

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СОМОВ Никита Олегович

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Болдин Борис Валентинович,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ВЕНОЗНЫЕ ТРОФИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. О некоторых новых аспектах патогенеза трофических язв венозной этиологии.....	11
1.2. Диагностика патологических состояний, ассоциированных с развитием венозных язв	16
1.3. Лечение венозных трофических язв.....	19
1.4. Моделирование венозных трофических язв.....	27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Материалы и методы экспериментального раздела работы	29
2.2. Характеристика фотосенсибилизаторов, лазерной аппаратуры и методика проведения фотодинамической терапии (ФДТ) в эксперименте ...	32
2.3. Методы обследования экспериментальных животных	35
2.4. Клинические наблюдения.....	37
2.5. Материалы и методы клинической части работы.....	40
2.6. Клиническая оценка эффективности лечения венозных трофических язв.....	42
2.7. Методика проведения ФДТ в клинике.....	44
Глава 3. СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ МЕТОДОМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	47
3.1. Планиметрические исследования и динамика клинической картины.....	47
3.2. Результаты бактериологического исследования.....	49
3.3. Динамика морфологических изменений при заживлении венозных трофических язв.....	51
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СТАДИИ ТРОФИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	59
4.1. Результаты бактериологического исследования.....	59
4.2. Результаты цитологического исследования	62
4.3. Динамика клинической картины и планиметрии венозной трофической язвы на фоне лечения.....	65
4.4. Результаты исследования качества жизни.....	71

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
ВЫВОДЫ	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95
Приложение А (справочное). SF-36. Анкета оценки качества жизни	117
Приложение Б (справочное). Оценка качества жизни пациента с хронической венозной недостаточностью (CIVIQ – Chronic Venous Insufficiency Questionnaire)	120
Приложение В (справочное). VCSS – шкала оценки тяжести ХЗВ.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень разработанности исследования

В России не менее 5 млн людей страдают венозными трофическими язвами (ВТЯ). По данным многочисленных клинических исследований в более чем 10% случаев трофические язвы приводят к стойкой утрате трудоспособности лиц как пожилого, так и трудоспособного возраста [1–6].

Невзирая на значительный прогресс в диагностике и лечении трофических язв, лишь только половина из них заживает в течение 4 месяцев с начала лечения, 20% остаются открытыми на протяжении 2 лет, а в 8% случаев ВТЯ не заживают и при 5-летнем лечении. Даже при закрытии язвенного дефекта в последующем частота рецидивов сохраняется на уровне 6–15% [7–10].

Венозные трофические язвы способствуют снижению качества жизни пациентов на разных уровнях, включая:

- физический: качество сна, работоспособность, мобильность;
- психологический: внешний вид, эмоциональное состояние человека, восприятие своего состояния;
- социальный: удовлетворенность жизнью, уровнем потребления материальных, социальных и культурных благ, уверенность в будущем, общественная активность [11–13].

Несмотря на колоссальную работу, проведенную по изучению механизмов возникновения и патогенеза трофических язв, а также большое количество симптоматических и патогенетических методов лечения (в том числе хирургических), число пациентов с данной патологией не уменьшается, а существующие в настоящее время методы лечения ВТЯ имеют ограниченные возможности, зачастую не оказывая прямого влияния на регуляцию воспаления и течение регенераторных процессов в язве. Остается нерешенным вопрос развития толерантности к антибактериальной терапии ВТЯ, что в свою очередь, является одной из причин их рецидивирующего течения. Поэтому сохраняется не только пристальный интерес к совершенствованию существующих методов лечения трофических язв, но и к поиску новых.

В настоящее время отмечается рост интереса к возможностям использования фотодинамической терапии (ФДТ), которая основана на применении фотосенсибилизаторов (ФС) в комплексе с низкоинтенсивным лазерным излучением, длина волны которого соответствует пику поглощения фотосенсибилизатора. Фотодинамическая терапия обладает бактерицидным, спазмолитическим, обезболивающим, противовоспалительным и биостимулирующим эффектами [14].

Основные преимущества ФДТ в лечении пациентов с ВТЯ заключаются в следующем: неинвазивность, восстановление эластичности клеточных мембран, нормализация процессов микроциркуляции в зоне воздействия [15], восстановление поврежденных функции тканей за счет активации ферментных систем [16,17].

Фотодинамическая терапия доказала свою эффективность в различных областях медицины, найдя широкое применение в онкологии, гинекологии, стоматологии и других областях медицины [17].

Одной из разновидностей ФДТ является антибактериальная ФДТ (АДФТ), которая предполагает более активную пенетрацию ФС в бактериальную клетку за счет его хелатной формы, и, как следствие более активный антибактериальный эффект [18].

На фоне ускоренного образования антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов возрастает актуальность антимикробной фотодинамической терапии. АДФТ обладает выраженной бактерицидной активностью и противовоспалительным действием. В отличие от обычной ФДТ, АДФТ способствует активации иммунного ответа, а также предупреждает дистрофические и склеротические процессы [19].

Октакатионный фталоцианин цинка (Холосенс) под действием света образует цитотоксический синглетный кислород, инициирующий окислительную деструкцию патогенных микроорганизмов и гибель вирусов, грибов и бактерий, включая их антибиотикорезистентные штаммы. Кроме того, в сравнении с

антибиотикотерапией, противомикробное действие ФДТ не приводит к развитию резистентности микроорганизмов [20].

Вместе с тем, до настоящего момента не проводились экспериментальные исследования на животной модели по оценке эффективности ФДТ и АФДТ в лечении ВТЯ. Существующий пробел в знаниях не позволяет полноценно оценить влияние ФДТ и АФДТ на морфологические изменения в тканях в области трофической язвы, объективно описать сравнительную эффективность ФДТ с использованием ФС Фотосенс и Холосенс. Вышеописанные факторы определили научную новизну данного исследования и обусловили формулировку его основных целей, а именно определение патоморфологических изменений в тканях с моделированием трофической язвы, как обоснование применения метода ФДТ с использованием разных типов ФС для лечения ВТЯ. Подобное исследование создаст основу и определит перспективы использования ФДТ и АФДТ в лечении ВТЯ в клинике.

Учитывая все вышесказанное, применение ФДТ в комплексном лечении пациентов с ХВН в стадии трофических расстройств является актуальным и перспективным направлением.

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с ХВН в стадии трофических расстройств путем включения в комплексное лечение фотодинамического воздействия на венозные язвы.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность фотодинамической терапии и антибактериальной фотодинамической терапии в комплексном лечении трофических язв в эксперименте *in vivo* и сравнить их со стандартными методиками лечения ВТЯ.

2. Изучить морфологические особенности течения венозной язвы при воздействии на нее фотодинамической терапии в эксперименте.

3. Оценить качество жизни (КЖ) пациентов после проведения фотодинамической терапии с использованием универсальной шкалы SF-36, специфического опросника CIVIQ-20, а также шкалы оценки тяжести ХЗВ VCSS.

4. Разработать алгоритм лечения венозных трофических язв с применением фотодинамической терапии в клинической практике.

Научная новизна

Нами было произведено исследование воздействия антибактериальной фотодинамической терапии на венозную трофическую язву. Впервые проведена морфологическая оценка биоптатов венозной трофической язвы после фотодинамического воздействия с использованием разных видов фотосенсибилизаторов в эксперименте.

Произведена сравнительная оценка эффективности лечения венозных трофических язв методом фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизаторов Фотосенс и Холосенс.

На основании экспериментальных данных разработан комплексный подход в лечении больных с трофическими язвами при хронической венозной недостаточности с применением фотодинамической терапии с фотосенсибилизаторами Фотосенс и Холосенс.

Изучена возможность применения фотосенсибилизатора Холосенс для лечения венозных трофических язв методом фотодинамической терапии в клинической практике.

Доказана эффективность лечения венозных трофических язв методом фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора Фотосенс.

Проведена оценка качества жизни пациентов с венозными трофическими язвами при применении фотодинамической терапии с использованием универсальной шкалы SF-36, использованием специфического опросника CIVIQ-20, а также шкалой оценки тяжести X3B VCSS.

На основании результатов экспериментальных и клинических исследований разработан алгоритм лечения венозных трофических язв с применением фотодинамической терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Разработаны и внедрены в клиническую практику методы консервативного лечения венозных трофических язв, которые включают в себя применение фотодинамической терапии наряду с традиционными методами лечения.

Показана высокая эффективность использования антибактериальной фотодинамической терапии в лечении ВТЯ в эксперименте, что открывает перспективу использования данного метода в клинике.

Включение фотодинамической терапии в комплексное лечение пациентов с ВТЯ позволяет улучшить КЖ пациентов на физическом, психологическом, социальном и эмоциональном уровнях, с одновременным снижением сроков пребывания пациента в стационаре.

Доказана активация регенераторных процессов на морфологическом уровне, которая проявилась в усилении регенераторных процессов: снижение массы некротического детрита, улучшение показателей клеточного состава, снижение отека дермы и ускорение созревания грануляционной ткани и эпителизации по сравнению со стандартной терапией венозных трофических язв.

Предложенный метод местного лечения венозных трофических язв посредством фотодинамической терапии и антибактериальной фотодинамической терапии позволяет добиться быстрого и эффективного заживления раневой поверхности. Рациональная программа консервативного лечения трофических язв венозной этиологии с использованием ФДТ может быть эффективно реализована в амбулаторных условиях и в контексте импортозамещения.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в формате проспективного сравнительного наблюдательного исследования с применением стандартных и специальных методов диагностики с последующей оценкой результатов после проведения лечения. Исследование построено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор, анкетирование пациентов, статистическая обработка данных) и с учетом биомедицинской этики.

Экспериментальная часть работы была проведена с использованием методов моделирования, наблюдения и сравнения с целью исследования влияния фотодинамической терапии и антибактериальной фотодинамической терапии на венозные трофические язвы. Проведение эксперимента, а также выведение животных из эксперимента выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Эксперимент произведен с разрешения локального этического комитета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 163 от 20.03.2017).

Положения, выносимые на защиту

1. Антибактериальная фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора Холосенс обладает более выраженным снижением микробной нагрузки и ускорением процессов репарации и регенерации тканей, чем фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора Фотосенс и стандартной терапии ВТЯ.

2. Фотодинамическая терапия и антибактериальная фотодинамическая терапия являются современным, эффективным и безопасным методом лечения венозных трофических язв, что подтверждено экспериментальными, микробиологическими, цитологическими и планиметрическими методами исследования.

3. Лечение венозных трофических язв с использованием фотодинамической терапии приводит к стойкому улучшению качества жизни пациентов на физическом, социальном и психологическом уровнях по сравнению со стандартной терапией.

4. Фотодинамическая терапия отличается неинвазивностью и практически полным отсутствием осложнений, что позволяет проводить лечение и подготовку пациентов с венозными трофическими язвами, отягощенными неблагоприятным коморбидным фоном, в том числе и у пожилых пациентов в амбулаторно

поликлинических условиях с дальнейшей маршрутизацией в хирургический стационар.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в практику хирургического и паллиативного отделений автономной некоммерческой организации «Центральная клиническая больница» Святителя Алексия Митрополита Московского Московской патриархии Русской православной церкви г. Москвы; хирургического отделения № 3 Государственного автономного учреждения здравоохранения Московской области «Химкинская областная больница».

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на следующих научных форумах: 13-я Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 2018); 66-я Всероссийская научная конференция молодых ученых и студентов с международным участием (Курск, 2018); PDT & PD Update 2018 (Мюнхен, Германия, 2018); Международный молодежный форум «Неделя Науки» (Ставрополь, 2019); PDT & PD Update 2020 (Мюнхен, Германия, 2020); 21-st European venous forum (Гринфорд, Англия, 2021).

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, отражающих ее содержание, из них 2 – в изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и указателя литературы, включающего в себя 175 источников (53 отечественных и 122 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 25 рисунками, двумя клиническими примерами.

Глава 1. ВЕНОЗНЫЕ ТРОФИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. О некоторых новых аспектах патогенеза трофических язв венозной этиологии

Причиной образования венозных трофических язв (ВТЯ) являются хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей. ХЗВ – термин, включающий в себя широкий спектр морфологических и функциональных нарушений, влияющих на венозную систему. Предпосылками для развития ХЗВ являются наследственные факторы, возраст старше 50 лет, избыточная масса тела [21, 22, 167]. Кроме того, важную роль играют малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, неадекватное использование контрацептивов, перенесенный ранее тромбоз глубоких вен, тяжелые травмы нижних конечностей [23–27].

Среди теорий возникновения ВТЯ нижних конечностей выделяют следующие: теория нарушения микроциркуляции, теория гипоксии, фибриновая экссудативная теория, теория лейкоцитарной агрессии, нарушение регуляции цитокинов, микробная теория, теория иммунных нарушений [27]. Все эти концепции рассматривают ХВН как первичное звено патогенеза ВТЯ. В литературе основное место в развитии синдрома хронической венозной недостаточности отводится «клапанной теории», связывающей возникновение трофических расстройств с дисфункцией клапанного аппарата поверхностных и/или глубоких вен нижних конечностей. Ретроградный ток крови приводит к возникновению венозной гипертензии, снижению перфузионной разницы в микроциркуляторном звене, развитию воспаления в перикапиллярном пространстве. Это вызывает ухудшение питания тканей и, как следствие, развитие трофических язв [28].

Микроциркуляторное русло (МЦ) является связующим звеном между артериальной и венозной системами и непосредственно обеспечивает питание тканей. В настоящее время принято выделять следующие формы расстройств микроциркуляции: гиперемическая, спастическая, застойная, спастико-атоническая, стазическая. Степень недостаточности микроциркуляции напрямую

будет зависеть от тяжести течения заболевания [29]. Доказано, что для ранних стадий ХЗВ (1-2-я по классификации CEAP) характерна застойная форма нарушения микроциркуляции. При 3-й стадии застойная форма переходит в спастико-атоническую, а на 4–6-х стадиях спастико-атоническая форма переходит в наиболее тяжелую стазическую форму [30]. Венозный застой в сочетании с венозной гипертензией проявляются преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей, что приводит к нарушению микроциркуляции именно в этой области с последующим развитием венозной гиперволемии [31]. О. Mutlak и соавт. в своем исследовании показали, что венозная гиперволемия может являться основным фактором, способствующим развитию венозной гипоксии и микрососудистой ишемии [32]. К этому часто присоединяются гемореологические нарушения, а хроническое повышение венозного давления служит причиной реализации каскада патологических процессов на уровне микроциркуляторного русла, включая накопление тканевых метаболитов, активацию лейкоцитов и макрофагов, нарастание явлений клеточного апоптоза, что способствует появлению большого количества свободных радикалов, лизосомальных ферментов и местных медиаторов воспаления [33]. Также у больных с ВТЯ отмечается резкое снижение тканевого и объемного кровотока, о чем свидетельствуют лазерная доплеровская флоуметрия и ультразвуковые методы исследования [34–38].

В то же время одной из форм ХЗВ является посттромбофлебитическая болезнь (ПТБ), которая, по данным Gajjam Shrivinivas A и соавт. (2016) играет важную роль в возникновении венозных трофических язв [39]. Было показано, что появление ВТЯ обусловлено нарушением оттока по глубоким венам, в то время как варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) не играет в патогенезе ВТЯ существенной роли. Обтурация глубоких вен тромботическими массами со временем, в результате флебосклероза приводит к недостаточности клапанов перфорантных и поверхностных вен, что в конечном итоге приводит к нарушению венозного оттока от конечности. Далее происходит экстравазация макромолекул-хемоаттрактантов (фибриноген и $\alpha 2$ -макроглобулин) и лейкоцитов в дерму, что ведет к повышенной псии ICAM-1 (фактор межклеточной адгезии 1)

эндотелиальными клетками. На фоне экстравазации возникает диапедез лимфоцитов и макрофагов, что приводит к хроническому воспалению. Далее происходит образование белково-лейкоцитарной манжеты вокруг капилляров и посткапиллярных венул, возникают отложения коллагена и явления тканевой гипоксии [40, 41]. Однако, следует отметить, что по данным Maksimović Z. и Maksimović M. степень гипоксии при ВБНК и посттромбофлебитической болезнью (ПТБ) различна. В то время, как при ВБНК гипоксия носит относительный характер, при ПТБ ее можно охарактеризовать как абсолютную, за счет увеличенного содержания кислорода в венозной крови по сравнению с контрлатеральной здоровой ногой [42].

Несмотря на актуальность данной проблемы, ведь трофические язвы возникают более чем у 80% пациентов с ПТБ, методы их лечения далеки от совершенства: остаются неясными вопросы коррекции магистрального венозного русла и недостаточно изучено влияние отдельных видов лечения, в том числе и влияния ФДТ на скорость заживления посттромбофлебитических язв, а также оценки качества жизни таких пациентов [43].

Особая роль в патогенезе развития трофических нарушений кожи отводится лейкоцитам, которые в условиях венозного застоя фиксируются (trapping) к эндотелию капилляров, а затем накапливаются в микроциркуляторном русле, активируются с выбросом ими лизосомальных ферментов и мигрируют в ткани [44]. Выделяющиеся из активированных лейкоцитов цитокины, лейкотриены, простагландины, протеолитические ферменты, факторы активации тромбоцитов, а также свободные радикалы кислорода приводят к развитию и прогрессированию хронического воспаления с нарушением барьерной функции кожи, что сопровождается массивным экссудативным процессом с некрозом мягких тканей. Впоследствии, происходит быстрая бактериальная контаминация, прогрессирование воспаления, развитие индуративного целлюлита, дерматита, и, в итоге, формирование трофической язвы. Кроме того, инфильтрация лейкоцитов вокруг ВТЯ действует как потенциальный фактор, усиливающий хроническое воспаление. Гипоксия тканей и лейкоцитарная агрессия обуславливают

повреждение тканей, возникновение отека, липодерматосклероза и трофической язвы [45–48, 175].

McDaniel J. C. и соавт. (2020) полагают, что скопление полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) играет ведущую роль в патогенезе ВТЯ [49]. Хотя ПМЯЛ (например, нейтрофилы) необходимы на первой стадии заживления ран для борьбы с потенциальными патогенными микроорганизмами, устойчивые высокие уровни ПМЯЛ, обычно обнаруживаемые в микросредах ВТЯ, вредны для заживления [50, 51]. Поддержание высокого уровня ПМЯЛ приводит к избыточному высвобождению им протеаз, таких как эластаза нейтрофилов человека, которые, в конечном итоге, разрушают новообразованную ткань и разрушают факторы роста, рецепторы и внеклеточный матрикс, которые необходимы для заживления. Чрезмерный уровень ПМЯЛ поддерживает процесс хронического воспаления в ВТЯ. Кроме того, в начале процесса образования ВТЯ в венозной крови определяются повышенные уровни ПМЯЛ [52–57].

Несмотря на то, что все вышеперечисленные факторы в той или иной степени влияют на особенности клеточного состава трофической язвы пролиферацию форменных элементов, вопросы межклеточных взаимоотношений в лечении ВТЯ практически не учитываются, а методы их оценки, как правило, субъективны. Важность исследования межклеточных взаимодействий, протекающих в ВТЯ обусловлена также тем, что они в значительной мере определяют скорость закрытия язвенного дефекта, а также напрямую влияют на психологическое и социальное состояние пациента.

Gajjam Shrinivas A. и соавт. показали, что индуцирование тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и подавление матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1) способствует изменению клеточной функции и замедлению заживления язв [39].

Также о роли MMP в патогенезе трофических язв говорится в исследовании Biju Vasudevan и соавт. (2014). Активация лейкоцитов, цитокины и MMP поддерживают воспалительный ответ, стимулирующий аномальную выработку коллагена фибробластами, пролиферацию и патологический фиброз. Хроническое

воспаление приводит к прогрессирующим трофическим изменениям кожи, липодерматосклерозу и образованию язвы. Кроме этого доказано, что экссудат хронической венозной язвы способствует клеточному ингибированию и увеличивает концентрацию цитокинов и ММР, которые отрицательно влияют на процесс репарации, что в конечном итоге увеличивает сроки заживления язвы, что также подтверждается рядом авторов [24, 61–67].

С другой стороны, Nicola S. и соавт. (2019) показали, что многие цитокины, а также факторы роста играют большую роль в стимулировании пролиферации клеток гладких миоцитов и активации фибробластов, приводя к ишемическому повреждению, а также фиброзу кожи [58]. Кроме того, исследована возможная разница в уровнях венозной и артериальной крови многих цитокинов и пептидов у пациентов с трофическими язвами и без них. Было показано, что у пациентов с ВТЯ определялись повышенные уровни цитокинов и пептидов в венозной крови, что напрямую влияет на процессы репарации в ВТЯ [59, 60].

Наряду с этим существуют и иные представления о патогенезе трофических расстройств при ХЗВ. Так, Biju Vasudevan и соавт. (2014) отмечают участие тромбофилий, таких как Лейденская мутация фактора V, мутации протромбина, дефицит антитромбина, наличие антифосфолипидных антител, дефицит белка C и S и гипергомоцистинемию в патогенезе трофических язв [24].

В последнее время особое внимание уделяется генетически обусловленным причинам, приводящим к развитию трофической язвы. Так, например, в исследовании Crawford J. M. и соавт. (2017) доказана особая роль комбинации патологических процессов, затрагивающих архитектуру венозной стенки, а также различные клеточные аномалии, которые нарушают функцию вен. Эти процессы в основном вызваны генетическими факторами, которые приводят к развитию венозной гипертензии [68, 69].

Несмотря на то, что все вышеперечисленные факторы в той или иной степени влияют на особенности клеточного состава трофической язвы и пролиферацию форменных элементов, вопросы межклеточных взаимоотношений в лечении ВТЯ практически не учитываются, а методы их оценки, как правило, субъективны.

Важность исследования межклеточных взаимодействий, протекающих в ВТЯ обусловлена также тем, что они в значительной мере определяют скорость закрытия язвенного дефекта, а также напрямую влияют на психологическое и социальное состояние пациента [46, 48].

Резюмируя вышесказанное, на сегодняшний день существует большое количество научных исследований, посвященных патогенезу ВТЯ, вместе с тем остаются нерешенными вопросы в контексте как патогенеза развития ВТЯ, так и возможного применения ФДТ в коррекции этих состояний.

1.2. Диагностика патологических состояний, ассоциированных с развитием венозных язв

В диагностике причин развития ХЗВ ведущую роль играют инструментальные методы обследования. «Золотым стандартом» среди них по сей день считается ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей. Исследование позволяет получить информацию о состоянии клапанного аппарата поверхностной, а также глубокой венозной системы, картировать перфорантные вены и соотнести их расположение с локализацией трофической язвы [70, 71, 72]. Помимо ультразвуковых методик, широко распространенных во флебологической практике, в диагностике венозных трофических язв может использоваться целый спектр других исследований, таких как флебосцинтиграфия, основанная на анализе распределения радиофармпрепарата в венозном русле конечностей, МСКТ-флебография (МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография), МРТ-флебография (МРТ – магнитно–резонансная томография), транскутанное определение содержания в крови кислорода и углекислого газа, лазерная флоуметрия и флеботонография. Для объективизации процесса закрытия трофической язвы используются различные методики планиметрических исследований, включая варианты сканирования язв для более точного определения их площади и глубины [73, 74].

К лабораторным методикам, используемым в диагностике венозных язв, в первую очередь относится широкий арсенал бактериологических исследований,

направленных на оценку бактериальной контаминированности язвенной поверхности, спектра и титра возбудителей, а также их чувствительности к антибактериальным препаратам [73–75]. В ряде работ отмечена роль в диагностике трофических язв показателей местного иммунитета, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты тканей, ревмопробы, определения титра антинейтрофильных цитоплазматических антител и криоглобулино [76].

По данным многочисленных клинических исследований, в длительно незаживающих ранах происходит активное размножение условно патогенной микрофлоры с накоплением продуктов их метаболизма. При достижении определенной пороговой концентрации в ране, они начинают быстрее размножаться, происходит активация их ферментных систем, внедрение в поврежденную и здоровую ткани с выделением токсинов и других вредных веществ. Все это оказывает разрушающее воздействие на ткани и негативно сказывается на сроках заживления венозной язвы в сторону их увеличения [77–80].

В некоторых случаях применяются цитологические и гистологические методики, позволяющие диагностировать малигнизацию трофической язвы, а также объективно оценить клеточный состав язвенного дна [82, 83]. Цитологический метод «раневых отпечатков», разработанный М. П. Покровской и М. С. Макаровым, используется многими исследователями с целью изучения особенностей патологических изменений в области язвенного дефекта на микроскопическом уровне [84]. Этот метод является информативным и атравматичным, а также приемлемым, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Он позволяет отобразить регенеративную картину организма, а также основные показатели, которые влияют на раневой процесс.

Анализ цитологических отпечатков прост в исполнении, что позволяет выполнять это исследование в любых условиях. Он отражает объективную картину динамики морфологических изменений раневого отделяемого, поверхностного слоя грануляционной ткани. Кроме того, метод раневых отпечатков позволяет сделать заключение о реактивных и иммунобиологических силах организма. Он

позволяет судить о регенеративно–воспалительных процессах, протекающих в ране [85, 86].

Личное восприятие пациентом позитивных перемен в своем состоянии влияет на развитие полезного диалога между врачом и пациентом. Устанавливается конкретная обратная связь с пациентом, понимание его взгляда и отношение к проблеме в собственном здоровье. Все это позволяет тщательно прояснить воздействие конкретной патологии на качество жизни и оценить эффективность проводимого лечения [87, 88, 89].

Восприятие пациентом улучшения своего состояния стимулирует взаимодействие между врачом и пациентом. Устанавливается обратная связь с пациентом, становится понятным его видение проблемы. Это позволяет основательно прояснить влияние конкретной патологии на качество жизни и оценить эффективность проводимого лечения [89, 90].

Психоэмоциональное и социальное благополучие пациента тесно связано как с физическим компонентом, так и с его фармакоэкономическими возможностями. Именно поэтому, в настоящее время стало актуальным проводить сравнительную оценку различных методов лечения в совокупности с параметрами качества жизни, позволяющими максимально полно представить картину заболевания [91, 92, 93].

Венозные трофические язвы относятся к заболеваниям с прогрессирующим течением. Поэтому, анализ эффективности лечения и прогнозирование его результатов в отдаленном времени наблюдения будет неполноценным, если не учитывать особенности субъективной реакции больного на данное заболевание и проводимую терапию, что диктует необходимость детального исследования качества жизни пациента.

Результаты лечения ХЗВ нижних конечностей оцениваются, как правило, по следующим параметрам: динамика клинической симптоматики, степень тяжести заболевания, лабораторные и инструментальные показатели, число рецидивов и частота осложнений. Это количественные значения. За рамками исследования остаются качественные показатели, например, психологические особенности индивида, социальные проблемы [94, 95].

1.3. Лечение венозных трофических язв

Современное лечение трофических язв венозной этиологии основано на принципе этапности, а также рационального сочетания компрессионного, хирургического и медикаментозного лечения с учетом стадии хронической венозной недостаточности, превалирующих клинических проявлений болезни и наличия осложнений [3, 4, 10, 96, 97]. Согласно данным многочисленных исследований последних лет, полноценное и адекватное лечение возможно лишь при комплексном и дифференцированном подходе, включающем в себя комбинацию консервативных и хирургических видов лечения, а также социальной адаптации пациентов [51, 42].

Основу консервативной терапии трофических расстройств венозной этиологии как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе составляет компрессионная терапия, для которой используются эластичные бинты и компрессионный трикотаж [98, 99]. Также для малотравматичного достижения оптимальной степени компрессии широко применяется двухкомпонентный противоязвенный трикотаж: внутренний чулок высокой растяжимости облегчает надевание наружного чулка лечебной степени компрессии [100, 101]. Как альтернативные методики могут рассматриваться использование изделий с регулируемой степенью компрессии (наиболее актуальны они при выраженном лимфостатическом компоненте отека) и применение различных вариантов пневмокомпрессии, в том числе при помощи портативных приборов [102, 103, 104]. В ряде последних научных работ также рассматривается роль компрессионной терапии в лечении трофических язв иной этиологии [98–104].

Также для консервативной терапии ВТЯ используется широкий арсенал лекарственных препаратов из группы флеботоников, к которым относятся средства с очищенной микронизированной флавоноидной фракцией (диосмин, гесперидин), добезилат кальция, гидроксиэтилрутозиды, экстракты конского каштана, листьев и косточек красного винограда и т.д. Наибольшую доказательную базу имеет применение микронизированной очищенной фракции флавоноидов [105–107]. Также в ряде работ отмечено существенное влияние на скорость заживления

трофических язв включения в схему терапии дезагрегантов, таких как пентоксифиллин и ацетилсалициловая кислота [109–114]. Некоторые авторы описывают положительный опыт использования синтетических аналогов простагландинов [108].

Важную роль играет хирургическая коррекция ХВН, основной целью которой является прекращение венозного ретроградного кровотока (при наличии такой возможности), очищение язвы от фибрина и некротических тканей, замещение при необходимости имеющегося кожного дефекта за счет трансплантации кожи [115, 116]. Для устранения основных патогенетических механизмов формирования трофической язвы выполняются следующие хирургические вмешательства: кроссэктомия для прекращения рефлюкса крови по стволу большой подкожной вены, разобщение сафено-поплитеального соустья и коррекция перфорантного сброса путем над- и подфасциального разобщения перфорантных вен, включая эндоскопические методики. Устранение рефлюкса крови по стволу большой подкожной вены и через несостоятельные перфорантные вены в 80% случаев приводит к заживлению трофических язв, а также предотвращает их рецидивы на многие годы [117–120]. Как альтернатива открытым хирургическим методикам в настоящее время используются эндовазальные методики облитерации ствола большой подкожной вены, такие как радиочастотная абляция (ClosureFast), эндовазальная лазерная коагуляция и применение появившегося относительно недавно цианоакрилатного клея (VenaSeal) [121–128]. Также в последнее время предпочтение отдается малотравматичным операциям по лечению ВБНК, проведение которых возможно под местной анестезией в амбулаторных условиях. К примеру, процедура ASVAL (Ambulatory Selective Varices Ablation under Local anesthesia) – методика изолированного удаления варикозно измененных притоков БПВ или МПВ с помощью техники минифлебэктомии (удаление вен через проколы кожи или небольшие разрезы) под местной анестезией в амбулаторных условиях, которая может рассматриваться как менее агрессивный и не столь дорогостоящий подход в

отдельных случаях. Однако следует отметить, что при проведении процедуры необходимо установить четкие показания к изолированной флебэктомии [129, 130].

CHIVA (*Conservatrice et Hémodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire*) также является экономически выгодным методом лечения пациентов с ВБНК. Техника CHIVA предполагает мягкое хирургическое воздействие, целью которого является не удаление варикозно измененной вены, а прекращение обратного кровотока на участке патологического венозного рефлюкса. Возможными преимуществами данной процедуры являются отсутствие повреждения нервов, сохранение БПВ, низкая частота рецидивов в долгосрочной перспективе. Кроме того, проведение процедуры также возможно под местной анестезией, что является неоспоримым преимуществом [131, 132].

Тем не менее, несмотря на малоинвазивность этих методик, их нельзя считать полноценной альтернативой хирургической коррекции венозного сброса, поскольку все они подразумевают сохранение необработанного участка вены в области остиального клапана, что оставляет возможность для продолжения венозного сброса по интактным притокам большой подкожной вены и создает почву для рецидива болезни [133, 134].

Анализ литературы показывает, что в медицинском сообществе отмечается единство взглядов в стратегии хирургического и консервативного методах лечения ВТЯ, но при этом используются разные тактические подходы, в зависимости от конкретной ситуации. Вместе с тем, даже адекватное выполнение хирургического пособия не всегда обеспечивает быстрое закрытие язвенных дефектов. Кроме того, существует ряд противопоказаний для проведения хирургического вмешательства: грубые острые и хронические психоневрологические расстройства, деменция, наличие новообразований, обострения хронических воспалительных процессов полости рта, ЛОР-органов, урогенитальной сферы, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта [135]. Помимо вышеуказанных противопоказаний, существует большая когорта пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей, однако обоснованность операций у данной категории пациентов не получила подтверждения во многих исследованиях. Так, рядом

автором было показано, что вследствие удаления большой подкожной вены (БПВ) у больных с ПТБ, частота рецидивов трофических язв достигает 60% в течение первых 3 лет [133, 134]. В особенности, это имеет место у пожилых пациентов с неблагоприятным коморбидным фоном, что делает поиск дополнительных методик, стимулирующих репаративные процессы в области венозной язвы крайне перспективным и дает предпосылки для использования ФДТ в качестве метода лечения.

Существенное значение имеют методики местного лечения трофических язв, основанные на применении широкого арсенала перевязочных материалов, обладающих различными свойствами, в зависимости от стадии раневого процесса. На язвенную поверхность производятся аппликации различных мазевых, гелевых и жидких антисептических и ранозаживляющих средств [136].

Большие надежды возлагались на новый вид раневых покрытий, состоящих из коллагенового матрикса, обогащенного фибробластами и ростовыми факторами, так называемую искусственную кожу и ее аналоги. К сожалению, клинический опыт применения подобных средств показал их несостоятельность в лечении трофических венозных язв. Это связано с тем, что венозные трофические язвы (в отличие от ожогов, в лечении которых этот вид повязок зарекомендовал себя успешно) сопровождаются длительно существующим местным инфекционным процессом, в ходе которого флора расщепляет и нейтрализует действующие компоненты подобных повязок [137]. В настоящее время оптимальным подходом к лечению венозных язв признано использование активно впитывающих повязок на первом этапе раневого процесса. В стадии грануляций показано применение повязок, обеспечивающих влажную среду в язве и способствующих росту грануляций. На третьем этапе, когда происходит эпителизация язвенного дефекта, оправданным является использование «дышащих» защитных повязок, а также рекомендуется открытое ведение язв с применением усиливающих эпителизацию местных мазевых средств [136].

Тем не менее, несмотря на эффективность раневых покрытий, рядом авторов было показано, что вследствие развития устойчивости микроорганизмов к

антибактериальной терапии, их длительное применение может привести к развитию ряда осложнений, что не всегда приводит к удовлетворительному результату лечения. Кроме того, довольно часто возникает сенсбилизация к компонентам лекарства, продуктам жизнедеятельности микроорганизмов [138]. Важно найти альтернативу местному лечению ВТЯ, которая будет лишена вышеуказанных недостатков. Такой альтернативой может являться АФДТ.

Еще одна серьезная проблема при лечении ВТЯ – образование бактериальных биопленок. Согласно данным Kashif Rahim и Shamim Saleha, именно биопленки часто становятся причиной тяжести течения инфекционного процесса, нечувствительности патогенных бактерий к лечению антимикробными препаратами, что приводит к значительному замедлению процесса заживления [77]. В биопленке количество питательных веществ ограничено, в связи с чем происходит сокращение бактериального метаболизма, что приводит к уменьшению пенетрации антибиотика в бактериальную клетку с последующим снижением эффективности антибактериального лечения [78–80]. Также понижается пенетрация ФС в биопленку, что создает определенные препятствия для работы ФДТ.

Кроме того, некоторые бактерии в биопленках вырабатывают стратегию выживания в ране за счет образования метаболически неподвижных (неактивных) субпопуляций (неподвижные бактерии). Из-за их бездействия, антибактериальная терапия часто оказывается слабоэффективной [78, 81]. Поэтому, необходимо вести дальнейший поиск новых способов лечения, эффективность которых не будет зависеть от чувствительности спектра патогенных микроорганизмов, но позволит преодолеть антибиотикорезистентность и улучшить результативность лечения больных с ВТЯ. Эта проблема и послужила основой для проведения настоящего исследования. В качестве альтернативы антибактериальной терапии, в нашей работе мы использовали метод ФДТ, поскольку он лишен вышеописанных недостатков.

Сегодня в лечении венозных трофических язв активно применяются физиотерапевтические методы лечения. Выбор того или иного метода лечения зависит от поставленной задачи на этапе реабилитации, стадии раневого процесса. При проведении физиотерапевтических методов лечения происходит активация

микроциркуляции, усиливается местный иммунитет с повышением фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, ускоряется резорбция токсических продуктов распада с последующим удалением их из тканей. Всё это направлено на активацию регенеративных и репаративных процессов в зоне язвенного дефекта, что способствует его скорейшему заживлению [139].

В лечении венозных трофических язв применяют следующие физиотерапевтические методы: сосудорасширяющие (инфракрасное облучение, СУФ-облучение [СУФ – средневолновое ультрафиолетовое], ультратонотерапия), противовоспалительные (УВЧ-терапия [УВЧ – ультравысокочастотная], СВЧ-терапия (СВЧ – сверхвысокочастотная), иммуностимулирующие (магнитотерапия, ультрафиолетовое облучение). Для улучшения репаративных процессов применяют методы местной дарсонвализации, инфракрасной лазеротерапии, лекарственный электрофорез. Кроме того, используются методики озонотерапии в виде местного воздействия и системной терапии [140, 141].

Метод электрофореза антибиотиков на область трофических язв на сегодняшний день не имеет широкого применения, но от этого не теряет своей эффективности. Методика обладает выраженным лечебным эффектом за счет воздействия на патогенную микрофлору в глубине язвы, что недоступно при наружной аппликации антибактериального препарата. Безусловно, эффективность методики напрямую зависит от результатов бактериологического исследования экссудата, которое в обязательном порядке должно предшествовать любой антибактериальной терапии [142].

Методики физиотерапевтического воздействия не имеют большой доказательной базы своей эффективности, лишь небольшое их количество признано на международном уровне в качестве лечебных методов.

В настоящее время отмечается возрастание интереса к возможностям применения фотодинамической терапии (ФДТ), основанной на использовании фотосенсибилизаторов в комплексе с низкоинтенсивным лазерным излучением, длина волны которого соответствует пику поглощения фотосенсибилизатора (ФС). ФС обладают способностью селективно накапливаться и удерживаться в

тканях злокачественных опухолей, высокопролиферативных тканях, а также в микроорганизмах. Метод фотодинамической терапии основан на фотохимической реакции с включением механизма продукции синглетного кислорода при применении фотосенсибилизаторов и последующем воздействием лазерным излучением, что приводит к гибели и разрушению сенсibilизированных клеток и микроорганизмов [143, 174].

ФДТ оказывает спазмолитический, обезболивающий, противовоспалительный и биостимулирующий эффекты. Основные преимущества ФДТ в лечении пациентов с ВТЯ заключаются в следующем: неинвазивность, восстановление эластичности клеточных мембран, нормализация процессов микроциркуляции в зоне воздействия [15], восстановление поврежденных функций тканей за счет активации ферментных систем [144, 145].

Впервые применение фотодинамического эффекта в онкологии было описано в работе А. Policard. В ней было показано, что при облучении ультрафиолетом некоторые злокачественные опухоли человека флуоресцируют в оранжево-красной области спектра. Данное явление объясняли наличием в опухолях эндогенных порфиринов. Позднее это было подтверждено на экспериментальных опухолях, которые начинают флуоресцировать в красной области спектра, если животным предварительно ввести гематопорфирин [146–148]. Современная эпоха применения ФДТ в онкологии представлена в серии работ R. Lipson в 1960-х годах [149].

В 1978 г. Т. J. Dougherty и соавт. при лечении методом ФДТ 113 кожных и подкожных злокачественных опухолей описали развитие частичного или полного некроза в 111 наблюдениях. Источник света был ламповым, при этом лазерное облучение впервые было использовано в 1980 году [150, 151].

С начала 1980-х гг. ФДТ стали применять в лечении эндобронхиального рака, опухолей головы и шеи, пищевода. Так, J. Mc.Caughan и соавт. показали использование ФДТ в лечении хороидальной меланомы [152].

Сегодня все большую популярность набирает антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ). АФДТ обладает выраженной бактерицидной

активностью и противовоспалительным действием. Кроме того, было доказано, что АФДТ способствует положительному иммунному ответу, а также предупреждает дистрофические и склеротические процессы. Октакатионный фталоцианин цинка (Холосенс®) под воздействием лазерного облучения образует цитотоксический синглетный кислород, инициирующий окислительную деструкцию патогенных микроорганизмов и гибель вирусов, грибов и бактерий, включая их антибиотикорезистентные штаммы. В отличие от антибиотиков, противомикробное действие ФДТ не приводит к развитию резистентности микроорганизмов к лечению [18–20].

Проблемы межклеточных взаимодействий, приводящих к развитию процессов воспаления и деструкции тканей, лежащих в основе развития трофических язв до сих пор не решены. В частности, нет четких морфологических критериев оценки репаративных процессов в зоне ВТЯ. Например, из исследования Daniel A. и соавт. (2017) следует, что в процессах заживления ВТЯ участвует широкий спектр клеток, однако остаются нерешенными вопросы клеточного взаимодействия на разных стадиях раневого процесса [153]. Так, ряд авторов предлагают использовать в качестве критериев оценки воспалительного процесса обнаружение клеточных элементов с незавершенным лейкоцитозом, что соответствует инфильтративной фазе воспаления, учитывая степень зрелости грануляционной ткани, наличие сосудистой капиллярной сети, а также наличие признаков эпителизации [154]. Другие – предлагают использовать нейтрофильные гранулоциты с низкой фагоцитарной активностью [155].

Из вышесказанного следует, что существующие методы лечения и профилактики ВТЯ требуют их усовершенствования, а также дальнейшего поиска новых, более эффективных и результативных. Вместе с тем, до настоящего времени не проводилось исследований на животной модели, посвященных морфологическим изменениям в клетках после воздействия ФДТ на ВТЯ при использовании ФС разных типов. Остаются нерешенными вопросы сравнения патоморфологических изменений в тканях при сравнении а-ФДТ с обычной ФДТ.

Остается недоказанной эффективность данного метода лечения на клеточном уровне.

1.4. Моделирование венозных трофических язв

Одним из разделов доклинических исследований является проведение исследований на моделях патологических состояний. Самых моделей ран мягких тканей существует большое количество, и, как правило, они ориентированы на конкретный эксперимент. Для создания правомерной модели ВТЯ должны учитываться следующие критерии: во-первых, экспериментальная модель должна иметь этиопатогенетические звенья, сходные с заболеванием у человека. Во-вторых, отвечать клиническим и лабораторным критериям диагностики, и, в-третьих, быть легко воспроизводимой. Кроме того, особую важность имеет процент выживаемости лабораторных животных, который должен стремиться к 100% [31, 32].

Немаловажно, чтобы сформированная модель раневого процесса в достаточной степени являлась унифицированной у всей серии экспериментальных животных. Модели ран у экспериментальных животных, созданные при учете указанных особенностей, дают возможность всесторонне изучить процессы заживления под воздействием различных системных, локальных факторов, фармакологических средств и физических воздействий (включая ФДТ) [157].

В литературе описаны различные методы моделирования трофических язв у животных. Некоторые из них основаны на введении определенных химических агентов. Например, накожное нанесение повреждающих веществ (органические кислоты, калия перманганат и т. д.), а также внутрикожные инъекции (уксусная кислота, хлорид кальция т. д.) образуют химический ожог [7]. Он приводит к появлению язвенного дефекта, однако истинная трофическая язва не образуется, так как нет нарушений кровообращения и иннервации. А, значит, формирование патогенетических предпосылок для развития ВТЯ заведомо исключается. Следует заметить, что минусом данной модели является вероятность развития синдрома сильной интоксикации у лабораторных животных. Трофическая язва может быть смоделирована путем лигирования или электрокоагуляции сосудистого пучка. Но

в этом эксперименте авторами было замечено, что лигирование сосудов ведет к полному нарушению кровообращения, а впоследствии приводит к мумификации конечностей. Применение электрокоагуляции также будет приводить к временному нарушению функций, но не к образованию язвы, что объясняется широкой сетью сосудистых анастомозов [158].

Сегодня для моделирования асептических кожных ран все чаще используют модель линейной кожной раны. Суть моделирования сводится к созданию асептической раны. Так, известен способ моделирования трофической язвы конечности (Патент СССР № 1390634, Бюл. № 15, 23.04.1988) путем выделения седалищного нерва и помещения его в спираль электрода с дальнейшим проведением его стимуляции электрическим током напряжением 4–6 вольт в течение 1–2-х часов и с одновременным нарушением кровотока в конечности. Однако, для осуществления этого способа требуется специальное оснащение лаборатории, к тому же, этиология трофической язвы не соответствует венозной [159].

На наш взгляд, наиболее близким к экспериментальному является моделирование ВТЯ по патенту РФ № 2510083 от 2014 г., в котором для полной схожести с патологическим процессом, производится повязка бедренной вены. Путем перевязки бедренной вены удастся добиться полной схожести клинической картины течения трофической язвы, наблюдаемой при ХЗВ. Созданная модель позволит реализовать дальнейшие исследования этиопатогенетического выяснения закономерностей репаративной регенерации при различных способах лечения ВТЯ [160].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре факультетской хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (заведующий кафедрой – д. м. н., профессор Болдин Б. В.), на базе хирургического и паллиативного отделений АНО ЦКБ МП (главный врач – Заров А. Ю.) за период с 2016 по 2021 гг.

Работа состоит из двух частей: экспериментальной и клинической.

Экспериментальное исследование проводилось в виварии отдела экспериментальной хирургии института клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (заведующий отделом – д. м. н., профессор Эттингер А. П.).

2.1. Материалы и методы экспериментального раздела работы

В нашем экспериментальном исследовании произведена оценка и сравнение эффективности применения ФДТ и АФДТ в местном лечении ВТЯ.

Экспериментальными животными явились 21 кролик вида «Советская шиншилла» в возрасте 6 месяцев обоего пола с массой тела от 1,5 до 2,0 кг. Животные содержались в индивидуальных клетках на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и пище.

Животные содержались в виварии лаборатории биологический испытаний НИИ трансляционной медицины. Кормление полнорационным комбикормом ПК-90 (ЗАО Тосненский комбикормовый завод), поение водой питьевой (ГОСТ Р 51232–98) через нипельные поилки. Световой период: 12 часов свет, 12 часов темнота.

Проведение эксперимента, а также выведение животных из эксперимента проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Процедура выполнена с разрешения локального этического комитета РНИМУ им. Н. И. Пирогова (выписка из протокола № 163 от 20.03.2017).

Исследование состояло из двух этапов.

На первом этапе – создание модели трофической язвы венозной этиологии у кроликов, на втором этапе – разделение кроликов на три группы, с дальнейшим лечением и динамическим обследованием по следующим схемам:

- 1) местная терапия с применением фотосенсибилизатора Фотосенс (группа ФДТ);
- 2) местная терапия с применением Холосенс (группа АФДТ);
- 3) местная терапия без применения ФДТ (контрольная группа).

Проведенные процедуры. Всем кроликам трех групп изначально моделировали трофическую язву по единой оригинальной методике для получения трофической язвы именно венозной этиологии, которая включала в себя дополнительную перевязку бедренной вены [160].

Моделирование трофической язвы проводилось в несколько этапов:

1. До операции животным производилась премедикация (атропина сульфат в дозе 0,05 мг/кг подкожно).

2. С помощью препарата «Золетил 100» (15 мг/кг, в/м) животные наркотизировались, и на выбритой коже по внутренней поверхности верхней трети бедра производился оперативный доступ к бедренной вене с дальнейшим прошиванием через центр сосуда шовным материалом Prolen 7/0 и перевязкой 1/2 вены, что приводило к сужению просвета вены в 2 раза (Рисунок 1). Производили контроль на гемостаз, после чего послеоперационная рана ушивалась. Накладывали асептическую повязку.

3. После предварительной обработки кожи и гидропрепаровки раствором лидокаина 2% – 5 мл. Выполняли иссечение кожи по задненаружной поверхности нижней трети бедра до поверхностной фасции в виде круга диаметром 40 мм с последующим рассечением поверхностной фасции поперечными и продольными, взаимно перпендикулярными разрезами. Сформированную трофическую язву стягивали кисетным швом, доводя в диаметре до 15–19 мм. На края раны накладывались узловые швы.

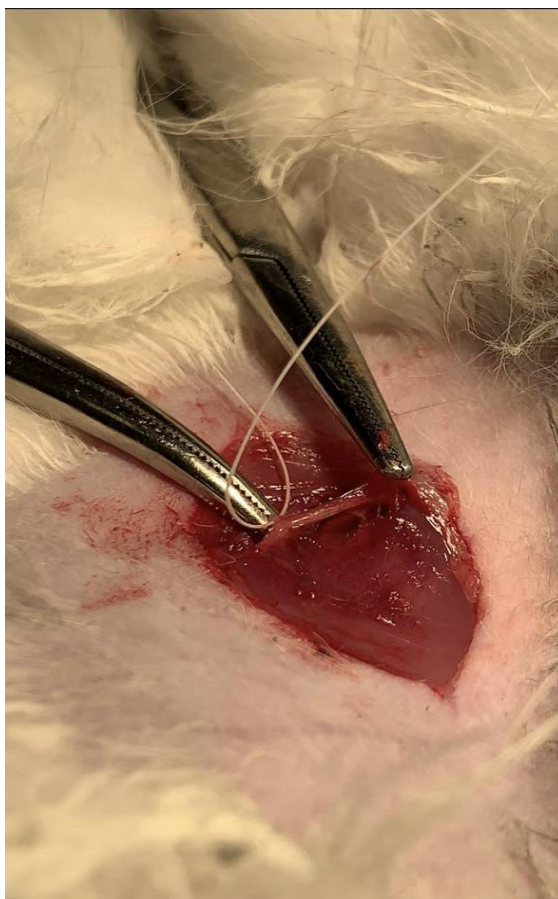


Рисунок 1 — Перевязка 1/2 бедренной вены

Через 14 дней от моделирования сформировалась трофическая язва венозной этиологии с характерными признаками: помимо отека, определялась трофическая язва со скудным фибринозным отделяемым и умеренной гиперемией краев раны (Рисунок 2).

После формирования трофической язвы по описанной методике кролики были разделены на три группы.

В контрольной группе из семи кроликов была применена местная терапия, включающая в себя ежедневные перевязки с обработкой трофической язвы стерильным подогретым физиологическим раствором без использования ФДТ.

В группе ФДТ, состоявшей также из семи кроликов, на фоне аналогичной местной терапии, была проведена процедура фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора Фотосенс.

В группе АФДТ из семи животных, на фоне аналогичной местной терапии, была проведена процедура фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора Холосенс.



Рисунок 2 — Сформированная модель венозной трофической язвы

2.2. Характеристика фотосенсибилизаторов, лазерной аппаратуры и методика проведения фотодинамической терапия (ФДТ) в эксперименте

В работе использовалось два фотосенсибилизатора.

Фотосенсибилизатор «Фотосенс» (сульфированный фталоцианин алюминия), разработанный в АО «НИОПИК», относится к классу фотосенсибилизаторов второго поколения и является производным фталоцианина с максимумом поглощения в красном диапазоне спектра. Препарат Фотосенс в дозах 0,5–2,0 мг/кг не обладает мутагенным и ДНК повреждающим действием. Данный препарат использовался в клинической части работы, что связано с его хорошей изученностью. Фотосенс является препаратом анионного типа.

Фотосенсибилизатор «Холосенс» (октакис[N-(2-гидроксиэтил)-N,N,-диметиламмонийметил] фталоцианин цинка октахлорид)-ZnPcChol8 также синтезирован во АО «НИОПИК» как препарат для антибактериального воздействия различного назначения. К достоинствам ФС этого класса относятся: относительно простая и дешевая технология производства, химическая стабильность, длинноволновый интенсивный максимум поглощения (более 670 м), высокий квантовый выход генерации синглетного кислорода (приблизительно 0,4–

0,6) и величина экстинкции ($\epsilon > 100\,000$ л моль⁻¹ см⁻¹), что позволяет достигать высокой цитофототоксичности. Кроме того, ФС оказался весьма перспективным с точки зрения скорости выведения из тканей организма.

Применяемые ФС использовались в форме раствора в концентрации 500 мкг/мл. Проведение ФДТ венозных трофических язв пациентам основной группы проводилось с помощью лазера ЛФТ-02-Биоспек (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Лазерная установка ЛФТ-02-Биоспек

Данная лазерная установка разработана на основе высококачественных импортных лазерных диодов, обладающих высокой надежностью и большим ресурсом. Максимальная мощность излучения лазерной установки составляет не менее 1,5 Вт на выходе оптического разъема. Технические характеристики лазерной аппаратуры представлены в Таблице 2.1

Таблица 2.1 – Оптическая характеристика лазерной установки

Диапазон регулирования мощности излучения, мВт	100–1500
Длина волны излучения, нм	676 нм при использовании ФС Фотосенс. 661 нм при использовании ФС Холосенс
Диапазон регулирования времени облучения, сек	1–60
Тип выходного оптического разъема	SMA-905

Продолжение таблицы 2.1

Типы концевых рассеивателей волоконно-оптических систем доставки излучения: прямой (полированный торец без рассеивателя) цилиндрический (длина 5–20 мм)	TF-D600, TF-D400, TF-C5 – TF-C20
---	----------------------------------

Проведение ФДТ у кроликов

1. В группе ФДТ за сутки до проведения облучения на искусственно созданную трофическую язву производили аппликацию раствора ФС Фотосенс и Холосенс с экспозицией на 24 часа, с концентрацией действующего вещества 500 мкг/мл с предварительным разведением 0,9%-м раствором натрия хлорида 1:4 за 24 часа до проведения ФДТ. После аппликации салфетки с фотосенсибилизатором на трофическую язву, ее накрывали асептической повязкой и животных помещали в темный бокс. Через 24 часа после аппликации повязку удаляли, а трофическую язву равномерно облучали лазерным излучением полупроводникового лазерного аппарата (Рисунок 4).



Рисунок 4 — Процесс облучения трофической язвы

2. Длина волны при использовании ФС Холосенс составила $661 \pm 0,03$ нм, а при использовании ФС Фотосенс – 676 нм. Плотность мощности равнялась $1,0 \text{ Вт/см}^2$,

плотность энергии за сеанс составляла 25–30 Дж/см². Время проведения лазерного воздействия колебалось от 5 до 10 минут. Суммарное количество сеансов: 5. При этом удельная доза лазерного облучения составляла 150–200 Дж/см².

3. По окончании сеанса фотодинамической терапии, кроликам обеих групп (ФДТ и АФДТ) на область трофической язвы накладывали асептическую повязку. Далее производили эластическое бинтование конечности.

2.3. Методы обследования экспериментальных животных

Планиметрические методы

Для объективной оценки динамики уменьшения площади ВТЯ применяли планиметрическое исследование. Определяли площадь раневой поверхности на 1-е, 5-е, 9-е, 15-е и 21-е сутки.

Определение площади язвенного дефекта проводилось следующим образом: на трофическую язву наносились стерильные миллиметровые прозрачные листы, на которые маркером переносился контур язвенного дефекта. Затем, проекция изъязвления была перерисована на чистую бумагу, а измерения общей площади, окружности, максимальной длины и перпендикулярной к ней максимальной ширины язвы были сделаны с использованием приложения LesionMeter [162] (Рисунок 5).

Определение скорости эпителизации трофических язв в динамике производилось по формуле Л. Н. Поповой [163].

$$\frac{S - S_n}{S \times t} \times 100\%, \quad (1)$$

где S – площадь дефекта при предыдущем измерении;
 S_n – площадь дефекта при последующем измерении;
 t – количество суток между измерениями.

Бактериологическое исследование

Бактериологическое исследование проводилось до лечения, на 5-е и 9-е сутки. Взятие материала производилось при помощи тампона, во время перевязки с дальнейшей его доставкой в бактериологическую лабораторию, где

производилась его окраска по Граму. Затем производили посев материала на жидкие и плотные питательные среды. Бактериологическое исследование проводилось в ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы» ГБУЗ «ДЦЛИ ДЗМ».



Рисунок 5 — Определение площади язвенного дефекта

Патоморфологическое исследование

Всем экспериментальным животным на 1-е, 9-е и 15-е сутки было проведено патоморфологическое исследование язвенных дефектов с использованием окраски гематоксилином и эозином. Биопсийный материал получали путем иссечения краевого фрагмента трофической язвы и ее дна в пределах здоровой ткани (диаметром 8 мм), которое производилось на всю толщину до фасции. В ходе исследования было проведено морфометрическое исследование воспалительного компонента язв, дана сравнительная характеристика выраженности воспалительных изменений в тканях при различных методах лечения. Кроме того, дана сравнительная характеристика клеточного состава инфильтрации язвы в

зависимости от метода лечения и применяемого фотосенсибилизатора. Морфометрический анализ производился при помощи световой микроскопии, оценка проводилась при увеличении $\times 40$ в десяти полях зрения. При этом проводился подсчет воспалительного инфильтрата, сосудистого компонента, отека и морфологических признаков регенерации.

Материал анализировался в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 30, после фиксации в 10%-м формалине, 95%-м этиловом спирте, ксилоле и горячем парафине. После заливки материала в парафине в станции Leica EG 1150, были подготовлены гистосрезы толщиной 4 микрометра с последующей их окраской гематоксилином и эозином в автоматической станции Leica ST 5010 и CV 5030. Микроскопическое исследование было проведено на триокулярном микроскопе Leica DMLB (окуляры с увеличением $\times 10$) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420. В полученных фрагментах с помощью программного обеспечения ImageScope Color M была проведена оценка клеточного состава воспалительного инфильтрата и выраженность регенераторных процессов в зависимости от метода лечения. Калибровка измерений производилась с помощью объекта-микрометра для микроскопа с ценой деления 0,01 мм.

2.4. Клинические наблюдения

В исследовании приняли участие 213 пациентов с трофическими язвами венозной этиологии (VI класс по СЕАР), наблюдавшиеся в АНО ЦКБ МП в период с 2016 по 2020 гг. Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет, отсутствие беременности; подтвержденное ХЗВ 6-го класса по СЕАР (открытые венозные трофические язвы), подписанное добровольное и информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от участия на любом этапе лечения; невозможность сотрудничать с пациентом, наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, беременность и период лактации, повышенная кожная фоточувствительность, индивидуальная непереносимость фотосенсибилизатора. Распределение 213 пациентов с трофическими язвами венозной этиологии по

возрасту, полу и этиологии ХЗВ представлено в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение больных основной и контрольной групп по полу, возрасту и этиологии основного заболевания

Параметр	Основная группа (n = 100)	Контрольная группа (n = 113)
Возраст, лет	66,7±12,4	65±12,8
Женский пол	n = 70 (70%)	n = 69 (61%)
Мужской пол	n = 30 (30%)	n = 44 (39%)
ВБНК	n = 66 (66%)	n = 60 (53%)
ПТБ	n = 34 (34%)	n = 53 (47%)

Возраст наблюдаемых пациентов варьировал от 40 до 90 лет и в среднем составил 65,7±12,57 лет, преобладали женщины – 139 (65,25%), мужчин было 74 (34,75%). Первоначальная площадь венозных трофических язв колебалась в широких пределах от 0,5 до 150 см², и в среднем составила 10,3±5,6 см² (Таблица 2.3). У 101 пациента язвы образовались впервые (53,2%) больных (СЕАР Ер), а у остальных носили рецидивирующий характер (СЕАР Es).

Таблица 2.3 – Первоначальная площадь венозных трофических язв у пациентов обеих групп

Число больных	Первоначальная площадь венозных трофических язв				
	Менее 3 см ²	От 3 до 20 см ²	От 21 до 50 см ²	От 51 до 100 см ²	От 101 до 150 см ²
Абс.	109	83	13	2	6
%	51	38,9	6	1,1	3

До начала лечения длительность существования трофических язв венозной этиологии колебалась от 1 недели до 30 лет. Трофические язвы венозной этиологии с длительностью до одного года встречались наиболее часто (55,8%) (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Длительность существования венозных трофических язв до лечения (абс., %).

Число пациентов	Длительность существования язв			
	До 1 года	От 1 до 10 лет	от 11 до 20 лет	От 21 до 30 лет
Абс.	119	78	14	2
%	55,8	36,6	6,9	0,7

Локализация язвенного дефекта у больных всех групп была типичной – преимущественно в области медиальной лодыжки и нижней трети голени. В исследовании преобладали пациенты с местными воспалительными и некротическими явлениями в венозных язвах.

Сопутствующие заболевания выявлены у 70% пациентов с трофическими язвами венозной этиологии, среди которых ишемическая болезнь сердца составила 24%, гипертоническая болезнь (1–3-я стадии) – 52%, избыточный вес (ожирение) – 12%, сахарным диабетом (СД) первого и второго типа страдали 5% пациентов, прочие заболевания выявлены у 7% больных (Рисунок 2.1). У больных 2-й группы чаще встречался СД 2-го типа (13,3% случаев), чем у пациентов 1-й группы (5,3% случаев), однако, различия не были статистически достоверны (Рисунок 6).

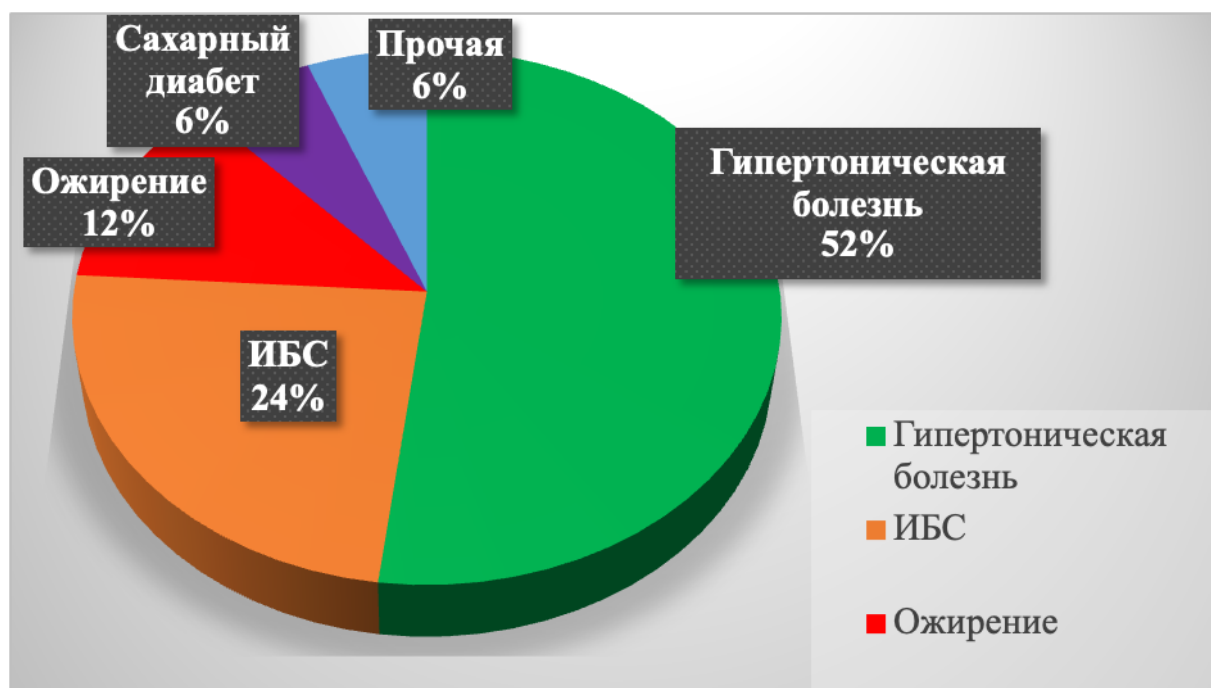


Рисунок 6 – Характер сопутствующих заболеваний у обследованных больных

В зависимости от применяемых методик лечения больные были разделены на две клинические группы.

В основной группе (ФДТ) ($n = 100$), возраст больных с венозными язвами колебался от 32 до 82 лет ($66,7 \pm 12,4$), первоначальная площадь язв – от 0,2 до 45 см² ($8,15 \pm 1,83$), а длительность их существования до начала лечения – от 2 недель до 15 лет ($4,51 \pm 0,65$ года). Мужчин – 30, женщин – 70. Варикозное расширение вен

диагностировано у 66 больных, посттромбофлебитический синдром – у 34. У 53 пациентов трофические язвы локализовались на левой нижней конечности и у 47 – на правой, причем у 96 больных они располагались на голени, у 4 – на стопе и у 3 – на голени и стопе одновременно. У 30 пациентов язвенные дефекты были одиночными и у 12 множественными, при этом у 6 из них наблюдалось два дефекта, у 4 – три и у 2 – четыре.

В контрольной группе (пациенты, лечение которых осуществлялось без применения ФДТ), состоявшей из 113 пациентов, возраст больных колебался от 31 до 84 лет ($61,22 \pm 1,7$), первоначальная площадь венозных трофических язв – от 0,2 до 48,5 см² ($8,32 \pm 1,05$), а длительность их существования до начала лечения – от 1 недели до 13 лет ($4,73 \pm 0,85$ года). Мужчин было 44, женщин – 69. Варикозное расширение вен диагностировано у 60 больных, посттромбофлебитический синдром – у 53. У 42 пациентов трофические язвы локализовались на левой нижней конечности и у 36 – на правой, причем у 65 больных они располагались на голени, у 7 – на стопе и у 6 – на голени и стопе одновременно. У 101 пациента венозные трофические язвы были одиночными, и у 12 – множественными, причем у 5 из них наблюдалось два дефекта, у 4 – три и у 3 – пять и более дефектов.

По всем основным показателям (возрасту больных, первоначальной площади трофических язв и длительности их существования до начала консервативного лечения) сравниваемые группы сопоставимы.

2.5. Материалы и методы клинической части работы

Инструментальные методы обследования

Ультразвуковая диагностика. Всем больным было проведено УЗДГ на аппарате Philips EPIC 5, с целью определения состоятельности клапанного аппарата, проходимости вен, признаков перенесенного тромбоза. Для определения проходимости вен, а также оценки функции их клапанного аппарата использовали ультразвуковую доплерографию. Регистрация параметров также проводилась на аппарате Philips EPIC 5.

Планиметрические методы обследования

Определение площади язвенного дефекта проводилось методами планиметрии. После переноса проекции ВТЯ на стерильные листы, нами была использована программа LesionMeter [162]. Она позволила точно определять площадь язвенного дефекта до лечения, а также на 10-е и 28-е сутки после начала лечения. Раны фотографировались до лечения, на 10-е и 28-е сутки (Рисунок 7).



Рисунок 7 — Определение площади язвенного дефекта

Скорость эпителизации трофических язв определялась по формуле Л. Н. Поповой [163]:

$$\frac{S - S_n}{S \times t} \times 100\%, \quad (2)$$

где S – площадь дефекта при предыдущем измерении;
 S_n – площадь дефекта при последующем измерении;
 t – количество суток между измерениями.

Помимо визуальной оценки регенераторных процессов в язве, включающих степень выраженности грануляций, эпителизации, количества раневого отделяемого, глубины трофических язв, каждому пациенту проводилась оценка состояния окружающих тканей (наличие отека, гиперемии или мацерации кожи вокруг трофической язвы).

2.6. Клиническая оценка эффективности лечения венозных трофических язв

Пациентов обеих групп наблюдали в течение 28 дней. Клиническую картину оценивали до лечения, на 10-й и 28-й дни от начала лечения. Кроме того, была проведена оценка отдаленных результатов лечения спустя 1 год после курса проведенного лечения. Проводилось проспективное сравнительное когортное исследование.

Клиническую оценку эффективности методов лечения осуществляли на основании динамики объективных симптомов (количество, размер, локализация и характер трофических язв, выраженность явлений гиперпигментации и индурации, отека и липодерматосклероза) и субъективных показателей (болевой синдром, интенсивность ночных судорог, чувство дискомфорта и тяжести в ногах, оценка пациентом качества жизни).

Оценка течения раневого процесса производилась согласно современным представлениям о раневом патогенезе [164]:

1) 1-я фаза – воспаление, которая отличается началом сосудистых изменений, с параллельным очищением раны. Окончание первой и начало второй фазы оценивается по степени очищения раны от некротических масс, стиханию воспалительных явлений;

2) 2-я фаза – пролиферация, во время которой происходит замещение клеток раны новой тканью, преимущественно состоящей из коллагена и внеклеточного матрикса. Рана постепенно выполняется грануляционной тканью, количество раневого отделяемого уменьшается, воспалительная реакция идет на спад. Площадь раны прогрессивно уменьшается, ее края стягиваются с участием миофибробластов, грануляционная ткань уплотняется;

3) 3-я фаза – эпителизация или фаза организации рубца. Данная фаза обычно начинается с 4-й недели и длится около одного года. Количество клеточных элементов и сосудов в рубцовой ткани ощутимо уменьшается. Рана окончательно заполняется соединительной тканью и эпителием. Продолжается рост коллагена: происходит ремоделиция коллагена 3-го типа до коллагена 1-го типа.

Оценка качества жизни

Все пациенты заполняли опросник качества жизни SF-36 (модифицированная версия для России), состоящий из 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал. Шкалы с 1-й по 4-ю отражают состояние физического здоровья: физическое функционирование; «ролевое» функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность болевого синдрома; общее состояние здоровья. Шкалы с 5-й по 8-ю отражают основные показатели психического здоровья: жизненную активность; социальное функционирование; «ролевое» функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; психическое здоровье.

Тяжесть симптомов ХЗВ оценивали по клинической шкале оценки тяжести венозных заболеваний VCCS (Venous Clinical Severity Score), которая является дополнением к CEAP классификации. Она представляет собой шкалу, где пациенты сами оценивают основные веноспецифические симптомы, характерные для ХЗВ клинических классов C1–C6 по CEAP (боль, варикозные вены, отек). Далее мы вносили общий балл в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Качество жизни пациентов определялось по опроснику CIVIQ-20 (Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire). Пациенту предлагалось оценить в баллах свое физическое и психологическое состояние. Градиент баллов от одного до пяти, изучался глобальный индекс качества жизни (см. Приложения А, Б, В).

Цитологическое исследование

Цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности язв проводилось методом «раневых отпечатков» М. П. Покровской и М. С. Макарова [84] по следующей схеме:

- 1) верифицирование основных клеточных элементов;
- 2) подсчет их процентного содержания;
- 3) выявление дегенеративных и свободно лежащих микробных тел.

По полученным данным формулировалось заключение о типе цитограммы. После щадящего удаления раневого отделяемого, стерильные предметные стекла

прикладывали к поверхности язвы (при этом клетки поверхностного слоя язвенного дефекта оставались на стекле).

Каждый препарат обрабатывался огнем спиртовки, этиловым спиртом (90 °С) и окрашивался азур-эозином по Романовскому. Для окрашивания применяли готовый промышленный матричный раствор красителя и разводили в соотношении 1:5 с дистиллированной водой. Стекла погружались в раствор не менее чем на 30 минут. Затем их промывали водой и просушивали. Для анализа отпечатков использовался световой микроскоп фирмы «Opton» (Германия) с увеличением 630. Цитологическое исследование производилось до лечения, на 10-е и 20-е сутки.

Бактериологическое исследование

Бактериологические исследования венозных трофических язв нижних конечностей проводились в динамике с изучением качественного (видового) и количественного анализа микрофлоры.

Взятие материала для качественного анализа микрофлоры с поверхности язвенных дефектов производили тампоном во время очередной перевязки. Выделение и идентификация микроорганизмов проводилось в бактериологической лаборатории на основании морфологических и биохимических характеристик. Окраска нативного мазка выполнялась по Граму. Исследование материала на жидкие и плотные питательные среды осуществлялось путем посева.

Бактериологическое исследование проводилось в ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы» ГБУЗ «ДЦЛИ ДЗМ».

2.7. Методика проведения ФДТ в клинике

ФДТ венозных трофических язв пациентам основной группы проводилась с помощью лазера «ЛФТ-02-Биоспек».

Перед проведением процедуры ФДТ, на язвенную поверхность производилась аппликация водного раствора фотосенсибилизатора Фотосенс с экспозицией на 24 часа.

Затем проводилась активация препарата низкоинтенсивным лазерным излучением. Длина волны при использовании составила 676 нм. Плотность мощности равнялась $1,0 \text{ Вт/см}^2$, плотность энергии за сеанс составляла $25\text{--}30 \text{ Дж/см}^2$.

Количество сеансов ФДТ зависело от состояния язвенного дефекта, что в среднем составило 5 сеансов. Сеансы проводились во время перевязок (Рисунок 8). Каждая перевязка трофических язв, согласно клиническим рекомендациям включала щадящий туалет трофической язвы, уход за окружающими тканями. При обработке трофической язвы применялось струйное промывание язвы стерильным, подогретым до 37°C физиологическим раствором.

Время проведения лазерного воздействия колебалось от 5 до 10 минут. При этом удельная доза лазерного облучения составляла $150\text{--}200 \text{ Дж/см}^2$.



Рисунок 8 – Процесс проведения светового воздействия

По окончании сеанса ФДТ на область трофической язвы накладывалась асептическая повязка, после чего проводилось эластическое бинтование нижних конечностей, либо использовался компрессионный бандаж 2-3-го класса компрессии.

Одновременно с этим, проводился динамический клинический осмотр пациентов с контролем УЗИ.

Статистическая обработка полученных данных была осуществлена методами описательной статистики, характер распределения оценивался графическим методом. Характер распределения считали нормальным при $p > 0,05$.

Результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) для показателей с нормальным распределением признака. При отсутствии нормального распределения значения признака представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [25%; 75%] (Me [25%; 75%]). При нормальном распределении использовали критерий t : парный – при изучении динамики показателей внутри группы, непарный – при сравнении независимых выборок (между исследовавшимися группами). При изучении показателей с распределением, отличающимся от нормального, применяли критерии Вилкоксона и Манна – Уитни. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ (с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена). Коэффициент корреляции считали значимым при $p < 0,05$. Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft Corp., США) и Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

Глава 3. СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ МЕТОДОМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В настоящей главе проанализированы результаты применения фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизаторов Фотосенс и Холосенс в лечении венозных трофических язв в эксперименте *in vivo*.

3.1. Планиметрические исследования и динамика клинической картины

С 1-х по 8-е сутки после моделирования венозной трофической язвы существенных различий в клинической картине течения раневого процесса у кроликов всех трех групп не отмечалось. Наблюдалось постепенное формирование трофической язвы с умеренной перифокальной реакцией: края раны незначительно отечны, отмечалась их гиперемия с ранней краевой эпителизацией раны.

На 9-е сутки после формирования трофической язвы в контрольной группе также наблюдалась умеренная перифокальная реакция. При этом, площадь трофической язвы уменьшилась в среднем на 21,42% от исходного ($p < 0,05$). В группе ФДТ на фоне проводимого лечения ВТЯ с использованием метода ФДТ с ФС «Фотосенс», отмечалась слабая перифокальная реакция: отека прилежащих тканей не наблюдалось, а площадь раны уменьшилась в среднем на 55,38% ($p < 0,05$). В то же время в группе АФДТ вокруг язвенного дефекта отека также не было, а площадь раны уменьшилась в среднем на 60,73% ($p < 0,05$) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Динамика изменения площади трофических язв (в мм²) в трех экспериментальных группах

Группы	Период наблюдения (сутки)				
	1-е сутки	5-е сутки	9-е сутки	15-е сутки	21-е сутки
Контрольная группа (n = 7)	2100±1,13	1750,2±3,10	1650*±3,07	1350,2±2,13	1050,7*±2,01
Группа ФДТ (n = 7)	2118,5±2,3	1383***±4,30	945***±3,45	543***±3,9	0
Группа АФДТ (n = 7)	2119,3±3,56	1118***±4,37	832***±4,6	0***	0
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с 1-ми сутками лечения; ** – достоверное отличие от контрольной группы; *** – достоверное отличие от группы ФДТ и контрольной группы					

Дно раны было выполнено яркой грануляционной тканью. Отмечали гиперемию краев сформированной ВТЯ с регионарной эпителизацией раны.

На 15-е сутки эксперимента, в контрольной группе наблюдалась умеренная перифокальная реакция, а площадь раны уменьшилась в среднем на 36% от исходной. ($p < 0,05$).

В группе ФДТ на фоне проводимого лечения ВТЯ с использованием метода ФДТ с ФС «Фотосенс», на 15-е сутки перифокальная реакция отсутствовала: отека прилежащих тканей не наблюдалось, а площадь раны уменьшилась в среднем на 74,35% ($p < 0,05$). В то же время в группе АФДТ трофические язвы зажили у всех кроликов.

К 21-м суткам в контрольной группе площадь язв уменьшилась на 50%, кроме того, существенно уменьшились гиперемия, отека вокруг язв не наблюдалось. При этом в группе ФДТ раневая эпителизация достигла 100% ($p < 0,05$) и образовался нормотрофический рубец, гиперемии и отека вокруг язвы не определялось (Рисунок 9).



Рисунок 9 — Макроскопическая оценка заживления в группе АФДТ на 1-е, 5-е, 9-е сутки

Скорости эпителизации трофических язв также различались у кроликов трех групп.

В контрольной группе, скорость эпителизации венозных язв составила $50 \pm 1,08$ мм²/сутки (2,6% за сутки), в то время как у кроликов группы ФДТ от

105±3,30 мм²/сутки (5,72% за сутки), а у группы АФДТ – 143±4,70 мм²/сутки (7,5% за сутки). Установлено, что у кроликов группы АФДТ скорость заживления трофических язв была достоверно выше, чем у кроликов группы ФДТ и контрольной групп ($p < 0,05$).

Таким образом, на девятые сутки от начала лечения наибольшее сокращение площади ВТЯ отмечено в группе АФДТ: на 11% эффективнее, чем в группе ФДТ, и на 45% эффективнее, чем в контрольной группе. На 15-е сутки лечения ВТЯ в группе АФДТ закрылись, тогда как сокращение площади в группе ФДТ оказалось на 40% эффективнее, чем в контрольной группе.

Полученные данные планиметрического исследования показывают, что использование ФДТ и АФДТ достоверно ускоряют процессы заживления ВТЯ. По всей видимости, это связано с непосредственным бактерицидным действием ФДТ, которое приводит к усилению репаративных процессов в ВТЯ, что более выражено в группе АФДТ.

Кроме того, исследование показало, что структурные изменения при ФДТ и АФДТ происходят не только в области ВТЯ, но и в окружающих язву тканях, что может свидетельствовать о безопасности применения АФДТ в клинике.

3.2. Результаты бактериологического исследования

До лечения, исходный микробный пейзаж не различался у кроликов всех трех групп, а микробная обсемененность ран составляла 10^8 – 10^9 КОЕ/г., достоверного различия между группами кроликов не выявлено.

Следует отметить, что до лечения у всех кроликов (всего 21) со сформированными ВТЯ высевалась вирулентная микрофлора, представленная *Staphylococcus aureus* ($3,25 \pm 0,05 \times 10^6$ Е), *Pseudomonas aeruginosa* ($4,20 \pm 0,05 \times 10^6$ Е), *Proteus mirabilis* и другими.

В процессе проводимого местного лечения микробная обсемененность ран прогрессивно уменьшалась, но с разной скоростью в разных группах.

У кроликов контрольной группы изменение бактериальной обсемененности трофических язв происходило менее интенсивно. Так, на пятые сутки уровень

содержания микроорганизмов в контрольной группе составил 10^8 КОЕ/г, тогда как в группе ФДТ средний показатель количества микробов на 1 см^2 ткани снизился до 10^5 КОЕ/г. Наиболее значительные изменения отмечались в группе АФДТ. На пятый день лечения бактериальная обсемененность ран снизилась с 10^9 до 10^3 – 10^2 КОЕ/г.

На девятые сутки в контрольной группе количество микробных тел сократилось с 10^8 до 10^5 КОЕ/г. При этом в группе ФДТ высеваемость микроорганизмов составила 10^1 КОЕ/г, что ниже критического уровня, который способен вызвать инфекционный процесс. В группе АФДТ на 9-е сутки бактериальные посевы были отрицательные (Рисунок 10).

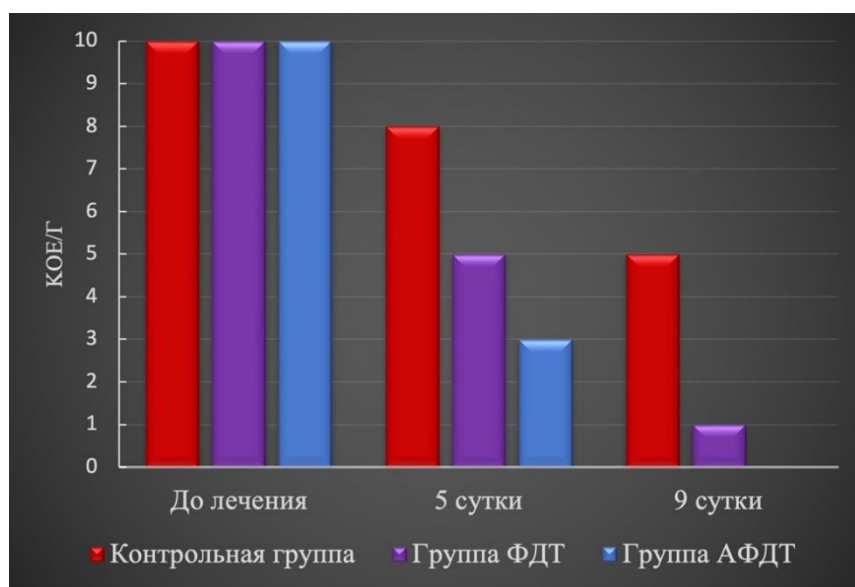


Рисунок 10 – Динамика бактериальной обсемененности венозных язв в процессе ФДТ

Спустя 5 сеансов ФДТ и АФДТ венозных трофических язв, количество микробных тел стабильно снижалось ниже так называемого критического уровня (10^2 или 10^5 КОЕ – колониеобразующих единиц), в расчете на 1 см^2 ВТЯ. Это способствовало более раннему купированию воспалительных изменений и созданию благоприятных условий для полной эпителизации венозных трофических язв. Уменьшение роста микробной флоры и резкое снижение бактериальной контаминации ВТЯ во второй экспериментальной группе свидетельствуют о бактериостатическом и бактерицидном эффектах проведенной АФДТ.

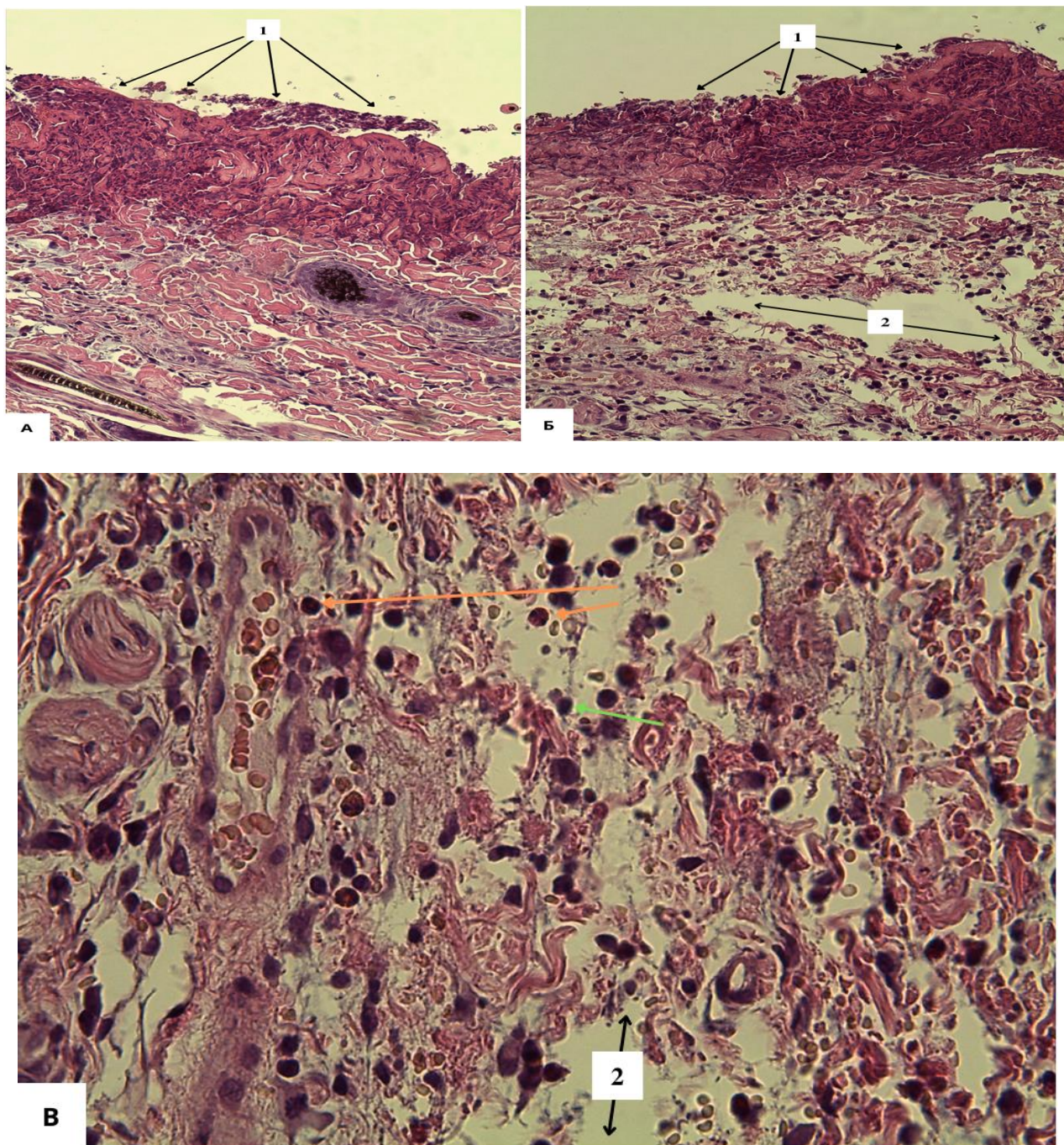
Микробиологические исследования подтверждают клинические данные, полученные в ходе эксперимента, которые свидетельствуют о наиболее выраженном воздействии ФДТ с фотосенсибилизаторами Фотосенс и Холосенс на заживление венозных трофических язв.

Результаты нашего эксперимента показали, что воздействие ФДТ и АФДТ способствует снижению микробной нагрузки с параллельным ускорением процессов репарации и регенерации тканей, что находит подтверждение в ряде других работ, однако в них не был изучен эффект АФДТ в лечении ВТЯ [21, 43]. Это может быть связано с бактерицидным действием АФДТ на фоне активного захвата фотосенсибилизатора бактериями, при этом хелатированные формы ФС лучше пенетрируют сквозь мембрану микроорганизмов, в том числе и грамотрицательной флоры. Таким образом, полученные результаты бактериологического исследования открывают перспективу использования данного метода ФДТ и АФДТ, как нового эффективного метода лечения венозных трофических язв в случае невосприимчивости организма к антибактериальной терапии.

3.3. Динамика морфологических изменений при заживлении венозных трофических язв

На ряду с планиметрическим и микробиологическим методами исследования, ключевым элементом объективизации ФДТ в эксперименте явилось изучение морфологической картины заживления венозных трофических язв нижних конечностей с исследованием гистологических препаратов.

При патоморфологическом исследовании во всех трех группах в первые сутки эксперимента во фрагментах кожи покрытых многослойным плоским ороговевающим эпителием, отмечался некроз эпителия, подэпителиальный и внутридермальный отек, а также воспалительная инфильтрация за счет сегментоядерных и эозинофильных лейкоцитов с примесью лимфоцитов. Отмечалось полнокровие кровеносных сосудов, мелкоочаговые кровоизлияния (Рисунки 11, 12).



Примечание – А – контрольная группа; 1 – некротический пласт; Б – группа ФДТ; 2 – внутридермальный отек; В – группа АФДТ. Воспалительная инфильтрация за счет сегментоядерных и эозинофильных лейкоцитов (стрелка) с примесью лимфоцитов (двойная стрелка)

Рисунок 11 – Морфологическая картина на 1-е сутки. Микропрепарат $\times 40$.

Окраска гематоксилин-эозином

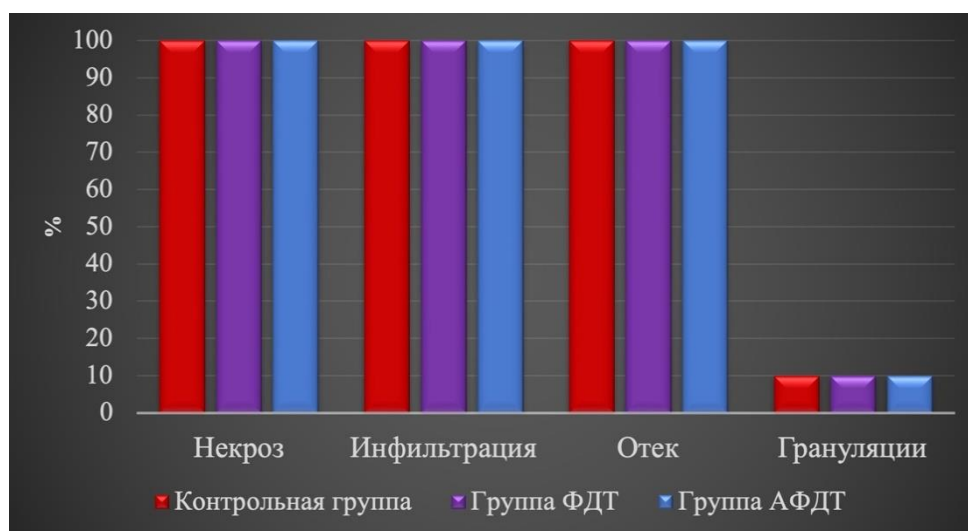
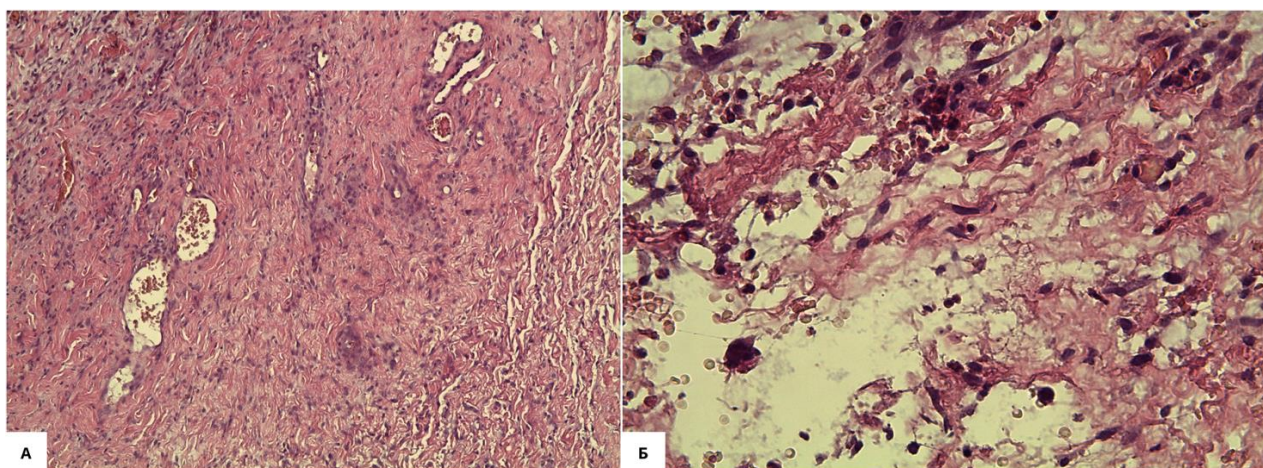
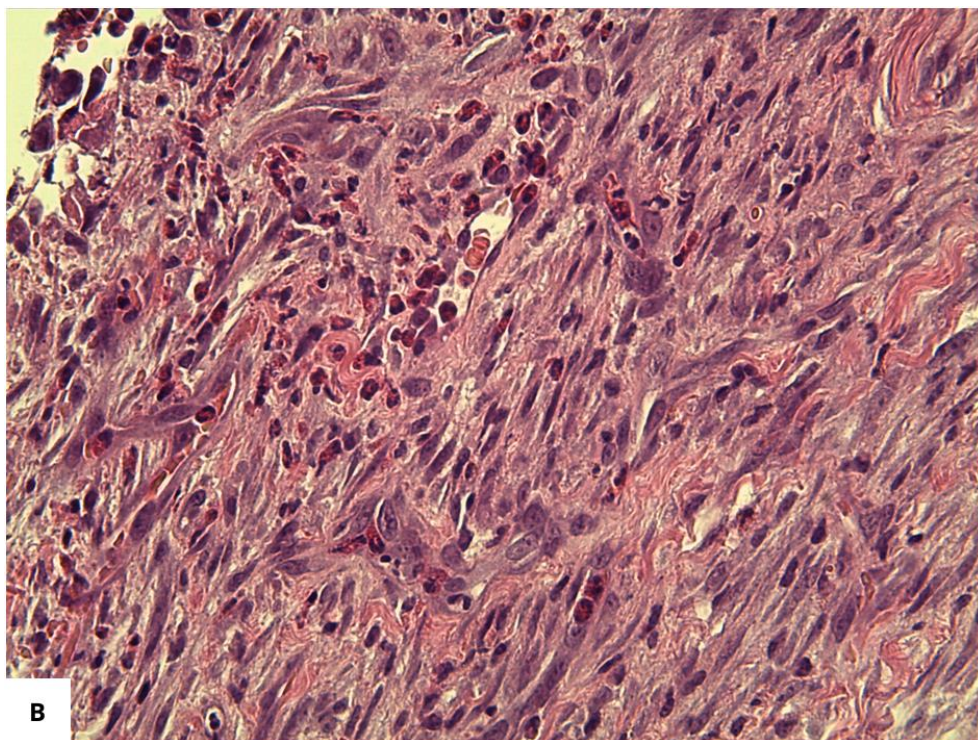


Рисунок 12 — Динамика морфологических изменений в тканях после фотодинамического воздействия на первые сутки

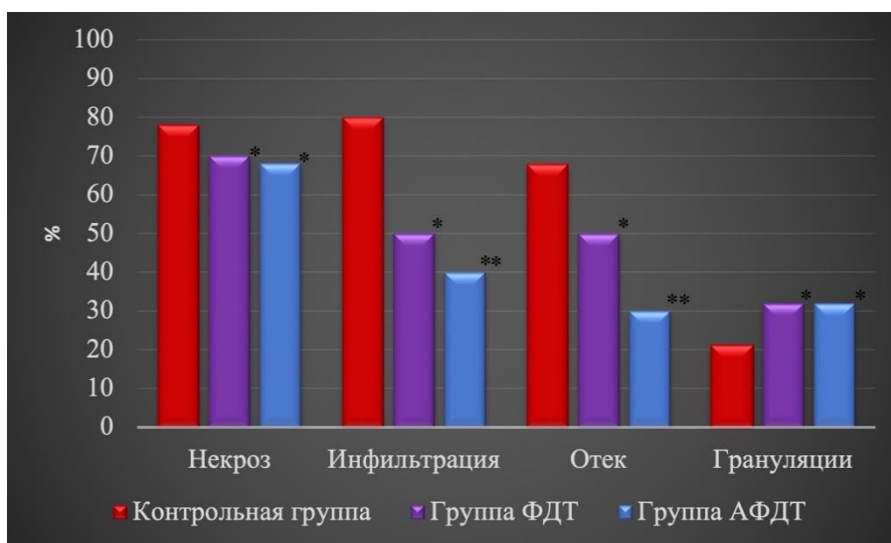
На 9-е сутки эксперимента в контрольной группе определялись отдельно лежащие пласты некротизированного многослойного плоского эпителия с массивной лейкоцитарной инфильтрацией. Кроме подэпителиального и внутридермального отека, отмечалась умеренно выраженная смешанная воспалительная инфильтрация с примесью сегментоядерных лейкоцитов, эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов.

При этом в группе ФДТ обращали на себя внимание участки формирования молодой грануляционной ткани. Кроме того, в дерме отмечено большое количество сосудов с активной клеточной реакцией вокруг них (Рисунок 13). В сравнении с контрольной группой, отечность тканей оказалась меньше на 18%, при этом количество грануляционной ткани оказалось больше на 11% ($p < 0,05$) (Рисунок 14).





Примечание – А – контрольная группа, Б – группа ФДТ, В – группа АФДТ
Рисунок 13 – Морфологическая картина на 9-е сутки. Микропрепарат.
 Увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилин-эозином



Примечание – * – достоверность отличия от показателей контрольной группы ($p < 0,05$),
 ** – достоверность отличия от показателей группы ФДТ и контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 14 – Динамика морфологических изменений в тканях после фотодинамического воздействия на 9-е сутки

В группе АФДТ определялись фокусы некротизированного эпителия, незначительный подэпителиальный и внутридермальный отек, а также умеренно выраженная воспалительная инфильтрация (в сравнении с контрольной и группой ФДТ) с примесью сегментоядерных и эозинофильных лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов. Кроме того, определялись участки формирования молодой

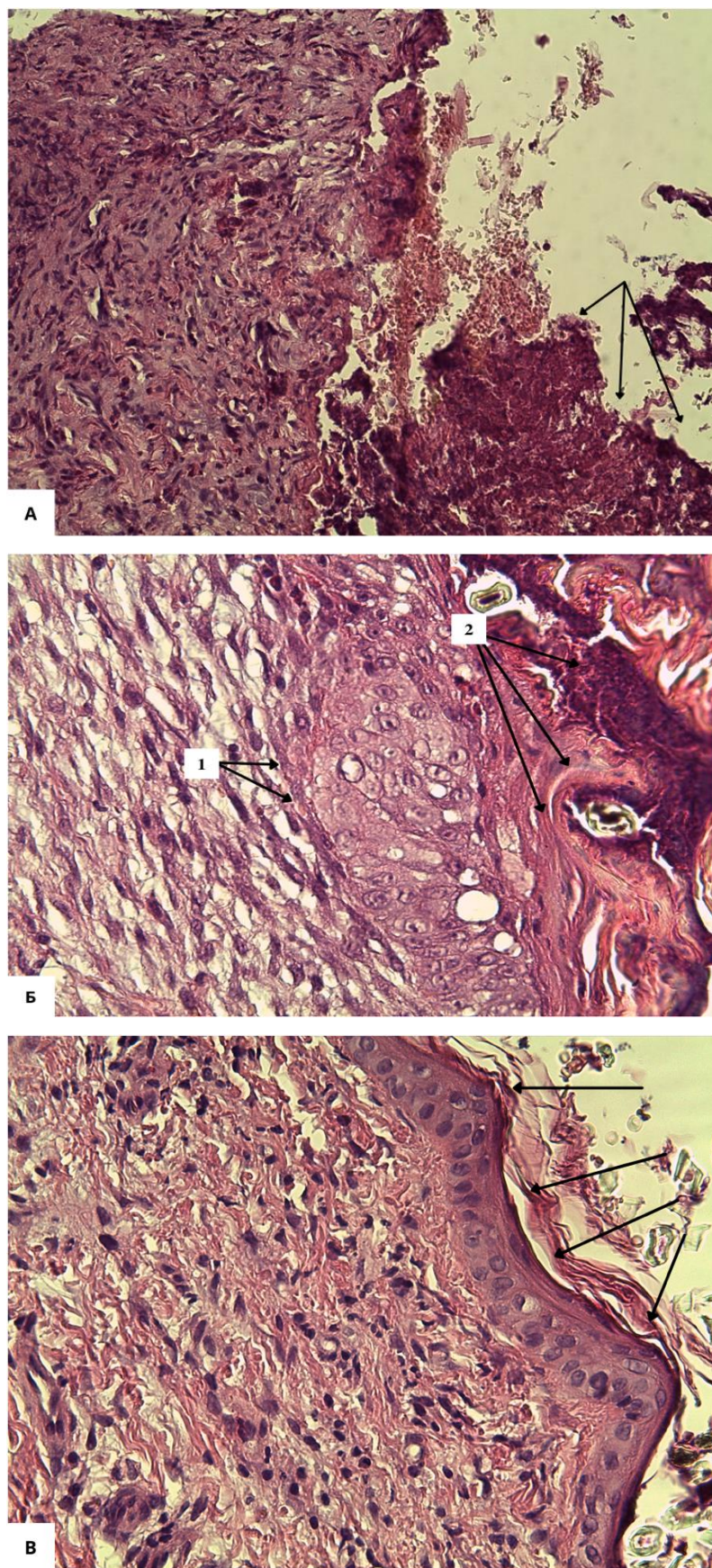
грануляционной ткани с появлением мелких полнокровных кровеносных сосудов. При этом, в сравнении с контрольной группой, отечность тканей оказалась меньше на 38% (и на 20% меньше, чем в группе ФДТ), а количество грануляционной ткани оказалось больше на 11%. Некротических тканей по сравнению с контрольной группой оказалось меньше на 10% ($p < 0,05$) (Рисунок 14).

На 15-е сутки от начала лечения выявились некоторые морфологические отличия у животных во всех трех группах по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

В контрольной группе препарат представлен отдельно лежащими пластами некротизированного многослойного плоского эпителия с массивной лейкоцитарной инфильтрацией. Подэпителиальный и внутридермальный отек выражены умеренно. Отмечается умеренно выраженная смешанная воспалительная инфильтрация с низкой тенденцией к заживлению (Рисунок 15).

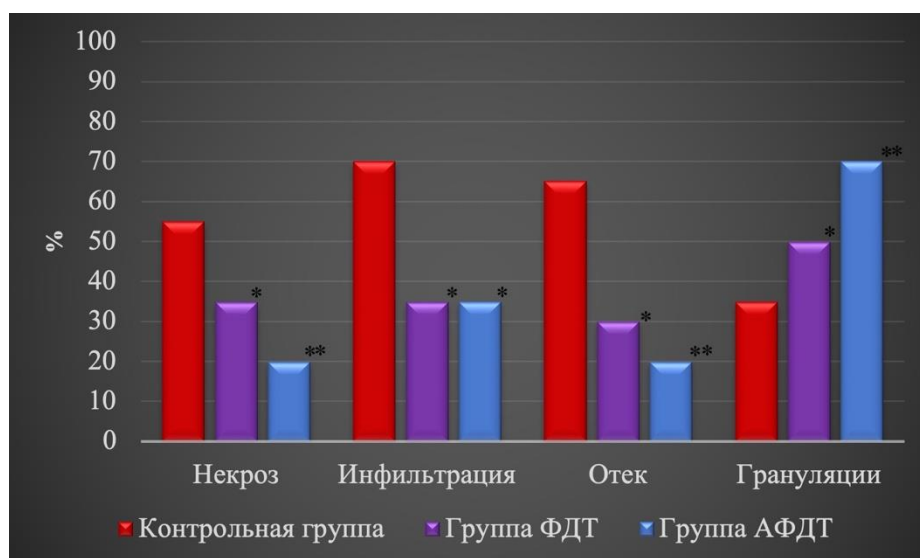
При гистологическом исследовании после фотодинамического воздействия (группа ФДТ) на трофические язвы венозного генеза с использованием фотосенсибилизатора «Фотосенс» на 15-е сутки, язвенный дефект определялся с признаками очищения дна язвы на участках с сохранной базальной мембраной эпидермиса и формированием нескольких слоев эпителиоцитов с очаговой гиперплазией клеточных элементов эпидермиса. Подэпителиальный и внутридермальный отек выражены незначительно. Вместе с тем, в поле зрения определяются единичные макрофаги и лимфоциты. В сравнении с контрольной группой, отечность тканей оказалась меньше на 30%, при этом количество грануляционной ткани оказалось больше на 20% ($p < 0,05$) (Рисунок 16).

В сравнении с контрольной и группой ФДТ, у кроликов группы АФДТ признаки очищения язвенного дефекта выражены более ярко, с сохранной базальной мембраной эпидермиса и формированием нескольких слоев эпителиоцитов с очаговой гиперплазией клеточных элементов эпидермиса. В поле зрения определяются многочисленные макрофаги и лимфоциты. Обращает на себя внимание полнокровие кровеносных сосудов в сочетании с очаговым фиброзом.



Примечание – А – контрольная группа, стрелкой отмечен пласт некроза; Б – группа ФДТ; 1 – базальная мембрана; 2 – признаки очищения язвы; В – группа АФДТ, стрелками указано формирование нескольких слоев эпителиоцитов с очаговой гиперплазией клеточных элементов эпидермиса

Рисунок 15 – Морфологическая картина на 15-е сутки. Микропрепарат.
Увеличение $\times 20$. Окраска гематоксилин-эозином



Примечание – * – достоверность отличия от показателей контрольной группы ($p < 0,05$);
 ** – достоверность отличия от показателей группы ФДТ и контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 16 – Динамика морфологических изменений в тканях после фотодинамического воздействия на 15-е сутки

В сравнении с контрольной группой, отечность тканей оказалась меньше на 45%, при этом количество грануляционной ткани оказалось больше на 35% ($p < 0,05$). Наше исследование на морфологическом уровне показало преимущества использования антибактериальной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Холосенс по сравнению с фотодинамической терапией с фотосенсибилизатором Фотосенс и стандартной терапией во времени полной эпителизации язвенной поверхности у экспериментальных животных. Полученные данные свидетельствуют об эффективности воздействия фотодинамической терапии и антибактериальной фотодинамической терапии на пораженные ткани, проявившемся в ускорении очищения трофических язв, снижении массы некротического детрита, улучшении показателей клеточного состава микропрепарата венозной трофической язвы, снижении отека дермы, а также в ускорении созревания грануляционной ткани по сравнению с группой контроля. Также фотодинамическая терапия способствовала формированию полноценного соединительнотканного и эпителиального регенератов в зоне венозной трофической язвы в более сжатые сроки. Аналогичные по характеру изменения имеют место при оценке динамики микробного пейзажа. Убедительно была показана высокая эффективность фотодинамической терапии и особенно

антибактериальной фотодинамической терапии в отношении всех видов патогенной микрофлоры в венозной трофической язве. Динамика снижения бактериальной контаминации достоверно превосходила аналогичные показатели в контрольной группе. Таким образом, проведенное нами экспериментальное исследование позволило разработать оптимальные параметры применения фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизаторов Холосенс и Фотосенс в клинической практике лечения венозных трофических язв. Фотосенсибилизатор Холосенс может быть использован в лечении венозных трофических язв после получения разрешительной документации.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СТАДИИ ТРОФИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной главе проанализированы результаты лечения пациентов с ХВН в стадии трофических расстройств на фоне применения фотодинамической терапии. Все пациенты были обследованы по единой диагностической программе, включающей бактериологическое, цитологическое и планиметрическое исследования. Кроме этого, всем пациентам была произведена оценка качества жизни с использованием универсальной шкалы SF-36, шкалой оценки тяжести ХЗВ VCSS, а также с использованием специфического опросника CIVIQ-20.

4.1. Результаты бактериологического исследования

Для контроля эффективности, бактериологическое исследование проводилось у всех пациентов основной и контрольной групп на 1-е, 5-е и 10-е сутки лечения. На момент скрининга статистически различимых отличий в группах не выявлено.

До начала лечения в микрофлоре венозных трофических язв у всех пациентов в обеих группах было выявлено 261 различных штаммов микроорганизмов (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Микробиологическая структура венозных трофических язв в процентах от общего числа высеянных штаммов до лечения

<i>Виды микроорганизмов</i>	<i>Число высеянных штаммов</i>	<i>%</i>
Грамположительная флора	161	61,2
Staphylococcus aureus	127	48,3
Staphylococcus epidermidis	15	5,7
Staphylococcus saprophyticus	2	0,7
Streptococcus pyogenes	5	1,9
Corynebacterium jeikeium	4	1,5
Enterococcus faecalis	7	2,7
Corynebacterium bovis	1	0,4

Продолжение таблицы 4.1

<i>Виды микроорганизмов</i>	<i>Число высеянных штаммов</i>	<i>%</i>
Грамотрицательная флора	102	38,8
<i>Proteus mirabilis</i>	42	15,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35	13,3
<i>Sternotrophomonas maltophilia</i>	2	0,7
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	2	0,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	1,4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0,7
<i>Escherichia coli</i>	11	4,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	1,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0,4
Всего	263	100

Грамположительная флора высеяна в 61,2% случаев, причем почти у половины больных высеян *Staphylococcus aureus* (48,3%), а грамотрицательная флора высеяна в 38,8% случаев, с преобладанием *Proteus mirabilis* (15,9%) и *Pseudomonas aeruginosa* (13,3%) (Рисунок 17).

Как видно из Таблицы 4.1, исследование бактериального многообразия в ВТЯ до начала лечения показало, что наиболее часто в язве преобладает ассоциативная полимикробная аэробно–анаэробная микрофлора с доминированием грамположительных микроорганизмов. Данная тенденция подтверждается и авторами ряда публикаций [77, 83, 140].

Другие микроорганизмы проявлялись с частотой менее 6%. Из этого следует, что грамположительная микрофлора с преобладанием *Staphylococcus aureus* предопределяла клиническое течение местного инфекционного процесса у больных с ВТЯ (Рисунок 17).

До лечения, исходный микробный фон у пациентов обеих групп не различался и составлял в среднем 10^5 – 10^9 КОЕ/г. В процессе проводимого лечения получена значимая динамика снижения микробного обсеменения, достоверно различавшаяся в контрольной и лечебной группах.



Рисунок 17 – Соотношение грамположительной и грамотрицательной флоры (в процентах) до начала лечения

В основной группе с первых по пятые сутки наблюдалось сокращение количества микробных тел и к пятым суткам их количество составило 10^5 КОЕ/г. В то же время, в контрольной группе на пятые сутки количество микробных тел продолжало оставаться высоким и составило 10^8 КОЕ/г. На пятый день лечения бактериальная обсемененность ран в основной группе снизилась до 10^3 – 10^2 КОЕ/г, в то время как в контрольной продолжала оставаться на уровне 10^6 КОЕ/г. После курса ФДТ (на 10-е сутки от начала лечения) роста микрофлоры у пациентов основной группы отмечено не было, при этом у пациентов контрольной группы уровень бактериальной контаминации на 10 сутки составил 10^5 КОЕ/г (Рисунок 18).

Таким образом, проведенное бактериологическое исследование выявило достоверные статистические различия в снижении уровня бактериальной контаминации у пациентов основной группы по сравнению с контрольной, что может свидетельствовать о выраженном бактерицидном эффекте ФДТ по сравнению с традиционным методом лечения венозных трофических язв. По всей видимости, это связано со способностью ФС проникать в бактериальную клетку, что обусловлено его возможностью растворяться в белково-липидных комплексах мембран. На основании полученных результатов, можно сделать вывод о том, что

фотодинамическая терапия обладает выраженным антимикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

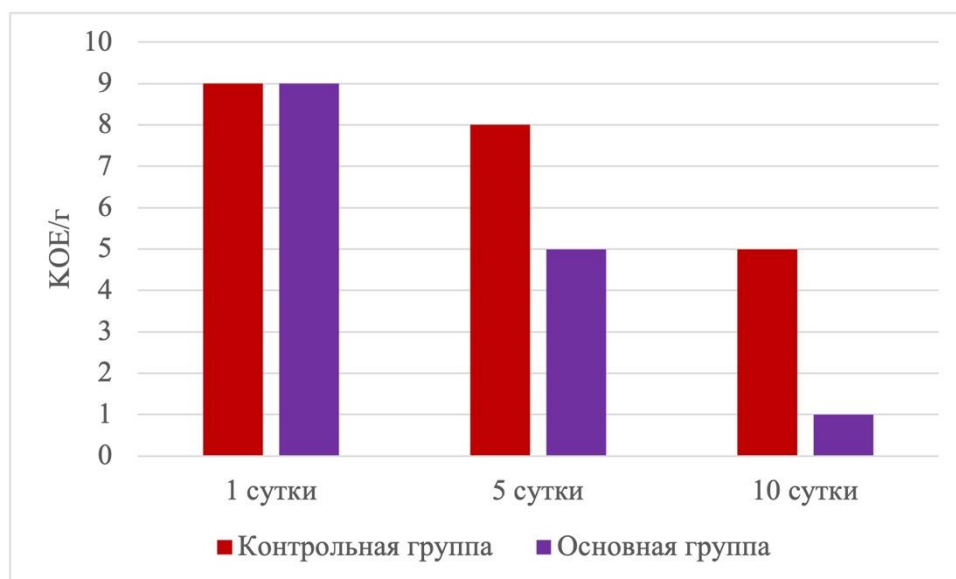


Рисунок 18 – Динамика бактериальной обсемененности ВТЯ в процессе ФДТ

4.2. Результаты цитологического исследования

В связи с тем, что в отдельных участках ВТЯ могут одновременно наблюдаться проявления различных стадий раневого процесса, это может привести к субъективной интерпретации клинической картины. Для объективизации оценки фаз раневого процесса используется цитологическое исследование, которое было произведено до лечения, на 10-е и 20-е сутки.

Цитологическое исследование у пациентов основной и контрольной групп до начала лечения показало, что пациенты всех групп были сопоставимы по стадии раневого процесса и по характеру воспалительных изменений. Так, до начала лечения, дегенеративно–воспалительный тип цитограммы был выявлен у 14 (14%) пациентов основной и у 14 (13%) контрольной группы. Отмечалось превалирование воспалительного типа цитограммы – у 54 (54%) и у 67 (59%) соответственно, в то время, как воспалительно-регенераторный тип цитограммы был выявлен у 32 (32%) пациентов основной и у 32 (28%) контрольной группы. Регенераторно-воспалительный и регенераторный тип цитограммы выявлен не был (Таблица 4.3). Однако, динамика изменения цитологической картины трофических язв существенно различалась в основной и контрольной группах.

Таблица 4.3 – Результаты цитологического исследования ВТЯ до начала лечения у пациентов обеих групп

Тип цитограммы	Группы	
	Основная (n = 100)	Контрольная (n = 113)
Дегенеративно-воспалительный	14 (14%)	14 (13%)
Воспалительный	54 (54%)	67 (59%)
Воспалительно-регенераторный	32 (32%)	32 (28%)
Регенераторно-воспалительный	0	0
Регенераторный	0	0

Уже на 10-е сутки от начала лечения у пациентов основной группы отмечалось достоверное превалирование регенераторно-воспалительного типа цитограммы у 55 пациентов (55%) ($p < 0,05$), в отличие от пациентов контрольной группы, где было зафиксировано статистически значимое превалирование воспалительно-регенераторного типа цитограммы у 79 пациентов (70%) ($p < 0,05$), в то время как регенераторно-воспалительный тип цитограммы выявлен только у 4 (3,6%). Кроме того, у 12 пациентов основной группы (12%) определен регенераторный тип цитограммы (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Результаты цитологического исследования ВТЯ на 10-е сутки у пациентов обеих групп

Тип цитограммы	Группы	
	основная (n = 100)	контрольная (n = 113)
Дегенеративно-воспалительный	0	2 (1,7%)
Воспалительный	6 (6%)*	28 (24,7%)
Воспалительно-регенераторный	27 (27%)*	79 (70%)
Регенераторно-воспалительный	55 (55%)*	4 (3,6%)
Регенераторный	12 (12%)*	0
Примечание – * – $p < 0,05$ статистически значимые отличия от показателей контрольной группы		

На 20-е сутки от начала лечения в основной группе отмечена статистически значимая положительная динамика – регенераторно-воспалительный и регенераторный тип цитограммы был выявлен у 32 (32%) и 55 (55%) пациентов соответственно. Количество пациентов с регенераторным типом цитограммы стало

больше, в среднем в 4,7 раза по сравнению с предыдущим сроком исследования. У десяти больных (8,8% наблюдений) контрольной группы был обнаружен воспалительный тип цитограммы, в то время, как в основной группе он не определялся. При этом, регенераторный тип цитограммы был выявлен у 3,5% (4 пациента) контрольной группы, по сравнению с основной, где он составил 55% (55 пациентов). Ни у одного пациента обеих групп не было выявлено дегенеративно-воспалительного типа цитограммы. Таким образом, на 20-е сутки у больных основной группы преобладал регенераторный тип цитограмм, в то время как в контрольной группе отмечалось преобладание воспалительного типа цитограмм (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Результаты цитологического исследования ВТЯ на 20-е сутки у пациентов обеих групп

Тип цитограммы	Группы	
	основная (n = 100)	контрольная (n = 113)
Дегенеративно-воспалительный	0	0
Воспалительный	0	10(8,8%)
Воспалительно-регенераторный	13(13%)*	36(31,8%)
Регенераторно-воспалительный	32(32%)*	63(55,7%)
Регенераторный	55(55%)*	4(3,7%)
Примечание – * – $p < 0,05$ статистически значимые отличия от показателей контрольной группы		

Таким образом, результаты проведенного цитологического исследования показали, что применение ФДТ имеет очевидные преимущества по сравнению со стандартной терапией ВТЯ, способствует ускорению очищения раневой поверхности и репаративных процессов в язве. Полученные данные цитологического исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ВТЯ, которым применяли ФДТ, значительно быстрее начинаются регенераторные процессы, что выразилось в более быстром переходе к регенераторным типам цитограмм. По всей видимости, это связано с тем, что местное использование ФДТ оказывает стимулирующее действие на функции клеток, участвующих в процессе репарации, тем самым приводя к ускорению созревания грануляционной ткани и последующей эпителизации. Сходные данные имеются в ряде работ, авторы

которых отводят ключевую роль вышеуказанных преимуществ в терапевтическом воздействии ФДТ на ВТЯ [143, 165].

4.3. Динамика клинической картины и планиметрии венозной трофической язвы на фоне лечения

Динамика клинической картины оценивалась ежедневно, в то время как планиметрия производилась до лечения, на 10-е и 28-е сутки. В результате сравнения раневых процессов, протекавших в основной и контрольной группах, положительный эффект был отмечен в обеих группах, однако в основной группе они протекали интенсивнее, чем в контрольной, опережая в среднем на 3–4 дня. Уже на 4-е сутки в основной группе пациентов было зафиксировано очищение поверхности трофических язв от нежизнеспособных тканей, а на 6–9-й день у большинства пациентов отмечалось появление ярких, мелкозернистых грануляций. Краевая и островковая эпителизация отчетливо проявилась в основной группе на 9–10-е сутки. У пациентов контрольной группы заживление трофических язв нередко имело неустойчивое течение. Улучшение местного состояния трофической язвы время от времени сменялось усугублением некротических и воспалительных процессов. Кроме того, в ряде клинических случаев наблюдалось вторичное увеличение размера участков язвенных дефектов.

Основные показатели течения раневого процесса у пациентов основной и контрольной групп существенно отличались. Из Таблицы 4.6 следует, что в группе больных, где лечение проводилось стандартными методами, средние сроки очищения трофических язв составили 7 ± 3 суток, появление грануляционной ткани отмечено на 10 ± 2 суток, а заживление на 30 ± 4 суток (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Основные показатели течения раневого процесса в основной и контрольной группах в днях

<i>Группы больных</i>	<i>Очищение раневой поверхности</i>	<i>Появление грануляций</i>	<i>Заживление</i>
Контрольная группа (n = 113)	7 ± 3	10 ± 2	30 ± 4
Основная группа (n = 100)	$4 \pm 2^*$	$6 \pm 3^*$	$16 \pm 4^*$
<i>Примечание – * – достоверность отличия от показателей контрольной группы ($p < 0,05$)</i>			

В основной группе пациентов, которым помимо традиционного лечения была применена ФДТ, средние сроки очищения от гнойно–некротических масс, появления грануляций и эпителизации язв составили соответственно: 4 ± 2 , 6 ± 3 и 16 ± 4 суток.

Сравнение стандартной схемы лечения ВТЯ и метода лечения с использованием ФДТ за весь срок лечения показало, что применение ФДТ в комплексном лечении ВТЯ сокращает сроки очищения язв в 1,75 раз, ускоряет появление грануляционной ткани в 1,66 раз, форсирует заживление в 1,87 раз ($p < 0,05$). Результаты исследования площади трофических язв венозной этиологии у пациентов обеих групп представлены в Таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Динамика изменения площади трофических язв венозной этиологии в процессе ФДТ, в %

<i>Площадь ВТЯ</i>	<i>Контрольная группа (n = 113)</i>	<i>Основная группа (n = 100)</i>
До лечения	100	100
10-е сутки	$73,8\pm 4,3^*$	$54,7\pm 5,5^{**}$
28-е сутки	$23,1\pm 3,7^*$	0^{**}
<i>Примечание – Различия между * и ** достоверны ($p < 0,05$)</i>		

В указанных клинических группах наблюдалось постепенное уменьшение площади венозных трофических язв. Но в основной группе, после десяти суток лечения ФДТ этот процесс пошел интенсивнее, чем в контрольной. Средняя скорость эпителизации язв у пациентов основной клинической группы составила $0,27 \text{ см}^2/\text{сутки}$, а средняя продолжительность лечения – 16 суток, в отличие от контрольной группы, где средняя скорость эпителизации составила $0,18 \text{ см}^2/\text{сутки}$, при средней продолжительности лечения около 30 дней (Таблица 4.6). В результате, у пациентов основной группы наблюдалась полная эпителизация венозных трофических язв, вне зависимости от этиологии ХЗВ, продолжительность существования до начала курса ФДТ, форму и локализацию язв (Таблица 4.7).

Кроме того, отмечено благотворное влияние ФДТ на состояние окружающих тканей. Купирование болей и зуда привело к уменьшению отечности тканей и воспалительных явлений у всех пациентов. Отмечался постепенный регресс

патологических изменений мягких тканей в зоне трофических расстройств, уменьшение площади трофических язв и «размягчение» индурированной подкожной клетчатки. Помимо уменьшения площади трофических язв, наблюдалось «размягчение» индурированной подкожной клетчатки, уменьшение гиперпигментации тканей. Несмотря на то, что данная тенденция также подтверждается авторами других работ [4, 6, 73], в них не была произведена детальная оценка позитивных изменений, относящихся к состоянию окружающих ВТЯ тканей, что может иметь ключевую роль в оценке клинической эффективности ФДТ.

Динамика указанных показателей (боли и зуд, отек, индурация и гиперпигментация) более детально рассматривается в параграфе 4.4 – исследование качества жизни с использованием шкал SF-36, CIVIQ-20, VCSS. Через 6 месяцев после применения ФДТ у пациентов с венозными трофическими язвами отмечалось повышение качества жизни, регрессирование симптомов венозной недостаточности, уменьшение отека нижних конечностей. К концу наблюдения, именно больные основной группы имели лучшие результаты. В контрольной группе отсутствие рецидивов в течение полугода после окончания курса лечения составило 77,8% (88 пациентов), в то время как в основной данный показатель составил 95% (57 пациентов), $p = 0,05$.

Проведенные клинические исследования подтверждают очевидные преимущества ФДТ венозных трофических язв в сравнении со стандартной терапией, что проявилось в более ранних сроках очищения язвы, скорости заживления и долгосрочных результатах лечения.

Характер проделанной работы и выявленных изменений иллюстрируют следующие клинические примеры.

Клинический пример 1

Больная П., 46 лет обратилась в больницу с диагнозом: «Посттромбофлебитическая болезнь в стадии трофических расстройств. СЕАР С6. Трофическая язва передней поверхности правой голени».

Сопутствующая патология – Гипертоническая болезнь 2-я ст. 2-я ст., риск 4. ИБС: нарушение ритма сердца. БЛНПГ. ХСН 3-й ФК.

Из анамнеза. За десять лет до госпитализации пациентка перенесла острый тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. Лечилась амбулаторно флеботониками, антикоагулянтами, однако спустя 3 года появились трофические нарушения кожи обеих голени, проявившиеся в виде явлений местной индукции и гиперпигментации, затем открылась трофическая язва. Длительность существования язвенного дефекта – 1 год. В течение этого срока пациентка лечилась в домашних условиях (перевязки с гидрофильными мазями), а также в поликлинике по месту жительства, однако лечение оказалось малоэффективным. Язва не заживала. При осмотре в стационаре, локально, в области передней поверхности голени отмечалась трофическая язва с неровными краями размерами 3,1×3,5 см., покрытая вялыми грануляциями с налетом фибрина и серозным отделяемым, краевая эпителизация отсутствовала, края язвы были неровными. Общая площадь трофической язвы составила 10,54 см².

Также отмечалась гиперпигментация кожи средней и нижней трети голени, циркулярная индукция подкожной клетчатки, явления целлюлита. По данным дуплексного сканирования просвет малой подкожной вены справа неоднородный, остиальный клапан несостоятелен, при доплерографии в ней регистрируется патологический монофазный кровоток. Кроме того, определялась клапанная недостаточность задних большеберцовых вен, клапаны подколенной вены и вышележащих венозных структур состоятельны (Рисунок 19).

Пациентке был проведен курс ФДТ (5 сеансов) совместно с компрессионной терапией. ФДТ проводилась с помощью лазера ЛФТ-02-Биоспек. Длина волны при использовании составила 676 нм. Плотность мощности 1,0 Вт/см², плотность энергии за сеанс составляла 25–30 Дж/см². Спустя 5 сеансов ФДТ венозная трофическая язва имела четкую тенденцию к заживлению, трофическая язва практически полностью очистилась. Явления окружающего дерматита, а также зуд и боли в области трофических нарушений перестали беспокоить пациента. Некротических тканей не отмечалось, а полная эпителизация язвенной поверхности наступила через 19 дней после начала лечения, при средней скорости заживления язвенного дефекта 0,55 см² в сутки.



Рисунок 19 – Расширение малой подкожной вены

Осмотр больной состоялся через 6 месяцев после курса проведенного лечения (Рисунок 20).



Примечание – А – вид трофической язвы в начале лечения;

Б – результат лечения спустя 6 месяцев

Рисунок 20 — Результат лечения венозной трофической язвы

Состояние пациентки удовлетворительное. Рецидива трофической язвы в области передней поверхности голени не отмечается. Явлений дерматита, отека

нижней конечности не определяется. На месте зажившей трофической язвы определяется рубцовая ткань светло-розового цвета.

Клинический пример 2

Пациент К, 73 года, страдает варикозной болезнью нижних конечностей в стадии трофических расстройств СЕАР С6, неоднократно рецидивирующей трофической язвой передней поверхности правой голени в течение длительного времени.

Из анамнеза. Пациент страдает варикозной болезнью более 20 лет, язвенный дефект появился за полгода до госпитализации в стационар. Известно, что 5 лет назад пациент перенес операцию – комбинированную флебэктомию в системе большой подкожной вены справа. К. лечился в домашних условиях, перевязки выполнялись с солевым раствором, язва не заживала. При поступлении пациент предъявлял жалобы на судороги икроножных мышц в ночное время, изнуряющие боли в области язвы высокой интенсивности, а также жжение и покалывание.

При осмотре в стационаре, местно отмечалась трофическая язва передней поверхности средней трети правой голени размерами 5,0×4,3 см. Обращал на себя внимание выраженный отек голени, индурация мягких тканей. Края трофической язвы были неровными, отмечались вялые грануляции, признаков эпителизации не было, отмечалась гиперемия окружающих тканей. При поступлении пациент предъявлял жалобы на сильные боли в области язвы, по поводу которых он принимал обезболивающие препараты.

По данным дуплексного сканирования: БПВ справа удалена. БПВ слева – остиальный клапан состоятелен. Клапаны задних большеберцовых вен, подколенной вены и вышележащих венозных структур состоятельны.

По поводу трофических язв правой голени пациенту был назначен курс ФДТ (5 сеансов). ФДТ также проводилась с помощью лазера ЛФТ-02-Биоспек. Длина волны при использовании составила 676 нм. Плотность мощности 1,0 Вт/см², плотность энергии за сеанс составляла 25–30 Дж/см².

Контрольный осмотр был произведен сразу после окончания курса ФДТ (спустя 7 дней после начала лечения).

Локально: отмечается регресс отека, язва покрылась яркой грануляционной тканью и сократилась в размерах до $3,0 \times 2,5$ см (Рисунок 21).



Примечание – А – Вид трофической язвы в начале лечения; Б – Результат лечения спустя 7 дней после начала лечения

Рисунок 21 – Результат лечения пациента с ВБНК в стадии трофических расстройств с использованием ФДТ

Состояние пациента удовлетворительное. Трофическая язва имеет тенденцию к заживлению. Площадь ВТЯ и ее глубина уменьшились вдвое. Болевой синдром практически не беспокоит, необходимость приема обезболивающих препаратов отпала. В дальнейшем трофическая язва закрылась.

Данные клинические примеры иллюстрируют новые возможности применения ФДТ в лечении пациентов с ВТЯ, открывающие перспективы для помощи тяжелым, резистентным к лечению пациентам.

4.4. Результаты исследования качества жизни

В нашей работе, в соответствии с протоколом исследования проведено анкетирование пациентов с венозными трофическими язвами с использованием универсальной шкалы SF-36, шкалой оценки тяжести X3B VCSS, а также с использованием специфического опросника CIVIQ-20. Анкетирование

проводилось до начала лечения, а также на 10-е и 30-е сутки лечения у пациентов обеих групп.

Опираясь на результаты проведенного анкетирования пациентов с использованием опросников SF-36, CIVIQ и VCSS были получены оценки качества жизни в баллах для каждого пациента в каждой из клинических групп.

Изучение КЖ по тестам–опросникам выявило исходно низкие значения по всем опросникам в обеих группах пациентов (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Исходные показатели КЖ всех пациентов обеих групп, в зависимости от применяемого типа лечения, общий балл

<i>Шкалы оценки качества жизни</i>	<i>Контрольная группа (n = 113)</i>	<i>Основная группа (n = 100)</i>
VCSS, балл	14,41±1,36	13,46±2,5
CIVIQ, балл	61,49±4,7	63,82±6,4
SF 36, балл	451,1±17,0	456,94±14,1

Оценка эффективности лечения по шкале SF 36 до и после лечения

Анализ качества жизни пациентов согласно опроснику SF-36 до и после лечения выявил улучшение по всем показателям у пациентов основной группы (ФДТ) в сравнении с контрольной (Таблица 4.10).

Так, на фоне применения ФДТ, выявлено достоверное улучшение показателей качества жизни по шкалам – «Интенсивность боли» – на 53% меньше от исходного уровня, в то время как в контрольной группе – на 16,92%. По шкале «Общее состояние здоровья» – в основной группе было отмечено уменьшение данного показателя на 38,89% по сравнению с 16,52% в контрольной ($p < 0,05$). Показатель «Роль эмоционального функционирования» у пациентов основной группы на 30-е сутки составил 6,3±3,6 балла, а у пациентов контрольной – 10,3±2,4 ($p < 0,05$), а показатели психического здоровья близки на 30-е сутки к статистической достоверности – 40,3±5,0 и 55,6±5,1 соответственно ($p < 0,05$). Можно предположить, что у пациентов основной группы, использование низкоинтенсивного лазерного облучения (ФДТ) воспринимается обследуемыми как более «прогрессивный» метод лечения, тем самым повышая начальный

уровень эмоционального и физического состояния, расширяя их социальную активность (социальное функционирование).

Таблица 4.10 – Результаты анкетирования пациентов с использованием опросника SF-36

Шкала	Исход		10-е сутки		30-е сутки	
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
ИБ	66,34±23,1	64,9±21,2	44,3±16,9*	60,1±19,6	31,1±18,3*	52,4±16,7
ОСЗ	48,7±6,9	47,8±6,1	37,4±5,7*	44,4±7,1	29,8±5,5*	39,5±7,2
ФФ	66,5±25,8	64,0±21,9	60,4±17,6	63,9±20,3	50,3±13,5	62,1±19,9
РФ,Ф	12,3±8,7	11,5±8,3	10,9±7,1	10,7±6,9	6,1±6,7	8,6±7,1
ФКЗ	42,1±3,9	41,5±4,0	41,4±6,9	40,6±5,3	30,0±5,4	38,4±5,2
РФ, Э	15,9±9,3	14,6±8,2	7,8±7,7*	13,4±5,3	6,3±3,6*	10,3±2,4
СФ	79,1±13,1	75,0±16,9	71,4±14,3	74,5±10,1	65,4±13,3	72,4±11,3
ЖА	59,8±17,8	58,5±18,5	49,4±16,7	54,0±16,1	47,4±15,9	52,2±15,9
ПЗ	66,2±13,9	64,3±8,1	41,4±6,9*	59,9±4,9	40,3±5,0*	55,6±5,1
Общий балл	456,94±14,1	442,1±17,0	387,6±15,4*	421,5±13,47	361,8±17,9*	391,85±12,0

Примечание – ИБ – интенсивность боли; ОСЗ – общее состояние здоровья; ФФ – физическое функционирование; РФ, Ф – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ФКЗ – физические компонент здоровья; РФ, Э – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; СФ – социальное функционирование; ЖА – жизненная активность; ПЗ – психическое здоровье; * – статистически достоверное с уровнем $p < 0,05$ отличие показателя в основной группе по сравнению с контрольной

Таким образом, результаты анализа опросника SF-36 до начала лечения выявили значительное снижение качества жизни пациентов с ВТЯ. Оценка качества жизни с использованием шкалы SF-36 показала существенное положительное влияние фотодинамической терапии на качество жизни пациентов основной группы, значительно превышающая показатели КЖ в контрольной группе при оценки таких показателей как «Интенсивность боли», «Общее состояние здоровья», «Психическое здоровье» а также «Ролевое эмоциональное функционирование» (Рисунок 22).

Применение ФДТ позволило существенно улучшить показатели КЖ пациентов, подтверждающееся тем, что показатели в контрольной группе изменились менее значимо, а в основной группе существенно статистически значимо возросли. При этом больные, лечение которых осуществлялось с

применением стандартной терапии имели достоверно более низкие показатели качества жизни, чем больные, которым кроме стандартной терапии проводилось ФДТ ($p < 0,05$).

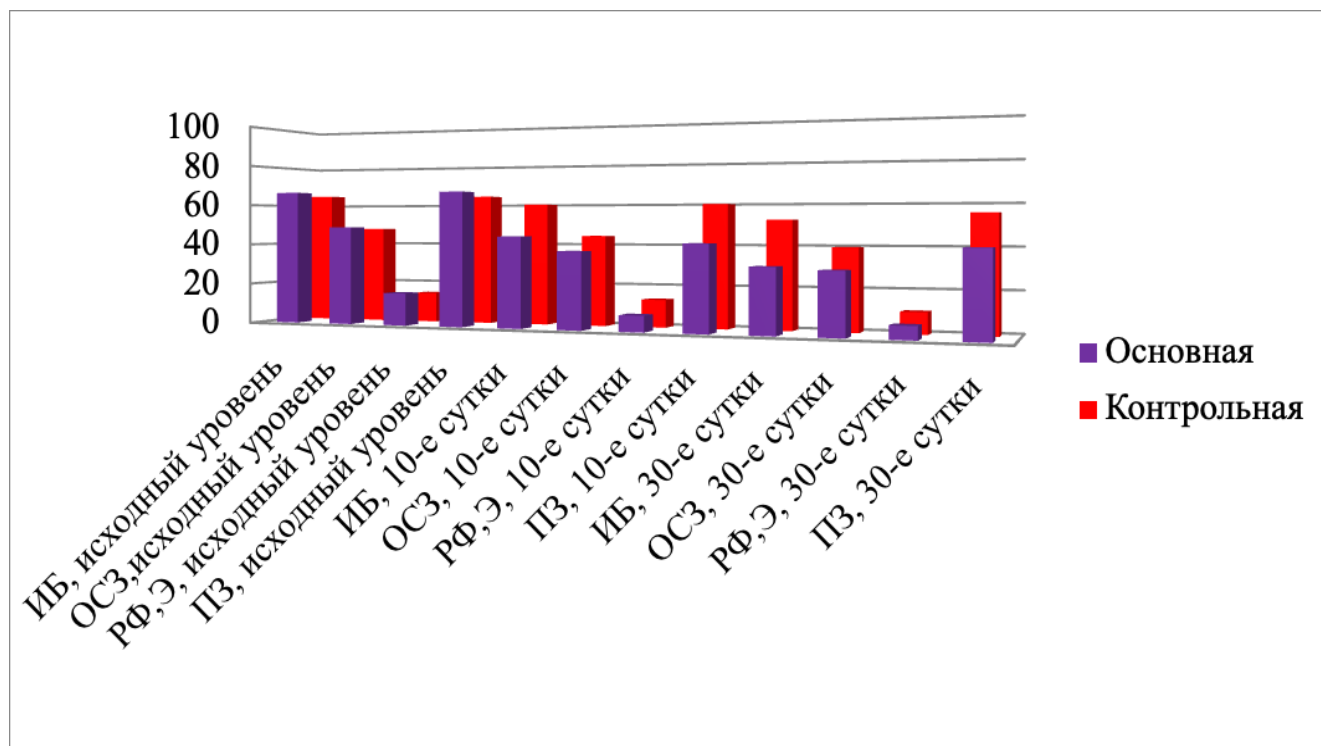


Рисунок 22 – Сравнительная оценка показателей «Интенсивность боли» (ИБ), «Общее состояние здоровья» (ОСЗ), «Ролевое эмоциональное функционирование» (РФ, Э), «Психическое здоровье» (ПЗ), в исходе, на 10-е и 30-е сутки ($p < 0,05$)

Вместе с тем, помимо SF-36 был разработан ряд более специфичных опросников, ориентированных на оценку качества жизни и прогрессирования основного заболевания у пациентов с ХЗВ, в связи с чем мы сочли возможным дополнить применение шкалы SF-36 опросниками CIVIQ-20 и VCSS.

Оценка эффективности лечения по шкале CIVIQ-20 до и после лечения

При использовании опросника CIVIQ-20, уже на 10-е сутки имели место достоверные различия основной и контрольной групп по численным значениям шкалы «Болевой фактор» ($6,05 \pm 0,79$ и $9,98 \pm 0,7$ соответственно) с лучшим результатом в пользу ФДТ. Кроме того, на фоне лечения отмечена более выраженная положительная динамика со стороны оценки показателей «Болевого фактора», «Социального фактора», а также «Психологического фактора» и общей оценки в основной группе по сравнению с контрольной. При этом, по нашим

данным, в исходе показатель выраженности боли у пациентов основной группы превосходил значение данного показателя в контрольной (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Сравнительная оценка КЖ по данным опросника CIVIQ-20 у больных с ВТЯ у больных с ВТЯ в исходе, на 10-е и 30-е сутки

Шкала опросника CIVIQ	Исход		10-е сутки		30-е сутки	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Болевой фактор*	12,17±0,73	10,15±0,94	6,05±0,79	9,98±0,7	4,08±0,68	7,3±0,4
Физический фактор	11,98±4,27	12,78±4,5	10,45±0,44	10,35±3,21	9,0±4,25	9,88±3,15
Психологический фактор*	18,42±1,8	18,71±0,97	10,06±0,94	16,2±0,85	7,9±5,00	14,44±0,6
Социальный фактор*	20,25±4,67	19,63±0,73	10,44±3,05	15,35±4,1	6,67±4,35	12,97±2,09
Общая оценка*	63,82±7,4	61,49±4,7	37,0±9	51,74±2,68	27,65±7,2	44,58±1,7
<i>Примечание</i> – * – значения представлены в виде среднего ± m, статистически достоверное с уровнем $p < 0,05$ отличие показателя в основной группе по сравнению с контрольной						

В дальнейшем вышеуказанная тенденция сохранилась, и на 30-е сутки от начала лечения значения составили соответственно 4,08±0,68 и 7,3±0,4. Кроме того, обратила на себя внимание положительная динамика показателей качества жизни на 30-е сутки после начала лечения, более выраженная по психологической (снижение с 18,42±1,8 до 7,9±5,00 балла), социальной (снижение с 20,25±4,97 до 6,67±4,35 балла; $p < 0,05$) шкалам, а также при расчете общей оценки качества жизни (снижение с 63,82±7,4 до 27,65±7,2 балла; $p < 0,05$), что на 37,99% выше чем в контрольной (Рисунок 23). Очевидно, что применение ФДТ способствовало снижению болевого синдрома, что благоприятно влияло на психологический комфорт пациентов с ВТЯ.

Улучшение по шкале «Социальный фактор» и «Психологический фактор» можно объяснить тем, что пациенты с ВТЯ, боясь излишней травматизации ноги и повторного возникновения язвы с интенсивным болевым синдромом предпочитают в большинстве случаев вести замкнутый образ жизни, отказывая себе в общении с семьей и друзьями. Кроме того, пациенты могут испытывать стеснение в связи с мокнутием и запахом трофической язвы. Таким образом, ускоренное заживление ВТЯ на фоне применения ФДТ благоприятно влияет на социализацию и психологическое здоровье пациентов.

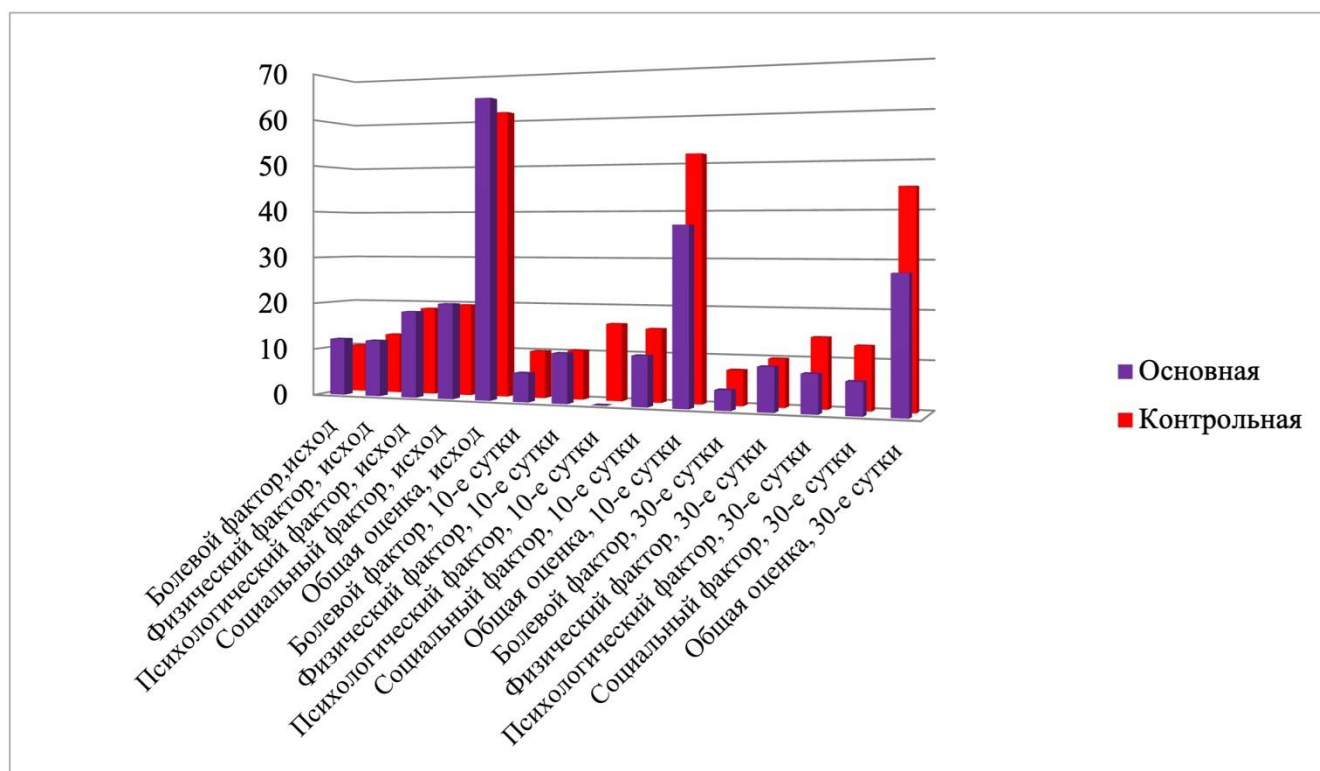


Рисунок 23 — Сравнительная оценка показателей «Болевой фактор», «Физический фактор», «Психологический фактор», «Социальный фактор» и «Общая оценка» в исходе, на 10-е и 30-е сутки ($p < 0,05$)

Оценка эффективности лечения по шкале VCSS до и после лечения

Анализ клинической картины с использованием шкалы VCSS показал доминирующее влияние на субъективный статус пациентов таких показателей как «Боль», «Воспаление», «Количество активных язв», «Размер язв».

Влияние болевого синдрома на КЖ оказалось более выражено у пациентов основной группы, показатели по этой шкале в исходе были у них выше, чем у больных контрольной группы, получавших стандартное лечение. При этом, на 30-е сутки снижение болевого синдрома оказалось практически в два раза выше у пациентов основной группы, по отношению к контрольной (1,1 и 2,01 соответственно; $p < 0,05$) (Рисунок 24).

Также обратила на себя внимание положительная динамика показателей клинической картины на 30-е сутки после начала лечения, более выраженная по шкале «Воспаление» (снижение с 1,0 до 0,9 баллов; $p < 0,05$), «Количество активных язв» (снижение с 0,8 до 0,4 баллов; $p < 0,05$). Результаты оценки клинического статуса с использованием шкалы VCSS представлены в Таблице 4.12.

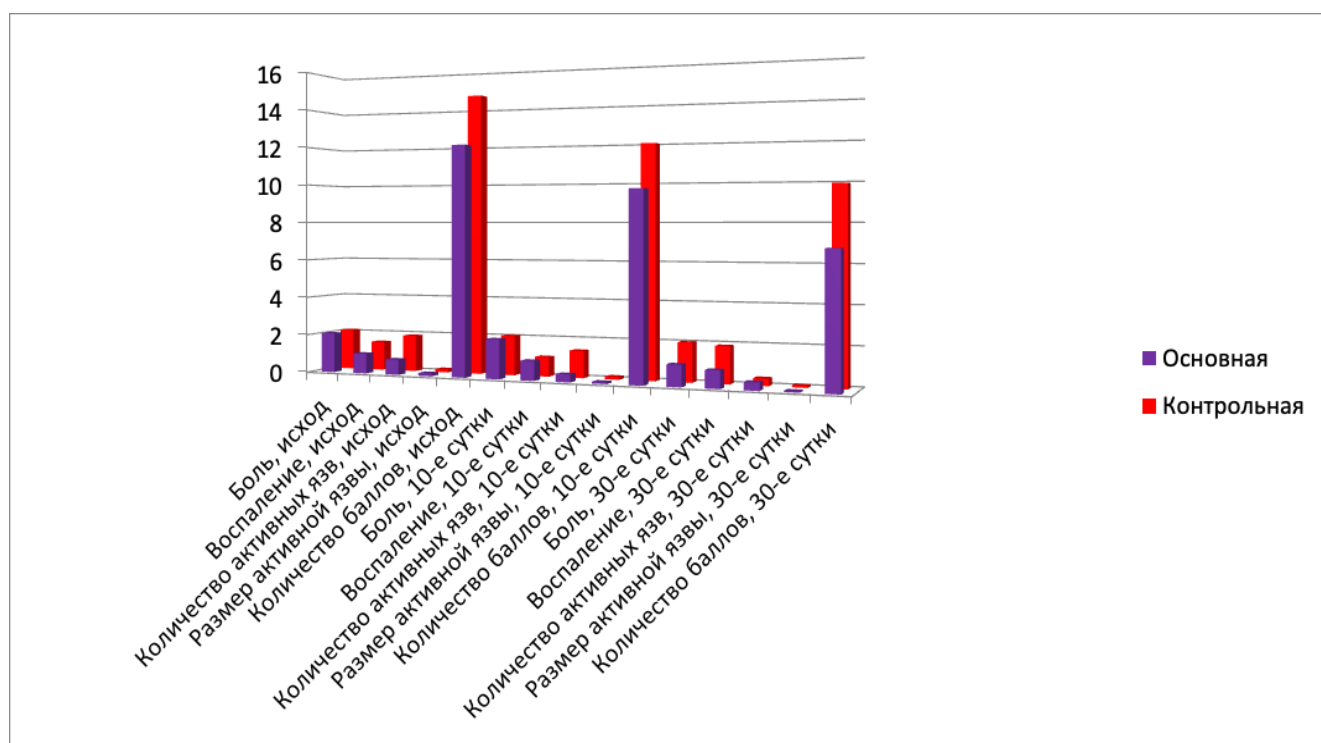


Рисунок 24 – Сравнительная оценка показателей «Боль», «Воспаление», «Количество активных язв», «Размер активной язвы» и «Количество баллов» в исходе, на 10-е и 30-е сутки

Таблица 4.12 – Сравнительная оценка клинической картины по данным опросника VCSS у больных с ВТЯ в исходе, на 10-е сутки и 30-е сутки

Клинический симптом	Исход		10-е сутки		30-е сутки	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Боль*	2,07	2,1	1,5	2,05	1,1	2,01
Варикозные вены	2,91	3,4	2,4	2,92	2,0	2,5
Венозный отек	2,15	2,04	1,7	2,13	0,9	2,05
Воспаление*	1,3	1,5	1,0	1,01	0,9	0,89
Индурация*	1,9	2,1	0,8	1,5	0,49	0,79
Количество активных язв*	0,8	1,89	0,4	1,4	0,4	1,1
Длительность язв	1,18	1,11	0,8	0,9	0,57	0,85
Размер активной язвы*	0,15	0,16	0,09	0,14	0,06	0,11
Количество баллов VCSS*	13,46±0,25	14,41±1,36	9,23±0,94	12,05±2,5	6,52±1	9,41±3

Примечание – * – значения представлены в виде среднего ± m, статистически достоверное с уровнем $p < 0,05$ отличие показателя в основной группе по сравнению с контрольной

Общее количество баллов VCSS до лечения в основной группе составило $13,46 \pm 2,5$, в контрольной – $14,41 \pm 1,36$, спустя 10 дней от начала лечения –

9,23±0,94, 12,05±2,5 соответственно, а по окончании курса лечения – 6,52±1; 9,41±3, что равняется улучшению клинического статуса пациентов основной группы на 40,18% по отношению к контрольной, несмотря на то, что в исходе основная группа была тяжелее по ряду показателей ($p < 0,05$).

Очевидно, что ФДТ благоприятно влияет не только на воспалительный процесс непосредственно в трофической язве, но также улучшает состояние окружающих тканей. Уровень размягчения индурированной подкожно-жировой клетчатки достоверно выше в основной группе, что подтверждается результатом на 30-е сутки, который составил 0,49 баллов в основной группе, и 0,79 в контрольной ($p < 0,05$).

Данный факт подтверждается рядом работ [14, 143, 145, 165], однако в данных исследованиях не была произведена оценка качества жизни с использованием разных видов опросников, формируя таким образом более ясную и полноценную картину.

Оценка качества жизни пациентов с венозными трофическими язвами с использованием универсальной шкалы SF-36, шкалой оценки тяжести ХЗВ VCSS, а также с использованием специфического опросника CIVIQ-20 показала, что популяция пациентов с ВТЯ отличается более выраженным снижением показателей психологического здоровья, болевого синдрома и эмоционального фактора.

Кроме того, в настоящей работе пациенты, лечение которых осуществлялось с использованием ФДТ, демонстрировали достоверно более высокие показатели качества жизни по окончании лечения, на 10-е и 30-е сутки, как в отношении физического, так и в отношении психологического компонента, чем пациенты, лечение которых осуществлялось с использованием стандартной терапией ВТЯ.

Во многих работах оценивалось качество жизни пациентов с венозными трофическими язвами [11, 12, 13, 166]. Вместе с тем, большинство из этих работ использовали одну из шкал, что не позволяло полноценно оценить качество жизни. Данные, представленные в этих работах носят отрывочный характер, в них отсутствует связь с клинической картиной. Кроме того, нами впервые была произведена оценка качества жизни пациентов после использования

фотодинамической терапии. В нашем исследовании мы получили важные результаты, касающиеся общей интегральной оценки состояния качества жизни у пациентов по этим шкалам. Это позволило нам подтвердить эффект фотодинамической терапии с позиций улучшения качества жизни. Полученные нами результаты убедительно показывают, что фотодинамическая терапия стимулирует репаративные процессы в язве, что проявляется в снижении массы некротического детрита, бактериальной обсемененности, ускорении созревания грануляционной ткани и сокращении сроков эпителизации язвенного дефекта. Это оказывает существенное влияние на улучшение качества жизни пациентов, что является ключевым критерием эффективности лечения в современной медицине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с венозными трофическими язвами нижних конечностей у пациентов с ХЗВ, несмотря на очевидный прогресс в разработке и применении высокотехнологичных методов, по сей день считается довольно трудной задачей не столько по причине их, зачастую, рецидивирующего характера течения, а сколько из-за различных особенностей патогенеза образования трофических язв.

В связи с этим, **целью** настоящего исследования явилось улучшение результатов лечения пациентов с ХВН в стадии трофических расстройств путем включения фотодинамического воздействия в комплексное лечение венозных трофических язв.

Диссертационная работа состоит из 2 разделов: экспериментального и клинического.

Экспериментальное исследование включало в себя два этапа. На первом этапе – создание модели трофической язвы венозной этиологии, на втором этапе – разделение кроликов на три группы, с дальнейшим облучением ФДТ и динамическими обследованиями.

Экспериментальными животными явились 21 кролик вида «Советская шиншилла» в возрасте 6 месяцев обоего пола с массой тела от 1,5 до 2,0 кг.

После предварительной обработки кожи в асептических условиях под наркозом на подготовленном участке кожи производили оперативный доступ к бедренной вене с дальнейшим прошиванием через центр сосуда и перевязкой 1/2 вены, что приводило к сужению просвета вены в 2 раза.

Далее выполняли иссечение кожи по задненаружной поверхности нижней трети бедра до поверхностной фасции в виде круга диаметром 40 мм. с последующим рассечением поверхностной фасции. Рану стягивали кисетным швом, доводя ее в диаметре до 20 мм. Накладывали асептическую повязку. После формирования трофической язвы, кролики были разделены на три группы, по семь животных в каждой, в зависимости от применяемого метода лечения.

В контрольной группе была применена местная терапия, включающая в себя ежедневные перевязки трофической язвы без использования ФДТ. В группе ФДТ, на

фоне аналогичной местной терапии была проведена процедура фотодинамической терапии с использованием ФС Фотосенс (сульфированный фталоцианин алюминия). В группе АФДТ, на фоне аналогичной местной терапии, была проведена процедура фотодинамической терапии с использованием ФС Холосенс (октакатионный фталоцианин цинка). Применяемые ФС использовались в форме раствора в концентрации 500 мкг/мл на 200 мл 0,9%-го физиологического раствора.

После аппликации салфетки с фотосенсибилизатором на трофическую язву, ее накрывали асептической повязкой и животных помещали в темный бокс. Через 24 часа после аппликации повязку удаляли, а трофическую язву равномерно облучали лазерным излучением полупроводникового лазерного аппарата «ЛФТ-02-Биоспек». Длина волны при использовании ФС Холосенс составила $661 \pm 0,03$ нм, а при использовании ФС Фотосенс – 676 нм. Плотность мощности равнялась $1,0 \text{ Вт/см}^2$, плотность энергии за сеанс составляла 25–30 Дж/см².

Время проведения лазерного воздействия колебалось от 5 до 10 минут. Суммарное количество сеансов: 5. При этом удельная доза лазерного облучения составляла 150–200 Дж/см².

Для оценки динамики уменьшения площади ВТЯ применяли планиметрическое исследование. Площадь раневой поверхности определяли на 1-е, 5-е, 9-е, 15-е и 21-е сутки. Бактериологическое исследование проводили до лечения, на 5-е и 9-е сутки. На 1-е, 9-е и 15-е сутки было проведено патоморфологическое исследование язвенных дефектов с использованием окраски гематоксилином и эозином.

В основу клинической части работы положены результаты обследования и лечения 213 пациентов с трофическими язвами венозной этиологии (VI класс по СЕАР), наблюдавшиеся в автономной некоммерческой организации «Центральная клиническая больница» Святителя Алексия в период с 2016 по 2021 годы. В зависимости от применяемых методик лечения больные были разделены на две клинические группы. Группы были сформированы таким образом, что разница по распределению пациентов по основным показателям оказалась статистически незначимой ($p < 0,05$).

Основную группу составили 100 пациентов, комплексное лечение которых проводилось с применением ФДТ. Средний возраст больных с венозными язвами составил $66,7 \pm 12,4$ лет, первоначальная площадь язв – от 0,2 до 45 см² ($8,15 \pm 1,83$), а длительность их существования до начала лечения – $4,51 \pm 0,65$ года.

Контрольная группа состояла из 113 пациентов, лечение которых проводилось без использования ФТД. Средний возраст больных составил $61,22 \pm 1,7$ лет, первоначальная площадь венозных трофических язв – от 0,2 до 48,5 см² ($8,32 \pm 1,05$ см²), длительность их существования до начала ФДТ – $4,73 \pm 0,85$ года.

Всем больным было проведено УЗДГ на аппарате Philips EPIС 5, с целью определения состоятельности клапанного аппарата, проходимости вен, признаков перенесенного тромбоза.

Определение площади язвенного дефекта проводилось с использованием программы Lesion Meter, которая позволяла точно определять площадь язвенного дефекта до лечения, на 10-е и 28-е сутки. Кроме того, на 10-е и 28-е сутки язвы фотографировались.

Бактериологические исследования предусматривали проведение в динамике качественного и количественного анализа микрофлоры. Взятие материала производили тампоном во время очередной перевязки и доставляли его в бактериологическую лабораторию с целью выделения и идентификации микроорганизмов.

Цитологическое исследование проводилось с помощью метода «раневых отпечатков». Цитологическое исследование производилось до лечения, на 10-е и 20-е сутки.

Оценка КЖ производилась при помощи специальных опросников.

Непосредственную оценку КЖ производили с использованием опросника SF-36. Тяжесть симптомов ХЗВ оценивали по клинической шкале оценки тяжести венозных заболеваний VCCS (Venous Clinical Severity Score). Также качество жизни пациентов определялось по опроснику CIVIQ 20 (Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire).

Методика проведения процедуры фотодинамической терапии включала в себя два этапа. На первом этапе производилась аппликация водного раствора фотосенсибилизатора Фотосенс с экспозицией на 24 часа в дозе из расчета 0,5 мг/кг на 200 мл 0,9%-го физиологического раствора. Вторым этапом, с использованием лазерной установки ЛФТ-02-«Биоспек» проводилась активация препарата низкоинтенсивным лазерным излучением. Длина волны при использовании составила 676 нм. Плотность мощности 1,0 Вт/см², плотность энергии за сеанс составляла 25–30 Дж/см².

Сеансы проводились во время перевязок. Их количество зависело от состояния язвенного дефекта, что в среднем составило 5 сеансов.

По результатам планиметрических исследований в эксперименте, с 1-е по 8-е сутки существенных различий в клинической картине течения раневого процесса у кроликов всех трех групп не отмечали. Наблюдали постепенное формирование трофической язвы с умеренной перифокальной реакцией: края раны незначительно отечны, отмечалась их гиперемия с ранней краевой эпителизацией раны. Исходный микробный пейзаж не различался у кроликов всех трех групп, а микробная обсемененность ран составляла 10^8 – 10^9 КОЕ/г. Морфологически отмечался подэпителиальный и внутридермальный отек, а также воспалительная инфильтрация за счет сегментоядерных и эозинофильных лейкоцитов с лимфоцитами.

На 9-е сутки в контрольной группе площадь раны уменьшилась в среднем на 21,4% от исходного ($p < 0,05$), тогда как в группе ФДТ площадь раны уменьшилась в среднем на 55% ($p < 0,05$). В то же время в группе АФДТ площадь раны уменьшилась в среднем на 60,7% ($p < 0,05$). На девятые сутки в контрольной группе количество микробных тел сократилось с 10^8 до 10^5 КОЕ/г. При этом в группе ФДТ высеваемость микроорганизмов составила 10^1 КОЕ/г, что ниже критического уровня, который способен вызвать инфекционный процесс. В группе АФДТ на 9-е сутки бактериальные посевы были отрицательные. При морфологическом исследовании в контрольной группе определялись отдельно лежащие пласты некротизированного многослойного плоского эпителия с массивной лейкоцитарной инфильтрацией. При этом в группе ФДТ формировались участки

молодой грануляционной ткани с периферии. В группе АФДТ определялись фокусы некротизированного эпителия, незначительный подэпителиальный и внутридермальный отек, а также умеренно выраженная воспалительная инфильтрация (в сравнении с контрольной и группой ФДТ).

На 15-е сутки в контрольной группе а площадь раны уменьшилась в среднем на 36% от исходной ($p < 0,05$). В группе ФДТ площадь раны уменьшилась в среднем на 74% ($p < 0,05$). В то же время в группе АФДТ трофические язвы зажили у всех кроликов. Морфологически в контрольной группе отмечалась умеренно выраженная смешанная воспалительная инфильтрация с низкой тенденцией к заживлению. В сравнении с контрольной группой, отечность тканей оказалась меньше на 30%, при этом количество грануляционной ткани оказалось больше на 20%. У кроликов группы АФДТ определяются многочисленные макрофаги и лимфоциты. В сравнении с контрольной группой ФДТ, отечность тканей оказалась меньше на 45%, при этом количество грануляционной ткани оказалось больше на 35% ($p < 0,05$).

В контрольной группе, скорость эпителизации венозных язв составила $50 \pm 1,08$ мм²/сутки (2,6% за сутки), в то время как у кроликов группы ФДТ от $105 \pm 3,30$ мм²/сутки (5,72% за сутки), а у группы АФДТ – $143 \pm 4,70$ мм²/сутки (7,5% за сутки).

Результаты эксперимента показали, что воздействие ФДТ и АФДТ способствует снижению микробной нагрузки с параллельным ускорением процессов репарации и регенерации тканей в области ВТЯ, что также подтверждается морфометрическим анализом. Таким образом, полученные результаты экспериментального исследования свидетельствуют о высокой эффективности ФДТ и АФДТ в лечении венозных язв и открывают перспективу использования метода АФДТ в клинике, как нового эффективного способа лечения венозных трофических язв.

Многочисленными исследованиями доказано практически постоянное наличие в венозной язве разнообразной микрофлоры [76–80]. Данные нашего анализа свидетельствуют о наличии полимикробной структуры венозных трофических язв с преобладанием грамположительных микроорганизмов, из которых патогенный золотистый стафилококк встречается более чем в половине процентов случаев (78%).

По результатам бактериологических исследований в клинике, в основной группе с первых по пятые сутки наблюдалось сокращение количества микробных тел и к пятым суткам их количество составило 10^5 КОЕ/г. В то же время, в контрольной группе на пятые сутки количество микробных тел продолжало оставаться высоким и составило 10^8 КОЕ/г. На пятый день лечения бактериальная обсемененность ран в основной группе снизилась до 10^3 – 10^2 КОЕ/г, в то время как в контрольной продолжала оставаться на уровне 10^6 КОЕ/г. После курса ФДТ (на 10-е сутки от начала лечения) роста микрофлоры у пациентов основной группы отмечено не было, при этом у пациентов контрольной группы уровень бактериальной контаминации на 10-е сутки составил 10^5 КОЕ/г. Таким образом, проведенное бактериологическое исследование выявило достоверные статистические различия в снижении уровня бактериальной контаминации у пациентов основной группы по сравнению с контрольной, что может свидетельствовать о выраженном бактерицидном эффекте ФДТ по сравнению с традиционным методом лечения венозных трофических язв.

Цитологические исследования отметили разную динамику изменения цитологической картины трофических язв исследованная в процессе проведения ФДТ в зависимости от клинической группы.

Уже на 10-е сутки от начала лечения у пациентов основной группы отмечалось достоверное превалирование регенераторно-воспалительного типа цитограммы у 55 пациентов (55%) ($p < 0,05$), в отличие от пациентов контрольной группы, где было зафиксировано статистически значимое превалирование воспалительно-регенераторного типа цитограммы у 79 пациентов (70%) ($p < 0,05$), в то время как регенераторно-воспалительный тип цитограммы выявлен только у 4 (3,6%). На 20-е сутки от начала лечения в основной группе отмечена статистически значимая положительная динамика – регенераторно-воспалительный и регенераторный тип цитограммы был выявлен у 32 (32%) и 55 (55%) пациентов соответственно. Количество пациентов с регенаторным типом цитограммы стало больше, в среднем в 4,7 раза по сравнению с предыдущим сроком исследования. У десяти больных (8,8% наблюдений) контрольной группы был обнаружен воспалительный тип цитограммы, в то время, как в основной группе он не

определялся. При этом, регенераторный тип цитограммы был выявлен у 3,5% (4 пациента) контрольной группы, по сравнению с основной, где он составил 55% (55 пациентов). Ни у одного пациента обеих групп не было выявлено дегенеративно-воспалительного типа цитограммы. Таким образом, результаты проведенного цитологического исследования показали, что применение ФДТ имеет очевидные преимущества по сравнению со стандартной терапией ВТЯ, способствует ускорению очищения раневой поверхности и репаративных процессов в язве. Полученные данные цитологического исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ВТЯ, которым применяли ФДТ, значительно быстрее начинаются регенераторные процессы, что выразилось в более быстром переходе к регенераторным типам цитограмм.

По данным планиметрических методов исследования и оценки клинической картины, уже на 4-е сутки в основной группе пациентов было зафиксировано очищение поверхности трофических язв от нежизнеспособных тканей, а на 6–9-й день у большинства пациентов отмечалось появление ярких, мелкозернистых грануляций. Краевая и островковая эпителизация отчетливо проявилась в основной группе на 9–10-е сутки. Сравнение стандартной схемы лечения ВТЯ и метода лечения с использованием ФДТ за весь срок лечения показало, что применение ФДТ в комплексном лечении ВТЯ сокращает сроки очищения язв в 1,75 раз, ускоряет появление грануляционной ткани в 1,66 раз, форсирует заживление в 1,87 раз ($p < 0,05$). В указанных клинических группах наблюдалось постепенное уменьшение площади венозных трофических язв. Но, в основной группе после десяти суток лечения ФДТ этот процесс прошел интенсивнее, чем в контрольной. Средняя скорость эпителизации язв у пациентов основной клинической группы составила 0,27 см²/сутки, а средняя продолжительность лечения – 16 суток, в отличие от контрольной группы, где средняя скорость эпителизации составила 0,18 см²/сутки, при средней продолжительности лечения около 30 дней. В результате, у пациентов основной группы наблюдалась полная эпителизация венозных трофических язв, несмотря на этиологию ХЗВ, продолжительность существования до начала курса ФДТ, форму и локализацию язв. Проведенные клинические исследования подтверждают очевидные

преимущества ФДТ венозных трофических язв в сравнении со стандартной терапией, что проявилось в более ранних сроках очищения язвы, скорости заживления и долгосрочных результатах лечения.

Несмотря на актуальность проблемы, влияние различных методик лечения ВТЯ на качество жизни являются слабо изученным звеном современной флебологии.

В ходе оценки качества жизни было выявлено улучшение по всем трем шкалам. Анализ качества жизни пациентов согласно опроснику SF-36 до и после лечения выявил улучшение по всем показателям у пациентов основной группы (ФДТ) в сравнении с контрольной. На фоне применения ФДТ выявлено достоверное улучшение показателей качества жизни по шкалам – «Интенсивность боли» – на 53% меньше от исходного уровня, в то время как в контрольной группе – на 16,92%. По шкале «общее состояние здоровья» – в основной группе было отмечено уменьшение данного показателя на 38,89% по сравнению с 16,52% в контрольной ($p < 0,05$). Показатель «ролевое эмоциональное функционирование» у пациентов основной группы на 30-е сутки составил $6,3 \pm 3,6$ балла, а у пациентов контрольной – $10,3 \pm 2,4$ ($p < 0,05$), а показатели психического здоровья близки на 30-е сутки к статистической достоверности – $40,3 \pm 5,0$ и $55,6 \pm 5,1$ соответственно ($p < 0,05$).

При использовании опросника CIVIQ-20, анализ ответов пациентов уже на 10 сутки продемонстрировал высокий уровень статистической значимости ($p < 0,05$) различия основной и контрольной групп по численным значениям шкалы «Болевой фактор» ($6,05 \pm 0,79$ и $9,98 \pm 0,7$ соответственно) с лучшим результатом в пользу ФДТ. В дальнейшем вышеуказанная тенденция сохранилась, и на 30-е сутки от начала лечения значения составили соответственно $4,08 \pm 0,68$ и $7,3 \pm 0,4$. Кроме того, обратила на себя внимание положительная динамика показателей качества жизни на 30-е сутки после начала лечения, более выраженная по психологической (снижение с $18,42 \pm 1,8$ до $7,9 \pm 5,00$ балла), социальной (снижение с $20,25 \pm 4,97$ до $6,67 \pm 4,35$ балла; $p < 0,05$) шкалам, а также при расчете общей оценки качества жизни (снижение с $63,82 \pm 7,4$ до $27,65 \pm 7,2$ балла; $p < 0,05$), что на 37,99% выше чем в контрольной.

Анализ клинической картины с использованием шкалы CIVIQ-20 показал доминирующее влияние на субъективный статус пациентов таких показателей, как «Количество активных трофических язв», «Размер активной язвы», «Боль», «Воспаление». Согласно опроснику VCSS, влияние болевого синдрома на КЖ оказалось более выражено у пациентов основной группы, – показатели по этой шкале в исходе были у них выше, чем у больных контрольной группы, получавших стандартное лечение. Общее количество баллов VCSS до лечения в основной группе составило $13,46 \pm 2,5$, в контрольной – $14,41 \pm 1,36$, спустя 10 дней от начала лечения – $9,23 \pm 0,94$, $12,05 \pm 2,5$ соответственно, а по окончании курса лечения – $6,52 \pm 1$; $9,41 \pm 3,0$, что соответствует улучшению клинического статуса пациентов основной группы на 40,18%, несмотря на то, что в исходе основная группа была тяжелее по ряду показателей.

Результаты проведенного исследования убедительно показывают, что фотодинамическая терапия влияет не только на репаративные процессы и морфологические изменения в язве, состояние микробного фона и скорость заживления, но и оказывает существенное положительное влияние на качество жизни пациентов, что является целевым показателем современной медицины. Использование антибактериальной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Холосенс в эксперименте показало высокий потенциал по сравнению со стандартной методикой фотодинамической терапии, что открывает перспективу ее применения в клинической практике. Кроме того, в отличие от ряда других видов лечения, фотодинамическая терапия отличается неинвазивностью и практически полным отсутствием осложнений. Это позволяет проводить лечение и подготовку пациентов с венозными трофическими язвами отягощенными неблагоприятным коморбидным фоном к оперативному лечению в амбулаторно-поликлинических условиях с дальнейшей маршрутизацией в хирургический стационар. На основании данных проведенного эксперимента и результатов, полученных при лечении 213 пациентов с ХВН стадии трофических расстройств СЕАР С6, разработан алгоритм комплексного лечения этой патологии с применением фотодинамической терапии, который представлен на Рисунке 25.

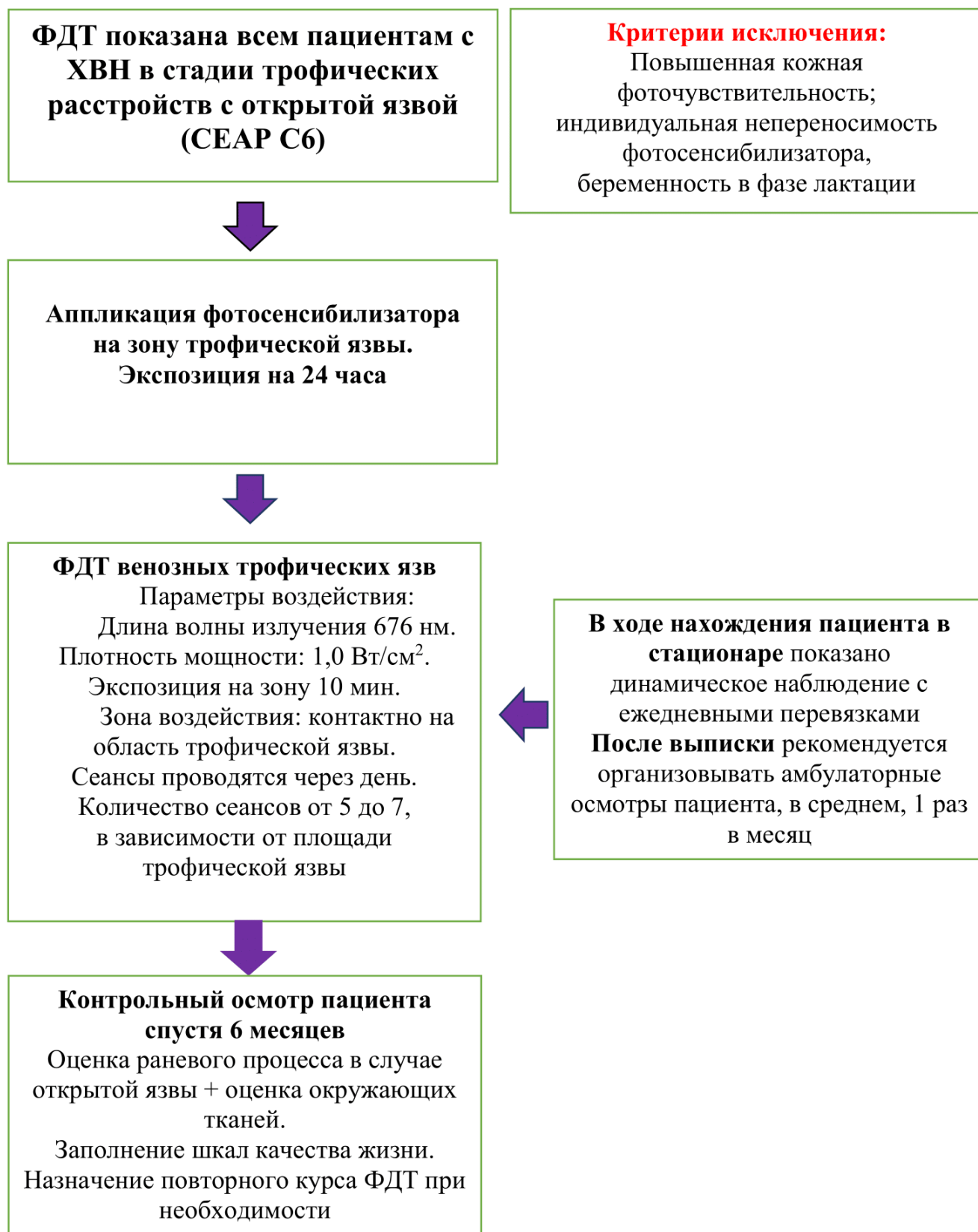


Рисунок 25 – Алгоритм лечения пациентов с ХВН в стадии трофических расстройств с использованием ФДТ

ВЫВОДЫ

1. Антибактериальная фотодинамическая терапия показала ее высокую терапевтическую эффективность в лечении венозных трофических язв в эксперименте. На морфологическом уровне это проявилось в снижении массы некротического детрита на 30%, снижении отека дермы на 45%, а также в ускорении созревания грануляционной ткани на 35% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

2. Экспериментальное применение антибактериальной фотодинамической терапии и фотодинамической терапии показало высокий потенциал по сравнению со стандартной методикой лечения венозных трофических язв. Так, на 15-е сутки лечения трофические язвы в группе АФДТ эпителизировались. Площадь язвенной поверхности в группе ФДТ уменьшилась на 40% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Полученные данные планиметрического исследования показывают, что использование фотодинамической терапии и антибактериальной фотодинамической терапии достоверно ускоряют процессы эпителизации венозных трофических язв. Это открывает перспективу использования антибактериальной фотодинамической терапии в клинике.

3. Фотодинамическая терапия в клиническом применении способствует ускорению очищения раневой поверхности и катализации репаративных процессов. Использование фотодинамической терапии в комплексном лечении пациентов с венозными трофическими язвами сокращает сроки очищения язв в 1,75 раз, ускоряет появление грануляционной ткани в 1,66 раз, форсирует эпителизацию в 1,87 раз ($p < 0,05$).

4. В комплексном лечении пациентов с венозными трофическими язвами применение фотодинамической терапии приводит к стойкому улучшению качества жизни пациентов в отношении снижения интенсивности болевого синдрома (на 53% меньше от исходного уровня, в отличие от 16,92% в контрольной группе), социального фактора (снижение с $20,25 \pm 4,97$ до $6,67 \pm 4,35$ балла; $p < 0,05$), и психологического уровня (снижение с $18,42 \pm 1,8$ до $7,9 \pm 5,00$ балла; $p < 0,05$). Это

позволяет уменьшить койко-день пребывания пациента в стационаре и увеличить оборот койки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подготовке к оперативным вмешательствам, направленным на хирургическую коррекцию венозного кровотока нижних конечностей, пациентам с венозными трофическими язвами рекомендовано предварительное лечение с применением фотодинамической терапии. В случае наличия противопоказаний к операции или при отказе пациента от нее, фотодинамическую терапию следует использовать как основное лечение венозных трофических язв.

2. За время нахождения пациента в стационаре, курс фотодинамической терапии должен включать 5–7 сеансов. Перед очищением трофических язв от гнойно–некротических масс следует применять специальные раневые покрытия, использовать гидрофильные мази, а также производить хирургический дебридмент. Пациент нуждается в динамическом наблюдении в ходе его нахождения в стационаре каждый день. После выписки рекомендуется организовывать повторные визиты пациента, в среднем, 1 раз в месяц амбулаторно.

3. Применение фотодинамической терапии показано пациентам с открытыми венозными трофическими язвами СЕАР С6. Противопоказаниями к применению фотодинамической терапии являются: наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации; беременность и период лактации; повышенная кожная фоточувствительность; индивидуальная непереносимость фотосенсибилизатора.

4. Фотодинамическая терапия рекомендуется к применению в амбулаторных условиях или стационаре одного дня ввиду относительной простоты его применения, безопасности и хорошей переносимости пациентами. Также при использовании фотодинамической терапии отсутствует необходимость в применении анестезиологического пособия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФДТ – антимикробная фотодинамическая терапия

ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей

ВТЯ – венозная трофическая язва

ММР – матриксная металлопротеиназа

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЦ – микроциркуляторное русло

ПМЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты

ПТБ – посттромбофлебитическая болезнь

СД – сахарный диабет

ИЛ – интерлейкин

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

ФДТ – фотодинамическая терапия

ФС – фотосенсибилизатор

ХЗВ – хронические заболевания вен

ХВН – хроническая венозная недостаточность

CEAP– Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological

CIVIQ – Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire

ЕТ-1 – эндотелин-1

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактора

ICAM-1 – фактор межклеточной адгезии 1

SEPS – Subfascial Endoscopic Perforant Surgery

SF-36 – The Short Form – 36. Опросник для оценки качества жизни

TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста бета

TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа

VCSS – Venous Clinical Severity Score

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weller, C. D. Barriers and enablers to the use of venous leg ulcer clinical practice guidelines in Australian primary care: A qualitative study using the theoretical domains framework / C. D. Weller, C. Richards, L. Turnour [et al.] // International Journal of Nursing Studies. – 2020. – № 103. – P. 103503. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31931442/>.
2. Шихметов, А. Н. Выбор метода хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей в амбулаторных условиях / А. Н. Шихметов, Н. Н. Лебедев, А. М. Задикян, Н. В. Рязанов // Вестн. хир. – 2019. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-metoda-hirurgicheskogo-lecheniya-varikoznoy-bolezni-ven-nizhnih-konechnostey-v-ambulatornyh-usloviyah> (дата обращения: 14.03.2023).
3. Darwin, E. Examining risk factors and preventative treatments for first venous leg ulceration: a cohort study / E. Darwin, G., Liu R. S. Kirsner, H. Lev-Tov. – pii: S0190-9622(19)33323-7. – DOI 10.1016/j.jaad.2019.12.046 // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2019.
4. Чиглашвили, Д. С. Комплексное лечение венозных трофических язв / Д. С. Чиглашвили, Д. А. Молчанов // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 2. – С. 116–117.
5. Горюнов С. В. Трофические язвы / С. В. Горюнов // Клиническая хирургия: нац. рук. / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Т. 1. – С. 619–654.
6. Глухов, А. А. Клиническая эффективность различных способов дебридмента трофических язв венозной этиологии / А. А. Глухов, М. В. Аралова // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 257–266.
7. Serra, R. Skin tears and risk factors assessment: a systematic review on evidence based medicine / R. Serra, N. Ielapi, A. Barbetta, S. de Franciscis. – DOI 10.1111/iwj.12815 // International Wound Journal. – 2018. – № 15. – P. 38–42.

8. Vasudevan B. Venous leg ulcers: Pathophysiology and Classification / B. Vasudevan. – DOI 10.4103/2229-5178.137819 // Indian Dermatology Online Journal. – 2014. – № 3 (5). – P. 366–370.

9. Amir, O. Stratification of highest-risk patients with chronic skin ulcers in a Stanford retrospective cohort includes diabetes, need for systemic antibiotics, and albumin levels / O. Amir, A. Liu, A. L. S. Chang. – DOI 10.1155/2012/767861 // Ulcers. – 2012. – Article ID 767861

10. Raffetto, J. D. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment / J. D. Raffetto, D. Ligi, R. Maniscalco [et al.]. – DOI 10.3390/jcm10010029 // Journal of clinical medicine. – 2020. – № 1 (10). – P. 29.

11. Vishwanath V. Quality of life: Venous leg ulcers / V. Vishwanath. – DOI 10.4103/2229-5178.137828. – PMID: 25165684. – PMCID: PMC4144252 // Indian Dermatol Online J. – 2014 Jul. – № 3 (5). – P. 397–399.

12. Szewczyk, M. T. Quality of life in patients with leg ulcers or skin lesions – a pilot study / M. T. Szewczyk, P. Mościcka, A. Jawień [et al.]. – DOI 10.5114/pdia.2014.40983. – PMID: 26755912. – PMCID: PMC4697015 // Postepy Dermatol. Alergol. – 2015 Dec. – № 6 (32). – P. 465–469.

13. Tiwary, S. K. Assessment of Quality of Life in venous ulcer / S. K. Tiwary, M. Kumar S. Khanna [et al.]. – DOI 10.23736/S1593-232X.21.00492-6 // Acta Phlebologica. – 2021 April. – № 1 (22). – P. 24–33.

14. Каторкин, С. Е. Применение фотодинамической терапии в местном лечении и предоперационной подготовке трофических язв венозной этиологии / С. Е. Каторкин, М. В. Насыров // Новости хирургии. – 2015. – № 2 (23). – P. 182–188.

15. Mosti, G. Photodynamic therapy in infected venous and mixed leg ulcers: a pilot experience / G. Mosti, P. Picerni, M. Licau, V. Mattaliano. – DOI 10.12968/jowc.2018.27.12.816 // Journal of Wound Care. – 2018. – № 12 (27). – P. 816–821.

16. Corsi, A. Early activation of fibroblasts during PDT treatment in leg ulcers / A. Corsi, P. P. Lecci, S. Bacci [et al.] // Italian journal of Dermatology and Venerology. – 2016. – № 3 (151). – P. 223–229. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24927172/>.

17. Gunaydin, G. Photodynamic Therapy – Current Limitations and Novel Approaches / G. Gunaydin, M. E. Gedik, S Ayan. – DOI 10.3389/fchem.2021.691697 // *Frontiers in Chemistry*. – 2021. – № 9. – P. 691697.

18. Torabi, S. Evaluation of antimicrobial photodynamic therapy on wounds infected by *Staphylococcus aureus* in animal models / S. Torabi, K. Joharchi, K. A. Kalhori [et al.]. – DOI 10.1016/j.pdpdt.2020.102092. – PMID: 33212266 // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2020 Nov 16. – P. 102092. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212266/>.

19. Sun, Y. Antimicrobial photodynamic therapy in skin wound healing: A systematic review of animal studies / Y. Sun, R. Ogawa, B. H., Xiao [et al.]. – DOI 10.1111/iwj.13269. – PMID: 31724831. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31724831> // *International Wound Journal*. – 2020 Apr. – № 2 (17). – P. 285–299.

20. Sahu, K. Modulation of inflammatory response of wounds by antimicrobial photodynamic therapy / K. Sahu, M. Sharma, P. K. Gupta. – DOI 10.5978/islsm.15-OR-13. – PMID: 26557735. – PMCID: PMC4639678 // *Laser Therapy*. – 2015 Oct 2. – № 3 (24). – P. 201–208. – URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4639678/>.

21. Nicolaides, A. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence / A. Nicolaides, S. Kakkos, N. Baekgaard [et al.] // *International angiology*. – 2014 Apr. – № 2 (33). – P. 87–208. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871479/>.

22. Darwin, E. Examining risk factors and preventative treatments for first venous leg ulceration: a cohort study / E. Darwin, G., Liu R. S. Kirsner, H. Lev-Tov. – pii: S0190-9622(19)33323-7. – DOI 10.1016/j.jaad.2019.12.046 // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019 Dec 26.

23. Martinez-Zapata, M. J. Phlebotonics for venous insufficiency / M. J. Martinez-Zapata, R. W. Vernooij, D. Simancas-Racines [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD003229.pub4. – PMID: 33141449. – PMCID: PMC8094625// *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020 Nov 3. – Vol. 11 (11). – P. CD003229.

24. Vasudevan, B. Venous leg ulcers: Pathophysiology and Classification / B. Vasudevan. – DOI 10.4103/2229-5178.137819 // Indian Dermatol. Online Journal. – 2014 Jul–Sep. – № 3 (5). – P. 366–370.

25. Senra Barros, B. Chronic venous disease: from symptoms to microcirculation / B. Senra Barros, S. K. Kakkos, M. De Maeseneer, A. N. Nicolaides. – DOI 10.23736/S0392-9590.19.04116-6. – PMID: 31112025 // Int. Angiol. – 2019 Jun. – Vol. 3 (38). – P. 211–218.

26. Youn Y. J., Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities / Y. J. Youn, J. Lee. – DOI 10.3904/kjim.2018.230. – PMID: 30360023. – PMCID: PMC6406103 // Korean J. Intern. Med. – 2019 Mar. – Vol. 2 (34). – P. 269–283.

27. Vas, J. Effectiveness of acupuncture, special dressings and simple, low-adherence dressings for healing venous leg ulcers in primary healthcare: study protocol for a cluster-randomized open-labeled trial / J. Vas, M. Modesto, C. Mendez [et al.] // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2008 Jun. – № 8. – P. 29. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18547419/>.

28. Patel, S. K. Venous Insufficiency. 2022 Aug 1 / S. K. Patel, S. M. Surowiec // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022 Jan. – PMID: 28613694.

29. Козлов, В. И. Современные клиничко-морфологические аспекты изучения расстройств микроциркуляции крови / В. И. Козлов // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2011. – № 3. – С. 17–19.

30. Петров, С. В. Расстройства микроциркуляции при хронической венозной недостаточности нижних конечностей и ее оценка неинвазивными методами исследования / С. В. Петров, Г. А. Азизов, В. И. Козлов // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 12-2. – С. 235–240.

31. Philip, D. Coleridge Smith / D. Philip // Microcirculation in Venous Disease. – 1998. – Austin, Texas, USA : Landes Bioscience, 1998. – 234 с.

32. Mutlak, O. Chronic venous insufficiency: a new concept to understand pathophysiology at the microvascular level – a pilot study / O. Mutlak, M. Aslam, N. J.

Standfield // *Perfusion*. – 2019. – № 34 (1). – P. 84–89. – DOI 10.1177/0267659118791682.

33 Allegra, С. Роль макро- и микроциркуляции в развитии функциональных симптомов хронической венозной недостаточности / С. Allegra (Италия) // *Медикография*. – 2000. – Т. 22, № 3. – С. 56–58; Carpenter, Р. Н. Современные методы исследования микроциркуляторного русла и их клиническое применение / Р. Н. Carpenter (Франция) // Там же. – С. 62–67; Ramelet, А. А. Микроциркуляция и трофические изменения, обусловленные хронической венозной недостаточностью нижних конечностей / А. А. Ramelet (Швейцария) // Там же. – С. 23–26.

34. Бархатов, И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека / И. В. Бархатов // *Казанский мед. ж.* – 2014. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-lazernoy-dopplerovskoy-floumetrii-dlya-otsenki-narusheniy-sistemy-mikrotsirkulyatsii-krovi-cheloveka>.

35. Васильев, П. В. Лазерная доплеровская флоуметрия в исследовании микролимфодинамики / П. В. Васильев, Н. Б. Маргарянц, Н. П. Ерофеев // *Соврем. технол. мед.* – 2019. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lazernaya-dopplerovskaya-floumetriya-v-issledovanii-mikrolimfodinamiki>.

36. Асхадулин, Е. В. Комбинированная лазерная терапия в лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей / Е. В. Асхадулин, Т. В. Кончугова, С. В. Москвин. – DOI 10.17116/kurort20189506127 // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2018. – № 95 (6). – P. 27–33.

37. Sgonc, R. Age-related aspects of cutaneous wound healing: A mini-review / R. Sgonc, J. Gruber // *Gerontology*. – 2013. – № 59. – P. 159–164.

38. Matic, P. A. Chronic venous disease: Correlation between ultrasound findings and the clinical, etiologic, anatomic and pathophysiologic classification / P. A. Matic, H. D. Vlajinac, J. M. Marinkovic [et al.]. – DOI 10.1177/0268355513497360 // *Phlebology*. – 2014. – № 29 (8). – P. 522–527.

39. Gajjam Shrinivas, A. Study of the pathogenesis and diagnosis of ulcer of lower extremity under various conditions / A. Gajjam Shrinivas, W. Amol // International Journal of Research in Medical Sciences. – 2016. – № 4. – P. 621–627.

40. Jünger, M. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI) / M. Jünger, A. Steins, M. Hahn, H. M. Häfner. – PMID: 11151969 // Microcirculation. – 2000. – № 7 (6 Pt 2). – P. S3–12.

41. Rasmussen, J. C. Lymphatic transport in patients with chronic venous insufficiency and venous leg ulcers following sequential pneumatic compression / J. C. Rasmussen, M. B. Aldrich, I. C. Tan [et al.] // Journal of Vascular Surgery. Venous and Lymphatic Disorders – 2016 Jan. – № 1 (4). – P. 9–17.

42. Maksimović, Z. Local metabolic, pathophysiological and histological changes in venous ulcers / Z. Maksimović, M. Maksimović – DOI 10.1258/ 026835507780807211. – PMID: 18268862 // Phlebology. – 2007. – № 3 (22). – P. 110–115.

43. Kvamme, A. M. Preventing Progression of Post-Thrombotic Syndrome for Patients Post-Deep Vein Thrombosis / A. M. Kvamme, C. Costanzo // Medsurg. Nurs. – 2015. – № 1 (24). – P. 27–34. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306348>.

44. Hussain, S. M. A. A comparison of the efficacy and cost of different venous leg ulcer dressings: a retrospective cohort study / S. M. A. Hussain // International Journal of Vascular Medicine – 2015. – № 2015. – P. 187531.

45. Mansilha, A. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy / A. Mansilha, J. Sousa. – DOI 10.3390/ijms19061669. – PMID: 29874834; – PMCID: PMC6032391 // Int. J. Mol. Sci. – 2018 Jun 5. – № 19(6). – P. 1669.

46. de Oliveira, B. G. R. B. Blood Cell Count and the Presence or Absence of Infection in Venous Ulcers Treated With Platelet-Rich Plasma / B. G. R. B. de Oliveira, J. B. A. Castro, B. M. F. B. Pires [et al.]. – PMID: 34370679. // Wounds. – 2021 May. – Vol. 5(33). – P. 113–118.

47. Conte, M. S. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia / M. S. Conte, A. W. Bradbury, P. Kolh [et al.] ; GVG Writing Group. – DOI 10.1016/j.jvs.2019.02.016. – PMID: 31159978. – PMCID: PMC8365864

// J. Vasc. Surg. – 2019 Jun. – Vol. 6S (69). – P. 3S-125S.e40. [Erratum in: J. Vasc. Surg. – 2019 Aug. – Vol. 2 (70). – P. 662]

48. Angle, N. Chronic venous ulcer / N. Angle, J. J. Bergan. – DOI 10.1136/bmj.314.7086.1019. – PMID: 9112848. – PMCID: PMC2126423 // BMJ. – 1997 Apr 5. – Vol. 314 (7086). – P. 1019–1023.

49. McDaniel, J. C. Impact of omega-3 fatty acid oral therapy on healing of chronic venous leg ulcers in older adults: Study protocol for a randomized controlled single-center trial / J. C. McDaniel, J. Rausch, A. Tan. – DOI 10.1186/s13063-019-3970-7 // Trials. – 2020. – № 21. – P. 93.

50. McDaniel, J. C. Neutrophil activity in chronic venous leg ulcers – a target for therapy? / J. C. McDaniel, S. Roy, T. A. Wilgus. – DOI 10.1111/wrr.12036 // Wound Repair Regen. – 2013 May–Jun. – № 3 (21). – P. 339–351.

51. Ross, R. Human wound repair. II. Inflammatory cells, epithelial–mesenchymal interrelations, and fibrogenesis / R. Ross, G. Odland // J. Cell Biol. – 1968. – № 39. – P. 152–168.

52. Goshchynsky, V. Radiofrequency ablation of varicose veins in combination with ultrasonic-assisted wound debridement and platelet-rich plasma as well as platelet-rich fibrin technologies in treatment of lower extremity venous ulcers in office-based surgery / V. Goshchynsky, Y. Svidersky, B. Migenko, O. Pyatnychka – DOI 10.11604/pamj.2022.42.154.29834. – PMID: 36187047. – PMCID: PMC9482222 // Pan. Afr. Med. J. – 2022 Jun 24. – № 42. – P. 154.

53. Nikfarjam, B. A. Treatment with Rutin-A Therapeutic Strategy for Neutrophil-Mediated Inflammatory and Autoimmune Diseases-Anti-inflammatory Effects of Rutin on Neutrophils / B. A. Nikfarjam, M. Adineh, F. Hajiali, M. Nassiri-Asl. – DOI 10.3831/KPI.2017.20.003 // J. Pharmacopunct. – 2017. – № 20. – P. 52–56.

54. Carradice. D. Superficial venous insufficiency from the infernal to the endothermal / D. Carradice – DOI 10.1308/003588414X13824511650498 // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2014. – № 1 (96). – P. 5–10.

55. Moyses, C. Haemoconcentration and accumulation of white cells in the feet during venous stasis / C. Moyses, S. A. Cederholm-Williams, C. C. Michel // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* – 1987. – № 5. – P. 311–320. [PubMed] [Google Scholar]

56. Thomas, P. R. White cell and platelet trapping in patients with chronic venous insufficiency / P. R. Thomas, J. A. Dormandy // *Phlebologie.* – 1988. – № 41. – P. 771–776. [PubMed] [Google Scholar]

57. Wilkinson, L. S. Leukocytes: Their role in the etiopathogenesis of skin damage in venous disease / L. S. Wilkinson, C. Bunker, J. C. Edwards [et al.]. – DOI 10.1016/0741-5214(93)90109-Y // *J. Vasc. Surg.* – 1993. – № 17. – P. 669–675. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

58. Nicola, S. Th1- and Th17-Related Cytokines in Venous and Arterial Blood of Sclerodermic Patients with and without Digital Ulcers / S. Nicola, M. Fornero, E. Fusaro [et al.] – DOI 10.1155/2019/7908793 // *BioMed Research International.* – 2019. – Article ID 7908793, 5 pages.

59. Gharaee-Kermani, M. Role of cytokines and cytokine therapy in wound healing and fibrotic diseases / M. Gharaee-Kermani, S. H. Phan. – DOI 10.2174/1381612013397573. – PMID: 11472255 // *Curr. Pharm. Des.* – 2001 Jul. – № 7 (11). – P. 103–108.

60. Moreno-Eutimio, M. A. Enhanced healing and anti-inflammatory effects of a carbohydrate polymer with zinc oxide in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary results / M. A. Moreno-Eutimio, L. Espinosa-Monroy, T. Orozco-Amaro [et al.] – DOI 10.5114/aoms.2016.59851 // *Arch. Med. Sci.* – 2018 Mar. – № 2 (14). – P. 336–344.

61. Petherick, E. S. Investigation of the Effect of Deprivation on the Burden and Management of Venous Leg Ulcers: A Cohort Study Using the THIN Database / E. S. Petherick, N. A. Cullum, K. E. Pickett. – DOI 10.1371/journal.pone.0058948 // *PLoS ONE.* – 2013. – № 3 (8). – P. e58948.

62. Hummitzsch, L. Human monocytes subjected to ischaemia/reperfusion inhibit angiogenesis and wound healing in vitro / L. Hummitzsch, M. Albrecht, K. Zitta [et al.] – DOI 10.1111/cpr.12753 // *Cell Prolif.* – 2020. – № 00. – P. e12753.

63. Raffetto, J. D. Mechanisms of Lower Extremity Vein Dysfunction in Chronic Venous Disease and Implications in Management of Varicose Veins / J. D. Raffetto, R. A. Khalil – DOI 10.20517/2574-1209.2021.16. – PMID: 34250453. – PMCID: PMC8270011 // Vessel Plus. – 2021. – № 5. – P. 36.

64. Wang, X. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease / X. Wang, R. A. Khalil. – DOI 10.1016/bs.apha.2017.08.002. – PMID: 29310800. – PMCID: PMC5765875 // Adv. Pharmacol. – 2018. – № 81. – P. 241–330.

65. Cabral-Pacheco, G. A. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases / G. A. Cabral-Pacheco, I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21249739. – PMID: 33419373. – PMCID: PMC7767220 // Int. J. Mol. Sci. – 2020 Dec 20. – № 21 (24). – P. 9739.

66. MacColl, E. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Vein Structure and Function: Implications in Chronic Venous Disease / E. MacColl, R. A. Khalil. – DOI 10.1124/jpet.115.227330. – PMID: 26319699. – PMCID: PMC4658486 // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2015 Dec. – № 3 (355). – P. 410–428.

67. Chen, Y. Matrix Metalloproteinases in Remodeling of Lower Extremity Veins and Chronic Venous Disease / Y. Chen, W. Peng, J. D. Raffetto, R. A. Khalil. – DOI 10.1016/bs.pmbts.2017.02.003. – PMID: 28413031. – PMCID: PMC5411014 // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. – 2017. – № 147. – P. 267–299.

68. Crawford, J. M. Pathophysiology of venous ulceration / J. M. Crawford, B. K. Lal, W. N. Durán, P. J. Pappas. – DOI 10.1016/j.jvsv.2017.03.015 // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2017 Jul. – № 4 (5). – P. 596–605. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624002/>.

69. Sansilvestri-Morel, P. Chronic venous insufficiency: dysregulation of collagen synthesis / P. Sansilvestri-Morel, A. Rupin, C. Badier-Commander [et al.]. – DOI 10.1177/0003319703054001S03. – PMID: 12934753 // Angiology. – 2003 Jul–Aug. – № 54, Suppl 1. – P. S13–18.

70. Chatterjee, S. S. Venous ulcers of the lower limb: where do we stand? / S. S. Chatterjee // Indian Journal of Plastic Surgery – 2012 May–Aug. – № 2 (45). – P. 266–274.

71. Pannier, F. S2k guidelines: diagnosis and treatment of varicose veins / F. Pannier, T. Noppeney, J. Alm [et al.]. – DOI 10.1007/s00105-022-04977-8. – PMID: 35438355. – PMCID: PMC9358954. // *Hautarzt*. – 2022 May. – № 73 (Suppl 1). – P. 1–44.

72. Ortega, M. A. Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management / M. A. Ortega, O. Fraile-Martínez, C. García-Montero [et al.] – DOI 10.3390/jcm10153239. – PMID: 34362022. – PMCID: PMC8348673 // *J. Clin. Med.* – 2021 Jul 22. – № 10 (15). – P. 3239.

73. Caprini, J. A. Venous ulcers / J. A. Caprini, H. Partsch, R. Simman // *The Journal of the American College of Clinical Wound Specialists* – 2012 Sep. – № 3 (4). – P. 54–60.

74. Jindal, R. Evidence-Based Clinical Practice Points for the Management of Venous Ulcers / R. Jindal, D. B. Dekiwadia, P. R. Krishna [et al.]. – DOI 10.1007/s12262-018-1726-3 // *Indian J. Surg.* – 2018 Apr. – № 2 (80). – P. 171–182.

75. Han, G. Chronic wound healing: a review of current management and treatments / G. Han, R. Ceilley // *Advances in Therapy*. – 2017 Mar. – № 3 (34). – P. 599–610.

76. Salvo, P. Sensors and biosensors for C-reactive protein, temperature and pH, and their applications for monitoring wound healing: a review / P. Salvo, V. Dini, A. Kirchhain [et al.]. – pii: E2952. – DOI 10.3390/s17122952 // *Sensors (Basel)* – 2017 Dec. – № 17 (12).

77. Rahim, K. Bacterial Contribution in Chronicity of Wounds / K. Rahim, S. Saleha, X. Zhu [et al.]. – DOI 10.1007/s00248-016-0867-9. – PMID: 27742997. // *Microb. Ecol.* – 2017 Apr. – № 73 (3). – P. 710–721.

78. Hurlow, J. Potential implications of biofilm in chronic wounds: a case series / J. Hurlow, P. G. Bowler. – DOI 10.12968/jowc.2012.21.3.109. – PMID: 22399078 // *J. Wound Care*. – 2012 Mar. – № 3 (21). – P. 109–114.

79. Bjarnsholt, T. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis / T. Bjarnsholt, K. Kirketerp-Møller, P. Ø. Jensen [et al.]. – DOI 10.1111/j.1524-475X.2007.00283.x. – PMID: 18211573 // *Wound Repair Regen.* – 2008 Jan–Feb. – № 16 (1). – P. 2–10.

80. Cwajda-Białasik, J. Microbiological Status of Venous Leg Ulcers and Its Predictors: A Single-Center Cross-Sectional Study / J. Cwajda-Białasik, P. Mościcka, A. Jawień, M. T. Szewczyk. – DOI 10.3390/ijerph182412965. – PMID: 34948575. – PMCID: PMC8700924 // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2021 Dec 8. – Vol. 18 (24). – P. 12965.

81. Le, L. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Fluorescence Imaging for the Detection of Bacterial Burden in Wounds: Results from the 350-Patient Fluorescence Imaging Assessment and Guidance Trial / L. Le, M. Baer, P. Briggs [et al.]. – DOI 10.1089/wound.2020.1272. – PMID: 32870774. – PMCID: PMC7876364 // *Adv. Wound. Care (New Rochelle).* – 2021 Mar. – № 3 (10). – P. 123–136.

82. Ryabushko, R. M. Changes of ph and cytological picture at various stages of wound healing in patients with venous genesis trophic ulcers of the lower limbs / R. M. Ryabushko. – PMID: 30273478 // *Klin. Khir.* – 2017. – № 3. – P. 42–43 [Ukrainian].

83. Shevelev, A. B. In Vivo Antimicrobial and Wound-Healing Activity of Resveratrol, Dihydroquercetin, and Dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans* / A. B. Shevelev, N. La Porta, E. P. Isakova [et al.]. – DOI 10.3390/pathogens9040296. – PMID: 32316572. – PMCID: PMC7238128 // *Pathogens.* – 2020 Apr 17. – № 4 (9). – P. 296.

84. Покровская, М. П. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления раны / М. П. Покровская, М. С. Макаров. – М. : Медгиз, 1942. – 48 с.

85. Изосимов, В. В. Особенности репаративных процессов вазотрофических язв при хронической венозной недостаточности нижних конечностей на фоне их комплексного лечения / В. В. Изосимов, Э. Э. Умеров, С. Г. Гривенко // *ТМБВ.* – 2017. – № 2-1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-reparativnyh-protsessov-vazotroficheskikh-yazv-pri-hronicheskoy-venoznoy-nedostatochnosti-nizhnikh-konechnostey-na-fone-ih>.

86. Sashchikova, V. G. Kliniko-tsitologicheskie pokazateli pri lechenii troficheskikh iazv nizhnikh konechnostey poviazkoi s ketgutom [Clinico-cytological indicators in the treatment of trophic ulcer of the leg with catgut dressing] / V. G.

Sashchikova, Z. A. Smirnova. – PMID: 452275 // Vestn. Khir. Im. I. I. Grek. – 1979 May. – № 5 (122). – P. 66–68. [Russian]

87. Сайно, О. В. Психология общения врача и пациента / О. В. Сайно, О. Е. Морунов // Лечебное дело. – 2019. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologiya-obscheniya-vracha-i-patsienta>.

88. Вассерман, Л. И. Психологическая диагностика отношения к болезни : пособие для врачей / Л. И. Вассерман, Б. В. Иовлев, Э. Б. Карпова, А. Я. Вукс. – СПб. : СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005. – 32 с.

89. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. Ю. Л. Шевченко. – 2-е издание. – М. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с.

90. Тхостов, А. Ш. Проблема формирования приверженности лечению при хронических заболеваниях / А. Ш. Тхостов, А. С. Нелюбина // Клиническая психология в здравоохранении и образовании. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Сборник материалов. – 2011. – С. 20–24.

91. Haraldstad, K. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences / K. Haraldstad, A. Wahl, R. Andenæs [et al.] ; LIVSFORSK network. – DOI 10.1007/s11136-019-02214-9. – PMID: 31187410. – PMCID: PMC6761255 // Qual Life Res. – 2019 Oct. – № 10 (28). – P. 2641–2650.

92. Vanleerberghe, P. The quality of life of older people aging in place: a literature review / P. Vanleerberghe, N. De Witte, C. Claes [et al.]. – DOI 10.1007/s11136-017-1651-0. – PMID: 28707047 // Qual. Life Res. – 2017 Nov. – № 11 (26). – P. 2899–2907.

93. Fumincelli, L. Quality of life and ethics: A concept analysis / L. Fumincelli, A. Mazzo, J. C. A. Martins, I. A. C. Mendes. – DOI 10.1177/0969733016689815. – PMID: 28196454 // Nurs. Ethics. – 2019 Feb. – № 1 (26). – P. 61–70.

94. Crawford, J. M. Treatment pattern of consecutive patients with chronic venous disease / J. M. Crawford, A. Gasparis, S. Amery, N. Labropoulos. – DOI 10.1016/j.jvsv.2018.08.011. – PMID: 30442580 // J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord. – 2019 May. – № 3 (7). – P. 344–348.

95. Pappas, P. J. Extended Center for Vein Restoration study assessing comparative outcomes for the treatment of chronic venous insufficiency in Medicare- and non-Medicare-eligible patients / P. J. Pappas, S. Lakhanpal, K. Q. Nguyen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jvsv.2021.04.015. – PMID: 33965612 // J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord. – 2021 Nov. – № 6 (9). – P. 1426–1436.e2.

96. Шиманко, А. И. Современный подход к лечению венозных трофических язв у больных с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / А. И. Шиманко, М. Д. Дибиров, В. Ф. Зубрицкий [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2015. – № 4. – P. 10–14.

97. Круглова, Л. С. Трофические язвы венозного генеза / Л. С. Круглова, А. Н. Панина, Т. И. Стрелкович // Российский журнал кожных и венерических болезней – 2014. – № 1 (17). – P. 21–25.

98. Partsch, H. Compression therapy of venous ulcers / H. Partsch. – DOI 10.1159/000060638. – PMID: 10547737 // Curr. Probl. Dermatol. – 1999. – № 27. – P. 130–140.

99. Mosti, G. Compression and venous surgery for venous leg ulcers / G. Mosti. – DOI 10.1016/j.cps.2012.04.004. – PMID: 22732375 // Clin. Plast. Surg. – 2012 Jul. – № 3 (39). – P. 269–280.

100. Dolibog, P. A comparative clinical study on five types of compression therapy in patients with venous leg ulcers / P. Dolibog, A. Franek, J. Taradaj [et al.] // International Journal of Medical Sciences. – 2014 Dec. – № 1 (11). – P. 34–43.

101. Богданец, Л. И. Компрессионное лечение венозных трофических язв / Л. И. Богданец, В. Н. Лобанов, Е. С. Смирнова // Флебология. – 2013. – № 4 (7). – С. 44–51.

102. Богачев, В. Ю. Некоторые практические аспекты применения регулируемых нерастяжимых компрессионных бандажей (РНКБ) / В. Ю. Богачев, К. А. Капериз. – DOI 10.21518/1995-1477-2019-1-2-45-51 // Амбулаторная хирургия. – 2019. – № 1–2. – P. 45–51.

103. Galyaev, I. Y. Alternating pneumocompression – effective physiotherapeutic method for the prevention of venous thromboembolic complications in patients of medium and high risk in the acute period of the stroke / I. Y. Galyaev. – DOI

10.17116/kurort201895114-19. – PMID: 29652041 // Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. – 2018 Apr 9. – № 1 (95). – P. 14–19. [Russian]

104. Kakkos, S. K. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients / S. K. Kakkos, J. A. Caprini, G. Geroulakos [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD005258.pub2. – PMID: 18843686 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008 Oct 8. – № 4. – P. CD005258.

105. Maggioli, A. Chronic venous disorders: pharmacological and clinical aspects of micronized purified flavonoid fraction / A. Maggioli // Phlebology. – 2016. – № 2 (23). – P. 82–91.

106. Bevis, P. Venous ulcer review / P. Bevis, J. Earnshaw // Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. – 2011. – № 4. – P. 7–14.

107. Tilbrook, H. Aspirin for Venous Ulcers: Randomized Trial (AVURT): study protocol for a randomised controlled trial / H. Tilbrook, R. O. Forsythe, D. Rolfe [et al.] // Trials. – 2015 Nov. – № 16. – P. 513.

108. Mark, A. L. Venous responses to prostaglandin F₂ alpha / A. L. Mark, P. G. Schmid, J. W. Eckstein, M. G. Wendling. – DOI 10.1152/ajplegacy.1971.220.1.222. – PMID: 4992254. // Am. J. Physiol. – 1971 Jan. – № 1 (220). – P. 222–226.

109. Bonkemeyer Millan S., Gan R., Townsend P. E. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment / S. Bonkemeyer Millan, R. Gan, P. E Townsend // Am. Fam. Physician. – 2019 Sep 1. – № 5 (100). – P. 298–305. – PMID: 31478635.

110. Nelson, E. A. Venous leg ulcers / E. A. Nelson, U. Adderley. – PMID: 26771825. – PMCID: PMC4714578 // BMJ Clin. Evid. – 2016 Jan 15. – № 2016. – P. 1902.

111. Jull, A. B. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers / A. B. Jull, B. Arroll, V. Parag, J. Waters. – DOI 10.1002/14651858.CD001733.pub3. – PMID: 23235582. – PMCID: PMC7061323 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012 Dec 12. – № 12 (12). – P. CD001733.

112. Богданец, Л. И. Роль пентоксифиллина в коррекции нарушений микроциркуляции у пациентов с посттромбофлебитической болезнью нижних

конечностей, осложненной трофическими язвами / Л. И. Богданец // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2013. – № 21 (26). – P. 1286.

113. Jull, A. Wool-derived keratin dressings versus usual care dressings for treatment of slow-healing venous leg ulceration: study protocol for a randomised controlled trial (Keratin4VLU) / A. Jull, A. Wadham, C. Bullen [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2017-020319. – PMID: 29440219. – PMCID: PMC5829898 // BMJ Open. – 2018 Feb 13. – Vol. 2 (8). – P. e020319.

114. Kitchens, B. P. A Literature Review of Pharmacological Agents to Improve Venous Leg Ulcer Healing / B. P. Kitchens, R. J. Snyder, C. A. Cuffy. – PMID: 33166265 // Wounds. – 2020 Jul. – № 7 (32). – P. 195–207.

115. Шиманко, А. И. Комплексное лечение трофических язв венозной этиологии / А. И. Шиманко, М. Д. Дибиров, В. Ф. Зубрицкий [и др.] // Флебология. – 2017. – № 2 (11). – P. 91–95.

116. Hamnerius, N. Fast and standardized skin grafting of leg wounds with a new technique: report of 2 cases and review of previous methods / N. Hamnerius, E. Wallin, Å. Svensson [et al.] // Eplasty. – 2016. – № 16. – P. e14. – eCollection 2016.

117. Bowers, S. Chronic Wounds: Evaluation and Management / S. Bowers, E. Franco. – PMID: 32003952 // Am. Fam. Physician. – 2020 Feb 1. – Vol. 3 (101). – P. 159–166.

118. Kuyumcu, G. Minimally invasive treatments for perforator vein insufficiency / G. Kuyumcu, G. M. Salazar, A. M. Prabhakar, S. Ganguli // Cardiovascular Diagnosis and Therapy – 2016 Dec. – № 6. – P. 593–598.

119. Tan. M. K. H. Venous Leg Ulcer Clinical Practice Guidelines: What is AGREED? / M. K. H. Tan, R. Luo, S. Onida [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejvs.2018.08.043. – PMID: 30287207. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2019 Jan. – № 1 (57). – P. 121–129.

120. O'Donnell, T. F. Jr. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum / T. F. O'Donnell Jr., M. A. Passman, W. A. Marston [et al.] ; Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. – DOI 10.1016/j.jvs.2014.04.049. – PMID: 24974070 // J. Vasc. Surg. – 2014 Aug. – № 60 (2 Suppl). – P. 3S–59S.

121. Lam, Y. L. Expert review on the VenaSeal® system for endovenous cyanoacrylate adhesive ablation of incompetent saphenous trunks in patients with varicose veins / Y. L. Lam, M. De Maeseneer, J. Lawson [et al.]. – DOI 10.1080/17434440.2017.1378093. – PMID: 28892412 // Expert Rev. Med. Devices. – 2017 Oct. – № 14 (10). – P. 755–762.

122. Paravastu, S. C. Endovenous ablation therapy (laser or radiofrequency) or foam sclerotherapy versus conventional surgical repair for short saphenous varicose veins / S. C. Paravastu, M. Horne, P. D. Dodd. – DOI 10.1002/14651858.CD010878.pub2. – PMID: 27898181. – PMCID: PMC6464398 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016 Nov 29. – № 11 (11) – P. CD010878.

123. Tang, T. Y. Early results of an Asian prospective multicenter VenaSeal real-world postmarket evaluation to investigate the efficacy and safety of cyanoacrylate endovenous ablation for varicose veins / T. Y. Tang, C. J. Q. Yap, S. L. Chan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jvsv.2020.03.020. – PMID: 32387378 // J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord. – 2021 Mar. – № 2 (9). – P. 335–345.e2.

124. Kolluri, R. Network meta-analysis to compare VenaSeal with other superficial venous therapies for chronic venous insufficiency / R. Kolluri, J. Chung, S. Kim [et al.]. – DOI 10.1016/j.jvsv.2019.12.061. – PMID: 32063522 // J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord. – 2020 May. – № 3 (8). – P. 472–481.e3.

125. Poder, T. G. Is radiofrequency ablation of varicose veins a valuable option? A systematic review of the literature with a cost analysis / T. G. Poder, J. F. Fisette, S. K. Bédard, M. A. Despatis. – DOI 10.1503/cjs.010114. – PMID: 29582749. – PMCID: PMC5866149 // Can. J. Surg. – 2018 Apr. – № 2 (61). – P. 128–138.

126. Наумов, Е. К. Применение эндовазальной лазерной облитерации в комплексном лечении трофических язв венозной этиологии / Е. К. Наумов, Т. И. Шалаева, Д. В. Гасилов, Е. Е. Наумова // Хирург. – 2016. – № 8. – P. 47–51.

127. Родоман, Г. В. Эндоваскулярная лазерная облитерация в лечении больных варикозной болезнью с трофическими расстройствами / Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева, Е. К. Наумов, Е. Е. Наумова // Ангиология и сосудистая хирургия – 2015. – № 1 (21). – P. 107–113.

128. Poblete, H. Venous ulcers: new options in treatment: minimally invasive vein surgery / H. Poblete, S. Elias // The Journal of the American College of Certified Wound Specialists – 2009 Jan. – № 1 (1). – P. 12–19.

129. Recek, C. Assessment of the CHIVA and the ASVAL Method / C. Recek. – DOI 10.1055/s-0041-1741469. – PMID: 35833177. – PMCID: PMC9272252 // Int. J. Angiol. – 2022 Feb 12. – № 2 (31). – P. 83–87.

130. Chernookov, A. Long-term results of treatment of patients with varicose disease after using asval technique / A. Chernookov, V. Ramishvili, S. Kandyba [et al.]. – PMID: 34897037 // Georgian Med News. – 2021 Nov. – № 320. – P. 13–17. [Russian]

131. Bellmunt-Montoya, S. CHIVA method for the treatment of chronic venous insufficiency / S. Bellmunt-Montoya, J. M. Escribano, P. E. Pantoja Bustillos [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD009648.pub4. – PMID: 34590305. – PMCID: PMC8481765. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2021 Sep 30. – № 9 (9). – P. CD009648.

132. Faccini, F. P. CHIVA to treat saphenous vein insufficiency in chronic venous disease: characteristics and results / F. P. Faccini, S. Ermini, C. Franceschi. – DOI 10.1590/1677-5449.009918. – PMID: 31191629. – PMCID: PMC6542318 // J. Vasc. Bras. – 2019 Jan 30. – № 18. – P. e20180099.

133. Сафонов, В. А. Рецидив варикозной болезни. Причины возникновения, методы диагностики и лечения / В. А. Сафонов, Д. Ф. Громацкий, С. В. Ненарочнов (2013) // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – № 3 (33). – С. 46–51.

134. Carradice, D. Superficial venous insufficiency from the infernal to the endothermal / D. Carradice. – DOI 10.1308/003588414X13824511650498 // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2014. – № 1 (96). – P. 5–10.

135. Chwała, M. Varicose veins of lower extremities, hemodynamics and treatment methods / M. Chwała, W. Szczeklik, M. Szczeklik [et al.]. – DOI 10.17219/acem/31880. – PMID: 25923081 // Adv. Clin. Exp. Med. – 2015 Jan–Feb. – № 1 (24). – P. 5–14.

136. Mir, M. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review / M. Mir, M. N. Ali, A. Barakullah [et al.] // Progress in Biomaterials – 2018 Feb. – № 7. – P. 1–21.

137. Салахиддинов, К. З. Роль биосинтетических покрытий в лечении поверхностных ожогов II–IIIА степени / К. З. Салахиддинов, А. А. Алексеев // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 4 (94). – Р. 487–491.

138. Rosenbaum, A. J. Advances in Wound Management / A. J. Rosenbaum, S. Banerjee, K. M. Rezak, R. L. Uhl. – DOI 10.5435/JAAOS-D-17-00024. – PMID: 30180089 // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2018 Dec 1. – № 23 (26). – Р. 833–843.

139. Моторина, И. Г. Современные представления о физиотерапевтических способах лечения хронических ран / И. Г. Моторина, Л. К. Куликов, Т. И. Мелешко // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2012. – № 7. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-predstavleniya-o-fizioterapevticheskikh-sposobah-lecheniya-hronicheskikh-ran>.

140. Junka, A. F. Application of rotating magnetic fields increase the activity of antimicrobials against wound biofilm pathogens / A. F. Junka, R. Rakoczy, P. Szymczyk [et al.]. // Scientific Reports. – 2018 Jan. – № 1 (8). – P. 167.

141. Sagai, M. Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress? / M. Sagai, V. Bocci // Medical. Gas. Research – 2011 Dec. – № 1. – P. 29.

142. Улащик, В. С. Электрофорез лекарственных веществ / В. С. Улащик. – Минск : Белорус навука, 2010. – 393 с.

143. Насыров, М. В. Фотодинамическая терапия в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии / М. В. Насыров // Инновационная наука. – 2016. – № 2–5 (14). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fotodinamicheskaya-terapiya-v-lechenii-troficheskikh-yazv-nizhnikh-konechnostey-venoznoy-etologii>.

144. Szeimies, R. M. Photodynamictherapy trends and new developments / R. M. Szeimies, S. Karrer. – DOI 10.1007/s00105-020-04737-6. // Hautarzt. – 2021. – № 1 (72). – P. 27–33. [German]

145. Yang, T. Effects of ALA-PDT on the Healing of Mouse Skin Wounds Infected With *Pseudomonas aeruginosa* and Its Related Mechanisms / T. Yang, Y. Tan, W. Zhang [et al.]. – DOI 10.3389/fcell.2020.585132. – PMID: 33344449. – PMCID: PMC7746815 // Front Cell Dev. Biol. – 2020 Dec 4. – Vol. 8. – P. 585132

146. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeur experimentales examinee a la lumiere de woods / A. Policard // CR Soc. Biol. – 1924. – № 91. – P. 1423–1428.

147. Figge, F. H. J. Cancer detection and therapy: affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins / F. H. J. Figge, G. S. Weiland, L. O. J. Manganiello // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1948. – № 68. – P. 181–188.

148. Kerr, J. F. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J. F. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie // Brit. J. Cancer. – 1972. – № 26. – P. 239–257.

149. Lipson, R. L. Hematoporphyrin derivative: a new aid of endoscopic detection of malignant disease / R. L. Lipson, E. J. Baldes, A. M. Olsen // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1961. – № 42. – P. 623–629.

150. Dougherty, T. J. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors / T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb [et al.] // Cancer Res. – 1978. – № 38. – P. 2628–2635.

151. Dougherty, T. J. Photoradiation therapy of malignant tumors; role of the laser. / T. J. Dougherty, R. E., Thoma D. G. Boyle [et al.] // Pratesi, R. Lasers in photomedicine and photobiology / R. Pratesi, C. A. Sacchi ed. – New York : Springer-Verlag, 1980. – P. 67–75.

152. McCaughan, Jr. J. S. Hematoporphyrin derivative and photoradiation therapy of malignant tumors / J. S. McCaughan Jr., J. T. Guy, P. Hawley [et al.] // Lasers Surg. Med. – 1983. – № 3 (3). – P. 199–209.

153. Broszczak, D. A. Molecular Aspects of Wound Healing and the Rise of Venous Leg Ulceration: Omics Approaches to Enhance Knowledge and Aid Diagnostic Discovery / D. A. Broszczak, E. R. Sydes, D. Wallace, T. J. Parker // Clin. Biochem. Rev. – 2017 Feb. – № 1 (38). – P. 35–55.

154. Лапин, А. Ю. Лечение трофических язв венозного генеза с применением возможностей клеточной терапии. Стационарозамещающие технологии / А. Ю. Лапин, О. Н. Скрыбин, М. А. Рубцов // Амбулаторная хирургия. – 2014. – № 1–2. – С. 5–11.

155. Nikfarjam, B. A. Treatment with Rutin-A Therapeutic Strategy for Neutrophil-Mediated Inflammatory and Autoimmune Diseases-Anti-inflammatory Effects of Rutin on Neutrophils / B. A. Nikfarjam, M. Adineh, F. Hajiali, M. Nassiri-Asl. – DOI 10.3831/KPI.2017.20.003 // J. Pharmacopunct. – 2017. – № 20. – С. 52–56.

157. Гуменюк, С. Е. Моделирование раневого процесса в экспериментальной хирургии / С. Е. Гуменюк, Т. В. Гайворонская, А. С. Гуменюк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – № 2.

158. Довнар, Р. И. Моделирование кожных ран в эксперименте / Р. И. Довнар // Новости хирургии. – 2021. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-kozhnyh-ran-v-eksperimente>.

159. Патент № SU1390634A1 Союз Советских Социалистических Республик, МПК G09B23/38. Способ моделирования трофической язвы конечности: заявл. 08.04.1986 : опубл. 23.04.1988 / Шепотиновский В. И., Киракосьян С. З., Чернов В. Н.

160. Патент № RU 2 510 083 C1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования трофической раны в эксперименте: № 2013102627/14 : заявл. 21.01.2013 : опубл. 20.03.2014 / Зинатуллин Р. М., Гизатуллин Т. Р., Павлов В. Н. [и др.] ; патентообладатели: Зинатуллин Р. М., Гизатуллин Т. Р..

161. Lipatovaa, A. A. Lukyanets. Supramolecular complexation of the cationic derivative of Zn (II) phthalocyanine and sodium alginate in mixed aqueous solutions / A. A. Lipatovaa E. A. Yusova // Photochem Photobiol Sci. – 2018. – № 364. – P. 588–594. – URL: www.elsevier.com/locate/jphotochem.

162. LesionMeter [Медицинское приложение, которое измеряет площадь кожных очагов, новообразований или язв любой формы без дополнительных инструментов]. – URL: <http://lesion.phlebounion.ru>.

163. Попова, Л. Н. Как изменяются границы образующегося эпидермиса при заживлении ран : дис. ... канд. мед. наук / Л. Н. Попова. – Воронеж, 2006.

164. Муромцева, Е. В. Лечение ран в зависимости от фазы раневого процесса / Е. В. Муромцева, К. И. Сергацкий, В. И. Никольский [и др.] // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2022. – № 3 (63). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-ran-v-zavisimosti-ot-fazy-ranevogo-protssessa>.

165. Сергеев, Н. А. Комплексное лечение венозных трофических язв нижних конечностей : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Сергеев Николай Александрович. – Москва, 2007. – 211 с.

166. Kurz, X. Do varicose veins affect quality of life? Results of an international population-based study / X. Kurz [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2001. – Vol. 34, № 4. – P. 641–648.

167. Богачев, В. Ю. Венозные трофические язвы / В. Ю. Богачев, Л. И. Богданец // 50 лекций по хирургии / под ред. В. С. Савельева. – Media Medika, 2003. – 407 с. – С. 122–130.

168. Каторкин, С. Е. Хирургическая коррекция рефрактерных венозных трофических язв / С. Е. Каторкин, М. Ю. Кушнарчук, М. А. Мельников [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – № 1 (49). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskaya-korreksiya-refrakternyh-venoznyh-troficheskikh-yazv>.

169. Тиганова, И. Г. Фотодинамическая инактивация патогенных бактерий в биопленках с использованием новых синтетических производных бактериохлорина / И. Г. Тиганова, Е. А. Макарова, Г. А. Меерович [и др.] – DOI 10.24931/2413-9432-2017-6-4-27-36 // Biomedical Photonics. – 2017. – № 4 (6). – P. 27–36.

170. Ильина, Т. С. Бактериальные биопленки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними / Т. С. Ильина, Ю. М. Романова // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2021. – Т. 39, № 2. – С. 14–24.

171. Ищук, А. В. Использование фотодинамической терапии лазерным аппаратом «Родник-1» с фотосенсибилизатором «Хлорофиллипт» в лечении гнойных ран и трофических язв нижних конечностей / А. В. Ищук, С. И. Леонович // Новости хирургии. – 2008.

172. Lei, X. A clinical study of photodynamic therapy for chronic skin ulcers in lower limbs infected with *Pseudomonas aeruginosa* / X. Lei, B. Liu, Z. Huang, J. Wu // Arch. Dermatol. Res. – 2015.

173. Grandi, V. Photodynamic therapy with topical photosensitizers in mucosal and semimucosal areas: Review from a dermatologic perspective / V. Grandi, M. Sessa, L. Pisano [et al.] – DOI 10.1016/j.pdpdt.2018.04.005 // Photodiagnosis. Photodyn. Ther. – 2018 Sep. – № 23. – P. 119–131.

174. Мусаев, М. М. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении больных с венозными трофическими язвами в амбулаторных условиях : дис. канд. ... мед. наук : 14.00.27 / Мусаев Мирзабала Мустафа оглы. – Москва, 2008. – 152 с.

175. Богданец, Л. И. Стратегия и тактика лечения трофических язв венозного генеза : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Богданец Людмила Ивановна. – Москва, 2009. – 249 с.

Приложение А (справочное).
SF-36. Анкета оценки качества жизни

ИНСТРУКЦИИ

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее сего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

Отличное.....1

Очень хорошее.....2

Хорошее.....3

Посредственное.....4

Плохое.....5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?
 (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад.....1

Несколько лучше, чем год назад.....2

Примерно так же, как год назад.....3

Несколько хуже, чем год назад.....4

Гораздо хуже, чем год назад.....5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешало.....1
- Немного.....2
- Умеренно.....3
- Сильно.....4
- Очень сильно.....5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а).....1
- Очень слабую.....2
- Слабую.....3
- Умеренную.....4
- Сильную.....5
- Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешала.....1
- Немного.....2
- Умеренно.....3
- Сильно.....4
- Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

- Все время.....1
 Большую часть времени.....2
 Иногда.....3
 Редко.....4
 Ни разу.....5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение Б (справочное).

Оценка качества жизни пациента с хронической венозной недостаточностью (CIVIQ – Chronic Venous Insufficiency Questionnaire)

Много людей жалуется на боли в ногах. Мы хотели бы узнать, как часто беспокоят и насколько сильно влияют данные проблемы на повседневную жизнь. Ниже приведен перечень симптомов, ощущений, которые Вы можете испытывать и которые могут так или иначе сделать повседневную жизнь более трудной.

По каждому симптому, ощущению или дискомфорту, ответьте пожалуйста следующим образом: Пожалуйста, укажите, испытываете ли Вы тот или иной симптом/ощущение, и, если ответ «да», насколько он/она выражены. Из пяти возможных вариантов ответа выберите наиболее подходящий.

Обведите цифру 1 если Вы чувствуете, что симптомы, ощущения к Вам не относятся
Обведите цифру 2, 3, 4 или 5 если Вы ощущали симптомы, описанный дискомфорт в той или иной степени

Качество жизни с хронической венозной недостаточностью

1. В течение последних 4 недель Вы испытывали **боль** в области **лодыжек и голеней**, если да, то какой интенсивности? *Обведите соответствующую цифру.*

Нет боли	Легкая боль	Умеренная боль	Сильная боль	Очень сильная боль
1	2	3	4	5

2. Насколько Ваши проблемы с **ногами** беспокоили Вас **на работе** или **повседневной жизни** в течение последних 4 недель? *Обведите соответствующую цифру.*

Не беспокоили	Слегка беспокоили	Умеренно беспокоили	Сильно беспокоили	Очень сильно беспокоили
1	2	3	4	5

3. В течение последних 4 недель **Вы спали плохо из-за** проблем с ногами и как часто? *Обведите соответствующую цифру.*

Никогда	Редко	Довольно часто	Очень часто	Каждую ночь
1	2	3	4	5

В течение последних 4 недель в какой степени **проблемы с ногами** беспокоили Вас **при выполнении действий**, перечисленных ниже? *Для каждого определения в списке ниже укажите степень выраженности, отметив выбранное число*

	Не беспокоили	Слегка беспокоили	Умеренно беспокоили	Сильно беспокоили	Было невозможно выполнить
4) Долго стоять	1	2	3	4	5
5) Подниматься на несколько лестничных пролетов	1	2	3	4	5
6) Низко нагибаться, становиться на колени	1	2	3	4	5
7) Быстро идти	1	2	3	4	5
8) Ехать в транспорте, автомобиле, летать на самолетах	1	2	3	4	5

9) Выполнять работу по дому (заниматься делами на кухне, держать ребенка на руках, гладить, мыть пол и т. п.)	1	2	3	4	5
10) Ходить на прогулки, свадьбы, вечеринки, фуршеты	1	2	3	4	5
11) Заниматься спортом, делать физические упражнения	1	2	3	4	5

Проблемы с ногами могут также влиять на Ваше настроение. В какой степени приведенные ниже фразы соответствуют тому, как Вы себя чувствовали в течение **последних 4 недель**? Для каждого определения в списке ниже укажите степень соответствия, отметив выбранное число.

	Никогда	Очень редко	Иногда	Очень часто	Всегда
12) Я был (была) взвинчен (а)	1	2	3	4	5
13) Я быстро уставал (а)	1	2	3	4	5
14) Я чувствовал (а), что обременяю других	1	2	3	4	5
15) Я всегда должен был (должна была) предпринимать меры предосторожности	1	2	3	4	5
16) Я стеснялся (лась) показывать свои ноги	1	2	3	4	5
17) Я легко раздражался (лась)	1	2	3	4	5
18) Я чувствовал (а) себя нетрудоспособным (ой)	1	2	3	4	5
19) Мне было трудно начинать двигаться по утрам	1	2	3	4	5
20) У меня не было желания выходить на улицу	1	2	3	4	5

Приложение В (справочное).
VCSS – шкала оценки тяжести ХЗВ

Таблица А.1 – VCSS – шкала оценки тяжести ХЗВ (ревизия от 2010 года, Revised Venous Clinical, Severity Score, RVCSS)

<i>Признак</i>	<i>0 баллов</i>	<i>1 балл</i>	<i>2 балла</i>	<i>3 балла</i>
Боль	Отсутствие	Редкая боль или другой дискомфорт, не ограничивающая повседневную активность	Ежедневная боль или другой дискомфорт, влияющая, но значительно не ограничивающая повседневную активность	Ежедневная боль или другой дискомфорт, значительно ограничивающий активность
Варикозные вены (диаметром > 3 мм в вертикальном положении тела)	Отсутствие	Единичные разбросанные (изолированные варикозные притоки) и/или флебэкстатическая корона	Варикозные вены на бедре или голени	Варикозные вены на бедре или голени
Отек	Отсутствие	Ограничен стопой и голеностопным суставом	Распространяется выше голеностопного сустава, но ниже колена	Распространяется выше голеностопного сустава,
Пигментация (без учета локальной пигментации над варикозными венами и другой этиологии)	Отсутствие или точечная, низкоинтенсивная (светло-коричневая, цвет загара)	Локальная, ограниченная областью вокруг лодыжки	Диффузная, ограниченная нижней третью голени	Диффузная, выход за пределы нижней трети голени
Воспаление (эритема, экзема, дерматит, целлюлит)	Отсутствие	Локальное, ограниченное областью вокруг лодыжки	Диффузное, ограниченное нижней третью голени	Диффузное, выход за пределы нижней трети голени
Индурация (индуративный отек, гиподермит) в т.ч. белая атрофия и липодерматосклероз	Отсутствие	Локальная, ограниченная областью вокруг лодыжки	Диффузная, ограниченная нижней третью голени	Диффузная, выход за пределы нижней трети голени
Активная язва (количество)	0	1	2	≥ 3
Максимальное время существования открытой язвы	нет	Менее 3 мес.	3 мес. – 1 год	1 год
Максимальный размер язвы	нет	Менее 2 см ²	2–6 см ²	Более 2–6 см ²
Использование компрессионной терапии	Не используется	Периодическая	Большая часть дня	Целый день