более эффективных методов лечения. Одним из наиболее эффективных и доступных методов лечения при рубцовых деформациях является липофилинг. Липофилинг приводит к улучшению косметических результатов за счет нормализации объемного соотношения тканей, коррекции симметрии. Исходя из данных проведенных исследований и данных клинических наблюдений можно сделать вывод об эффективности, малотравматичности и безопасности применения липофилинга у пациентов с очаговой и системной склеродермией, позволяющий значительно сократить время реабилитации пациентов и повысить качество жизни.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась повышение эффективности лечения пациентов с рубцовыми деформациями и дефектами мягких тканей лица комбинированными методами липофилинга. В соответствии с целью были поставлены задачи, решение которых направлено на изучение изменения качественных параметров кожи в области коррекции, систематизацию клинических проявлений рубцовых деформаций мягких тканей лица, разработку объективных методов оценки состояния тканей до и после лечения.

Липофилинг в реабилитации пациентов со склеродермией в большинстве случаев является методом выбора хирургического лечения.

В пользу этого выбора говорит исходно выраженный рубцовый процесс с необходимостью преобразования качественных характеристик кожи

реципиентной зоны. Фактически на данный момент единственным материалом, позволяющим добиться этого результата является аутожир и преимущественно его клеточный регенеративный потенциал. Несмотря на общность и единую нозологическую группу лечение пациентов с очаговой и системной формами имеет свои особенности и различный в каждом случае алгоритм лечения.

У пациентов с очаговой склеродермией стабильного результата в отношении коррекции контуров и восполнения объема удается достичь посредством 5-7 кратных процедур по введению аутожира, у пациентов с системной склеродермией на данный момент поэтапность предсказать сложно, так как результат не является стабильным, при этом нужно отметить тенденцию к накопительному положительному эффекту, проявляющийся уменьшением кратности проведения липофилинга с течением времени. Так, в первый год лечения, когда кратность составляла 1 процедура в 3-4 месяца, ввиду повторно проявляющегося у пациентов выраженного ощущения стянутости и сухости и быстрой резорбции аутожира, в последующем, спустя год необходимость в повторных введениях аутожира сокращалась до 1 процедуры в 6-8 месяцев. Оптимальный результат ремоделирования тканей посредством липофилинга у пациентов с системной склеродермией считать завершенным не приходится, так как все лечение происходит на фоне напряженного хронического аутоиммунного процесса.

В нашей работе мы использовали технику классического липофилинга при помощи канюли системы Coleman™ с диаметром отверстия 2,1 мм. При комбинированном методе липофилинге полученный липоаспират после промывания физиологическим раствором проходил через специальные переходники размером 2,4, 1,8 и 1,2 мм путем механического перемещения аутооттрансплантата между двумя шприцами. Затем полученный микроаспират вводят канюлей субдермально.

Анализ клинических наблюдений показал, что пациентам с рубцовыми деформациями вследствие очаговой склеродермии с выраженными деформациями контуров лица, вследствие деформации костей нижней зоны лица (синдром



Парри-Ромберга), проводили большее количество этапов липофилинга, по сравнению с другими клиническими формами и при необходимости рассматривался вопрос о применении индивидуально смоделированного силиконового имплантата. При разных формах заболевания первым этапом следует проводить классический липофилинг в целях экспансии мягких тканей и в последующие этапы восстанавливать контуры мягких тканей с применением классического и комбинированных методов липофилинга. Такой подход позволяет последовательно устранить выраженную деформацию костных и мягкотканых структур у данных пациентов и достичь удовлетворительных результатов.

Пациентам с очаговой склеродермией без выраженной деформации костного скелета проводился классический липофилинг каждые 3-4 месяца в течение 6-12 месяцев.

Пациентам с рубцовыми деформациями, вследствие системной склеродермии в первые два этапа проводился классический липофилинг каждые 4-6 месяцев, далее применялись комбинированные методы липофилинга с интервалом в 6 месяцев.

Тем самым, можно выделить взаимосвязь между степенью деформации мягких тканей, характером рубцового поражения и объемом хирургического вмешательства.

## ВЫВОДЫ

1. По данным первичного УЗ-сканирования кожи было выявлено, что у пациентов с очаговой склеродермией изменения толщины слоев вследствие атрофии в большей степени выражены в подкожно-жировой клетчатке. В зоне поражения отмечалась структурность и сохранность архитектоники всех слоев, толщина эпидермиса была сопоставима с контрольной зоной, однако отмечался дефицит объема дермы на 26% и в большей степени подкожно-жировой клетчатки на 53%, общая толщина мягких тканей была меньше в среднем на 35,3% по сравнению со здоровой стороной. После лечения методом липофилинга отмечается увеличение объема подкожно-жировой клетчатки на 93,7% и собственно дермы на 33,7% ( $p < 0,05$ ).

2. У пациентов с рубцовыми деформациями вследствие системной склеродермии при первичном обследовании отмечалась высокая УЗ-плотность и стертость разграничения собственно дермы и подкожно-жировой клетчатки, а также меньшую выраженность атрофии подкожно-жировой клетчатки по сравнению с исходными данными пациентов 1 группы. После проведения липофилинга отмечалось увеличение объема подкожно-жировой клетчатки – на 62,2% и дермы – на 55,4% от исходного значения ( $p < 0,05$ ).

3. Установлено, что кожа у пациентов с системной и очаговой склеродермией различается по параметрам эластичности, упругости и ее биомеханическим показателям. После операции у пациентов с очаговой склеродермией отмечалось улучшение показателей эластичности на 26,8%, упругости на 42,8%. У пациентов с системной склеродермией после операции отмечалось улучшение показателей эластичности на 43,7%, уменьшение показателей упругости в среднем на 2,7%.

4. У пациентов с системной склеродермией по оценке индекса активности заболевания и динамического анализа иммунологического статуса на протяжении всего лечения и в отдаленном периоде - клинические признаки прогрессирования болезни отсутствовали ( $p = 0,0659$ ). Определенной закономерности

иммунологических изменений и их связи с проведенными оперативными вмешательствами не выявилось ( $p=0,9230$ ).

5. У пациентов с очаговой склеродермией по данным 3D-фотометрии динамика изменения объема исследуемой области на стороне поражения изменялась от +16,3% до +69,8% ( $p<0,0001$ ). После 1 этапа липофилинга отмечается увеличение объема мягких тканей на 16,3%, после 2 этапа на 51,9% по отношению к первичному значению и после 3 этапа на 69,8% ( $p<0,0001$ ).

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В качестве объективного обследования этапных и финальных результатов лечения пациентов с очаговой склеродермией целесообразнее применять УЗ-исследование и 3D-фотометрию.
2. Ввиду того, что у пациентов с системной склеродермией нет акцента на атрофию какой-либо определенной ткани и выраженного изменения объемных соотношений, а в большей степени отмечаются изменения качественных характеристик тканей, для оценки результатов лечения, наиболее рационально проводить эластометрию.
3. Пациентам с очаговой склеродермией без выраженной деформации лицевого скелета рекомендуется проводить классический липофилинг каждые 3-4 месяца в течение 6-12 месяцев.
4. Пациентам с выраженными деформациями контуров лица, вследствие деформации костей нижней зоны лица (синдром Парри-Ромберга), возможно применение индивидуально смоделированного силиконового имплантата.
5. У пациентов с системной склеродермией необходимо делать акцент на клеточную фракцию липоасpirата ввиду того, что результат должен повлиять на ремоделирование тканей.
6. Пациенты с системной склеродермией должны находиться под динамическим контролем врачей-ревматологов на всех этапах хирургического лечения.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АНА – антинуклеарные антитела

АНФ – антинуклеарный фактор

АРНКП – антитела к РНК-полимеразе

АТ – антитела

АутоАТ – аутоантитела

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АТА – антитела к топоизомеразе

АЦА – антитела к центромерам

ВД – врожденные деформации

Г – гемиатрофия

ГД – гиподерма

Д – дерма

И – имплантат

КР – клинические рекомендации

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

МСК ЖТ – мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани

ОСД – очаговая склеродермия

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

РД – рубцовая деформация

РКИ – рандомизированное клиническое испытание

СВФ ЖТ – стромально-васкулярная фракция жировой ткани

СПР – синдром Парри-Ромберга

ССД – системная склеродермия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧЛО – челюстно-лицевая область

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьева, Л. П. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение / Л. П. Ананьева, Е. Н. Александрова // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 1. – С. 86-99.
2. Ананьева, Л. П. Достижения в изучении системной склеродермии на современном этапе / Л. П. Ананьева // Opinion Leader. – 2018. – № 6(14). – С. 40-47.
3. Ананьева, Л. П. Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Research group) по проблеме "Системная склеродермия" / Л. П. Ананьева, М. Н. Старовойтова, С. Ш. Шабанова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 6. – С. 682-688.
4. Ананьева, Л. П. Основные формы системной склеродермии: особенности клиники и диагностики / Л. П. Ананьева // РМЖ. – 2013. – Т. 21, № 6. – С. 322-327.
5. Ананьева, Л.П. Новые направления в лечении системной склеродермии (системного прогрессирующего склероза) / Л.П. Ананьева // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, №7. – С. 32–39.
6. Ананьева, Л.П. Ранняя системная склеродермия -современный алгоритм диагностики (лекция) / Л.П. Ананьева //Научно-практическая ревматология.–2012. – Т. 50, №2. – С. 87-93.
7. Артемьев, А.А. Липофилинг с обогащением жира стволовыми клетками. Обзор / А.А. Артемьев // Пластическая хирургия и косметология. – 2010. - № 2. – С. 205-208.
8. Бадалян, Л.О. БМЭ.- 3-е изд. / Л.О. Бадалян. - М., 1977.- Т.3.-С. 405-407.
9. Бельченко, В.А. Черепно-лицевая хирургия / В.А. Бельченко. – М.: Медицинское Информационное Агентство (МИА), 2006. – 340 с.
10. Болотная, Л. А. Современный взгляд на патогенез ограниченной

склеродермии и хронической красной волчанки (обзор литературы) / Л. А. Болотная, Я. Ф. Кутасевич // Дерматологія та венерологія. – 2014. – № 2(64). – С. 5-16.

11. Бондаренко, Е.С. Гемиатрофии. Альманах: для врачей, педагогов и родителей детей с неврол. инвалидностью / Е.С. Бондаренко. - М., 2000. –С. 43-45.

12. Брусова, Л. А. Основы эндопротезирования и эктопротезирования лица / Безруков В.М., Робустова Т.Г. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2000. – 776 с.

13. Васильев, Ю.С. Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия в комбинированном и комплексном лечении больных злокачественными новообразованиями различных локализаций: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.17 / Васильев Юрий Сергеевич. – Челябинск, 2010. – 180 с.

14. Висаитова, З.Ю. Объемно-контурная пластика лица методов инъекционного введения аутожира: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21, 14.00.27 / Висаитова Зулихан Юсуповна. – М., 2009 – 127 с.

15. Высоцкий, Г.Я. Системная и очаговая склеродермия / Г.Я. Высоцкий. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние., 1971. – 238 с.

16. Галлямова, Ю.А. Ограниченная склеродермия: учебное пособие / Ю.А. Галлямова. – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. – 43 с.

17. Гусева, Н.Г. Кисти – зеркало феномена Рейно/ Н.Г.Гусева // Consilium medicum. – 2005. - Том 7, № 2. – С.90-94.

18. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы / Н.Г. Гусева. - М.: Медицина, 1993. – 267 с.

19. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология. Национальное руководство / Н.Г. Гусева. - М., 2008. – С. 447–66.

20. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия / Н.Г. Гусева. - М.: Медицина, 1975. –271 с.

21. Дворников, А.С. Склеродермия, ассоциированная со злокачественными новообразованиями: клинико-патогенетическое обоснование:

автореф. дис. ... докт. мед.наук: 14.01.10 / Дворников Антон Сергеевич. – М., 2013. – 40 с.

22. Клинические рекомендации «Ассоциации ревматологов России» по диагностике и лечению системной склеродермии (2013г.).

23. Кожные и венерические болезни (руководство для врачей) / под редакцией Скрипкина Ю.К., В. Н. Мордовцева. - 2. изд., перераб. и доп. - Москва: Медицина, 1999. – С.61-74.

24. Кочнева, И.С. Эволюция липофилинга. От восстановления объема мягких тканей к регенеративной медицине. Доступно по: <http://www.abriel.ru>. Ссылка активна на 07.05.2015 г.

25. Лечение пациентов с гемиатрофией мягких тканей лица вследствие склеродермии и после реконструктивных операций при помощи комбинированных методов липофилинга / Т. З. Чкадуа, З. Ю. Висайтова, О. О. Струкова и др. // Клиническая стоматология. – 2019. – № 1(89). – С. 66-70.

26. Лихачев, С.А. Прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга - вариант дисэмбриогенеза / С.А.Лихачев, М.И. Тарасевич // Здоровоохр. Беларуси. - 1994. –№8. –С. 60-63.

27. Локализованная (очаговая) склеродермия в общей медицинской практике / Н. А. Шостак, А. С. Дворников, А. А. Клименко и др. // Лечебное дело. – 2015. – № 4. – С. 45-52.

28. Малаховская, В. И. Восьмилетний опыт применения липофилинга в клинической практике: оценка результатов / В. И. Малаховская, З. Ю. Висайтова // Вестник эстетической медицины. - 2010. –Т. 9, № 3. – С. 64-73.

29. Насонов, Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология /Е.Л. Насонов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. –464 с.

30. Насонов, Е.Л. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова // Терапевтический архив. – 2010. - № 5. – С. 5-9.

31. Насонов, Е.Л. Национальное руководство по ревматологии/ под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 320 с.



32. Неробеев, А.И. Восстановление тканей головы и шеи / А.И. Неробеев. – М.: Медицина, 1988. – 261 с.
33. Павлов, И.П. Трофической иннервации. Избр. произведения / И.П. Павлов. – М., 1949. – 567 с.
34. Применение метода липофилинга в реабилитации пациентов с дефектами и рубцовыми деформациями концевой отдела носа (клинический случай) / Т.З. Чкадуа, Х.М. Ибрагимова, З.Ю. Висаитова, П.В. Либин и др. // Стоматология. – 2023. - №4. – С. 27-30.
35. Соматическая оксиметрия: опыт использования в оценке жизнеспособности свободных лоскутов при реконструкции головы и шеи / А. С. Добродеев, А. И. Неробеев, Е. В. Вербо, И. Ф. Малыгина // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2015. – № 1. – С. 56.
36. Стоматологический статус пациентов с системной склеродермией / Е.И. Селифанова, М.К. Макеева, А.Ю. Туркина и др. // Стоматология. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 104-108.
37. Синдром Парри–Ромберга: клинический случай / В.Б. Войтенков, В. Н. Команцев, Е.В. Екушева и др. // Нервно-мышечные болезни. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 75-82.
38. Сперанский, А.Д. Нервная трофика в теории и практике медицины / А.Д. Сперанский. – Москва: Всес. ин-т эксперимент. медицины, 1936. – 424 с.
39. Старовойтова, М.Н. Поражение кожи при системной склеродермии / М.Н. Старовойтова // Научно-практическая ревматология. – 2010. – Т. 48, № 2. – С. 83-86.
40. Струкова, О.О. Хирургическая реабилитация пациентов с рубцовыми деформациями и дефектами мягких тканей челюстно-лицевой области при помощи комбинированных методов липофилинга: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Струкова Ольга Олеговна. – М., 2019 – 121 с.
41. Филатова, М. А. Изучение адаптивного и врожденного иммунитета у больных локализованной склеродермией / М. А. Филатова, Л. А. Юсупова // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 146.

42. Чкадуа, Т.З. Рубцовые деформации челюстно-лицевой области, как следствие очаговой склеродермии: обзор современных методов лечения / Т.З. Чкадуа, Х.М. Ибрагимова, З.Ю. Висайтова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2022. - № 11. – С. 244-248.
43. Чкадуа, Т.З. Ауто трансплантация жировой ткани в комплексной реабилитации пациентов с дефектами рубцовыми деформациями челюстно-лицевой области / Т.З. Чкадуа, Х.М. Ибрагимова, З.Ю. Висайтова // Эстетическая хирургия. – 2023. - № 2. - С. 245-248.
44. Adipose tissue-derived stem cells ameliorates dermal fibrosis in a mouse model of scleroderma / W. Chen, Z-K. Xia, M-H. Zhang et al. // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2017. – № 1 (10). – P. 52–56
45. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma / P. Moinzadeh, C. Fonseca, M. Hellmich et al. // Arthritis Res Ther. – 2014. – Vol. 16. – P. 53.
46. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer / C.G. Joseph, E. Darrah, A.A. Shah et al. // Science. – 2014. – Vol. 343. – P. 152-7.
47. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy / S. Bosello, G. De Luca, B. Tolusso et al. // Autoimmun Rev. – 2011. – Vol. 10, № 10. – P. 624-30.
48. Batteux, F. New insights on chemically induced animal models of systemic sclerosis / F. Batteux, N. Kavian, A. Servettaz // Curr Opin Rheumatol. – 2011. –Vol. 23, №6. –P. 511-8.
49. Bhattacharyya, S. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities / S. Bhattacharyya, J. Wei, J. Varga // Nat Rev Rheumatol. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 42-54.
50. Billings, E. Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery / E. Billings, J.W. May //Plast. Reconstr. Surg. - 1989. – Vol. 83. – P. 368- 381.
51. Billings, E. Historical review and present status of free fat graft

autotransplantation in plastic and reconstructive surgery / E. Billings, J. W. May // *Plast. Reconstr. Surg.* - 1989. – Vol. 83. – P. 368-381.

52. Burt, R. K. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: history and current status / R.K. Burt, F. Milanetti // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 23, № 6. – P. 519–29.

53. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners / D. Farge, R.K. Burt, M.-C.Oliveira et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2017. – Vol, 52, № 11. – P. 1495–1503.

54. Cellular players in angiogenesis during the course of systemic sclerosis / P. Cipriani, A. Marrelli, V. Liakouli et al. // *Autoimmun Rev.* – 2011. – Vol. 10. – P. 641-6.

55. Cellular-Based Therapies in Systemic Sclerosis: From Hematopoietic Stem Cell Transplant to Innovative Approaches / E. Xue, A. Minniti, T Alexander, N. Del Papa, R. Greco// *Cells.* - 2022. - № 21 (11). - C. 33-46.

56. Choo, S.Y. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications / S.Y. Choo // *Yonsei Med J.* – 2007. – Vol. 48, № 1. – P. 11–23.

57. Clinical significance of cobblestone appearance on the skin of patients with systemic sclerosis / I. Kajihara, M. Jinnin, T. Makino, A. Toihata.Yonemitsu et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2012. –Vol. 26, №1. –P. 123-5.

58. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells / G. Rigotti, A. Marchi, M. Galie et al. // *Plast Reconstr Surg.* – 2007. – Vol, 119, № 5. – P. 1409-1422.

59. CNS imaging findings associated with Parry-Romberg syndrome and en coup de sabre: correlation to dermatologic and neurologic abnormalities / D.A. Doolittle, V.T. Lehman, K.M. Schwartz et al. // *Neuroradiology.* – 2015. – Vol. 57, № 1. – P. 21-34.

60. Coleman, S. R. Structural fat grafting: more than permanent filler / S. R. Coleman // *Plast Reconstr Surg.* – 2006. – Vol. 118, № 3. – P. 108-120.

61. Coleman, S.R. Facial reconturing with lipostructure / S. R. Coleman // *Clin Plast Surg.* – 1997. – Vol. 24. – P. 347.
62. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies / M. Mahler, P.L. Meroni, X. Bossuyt et al. // *J Immunol Res.* - 2014.
63. Delayed breast implant reconstruction: a 10-year prospective study / G.B. Hvilson, L.R. Hölmich, M. Steding-Jessen et al. // *Journal of Plastic Reconstructive Aesthetic Surgry.* – 2011. – Vol. 64. – № 11. – P. 1466–1474.
64. Denton, C. P. Systemic sclerosis / C.P. Denton, D. Khanna // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390. – P. 1685-1699.
65. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma / Y. Asano, M. Fujimoto, O. Ishikawa et al. // *Journal of Dermatology.* – 2018. – Vol. 45, № 7. – P. 755-80.
66. Difficulties in differentiation of Parryb Romberg syndrome, unilateral facial scleroderma, and Rasmussen syndrome / J. Paprocka, E. Jamroz, D. Adamek et al. *Childs Nerv Syst.* – 2006. – Vol, 22. – P. 409–15.
67. El-Kehdy, J. A review of Parry–Romberg syndrome / J. El-Kehdy, O. Abbas, N. Rubeiz // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. – Vol. 67. – P. 769–84.
68. Eulenburg, A. *Lehrbuch de functionellen Nervenkrankheiten* / A. Eulenburg. – Berlin: Hirschwald, 1871. – 726 p.
69. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases / J.A. Snowden, M. Badoglio, M. Labopin et al. // *Blood Adv.* – 2017. – Vol. 27. – P. 2742–55.
70. Fett, N. Update on morphea. Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis / N. Fett, V.P. Werth // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2011. – Vol. 64, № 2. – P. 217-28.
71. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features / R. Mierau, P. Moinzadeh, G. Riemekasten et al. // *Arthritis Res Ther.* – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 172.

72. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes / C. Peoples T. A. Medsger Jr, M. Lucas, B. L. Rosario et al. // *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. – 2016. - №2. – P. 177-240.
73. Gkagkaris, L. The revolutionary gustav adolf neuber: a tribute to the father of aseptic surgery / L. Gkagkaris, M. Papadakis, P. Lytsikas-Sarlis // *SurgInnov*. – 2022. – Vol. 29, №6. – P. 817-821.
74. Haiken, E. *Venus Envy. A history of cosmetic surgery* / E. Haiken. – Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1997. – 392 p.
75. Hamaguchi, Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis / Y. Hamaguchi // *J Dermatol*. – 2010. – Vol. 37. – P. 42-53.
76. Harashina, T. A free groin flap reconstruction in progressive facial atrophy / T. Harashina, T. Nakajima, Y. Yashimura // *Br. J. Plast. Surg.* - 1977. – Vol. 30. - P. 14-16.
77. Hunzelmann, N. What are the milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? / N. Hunzelmann, J. Brinckmann // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 69, № 1. – P. 52–56.
78. Intracerebral involvement in scleroderma en coup de sabre: report of a case with neuropathologic findings / M.N. Chung, J. Sum, M.J. Morrel et al. // *Ann. Neurol*. - 1995. – Vol. 5, № 3. – P. 679-681.
79. Jimenez, S.A. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis / S.A. Jimenez, C.T. Derk // *AnnIntern Med*. – 2004. – Vol.140, №1. –P. 37-50.
80. Jurkiewicz, M. J. The use of free revascularized grafts in the amelioration of hemifacial atrophy / M.J. Jurkiewicz, F. Nahai // *Plast. Reconstr. Surg.* - 1985. – Vol. 76, № 1. – P. 44-54.
81. Kim, T. Liposuction — then and now [ Электронный ресурс ] / Т. Kim // *Health and fitness: cosmetic surgery*. – 2011. – Режим доступа: <http://www.triblocal.com>.
82. Lewkonja, R.M. Progressive hemifacial atrophy (Parry – Romberg

syndrome) report with review of genetics and nosology / R.M. Lewkonia, R.B. Lowry // *Am J Med Genet.* – 1983. – Vol. 14. – P. 385–90.

83. Medsger, T. A. Classification, prognosis / T. A. Medsger // In: *Systemic sclerosis*. Eds: P.J. Clements, D.E. Furst. 2nd ed. – Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2004. – P. 7–22.

84. Medsger, T. A. Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects / T. A. Medsger Jr. // In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions*. 14th ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001. – P. 1590-624.

85. Mikhaylov, I.N. The structure of the skin. In: Chernukha A.M., Frolova E.P. *Skin: structure, function, general pathology and therapy* / I.N.Mikhaylov, E.V. Vinogradova. - Moscow: Medicina, 1982. – P. 19–58. (in Russian)

86. Mizuguchi, M. Stellate ganglion block therapy against progressive facial hemiatrophy / M. Mizuguchi, K. Komiya // *No. To. Hattatsu.* - 1989. – Vol. 6, № 21. – P. 574-578.

87. Mononeuritis in two patients with limited cutaneous systemic sclerosis / T. Leichenko, A.L. Herrick, S.M. Alani et al. // *Br. J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. №33. – P. 594-595.

88. MR of brain involvement in progressive facial hemiatrophy (Romberg disease): reconsideration of a syndrome / K. Terstegge, B. Kunath, S. Felber et al. // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* - 1994. – 1, № 15. - P. 145 – 150.

89. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma / K.M. Sullivan, E.A. Goldmuntz, L. Keyes-Elstein et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378, № 1. – P. 35–47.

90. Neurological Manifestations in Parry– Romberg Syndrome: 2 Case Reports / J. Vix, S. Mathis, M. Lacoste et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, №28. – P. 1147.

91. Neurology in ancient faces / O. Appenzeller, J.M. Stevens, R. Kruszynski et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2001. – Vol. 70, № 4. – P. 524-9.

92. Orofacial manifestations of scleroderma. A literature review / M. Hadj Said, J.M. Foletti, N. Graillon et al. // *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* – 2016.

– Vol. 117, № 5. – P. 322-326.

93. Parry, C. H. Collection from the unpublished medical writings of the late Caleb Hillier Parry / C. H. Parry. - London: Underwoods, 1825. – 478 p.

94. Parry-Romberg syndrome / E. Lazaridou, C. Giannopoulou, Z. Apalla et al. // J Dermatol Case Rep. – 2010. - №4. – P. 30–2.

95. Parry–Romberg’s syndrome and epilepsy / M. Chbicheb, A. Gelot, F. Rivier et al. // Rev Neurol (Paris). – 2005. – Vol. 161. – P. 92–7.

96. Peer, L. A. The neglected free fat graft / L.A. Peer // Plast. Reconstr. Surg. – 1956. – Vol. 18. – P. 233-250.

97. Pensler, J.M. Clinical and ultrastructural studies of Romberg's hemifacial atrophy / J.M. Pensler, G.F. Murphy, J.B. Mulliken // Plast. Reconstr. Surg. – 1990. – Vol. 85. – P. 669-674.

98. Rogers, B. O. Progressive facial hemiatrophy: Romberg's dis-ease; a review of 772 cases: proc 3d Internat Cong Plastic Surgery / B.O. Rogers // Excerpta Medica ICS. – 1964. - № 66. – P. 681-689.

99. Romberg, M. H. Troponeurosen, Klinische Ergebnisse gesammelt von Heenoch. A. Foerstner / M. H. Romberg. – Berlin: Förstner, 1846. – 232 p.

100. Rozier, P. Mesenchymal stem cells in systemic sclerosis: Allogenic or autologous approaches for therapeutic use? / P. Rozier // Frontiers in Immunology. – 2018. – Vol. 9. – P. 29-38.

101. 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. – Vol. 146, № 9. – P. 1044-5.

102. Serum matrix metalloproteinase-3 in systemic sclerosis / M. Jinnin, H. Ihn, Y. Asano, K. Yamane et al. // Arch Dermatol Res. – 2004. – Vol. 296, №1. – P. 25-9.

103. Shan, A. A. Cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases / A.A. Shan, L. Casciola-Rosen, A. Rosen // Arthritis Rheum. – 2015. – Vol. 67, №2. – P. 317-26.

104. Shauly, O. Fat grafting: basic science, techniques, and patient management / O. Shauly, D.J. Gould, A. Ghavami // Plast Reconstr Surg Glob Open. – 2022. – Vol.

10, №3.

105. Significantly increased CCL5/RANTES and CCR7 mRNA levels in localized scleroderma / T. Gambichler, M. Skrygan, A.A. et al. // Regul Pept.. – 2011. – Vol. 170. – P. 4-6.

106. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis / C. Salliot, L. Mouthon, M. Ardizzone et al. // Rheumatology (Oxford). – 2007. – Vol. 46, № 2. – P. 321-326.

107. Spees, J.L. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function / J.L. Spees, R.H. Lee, C.A. Gregory // Stem Cell Research and Therapy. – 2016. – Vol. 125.

108. Steen, V. D. Autoantibodies in systemic sclerosis / V. D. Steen // Semin Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 35. – P. 35-42.

109. Stone, J. Parry-Romberg syndrome: a global survey of 205 patients using the internet / J. Stone // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – P. 674–6.

110. Tan, E.M. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology / E.M. Tan // Adv Immunol. – 1989. – Vol. 44. – P. 93-155.

111. Taylor, H. M. Progressive facial hemiatrophy: MRI appearances / H.M. Taylor, R. Robinson // Dev-Med-Child-Neurol. - 1997. – Vol. 7, № 39. - P. 484 – 486.

112. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts / A. Fernández-Codina, K.M. Walker, J.E. Pope et al. // Arthritis Rheumatol. – 2018. – Vol. 70, № 11. – P. 1820–28.

113. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis / O. Kowal-Bielecka, J. Fransen, J. Avouac et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 76, №8. – P. 1327–39.

114. Upton, J. Restoration of facial contour using free vascularized omental transfer / J. Upton, J.B. Mulliken, P.D. Hicks // Plast. Reconstr. Surg. - 1980. – Vol. 66, № 3. - P. 560-567.

115. Varga, J. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder / J. Varga, D. Abraham // J Clin Invest. – 2007. – Vol, 117, №3. – P. 557-67.

116. Wartenberg, R. Progressive facial hemiatrophy / R. Wartenberg // Arch.



Neurol. Psych. - 1945. – Vol. 54, №2. – P. 716-720.

117. What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases / A. L. Pires Abrao, C. M. Santana, A. C. Bezerra, R. F. B. de Amorim et al. // Rev Bras Reumatol Engl Ed. – 2016. – Vol. 56, № 5.-P. 441-450.

118. Wigley, F.M. Clinical features of systemic sclerosis / F.M. Wigley, L.K. Hummers // In: Rheumatology. Eds: M.C. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen et al. 3rd ed. – Philadelphia: Mosby, 2003. – P. 1463–5.

119. Wollheim, F. A. Classification of systemic sclerosis. Vision and reality / F.A. Wollheim // Rheumatology. – 2005. – Vol. 44. – P. 1212–6.

120. Xue, K. Association of HLA DR3 and HLA DR15 Polymorphisms with risk of systemic lupus erythematosus / K. Xue, W.Q. Niu, Y. Cui // Chin Med J (Engl). – 2018. – Vol. 131, № 23. – P. 2844–2851.