

Фотодинамическая терапия трофических язв венозного генеза

О.Б. ТАМРАЗОВА¹, А.В. МОЛОЧКОВ¹, Г.Э. БАГРАМОВА¹, О.Н. ПОМЕРАНЦЕВ²

¹ФПКМР РУДН; ²Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения

Photodynamic therapy for venous trophic ulcers

O.B. TAMRAZOVA, A.V. MOLOCHKOV, G.E. BAGRAMOVA, O.N. POMERANTSEV

Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Healthcare Department

Представлены данные об этиопатогенезе трофических венозных язв, предложены разные подходы к лечению язвенных дефектов. Представлены результаты собственных наблюдений за пациентами с трофическими венозными язвами и описан эффект метода фотодинамической терапии при лечении данной нозологии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, трофическая язва, воздушно-плазменные потоки, NO-терапия.

The paper gives data on the etiopathogenesis of venous trophic ulcers and proposes different approaches to treating ulcerative defects. The authors present the results of their follow-ups of patients with venous trophic ulcers and describe the effect of photodynamic therapy in the treatment of this nosological entity.

Key words: photodynamic therapy, trophic ulcer, air-plasma flows, NO therapy.

В дерматологической практике нередко встречаются патологические процессы, сопровождающиеся образованием на коже язвенных поражений. Образование язвы является показателем осложненного течения заболевания, вызывает значительные трудности в диагностике и лечении, а также требует назначения системных и топических лекарственных средств. Язвой называют глубокий дефект кожи, поражающий не только эпидермис, но и сосочковый слой собственно кожи, иногда подкожную клетчатку и даже ниже расположенные ткани. После заживления язва всегда оставляет рубец. Она является следствием патологического процесса, приводящего к распаду первичных инфильтративных элементов в глубоких отделах дермы, бугорков, узлов, при вскрытии — глубоких пустул, а также может формироваться первично вследствие некроза тканей, обусловленного трофическими нарушениями в связи с изменением сосудов (атеросклероз, хроническая венозная недостаточность, васкулит) [1, 2].

Лечение больных с язвенными процессами на коже зависит от первичного патологического процесса, обуславливающего изъязвление, общего состояния, сопутствующих заболеваний. Дерматологи отдают предпочтение консервативным методам терапии. Практически при любом генезе трофических

язв голени (язвы, развившиеся на фоне хронической венозной недостаточности не являются исключением) важную роль в их возникновении и ускоренном росте, а также длительно не заживающих ран играет симбиоз патогенных и сапрофитных микроорганизмов [3, 4]. Имеется много публикаций и рекомендаций по лечению таких пациентов системными антибиотиками разных групп [5, 6]. Однако их продолжительное применение способствует возникновению ряда осложнений и не всегда приводит к удовлетворительному клиническому результату из-за развития устойчивости микроорганизмов к антибактериальным средствам. В дерматологической практике при лечении язвенных поражений кожи в первой фазе раневого процесса основная роль отводится топическим антибактериальным, антисептическим и противовоспалительным средствам. Однако при длительном назначении местных антибиотиков и противовоспалительных средств довольно часто возникает сенсibilизация к компонентам препарата, раневому отделяемому или продуктам жизнедеятельности микроорганизмов: патологический процесс усугубляется аллергическим дерматитом, экземой, а также развитием резистентности к противомикробной терапии [7–9].

Учитывая, что хирургическое лечение (как наиболее эффективное при трофических язвах венозного генеза) показано не всем категориям больных (например, при отягощенных сопутствующих заболеваниях, осложнениях язвенного процесса, в старческом возрасте и др.), а системная и местная терапия не всегда высокоэффективна, при лечении трофических язв все больше внимания уделяется физиотерапевтическим методам.

В последние годы появился ряд работ, посвященных применению фотодинамической терапии (ФДТ) при лечении гнойных заболеваний мягких тканей, в частности трофических язв [10–12]. Главным фактором лечебного воздействия ФДТ является ее бактерицидное и бактериостатическое действие [13]. Применение ФДТ при лечении гнойных ран имеет ряд преимуществ перед традиционными методами антибактериальной терапии: эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам; в отличие от антибиотиков противомикробное действие ФДТ не ослабевает со временем; к ФДТ у патогенных микроорганизмов не развивается устойчивости, бактерицидная активность метода ФДТ ограничена зоной лазерного облучения сенсibilизированных тканей, что позволяет избежать при местной ФДТ системной реакции макроорганизма [14–16]. Помимо противомикробного действия, ФДТ снижает токсическое воздействие бактериальных продуктов, что ведет к уменьшению и регрессу некротических проявлений и гнойного воспаления, после чего восстанавливается активный фагоцитоз, рана очищается, уменьшаются микроциркуляторные нарушения и усиливаются ранее угнетенные последовательные репаративные процессы: макрофагальная реакция, синтез коллагена, рубцевание и эпителизация [11, 12].

Не менее перспективным направлением в терапии длительно не заживающих ран и язв нижних конечностей является изучение воздействия на раневую процесс экзогенного NO [11, 17, 18]. Известно, что осложненная рана характеризуется дефицитом эндогенного NO в раневом экссудате, а повышение его концентрации в тканях приводит к стимуляции репаративного процесса [1, 19, 20]. Экзогенный NO, полученный плазмохимическим способом, можно рассматривать как положительный полифункциональный фактор при лечении гнойных ран. В частности, он активизирует местный иммунитет, стимулирует активность макрофагов и нейтрофилов, обуславливает нормализацию микроциркуляции, ингибирует внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, эритроцитов, адгезию лейкоцитов, а также улучшает проводимость нервных импульсов [11, 17].

Цель исследования — изучить эффективность ФДТ с фотосенсибилизатором *Фотодитазин* и NO-

терапии при лечении трофических язв венозного генеза.

Материал и методы

Обобщен опыт лечения 104 больных с венозными трофическими язвами: 73 (70,2%) женщин и 31 (29,8%) мужчины. Возраст пациентов составил 41–75 лет (средний возраст $55,2 \pm 1,6$ года). У 43 (41,3%) больных длительность заболевания была более 5 лет, у 61 (58,7%) — не превышала 5 лет. Варикозную болезнь имел 71 (68,3%) человек, посттромбофлебитическую болезнь — 33 (31,7%). Все больные в нашем исследовании имели хроническую венозную недостаточность (ХВН) стадии 6 (С6) в соответствии с клинической классификацией СЕАР. По длительности существования венозные трофические язвы нижних конечностей, согласно классификации Г.Н. Берченко (1997), были условно разделены на «молодые», существующие до 3–5 мес (51 больной, или 49,0%), средней продолжительности — более 5 мес (44, или 42,3%) и «старые» — более 2–3 лет (9, или 8,7%). При обращении рецидив заболевания установлен у 67 (64,4 %) больных. Язвенные дефекты до 5 см² имели 46 (44,2%) пациентов, 6–10 см² — 49 (47,1%), 11–15 см² — 9 (8,7%).

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

1-ю группу составили 32 (30,8%) пациента, которым проводили традиционную терапию, включавшую эластичную компрессию нижних конечностей (эластичные бинты или компрессионный трикотаж 2–3-го класса), фармакотерапию и местное лечение.

При фармакотерапии для повышения тонуса вен использовали препараты анавенол, венорутон, троксевазин, эскузан, гливенол. Улучшение лимфодренажной функции проводили с помощью препаратов группы бензопириенов (троксевазин, венорутон). С целью устранения микроциркуляторных расстройств и нормализации гемореологии использовали трентал, аспирин, тиклид (тиклопидин). Для купирования воспаления применяли нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, индометацин), наружные средства, содержащие гепарин, цинковую пасту, комбинированные кортикостероидные препараты и нестероидные противовоспалительные средства. При лечении ХВН придерживались основного принципа, согласно которому у большинства больных ХВН эффект может быть достигнут только при периодическом курсовом приеме препаратов. Антибиотикотерапию проводили при инфицировании язвенного дефекта.

Местное лечение проводили по общехирургическим правилам. При наличии гнойного отделяемого (I фаза раневого процесса) проводили перевязки с антисептическими растворами (растворы йодопи-

рона 1%, хлоргексидина 0,1%), ферментативными покрытиями (дальдекс-трипсин), гидрофильными мазями (левосин, левомеколь). Во II и III фазе после очищения язвы лечение было направлено на стимулирование развития грануляций и краевой эпителизации. С этой целью использовали препараты на основе гиалуроновой кислоты (куриозин).

2-я группа включала 34 (32,7%) пациента, которым помимо традиционной терапии в фазу экссудации проводили ФДТ с использованием фотосенсибилизатора *Фотодитазин* в комплексе с амфифильными полимерами (доза лазерного облучения — 40 Дж/см²) [2].

В 3-ю группу вошли 38 (36,5%) пациентов, которым помимо традиционной проводили комбинированную терапию, включавшую ФДТ с использованием фотосенсибилизатора *Фотодитазин* в сочетании с воздействием плазменными потоками в режиме NO-терапии. Воздействие экзогенным NO проводили по принятой методике (аппарат Плазон, режим NO-терапия) с экспозицией 90 с на 1 см² в I фазу раневого процесса, при очищении язвы и появлении грануляции — с экспозицией 10 с на 1 см², а также перевязками с иммобилизованным на марле трипсином и мексидолом [11].

Для научной аргументации и подтверждения эффективности воздействия данной методики на течение раневого процесса наряду с клиническими использовали морфологические и патофизиологические методы исследования микроциркуляции (лазерную доплеровскую флоуметрию — ЛДФ и полярографию).

Результаты и обсуждение

У пациентов с венозными трофическими язвами, получавших только традиционное лечение (1-я группа), отмечали незначительную динамику клинической картины. Через 14 сут лечения отечность голени уменьшилась у 26 (81,25%) пациентов, а болевого синдрома был купирован у 21 (65,6%). Во 2-й группе (традиционная терапия и ФДТ) отмечено уменьшение болей в нижних конечностях на 7–10-е сутки и быстрое уменьшение воспалительных явлений в области язв. Так, гиперемия окружающих тканей сохранялась в течение 3–4 сут, а инфильтрация в области краев трофических язв — 4–5 сут. В 3-й группе (сочетание традиционного лечения и ФДТ с NO-терапией язв) отмечена наиболее выраженная поло-

жительная динамика. Так, купирование болевого синдрома отмечали уже на 4–5-е сутки, гиперемии периферической ткани — на 2–3-и сутки, а инфильтрации в области краев ран язв — на 3–4-е сутки.

Основные показатели течения раневого процесса у пациентов с венозными трофическими язвами представлены в **таблице**. Наилучшие результаты отмечены у пациентов 3-й группы.

Применение разработанной методики лечения трофических язв у больных с ХВН нижних конечностей способствовало сокращению сроков очищения раневых дефектов в 1,9 раза, появления грануляций — в 1,6 раза и заживления (эпителизации на 50%) — в 2,1 раза.

Традиционное лечение, по данным морфологических исследований, оказывает медленную стимуляцию раневого процесса. К 7–14-м суткам воспалительные проявления преобладают над репаративными, грануляционная ткань незрелая. Только к 20-м суткам появляются островки грануляционной ткани с вертикальными сосудами, уменьшаются некроз, отек и воспалительная инфильтрация, происходят незначительное оживление макрофагальной активности, пролиферации фибробластов и очищение язвенной поверхности от гнойного экссудата. Вместе с тем микроциркуляторные нарушения и воспалительный процесс еще остаются выраженными, что свидетельствует о малой эффективности проводимого лечения.

ФДТ интенсифицирует течение раневого процесса. У пациентов 2-й группы это проявлялось на 3–5-е сутки очищением язвенной поверхности от гнойно-некротического экссудата, значительным уменьшением числа или исчезновением колонии бактерий в экссудате. Поверхностный слой из гнойно-некротического становился фибринозно-лейкоцитарным, происходило усиление нейтрофильной реакции, уменьшались отек и воспалительные проявления. На 10–14-е сутки число макрофагов в тканях значительно увеличивалось, преобладали макрофаги с активной фагоцитарной функцией, отмечались пролиферация фибробластов, синтез ими коллагена, фиброгенез коллагеновых волокон, образование и созревание к 14-м суткам полноценной грануляционной ткани с вертикальными сосудами. К 21-м суткам отмечалось преобразование грануляционной ткани в фиброзно-рубцовую. На краях язвы происходила активная регенерация эпителия.

Воздействие экзогенным NO после ФДТ (3-я группа) позволило добиться очищения язвенной

Основные показатели течения раневого процесса в исследуемых группах

Группа больных	Очищение раневой поверхности, сут	Появление грануляций, сут	Заживление (эпителизация на 50%), сут
1-я	9,8±0,2	10,3±0,8	26,1±1,4
2-я	7,4±0,4*	8,1±0,6*	15,8±1,6*
3-я	5,2±0,7**	6,4±0,5**	12,1±1,2**

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой, ** — со 2-й группой.

поверхности в те же сроки, что и во 2-й группе, однако на 5–7-е сутки у этих пациентов было также выявлено и значительное снижение микроциркуляторных нарушений, выраженных в исходных биоптатах (микротромбов, сладжа эритроцитов, агрегации тромбоцитов, воспаления стенок сосуда, деструкции эндотелия). Отмечались усиление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов к бактериям и некротическому детриту, снижение воспалительных проявлений: проницаемость стенок микрососудов, отек, активировались макрофагальная реакция, пролиферация фибробластов и новообразование капилляров. На 7–10-е сутки формировалась грануляционная ткань с вертикальными сосудами, которая к 15–18-м суткам созревала и претерпевала фиброзно-рубцовую трансформацию, формировался зрелый эпителиальный пласт.

Изучение изменений микроциркуляции в венозных трофических язвах методом ЛДФ показало, что применение ФДТ устраняет условия, приводящие к формированию застоя в посткапиллярах и венах: нарушения микроциркуляции по гиперемическому типу купировались, а черты застойного типа гемодинамики в капиллярах сохранялись. При включении в комплексную терапию воздействия экзогенным NO, на 5-е сутки отмечалось снижение показателя микроциркуляции (ПМ), свидетельствующее о спаде пика воспалительной реакции капилляров и улучшении венозного оттока. На 7-е сутки происходило некоторое увеличение ПМ за счет активного образования грануляций и роста новообразованных капилляров. На 14–18-е сутки ПМ и индекс эффективности микроциркуляции приближались к значениям показателей симметричных участков голени здоровой конечности, что демонстрировало восстановление автономных регуляторных механизмов в системе микроциркуляции кожи.

Клинический пример

Больная К., 59 лет, обратилась в поликлинику с диагнозом: ХВН, варикозная болезнь, трофические язвы правой голени.

Анамнез. Язвенный дефект появился около 3 мес назад. Больная лечилась амбулаторно и в домашних условиях, выполняла перевязки с мазями левомеколь и винилин. Однако язвы правой голени не имели тенденции к заживлению.

При обращении больная предъявляла жалобы на боли в области язв, ночные судороги икроножных мышц, покалывание, жжение, зябкость ног, онемение, ощущение ползания «мурашек».

Местно. Правая голень отека, на медиальной поверхности в нижней трети — язвенные дефекты 1,5×2,0 и 1,0×1,5 см, покрытые вялыми грануляциями с сероватым оттенком и серозным отделяемым. При ЛДФ ПМ составил 1,8 перф. ед., СКО — 0,36 перф. ед., Kv — 23,2%. В ритмической составляющей высокочастотные ритмы преобладали над низкочастотными, что указывало на нарушение регуляции микроциркуляции в сторону пассивных компонентов. При полярографическом исследовании напряжение кислорода в тканях стопы составило 20,1 мм рт.ст. Пациентке было назначено традиционное лечение, включающее антиагреганты, венотоники, десенсибилизирующие препараты. Местное лечение включало перевязки с антисептическими растворами (растворы йодопирона 1%, хлоргексидина 0,1%), с ферментативными покрытиями (дальтекс-трипсин), гидрофильными мазями (левосин, левомеколь). Помимо традиционной терапии были назначены ФДТ и NO-терапия (10 сеансов).

Контрольные исследования выполнены через 14 сут лечения.

Местно. Отечность левой стопы уменьшилась, уменьшились явления парестезии, язва покрылась сочными грануляциями и сократилась в размерах (до 1,5×1,0, 0,5×0,5 см). При ЛДФ ПМ составил 5,6 перф. ед., СКО — 1,26 перф. ед., Kv — 39,2%.

В ритмической составляющей преобладали низкочастотные ритмы над высокочастотными, что указывало на восстановление регуляции микроциркуляции в сторону активных компонентов. При полярографическом исследовании напряжение кислорода в тканях составило 39,4 мм рт.ст.

Через 1 нед лечения язвы заполнились грануляциями и было отмечено уменьшение язвенных дефектов за счет краевой эпителизации. Полное заживление язв голени произошло на 15-е сутки комплексной терапии. Через 1 мес пациентке была проведена реконструктивная операция на венах нижних конечностей.

Заключение

Язвенные поражения кожи — часто встречающееся заболевание в практике врачей разных специальностей, в том числе дерматологов. На прием в кожно-венерологические диспансеры и стационары нередко обращаются пациенты, имеющие осложнения трофических язв, которым в силу разных причин не показано хирургическое лечение. Лечение язв у данных пациентов вызывает значительные трудности и требует применения системных и топических препаратов разных фармакологических групп. Использование ФДТ с фотосенсибилизатором *Фотодитазин* и NO-терапии при лечении трофических язв венозного генеза является эффективным. По данным клинических, планиметрических и морфологических исследований, оно способствует ускорению очищения ран от девитализированных тканей, нормализации микроциркуляторных нарушений, усилению фагоцитоза, стимуляции пролиферации фибробластов, созревания грануляционной ткани и эпителизации язвенного дефекта на 12–15-е сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология: руководство для врачей. Под ред. В.С. Савельева. М: Медицина 2001; 664.
2. Левончук Е.А., Барабанов Л.Г., Тарасевич С.М., Арбуханова Л.М. Язвенные поражения в дерматологии и их терапия. Мед нов 2008; 6: 67—69.
3. Панкратов В.Г. Аргосульфен в дерматологической клинике. Искусство мед 2008; 1: 2: 108—111.
4. Witt M.B., Kiyama T., Barbal A. Br J Surg 2002; 89: 12: 594—601.
5. Каламкарян А.А., Архангельская Е.И., Глухенький Б.Т. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М: Медицина 1995; 1: 256—294.
6. Фицпатрик Дж. Е., Эллинс Дж. Л. Секреты дерматологии. СПб: Невский диалект 1999.
7. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студнишина. М: Медицина 1989; 61—63.
8. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айа-стан 1989; 381—382.
9. Королев Ю.Ф., Ходюков Э.Я. Вестн дерматол 1974; 11: 11—14.
10. Дуванский В.А. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей. Лаз мед 2003; 7: 3—4: 41—45.
11. Дуванский В.А., Толстых М.П., Петрин С.А. и др. Фотодинамическая терапия и экзогенный оксид азота в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей. Хирургия 2004; 10: 59—62.
12. Толстых П.И., Клебанов Г.И., Шехтер А.Б. и др. Антиоксиданты и лазерное излучение в терапии ран и трофических язв. М: Издательский дом «Эко» 2001; 240.
13. Толстых П.И., Странадко Е.Ф., Коробов У.М. и др. Влияние фотодинамического воздействия на бактериальную микрофлору ран в эксперименте. Микробиол иммунол и аллергол 2001; 2: 85—87.
14. Jori G., Tonlorenzi D. Photodynamic therapy for the treatment of microbial infections. Photodynamic News 1999; 2: 1: 2—3.
15. Malik Z., Ladan H., Nitzan Y., Smetana Z. Antimicrobial and photosensitization (Invited Paper). In: Photodynamic therapy of cancer. Eds. G. Jori, J. Moan, W. Star. Proc SPIE 1994; 2078: 305—312.
16. Wilson M., Pratten J. Lethal photosensitisation of *Staphylococcus aureus* in vitro: effect of growth phase, sesum, and pre-irradiation time. Laser Surg Med 1995; 16: 3: 272—276.
17. Шехтер А.Б., Грачев С.В., Милованова З.П. и др. Применение экзогенного оксида азота в медицине: медико-биологические, клинико-морфологические аспекты, механизмы, проблемы и перспективы. Материалы конференции «NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине». М 2001; 27—34.
18. Bulgrin J.P., Shabani M., Chacrovathy D., Smith D.J. Nitric oxide is suppressed in steroid impaired and diabetic wounds. Wounds 1995; 7: 48—57.
19. Masters K.S., Leibovich S.J., Belem P., West J.L., Poole-Warren L.A. Effects of nitric oxide releasing poly(vinyl alcohol) hydrogel dressings on dermal wound healing in diabetic mice. Wound Repair Regen 2002; 10: 5: 286—294.
20. Schaffer M.R., Tantry U., Efron P.A., Ahrendt G.M., Thornton F.J., Barbul A. Diabetes-impaired healing and reduced wound nitric oxide synthesis: a possible pathophysiologic correlation. Surgery 1997; 121: 5: 513—519.