

На правах рукописи

Орлова Юлия Михайловна

**Оптимизация липофилинга лица с целью улучшения приживления
жирового аутотрансплантата**

3.1.16 - пластическая хирургия

Автореферат

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Мантурова Наталья Евгеньевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Грищенко Светлана Владимировна

Общество с ограниченной ответственностью "ТОПКЛИНИКА эстетической медицины", генеральный директор

доктор медицинских наук, доцент

Кораблева Наталья Петровна

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

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.10 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу : 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук



Ануров Михаил Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Аутотрансплантация жировой ткани является широко используемой техникой в эстетической и реконструктивной хирургии и зарекомендовавшим себя методом коррекции инволютивной атрофии жировой ткани лица и рубцовых деформаций. Однако до сих пор не решен вопрос резорбции жировой ткани после трансплантации, что вызывает неудовлетворенность результатом операции и обуславливает необходимость повторных коррекций. Есть несколько причин резорбции жирового аутографта. Во-первых, при одномоментном введении слишком большого количества жирового аутографта образование новых сосудов не способно полностью обеспечить кровоснабжение аутотрансплантата, что ведет к частичному некрозу пересаженной жировой ткани. Во-вторых, для приживания аутотрансплантата необходима оптимальная обработка жировой ткани с сохранением жизнеспособного клеточного состава. В-третьих, введение жирового аутографта должно проводиться согласно принципам приживания аутотрансплантата, а также с учетом строения конкретной анатомической зоны лица. Решение данных проблем представляется возможным при определении стандартизированного протокола планирования липофилинга, оптимизации техники обработки и введения жирового аутографта. Протокол позволит рассчитывать необходимый объем жирового аутографта для его адекватного кровоснабжения в реципиентной области; проводить обработку полученной жировой ткани, основанную на сохранении оптимального для приживания количества жизнеспособных стромальных клеток; выполнять введение жирового аутографта с применением техники, обеспечивающей наилучшее кровоснабжение и распределение аутотрансплантата и предотвращающей его миграцию. Предсказуемость и контролируемость процедуры значительно повысит удовлетворенность результатом лечения. Использование клеточных технологий для улучшения приживания аутожира представляется перспективным методом ввиду гетерогенного состава

стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ) и ее мультинаправленного действия. В работе определен тип клеток, влияющий на приживание жирового аутотрансплантата, проведена оценка влияния биологических свойств клеток СВФ на устойчивость послеоперационного результата, выявлены основные факторы, влияющие на биологические свойства клеток СВФ. Таким образом, в данной работе стоит задача оптимизировать протокол комбинированного хирургического лечения пациентов с инволютивными изменениями лица и рубцовыми деформациями лицевой области с помощью липофилинга с использованием СВФ для достижения удовлетворительных функциональных и эстетических результатов, повышения эффективности лечения.

Степень разработанности темы

Вышеописанные проблемы липофилинга активно изучаются во всем мире. Особое внимание уделяется вопросу приживания аутотрансплантата для решения проблемы резорбции аутографта. На данный момент нет стандартизированного протокола планирования липофилинга и определения конкретного объема жирового аутографта для индивидуального случая. В литературе описано множество техник обработки и введения жирового аутографта, однако «золотым стандартом» все еще остается протокол Колемана 1997 года [Веремеев А.В., 2016]. Все больше сообщений появляется по использованию клеточных технологий при обработке жировой ткани с целью улучшения приживания аутографта [Разумов А.Н., 2003; Соболева И.В., 2007; Филиппова О.В., 2017; А. И. Зорина, 2012; В. Б. Карпюк, 2019; А. М. Миromanов, 2019; И. Б. Казанцев, 2019]. Клеточные технологии позволяют сделать процедуру более предсказуемой: использование собственных клеток пациента сопровождается минимальными рисками осложнений. Много исследований посвящены улучшению приживания жирового аутотрансплантата с помощью аутологичной плазмы и факторов роста, однако полученные результаты противоречивы, нет достоверного статистического анализа в исследованиях и

объективных методов оценки результата [Дзампаева И.Р., 2018; Мантурова Н.Е., 2012; Масгутов Р.Ф., 2014], неизвестны также отдаленные последствия применения высокоактивных веществ. На сегодняшний день использование стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ) - один из наиболее распространенных методов клеточного «обогащения» ввиду простоты получения прямо в операционной и непосредственного введения одновременно с жировым аутографтом. СВФ представляет собой минимально манипулируемый клеточный продукт (согласно Федеральному закону "О биомедицинских клеточных продуктах" от 23.06.2016 N 180-ФЗ), состоящий из популяции клеток, полученных в результате механической обработки жировой ткани, отделенной от зрелых адипоцитов с помощью дифференциального центрифугирования. Популяция клеток включает в себя эндотелиальные клетки крови, стволовые клетки жировой ткани, предшественники эндотелиальных клеток, Т-клеток, В-клеток, тучные клетки и макрофаги. Гетерогенность фракции способствует мультинаправленному действию популяции клеток - репарации, регенерации адипоцитов, неоангиогенез, модуляция воспалительных реакций, антифибротический эффект.

По результатам исследований, посвященных оценке эффективности СВФ с липофилингом при операциях на лице, продемонстрировано положительное влияние клеточной фракции на приживание жирового аутоотрансплантата (в среднем, процент сохранения объема жирового трансплантата с добавлением СВФ и без него составляли 63% против 39% соответственно) [Разумов А.Н., 2003; Соболева И.В., 2007; Филиппова О.В., 2017]. Однако в этих научных работах не упоминается влияние типа клеток и их биологических свойств на клиническую эффективность. К примеру, Gentile P., Cervelli V. 2014, Schendel S.A. 2015 и Saaki G.H. 2015 определили положительную корреляцию послеоперационных изменений толщины подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) и количества клеток в образце СВФ, но не изучали состав и свойства фракции. G.Rigotti, N.F.Gontijo-de-Amorim 2015 выявили типы клеток в вводимом образце СВФ с помощью иммунофенотипирования, но не проводили оценку пролиферативного

потенциала клеток - показателя регенеративной способности фракции. Таким образом, приводятся данные об эффективности применения СВФ для улучшения приживления жирового аутоотрансплантата, но нет понимания, какие именно элементы фракции и в каком соотношении обеспечивают данный эффект.

Актуальность нашего исследования заключается в оценке эффективности СВФ в приживлении жирового аутоотрансплантата, определении типа клеток, влияющих на приживление жирового аутоотрансплантата, выявлении основных факторов, влияющих на биологические свойства клеток СВФ.

Таким образом, в данной работе стоит задача оптимизировать протокол комбинированного хирургического лечения пациентов с инволютивными изменениями и рубцовыми деформациями лица с помощью липофилинга с использованием СВФ для достижения удовлетворительных функциональных и эстетических результатов, повышения эффективности лечения.

Цель исследования

Улучшить результаты липофилинга при лечении пациентов с инволютивными изменениями и рубцовыми деформациями лица путем внедрения методов предоперационного планирования и применения клеточного продукта жировой ткани стромально-васкулярной фракции.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность метода 3D компьютерного моделирования лица для планирования объема липофилинга при коррекции рубцовых деформаций.
2. Провести сравнительную оценку метода 3D компьютерного сканирования для показателей поверхностной васкуляризации, пигментации и объемных изменений кожи и мягких тканей лица до и после липофилинга.
3. Разработать и внедрить метод расчета индивидуального объема жирового аутоотрансплантата для проведения липофилинга при коррекции инволютивных изменений лица.

4. Оценить результативность приживления жирового аутоотрансплантата в зависимости от анатомической зоны введения.
5. Определить влияние клеточного продукта стромально-васкулярной фракции на структуру жирового аутоотрансплантата.
6. Оценить влияние клеточного продукта стромально-васкулярной фракции на приживление жирового аутоотрансплантата.
7. Оценить влияние клеточного продукта стромально-васкулярной фракции на качество кожи (толщина кожи, показатели пигментации, поверхностной васкуляризации).
8. Выявить основные факторы, влияющие на приживление жирового аутоотрансплантата.

Научная новизна исследования

1. Предложены методы проведения предоперационного планирования липофилинга лица при коррекции рубцовых деформаций и инволютивных изменений: внедренные методы расчета индивидуального объема жирового аутоотрансплантата показали свою эффективность в достижении оптимального приживления аутожира и эстетически гармоничного результата.
2. Продемонстрировано улучшение приживления аутожира при выполнении липофилинга лица с использованием клеточного продукта стромально-васкулярной фракции (СВФ) по сравнению с традиционным методом липофилинга: сохранность объема жирового аутоотрансплантата с СВФ была больше на 28%. Данный результат позволяет найти пути решения проблемы резорбции аутожира и избежать необходимости проведения многократных повторных процедур липофилинга.
3. Показана зависимость параметров качества кожи после проведения липофилинга лица от возраста пациента путем 3D компьютерного сканирования: изменение пигментации и васкуляризации до и после липофилинга в среднем составила -13,7 у пациентов после 55 лет, изменение

пигментации и васкуляризации в среднем -3,075 - у пациентов до 55 лет. С учетом данных результатов становится необходимым скорректировать комплексный подход в лечении инволютивных изменений лица: оценивать состояние как кожи, так и мягких тканей, формировать индивидуальную программу лечения, предлагать альтернативные варианты коррекции в случаях разнонаправленного действия аутожира.

4. Выявлена и исследована комбинация факторов, влияющих на приживление жирового аутоотрансплантата, установлена их взаимосвязь: пролиферативный потенциал мезенхимальных стромальных клеток (МСК) жировой ткани, индекс массы тела (ИМТ) и процент жира пациента. Пролиферативный потенциал МСК влияет на приживление жирового аутоотрансплантата, общее количество жизнеспособных клеток не оказывает влияния. Существенно влияет на пролиферативный потенциал МСК ИМТ и процент жира пациента: избыточная масса тела отрицательно сказывается на регенеративном потенциале МСК, что в дальнейшем снижает вероятность успешного приживления аутожира при проведении липофилинга. Зная данные особенности влияния параметров пациента на приживление аутожира, становится возможным корректировать схему лечения для достижения высокой степени приживления.

5. На основании внедренных методов обследования предложен алгоритм ведения пациентов для выполнения липофилинга лица, включающий в себя предоперационное планирование и оценку динамических изменений в послеоперационном периоде. Четкое протоколирование и комплексный подход в лечении позволяют объективно оценить результат проведенного вмешательства и достичь высокой степени удовлетворенности результатом лечения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования заключается в раскрытии проблем резорбции жирового аутоотрансплантата, углубленном анализе

эндогенных и экзогенных причин, влияющих на приживание пересаженной жировой ткани. В работе проведен сравнительный анализ предшествующих научных исследований и предложен собственный метод решения описанных проблем: усовершенствование протокола липофилинга с предоперационным расчетом объема жирового аутоотрансплантата и использование клеточного продукта СВФ для улучшения приживания аутожира. Внедрение в клиническую практику усовершенствованного протокола предоперационного планирования и комбинированного хирургического лечения в сочетании с липофилингом с использованием клеточного продукта СВФ у пациентов с инволютивными изменениями и рубцовыми деформациями лица повысит эффективность результатов лечения и качества жизни пациентов. Работа имеет большое практическое значение, так как позволяет определить причины резорбции жирового аутоотрансплантата, оптимизировать и улучшить процедуру липофилинга лица.

Методология и методы исследования

Решение локального этического комитета РНИМУ им.Н.И.Пирогова о проведении данного клинического исследования №181 от 28 января 2019г.

Дизайн исследования составлен в соответствии с принципами доказательной медицины.

Научная работа проводилась с использованием 3 методов исследования: теоретического, экспериментального (лабораторный этап) и собственно клинического исследования. С помощью теоретического метода исследования проведен литературный анализ научных работ по актуальной теме, определены проблемы аутоотрансплантации жировой ткани и возможные пути их решения, выполнена систематизация значительного объема информации и составлены задачи данного научного исследования. Экспериментальный метод включал в себя лабораторное исследование стромально-васкулярной фракции жировой ткани, оценку общего количества клеток, их биологических свойств, пролиферативного потенциала. Затем в рамках клинического исследования была

проведена сравнительная оценка эффективности путей решения проблемы резорбции аутожира, а именно использование клеточного продукта жировой ткани СВФ, вычисление объема жирового аутооттрансплантата в каждом индивидуальном случае, составление алгоритма лечения пациента. Для изучения влияния СВФ на приживание аутожира было выполнено УЗ-исследование оценки толщины кожи и подкожно-жировой клетчатки, проведено гистологическое исследование структуры жирового аутооттрансплантата с СВФ, проведен детальный лабораторный анализ клеточной фракции каждого пациента (подсчет общего количества клеток, определение их пролиферативного потенциала), а также методом статистического анализа изучено влияние индекса массы тела пациента и процента жировой ткани на свойства СВФ. Расчет объема жирового аутооттрансплантата при предоперационном планировании проводился с помощью компьютерного моделирования и по новому разработанному методу индивидуального расчета согласно объему фигуры треугольной призмы. В ходе исследования изучено также влияние анатомической зоны лица на приживание аутожира с помощью УЗ-доплер исследования. Для оценки результатов лечения также применялись распространенные методы исследования – фотодокументирование, антропометрия, стандартные клинические методы исследования (сбор анамнеза, физикальный осмотр и т.д.). Объектом исследования являлись 60 пациентов с инволютивными изменениями и рубцовыми деформациями лица. Всем пациентам проведено оперативное вмешательство, включающее липофилинг лица как один из этапов или как основной вид лечения. На основании полученных данных разработаны алгоритмы выполнения процедуры липофилинга, оптимизирован протокол планирования и проведения операции.

Основные положения выносимые на защиту

1. Определение эндогенных и экзогенных факторов, влияющих на приживание жирового аутооттрансплантата, позволяет с учетом

индивидуальных особенностей пациента улучшить результаты липофилинга лица.

2. Применение алгоритма предоперационного планирования процедуры липофилинга у пациентов с инволютивными изменениями и рубцовыми деформациями лица повышает эффективность процедуры и улучшает результаты лечения.

3. Применение стромально-васкулярной фракции жировой ткани с липофилингом лица улучшает приживление аутографта и не вызывает отдаленных побочных эффектов.

Степень достоверности результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Практические рекомендации проверены в работе Института пластической хирургии и косметологии города Москвы.

Апробация результатов исследования

Диссертация доложена, обсуждена и одобрена на заседании кафедры пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова 25 марта 2022 года (выписка протокола заседания №8).

Материалы диссертации доложены на:

1. VIII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи: материалы конгресса, г.Москва, 28-30 мая 2020.

2. Научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в дерматовенерологии и косметологии»: материалы конференции, г.Москва, 19 сентября 2020.

3. II Международной научной конференции «Современные тенденции исследований в области пластической хирургии и эстетической медицины», г.Москва, 8-9 апреля 2021.

Опубликовано 3 статьи в журнале «Пластическая хирургия и эстетическая медицина», входящим в перечень ВАК и библиографическую базу данных Scopus.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Общее количество пациентов - 60.

Дизайн исследования - проспективное нерандомизированное контролируемое когортное.

В исследовании участвовали женщины, от 32 до 76 лет, без тяжелых сопутствующих заболеваний, не получающих постоянную/плановую медикаментозную терапию, со стабильным весом во время исследования. Пациенты в исследовании имели мезо- и эндоморфную конституцию, с достаточно развитым подкожным жировым слоем (определенный по щипковому тесту).

Критериями включения в исследования являлись (согласно ФС No2011/252 от 22.08.2011): приобретенные деформации лица и тела разной этиологии: посттравматические, послеродовые, связанные с дефицитом объема мягких тканей, старческая атрофия лица (старческий эластоз) (код по МКБ-10, класс XII – болезни кожи и подкожной клетчатки, код L57.4) – западение носогубной, слёзной борозд и т.д., атрофические поражения кожи (код по МКБ-10, класс XII- болезни кожи и подкожной клетчатки, код L 90.5 - рубцовые состояния и фиброз кожи; L90.6, L90.8; L 90.9 – атрофические полосы,

атрофические изменения кожи); локальная послеоперационная недостаточность жировой ткани: изменение контуров.

Критериями исключения из исследования являлись наличие планов на снижение веса в ближайший год и наличие состояний/заболеваний из списка, утвержденного приказом Федеральной Службы (ФС No2011/252 от 22.08.2011).

В медицинской карте указывались данные физикального осмотра, инструментальных исследований, консультаций специалистов, анамнеза заболевания (в том числе проведение ранее хирургических вмешательств и косметологических процедур), общего статуса, локального статуса и плана лечения. Во время физикального осмотра проводились измерения массы тела (кг) простым взвешиванием, определение индекса массы тела (ИМТ) (табл. 2) по формуле $\text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$, процент жира по методу вычисления окружностей частей тела (Hodgdon и Beckett). Данные по вышеописанным показателям приведены в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в основной и контрольной группах.

Показатель, среднее значение и среднее отклонение	Возраст, лет	Вес, кг	ИМТ	Процент жира
Группа СВФ +	46 ± 11	67 ± 7	25 ± 2	26 ± 2
Группа СВФ -	45 ± 9	66 ± 7	24 ± 2	25 ± 2
	p=0,789	p=0.582	p=0.658	p=0.058

Для планирования вмешательства использовали фотодокументирование, 3D моделирование с определением недостатка объема тканей, поверхностной васкуляризации, пигментации кожи, УЗИ кожи и мягких тканей лица (определение толщины кожи и подкожно-жировой клетчатки). Данные

исследования также проводились в послеоперационном периоде на сроках 3 и 6 месяцев.

При коррекции инволютивных изменений лица следующим этапом проводили измерение объема атрофии лица по разработанной нами формуле вычисления объема треугольной призмы ($V = 1/2 L \times W \times H$) - фигуры, соответствующей по форме области малярного возвышения - основного компонента комплексного омоложения лица. Измерения проводились без дополнительного диагностического инструментария, только с помощью измерительной ленты и маркера по выведенному нами алгоритму.

Оценка эффективности применения СВФ проводилась по сравнению клиническим и лабораторным данным в обеих группах.

Клинические исследования:

1. Анализ кожи с помощью системы визуализации LifeViz Quantificare (создание 3D модели и сравнения объема жирового трансплантата в течение времени, динамической оценки качества кожи, пигментации, поверхностной васкуляризации)
2. УЗИ кожи и подкожной клетчатки (измерение толщины кожи и подкожно-жировой клетчатки до и после процедуры - через 3 и 6 месяцев)

Лабораторные исследования включали в себя определение характеристик СВФ:

1. определение количества ядродержащих клеток во введенном образце (подсчет в камере Горяева)
2. определение жизнеспособности клеток (подсчет в камере Горяева с окраской трипановым синим)
3. определение клеточного состава СВФ (проточная цитофлуориметрия)
4. оценка пролиферативного потенциала стволовых клеток жировой ткани (определение времени удвоения популяции при культивировании на пассажах 3,6,9)

Для расчетов использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26. Для анализа данных использовались стандартные методы дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты

Пациентам обеих групп был поставлен диагноз (таблица 2) и в соответствии с поставленным диагнозом проведен одинаковый объем операций (таблица 3). Операции выполнялись по зарекомендовавшим себя методикам в обеих группах исследования.

Таблица 2. Распределение диагнозов среди основной и контрольной групп.

Диагноз	Группа СВФ+	Группа СВФ-
Атрофия мягких тканей средней трети лица	7	7
Атрофия кожи верхних век, атрофия мягких тканей средней трети лица	6	7
Атрофия кожи и мягких тканей средней и нижней трети лица	12	10
Рубцовая деформация лица	5	6

Таблица 3. Распределение оперативных вмешательств среди основной и контрольной групп.

Тип операции	Группа СВФ+	Группа СВФ-
Верхняя блефаропластика + липофилинг	6	7
Мобилизация ПМАС + липофилинг	12	10
Липофилинг средней зоны лица	7	7
Риготтомия + липофилинг рубцовой деформации	5	6

Средний объем введенного аутожира у пациентов основной группы составил 18-28 мл, у пациентов контрольной группы - 22-32 мл. У 1 пациента (3%) в основной группе с диагнозом рубцовая деформация средней трети лица и подбородочной области (вследствие проведенного ранее ряда реконструктивных операций) отмечено появление осложнения после проведения липофилинга зон рубцовой деформации - образование масляной кисты размером 0,2 см.

При сравнении эффективности липофилинга с СВФ и по традиционной технике липофилинга выявлено: по данным УЗИ кожи и мягких тканей на точках осмотра 3 и 6 месяца в группе у пациентов, которым проводилось введение жирового графта с СВФ чаще наблюдалась стабильность показателей толщины подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), соответствующие объему жирового аутооттрансплантата. Толщина кожи в основном не подвергалась изменениям в основной и контрольной группах (табл. 4).

Таблица 4. Изменения толщины ПЖК после операции суммарно на сроках 3 и 6 месяцев в двух группах, средние значения. *Принимались следующие уровни статистической значимости: * - $P < 0.05$ (значимость $> 90\%$); NS – незначимые отличия ($P > 0.05$).

Показатель, область		Изменения в основной группе, %	Изменения в контрольной группе, %	Тест Стьюдента (достоверность)
Слева	Подглазнично-щечная	89 ± 65	52 ± 20	0,01 (*)
	Скуловая	72 ± 52	42 ± 22	0,01 (*)
	Область комиссуры рта	44 ± 31	32 ± 20	0,09 (NS)
Справа	Подглазнично-щечная	95 ± 74	52 ± 22	0,01 (*)
	Скуловая	74 ± 55	43 ± 21	0,01 (*)
	Область комиссуры рта	44 ± 31	31 ± 20	0,07 (NS)

Для лабораторного анализа был взят 1 мл образца СВФ, подготовленного для введения вместе с жировым аутоотрансплантатом, каждого пациента основной группы. При проведении сравнения по количеству ядродержащих клеток у пациентов основной группы не было отмечено прямой зависимости сохранения большего объема жирового графта от большего количества ядродержащих и жизнеспособных клеток (таблица 5).

Таблица 5. Корреляция изменений толщины кожи и ПЖК и общего количества жизнеспособных клеток. Принимались следующие уровни статистической значимости: * - $P < 0.05$ (значимость $> 95\%$); NS – незначимые отличия ($P > 0.05$).

Показатель, область			Корреляция изменений на этапах после операции (спустя 3 месяца) и процента жизнеспособных клеток	P-value (достоверность)
Слева	Подглазнично-щечная	Кожа	0,021905	0,91 (NS)
		ПЖК	0,138845	0,46 (NS)
	Скуловая	Кожа	-0,00671	0,97 (NS)
		ПЖК	-0,07475	0,69 (NS)
	Область комиссуры рта	Кожа	-0,13451	0,48 (NS)
		ПЖК	-0,06457	0,73 (NS)
Справа	Подглазнично-щечная	Кожа	-0,01233	0,95 (NS)
		ПЖК	-0,11086	0,56 (NS)
	Скуловая	Кожа	-0,09435	0,62 (NS)
		ПЖК	-0,12989	0,49 (NS)
	Область комиссуры рта	Кожа	0,076371	0,69 (NS)
		ПЖК	-0,10961	0,56 (NS)

При расчете пролиферативного потенциала мезенхимальных клеток выяснилось, что время удвоения популяции клеток отрицательно коррелирует с сохранностью объема жирового аутоотрансплантата. То есть чем быстрее происходит деление клеток популяции, тем выше пролиферативный потенциал данной популяции и лучше приживление аутоотрансплантата (табл. 6).

Таблица 6. Корреляция изменений толщины ПЖК и пролиферативного потенциала мезенхимальных клеток. Принимались следующие уровни статистической значимости: * - $P < 0.05$ (значимость $> 95\%$); NS – незначимые отличия ($P > 0.05$).

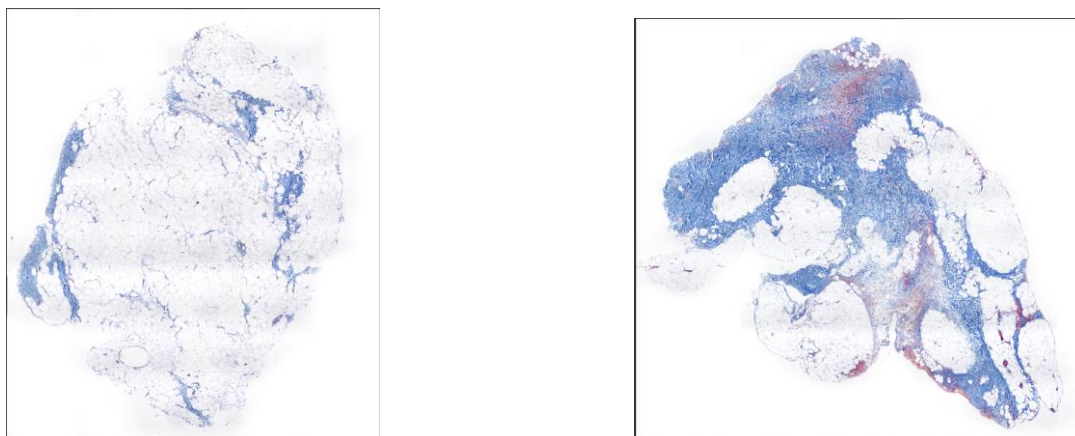
Показатель, область		Корреляция изменений после операции (спустя 3 месяца) и пролиферативного потенциала	P-value (достоверность)
Слева	Подглазнично-щечная	0,59047	0,001 (**)
	Скуловая	0,573271	0,003 (**)
	Область комиссуры рта	0,429533	0,02 (*)
Справа	Подглазнично-щечная	0,394354	0,03 (*)
	Скуловая	0,556331	0,00 (*)
	Область комиссуры рта	0,456803	0,01 (*)

При этом индивидуальные особенности пациентов, такие как вес, индекс массы тела и процент жира оказывают влияние на потенциал клеток (таблица 7).

Таблица 7. Корреляция ИМТ, процента жира и пролиферативного потенциала клеток.

Корреляция	Пролиферативный потенциал МСК		Процент жизнеспособных клеток	
		P-value		P-value
ИМТ	0,58585	0,08	-0,30514	0,39
Процент жира	0,471728	0,17	-0,35041	0,32

По данным сравнения гистологических образцов (Биовитрум, Россия, аппарат микротом Microm 5 мкм представлены на рисунке 1) при морфометрическом исследовании относительная объемная доля жировой ткани образца с СВФ составила 90%, относительная объемная доля соединительной ткани составила 9%, относительная объемная плотность сосудов составила 1% - то есть полностью соответствовала показателям нормальной жировой ткани без признаков патологической методической активности, воспаления, фиброза и т.п.



А

Б

Рис. 1 Гистологические образцы пересаженной жировой ткани с СВФ (а) и собственной жировой ткани пациента (б)

Нами также наблюдалось изменение параметров качества кожи, а именно поверхностной васкуляризации и пигментации, при этом закономерность была отмечена в обеих группах (основной и контрольной), определена корреляция изменения показателей поверхностной васкуляризации и пигментации с увеличением возраста.

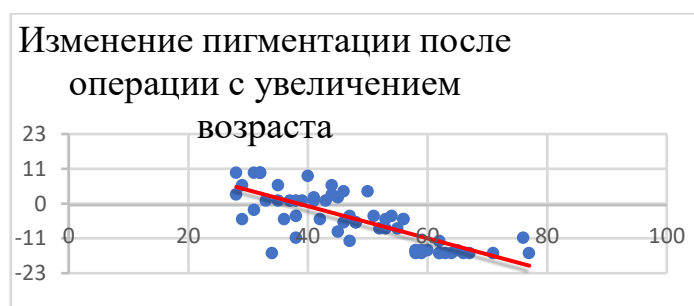


Рис.2 Корреляция изменений пигментации с возрастом. Красным изображена линия тренда.

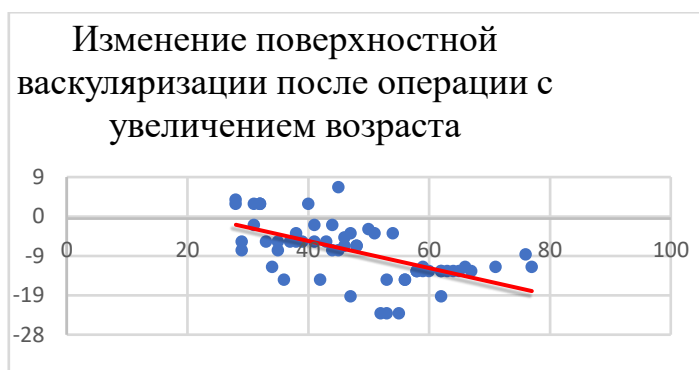


Рис.3 Корреляция изменений васкуляризации с возрастом. Красным изображена линия тренда.

По полученным нами данным можно сделать вывод об эффективности применения клеточного жирового продукта с СВФ: наблюдаются статистически значимые отличия по толщине ПЖК в динамике после липофилинга основной и контрольной групп. Однако в двух группах также отмечена разница приживления аутотрансплантата в зависимости от зон лица. Самые низкие показатели приживления наблюдаются в области комиссуры рта, затем в скуловой области, и самое лучшее приживление отмечалось в подглазнично-щечной области. Подглазнично-щечная область, в которой наблюдалось наилучшее приживление аутографта, имеет следующие преимущества: наибольшая толщина подкожно-жирового слоя, наличие плотной сети перфорантов, дальнейшее расположение кости и мышц к жировому слою.

ВЫВОДЫ

1. Метод 3D компьютерного моделирования для определения объема введения аутожира с использованием разработанного алгоритма программных настроек показывает свою эффективность при планировании липофилинга рубцовых деформаций и позволяет сделать процедуру более предсказуемой и уменьшить морбидность донорских зон.

2. Метод 3D компьютерного сканирования кожи лица, выявляющий особенности ее васкуляризации, пигментации на всем протяжении лечения и реабилитации, позволяет провести сравнительный анализ структурных

единиц данных параметров кожи и показывает их динамическое изменение в послеоперационном периоде.

3. Разработанный метод расчета индивидуального объема жирового аутоотрансплантата по формуле $V = 1/2 L \times W \times H$ показал свою эффективность при планировании липофилинга атрофичных областей лица. Объем треугольной призмы выбран согласно фигуре ключевой структуры средней трети лица подглазничной области - жирового пакета треугольной формы.

4. Отмечена зависимость сохранности объема пересаженного аутожира от анатомических особенностей зон лица: наименьшее приживление в зоне comisсур рта, далее в скуловой области и самое высокое приживление наблюдается в подглазнично-щечной области. Параметры толщины жирового слоя и плотности перфорантных сосудов положительно коррелируют с сохранением объема жирового аутоотрансплантата. Данный результат позволит предсказуемо планировать липофилинг лица с выбором оптимальных зон для приживления.

5. Доказано отсутствие негативного влияния клеточного продукта стромально-васкулярной фракции на структуру жирового аутоотрансплантата. По данным гистологического исследования образец жировой ткани со стромально-васкулярной фракцией является полноценной жировой тканью, без наличия признаков фиброза, воспаления и патологической митотической активности. Объемная доля жировой ткани в образцах со стромально-васкулярной фракцией составила 90%. Данный результат подтверждает безопасность применения биоматериала, не провоцирующего неблагоприятные изменения микроокружения тканей реципиентной зоны, что в будущем позволит расширить границы применения данного метода.

6. Установлено, что использование клеточного продукта стромально-васкулярной фракции улучшает приживление жирового аутоотрансплантата на 28% по сравнению с традиционным методом липофилинга. Сохранность объема жирового аутоотрансплантата в основной и контрольной группах составила соответственно в среднем 70% и 42%. Данные подтверждены

результатами УЗ-исследования (определение толщины подкожно-жировой клетчатки) и 3D-компьютерного моделирования.

7. Установлено отсутствие влияния клеточного продукта стромально-васкулярной фракции на качество кожи: толщину, пигментацию, поверхностную васкуляризацию. Показатели пигментации и поверхностной васкуляризации одинаково улучшились в обеих группах исследования преимущественно у пациентов после 55 лет. Спустя 6 месяцев после липофилинга лица у возрастной категории пациентов после 55 лет изменение пигментации составило -13,8, изменение поверхностной васкуляризации составило -13,6. У возрастной категории пациентов до 55 лет изменения пигментации спустя 6 месяцев составили -0,45 и поверхностной васкуляризации -5,7.

8. Выявлены основные факторы, влияющие на приживление аутожира: пролиферативный потенциал мезенхимальных стромальных клеток, индекс массы тела и процент жира пациента. Общее количество жизнеспособных клеток стромально-васкулярной фракции не оказывало влияния на приживление жирового аутотрансплантата, корреляция составила 0,41. Пролиферативный потенциал основного типа клеток стромально-васкулярной фракции мезенхимальных стромальных клеток оказывал эффект на приживление жирового аутотрансплантата, корреляция составила 0,52. Индекс массы тела и процент жира пациента отрицательно коррелирует с показателем пролиферативного потенциала мезенхимальных стромальных клеток, корреляция соответственно составила 0,59 и 0,47, то есть чем выше индекс массы тела и процент жира в организме пациента, тем ниже пролиферативный потенциал мезенхимальных стромальных клеток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В предоперационном периоде у пациентов с инволютивными изменениями и рубцовыми деформациями лица следует проводить оценку

состояния кожи и мягких тканей с помощью 3D компьютерного моделирования: определять показатели пигментации, васкуляризации, измерять объем зоны липофилинга для коррекции рубцовых деформаций согласно разработанному нами алгоритму. Для определения эффективности лечения следует проводить оценку динамических изменений вышеуказанных показателей с помощью 3D компьютерного моделирования.

2. Следует проводить расчет требуемого объема аутожирового трансплантата для липофилинга лица при инволютивных изменениях по предложенной нами формуле. Так обеспечивается более контролируемый результат липофилинга лица, снижаются риски нарушения приживления жирового аутоотрансплантата, а также снижается морбидность донорских зон.

3. Следует учитывать анатомические особенности зон лица при осуществлении липофилинга: наилучшее приживление аутожира наблюдается в подглазничной и щечной областях. Приживление жирового аутоотрансплантата зависит от характеристик зоны введения: толщины жирового слоя, наличия перфорантных сосудов, близости к кости, наличие связок.

4. С целью улучшения приживления жировой ткани и повышения эффективности процедуры липофилинга лица следует использовать клеточный продукт стромально-васкулярную фракцию жировой ткани в пропорции 1:1 к объему липоасpirата.

5. Для обеспечения предсказуемости результата липофилинга со стромально-васкулярной фракцией следует оценивать фактор, влияющий на приживление аутоотрансплантата - чем выше пролиферативный потенциал мезенхимальных стромальных клеток, тем выше прогноз благоприятного приживления аутоотрансплантата - основного типа клеток стромально-васкулярной фракции. Пролиферативный потенциал мезенхимальных

стромальных клеток оценивается в культуре клеток путем определения времени удвоения популяции на 3, 6 и 9 пассажах.

6. При проведении липофилинга со стромально-васкулярной фракцией следует учитывать индивидуальные характеристики пациента, так как они также оказывают влияние на пролиферативный потенциал мезенхимальных стромальных клеток: чем выше индекс массы тела и процент жира, тем ниже пролиферативный потенциал мезенхимальных стромальных клеток.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Орлова Ю.М., Вербо Е.В., Мантурова Н.Е. / Оптимизация липофилинга лица — метод определения объема жирового аутоотрансплантата для эстетической коррекции // **Пластическая хирургия и эстетическая медицина** (журнал ВАК). 2021. Т.4.С.20-28.
2. Оценка эффективности применения стромально-васкулярной клеточной фракции при операциях на лице / Орлова Ю.М., Мантурова Н.Е., Вербо Е.В., Устюгов А.Ю. // **Пластическая хирургия и эстетическая медицина** (журнал ВАК). 2021.Т.3.С.5-15.
3. Клеточные препараты из жировой ткани / Орлова Ю. М., Устюгов А. Ю., Зорина А. И., Зорин В. Л., Поспелов А. Л., Мантурова Н. Е. // **Пластическая хирургия и эстетическая медицина** (журнал ВАК). 2019.Т.3.С.62-69.
4. Орлова Ю. М. / Применение клеток жировой ткани и типов жира в зависимости от зон лица // Тез. докл. на VIII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи: материалы конгресса, г.Москва, 28-30 мая 2020.
5. Орлова Ю. М. / Влияние липофилинга на качество кожи // Тез. докл. на научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в дерматовенерологии и косметологии»: материалы конференции, г.Москва, 19 сентября 2020.

6. Орлова Ю. М. / Оценка эффективности стромально-васкулярной фракции при операциях на лице // Тез. докл. на II Международной научной конференции «Современные тенденции исследований в области пластической хирургии и эстетической медицины», г.Москва, 8-9 апреля 2021.