

Современные подходы к лечению трофических язв венозной этиологии: фотодинамическая терапия

А.Г. Хитарьян^{1,2}, А.А. Леденев¹, ledenev-anton@mail.ru, А.А. Орехов^{1,2}, К.С. Велиев¹, В.А. Ляпина², В.В. Кузнецова², Бондаренко В.Н.²

¹ Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону; 344011, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а

² Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

Хроническая венозная недостаточность, являясь исходом и осложнением большинства заболеваний вен нижних конечностей, представляет собой основополагающую причину формирования трофических язв. В течение последнего десятилетия в решении проблемы лечения венозных трофических язв достигнуты определенные успехи как в теоретическом, так и в практическом плане. Современная концепция курации пациентов с трофическими язвами венозного происхождения предполагает разумное сочетание следующих методов лечения: местного, в т. ч. компрессионного, а также медикаментозного, хирургического, малоинвазивного и дополнительных методов (физиотерапевтических, фотодинамических и др.). Главной целью проводимого лечения является ликвидация язвенного дефекта, после чего предпринимаются меры, направленные на коррекцию первопричины (хроническая венозная недостаточность) и профилактики рецидива. Однако тактика наиболее успешного лечения пациентов с трофическими язвами венозной этиологии все еще не определена и требует дальнейшего совершенствования. В частности, изучения и расширения перспектив для клинического применения также заслуживает метод фотодинамической терапии с применением особых лекарственных средств – фотосенсибилизаторов. Механизм фотодинамического воздействия основан на способности фотосенсибилизаторов накапливаться в микробных и патологических клетках. При местном световом воздействии фотосенсибилизатор переходит в возбужденное состояние и заряжает кислород, находящийся в связи с гемоглобином эритроцитов. Таким образом, в клетках, находящихся под воздействием, запускается фотохимическая реакция, которая обеспечивает образование синглетного кислорода и его свободных радикалов. Активные формы кислорода, в свою очередь, оказывают повреждающий эффект на патогенную флору и некротизированные ткани. Основными преимуществами метода являются относительная простота, отсутствие риска развития антибиотикорезистентности, ускорение репаративно-регенераторных процессов, предупреждение вторичного инфицирования. Таким образом, фотодинамическая терапия позволяет неинвазивно, безопасно и эффективно оптимизировать местное лечение и предоперационную подготовку пациентов с венозными трофическими язвами.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, трофическая язва, лечение, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор

Для цитирования: Хитарьян А.Г., Леденев А.А., Орехов А.А., Велиев К.С., Ляпина В.А., Кузнецова В.В., Бондаренко В.Н. Современные подходы к лечению трофических язв венозной этиологии: фотодинамическая терапия. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(1):116–125. <https://doi.org/10.21518/akh2023-005>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the treatment of trophic ulcers of venous etiology: photodynamic therapy

Alexander G. Khitryan^{1,2}, Anton A. Ledenev¹, ledenev-anton@mail.ru, Alexey A. Orekhov^{1,2}, Kamil S. Veliev¹, Vera A. Lyapina², Vera V. Kuznetsova², Victoria N. Bondarenko²

¹ Railway Clinical Hospital at the Rostov-Glavnyy Station; 92a, Varfolomeev St., Rostov-on-Don, 344011, Russia

² Rostov State Medical University; 29, Nakhchivan St, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

Chronic venous insufficiency, being the outcome and complication of most diseases of the veins of the lower extremities, is the fundamental cause of the formation of trophic ulcers. Over the past decade, in solving the problem of treating venous trophic ulcers, certain successes have been achieved, both in theoretical and practical terms. The modern concept of curation of patients with trophic ulcers of venous origin involves a reasonable combination of the following methods of treatment: local, including compression, as well as medical, surgical, minimally invasive and additional methods (physiotherapy, photodynamic therapy, etc.). The main goal of the treatment is to eliminate the ulcer, after which measures are taken to correct the underlying cause (chronic venous insufficiency) and prevent relapse. However, the tactics of the most successful treatment of patients with trophic ulcers of venous etiology is still not defined and requires further improvement. In particular, the method of photodynamic therapy, which includes the usage of special drugs - photosensitizers, also deserves to be studied and expanded for clinical use. The mechanism of photodynamic action is based on the ability of photosensitizers to accumulate in microbial and pathological cells. Under local light exposure, the photosensitizer enters an excited state and charges oxygen, which is associated with erythrocyte hemoglobin. Thus, in cells under the influence, a photochemical reaction is triggered, which

ensures the formation of singlet oxygen and its free radicals. Reactive oxygen species, in turn, have a damaging effect on pathogenic flora and necrotic tissues. The main advantages of the method are relative simplicity, no risk of developing antibiotic resistance, acceleration of reparative and regenerative processes, and prevention of secondary infection. Thus, photodynamic therapy allows non-invasive, safe and effective optimization of local treatment and preoperative preparation of patients with venous trophic ulcers.

Keywords: chronic venous insufficiency, trophic ulcer, treatment, photodynamic therapy, photosensitizer

For citation: Khitryan A.G., Ledenev A.A., Orekhov A.A., Veliev K.S., Lyapina V.A., Kuznetsova V.V., Bondarenko V.N. Modern approaches to the treatment of trophic ulcers of venous etiology: photodynamic therapy. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(1):116–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2023-005>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) является одной из ключевых причин формирования и прогрессирования трофических язв. При этом до 70% трофических язв имеют венозную этиологию, а частота их встречаемости у пациентов с ХВН составляет около 15–20%. Такие язвы сопровождаются болевым синдромом от «умеренного» до «сильного», сохраняющимся до 3 мес. после закрытия раны, что в сочетании с частыми рецидивами язвы может значительно уменьшить связанное со здоровьем качество жизни пациентов. Трофические язвы, возникающие на фоне декомпенсации ХВН, зачастую приводят к утрате трудоспособности и инвалидизации пациентов [1, 2].

ПАТОГЕНЕЗ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В основе развития трофических изменений при ХВН лежит флебогипертензия, и непосредственной причиной формирования язвенных дефектов являются глубокие микроциркуляторные нарушения, степень которых прямо зависит от тяжести течения ХВН. Гипертензия в магистральных поверхностных и глубоких венах у больных с венозными трофическими язвами развивается ввиду ретроградного кровотока при наличии относительной или абсолютной недостаточности клапанов подкожных, глубоких и перфорантных вен (ПВ) нижних конечностей. Расширение вен на фоне флебогипертензии приводит к усугублению клапанной дисфункции и обуславливает формирование «порочного круга» макроциркуляторных нарушений. Выделяют трансмукулярные и экстрамукулярные ПВ, при этом последние, локализующиеся в области ахиллова клетчаточного окна, наиболее уязвимы с точки зрения развития в них клапанной недостаточности, которая и обуславливает развитие трофических расстройств мягких тканей именно в этой «классической» зоне [3].

Реализация гемодинамических расстройств, в частности флебогипертензия, осуществляется на уровне

микроциркуляторного русла, т. е. макроциркуляторные нарушения переходят в микроциркуляторные [4]. В результате образуются микротромбы, развивается локальная гипоксия, а затем очаг некроза [5]. Активированные эндотеолиоциты активируют образование медиаторов воспаления и цитокинов, поддерживают выделение эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и других компонентов, индуцирующих гипертрофию стенки вен. Наиболее распространенной теорией формирования венозных трофических язв является концепция «лейкоцитарной ловушки», согласно которой повреждение кожи обусловлено экстравазацией клеточных элементов крови в интерстиций кожи. Итогом воспалительного ответа становится развитие проявлений со стороны кожи: гиперпигментация, экзематозный дерматит, липодерматосклероз, изъязвление [6].

Флебогипертензия и окклюзия венозного русла приводят к включению в систему циркуляции крови артериоло-веноулярных шунтов: артериальная кровь, обогащенная кислородом и энергетическим субстратом, направляется в обход микроциркуляторного русла, сбрасываясь сразу в систему венул. Открытие прекапиллярных шунтов сопровождается гипотензией в артериальной и гипертензией в венозной частях капилляра, резко нарушая транспорт кислорода и питательных веществ, и провоцирует некроз [7].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Современная концепция ведения пациентов с трофическими язвами венозной этиологии предполагает целесообразный подбор и разумное сочетание следующих методов лечения [8]:

- местного, в т. ч. компрессионного,
- медикаментозного,
- хирургического,
- малоинвазивного,
- дополнительных (физиотерапевтических, фотодинамических и др.).

Местная и компрессионная терапия является фундаментальным методом лечения венозных язв голени и включает в себя очищение язвенной поверхности с последующим наложением раневого покрытия и компрессионного биндажа. Компрессионная терапия создает дополнительный «каркас» для вен, препятствуя их растяжению, уменьшает патологическую венозную емкость, улучшает работу венозных клапанов, повышает резорбцию жидкости из тканей, оптимизирует лимфатический дренаж, уменьшая отек тканей, ускоряет ток венозной крови по глубоким венам, предохраняя их от тромбозов [9]. Она может быть единственным и достаточным средством, применяемым для заживления трофической язвы, поэтому ее рекомендовано назначать всем пациентам на всех этапах терапии [10]. Обзор Cochrane 2012 г. подтвердил, что компрессия увеличивает скорость заживления, при этом многокомпонентные системы биндажей более эффективны, чем однокомпонентные или однослойные. При этом в отношении профилактики рецидива трофических язв эффективность использования компрессионного трикотажа имеет недостаточно доказательств [11].

Медикаментозная терапия включает использование лекарственных средств (ЛС) различного спектра фармакологического действия. Средствами первой линии являются флеботоники и флебопротекторы (Детралекс®, Венарус®, Флебодиа®), содержащие биофлавоноиды диосмин и гесперидин. Несколькими крупными рандомизированными исследованиями была доказана их эффективность при лечении первичных венозных язв как дополнение к компрессионной и местной терапии [12, 13], что нашло отражение и в международных клинических рекомендациях с уровнем доказательности 1В. ЛС могут быть использованы в лечении трофических язв, воздействуя на патогенетические механизмы, или в качестве симптоматического лечения, но стандартом лечения они не являются [14].

Хирургическое лечение. К настоящему времени разработано значительное число методик хирургического лечения, например: эпифасциальная перевязка ПВ по типу мини-флебэктомии [15] или по Коккету, эндоскопическая диссекция перфорантов (Subfascial endoscopic perforator surgery, SEPS) [16].

Малоинвазивное лечение. В современной флебологии, наряду с традиционными хирургическими операциями, также используют эндовасальные методы облитерации вен, к которым относятся различные варианты склерозирования (в частности, пенная склеротерапия [17]), радиочастотная коагуляция, эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО). Преимущества данных методик – малая травматичность, возможность выполнения

в амбулаторных условиях, эффективность и благоприятный эстетический результат. ЭВЛО стволов подкожных и ПВ в сочетании с микропенной склеротерапией подкожных притоков представляет собой малотравматичное вмешательство, позволяющее устранить патологический рефлюкс без послеоперационных осложнений. Однако пока отсутствуют рандомизированные исследования с оценкой эффективности стандартного лечения и ЭВЛО у пациентов с венозными язвами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Электростимуляция уже доказала свою эффективность в качестве метода, повышающего линейную и объемную скорость венозного кровотока, уменьшающего веноспецифическую симптоматику и хронический венозный отек, а также предупреждающего развитие флелотромбоза и посттромботической болезни [18]. В качестве одного из методов лечения ХВН С3 по СЕАР она включена в европейские и международные рекомендации.

Магнитотерапия. Применение магнитотерапии позволяет добиться очищения язвенной поверхности, значительно снизить выраженные микроциркуляторные нарушения (наблюдается уменьшение микротромбов, сладжа эритроцитов, агрегации тромбоцитов, васкулита). Отмечается повышение фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов к бактериям, снижение воспалительной реакции тканей. Особое значение имеет способность магнитотерапии уменьшать отеки при ХВН [19].

Вакуум-терапия. Исследования показывают, что применение вакуум-терапии при лечении пациентов с трофическими язвами ускоряет процессы раневого очищения, стимулирует формирование и созревание грануляционной ткани, снижает частоту возникновения послеоперационных осложнений [20]. При этом обзор Cochrane 2015 г. сообщает, что на данный момент отсутствует достаточное количество рандомизированных контролируемых испытаний вакуум-терапии при лечении трофических язв нижних конечностей [21].

Гипербарическая оксигенация (ГБО). Есть предположение, что ГБО улучшает снабжение ран кислородом и, следовательно, улучшает их заживление [22, 23]. Однако обзор Cochrane 2015 г. сообщает, что ГБО значительно улучшила заживление язв лишь в краткосрочной перспективе, а существующие исследования ее эффективности имели ряд методических недостатков, что позволяет сомневаться в достоверности их результатов [24].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – относительно новый, но перспективный метод лечения ХВН. Данный

метод основан на применении особых ЛС – фотосенсибилизаторов (ФС), которые характеризуются специфической чувствительностью к свету, в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны, соответствующей поглощающей способности ФС. Механизм эффекта фотодинамического воздействия основан на способности ФС накапливаться в микробных и патологических клетках. При местном световом воздействии ФС переходит в возбужденное состояние и заряжает кислород, находящийся в связи с гемоглобином эритроцитов. Таким образом, в клетках, находящихся под воздействием, запускается фотохимическая реакция, которая обеспечивает образование синглетного кислорода и его свободных радикалов. Активные формы кислорода (АФК), в свою очередь, оказывают повреждающий эффект на патогенную флору и некротизированные ткани [25].

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ВЕНОЗНЫХ ЯЗВ

Изначально метод ФДТ использовался в онкологии ввиду того, что кроме непосредственного фототоксического воздействия на микроорганизмы и ткани ФДТ также оказывает стимулирующее влияние на продукцию фактора некроза опухоли, увеличивает активность лейкоцитов и лимфоцитов [26]. Это обстоятельство послужило основанием для разработки метода ФДТ неопухолевых заболеваний, в частности в целях антибактериального эффекта для лечения гнойных, длительно не заживающих ран и трофических язв.

Чрезмерное использование местных и системных антибиотиков в настоящее время способствует высокой распространенности микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью у больных с трофическими язвами. В отличие от антибиотиков противомикробное действие ФДТ со временем не исчезает, т. к. у патогенных микроорганизмов не развивается резистентность к ФДТ [27].

Фотодинамическая инактивация включает в себя три независимо нетоксичных элемента: ФС, свет соответствующей длины волны и молекулярный кислород, которые приводят к генерации АФК, ответственных за инактивацию микроорганизмов, в т. ч. присутствующих в виде биопленки в хронических ранах [28].

Среди нескольких молекул, используемых в качестве ФС, порфириноиды проявляют подходящие особенности для эффективного достижения этих целей. Способность этих макроциклов генерировать АФК вносит значительный вклад в регенеративный процесс. АФК отвечают за предотвращение развития инфекций путем инактивации микроорганизмов, таких как бактерии,

а также за стимулирование пролиферации клеток путем активации стволовых клеток, которые регулируют воспалительные факторы и ремоделирование коллагена. ФС могут действовать самостоятельно или в сочетании с несколькими материалами, такими как полимеры, гидрогели, нанотрубки или металлоорганические каркасы, сохраняя эффективность как микробной фотоинактивации, так и процессов регенерации [29].

Бактерицидный эффект метода ФДТ лимитируется зоной лазерного облучения сенсibilизированных тканей, что позволяет избежать при местной ФДТ системных нежелательных реакций, характерных для применения антибактериальных и антисептических лекарственных средств. Кроме того, ограниченное проникновение антибактериальных ЛС в инфицированные участки, которое усугубляется ишемией, снижает эффективность традиционных методов лечения [30].

При ХВН с образованием трофических язв в совокупности с противопоказаниями к оперативному лечению ФДТ следует применять, используя возможности различных методик подведения лазерного воздействия к пораженным тканям: поверхностное, внутритканевое, внутрисосудистое, эндолимфатическое и смешанное [31].

Использование ФДТ в последнее время представляет значительный интерес и перспективы в лечении гнойных ран и трофических язв. В этом контексте ФДТ может быть полезным «инструментом», имея следующие преимущества [32–35]:

- быстрое и эффективное воздействие;
- широкий спектр антимикробного действия, в том числе, и штаммы с множественной лекарственной устойчивостью;
- отсутствие развития резистентности;
- отсутствие влияния на нормальные ткани или бактериальную флору вне очага поражения;
- отсутствие системной абсорбции ФС.

Ранозаживляющий процесс требует высвобождения определенных цитокинов, особенно IL-10, который стимулирует рассасывание тканевого воспаления, а также факторов роста (VEGF, FGF, PDGF и TGF- β), которые способствуют пролиферации клеток и синтезу внеклеточного матрикса для восстановления поврежденной ткани.

В современной медицинской литературе есть сведения о положительном влиянии лазерной биостимуляции на заживление ран в культурах клеток, на животных моделях и в клинических условиях. Эти эффекты включают усиление местного кровообращения, стимуляцию пролиферации клеток, усиление клеточных и субклеточных процессов, необходимые для образования коллагена I и III типа, и повышенный

синтез АТФ [36]. ФДТ показала отличные результаты заживления ран, ускоряя восстановление тканей за счет уничтожения бактериальных клеток, в т. ч., образующих биопленку, и одновременно стимулируя пролиферацию фибробластов [37], что можно наблюдать в основе более быстрых реэпителизации и ремоделирования [38]. Также для действия ФДТ характерно восстановление матриксных металлопротеиназ [37].

Одно из таких исследований представляет данные об успехе антимикробной ФДТ с 5-аминолевулиновой кислотой (5-aminolevulinic acid photodynamic therapy, ALA-PDT) у пациентов с трофическими язвами, резистентными к другой терапии. Заживление наступило после 1–3 сеансов, а рецидива не было более 29 мес. После проведенной ALA-PDT посева раневого отделяемого на микрофлору стали отрицательными. *In vitro* ALA-PDT также инактивировал все бактерии, выделенные у пациентов. Результаты показывают, что в дополнение к бактерицидным эффектам ALA-PDT также изменяет микроокружение раны [39]. Схожие данные были представлены также A. Kawczyk-Krupka et al. [40]. Кроме того, ALA-PDT влияла на состояние поляризации макрофагов, активируя и изменяя макрофаги от фенотипа M1 до M2 [41].

В другой работе сообщается, что фотодинамическое воздействие связано с повышением уровня IL-10 и подавлением провоспалительных цитокинов [42]. Недавнее исследование, посвященное оценке высвобождения цитокинов кератоцитами после фотодинамического воздействия *in vitro*, продемонстрировало снижение концентраций IL-6 и IL-8 в течение 5 ч после применения ФС [43]. Ранее также было изучено влияние ФДТ на высвобождение *in vitro* факторов роста в культурах кератоцитов: наблюдались повышенные концентрации FGF в течение 5 ч после терапии [44].

V. Grandi, S. Vacci et al. [45] в своем исследовании проводили 4-мм перфорационную биопсию из раневого ложа трофической язвы перед нанесением 20% геля ALA, а затем повторяли взятие материала через час после первого облучения ФДТ. Наблюдалось значительное и прогрессирующее уменьшение средних объемов ран сразу после трех сеансов ALA-PDT. При иммунофлуоресцентной микроскопии биоптатов наблюдалось изменение всех тестируемых образцов после лечения по сравнению с образцами до проведенной терапии, а именно увеличение плазматоидных дендритных клеток; экспрессия МНС-II, экспрессии TNF-альфа-позитивных тучных клеток, экспрессии TGF-бета и CD4+/CD25+ Трег-клеток. Увеличение TGF-бета статистически значимо коррелировало со снижением средних объемов ран.

В другое исследование V. Grandi [46] были включены 19 пациентов, страдающих трофическими язвами, ассоциированными с ХВН. Были взяты образцы кожи из раневого ложа до и после облучения ALA-PDT. Все образцы были анонимизированы и проанализированы методом иммуногистохимии. После завершения ALA-PDT тучные клетки показали увеличение индекса дегрануляции и экспрессии NGF (nerve growth factor) и VIP (vasoactive intestinal peptide). Среди всех протестированных нейрональных медиаторов все, кроме SP (substance P), показали увеличение клеточной экспрессии после терапии ALA-PDT, что является доказательством того, что ALA-PDT индуцирует быстрый набор тучных клеток вокруг дермальных волокон при трофических язвах. Это открытие также связано с увеличением экспрессии множественных периферических нейропептидов. ALA-PDT может способствовать заживлению хронических венозных язв через стимуляцию «спокойных» периферических нервов, возможно, после высвобождения воспалительных молекул дегранулирующими тучными клетками.

В одном из исследований [40] авторы использовали мультисессионную ALA-PDT для лечения язв, преимущественно вследствие ХВН, с экспериментальной оценкой эффективности красного света по сравнению с красным светом + ALA, антибактериальную активность ALA-PDT и активность ALA-PDT по сравнению со стандартной повязкой, применяемой на базе проводимого исследования. У всех включенных в исследование пациентов были множественные и/или большие язвы (площадь > 20 см²). После получения официального информированного согласия пациентов множественные язвы были разделены на группы и обработаны: 1) только стандартной повязкой; 2) стандартной повязкой и еженедельной ALA-PDT и 3) стандартной повязкой и еженедельным воздействием красного света. Лечение ALA-PDT состояло из нанесения 10% ALA в полиэтиленгликолевой мази на окклюзию в течение 24 ч с последующим воздействием диодного красного света при 630 нм, излучение 160 МВт при 50 мм в течение 8 мин, обеспечивая 75 Дж/см². Микробиологические образцы были взяты из всех язв для первичной изоляции грамотрицательных бактерий, грамположительных кокков и мицелий перед нанесением ALA или повязки, после 24-часовой окклюзии ALA или повязки и после воздействия красного света. В ходе исследования было установлено, что мультисессионная ALA-PDT излечивает все обработанные язвы в два раза быстрее, чем требуется для стандартной повязки у одного и того же пациента; воздействие красного света само по себе не способствует заживлению ран

и ALA-PDT не обладает какой-либо прямой антибактериальной активностью. Эти результаты *in vivo* демонстрируют благоприятную активность ALA-PDT в заживлении ран, хотя лежащие в основе биологические механизмы все еще не изучены в полной мере.

Перспективным выглядит исследование, проведенное X. Xu, L. Lin et al. [47] на мышах с целью введения нового автоматического протокола для количественной вазоконстрикции кровеносных сосудов в модели DSWC, который фокусировался на отслеживании пикселей кровеносных сосудов на изображениях до V-PDT (vascular targeting photodynamic therapy), которые исчезают после V-PDT. Наблюдалась значительная разница в вазоконстрикции между контролем и группой V-PDT. Полученные результаты открывают новые возможности в лечении ХВН.

В одном из исследований [48] был выполнен анализ результатов лечения 126 пациентов с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии: пациенты 1-й группы (77 человек) проходили курс ФДТ, а пациентам 2-й группы (49 человек) проводилось стандартное лечение. В качестве ФС был использован Радахлорин – гель, который наносили на поверхность язвы в виде пленки. Через 30 мин язвенный дефект облучали в видимом диапазоне 635, 660, 675 нм при максимальной мощности 3 Вт. Пациентам 2-й группы в качестве местной терапии назначались мазевые повязки и водный раствор хлоргексидина. Дальнейшему оперативному вмешательству в объеме «классической» флебэктомии и свободной аутодермопластики расщепленным лоскутом были подвергнуты 75 пациентов 1-й группы и 46 пациентов 2-й группы. Оценка отдаленных результатов лечения осуществлялась в период от 3 мес. до 3 лет. Результаты данного исследования наглядно показали, что ФДТ как метод консервативной физиотерапии позволила снизить дооперационный период в 3 раза (сроки проведения оперативных вмешательств наступали на $5,2 \pm 0,4$ сут.). Также у пациентов 1-й группы был значительно более высокий процент успешного приживления аутодермотрансплантата (75,4% пациентов 1-й группы против 46,8% 2-й группы).

Также было отмечено, что ФДТ-терапия оказывает выраженное антибактериальное действие и улучшает процессы эпителизации. Исследование, проведенное С. Каторкиным и др. [49] у пациентов с ХВН клинического класса С6, продемонстрировало, что у больных, которым проводилась ФДТ, отмечалось стабильное уменьшение роста микробной флоры и уровня микробной обсемененности язвенных дефектов. Кроме этого, в 73% случаев уже на 4-е сут. от начала лечения были зафиксированы «воспалительно-регенераторные» цитограммы.

Антибактериальный эффект также подтверждается другим исследованием [50], в котором сравнивались две группы больных с трофической язвой ноги: контрольная группа получала традиционное комплексное лечение с использованием стандартных принципов местной терапии, а основная – местное лечение с применением комплексной технологии: ФДТ и последующая локальная трансплантация ауто-ММСК ЖТ. В результате лечения наблюдается снижение общего микробного числа до этиологически незначимого уровня ($<10^3$ КОЕ/мл) в КГ на фоне на 10–12-е сут. наблюдения, тогда как в опытной группе с локальной ФДТ в течение 5 дней – уже на 4–5-е сут. независимо от размеров трофической язвы.

Положительное влияние предварительной ФДТ на приживление кожного аутодермотрансплантата при проведении аутодермопластики также подтверждается неоднократно [51]: исследовались 50 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет с гнойными посттравматическими ранами и трофическими язвами нижних конечностей различной этиологии. Для них применялась ФДТ аппаратом «Родник-1» с ФС Хлорофиллипт. Анализ показал, что как можно более раннее применение хирургической обработки раны и последующая ФДТ позволяют создать наиболее благоприятные условия для приживления кожного трансплантата благодаря выраженному антибактериальному эффекту, улучшению микрососудистой системы подлежащих тканей, стимуляции макрофагальной реакции, активации грануляционных раневых процессов. Все это ускоряет сроки подготовки пациентов к кожной трансплантации и обеспечивает более высокий уровень приживления ткани.

У. Ivanova, E. Klimova et al. [52] проводили исследование, целью которого было достижение улучшенных результатов терапии трофических язв у больных с ХВН за счет комбинации таких методов, как искусственные раневые повязки, факторы роста, богатые тромбоцитами, и фототерапия. В ходе исследования были получены данные, что применение комплекса лечения, состоящего из фототерапии, пенообразования некомпетентных перфораторных вен под ультразвуковой навигацией и закрытия раны синтетической бляшкой с тромбоцитарным фактором роста, является чрезвычайно эффективным стимулятором развития грануляционной ткани и спонтанной эпителизации раны.

Исследование, проведенное I. Kryvoruchko, O. Zarnyui et al. [53], включало 24 пациента с венозными язвами на фоне посттромбофлебитической болезни и в возрасте от 31 до 79 лет. В группу сравнения были включены 14 пациентов, которым применялось стандартное лечение (венотонические препараты,

эластическая компрессия, местное применение многокомпонентных мазей в зависимости от фазы раны). В основную группу были включены 10 пациентов, которым применялась разработанная методика ФДТ. При лечении больных применялась фотонная матрица Коробова «Барва Флекс», спектральный диапазон 700–630 нм, соответствующий красному свету. Применяли гель Левудерм (6% гель 5-аминолевулиновой кислоты фосфат, являющийся естественным предшественником эндогенного ФС протопорфирина IX). Переход раневого процесса во вторую стадию в группе сравнения был длительным, у 50% больных эпителизация не завершилась до 45-го дня лечения. В основной группе под воздействием предложенного способа лечения сократились сроки появления грануляций, а также произошло заполнение раны зрелой грануляционной тканью, а эпителизация ускорилась на 29,8% по сравнению со стандартной терапией.

Решающее значение в эффективности ФДТ для лечения трофических язв играет правильный подбор подходящего ФС и его дозы, а также четко определенный диапазон электронных спектров поглощения и другие параметры света, такие как скорость потока и световые дозы [28]. Скорость заживления раны после сеанса ФДТ напрямую зависит от начальных параметров. При площади раны от 150 до 600 мм² скорость уменьшения раневой поверхности максимальна на 14-е и 30-е сут. За этот период рана сокращается, соответственно, в 8,7 и 7,4 раза. Полное заживление раны наступает через 2 мес. ФДТ позволяет добиться адекватной, высокоэффективной терапии, сокращает сроки заживления нагноившихся послеоперационных ран, повышает качество жизни пациентов [54, 55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка и внедрение эффективных методов лечения трофических язв при ХВН остаются одной из наиболее актуальных проблем современной флебологии.

В данном аспекте научно-практический интерес вызывает ФДТ, позволяющая неинвазивно, безопасно и эффективно оптимизировать местное лечение и предоперационную подготовку пациентов с венозными трофическими язвами. Основываясь на благотворном взаимодействии между светом, светочувствительными соединениями (ФС) и кислородом, ФДТ приобрела популярность среди различных видов терапии. Лучшие косметические результаты, минимальные функциональные нарушения, хорошая переносимость пациентом, минимизация системной токсичности являются основными преимуществами ФДТ, которые, безусловно, делают этот метод перспективным и актуальным [56].

Систематический обзор рандомизированных исследований Cochrane 2017 г. [57] показал, что ФДТ по сравнению с ее отсутствием в стратегии лечения либо с плацебо может увеличить долю полностью заживших язвенных дефектов, а также уменьшить размер ран, однако нет убедительных доказательств того, что ФДТ улучшает качество жизни. Ввиду небольшого объема выборки и методологических недостатков в исходных испытаниях уровень доказательств был невысоким. Поэтому, безусловно, необходимо дальнейшее детальное изучение эффективности ФДТ при трофических язвах.

Поступила / Received 12.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 26.01.2023

Принята в печать / Accepted 02.02.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Дубровщик О.И. Трофические язвы венозного генеза: современные возможности лечения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;(2):107–111. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26526051>. Dubrovshchik O.I. Trophic ulcers of venous origin: progressive possibilities of treatment. *Journal of Grodno State Medical University*. 2016;(2):107–111. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26526051>.
2. Круглова Л.С., Панина А.Н., Стрелкович Т.И. Трофические язвы венозного генеза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;17(1):21–25. Режим доступа: <https://rjsvd.com/1560-9588/article/view/36826>. Kruglova L.S., Panina A.N., Strelkovich T.I. Trophic ulcers of venous genesis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(1):21–25. (In Russ.) <https://rjsvd.com/1560-9588/article/view/36826>.
3. Poredos P., Spirkoska A., Rucigaj T. Do blood constituents in varicose veins differ from the systemic blood constituents? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50(2):250–256. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.04.031>.
4. Padberg F. The physiology and hemodynamics of the normal venous circulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19:16–21. Available at: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9781315382449-3/physiology-hemodynamics-normal-venous-circulation-frank-padberg>.
5. Alavi A., Sibbald G.R., Phillips T.J., Miller F.O. What's new: Management of venous leg ulcers: Approach to venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):627–640. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.048>.
6. Лукьянова Ю.С., Покровский М.В. Основные патофизиологические и молекулярные механизмы хронических заболеваний вен и их фармакологическая коррекция. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(3):52–61. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-3-52-61>. Lukyanova Yu.S., Pokrovsky M.V. The main pathophysiological and molecular mechanisms of chronic venous diseases and their pharmacological correction. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(3):52–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-3-52-61>.

7. Богачев В.Ю. Новые данные о хронической венозной недостаточности от эпидемиологии к лечению. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002;(2):119–126. Режим доступа: <https://www.angiology.org/magazine/2002/2/19.htm>.
Bogachev V.Yu. New data on chronic venous insufficiency from epidemiology to treatment. *Angiology and Vascular Surgery*. 2002;(2):119–126. (In Russ.) Available at: <https://www.angiology.org/magazine/2002/2/19.htm>.
8. Torma N., Kopolovets I., Frankovičova M., Tormova Z., Lackova V., Kopolovets G. Minimally Invasive Treatment Methods of Lower Limb Varicosity of C5–C6 Classes (CEAP). *Novosti Khirurgii*. 2016;6(6):593–598. <https://doi.org/10.21037%2Fcdt.2016.11.12>.
9. Montfrans C., de Boer E., Jansma E.P., Gibbs S., Mekkes J.R. Treatment of patients with venous leg ulcers: what if compression therapy alone is no longer beneficial? *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(12):542. Available at: https://www.researchgate.net/publication/236032692_Treatment_of_patients_with_venous_leg_ulcers_what_if_compression_therapy_alone_is_no_longer_beneficial.
10. Partsch H., Mortimer P. Compression for leg wounds. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):359–369. <https://doi.org/10.1111/bjd.13851>.
11. O'Meara S., Cullum N., Nelson E.A. Compression for venous leg ulcers. *Cochr Database Syst Rev*. 2012;11(11):CD000265. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000265.pub3>.
12. Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology*. 2000;51(1):31–37. <https://doi.org/10.1177/000331970005100107>.
13. Kakkos S.K., Nicolaides A.N. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *International Angiology*. 2018;37:143–154. <https://doi.org/10.23736/s0392-9590.18.03975-5>.
14. Dissemont J., Erfurt-Berge C., Goerge T., Kröger K., Funke-Lorenz C. Systemic therapies for leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(7):873–890. <https://doi.org/10.1111/ddg.13586>.
15. Терехов А.М., Лукьянова В.О., Пичхидзе С.Я. Уменьшение травматичности операции при лечении варикозной болезни нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(2):96–101. <https://doi.org/10.33529/angio2019212>.
Terekhov A.M., Lukyanova V.O., Pichkhidze S. Decreasing traumatic nature of operations during treatment of lower limb varicose veins. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(2):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/angio2019212>.
16. Kusagawa H., Haruta N., Shinhara R., Hoshino Yu., Tabuchi A., Sugawara H. Surgical methods and clinical results of subfascial endoscopic perforator surgery in Japan. *Phlebology*. 2018;33(10):678–686. <https://doi.org/10.1177/0268355517750523>.
17. Rasmussen L.H., Lawaetz M., Bjoern L., Vennits B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg*. 2011;98(8):1079–1087. <https://doi.org/10.1002/bjs.7555>.
18. Bogachev V.Y., Golovanova O.V., Kuznetsov A.N., Shekoyan A.O. Elektromuskuläre Stimulation mit Veinoplus zur Therapie des chronischen venösen Ödems. *Vasomed*. 2013;25(1):52–53. Available at: https://www.der-niedergelassene-arzt.de/fileadmin/user_upload/zeitschriften/vasomed/Artikel_PDF/2013/1-2013/Bogachev.pdf.
19. Лутошкина М.Г. Физические факторы в реабилитации хронической венозной недостаточности. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2014;13(2):40–47. Режим доступа: <https://rjpr.com/1681-3456/article/view/41435>.
Lutoshkina M.G. The application of physical factors for the rehabilitation of the patients presenting with chronic venous insufficiency. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2014;13(2):40–47. (In Russ.) Available at: <https://rjpr.com/1681-3456/article/view/41435>.
20. Юркова Р.А., Задыханов Э.Р. Вакуум-терапия трофических язв нижних конечностей у больных с СДС. *Интерактивная наука*. 2017;1(11):40–42. <https://doi.org/10.21661/r-116318>.
Yurkova R.A., Zadykhanov E.R. Vacuum therapy of trophic ulcer of lower extremities, presented in patients with DFS. *Interactive Science*. 2017;1(11):40–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21661/r-116318>.
21. Dumville J.C., Land L., Evans D., Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating leg ulcers. *Cochr Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD011354. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011354.pub2>.
22. Chen C.Y., Wu R.W., Hsu M.C., Hsieh C.J., Chou M.C. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2017;44(6):536–545. <https://doi.org/10.1097/won.0000000000000374>.
23. Thistlethwaite K.R., Finlayson K.J., Cooper P.D., Brown B., Bennett M.H., Kay G. et al. The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for healing chronic venous leg ulcers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen*. 2018;26(4):324–331. <https://doi.org/10.1111/wrr.12657>.
24. Kranke P., Bennett M.H., Martyn-St James M., Schnabel A., Debus S.E., Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochr Database Syst Rev*. 2015;2015(6):CD004123. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004123.pub4>.
25. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O. et al. Photodynamic Therapy of Cancer: an update. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):250–281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>.
26. Katorkin S., Sizonenko Y., Nasyrov M. Photodynamic therapy in the treatment of trophic leg ulcers. *Vasomed*. 2015;27(2):82–84. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24025102>.
27. Pérez-Laguna V., García-Malínis A., Aspíroz C., Rezusta A. Antimicrobial effects of photodynamic therapy. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(6):833–846. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29683289>.
28. Kawczyk-Krupka A., Pucelik B., Międzybrodzka A., Sieroń A.R., Dąbrowski J.M. Photodynamic therapy as an alternative to antibiotic therapy for the treatment of infected leg ulcers. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;23:132–143. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.05.001>.
29. Vallejo M., Moura N., Gomes A., Joaquinito A., Faustino M., Almeida A. et al. The Role of Porphyrinoid Photosensitizers for Skin Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4121. <https://doi.org/10.3390/ijms22084121>.
30. Darlenski R., Fluhr J.W. Photodynamic therapy in dermatology: past, present, and future. *J Biomed Opt*. 2013;18(6):1–5. <https://doi.org/10.1117/1.jbo.18.6.061208>.
31. Яровенко Г.В., Каторкин С.Е., Мышенцев П.Н. *Посттромбофлебитическая болезнь нижних конечностей. Диагностика, лечение и реабилитация*. Самара: СамЛюксПринт; 2020. 234 с.
Yarovenko G.V., Katorkin S.E., Myshentsev P.N. *Post-thrombophlebitic disease of the lower extremities. Diagnosis, treatment and rehabilitation: a textbook*. Samara: SamLuxPrint LLC; 2020. 234 p. (In Russ.)
32. Ишук А.В. Фотодинамическая терапия: история развития метода и его практическое применение в лечении гнойных ран и трофических язв нижних конечностей. *Медицинский журнал БГМУ*. 2007;(4):120–125. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/3540>.
Ischuk A.V. Photodynamic therapy: the history of the development of the method and its practical application in the treatment of purulent wounds and trophic ulcers of the lower extremities. *Medical Journal of BSMU*. 2007;(4):120–125. (In Russ.) Available at: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/3540>.

33. Wainwright M., Maisch T., Nonell S., Plaetzer K., Almeida A., Photoantimicrobials – are we afraid of the light? *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):49–55. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30268-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30268-7) Q
34. Aspiroz C., Sevil M., Toyas C., Gilaberte Y. Photodynamic Therapy With Methylene Blue for Skin Ulcers Infected With *Pseudomonas aeruginosa* and *Fusarium* spp. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(6):e45–e48. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.11.020>.
35. Mosti G., Picerni P., Licau M., Mattaliano V. Photodynamic therapy in infected venous and mixed leg ulcers: a pilot experience. *J Wound Care.* 2018;27(12):816–821. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.12.816>.
36. Steinkopf K.C., Cipriani F.M.A., Garbin D.M., Avila S.L. Phototherapy improves healing of chronic venous ulcers. *Photomed Laser Surg.* 2009;27(1):111–118. <https://doi.org/10.1089/pho.2008.2398>.
37. Oyama J., Ramos-Milare F.H.Á.C., Lopes L.N.D.S.S., Nesi-Reis V., Galhardo Demarchi I., Alessi Aristides S.M. et al. Photodynamic therapy in wound healing in vivo: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;30:101682. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101682>.
38. Сажнев Д.И., Андреев А.А., Глухов А.А. Фотодинамическая терапия. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2019;12(2):141–146. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2019-12-2-141-146>.
Sazhnev D.I., Andreev A.A., Glukhov A.A. Photodynamic therapy. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery.* 2019;12(2):141–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2019-12-2-141-146>.
39. Lin M.H., Lee J.Y., Pan S.C., Wong T.W. Enhancing wound healing in recalcitrant leg ulcers with aminolevulinic acid-mediated antimicrobial photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;33:102149. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102149>.
40. Kawczyk-Krupka A., Król-Zybura A., Sieroń A., Cieslar G. Photodynamic therapy as an alternative to antibiotic therapy for the treatment of infected leg ulcers (Conference Presentation). In: *17th International Photodynamic Association World Congress.* Boston, June 28 – July 4, 2019. Vol. 1107022. <https://doi.org/10.1117/12.252525>
41. Yang T., Tan Y., Zhang W. Effects of ALA-PDT on the Healing of Mouse Skin Wounds Infected With *Pseudomonas aeruginosa* and Its Related Mechanisms. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:585132. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.585132>.
42. Larisch P., Verwanger T., Linecker M., Krammer B. The interrelation between a pro-inflammatory milieu and fluorescence diagnosis or photodynamic therapy of human skin cell lines. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014;11(2):91–103. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.01.002>.
43. Wang J., Langenbacher A., Eppig T., Bischoff M., Seitz B. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, and IL-8 secretion of human keratocytes following photodynamic inactivation (PDI) in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(11):2585–2590. <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2465-6>.
44. Stachon T., Wang J., Eppig T., Langenbacher A., Bischoff M. KGF, FGF β , VEGF, HGF and TGF β 1 secretion of human keratocytes following photodynamic inactivation (PDI) in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(8):1987–1993. <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2370-z>.
45. Grandi V., Bacci S., Corsi A., Sessa M., Puliti E., Murciano N. et al. ALA-PDT exerts beneficial effects on chronic venous ulcers by inducing changes in inflammatory microenvironment, especially through increased TGF- β release: A pilot clinical and translational study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:252–256. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.12.012>.
46. Grandi V., Paroli G., Puliti E., Bacci S., Pimpinelli N. Single ALA-PDT irradiation induces increase in mast cells degranulation and neuropeptide acute response in chronic venous ulcers: A pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;34:102222. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102222>.
47. Xu X., Lin L., Li B. Automatic protocol for quantifying the vasoconstriction in blood vessel images. *Biomed Opt Express.* 2020;11:2122–2136. <https://doi.org/10.1364/BOE.387080>.
48. Насыров М.В., Лукьянчиков В.Н. Фотодинамическая терапия при лечении венозных трофических язв. *Интерактивная наука.* 2016;(10):45–47. <https://doi.org/10.21661/r-115076>.
Nasyrov M.V., Lukyanchikov V.N. Photodynamic therapy in the treatment of trophic venous ulcers. *Interactive Science.* 2016;(10):45–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21661/r-115076>.
49. Каторкин С.Е., Лысов Н.А., Жуков Б.Н., Насыров М.В. Эффективность фотодинамической терапии в комплексном лечении пациентов с венозными трофическими язвами. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье.* 2016;1(21):27–33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-dermatolipektomii-pri-lechenii-patsientov-s-troficheskimi-yazvami-venoznoy-etiolologii>.
Katorkin S.E., Lysov N.A., Zhukov B.N., Nasyrov M.V. The effectiveness of photodynamic therapy in the complex treatment of patients with venous trophic ulcers. *Bulletin of the Medical Institute “Reaviz”: Rehabilitation, Doctor and Health.* 2016;1(21):27–33. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-dermatolipektomii-pri-lechenii-patsientov-s-troficheskimi-yazvami-venoznoy-etiolologii>.
50. Баранов Е., Буравский А., Третьяк С. Лечение трофических язв с использованием светодиодной фототерапии стволовых клеток. *Наука и инновации.* 2019;(2):70–75. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2019-2-70-75>.
Baranov E., Buravsky A., Tretyak S. Treatment of trophic ulcers using LED phototherapy and stem cells. *Science and Innovation.* 2019;(2):70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2019-2-70-75>.
51. Ишчук А.В., Леонович С.И. Использование фотодинамической терапии лазерным аппаратом «Родник-1» с фотосенсибилизатором «Хлорофиллипт» в лечении гнойных ран и трофических язв нижних конечностей. *Новости хирургии.* 2008;(1):44–53. Режим доступа: <https://www.surgery.by/details.php?&lang=ru&year=2008&issue=1&number=6>.
Ishchuk A.V., Leonovich S.I. The use of photodynamic therapy with the laser device “Rodnik-1” with the photosensitizer “Chlorophyllipt” in the treatment of purulent wounds and trophic ulcers of the lower extremities. *Novosti Khirurgii.* 2008;(1):44–53. (In Russ.) Available at: <https://www.surgery.by/details.php?&lang=ru&year=2008&issue=1&number=6>.
52. Ivanova Y.V., Klimova E.M., Krivoruchko I.A., Korobov A.M., Myasoedov P.V.A., Myasoedov K.V. Phototherapy and Synthetic Wound Dressings in the Treatment of Trophic Ulcers of Venous Etiology. In: *2019 IEEE 8th International Conference on Advanced Optoelectronics and Lasers (CAOL).* Sozopol, September 06–08, 2019. Sozopol, Bulgaria: IEEE; 2019, pp. 113–116. <https://doi.org/10.1109/CAOL46282.2019.9019540>.
53. Kryvoruchko I.A., Zrudnyi O.O., Miasoedov K.V., Ivanova Y.V., Gramatyuk S.M. Photodynamic therapy in treatment of trophic ulcers in patients, suffering chronic venous insufficiency. *Klin Khir.* 2018;88(7–8):32–38. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.7-8.32> Q
54. Каторкин С.Е., Насыров М.В. Применение фотодинамической терапии в местном лечении и предоперационной подготовке трофических язв венозной этиологии. *Новости хирургии.* 2015;(2):182–188. Режим доступа: <https://www.surgery.by/details.php?&lang=ru&year=2015&issue=2&number=9>.
Katorkin S.E., Nasyrov M.V. Application of photodynamic therapy in local treatment and preoperative preparation of trophic ulcers of venous etiology. *Novosti Khirurgii.* 2015;(2):182–188. (In Russ.) Available at: <https://www.surgery.by/details.php?&lang=ru&year=2015&issue=2&number=9>.

55. Исмаилов Г.М., Словоходов Е.К., Ярема В.И. Результаты лечения инфекции в области хирургического вмешательства методом фотодинамической терапии. *Эндоскопическая хирургия*. 2016;22(3):28–36. <https://doi.org/10.17116/endoskop201622328-36>.
Ismailov G.M., Slovkhodov E.K., Yarema V.I. Results of treatment of infection in the area of surgical intervention by photodynamic therapy. *Endoscopic Surgery*. 2016;22(3):28–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/endoskop201622328-36>.
56. Niculescu A.G., Grumezescu A.M. Photodynamic Therapy – An Up-to-Date Review. *Applied Sciences*. 2021;11(8):3626. <https://doi.org/10.3390/app11083626>.
57. Wang H.T., Yuan J.Q., Zhang B., Dong M.L., Mao C., Hu D. Phototherapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochr Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD011979. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011979.pub2>.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – Хитарьян А.Г.*Написание текста* – Леденев А.А., Ляпина В.А., Кузнецова В.В.*Обзор литературы* – Леденев А.А., Ляпина В.А., Кузнецова В.В.*Редактирование* – Хитарьян А.Г., Орехов А.А., Велиев К.С.*Утверждение окончательного варианта статьи* – Хитарьян А.Г., Леденев А.А., Орехов А.А., Велиев К.С.**Contribution of authors:***Concept of the article* – Alexander G. Khitaryan*Text development* – Anton A. Ledenev, Vera A. Lyapina, Vera V. Kuznetsova*Literature review* – Anton A. Ledenev, Vera A. Lyapina, Vera V. Kuznetsova*Editing* – Alexander G. Khitaryan, Alexey A. Orekhov, Kamil S. Veliev*Approval of the final version of the article* – Alexander G. Khitaryan, Anton A. Ledenev, Alexey A. Orekhov, Kamil S. Veliev**Информация об авторах:**

Хитарьян Александр Георгиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; заведующий хирургическим отделением, Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону; 344011, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а; <https://orcid.org/0000-0002-2108-2362>; khitaryan@gmail.com

Леденев Антон Александрович, врач-хирург хирургического отделения, Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону; 344011, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а; <https://orcid.org/0000-0003-0651-9076>; ledenev-anton@mail.ru

Орехов Алексей Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; врач-хирург хирургического отделения, Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону; 344011, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а; <https://orcid.org/0000-0003-3782-2860>; orekhov_aa@rostgmu.ru

Велиев Камил Савинович, врач-хирург хирургического отделения, Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону; 344011, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а; <https://orcid.org/0000-0002-0078-260X>; koma.81@yandex.ru

Ляпина Вера Александровна, студент, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; veralyapina02@gmail.com

Кузнецова Валентина Владимировна, студент, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0003-2766-1485>; Kuznetsovav2@mail.ru

Бондаренко Виктория Николаевна, аспирант кафедры хирургических болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0009-0006-8342-2146>; toriabondarenko7@gmail.com

Information about the authors:

Alexander G. Khitaryan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Surgical Diseases No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; Head of the Department of Surgery, Railway Clinical Hospital at the Rostov-Glavnyy Station; 92a, Varfolomeev St., Rostov-on-Don, 344011, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2108-2362>; khitaryan@gmail.com

Anton A. Ledenev, Surgeon of the Department of Surgery, Railway Clinical Hospital at the Rostov-Glavnyy Station; 92a, Varfolomeev St., Rostov-on-Don, 344011, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0651-9076>; ledenev-anton@mail.ru

Alexey A. Orekhov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Surgical Diseases No. 3, Rostov Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; Surgeon of the Department of Surgery, Railway Clinical Hospital at the Rostov-Glavnyy Station; 92a, Varfolomeev St., Rostov-on-Don, 344011, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3782-2860>; orekhov_aa@rostgmu.ru

Kamil S. Veliev, Surgeon of the Department of Surgery, Railway Clinical Hospital at the Rostov-Glavnyy Station; 92a, Varfolomeev St., Rostov-on-Don, 344011, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0078-260X>; koma.81@yandex.ru

Vera A. Lyapina, Student, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; veralyapina02@gmail.com

Valentina V. Kuznetsova, Student, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2766-1485>; Kuznetsovav2@mail.ru

Victoria N. Bondarenko, Postgraduate Student Department of Surgical Diseases No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-8342-2146>; toriabondarenko7@gmail.com