

Оригинальная статья / Original article

Фотодинамическая терапия в комплексном лечении трофических язв венозной этиологии

Б.В. Болдин¹, В.Ю. Богачев^{1,2}, Н.О. Сомов^{1✉}, nikitasomer@gmail.com, Г.А. Варич^{1,4}, П.Ю. Голосницкий^{1,3}, К.В. Комов¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1² Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31³ Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 27⁴ Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская обл., Химки, Куркинское шоссе, д. 11

Резюме

Введение. В России более 5 млн человек страдают венозными трофическими язвами. Согласно данным многочисленных клинических исследований, более чем в 10% случаев трофические язвы приводят к стойкой утрате трудоспособности у работающих пациентов. В настоящее время наблюдается рост интереса к применению фотодинамической терапии, которая уже доказала свою эффективность в различных областях медицины.

Цель. Улучшить результаты лечения пациентов с венозными трофическими язвами путем включения фотодинамической терапии в комплексное лечение.

Материалы и методы. Было проведено проспективное сравнительное исследование с участием 213 пациентов с ХЗВ (CEAP C6). В основной группе (n = 100) лечение проводилось с использованием фотодинамической терапии. В контрольной группе (n = 113) проводилось стандартное лечение венозных трофических язв.

Результаты. Бактериологическое исследование выявило достоверные статистические различия в снижении уровня бактериальной контаминации у пациентов основной группы по отношению к контрольной. Сравнение стандартной схемы лечения венозных трофических язв и метода лечения с использованием фотодинамической терапии за весь срок лечения показало, что применение фотодинамической терапии в комплексном лечении венозных трофических язв сокращает сроки очищения язв в 1,75 раза, ускоряет появление грануляционной ткани в 1,66 раза, форсирует заживление в 1,87 раза (p < 0,05).

Обсуждение. Внедрение в клиническую практику новых медицинских технологий способствует улучшению результатов лечения венозных трофических язв. Использование фотодинамической терапии в лечении венозных язв продемонстрировало высокую клиническую эффективность.

Выводы. Результаты исследования убедительно показывают, что фотодинамическая терапия ускоряет репаративные процессы в язве, улучшает состояние микробного фона и, соответственно, ускоряет скорость эпителизации трофической язвы.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, венозные трофические язвы, фотодинамическая терапия, практика, эффективность

Для цитирования: Болдин БВ, Богачев ВЮ, Сомов НО, Варич ГА, Голосницкий ПЮ, Комов КВ. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении трофических язв венозной этиологии. *Амбулаторная хирургия*. 2024;21(2):126–135. <https://doi.org/10.21518/akh2024-029>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Photodynamic therapy in the complex treatment of trophic ulcers of venous etiology

Boris V. Boldin¹, Vadim Yu. Bogachev^{1,2}, Nikita O. Somov^{1✉}, nikitasomer@gmail.com, Georgiy A. Varich^{1,4}, Pavel Yu. Golosnitskiy^{1,3}, Konstantin V. Komov¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia² First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia³ Central Clinical Hospital of St. Alexis Metropolitan of Moscow of the Moscow Patriarchy of the Russian Orthodox Church; 27, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia⁴ Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia

Abstract

Introduction. In Russia, more than 5 million people suffer from venous ulcers. According to general studies, in more than 10% of cases, venous ulcers lead to permanent disability in patients. Currently, there is a growing interest in the use of photodynamic therapy (PDT), which has already proven its effectiveness in various fields of medicine.

Aim. To improve treatment outcomes in patients with venous trophic ulcers by incorporating photodynamic therapy into complex treatment.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted in 213 patients with CEAP C6. In the main group (n = 100), treatment was carried out using photodynamic therapy. The control group (n = 113) received standard treatment for venous ulcers.

Results. The bacteriological study revealed significant statistical differences in the reduction in the level of bacterial contamination in patients of the main group compared to the control group. A comparison of the standard treatment of venous ulcers and the treatment method using PDT for the entire period of treatment showed that the use of PDT in the complex treatment of venous ulcers reduces the time for clearing ulcers by 1.75 times, accelerates the appearance of granulation tissue by 1.66 times, and accelerates healing by 1.87 times (p < 0.05).

Discussion. The introduction of new medical technologies into clinical practice helps to improve the results of treatment of venous ulcers. The use of PDT in the treatment of venous ulcers has demonstrated high clinical effectiveness.

Conclusion. The results of the study convincingly show that photodynamic therapy accelerates reparative processes in the ulcer, improves the state of the microbial background, and, accordingly, accelerates the rate of epithelization of the trophic ulcer.

Keywords: chronic venous insufficiency, venous trophic ulcers, photodynamic therapy, practice, efficiency

For citation: Boldin BV, Bogachev VYu, Somov NO, Varich GA, Golosnitskiy PYu, Komov KV. Photodynamic therapy in the complex treatment of trophic ulcers of venous etiology. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2024;21(2):126–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2024-029>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В России не менее 5 млн человек страдают венозными трофическими язвами (ВТЯ). По данным многочисленных клинических исследований, в более чем 10% случаев трофические язвы приводят к стойкой утрате трудоспособности работающих пациентов [1–6].

Невзирая на значительный прогресс в диагностике и лечении трофических язв, лишь только половина из них заживает в течение 4 мес. 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 собственного состояния;
- социальный: удовлетворенность жизнью, уверенность в будущем, общественная активность [11–13].

Несмотря на большую работу, проведенную по изучению патогенеза трофических язв, а также множество симптоматических и патогенетических методов лечения (в т. ч. хирургических), число пациентов с данной патологией не уменьшается. Существующие в настоящее время методы лечения ВТЯ имеют ограниченные возможности, зачастую не оказывают прямого влияния на регуляцию воспаления и течение регенераторных процессов в язве. Остается нерешенным вопрос развития резистентности к антибактериальной терапии ВТЯ, что, в свою очередь, является одной из причин их рецидивирующего течения. Поэтому сохраняется

пристальный интерес к совершенствованию существующих методов лечения трофических язв и к поиску новых подходов в лечении данной группы пациентов.

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. Метод доказал свою эффективность в различных областях медицины, найдя широкое применение в онкологии, гинекологии, стоматологии и других областях медицины [14].

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

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с венозными трофическими язвами путем включения в комплексное лечение фотодинамического воздействия на венозные язвы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 213 пациентов с трофическими язвами венозной этиологии (VI класс по CEAP), наблюдавшихся в АНО ЦКБ МП в период с 2016 по 2020 г. Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет, подтвержденное хроническое заболевание вен (ХЗВ) 6-го класса по CEAP (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. Возраст наблюдаемых пациентов варьировал от 40 до 90 лет и в среднем составил $65,7 \pm 12,57$ лет, преобладали женщины – 139 (65,25%), мужчин было 74 (34,75%). Распределение 213 пациентов с трофическими язвами венозной этиологии по возрасту, полу и этиологии ХЗВ представлено в *табл. 1*.

Первоначальная площадь венозных трофических язв колебалась в широких пределах от 0,5 до 150 см² и в среднем составила $10,3 \pm 5,6$ см² (*табл. 2*). У 101 пациента язвы образовались впервые – 53,2% больных (СЕАР Ер), а у остальных носили рецидивирующий характер (СЕАР С6г).

До начала лечения длительность существования трофических язв венозной этиологии колебалась от 1 нед. до 30 лет. Трофические язвы венозной этиологии с длительностью до одного года встречались наиболее часто (55,8%). Длительно существующие (11–20, 21–30 лет) язвы зачастую носили рецидивирующий характер (*табл. 3*).

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.

В зависимости от применяемых методик лечения путем случайного распределения 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 нед. до 15 лет ($4,51 \pm 0,65$ года). Мужчин – 30, женщин – 70. Варикозное расширение вен диагностировано у 56 больных, посттромботический синдром – у 44. У пациентов с посттромботическим синдромом предшествующий тромбоз локализовался дистально в 84% (84 пациента) и проксимально в 16% (16 пациентов) случаев. 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.

Таблица 1. Распределение пациентов основной и контрольной групп по полу, возрасту и этиологии основного заболевания

Table 1. Distribution of patients from the treatment and control groups by gender, age and aetiology of the underlying condition

| Параметр | Основная группа (n = 100) | Контрольная группа (n = 113) |
|--------------|---------------------------|------------------------------|
| Возраст, лет | $66,7 \pm 12,4$ | $65 \pm 12,8$ |
| Женский пол | n = 70 (70%) | n = 69 (61%) |
| Мужской пол | n = 30 (30%) | n = 44 (39%) |
| ВБНК | n = 56 (56%) | n = 61 (54%) |
| ПТБ | n = 44 (44%) | n = 52 (46%) |

Примечание. ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей, ПТБ – посттромботическая болезнь.

Таблица 2. Первоначальная площадь венозных трофических язв у пациентов обеих групп

Table 2. Initial area of venous trophic ulcers in patients of both groups

| 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 |

Таблица 3. Длительность существования венозных трофических язв до лечения (абс., %)

Table 3. Duration of venous trophic ulcers before treatment (abs., %)

| 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 |

В контрольной группе (пациенты, лечение которых осуществлялось без применения ФДТ), состоявшей из 113 пациентов, возраст больных колебался от 31 до 84 лет ($61,22 \pm 11,7$), 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 нед. до 13 лет ($4,73 \pm 0,85$ года). Мужчин было 44, женщин – 69. Варикозное расширение вен диагностировано у 61 больного, посттромбофлебический синдром – у 52. У пациентов с посттромботическим синдромом предшествующий тромбоз локализовался дистально в 84,96% (96 пациентов) случаев и проксимально в 15,04% (17 пациентов) случаев. 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.

Сопутствующие заболевания выявлены у 70% пациентов, 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. У больных основной группы чаще встречался СД2 (13,3% случаев), чем у пациентов 1-й группы (5,3% случаев), однако различия не были статистически достоверны.

Ультразвуковая диагностика

Всем больным было проведено УЗАС 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 ультразвуковое ангиосканирование. 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 LesionMeter¹. Она позволила точно определять площадь язвенного дефекта до лечения, а также на 10-е и 28-е сут. после начала лечения. Раны фотографировались до лечения, на 10-е и 28-е сут.

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

$$(S - S_n) / (S \times t) \times 100\%,$$

где S – площадь дефекта при предыдущем измерении, S_n – площадь дефекта при последующем измерении, t – количество суток между измерениями².

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).

¹ LesionMeter. Available at: <http://lesion.phlebounion.ru>.

² Попова ЛН. Как изменяются границы образующегося эпидермиса при заживлении ран: дис. ... канд. мед. наук. Воронеж; 2006.

Пациентов обеих групп наблюдали в течение 28 дней. Клиническую картину оценивали до лечения, на 10-й и 28-й дни от начала 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 (болевого синдрома, интенсивность ночных судорог, чувство дискомфорта и тяжести в ногах, оценка пациентом качества жизни). Для оценки эффективности регресса индурации использовали инструментальный метод оценки плотности кожи – дурометрию. С помощью специального дурометра в 5 унифицированных точках нами измерялась плотность кожи.

Цитологическое исследование

Цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности язв проводилось методом «раневых отпечатков» М.П. Покровской и М.С. Макарова [18] 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%) 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 мин. 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 сут.

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 проводились 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.

Методика проведения ФДТ в клинике

ФДТ венозных трофических язв пациентам основной группы проводилась с помощью лазера «ЛФТ-02-Биоспек» (рис. 1).

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

Затем проводилась активация препарата низкоинтенсивным лазерным излучением. Длина волны при использовании составила 676 нм. Плотность мощности равнялась 1,0 Вт/см², плотность энергии за сеанс составляла 25–30 Дж/см².

Количество сеансов ФДТ зависело от состояния язвенного дефекта, что в среднем составило 5 сеансов. Сеансы проводились во время перевязок. 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 °С физиологическим раствором.

Время проведения лазерного воздействия колебалось от 5 до 10 мин. При этом удельная доза лазерного облучения составляла 150–200 Дж/см².

По окончании сеанса ФДТ на область трофической язвы накладывали асептическую повязку, после чего проводили эластическое бинтование нижних конечностей либо использовали компрессионный бандаж 2–3-го класса компрессии.

Пациенты обеих группы получали одинаковое консервативное лечение венозных трофических язв

согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению ХЗВ [19]. У некоторых пациентов как основной, так и контрольной группы консервативное лечение было скорректировано из-за отсутствия системности и несоблюдения национальных клинических рекомендаций на амбулаторном этапе.

Одновременно с этим проводился динамический клинический осмотр пациентов с контролем УЗАС.

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, отличавшимся 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала лечения в микрофлоре венозных трофических язв у всех пациентов в обеих группах был выявлен 261 различных штамм микроорганизмов.

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%).

Исследование бактериального многообразия в ВТЯ до начала лечения показало, что наиболее часто в язве преобладает ассоциативная полимикробная аэробно-анаэробная микрофлора с доминированием грамположительных микроорганизмов. Другие микроорганизмы проявлялись с частотой менее 6%.

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

Рисунок 1. Лазерная установка «ЛФТ-02-Биоспек»
Figure 1. LFT-02-Biospec laser device



получена значимая динамика снижения микробного обсеменения, достоверно различавшаяся в основной и контрольной группах.

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 оставалась на уровне 10^6 КОЕ/г. После курса ФДТ (на 10-е сут. от начала лечения) роста микрофлоры у пациентов основной группы отмечено не было, при этом у пациентов контрольной группы уровень бактериальной контаминации на 10-е сут. составил 10^5 КОЕ/г (рис. 2).

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.

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 сут.

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 цитогаммы был выявлен у 14 (14%) пациентов основной и у 14 (13%) – контрольной группы. Отмечалось превалирование воспалительного типа цитогаммы – у 54 (54%) и у 67 (59%) соответственно, в то время как воспалительно-регенераторный тип цитогаммы был выявлен у 32 (32%) пациентов основной

Рисунок 2. Динамика бактериальной обсемененности венозной трофической язвы в процессе фотодинамической терапии
Figure 2. Changes in bacterial contamination rates of venous trophic ulcers during photodynamic therapy

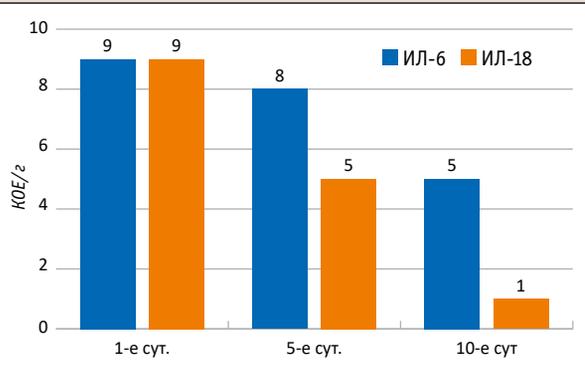


Таблица 4. Результаты цитологического исследования венозной трофической язвы до начала лечения у пациентов обеих групп
Table 4. Findings of cytological examination of venous trophic ulcers before treatment in patients of both groups

| Тип цитогаммы | 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 |

и у 32 (28%) – контрольной группы. Регенераторно-воспалительный и регенераторный тип цитогаммы выявлен не был (табл. 4). Однако динамика изменения цитологической картины трофических язв существенно различалась в основной и контрольной группах.

Уже на 10-е сут. от начала лечения у пациентов основной группы отмечалось достоверное превалирование регенераторно-воспалительного типа цитогаммы у 55 пациентов (55%) (p < 0,05) в отличие от пациентов контрольной группы, где было зафиксировано статистически значимое превалирование воспалительно-регенераторного типа цитогаммы у 79 пациентов (70%) (p < 0,05), в то время как регенераторно-воспалительный тип цитогаммы выявлен только у 4 (3,6%). Кроме того, у 12 пациентов основной группы (12%) определился регенераторный тип цитогаммы (табл. 5).

На 20-е сут. от начала лечения в основной группе отмечена статистически значимая положительная

Таблица 5. Результаты цитологического исследования венозной трофической язвы на 10-е сут. у пациентов обеих групп

Table 5. Findings of cytological examination of venous trophic ulcers on Day 10 in patients of both groups

| 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 |

* p < 0,05 – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы.

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 сут. у больных основной группы преобладал регенераторный тип цитограмм, в то время как в контрольной группе отмечалось преобладание воспалительного типа цитограмм (табл. б).

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.

Таблица 6. Результаты цитологического исследования венозной трофической язвы на 20-е сут. у пациентов обеих групп

Table 6. Findings of cytological examination of venous trophic ulcers on Day 20 in patients of both groups

| 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%) |

* p < 0,05 – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы.

Динамика клинической картины и планиметрии венозных трофических язв на фоне лечения

Динамика клинической картины оценивалась до лечения, на 10-й и 28-й дни от начала лечения, планиметрия также производилась до лечения, на 10-е и 28-е сут. 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 сут. 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 сут. 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 табл. 4, б следует, что в группе больных, где лечение проводилось стандартными методами, средние сроки очищения трофических язв составили 7 ± 3 сут., появление грануляционной ткани отмечено на 10 ± 2 сут., а заживление – на 30 ± 4 сут. (табл. 7).

В основной группе пациентов, которым помимо традиционного лечения была применена ФДТ, средние сроки очищения от гнойно-некротических масс,

Таблица 7. Основные показатели течения раневого процесса в основной и контрольной группах в днях

Table 7. Key indicators showing the clinical course of wound process in the treatment group and control group in terms of days

| Группы больных | Очищение раневой поверхности | Появление грануляций | Заживление |
|------------------------------|------------------------------|----------------------|------------|
| Контрольная группа (n = 113) | 7 ± 3 | 10 ± 2 | 30 ± 4 |
| Основная группа (n = 100) | 4 ± 2* | 6 ± 3* | 16 ± 4* |

* Достоверность отличия от показателей контрольной группы (p < 0,05).

Таблица 8. Динамика изменения площади трофических язв венозной этиологии в процессе фотодинамической терапии, %

Table 8. Trends of changes in the area of trophic ulcers of venous aetiology during photodynamic therapy, %

| Площадь ВТЯ | Контрольная группа (n = 113) | Основная группа (n = 100) |
|-------------|------------------------------|---------------------------|
| До лечения | 100 | 100 |
| 10-е сут. | 73,8 ± 4,3* | 54,7 ± 5,5** |
| 28-е сут. | 23,1 ± 3,7* | 0** |

Различия между * и ** достоверны (p < 0,05). ВТЯ – венозная трофическая язва.

Рисунок 3. Результат лечения венозной трофической язвы

Figure 3. Outcomes of treatment of venous trophic ulcers



А – вид трофической язвы в начале лечения; В – результат лечения спустя 6 мес.

появления грануляций и эпителизации язв составили, соответственно, 4 ± 2, 6 ± 3 и 16 ± 4 сут.

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 раза, ускоряет появление грануляционной ткани в 1,66 раза, форсирует заживление в 1,87 раза (p < 0,05). Результаты исследования площади трофических язв венозной этиологии у пациентов обеих групп представлены в табл. 8.

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 см²/сут, а средняя продолжительность лечения – 16 сут. в отличие от контрольной группы, где средняя скорость эпителизации составила 0,18 см²/сут при средней продолжительности лечения около 30 дней (табл. 8). В результате у пациентов основной группы наблюдалась полная эпителизация венозных трофических язв вне зависимости от этиологии ХЗВ, продолжительности существования до начала курса ФДТ, формы и локализации язв (рис. 3).

Проведенное клиническое исследование подтверждает 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. Очевидно, что ФДТ благоприятно влияет не только на воспалительный процесс непосредственно в трофической язве, но также улучшает состояние окружающих тканей.

● ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты убедительно показывают, что фотодинамическая терапия стимулирует репаративные процессы в язве, что проявляется в снижении 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.

Кроме того, отмечено благотворное влияние ФДТ на состояние окружающих тканей. Купирование боли и зуда привело к уменьшению отека 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, уменьшение гиперпигментации тканей. Несмотря на то что данная тенденция также подтверждается авторами других работ [15, 20], 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.

ВЫВОДЫ

Несмотря на очевидный прогресс в разработке и применении высокотехнологичных методов, лечение пациентов с венозными трофическими язвами по сей день считается довольно трудной задачей.

Результаты проведенного исследования убедительно показывают, что 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 раза, ускоряет появление грануляционной ткани в 1,66 раза, форсирует эпителизацию в 1,87 раза ($p < 0,05$).

Поступила / Received 15.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 03.09.2024

Принята в печать / Accepted 16.09.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Weller CD, Richards C, Turnour L, Patey AM, Russell G, Team V. 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. *Int J Nurs Stud.* 2020;103:103503. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103503>.
- Шихметов АН, Лебедев НН, Задикян АМ, Рязанов НВ. Выбор метода хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей в амбулаторных условиях. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2019;178(4):47–51. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-4-47-51>.
Shikhmetov AN, Lebedev NN, Zadikyan AM, Ryzanov NV. The choice of the method of surgical treatment of varicose veins of the lower extremities in outpatient clinic. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2019;178(4):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-4-47-51>.
- Darwin E, Liu G, Kirsner RS, Lev-Tov H. Examining risk factors and preventive treatments for first venous leg ulceration: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(1):76–85. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.12.046>.
- Patel SK, Surowiec SM. Venous Insufficiency. 2024 Feb 14. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613694>.
- Folguera-Álvarez C, Garrido-Elustondo S, Rico-Blázquez M, Verdú-Soriano J. Factors associated with recurrences of venous ulcers: Observational study. *Aten Primaria.* 2024;56(9):102977. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2024.102977>.
- Глухов АА, Аралова МВ. Клиническая эффективность различных способов дебридмента трофических язв венозной этиологии. *Новости хирургии.* 2017;25(3):257–266. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2017.3.257>.
Gluhov AA, Aralova MV. Clinical Efficiency of Various Debridement Methods of Venous Etiology Trophic Ulcers. *Novosti Khirurgii.* 2017;25(3):257–266. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2017.3.257>.
- Serra R, Ielapi N, Barbetta A, de Franciscis S. Skin tears and risk factors assessment: a systematic review on evidence-based medicine. *Int Wound J.* 2018;15(1):38–42. <https://doi.org/10.1111/iwj.12815>.
- Vasudevan B. Venous leg ulcers: Pathophysiology and Classification. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(3):366–370. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.137819>.
- Gunasegaran N, Goh WT, Tan WX, Saipollah H, Chong HR, Sunari RN et al. Patients with venous leg ulcers can be managed safely in the community-results of an observational comparison study in Singapore. *J Tissue Viability.* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2024.07.009>.
- Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. *J Clin Med.* 2020;10(1):29. <https://doi.org/10.3390/jcm10010029>.
- Joaquim FL, Silva RMCRA, Garcia-Caro MP, Cruz-Quintana F, Pereira ER. Impact of venous ulcers on patients' quality of life: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(4):2021–2029. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0516>.
- Szewczyk MT, Mościcka P, Jawień A, Cwajda-Białasik J, Cierzniańska K, Ślusarz R, Hancke E. Quality of life in patients with leg ulcers or skin lesions – a pilot study. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32(6):465–469. <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40983>.
- Tiwary SK. Assessment of Quality of Life in venous ulcer. *Acta Phlebologica.* 2021;(1):24–33. <https://doi.org/10.23736/S1593-232X.21.00492>.
- Aebischer D, Szpara J, Bartusik-Aebischer D. Advances in Medicine: Photodynamic Therapy. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8258. <https://doi.org/10.3390/ijms25158258>.
- 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>.
- Krupka M, Božek A, Bartusik-Aebischer D, Ciešlar G, Kawczyk-Krupka A. Photodynamic Therapy for the Treatment of Infected Leg Ulcers-A Pilot Study. *Antibiotics.* 2021;10(5):506. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050506>.
- Gunaydin G, Gedik ME, Ayan S. Photodynamic Therapy-Current Limitations and Novel Approaches. *Front Chem.* 2021;9:691697. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.691697>.
- Покровская МП (ред.). *Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления раны.* М.: Медгиз; 1942. 48 с.
- Стойко ЮМ, Кириенко АИ, Затевахин ИИ, Покровский АВ, Карпенко АА, Золотухин ИА и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2018;12(3):146–240. <https://doi.org/10.17116/flebo20187031146>.
Stoyko YuM, Kiriyenko AI, Zatevakhin II, Pokrovskiy AV, Karpenko AA, Zolotukhin IA et al. Russian Clinical Guidelines for the Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Diseases. *Flebologiya.* 2018;12(3):146–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20187031146>.
- Cesar GB, Winyk AP, Sluchenski Dos Santos F, Queiroz EF, Soares KCN, Caetano W, Tominaga TT. Treatment of chronic wounds with methylene blue photodynamic therapy: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;39:103016. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.103016>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Б.В. Болдин, В.Ю. Богачев, Н.О. Сомов

Написание текста – Н.О. Сомов

Сбор и обработка материала – Н.О. Сомов

Анализ материала – Б.В. Болдин, В.Ю. Богачев, Н.О. Сомов, Г.А. Варич, П.Ю. Голосницкий, К.В. Комов

Редактирование – Б.В. Болдин, В.Ю. Богачев, Н.О. Сомов, Г.А. Варич, П.Ю. Голосницкий, К.В. Комов

Утверждение окончательного варианта статьи – Б.В. Болдин, В.Ю. Богачев

Contribution of authors:

Concept of the article – Boris V. Boldin, Vadim Yu. Bogachev, Nikita O. Somov

Text development – Nikita O. Somov

Collection and processing of material – Nikita O. Somov

Material analysis – Boris V. Boldin, Vadim Yu. Bogachev, Nikita O. Somov, George A. Varich, Pavel Yu. Golosnitskiy, Konstantin V. Komov

Editing – Boris V. Boldin, Vadim Yu. Bogachev, Nikita O. Somov, George A. Varich, Pavel Yu. Golosnitskiy, Konstantin V. Komov

Approval of the final version of the article – Boris V. Boldin, Vadim Yu. Bogachev

Информация об авторах:

Болдин Борис Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>; faculty_surgery@gmail.com

Богачев Вадим Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; хирург-флеболог, Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>; vadim.bogachev63@gmail.com

Сомов Никита Олегович, к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0000-1995-5438>; nikitasomer@gmail.com

Варич Георгий Александрович, к.м.н., доцент, кафедра факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; хирург, заместитель главного врача по хирургии, Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская обл., Химки, Куркинское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-3574-6190>; geravarich@mail.ru

Голосницкий Павел Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; руководитель Центра сосудистой хирургии, хирург-флеболог, Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-6976-7678>; hirurg1978@mail.ru

Комов Константин Витальевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова д. 1; <https://orcid.org/0009-0005-1238-2645>; komov@me.com

Information about the authors:

Boris V. Boldin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>; faculty_surgery@gmail.com

Vadim Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Phlebologist-Surgeon, First Phlebological Center, 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-3940-0787>; vadim.bogachev63@gmail.com

Nikita O. Somov, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Intermediate Level Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-1995-5438>; nikitasomer@gmail.com

George A. Varich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Surgeon, Deputy Chief Physician for Surgery, Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3574-6190>; geravarich@mail.ru

Pavel Yu. Golosnitskiy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Center for Vascular Surgery, Surgeon-Phlebologist, Central Clinical Hospital of St Alexis Metropolitan of Moscow of the Moscow Patriarchy of the Russian Orthodox Church; 27, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6976-7678>; hirurg1978@mail.ru

Konstantin V. Komov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-1238-2645>; komov@me.com