Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Научно-исследовательский институт неотложной
детской хирургии и травматологии»
Департамента здравоохранения города Москвы

На правах рукописи

Гасанова Элла Низамиевна

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ЛАЗЕРНОЙ ФОТОДЕСТРУКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПИОГЕННОЙ ГРАНУЛЕМЫ У ДЕТЕЙ

3.1.11. Детская хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Горбатова Наталья Евгеньевна
кандидат медицинских наук

Москва 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... 5
ВВЕДЕНИЕ..... 6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 15
1.1 Общие сведения о пиогенной гранулеме кожи, этиопатогенез заболевания..... 15
1.2 Классификация, дифференциальная диагностика, клиническое течение пиогенной гранулемы..... 20
1.3 Анатомо-физиологические особенности кожи детей..... 23
1.4 Методы обследования больных с пиогенной гранулемой..... 23
1.5 Эффективность различных методов лечения больных с пиогенной гранулемой..... 24
1.6 Биофизические свойства (селективность) лазерного излучения..... 26
1.7 Целесообразность использование лазерного излучения с длиной волны λ – 0,97 мкм для комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы 29
1.8 Заключение..... 29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 31
2.1.Материалы и методы экспериментальных медико-биологических исследований..... 32
2.1.1 Оборудование (инструментарий)..... 33
2.1.2 Модельные биологические объекты..... 34
2.1.3 Методы выполнения медико-билогического экспериментального исследования..... 35
2.1.3.1 Методика выполнения раздела экспериментального исследования in vitro..... 36
2.1.3.2 Методика выполнения раздела экспериментального исследования in vivo 36
2.1.4 Методы исследования экспериментального материала..... 38
2.1.4.1 Морфологическое макроскопическое исследование 38

2.1.4.2 Морфологическое гистологическое исследование с морфометрическим анализом образцов биологических объектов 39
2.2 Материалы и методы клинических исследований.....41
2.2.1 Аппаратура и инструментарий.....41
2.2.2 Объект клинического исследования.....42
2.2.3 Диагностические мероприятия.....43
2.2.4. Порядок предоперационной подготовки.....43
2.2.5 Обезболивание.....44
2.2.6 Метод операции способом комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы.....44
2.2.7 Порядок послеоперационного ведения..... 44
2.3 Степень достоверности и обоснованности результатов.....45
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....47
3.1 Раздел экспериментального исследование in vitro.....47
3.2 Медико-биологическое экспериментальное исследование in vivo...52
3.3 Экспериментальная модель способа комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы.....70
Глава 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....73
4.1 Характеристика собственного клинического материала..... 74
4.2 Диагностические мероприятия.....76
4.3 Алгоритм методики «комбинированной лазерной фотодеструкции» пиогенной гранулемы..... 77
4.3.1 Показания и противопоказания к операции способом «комбинированной лазерной фотодеструкции» пиогенной гранулемы 77
4.3.2 Предоперационная подготовка пациентов.....78
4.3.3 Собственно оперативное вмешательство.....79
4.4 Послеоперационное ведение пациентов..... 82
4.5 Результат лечения..... 83
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ.....86

ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 94
ВЫВОДЫ..... 100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 102

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Вт – ватт

ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ДЗ – Департамент здравоохранения

ИД – импульсный доплер

НИИ НДХиТ – Научный Исследовательский Институт «Неотложной Детской Хирургии и Травматологии»

ПГ – пиогенная гранулема

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК – цветовое допплеровское картирование

GAIS– Global Aesthetic Improvement Scale (международная глобальная шкала эстетического улучшения)

ISSVA–International Society for the Study of Vascular Anomaly (Международноеобществопоизучениюсосудистыханомалий)

P_{Σ} – мощность излучения суммарная

λ – длина волны лазерного излучения

V – объём

$V_{крат}$ – объем кратера

t – время воздействия (экспозиции)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пиогенная гранулема (ПГ) (лобулярная капиллярная гемангиома, телеангиэктатическая гранулема, ботриомикома, гемангиома грануляционного типа) – это доброкачественное сосудистое образование, которое «составляет до 10% всех патологических сосудистых образований кожного покрова, часто встречающееся у детей старше 3 лет» [13, 70, 132]. ПГ имеет вид округлого образования, размером до 2 см, красного цвета, выступающее над поверхностью тела, чаще всего переходящее в узкое основание, в котором присутствует один или более вертикально расположенных сосудов, участвующий в гемодинамике ПГ [30]. Данное образование поражает различные участки тела, но чаще всего область лица, шеи, верхних отделах туловища, верхние конечности [2, 136]. По гистологическим характеристикам и клиническому проявлению пиогенную гранулемы относят к приобретенным доброкачественным кожным сосудистым опухолям, согласно последней классификации от 2018 г. Международного общества изучения сосудистых аномалий (ISSVA),

Основной особенностью ПГ является ее быстрый рост в течение нескольких дней или недель после дебюта [9,104].

Этиологией возникновения ПГ считается реактивное опухолеподобное поражение, образующееся при воздействии на кожу различных повреждающих факторов (длительное раздражение при трении одеждой, укусы насекомых. «В зоне повреждения кожи развивается посттравматический дефицит иннервации и как следствие нарушение локального васкулогенеза» [52].

Также доказанной этиологией развития ПГ являются гормональные изменения в организме и реакции на введение определённых лекарственных препаратов [13, 30, 132].

По гистологическому строению пиогенная гранулема представляет собой скопление гиперпластических капилляров, разделенных долями, содержащими

центральный питающий сосуд. Поэтому данное образование часто называют лобулярной капиллярной гемангиомой [13].

Дифференциальный диагноз проводится с кератоакантомой, ангиосаркомой, меланомой, вегетирующей пиодермией, шиповидноклеточной эпителиомой, саркомой Капоши, гломусной опухолью и др. [24, 102].

Основным отличием ПГот других кожных образований является внешний вид: выпуклая шаровидная форма, преимущественно с узким основанием, красного или красно-синего цвета; по данным ультразвукового исследования (УЗИ) – всегда визуализируются базальные сосуды. Также характерной особенностью ПГ является стремительный рост и фаза стабилизации, отсутствие спонтанного регресса, диссеминации и малигнизации [102].

В связи с быстрым увеличением размеров ПГ, наиболее частым осложнениям являются ее изъязвление и как следствие – возникновение кровотечения. Минимальная травма приводит к сильному кровотечению, в связи с наличием базального патологически расширенного сосуда, которое отмечают в 7,5% случаев [13,40,106].

В связи с частыми осложнениями ПГ, для их профилактики, необходимо адекватное своевременное лечение. В настоящее время для лечения ПГ используют различные методы локального терапевтического воздействия и хирургические способы удаление данного сосудистого образования. Местное консервативное аппликационное воздействие осуществляют мазями и растворами с b- адреноблокаторами, эффективность их не более 58% и требует длительного применения [34,55,58,134].

Хирургические способы удаления: иссечение, электрокоагуляция, криодеструкция, аппликационная лазерная фотодеструкция, склерозирование, и другие, в 15 – 20% случаев, не обеспечивают достижение приемлемого клинического и эстетического результата лечения. В связи с не удалением внутрикожных базальных сосудов, являющихся основой рецидива ПГ, либо возникают неудовлетворительные эстетические результаты, связанные с

неконтролируемым термическим воздействием на окружающие ПГ ткани, и возникновением послеоперационной рубцовой деформацией кожного покрова.

Таким образом, проблема эффективного удаления пиогенной гранулемы у детей, продолжает оставаться актуальной и требует решения, что определяет необходимость выбора методики лечения, обеспечивающее прецизионное, радикальное и одномоментное удаление всей ткани ПГ, включая ее базальные сосуды.

На современном этапе, в основе лечения многих сосудистых образований кожи заложен принцип избирательной фотодеструкции патологических сосудистых структур, исключающих повреждение окружающих их тканей [14,15,73]. Сформированная методика прецизионного и радикального лечения ПГ основана на селективной фотодеструкции лазерным излучением гемоглобин содержащих тканей, обеспечивающая прецизионность удаления сосудистых структур данного образования.

Степень разработанности темы исследования

Интерес к изучению различных сосудистых образований кожи, в том числе пиогенной гранулемы, остается в настоящее время. Российские и зарубежные научные исследователи изучают вопросы этиологии, патогенеза, морфологии, диагностики и лечения пиогенной гранулемы. В зарубежной литературе ведущими специалистами в этой области являются A.V.Giblin, J. Mulliken [98,102]. В отечественной литературе большой вклад в изучение использования лазерных технологий при лечении сосудистой патологии кожного покрова, включая пиогенную гранулему, был сделан Пономаревым И.В., Горбатовой Н.Е., Доманином А.А. и рядом других исследователей [12,13,23,73].

В проведенном научном исследовании были использованы уникальные лазерные медицинские технологии, обеспечивающие значительное улучшение результатов лечения детей с пиогенной гранулемой кожного покрова. На основании экспериментального медико-биологического исследования разработан новый подход к лечению пиогеннной гранулемы – способ комбинированной

лазерной фотодеструкции, позволяющий улучшить улучшить результаты лечения данной патологии у пациентов детского возраста. Предложенный нами способ лечения детей с пиогенной гранулемой кожи ранее не использовался в клинической практике детской хирургии.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пиогенной гранулемы у детей путем использования способа комбинированной лазерной фотодеструкции.

Задачи исследования

1. Экспериментально определить необходимые параметры лазерного излучения для прецизионной фотодеструкции сосудистых структур пиогенной гранулемы.
2. Разработать методику фотодеструкции лазерным излучением для лечения пиогенной гранулемы кожи у пациентов детского возраста.
3. Обосновать лечебно-диагностический алгоритм на основе комбинированной лазерной фотодеструкции при лечении пиогенной гранулемы у пациентов детского возраста.
4. Доказать клиническую и эстетическую эффективность разработанного способа при лечении пиогенной гранулемы у пациентов детского возраста.

Научная новизна исследования

Экспериментально впервые определены необходимые параметры лазерного излучения с длиной волны 0,97 мкм – мощность от 3,0 Вт, 4,0 Вт, 5,0 Вт, 6,0 Вт, 7,0 Вт; плотность мощности от 20±5 Дж/см^2 до 30±5,0 Дж/см$^{2.}$ – для прецизионной фотодеструкции всех сосудистых структур пиогенной гранулемы.

Впервые разработан способ комбинированной лазерной фотодеструкции с использованием лазерного излучения с длиной волны 0,97 мкм, состоящий из двух этапов – аппликационно-дистанционного и интерстициального, обеспечивающий прецизионное и радикальное лечение пиогенных гранулем кожи

у пациентов детского возраста, Патент РФ на изобретение способа № 27775665 от 06 июля 2022 года.

Впервые доказана клиническая и эстетическая эффективность разработанного способа комбинированной лазерной фотодеструкции при лечении пиогенной гранулемы у пациентов детского возраста.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Подтверждено, что применение разработанного способа комбинированной лазерной фотодеструкции способствует улучшению результатов лечения детей с пиогенной гранулемой кожи. Разработанный способ фотодеструкции обеспечивает у пациентов детского возраста прецизионность и радикальность удаления всех тканей пиогенной гранулемы, включая базальные сосудистые структуры, а также надежный гемостаз, при минимальном повреждении окружающих тканей. Результаты настоящего диссертационного исследования, при применении в практике детской хирургии значительно улучшат клинические и эстетичекие результаты лечения детей с пиогенной гранулемой, что имеет большое научно-практическое значение.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа включает экспериментальную и клиническую часть исследования. Экспериментальная часть исследования была выполнена in vitro и in vivo на статистически достоверном количестве биоматериала: на модельных объектах – 24 кур и 3 мини-свиньи. Из печени мини-свиней получено 48 охлажденных образцов печени и 144 соответствующих гистологических препаратов, а из образцов гребешков белых живых кур получено 432 гистологических препарата. Оценивали количественные изменения в зонах воздействия лазерного излучения – вычисляли ширину, глубину и объем посттермического дефекта, а также анализировали изменения на его поверхности и стенках, а также общий объем фотодеструкции, определяли и анализировали средние показатели. В результате были определены необходимые параметры

лазерного излучения и разработана экспериментальная модель с их использованием способа комбинированной лазерной фотодеструкции для удаления пиогенной гранулемы кожи.

Клиническая часть работы включает статистически достаточное количество пациентов, состоящих из 164 детей с пиогенной гранулемой кожного покрова. Эффективность клинических результатов была подтверждена на основании отсутствия рецидива, остаточных сосудистых элементов и рубцовой деформации кожных покровов, а также контрольных диагностических исследований.

Диссертационное исследование реализовано с соблюдением основных принципиальных позиций доказательной экспериментальной и клинической медицины. С учетом стандартов доказательной клинической и эстетической эффективности проведена оценка результатов лечения пиогенной гранулемы у пациентов детского возраста.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Разработанные в эскпериментальном медико-биологическом исследовании параметры лазерного излучения с длиной волны 0,97 мкм и спроектированный с их использованием способ комбинированной лазерной фотодеструкции, обеспечивают прецизионную фотодеструкцию гемоглобин содержащих тканей.

2. Комбинированная лазерная фотодеструкция является эффективным методом лечения пиогенной гранулемы кожи у пациентов детского возраста, включая осложненные кровотечением.

3. Комбинированная лазерная фотодеструкция обеспечивает одномоментный, радикальный и прецизионный результат при лечении пиогенной гранулемы кожи у пациентов детского возраста, по сравнению с другими способами лечения.

Личный вклад автора

Автор диссертационного исследования активно участвовал в формировании дизайна экспериментального и клинического исследования, сборе и

систематизации результатов, научном обосновании и анализе полученных данных. Автор самостоятельно проводил диагностику и лечение пациентов с пиогенной гранулемой. Лично автором проведен статистический и аналитический анализ результатов экспериментальных и клинических исследований, а также аргументирована цель настоящего научного исследования. Личный вклад автора проявляется в его активном участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования, включая формулировку задач, сбор и анализ результатов экспериментальных и клинических данных, участие в научных публикациях, докладах и других мероприятиях, а также внедрении в клиническую хирургическую практику детского возраста.

Автор при непосредственном участии в соавторстве проводил подготовку материала для научных публикаций по теме диссертационного исследования.

Степень достоверности результатов

В соответствии с принципами доказательной медицины, включающими обширные экспериментальные и клинические исследования, диагностических мероприятий, а также строгое разграничение когорт по критериям включения и исключения, степень достоверности результатов проведенного исследования соответствует его планированию и реализации поставленных задач.

После получения необходимых данных исследований проведена их обработка и анализ, на основании этого, были сформулированы основные положения, заключение, выводы и практические рекомендации.

Апробация

Основные результаты исследования представлены и обсуждены на: Заседание Общества детских хирургов города Москвы и Московской области №609 26 ноября 2020 г.; IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология». 17–20 февраля 2021года, Москва; VII Московский городской съезд педиатров «Трудный диагноз в педиатрии», 6–8 октября 2021г., Москва; Лазеры в медицине-

2021, отель Золотое кольцо, 15 октября 2021г., Москва; X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология» 18 февраля 2022г., Москва; VIII Московский городской съезд педиатров «Трудный диагноз в педиатрии» 23-25 ноября 2022г., Москва; XI Всероссийского научно-практического форума с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология». 15–17 февраля 2023 года, Москва; Научно-практическая конференция с международным участием «Лазерная медицина в России: прошлое, настоящее, будущее», посвященная 100–летию Олега Ксенофонтовича Скобелкина. 16 июня 2023 г., Москва.

Внедрение результатов

Результаты исследования внедрены в практику и используются в работе отдела Хирургии и Консультативно-диагностического отделения ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗ. г. Москвы и отделения детской хирургии ГАУЗ «Детской республиканской клинической больницы министерства здравоохранения республики Татарстан».

Исследование было утверждено Локальным этическим комитетом ГБУЗ "НИИ неотложной детской хирургии и травматологии" ДЗ г. Москвы, выписка из протокола заседания № 7 от 25 ноября 2020 года.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует п. 4 паспорта специальности 3.1.11. Детская хирургия (медицинские науки).

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 9 печатных научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, включая 1 патент на изобретение РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, а также результатов исследования. Исходя из собственных данных составлены заключения, выводы, практические рекомендации, представлен список использованной литературы и список сокращений. Список литературы содержит 142 работы, среди которых 29 в отечественных и 113 в зарубежных публикациях. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 49 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения о пиогенной гранулеме, этиопатогенез заболевания

Пиогенная гранулема (ПГ) – это приобретенная сосудистая доброкачественная опухоль кожи или слизистых оболочек, согласно последней классификации от 2018 года «Международного общества изучения сосудистых аномалий ISSVA» [70, 118].

В клинической практике встречаются и другие названия: лобулярная капиллярная гемангиома, телеангиэктатическая гранулема, ботриомикома, гемангиома грануляционного типа.

Халлихен в 1844 году описал первый случай гнойной гранулемы в английской литературе. «Термин «ботриомикоз» был предложен Боллингером в 1887 г, описавшим поражения легких у лошадей, вызванные, по тогдашним предположениям Botryomyces equina. Спустя 10 лет, Понсе и Дор впервые представили пациентов с проявлениями *лошадиного ботриомикоза*» [109].

В 1904 году впервые «начали применяться термин «гнойная гранулема» или «пиогенная гранулема»; ее называли болезнью Крокера и Хартцелла» [74].

В литературе ПГ была описана как «гемангиоматозная или телеангиэктактическая гранулема» из-за наличия многочисленных кровеносных сосудов и воспалительного характера изменений, наблюдаемых в гистологических срезах[40].

«В настоящее время ПГ считают разновидностью ангиом, развивающихся как реактивный процесс на месте микротравм в виде сосудистого узла с пролиферирующими капиллярами грануляционной ткани *дольчатой капиллярной гемангиомы*» [20].

Многообразие терминов-синонимов указывает на отсутствие единого мнения об этиологии и патогенезе заболевания. Вследствие этого возникают «значительные трудности в определении единой классификации, диагностики, тактики лечения и прогнозировании данной патологии» [14].

Клинически пиогенная гранулема представляет выступающую над окружающей кожей часть, в виде красно-коричневого цвета, относительно небольшого одиночного шарообразного элемента, как правило, с более узким основанием. Выступающая шаровидная часть ПГ имеет дольчатое строение и представлена новообразованными капиллярами с соединительно-тканными перегородками и сосудистыми структурами[8,10]. В основании ПГ расположены «почти вертикально ориентированные один или несколько, при более широком основании, расширенные сосуды, участвующие в кровоснабжении ПГ» [5, 30].

По данным авторов ПГ преимущественно «встречается у детей в возрасте от 3 и более лет, составляет от 5% до 10% всех патологических сосудистых образований кожного покрова, локализуется чаще в 77% случаев на лице и верхних отделах туловища, реже на конечностях» [50, 85, 127]. «Особенно редко ПГ обнаруживают на наружных половых органах, в пищеводе, кишечнике, трахеобронхиальном дереве и внутри сосудов» [32, 81, 111, 117, 142].

В детском возрасте встречается чаще у мальчиков, средний возраст 6–10 лет [104].

ПГ чаще возникает в местах предшествующего локального повреждающего воздействия на кожу, микротравма, укус насекомого и подобное [77, 130]. «В результате этого в этой зоне возникает воспаление и посттравматический дефицит иннервации, далее нарушение локального васкулогенеза и развитие реактивного опухолеподобного процесса» [40, 74, 135].

Для течения ПГ отмечено в течение 1–2 месяцев быстрое прогрессирование размера выступающей округлой части [66, 119]. В этот период чаще возможно развитие различных осложнений, изъязвление и даже в 7,5% случаев кровотечение после незначительного травматического повреждения, трудно поддающееся купированию консервативными средствами [6, 13, 20, 40, 119]. Предрасполагающим фактором к повреждению данного сосудистого образования является преимущественное расположение ПГ на открытых участках тела, что в дальнейшем может вызывать психологический дискомфорт у ребенка [20].

В настоящее время для лечения ПГ у детей применяют большое количество не инвазивных – терапевтических и инвазивных – хирургических методов. Однако неудовлетворительные клинические и эстетические результаты лечения отмечают в 16–40% случаев, из них до 16% рецидивы, которые возникают чаще, при наличии и не удалении относительно глубокой внутрикожной сосудистой структуры [2, 11].

Таким образом, сохраняется проблема эффективного лечения ПГ у детей, обеспечивающего хороший клинический и эстетический результат.

Этиопатогенез пиогенной гранулемы

«ПГ встречается у детей часто, но окончательная этиология возникновения этого опухолевидного сосудистого образования до си пор неясна» [140]. Она «составляет до 10% от всех возможных сосудистых образований кожи и обычно отмечается у детей с 3-летнего возраста, при этом средний возраст пациентов составляет от 6 до 10 лет, отмечено преобладание мальчиков» [16, 70].

ПГ – это реактивное поражение кожи, организующееся в опухолевидное образование, возникновение которого, по всей видимости, обусловлено воздействием различных повреждающих факторов. Чаще всего это микротравма кожи или хроническое травматическое повреждение, или трение одеждой кожных покровов. Некоторые авторы утверждают, что появление такой реакции связано с гормональным дисбалансом, иногда с введением некоторых лекарственных веществ [70, 77, 135]. Окончательный этиопатогенез не установлен, но наиболее доказанной теорией возникновения ПГ является связь с посттравматическим дефицитом иннервации кожи в месте ее повреждения, вследствие чего нарушается локальный васкулогенез [131]. Это приводит к реактивной грануляции ткани и быстрой пролиферации сосудов капиллярного типа рыхлого и дольчатого характера [60]. Однако некоторые исследования отмечают, что только в 7% случаев ПГ связаны с травмой [39]. Описаны случаи возникновения пиогенных гранулем в области капиллярных ангиодисплазий и врожденных гемангиом [90, 114, 120, 138]. Считается что пиогенная гранулема поражает

области капиллярных ангиодисплазий у пациентов старше 30 лет [42, 82, 91, 101, 123, 124, 131].

Важными составляющими развития ПГ являются пролиферация и ангиогенез на фоне воспаления. Предполагается, что скорость роста ПГ зависит от участвующих воспалительных факторов, таких как: индуцибельная синтаза оксида азота, фактор роста эндотелия сосудов, 2 – циклооксигеназа – 2, интерлейкин – 10 [22]. «Иммуногистохимическое исследование при окрашивании на CD34 показывает, что ПГ имеет радиальный тип роста капилляров в сторону некротического поражения тканей» [4].

Некоторые авторы приводят клинические исследования, где у пациентов с ПГ «в тканях и в крови повышался уровень факторов, вызывающих патологический ангиогенез: фактор роста фибробластов» [71], « FLT4, VEGF, Tie-2» [106]. Часто ПГ возникает у беременных женщин, что связывают с повышеним уровня эстрогенов и других половых гормонов, вызывающие усиленную воспалительную реакцию и ангиогенез [62]. Эта теория может быть применима у детей в период гормональной перестройки.

Рассматривают участие вирусных частиц в патогенезе ПГ. Альфа-герпес типа 1 считают одним из возможных факторов, стимулирующий ангиогенез в ПГ [51, 63, 113].

Случаи возникновения ПГ были связаны с приемом лекарств (до 30% околоногтевых очагов) и сочетались с наличием дерматозов (атопический дерматит, псориаз) [35, 36, 141]. Появление ПГ связывают с применением лекарственных препаратов, такими как оральные контрацептивы, ретиноиды, гефитиниб, кабеситабин и афатиниб [67, 76, 93, 125].

Большинство ПГ встречаются как одиночные поражения, но описаны случаи множественных диссеминированных ПГ. Множественные диссеминированные ПГ являются побочным явлением лечения меланомы вемурафенибом или энкорафенибом [75]. Множественные околоногтевых ПГ возникают при таргетной онкологической терапии с использованием

ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста,ингибиторов митоген-активируемой протеинкиназы [116, 121, 135].

Также диссеминированные ПГ, развиваются у пациентов, применяющих изотретиноин с тяжелым течением кистозных угрей и при использовании гранулоцитарного-макрофагального колониестимулирующего фактора у пациентов с иммунодефицитом [49, 64, 92, 105].

Оральные пиогенные гранулемы наблюдаются у пациентов, принимающих циклоспорин и такролимус, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [45, 57, 80, 84]. Имеются несколько сообщений о клинических случаях подтверждающие эту гипотезу, особенно у пациентов, которых лечили от острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина» циклоспорином или такролимусом. ПГ может возникать спонтанно вовремя или после лазерного лечения или криотерапии сосудистых мальформаций, таких как капиллярная (винное пятно) или артериовенозная мальформация [33, 44, 48, 57].

Гистологически пиогенная гранулема состоит из дольчатых сосудов капиллярного размера, причем каждая долька содержит центральный питающий сосуд. Они развиваются в высоковаскулярной грануляционной ткани с дольками или пучками тонкостенных капилляров, погруженными в рыхлую фиброзную строму, с рассеянными фибробластами и воспалительным инфильтратом [98].

При малых размерах напоминает хорошо очерченную папуллу. Покрывающий эпидермис поражается по-разному, но часто истончается или атрофируется, прогрессируя до эрозий и изъязвлений. Могут наблюдаться признаки воспаления[119].

В сосочковом и верхнем ретикулярном слоях дермы скопления этих капиллярных сосудов организованы в дольки и разделены фибромиксоидной стромой [98].

В строме отмечается скудный смешанный воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, нейтрофилов, плазматических или тучных клеток, напоминающий нормальную грануляционную ткань. В ПГ присутствует

нормальное количество тучных клеток по сравнению с увеличенным их количеством в гемангиоме [78, 79, 122].

1.2. Классификация, дифференциальная диагностика, клиническое течение ПГ

Общепринятой классификации ПГ не существует. Основным принципами построения классификации является локализация поражения (кожа или слизистые оболочки), этиологический фактор, течение заболевания (осложненное и неосложненное), размер экзофитной части ПГ и глубина расположения базальных структур.

Дифференциальная диагностика ПГ

Постановка диагноза ПГ обычно не представляет особых сложностей и основывается на клинических проявлениях и гистологическом заключении. Основным из отличий ПГ является внешний вид образования: выпуклой шаровидной формы, преимущественно с зауженным основанием, красного или красно-синего цвета; по данным УЗИ наличие базальных сосудов. Также ПГ характеризуется быстрым ростом и переходом к фазе стабилизации. Она не подвержена к самостоятельному уменьшению, диссеминации и малигнизации [102].

Ее следует дифференцировать с рядом заболеваний: врожденной и младенческой гемангиомой, капиллярной гранулемой, невусом Шпица, ювенильной ксантогранулемой, паукообразной ангиомой, безпигментной узловой меланомой, контагиозным моллюском, пиломатрикомой, а также редко встречающимися другими образованиями.

Гемангиома (врожденная и младенческая «infantile hemangiomas») – это доброкачественное сосудистое образование красно-вишневого цвета, которое проявляется с рождения или через 7–14 дней после рождения. Младенческая гемангиоме присущ определенный вид образования, она может иметь

различную форму и проявления на коже, а также периоды развития, включающие активный рост, далее стабилизацию и последующую длительную инвалюцию [24].

Капиллярная гранулема появляется в раннем возрасте, не имеет радиально расположенную питающую ножку. В течении заболевания отмечается пролиферативная фаза, которая затем сменяется фазой полной регрессии [97].

Невус Шпиц или ювенильный невус обычно имеет широкое основание без ножки, эрозии не отмечаются. При диаскопии цвет меняется на коричневый, при дермоскопии выявляется пигмент [126].

Ювенильная ксантогранулема на ранних стадиях своего развития напоминает сосудистое новообразование, в последующем приобретает желтовато-розовый цвет, имеет широкое основание, эрозий не отмечается [25].

Паукообразная ангиома при малых размерах напоминает ПГ, но она имеет центральную папулу до 3 мм, от которой отходят радиально расширенные и извитые капилляры, эрозии нехарактерны [72].

Безпигментная узловая меланома имеет расположение на ножке, отличается своим красным цветом с цианотической окраской и постоянной кровоточивостью из ткани опухоли. Могут отмечаться множественные пигментные невусы тела, а также наличие меланомы в анамнезе у родственников [26].

Контагиозный моллюск является инфекционным дерматозом, вызываемый вирусом контагиозного моллюска, который является вирусом семейства Poxviridae. Чаще страдают дети дошкольного и младшего школьного возраста. Как правило, контагиозный моллюск представляет собой округлые папулы, розового или цвета кожи, с блестящей и выпуклой поверхностью с точечным вдавлением на ней [96].

Пиломатрикома распространенная медленно растущая приобретенная опухоль придатков кожи у детей. Характеризуется наличием мягких или

твердых подкожных узлов. Из-за разнообразия проявлений ее часто путают с сосудистой опухолью, в том числе и с ПГ [128].

ПГ дифференцируют также с редкими заболевания, например, саркома Капоши, ангиосаркома, вегетирующая пиодермия, «вишневая» ангиома [46,86,87].

По гистопатологии диффернециальную диагностику проводят с приобретенной пучковой ангиомой, гломерулоидной гемангиомой и инфекционным ангиоматозами, такие как бациллярный ангиоматоз и перуанская бородавка [38,103].

Клиническое течение

В 75% случаев развитие ПГ начинается на неизмененной коже. В таких условиях микротравмы малозаметны, а при инфекционной или лекарственной этиологии начальные проявления не имеют выраженной клинической картины. Рост папулы ПГ обычно занимает несколько недель, диаметр ее может достигать до 3,5 см [95].

ПГ представляет собой округлое образование красно-коричневого цвета в виде узла, выступающего над окружающей кожей с более узким основанием, переходящим во внутрикожную часть. Сам узел безболезненный, что связано с отсутствием нервных окончаний [29].

ПГ в редких случаях может исчезнуть самостоятельно, но обратное развитие ее занимает несколько месяцев. За этот период образование претерпевает массу осложнений, ввиду наличия выступающей части, которая травмируется об одежду и предметы быта, нередко отмечаются мелкие тромбозы, приводящие к некрозу ПГ, в результате чего в 7,5% случаев возникает изъязвление и кровотечение, а при наличии глубокой выраженной сосудистой сети не исключается рецидив образования.

По данным авторов типичное расположение ПГ у детей в 77% случаев на лице и шее, иногда на переходной складке губ, а также верхней части грудной клетки, спины, реже на пальцах области околоногтевых валиков [70].

Особенно при локализации ПГ в области лица и шеи развивается выраженный психологический дискомфорт у ребенка и его родителей, поэтому большое значение имеет не только клинический, но и косметический результат лечения.

1.3. Анатомо-физиологические особенности кожи детей

Кожа ребенка отличается по некоторым морфофункциональным особенностям от кожи взрослого человека: газо-обменная функция и митотическая активность клеток эпидермиса более активные, содержание воды значительно выше, капиллярная васкуляризация более выражена. У детей кожа мягкая, легко повреждаемая. Она в 1,5 – 3 раза тоньше, чем у взрослых людей [17]. Эпидермис кожи у детей первых двух лет жизни тоньше, размерами от 0,15 до 0,25 мм, у взрослого человека 0,25 – 0,35 мм, дерма ребенка в зависимости от возраста толщиной 0,5 – 5 мм.

К 7–8 годам кожа по структуре и функциям становится такой как у взрослого человека. Она утолщается, количество коллагеновых волокон увеличивается, уменьшается количество воды в коже. У детей до 8 лет, ввиду меньшей толщины кожи необходимо учитывать, наличие более близкого расположения патологических сосудистых структур ПГ к поверхности кожи, по сравнению с кожей взрослого человека. Выраженная капиллярная васкуляризация у детей указывает, что радиальное расположение сосудистых структур при ПГ может быть глубже и более распространенное по площади поверхности. Особенности строения кожи у детей необходимо учитывать при выборе способа лечения, включая с использованием лазерного излучения.

1.4. Методы обследования больных с пиогенной гранулемой

Постановка диагноза ПГ не затруднена, но требует соблюдение определенного порядка диагностических мероприятий.

На основании анамнеза уточняется время первых клинических проявлений заболевания, скорость роста образования, а также наличие провоцирующих факторов [28].

Рекомендуется проведение объективных методов диагностики, включающие дерматоскопию и ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветовым допплеровским картированием (ЦДК).

Дерматоскопия позволяет выявить признаки, характерные для ПГ: наличие однородного шарообразного узла красноватого цвета, окруженного белым венчиком [27].

УЗ-диагностика с цветовым допплеровским картированием рекомендуется проводить в обязательном порядке [9,88,110].

УЗИ с ЦДК обеспечивает неинвазивную, эффективную оценку данной сосудистой патологии. Оно предоставляет как морфологическую, так и сосудистую информацию, включая объем выступающей и внутрикожной части, а также характер их гемодинамических показателей, которые необходимы для определения подхода лечения [88].

В некоторых случаях при наличии показаний для дифференциальной диагностики возможно проведение компьютерной томографии, магнитно-резонансная томографии, ангиографии и позитронно-эмиссионной томографии [53].

1.5. Эффективность различных методов лечения больных с пиогенной гранулемой

Тактика лечения ПГ определяется давностью заболевания, локализацией образования, наличием осложнений, а также эстетического дискомфорта у ребенка.В настоящее время существуют многочисленные консервативные и инвазивные методы лечения ПГ [47].

Консервативные методы лечения ПГ, описанные в литературе, основаны на применении кремов и растворов различных препаратов (иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, бета-адреноблокаторы) и других (аппликации хлористым

натрием, прессотерапия) [61,65,100,107,133]. Все консервативные методы требуют длительного применения и недостаточно эффективны, а также не обеспечивают достижение радикального результата лечения, а только приостанавливают развитие патологического процесса [34,55,58,134].

Инвазивные методы лечения ПГ – криодеструкцию, хирургическое, радио и электроиссечение, склерозирование [41,139], наиболее часто используют для удаления данного сосудистого образования.

Метод криодеструкции ранее наиболее часто применяли при удалении ПГ [99]. Требуется 1–4 процедуры с интервалом в 3–4 недели [89]. В настоящее время его используют лишь в тех случаях, когда другие методы недоступны. Низкие температуры (минус 196 градусов по Цельсию) приводят к развитию неконтролируемого некроза тканей, а избыточное воздействие повышает риск развития грубых гипертрофических и даже келоидных рубцов**.** Этот метод не гарантирует удаление внутрикожных сосудов ПГ, а также невозможно гистологическое исследование образования.

Метод электрокоагуляции основан на применении переменного или постоянного тока с высокими частотами, при этом выделяющееся большое количество энергии и тепла вызывает коагуляцию ткани [3]. Метод обеспечивает практически бескровное удаление образования и возможность гистологического исследования, но глубокое и неконтролируемое воздействие может приводить к излишней коагуляции биотканей и развитию рубцовых осложнений до 33 % случаев. Поэтому применение данного метода не рекомендуется в области лица, шеи и на других открытых участков кожи [1].

Хирургическое удаление ПГ выполняют относительно часто, при необходимости широкого иссечения образования, с целью диагностики, включая подозрение на злокачественный характер образования. Хирургическое иссечение данного сосудистого образования, включая подкожную его сосудистую часть, осуществляют в пределах здоровых тканей и наложением швов на рану с использованием стандартного хирургического набора.

ПГ представляет собой образование с высокой васкуляризацией, в связи с чем нельзя исключить обильное кровотечение во время хирургического иссечения. Это представляет некоторую техническую проблему во время операции, а также существует риск появления отека и гематомы в ближайшем послеоперационном периоде [108].

После хирургического иссечения в послеоперационном периоде, в связи с интраоперационным травматическим повреждением тканей, нередко возникают нежелательные осложнения в виде рубцовой локальной деформации кожи на участке иссечения образования, что приводит к неудовлетворительному эстетическому результату лечения [68]. Другим хирургическим подходом является выскабливание пиогенной гранулемы с последующей аппликацией послеоперационной раны нитратом серебра [56]. В исследовании, проведенном Quitken и соавт., выявлена частота рецидивов при использовании этого метода до 15% [16, 112].

Таким образом, на основании анализа данных литературы можно отметить, что инвазивные методы удаления ПГ, криодеструкция, электро, радио и хирургическое иссечение, а также ряд других, не всегда обеспечивают радикальный результат лечения. Это связано с тем, что при этих методах невозможно прогнозировать глубину воздействия и исключить повреждение окружающих тканей, а также нередко сохраняются базальные сосудистые структуры, что приводит к рецидиву ПГ, который отмечают до 16% от общего количества неудовлетворительных исходов [7, 16, 37]. Итак, все обозначенные выше инвазивные методы лечения ПГ не адаптированы к особенностям ее строения, что не обеспечивает достижение радикального результата с хорошим клиническим и эстетическим компонентом [13, 16, 70].

1.6. Биофизические свойства (селективность) лазерного излучения

С 1965 года для лечения сосудистых патологий кожного покрова, включая ПГ, впервые «стали применять лазерные аппараты. Изначально использовали

лазерные излучения на основе углекислого газа (CO_2-лазеры)» [14]. Излучение их обусловлено воздействием на хромофоры биотканей, преимущественно на воду и в меньшей мере на меланин, гемоглобин. При этом происходит резко выраженное термическое действие. Глубина воздействия неконтролируема, в связи с этим образовывается коагуляционный некроз окружающих ПГ тканей. Это часто приводит к образованию рубцовых изменений [19].

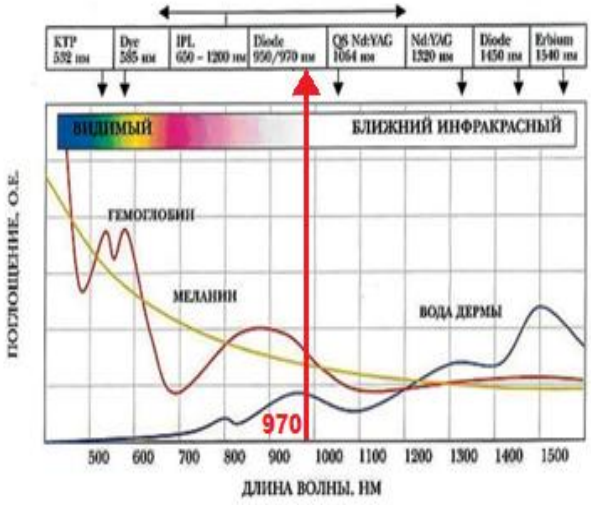
Позже стали применяться лазеры на основе алюмо-иттриевого граната легированный ионами неодима (Nd:YAG) и ряд других лазеров. Первоначально лазерное излучение стали использовать для уменьшения интраоперационного кровотечения при хирургическом иссечении ПГ [43]. В дальнейшем, в качестве основного инструмента при удалении ПГ стали применять излучение данных лазеров для аппликационной коагуляции ее тканей, а также в некоторых случаях ее иссечения. Однако, при использовании Nd:YAG-лазера с элиминацией очага осложнения в виде выраженного рубцевания отмечались у 40% [84]. Это объясняется тем, что в зоне воздействия Nd:YAG-лазера происходит фототермической деструкция соединительной ткани ретикулярного слоя дермы. Излучение с длиной волны 1064 нм проникает относительно глубоко, на глубину 8–10 мм, до проксимальной границы дермы.

Таким образом, отмечены отрицательные стороны применения лазерных хирургических аппаратов: CO_2 и Nd:YAG лазеров. Они вызывают излишнее термическое повреждение и некроз неизмененных окружающих тканей, что повышает риск рубцовых изменений кожи в зоне удаления ПГ.

В настоящее время отмечены единичные исследования по использованию лазеров на парах меди с длиной волны 578 нм, обладающего значительной селективностью к гемоглобину, что обеспечивает успешное использование этого излучения для воздействия на мелкие кровеносные сосуды [23]. Исследования по удалению больших объемных сосудистых образований, в том числе ПГ, лазерным хирургическим аппаратом на парах меди единичные, проводились только у взрослых пациентов и отдаленные результаты пока неизвестны.

До настоящего времени для лечения ПГ у детей не определены четкие показания к использованию того или иного лазерного излучения и не сформированы методики их применения.

На современном этапе наиболее перспективным и результативным рассматривают метод селективного фототермолиза, который впервые предложил в 1983 году физик Р. Андерсон и Д. Перриш. Он основан на селективном поглощении хромофорами кожи лазерного излучения с разными длинами волн, что определяет результат воздействия, а именно глубину проникновения в биоткань и выраженность селективного действия на основные ее хромофоры: гемоглобин, воду и меланин [31]. На Рисунке 1 представлены спектры поглощения света основными хромофорами кожи.



Примечание – Вертикальная ось – коэффициент поглощения гемоглобином, меланином, водой лазерного излучения; горизонтальная ось – длина волны (нм)

Рисунок 1 – Спектры поглощения хромофорами кожи лазерного излучения с различными длинами волн

На Рисунке 2 показана «глубина поглощения лазерного излучения с различными длинами волн основными хромофорами кожи» [54].

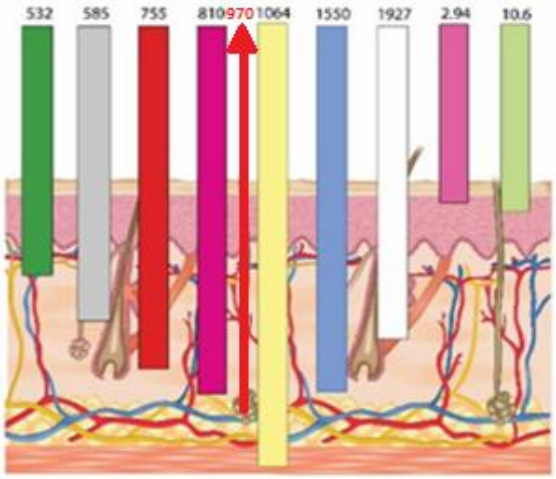


Рисунок 2 – Глубина поглощения световой энергии хромофорами кожи

1.7. Целесообразность использование лазерного излучения с длиной волны 0,97 мкм для комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы

В последнее время одним из эффективных методов хирургического лечения различных видов сосудистых образований кожи и подкожно-жировой клетчатки, включая ПГ, являются методы лазерной фотодеструкции. Они основаны на селективном воздействии лазерного излучения на гемоглобин и воду, преобладающие в указанных сосудистых структурах [19,21].

Для радикального и прецизионного воздействия на ткани ПГ наиболее перспективным является лазерное излучение с длиной волны 0,97 мкм, которое обладает высоким коэффициентом поглощения гемоглобином. Это обеспечит выраженное прецизионное деструктивное воздействие на ткани ПГ, где преобладает гемоглобин и вода и минимизирует повреждающее воздействие на окружающие ее тканевые структуры [15].

Однако сведения, посвященные прецизионному селективному удалению лазерным излучением ПГ у детей, с учетом особенностей ее строения, в доступной литературе отсутствуют.

1.8. Заключение

На основании анализа литературных данных, очевидно, что все обозначенные выше методы лечения ПГ, включая с использованием лазерного

излучения, не обеспечивают достижение оптимального радикального результата, в виду того, что они не адаптированы к особенностям строения пиогенной гранулемы, состоящей из наружной шаровидной выступающей части и внутрикожных базальных сосудов, участвующих в ее гемодинамики, а также не исключают повреждение перифокальных тканей.

Таким образом, сохраняется проблема эффективного лечения ПГ, что требует проведение дальнейшего исследования и определяет разработку новых прецизионных способов удаления ПГ на основе использования селективных свойств лазерного излучения, обеспечивающих радикальный результат и минимальное повреждение окружающих тканей, что должно значительно улучшить клинические и эстетические результаты лечения данной сосудистой патологии у детей.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представленная диссертация выполнена в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗ города Москвы. Работа состоит из двух разделов: клинического и медико-биологического экспериментального исследования.

Клинический раздел исследования включает изучение результатов лечения 164 детей по поводу пиогенной гранулемы кожного покрова, оперированных с использованием сформированной методики на основе экспериментально разработанного способа «Способ комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы кожи у детей» (Патент РФ на изобретение № 2775665 от 06 июля 2022 года).

Медико-биологический экспериментальный раздел исследования выполнен на базе ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», при участии руководителя Лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии ЦПАО Клинического центра ГБОУ ВПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, доктора медицинских наук, профессора, Тертычного Александра Семеновича.

В работе был применен лазерный хирургический аппарат «ИРЭ-Полюс», Россия, мощностью до 15 Вт, с рабочей длиной волны 0,97 мкм (Минаев В.П., Жилин К.М., 2009 г.).

На современном этапе наиболее перспективным и результативным рассматривают метод селективного фототермолиза, который впервые предложил в 1983 году физик Р. Андерсон и Д. Перриш. Он основан на селективном поглощении хромофорами кожи (гемоглобином, меланином и водой), лазерного излучения, которое с длиной волны 0,97 мкм обеспечивает прецизионное воздействие преимущественно на гемоглобин содержащие ткани. На основании этого феномена в НИИ НДХиТ проведено экспериментальное медико-биологического исследование и изобретен способ комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы [12].

2.1. Материалы и методы экспериментальных медико-биологических исследований

Экспериментальное медико-биологическое исследовании проведено на базе ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России».

Оно состоит из двух разделов in vitro и in vivo, и выполнено с использованием модельных биологических объектов с целью определения оптимальных параметров лазерного излучения и разработки экспериментальной модели способа комбинированной лазерной фотодеструкции с их использованием для удаления в последствие пиогенной гранулемы кожи.

Схема-дизайн медико-биологического экспериментального исследования представлена на Рисунке 3.



Рисунок 3. Схема-дизайн медико-биологического экспериментального исследования

2.1.1. Оборудование, инструментарий

Лазерный хирургический аппарат

Общий вид лазерного хирургического аппарат представлен на Рисунке 4. «В экспериментальном медико-биологическом исследовании был использован лазерный аппарат ЛСП «ИРЭ-Полюс» производства России. Длина волны лазерного излучения 0,97 мкм, а максимальная мощность генерации 15 Вт» [14].



Рисунок 4 – Аппарат лазерный одноволновый ЛСП «ИРЭ-Полюс»

Технические характеристики аппарата ЛСП «ИРЭ-Полюс»: 0,97 мкм –длина волны рабочего излучения, максимальная мощность 15 Вт, временной режим – непрерывный; 0,65 мкм – длина волны пилотного лазерного излучения, мощностью 3 мВт**,** доставка излучения по гибкому световоду с рабочей жилой не более 0,22 мм; сетевое напряжение 220 В, частота 50 Гц, масса не более 5 кг.

«Лазерный аппарат ЛСП «ИРЭ-Полюс» генерирует излучение с длиной волны 0,97 мкм, которое имеет выраженный пик поглощения гемоглобином» [14], что обеспечивает воздействие на тканевые структуры, в которых преимущественно преобладает гемоглобин и не оказывая значительного повреждающего действия на окружающие ткани [21]. Генерацию непрерывного лазерного излучения аппарата ЛСП «ИРЭ-Полюс» можно использовать на поверхности объекта воздействия в импульсном режиме и путем сканирования.

Инструментарий

Для выполнения работы применялись хирургические инструменты: скальпель, прямые и изогнутые хирургические ножницы, хирургический и анатомический пинцет, зажим кровеостанавливающий и москита, иглодержатель малый с набором хирургических игл и нитей.

2.1.2. Модельные биологические объекты

В разделах in vitro и in vivo экспериментального медико-биологического исследования было использовано два вида модельных биологических объектов.

В первом разделе исследования in vitro, в качестве экспериментальной модели со сравнительно однородной структурой и насыщенной гемоглобином тканью, были использованы охлаждённые образцы печени лабораторных светлогорских мини-свиней, сходные по анатомическому строению и физиологии с человеком [18].

В эксперименте использовали 3 особи мини-свиней, все они были одного помета в возрасте 6 месяцев. Непосредственно после забивки свиньи забирали образцы ее печени, затем их заливали физиологическим раствором, который был охлаждён до 5 градусов по Цельсию. Не более чем через два часа в in vitro экспериментальном исследовании было использовано 48 препаратов, вырезанных из образцов охлажденной печени.

Во втором разделе исследования in vivo в качестве модели, наиболее близкой к сосудистым гранулематозным кожным образованиям с наличием гемодинамики, были использованы красного цвета гребешки 24 особей живых белых кур, 8–10-месячного возраста, Кросс Хайсекс Вайт и 432 соответствующих из них препаратов. Ярко красного цвета гребешки имеют выраженные расширенные капиллярные структуры, содержащие гемоглобин, и не содержат пигмент меланин. Гребешок биологической модели и микрофотография его гистологического строения представлены на Рисунке № 5 и № 6, соответственно.



Рисунок 5 – Биологическая модель сосудистого образования, гребешок белой курицы

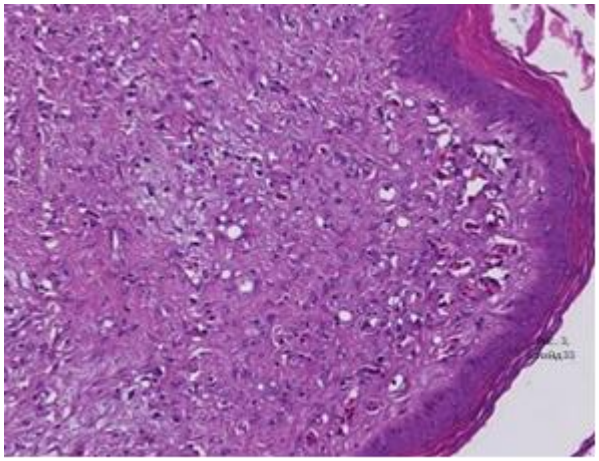


Рисунок 6 – Микрофотография гистологического препарата не измененного гребешка белой курицы

В эксперименте in vivo на гребешках живых белых кур, были изучены изменения тканей и их регенерация после воздействия лазерного излучения 0,97 мкм, с режимами параметров, определенных в экспериментальном разделе in vitro. На основании результатов медико-биологического исследования была сформирована экспериментальная модель способа комбинированной лазерной фотодеструкции сосудистых гранулематозных кожных образований.

2.1.3. Методы выполнения экспериментального исследования

.

«В экспериментальном исследовании использовали непрерывное лазерное излучение с длиной волны 0,97 мкм, генерируемое указанным лазерным

аппаратом в двух режимах воздействия: точечное единичными импульсами неподвижным лазерным пятном; ручное сканирование пятна по поверхности объекта воздействия» [14].

2.1.3.1. Методика выполнения раздела экспериментального исследования in vitro

«Экспериментальный раздел in vitro выполнен для определения необходимого диапазона параметров лазерного излучения с длиной волны 0,97 мкм» [14] для селективной фотодеструкции преимущественно содержащей гемоглобин ткани.

В разделе in vitro в точечном режиме единичными неподвижными пятнами монохромного, с длиной волны λ – 0,97 мкм, лазерного излучения воздействовали на охлаждённые образцы печени. При этом использовали разные параметры мощности, а именно: **1,0Вт, 2,0Вт, 3,0Вт, 5,0Вт, 7,0Вт, 10,0Вт,** с постоянной длительностью экспозиции 1 секунда.

Экспериментальное исследование in vitro осуществляли следующей техникой.

Для каждого обозначенного параметра режима мощности лазерного **λ** – 0,97 мкм излучения формировали контактно на образцах печени со стороны ее капсулы точечные зоны воздействия в количестве 6 штук. Сначала исследовали визуально определяемые макроскопические изменения в точечных зонах воздействия обозначенного лазерного излучения. Далее для последующего гистоморфологического исследования вырезали образцы тканей печени с лазерными зонами, маркировали и помещали их в 10% раствор нейтрального формалина.

2.1.3.2. Методика выполнения раздела экспериментального исследования in vivo

«Экспериментальный медико-биологический раздел исследования in vivo выполнен на гребешках живых белых кур» [14], с целью изучения особенностей

регенерации тканей после воздействия излучения λ – 0,97 мкм с параметрами режимов, определенных в разделе in vitro, а также для уточнения методики разработанной экспериментальной модели способа комбинированной лазерной фотодеструкции гранулематозных сосудистых кожных образований. В этом разделе использовали «6 режимов параметров мощности лазерного излучения с длиной волной 0,97 мкм: **2,0 Вт, 3,0 Вт, 4,0 Вт, 5,0 Вт, 6,0 Вт, и 7,0 Вт»** [14].

В экспериментальном разделе исследования in vivo использовали «два режима воздействия: точечное с неподвижным лазерным пятном и сканированием пятна по поверхности объекта. Параметры режимы, при точечной технике и сканировании, использовали сравнимые. Скорость сканирования составляла 1 см в секунду на дистанции 0,1 см от поверхности объекта воздействия, длительность точечного воздействия составляла 1 секунду.

На гребешки живых кур были нанесены зоны воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм» [14] в течение 1–2 часов, с использованием 6 различных режимов, обозначенных выше. На каждом гребешке биологической модели формировали точечные и сканированием зоны воздействия только с одной стороны. Для каждой группы из трех параметров режимов использовался отдельный гребешок: с 1 по 3 и с 4 по 6. На Рисунке 7 изображены зоны лазерного воздействия при использовании точечной техники и сканирования на гребешке.

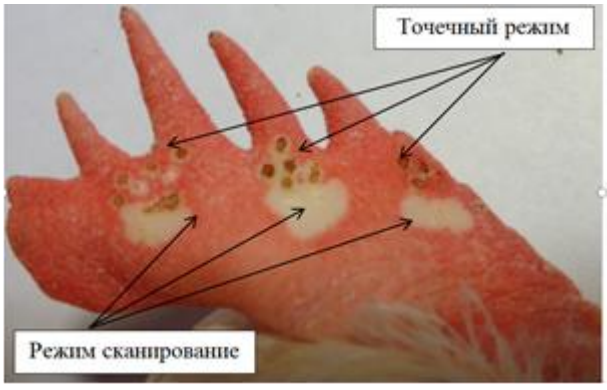


Рисунок 7 – Формирование зон лазерного воздействия на гребешке

Технический аспект выполнения экспериментального исследования in vitro

На гребешке формировали для каждого режима группы из 6 точечных участков, под этими точечными зонами сканированием с аналогичных режимов,

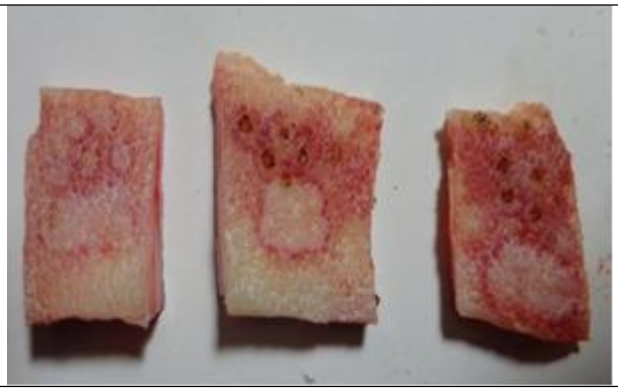
«на расстоянии 1–2 мм, мы формировали прямоугольный участок шириной 1,5±0,5 мм и длиной до 10,0 мм» [14]. Зоны лазерного воздействия располагали ближе к клюву с большей энергетикой, с меньшей – ближе к затылку.

Забор 24 гребешков был выполнен на 0-е сутки, 4-е сутки, 7-е сутки, 12-е сутки, 21-е сутки, 30-е сутки и через 3 месяца. Гребешки забирали под общим обезболиванием препаратом Золетил, в соответствии с рекомендуемыми весовыми дозировками. Забор гребешков выполняли методом хирургического иссечения с наложением швов на операционную рану. Изготовлено 144 образца макропрепаратов гребешков с зонами воздействия и из них 432 гистологических препаратов для исследования. На основании морфологических исследований проведен анализ зон воздействия лазерного излучения λ– 0,97 мкм на ткани гребешка.

Примеры макропрепаратов образцов, представлены на Рисунке 8 (А, Б).



А



Б

Примечание – А – зоны воздействия на макропрепарате гребешка; Б – Образцы макропрепаратов гребешка

Рисунок 8 – Образцы биологического материала с зонами точечного и сканированием воздействия

В дальнейшем на основании морфологических исследований анализировали зоны воздействия лазерного излучения λ – 0,97 мкм на гребешках.

2.1.4. Методы исследования экспериментального материала

2.1.4.1. *Макроскопическое морфологическое исследование*

«Оценку зоны воздействия на объектах исследования проводили сразу после их формирования и в указанные выше сроки забора. Выполняли анализ

визуально определяемых на образцах изменений в точечных и зонах сканирования» [14], включая деструктивные проявления и динамику раневого регенеративного процесса. Выполняли фотофиксацию изменений на образцах.

2.1.4.2. *Гистологическое морфологическое исследование с морфометрическим анализом образцов биологических объектов*

«Использовали ткань печени толщиной 3–4 мм и ткань гребешка на всю толщу для гистологического исследования образцов, полученных с участков, подвергшихся лазерному воздействию. Препараты были зафиксированы в 10% нейтральном формалине и обработаны с использованием аппаратов для гистологической обработки фирмы Excelsior («TermoScientific», Великобритания) и EC350 («Microm», Германия).

После заливки в формалин, из парафиновых блоков получали гистологические срезы толщиной 2–3 мкм с помощью микротома HM355S с системой переноса срезов STS («TermoScientific», Великобритания). Далее производилась депарафинизация в последовательных растворах ксилола и спирта. Готовые препараты окрашивали гематоксилином и эозином» [14].

Проверяли «наличие качественных критериев термических изменений: лазерный дефект (кратер), слой компактного или губчатого некроза, переходная зона термических повреждений. Наличие количественных критериев термических изменений: кратер, его глубина, ширина и объем; размеры участков повреждения на стенках дефекта, кратера, а также общий объем фотодеструкции» [14]. Проведение измерений с замером морфометрических параметров участков термического повреждения тканей обеспечило их количественный анализ.

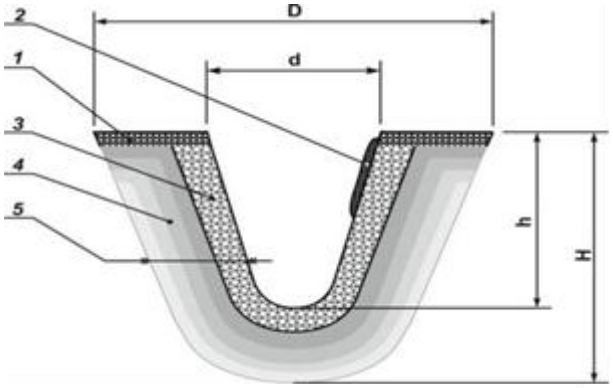
Просмотр стекол осуществляли с использованием «микроскопа CX41 («Olympus», Япония) для увеличения и изучения отдельных фрагментов гистологических препаратов. Для сканирования и анализа целостных образцов использовали сканирующий микроскоп Pannoramic Midi («3DHISTECH», Венгрия)» [14].

«Качественные критерии термических изменений включали лазерный дефект (кратер), слой компактного или губчатого некроза, а также переходную зону термических повреждений.

Количественные критерии термических изменений оценивали глубину, ширину и объем кратера, размеры участков повреждения на стенках дефекта, кратера, а также общий объем фотодеструкции» [14].

Измерения «морфометрических параметров участков термического повреждения позволили провести их количественный анализ.

Схематическое изображение изменений в тканях после воздействия лазерного излучения представлено на Рисунке 9» [7].



Примечание – **1** – участок повреждения на поверхности края дефекта, кратера; **2** – участок компактного коагуляционного некроза; **3** – участок ячеистого коагуляционного некроза; **4** – участок переходной «мягкой» коагуляции; **5** – общая толщина повреждения стенок, включая все участки; **D** – общий диаметр повреждения на поверхности, включая кратер; **d** – диаметр дефекта, кратера; **h** – глубина дефекта, кратера; **H –** общая глубина повреждения, включая кратер

Рисунок 9 – Схематический рисунок участков фотодеструкции на тканях биологического объекта

Результаты гистоморфологического исследования подтвердили оптимальный диапазон параметров режимов лазерного λ – 0,97 мкм излучения для эффективной фотодеструкции гемоглобин содержащих тканей и особенности регенеративных процессов в зонах воздействия.

На основании показателей количественного анализа участков термического повреждения был определен объем фотодеструкции за единицу времени, а также необходимое время для осуществления полной деструкции заданного условного объема гранулематозных сосудистых кожных образований, что служило основой

формирования экспериментальной модели способа комбинированной лазерной фотодеструкции.

2.2. Материалы и методы клинических исследований

2.2.1. Аппаратура и инструментарий

Лазерный хирургический аппарат

«В клиническом исследовании был использован лазерный аппарат ЛСП «ИРЭ-Полюс» производства России» [14]. Аппарат представлен на Рисунке 4. Аппарат ЛСП «ИРЭ-Полюс» имеет длину волны рабочего излучения 0,97 мкм, мощность до 15 Вт, режим – непрерывный; пилотный лазер с длиной волны 0,65 мкм, мощностью не более 3 мВт, доставка излучения по гибкого световоду с диаметром жилы световода 0,22 мм; сетевое напряжение 220 В, частота 50 Гц, масса не более 5 кг.

Инструментарий

Для интраоперационного использования и в целях профилактики возможных осложнений применяли хирургические инструменты: скальпель, прямые и изогнутые ножницы, хирургический и анатомический пинцет, зажим кровеостанавливающий и москита, иглодержатель малый и шовный материал.

Диагностическая аппаратура

Аппарат ультразвуковой диагностический.

Аппарат ультразвуковой диагностический: HD11 XE, линейный датчик L12-3, с режимом цветного допплеровского картирования» [14], производитель PHILIPS (США) **:** Оценку зон воздействия на объектах исследования проводили сразу после их формирования и в установленные сроки для отбора образцов.

Для гистологического исследования образцов, полученных с участков, подвергшихся лазерному воздействию, использовали ткань печени толщиной 3–4 мм, включая гребешковую структуру. Препараты были зафиксированы «в 10%-м нейтральном формалине и обработаны с использованием аппаратов для гистологической обработки фирмы Excelsior («TermoScientific», Великобритания)

и EC350 («Microm», Германия). После заливки в формалин, из парафиновых блоков получали гистологические срезы толщиной 2–3 мкм с помощью микротома HM355S с системой переноса срезов STS («TermoScientific», Великобритания). Далее производилась депарафинизация в последовательных растворах ксилола и спирта. Готовые препараты окрашивали гематоксилином и эозином» [14].

Просмотр стекол осуществляли с использованием «микроскопа CX41 («Olympus», Япония) для увеличения и изучения отдельных фрагментов гистологических препаратов. Для сканирования и анализа целостных образцов использовали сканирующий микроскоп Pannoramic Midi («3DHISTECH», Венгрия)» [14].

«Качественные критерии термических изменений включали лазерный дефект (кратер), слой компактного или губчатого некроза, а также переходную зону термических повреждений. Количественные критерии термических изменений оценивали глубину, ширину и объем кратера, размеры участков повреждения на стенках дефекта, кратера, а также общий объем фотодеструкции» [14]. Измерения «морфометрических параметров участков термического повреждения позволили провести их количественный анализ. Схематическое изображение изменений в тканях после воздействия лазерного излучения представлено на рисунке» [14].

Программное обеспечение создания иллюстративного материала

Графический планшет (XP-PEN Artist 12 Pro) для разработки иллюстративного материала настоящей работы. Графическая программа Adobe Photoshop для технической поддержки и совершенствования сформированного иллюстративного материала визуального представления анатомических особенностей и основных этапов оперативного удаления пиогенной гранулемы.

2.2.2. Объект клинического исследования

Пациенты в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев, в количестве 164 человек, в период с 2020 года, обратившиеся в НИИ НДХиТ с заболеванием пиогенная

гранулема кожи (включая осложненные кровотечением), оперированные с использованием способа комбинированной лазерной фотодеструкции.

Группы пациентов с ПГ:

– ПГ различной локализации на коже, без осложнений, включая анамнез;

– ПГ различной локализации на коже, с осложнениями, изъязвлением, нагноением или кровотечением.

Подгруппы:

– ПГ в зависимости от показателей гемодинамики.

Критерии не включения: наличие артерио-венозных фистул, участвующих в гемодинамике ПГ, локализация на слизистых полости рта и носа, кожи век.

2.2.3. Диагностические мероприятия

Субъективные методы

Пациентам выполняли стандартные диагностические исследования – сбор анамнеза, визуальная оценка, пальпация, локализация, размеры образования, размеры сосудистой ножки.

Объективные методы

Фото документирование пиогенной гранулемы. Также всем пациентам для определения размера выступающей части, направления и глубины локализации базальных сосудов и гемодинамики ПГ «в обязательном порядке выполняли ультразвуковое исследование с цветовым допплеровским картированием (ЦДК)» [14].

2.2.4. Порядок предоперационной подготовки

«Выполняли всем пациентам клинический анализ крови с определением времени свертываемости и длительности кровотечения, определяли группу и резус-фактор крови. Для оперативного лечения под общим обезболиванием предоперационную подготовку проводили в установленном порядке» [14].

2.2.5. Обезболивание

90 пациентам было проведено «аппликационное обезболивание с применением крема Акриол Про или мази ЭМЛА, в то время как у 68 больных, у которых отмечалось широкое основание ПГ, было использовано комбинированное обезболивание. Оно включало в себя сочетание указанных препаратов с инъекционным 2% раствором новокаина объемом 0,3–0,5 мл, вводимым в окружающие образование ткани. В условиях операционной стационара 6 пациентам в возрасте до 3 лет выполнена операция с применением анестезии» [14]: общей ингаляционно-масочной или ларинго-масочной анестезии с использованием севофлурана.

2.2.6. Метод операции «комбинированной лазерной фотодеструкции»

«Клиническое исследование было выполнено с применением нового способа «Комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы кожи у детей», разработанного на основании результатов экспериментального исследования настоящей работы, Патент РФ на изобретение № 2775665 от 06 июля 2022 года.

Способ основан на способности гемоглобина поглощать лазерное излучение с длиной волны 0,97 мкм, что обеспечивает прецизионное воздействие на ткани пиогенной гранулемы, где преобладает гемоглобин, минимизируя повреждение окружающих здоровых тканей» [14].

2.2.7. Порядок послеоперационного ведения

После операции все дети проходили амбулаторное наблюдение в течение 10–21 дня с контрольными осмотрами через каждые 3–5 дней, а затем – в катамнезе. Пациентам проводилось местное лечение послеоперационных ран в соответствии с установленными стандартами для неосложненных

послеоперационных ран. «Во всех случаях послеоперационный раневой процесс соответствовал физиологическим срокам, однако носил локальный асептический характер раневого воспаления, свойственный лазерным ранам, без вовлечения окружающих тканей» [14].

«Для поддержания защитного коагуляционного слоя на раневой поверхности применяли 3% концентрированный водный раствор перманганата калия» [14]. С целью стимуляции регенерации тканей и эпителизации в дальнейшем, в течение 2–3 недель, использовали мази и гели, содержащие дексапантенол.

С профилактической целью развития гипертрофического рубцевания послеоперационной области после полной эпителизации при наличии показаний рекомендовали применение мазей и гелей: имофераза, дерматикс, Kelo- cote, контрактубекс, продолжительностью не менее 1 месяца.

В клиническом разделе настоящего исследования будут изложены результаты лечения и порядок послеоперационного ведения.

2.3. Степень достоверности и обоснованности результатов

«В экспериментальной медико-биологической части работы было использовано достаточное количество образцов биологического материала» [14]: 48 образцов печени и 24 образца гребешков, что составляет в сумме 72 объекта. Всего было исследовано 432 гребешков и 144 гистологических препаратов печени «Проведена оценка средних показателей количественных изменений размеров участков повреждения в зонах воздействия лазерного излучения, включая глубину, ширину, объем дефекта, участки повреждения на стенках и общий объем фотодеструкции» [14].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью описательных методов математической статистики.

Клиническая часть исследования выполнена на достаточном клиническом материале, группа исследования включает 164 пациента с пиогенной

гранулемой кожи. Оценку клинического результата лечения проводили на основании отсутствия остаточных сосудистых элементов и рецидивов по данным УЗИ с ЦДК. Оценку эстетического результата лечения проводили на основе трех основных категорий критериев эстетической эффективности: полностью удовлетворены результатом лечения; частично удовлетворены, но выразили желание незначительно улучшить; не удовлетворены состоянием кожи в послеоперационной области – согласно рекомендациям «международной глобальной шкалы эстетического улучшения GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale)» [14].

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Экспериментальное медико-биологическое исследование основано на селективности воздействия лазерного излучения на гемоглобин содержащие ткани [28]. «Исследование состоит из двух разделов – **in vitro и in vivo**, выполненные на тканях модельных биологических объектов с использованием лазерного хирургического аппарата ЛСП «ИРЭ-Полюс» генерирующий лазерное излучение длиной волны 0,97 мкм» [14]. По результатам данного исследования разработан патент на изобретение РФ «Способ комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы кожи у детей» (RU2775665C1).

3.1. Раздел экспериментального исследования in vitro

Исследование in vitro выполнен с целью определения оптимальных параметров лазерного λ – 0,97 мкм излучения эффективной фотодеструкции тканей, преимущественно содержащих гемоглобин, и разработки модели комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы. Эксперимент выполнен на охлажденных образцах печени мини-свиней.

В процессе эксперимента были определены качественные и количественные изменения в участках повреждения и определен оптимальный диапазон его параметров, лазерным излучением с длиной волны 0,97 мкм, необходимый для фотодеструкции преимуществен содержащих гемоглобин тканей.

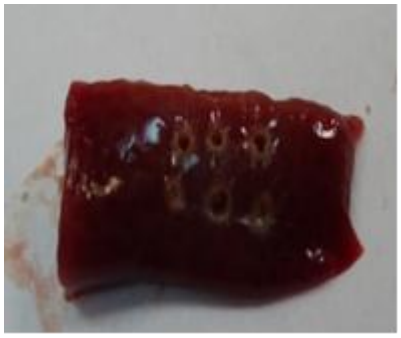
При изучении образцов печени, после воздействия лазерного излучения 0,97 мкм, были выявлены характерные особенности макроскопических изменений зон фотодеструкции при различных использованных параметрах мощности. Отмечено формирование зоны повреждения на поверхности общим диаметром 1,6±0,1 мм, включая кратер с апертурой диаметром до 0,8±0,1 мм, и с узкой зоной повреждения по краям диаметром 0,4±0,1 мм.

Макроскопические изменения в зонах после воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм с мощностью 3,0 Вт, 5,0 Вт и 7,0 Вт, представлены, соответственно на Рисунках 10–12.



Примечание - Размер общего повреждения на поверхности составляет до 1,5 мм в диаметре, включая кратеры диаметром до 0,7 мм, с узким желтоватым ободком до 0,4 мм.

Рисунок 10 – Макропрепарат печени, режим: λ – 0,97 мкм, Р– 3,0 Вт



Примечание – Размер общего повреждения на поверхности составляет до 1,6 мм в диаметре, включая кратеры диаметром до 0,8 мм, с узким желтоватым ободком до 0,4 мм.

Рисунок 11. Макропрепарат печени, режим: λ – 0,97 мкм, Р– 5,0 Вт

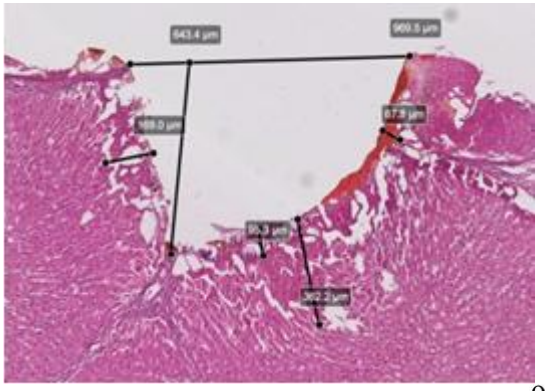


Примечание – Размер общего повреждения на поверхности составляет до 1,7 мм в диаметре, включая кратеры диаметром до 0,9 мм, с узким желтоватым ободком до 0,4 мм.

Рисунок 12 – Макропрепарат печени, режим: λ – 0,97 мкм, Р– 7,0 Вт

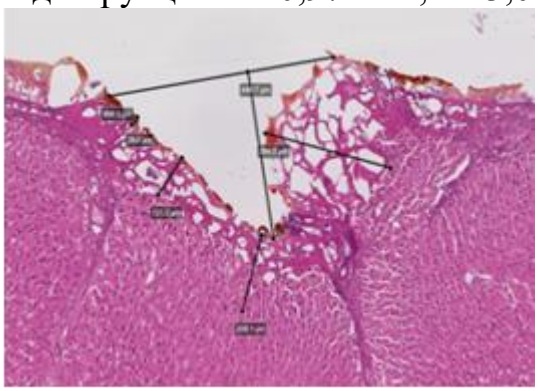
Результаты гистологического исследования на тканевом уровне определили характер и масштаб деструктивных изменений в зонах препаратов печени, подвергшихся воздействию лазерного излучения лазерного излучения λ – 0,97 мкм.

Характерные особенности результатов воздействия лазерного (λ – 0,97 мкм) излучения на тканевом уровне. Отмечено формирование широкого и глубокого клиновидного дефекта – кратера, на поверхности краев и стенках которого определяются «мелкие фрагменты коагуляционного компактного некроза, под ним присутствует относительно широкий участок ячеистого некроза, после него идет участок «мягкой коагуляции» без четкой нижней границы повреждения тканей» [14]. На Рисунках 13–15 представлены «микрофотографии гистологических препаратов с зонами воздействия лазерным излучением с длиной волны 0,97 мкм мощностью 3,0 Вт, 5,0 Вт и 7,0 Вт» [14].



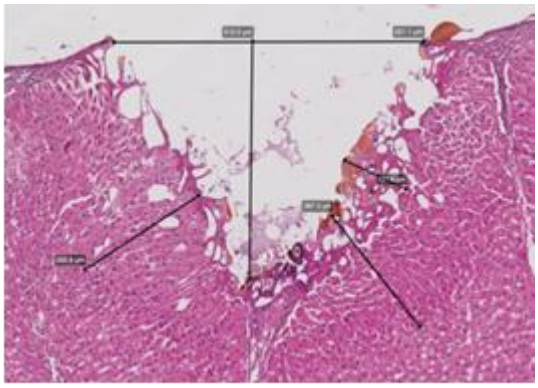
Примечание – Дефект в форме клина, ширина которого составляет 969,5 мкм, а глубина – 643,4 мкм. На стенках дефекта верхние участки представлены тонким слоем коагуляционного компактного некроза толщиной до 67,8 мкм, за которым следует участок ячеистого некроза толщиной 169,0 мкм. Далее идет зона «мягкой коагуляции», где балочная и клеточная структура нарушены, но ядра гепатоцитов сохранены. Общая глубина повреждения стенок составляет до 362,2 мкм без четкой нижней границы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Рисунок 13 – Микрофотография гистологического препарата печени, лазерная фотодеструкция λ – 0,97 мкм, Р– 3,0 Вт



Примечание – Дефект в виде клина, шириной 695,5 мкм и глубиной 446,7 мкм. На стенках присутствуют тонкие участки компактного некроза, не превышающие 25,1 мкм, за которыми следует широкая зона ячеистого некроза от 121,3 до 394,4 мкм. Ниже находится участок "мягкой коагуляции" шириной 209,1 мкм, нижняя граница не определяется. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Рисунок 14 – Микрофотография гистологического препарата печени, лазерная фотодеструкция λ – 0,97 мкм, Р– 5,0 Вт



Примечание – Ширина клиновидного дефекта достигает 821,1 мкм, а его глубина составляет 612,3 мкм. На стенках этого дефекта наблюдаются отдельные тонкие участки компактного некроза, за которыми следует зона ячеистого некроза протяженностью до 177,4 мкм. Ниже находится область «мягкой коагуляции» шириной 355,6 мкм, где нарушена балочная и клеточная структура, но сохранены ядра гепатоцитов. Общая глубина повреждения стенок достигает 367,3 мкм без четкой нижней границы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Рисунок 15 – Микрофотография гистологического препарата печени, точечная лазерная фотодеструкция, λ – 0,97 мкм, Р– 7,0 Вт

Таким образом, на микрофотографиях гистологических препаратов зон точечного повреждения печени можно отметить наличие всех участков деструктивных, распространенных и глубоких повреждений стенок кратера, характерных для лазерного излучения селективного к содержащим гемоглобин тканям, при увеличении мощности в диапазоне от 3,0 Вт до 7,0 Вт проявления термической фотодеструкции прогрессивно связаны с увеличением мощности.

Качественные и количественные характеристики участков повреждения стенок кратера при точечной фотодеструкции образцов печени лазерным излучением λ– 0,97 мкм представлены в Таблице 2.

Средние показатели размеров общего термического повреждения, включая кратер и его стенки, в зонах точечной фотодеструкции лазерным излучением λ – 0,97 мкм на образцах печени представлены в Таблице 3.

Основанием для формирования экспериментальной модели комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы служили участки средних размеров термических изменений в зонах фотодеструкции λ – 0,97 мкм лазерным излучением.

Таблица 2 – Участки повреждения стенок кратера в зонах фотодеструкции лазерным излучением λ – 0,97 мкм

Участки повреждения лазерным излучением стенок кратера	*Средние размеры участков повреждения (мкм)*
Компактный некроз	27
Ячеистый некроз	210
Переходный участок «мягкой коагуляции»	380
Общая глубина всего участка повреждения	617

Таблица 3 – Средние показатели размеров общего термического повреждения, включая кратер и его стенки, лазерным излучением λ – 0,97 мкм

Характеристика участков повреждения	*Средние размеры участков повреждения*
Ширина участка повреждения на поверхности края кратера (мкм)	442
Общий диаметр повреждения на поверхности, включая ширину кратера (мкм)	1754
Общая глубина повреждения, включая глубину кратера (мкм)	1247
Общий объём повреждения тканей ($мм^3$)	1,450

Заключение по результатам экспериментального исследования in vitro

1. Лазерное излучение с длиной волны 0,97 мкм, имеющее высокий коэффициент поглощения гемоглобином, формирует значительные термические деструктивные изменения на поверхности и в глубине гемоглобин содержащих тканей.

2. Деструктивные изменения при точечном воздействии представлены типичными для лазерного воздействия термическими изменениями, присутствует широкий и глубокий клиновидный дефект – кратер, «на поверхности краев и стенках которого мелкие фрагменты коагуляционного компактного некроза, за которыми следует относительно широкий участок ячеистого некроза, далее область «мягкой коагуляции» без четкой нижней границы повреждения тканей» [14].

3. Лазерное излучение 0,97 мкм формирует деструктивные повреждения гемоглобин содержащих тканей, за счет их термической коагуляции, объемом достаточным для эффективного удаления патологических сосудистых тканей ПГ.

На основании деструктивных изменений в точечных зонах определен общий объем, включая кратер, фотодеструкции, который при воздействии лазерным излучением λ – 0,97 мкм в течение 1 секунды в среднем составляет 2,0±1,0 мм^3.

4. Рекомендуемый диапазон параметров режимов лазерного излучения λ – 0,97 мкм для осуществления прецизионной фотодеструкции охлажденных тканей печени, преимущественно содержащих гемоглобин:

– диапазон мощности от 4,0±1,0 Вт до 6,0±1,0 Вт, при необходимости до 8,0±1,0 Вт;

– диапазон плотности мощности от 20±5 Дж/см^2 до 30±5,0 Дж/см^2, при необходимости рекомендуемая плотность мощности 35±5,0 Дж/см^2.

5. Рекомендованный диапазон параметров лазерного (λ– 0,97 мкм) излучения для дальнейшего клинического использования будет уточнен по результатам эксперимента in vivo.

3.2. Медико-биологическое экспериментальное исследование in vivo

Экспериментальное исследование in vivo выполнено на гребешках живых белых кур для подтверждения правильности выбора параметров лазерного излучения λ – 0,97 мкм в разделе in vitro и изучения после фотодеструкции данным излучением особенностей регенеративного раневого процесса, а также разработки способа комбинированной лазерной фотодеструкции для использования в клиническом исследовании. В исследовании in vivo лазерным излучением λ – 0,97 мкм на ткань гребешка было использовано 6 параметров режима мощности – 2,0 Вт, 3,0 Вт, 4,0 Вт, 5,0 Вт, 6,0 Вт, и 7,0 Вт.

На основании результатов морфологического макроскопического исследования зон воздействия лазерного излучения λ – 0,97 мкм на гребешках, были отмечены особенности деструктивных термических изменений и динамика регенеративного раневого процесса на протяжении всего периода наблюдения за биологическими объектами.

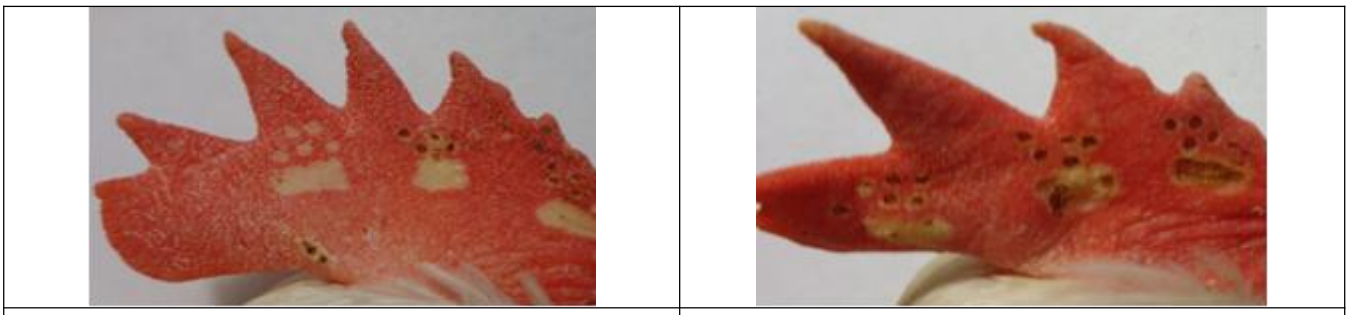
Сразу (на 0 сутки) после лазерного воздействия на ткань гребешка при использовании точечной техники и сканированием отмечено наличие поврежденных участков.

При точечном воздействии образовывались округлые зоны в виде точек, беловатого окраса с диаметром до 1,5 мм. С увеличением энергетики режима излучения появлялись точечные кратеры диаметром до 1,0 мм с тонким беловатого цвета ободком.

При воздействии сканированием в зоне повреждения поверхность имела видс ровной беловатого цвета поверхностью полоски. При более высоком энергичном режиме цвет зоны повреждения приобретал коричневый оттенок.

Таким образом, при увеличении энергетической мощности лазерного излучения, в зонах воздействия наблюдалось усиление термического повреждения, проявляющееся в виде потемнения ткани, при этом размеры зон воздействий практически не изменялись.

Примеры точечных и сканированием зон воздействия на гребешках сразу (на 0 сутки), представлены на Рисунках 16 (А, Б).



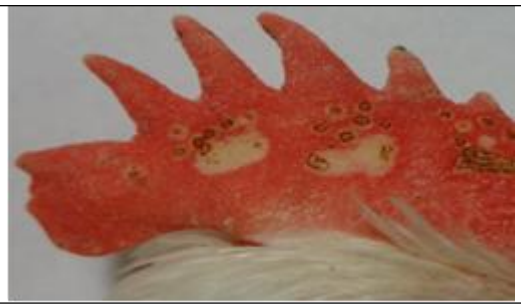
А	Б

Примечание – **А** – 0-е сутки, 1 ,2, 3 режимы; **Б** – 0-е сутки 4, 5, 6 режимы

Рисунок 16 – Гребешки на 0-е сутки после воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм

На 4-е сутки, на гребешках определяются зоны повреждения, ввиде соответствующих используемым режимам точек и полосок, покрытые коагуляционной корочкой .В зонах при более мощных энергетических режимах присутствует локальная незначительная отечность. Во всех случаях отмечено отсутствие воспалительных проявлений в перифокальных тканях.

Примеры точечных и сканированием зон воздействия лазерным излучением λ– 0,97 мкм на гребешках на 4-е сутки, представлены на Рисунке 17 (А, Б).



А



Б

Примечание – **А** – 4-е сутки, 1 ,2, 3 режимы; **Б** – 4-е сутки 4, 5, 6 режимы

Рисунок 17 – Гребешки на 4-е сутки после воздействия лазерным излучением **λ** – 0,97 мкм

На 7-е сутки раневые дефекты покрыты сухими корочками, по краям отмечено их частичное отторжение, наблюдается контракция раневых поверхностей. Во всех зонах воздействия отмечено отсутствие перифокальных воспалительных проявлений. Примеры точечных и сканированием зон воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм на гребешках на 7-е сутки, представлены на Рисунках 18 (А, Б).



А



Б

Примечание – **А** – 7-е сутки, 1 ,2, 3 режимы; **Б** – 7-е сутки 4, 5, 6 режимы

Рисунок 17 – Гребешки на 7-е сутки после воздействия лазерным излучением **λ** – 0,97 мкм

На 12-е сутки после фотодеструкции лазерным излучением **λ** – 0,97 мкм определяется процесс реэпителизации поврежденных участков ткани гребешков и отторжение коагуляционных корочек. При 4-м режиме отмечено полное отторжение коагуляционных корочек, в зонах, где использовали более мощные энергетические режимы (5, 6), их частичное отторжение. Наблюдается

контракция послеоперационных участков. Во всех зонах лазерного воздействия воспалительные проявления в окружающих тканях отсутствуют.

Примеры точечных и сканированием зон воздействия с параметрами 4,5 и 6 энергетических режимов лазерным излучением λ – 0,97 мкм на гребешках на 12-е сутки, представлены на Рисунке 19.

На 21-е сутки после фотодеструкции при всех использованных режимах, включая наиболее энергетически активные 4, 5 и 6, лазерного воздействия λ – 0,97 мкм, определяется полная эпителизация поврежденных зон, которые представлены небольшими углублениями с беловатым оттенком и ровной поверхностью. Воспалительных проявлений нет. Примеры точечных и сканированием зон воздействия с параметрами 4, 5 и 6 энергетических режимов лазерным излучением **λ – 0,97 мкм** на гребешках на 21-е сутки, представлены на Рисунке 20.



Рисунок 19 – Гребешок на 12-е сутки после воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм с 4, 5, 6 режимом



Рисунок 20 – Гребешок на 21-е сутки после воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм с 4, 5, 6 режимом

На 30-е сутки после фотодеструкции при всех использованных режимах лазерного воздействия **λ –0,97 мкм** отмечено полное восстановление

поврежденной ткани гребешка. Сохраняется слегка заметное углубление беловатого цвета поверхности кожного покрова в зонах повреждения. Воспалительные проявления не определяются.

Примеры точечных и сканированием зон воздействия при всех использованных энергетических параметрах режимов лазерным излучением **λ – 0,97 мкм** на гребешках на 30-е сутки, представлены на Рисунке 21 (А, Б).



А



Б

Примечание – **А** – 30-е сутки, 1 ,2, 3 режимы; **Б** – 30-е сутки 4, 5, 6 режимы

Рисунок 21 – Гребешки на 30-е сутки после воздействия лазерным излучением **λ** – 0,97 мкм: **А** – 1,2,3 режимы, **Б** – 4,5,6 режимы

На 90-е сутки после фотодеструкции при всех режимах лазерного воздействия λ – 0,97 мкм в зонах воздействия сохраняются четко выраженные, светлые, беловатые участки с ровной поверхностью, без деформации ткани гребешка. Примеры точечных и сканированием зон воздействия на гребешке при 1,2 и 3 энергетическом режиме и на макропрепарате гребешка при 4,5 и 6 режиме лазерного излучения λ –0,97 мкм на 90-е сутки, представлены на Рисунке 22 (А, Б).



А



Б

Примечание – **А** – 90-е сутки, 1 ,2, 3 режимы; **Б** – 90-е сутки 4, 5, 6 режимы

Рисунок 21 – Гребешки на 90-е сутки после воздействия лазерным излучением **λ** – 0,97 мкм

Исходя из результатов макроскопического исследования зон повреждения лазерным излучением λ – 0,97 мкм при всех 6 энергетических режимах мощности, определено, что ткань гребешка на этих участках белеет и становиться более ровной, в окружающих тканях воспалительные проявления отсутствуют на всех этапах раневого процесса. Данные проявления обоснованы селективным воздействием лазерного излучения **λ** – 0,97 мкм на сосудистые структуры ткани гребешка, содержащие гемоглобин, что приводит к регрессии сосудов при минимальном тепловом повреждении на окружающие ткани. На основании результатов макроскопического исследования зон фотодеструкции лазерным излучения λ – 0,97 мкм гребешков белых кур, предварительно определено, что для клинического применения возможно использование мощности в диапазоне от2,0 Вт до7,0 Вт. Окончательный выбор параметров режимов мощности лазерного излучения λ – 0,97 мкм будет определен на основе результатов гистологического исследования соответствующих препаратов гребешков.

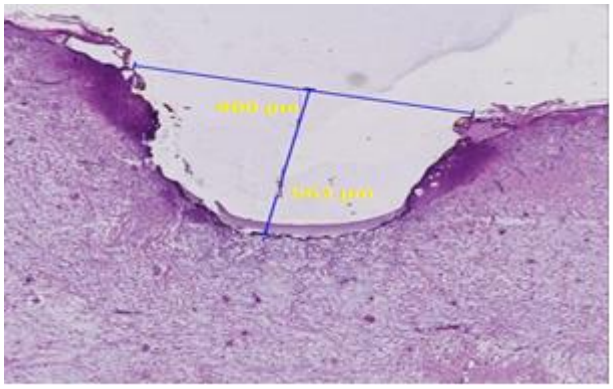
Гистологическое исследование препаратов гребешков

Результаты гистологического исследования ткани гребешков белых кур определили размеры и особенности участков термических повреждений, а также была проанализирована динамика регенеративного процесса в зонах воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм.

Гистологическое исследование препаратов гребешков после точечной фотодеструкции лазерным излучением λ – 0,97 мкм

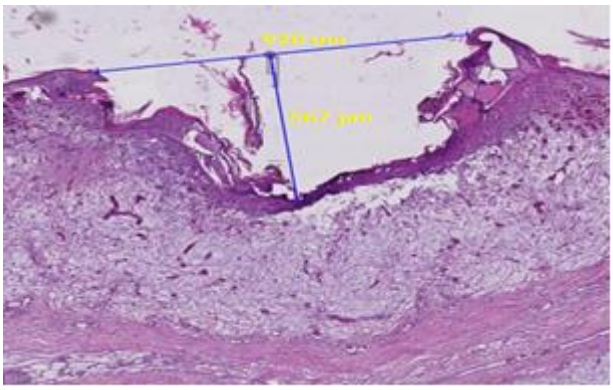
Сразу (0-е сутки) после воздействия, во всех исследуемых препаратах в точечных зонах фотодеструкции, было отмечено образование одинакового размера полусферических дефектов в виде кратеров. На их стенках присутствовал «компактный некротический струп, более выраженный с краев и значительно тоньше на дне. Далее следовали менее плотные оксофильные гомогенизированные некротические ткани, в которых отмечались спавшиеся просветы капилляров» [14]. Не изменились тканевые структуры, находящиеся

глубже. При увеличении мощности лазерного излучения наблюдали более выраженные повреждения: увеличивался некротический струп, диаметр апертуры и глубины кратера. Примеры гистологических препаратов гребешков сразу (0-е сутки) после воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм, представлены на Рисунках 23–25.



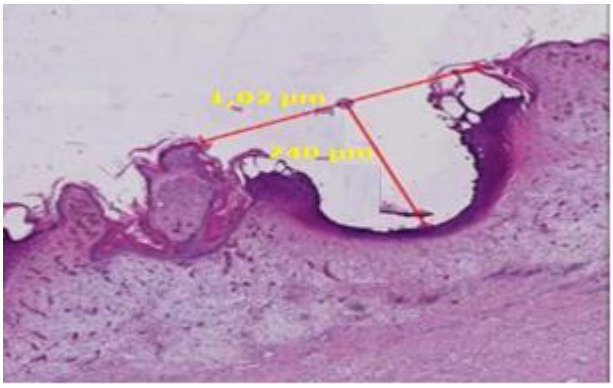
Примечание – В области точечного воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм определяется полусферический дефект с диаметром до 900 мкм, глубиной до 562 мкм. На поверхности дефекта располагается слой коагуляционного компактного некроза. Далее следует слой частично гомогенизированных тканей стромы, в котором сначала присутствуют капилляры со спавшимся просветом, а в более глубоких слоях – капилляры с широким просветом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Рисунок 23 – Микрофотография гистологического препарата гребешка на 0-е сутки, λ – 0,97 мкм, мощность 3,0 Вт (2-й режим)



Примечание – В области точечного воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм определяется полусферический дефект диаметром до 920 мкм, глубиной до 567 мкм. На стенках дефекта имеются участки плотных коагуляционных изменений, которые более выражены в области верхних краев. Далее следуют гомогенизированные некротические ткани на глубину 260 мкм, в которых присутствуют капилляры со спавшимся просветом, а в более глубоких слоях частично сохраняются капилляры с широким просветом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение Х100

Рисунок 24 – Микрофотография гистологического препарата гребешка на 0-е сутки, λ – 0,97 мкм, мощность 5,0– Вт (4 режим)



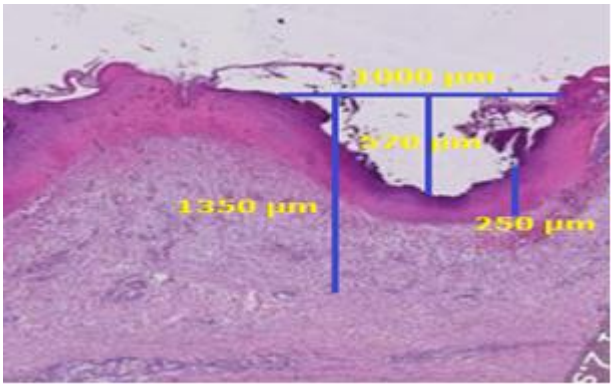
Примечание – В области точечного воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм определяется полусферический дефект диаметром до 1000 мкм, глубиной до 740 мкм. На поверхности дефекта располагается слой плотного компактного коагуляционного некроза толщиной 80 мкм, по краям к поверхности толще до 170 мкм. Далее следует участок гомогенизированных некротических тканей, глубже коагуляция стромы на протяжении 380 мкм, без четкой нижней границы, там же капилляры со спавшимися просветами. Образец окрашен гематоксилином и эозином. Увеличение Х200.

Рисунок 25 – Микрофотография гистологического препарата гребешка на 0-е сутки, λ – 0,97 мкм, мощность 7,0– Вт (6-й режим)

На 4-е сутки после лазерного точечного воздействия сохраняются полусферические дефекты. На их стенках определяется более толстый слой коагуляционного некроза по сравнению с исходным слоем, что вызвано отсроченным термическим повреждением стромы. Сохраняются спавшиеся капилляры в гомогенизированных стромальных тканях.

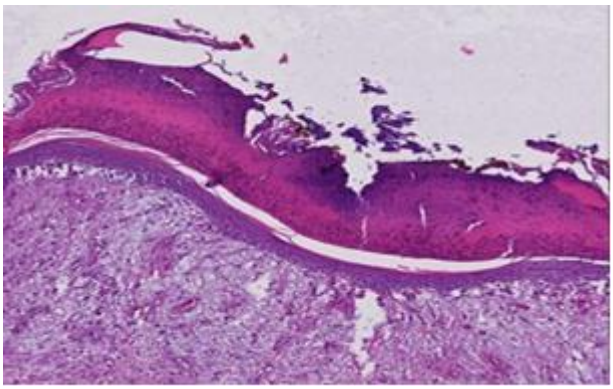
На 7-е сутки после лазерного точечного воздействия определяется уменьшение глубины дефектов и фрагментация некротического струпа, который местами отделен от подлежащих тканей. Под отторгающимся некротическим струпом отмечена реэпителизация тонким слоем многослойного плоского эпителия над стромой, в которой сохраняется отсутствие расширенных кровеносных сосудов.

Примеры гистологических препаратов гребешков на 4-е и 7-е сутки после точечного воздействия лазерным излучением λ – 0,97 представлены на Рисунках 26 и 27 соответственно.



Примечание – В области точечного воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм, определяется полусферический дефект с апертурой диаметром до 1000 мкм и глубиной до 570 мкм. На поверхности дефекта располагается плотный слой коагуляционного компактного некроза шириной 250 мкм. Под ним присутствует отечная стромальная ткань с небольшим количеством спавшихся капилляров. Общая глубина повреждения всех тканей до 1350 мкм, без отчетливой нижней границы. Образец окрашен гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Рисунок 26. Микрофотография гистологического препарата гребешка на 4 сутки, λ – 0,97 мкм, мощность 7,0– Вт (6 режим)

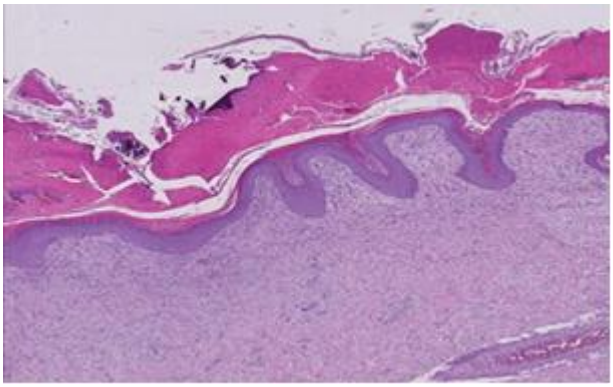


Примечание – В области точечного воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм, сохраняется некротический струп из плотного компактного некроза, местами определяется слой тонкой минерализации. Поверхность некротического струпа неравномерная по толщине, под ним присутствует тонкий слой регенерирующего эпителия с гиперплазированными базальными клеточными элементами. В подлежащей строме расширенные кровеносные сосуды не определяются, имеются признаки клеточного рубцевания с увеличением клеточных структур. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Рисунок 27 – Микрофотография гистологического препарата гребешка на 7 сутки, λ – 0,97 мкм, мощность 7,0– Вт (6-й режим)

На 12-е сутки после лазерного воздействия определяется полное отслоение некротического струпа, под ним участок многослойного плоского эпителия, неравномерного по толщине, с гиперкератозом на поверхности, акантозом, подлежащей строме имеется повышенная клеточность, дезорганизация коллагеновых волокон и наличие мелких капилляров с нечетким просветом.

Пример гистологического препарата гребешка на 12-е сутки после точечного воздействия лазерным излучением **λ – 0,97 мкм**, представлен на Рисунке 28.



Примечание – В области точечного воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм, сверху имеются остатки некротического струпа, под ним определяется регенерация неравномерной толщины слоя многослойного плоского эпителия, базальный слой гиперплазирован. Поверхность эпителия покрыта тонким слоем рогового слоя, проявления акантоза. В подлежащей строме – повышенная клеточность, дезорганизация коллагеновых волокон, мелкие капилляры с нечетким просветом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100.

Рисунок 28 – Микрофотография гистологического препарата гребешка на 12-е сутки, λ – 0,97 мкм, мощность 7,0 Вт (6-й режим)

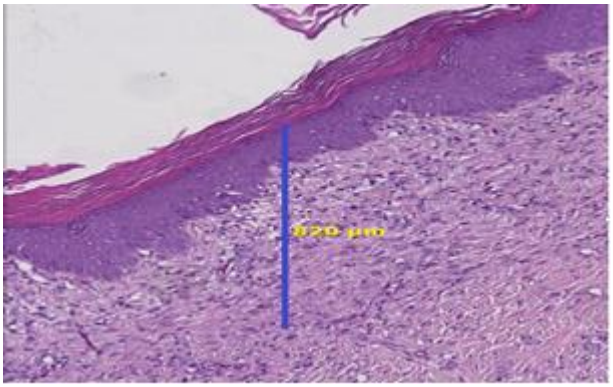
На 21-е сутки после точечного лазерного воздействия определяется значительное уменьшение глубины дефекта, выравнивание поверхности, полноценный слой многослойного плоского эпителия с выраженным гиперкератозом, умеренный акантоз, усиления базальных клеточных структур. В строме коллагеновые волокна расположены параллельно поверхности, сохраняются частично закрытые капилляры. Обнаруживаемые изменения распространяются на расстояние до 820 мкм от поверхности.

Пример гистологического препарата гребешка на 21-е сутки после воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм, представлен на Рисунке 29.

На 30-е сутки после точечного лазерного воздействия многослойный плоский эпителий полностью регенерировал с выраженным гиперкератозом. В подлежащей строме определяется глубокий слой коллагеновых волокон, расположенных параллельно поверхности, а также продолжают отсутствовать кровеносные сосуды.

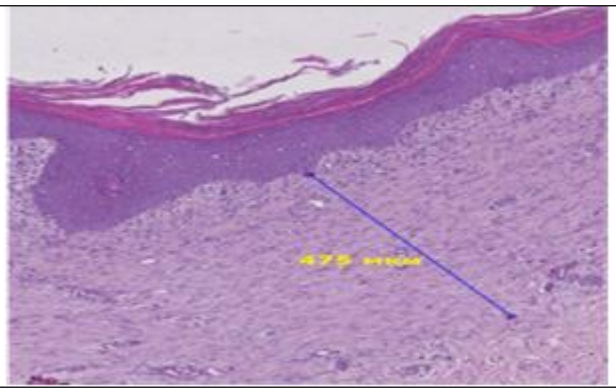
Пример гистологического препарата гребешка на 30ые сутки после точечного воздействия лазерным излучением **λ – 0,97 мкм**, и для сравнения

пример гистологического препарата близлежащего участка здоровой ткани гребешка, представлен на Рисунках 30 (А и Б, соответственно).

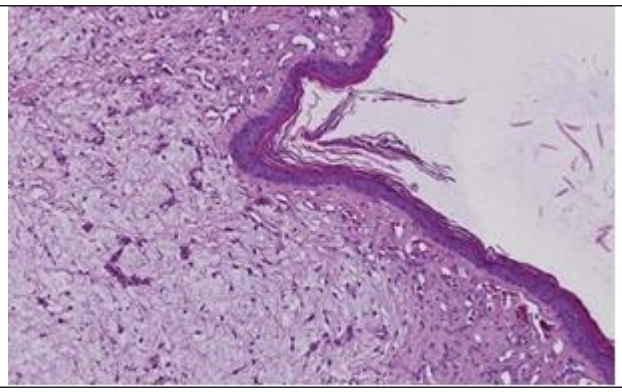


Примечание – В области точечного воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм наблюдается почти плоский дефект в зоне воздействия. Тканевые структуры и эпителий полностью регенерированы, однако базальный слой гиперплазирован, а верхний слой образует гиперкератоз. В подлежащей строме коллагеновые волокна идут параллельно поверхности, суженные капилляры и увеличенное количество сосудов с расширенными пустыми просветами. Глубина изменений после лазерного воздействия достигает 820 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Рисунок 29 – Микрофотография гистологического препарата гребешка на 21-е сутки**, λ – 0,97 мкм**, мощность 7,0 Вт (6-й режим)



А



Б

Примечание – **А** - Микрофотография гистологического препарата гребешка на 30-е сутки, λ – 0,97 мкм, мощность 7,0 Вт (6-й режим). В области точечного воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм определяется полностью регенерированный и утолщенный многослойный плоский эпителий с защитным роговым слоем. Внутри стромы наблюдается заметное увеличение плотности клеток и присутствует значительный слой коллагеновых волокон толщиной 475 мкм ориентированный параллельно поверхности. Расширенные кровеносные сосуды не определяются. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100.

Б – Микрофотография гистологического препарата участка здоровой ткани гребешка, близлежащего к зоне лазерного воздействия. Участок нормальной ткани с естественной деформацией, с тонким слоем эпителия на поверхности. В строме, особенно вблизи поверхности, присутствуют многочисленные расширенные кровеносные сосуды, частично заполненные кровью, коллагеновые волокна не имеют четкого расположения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100.

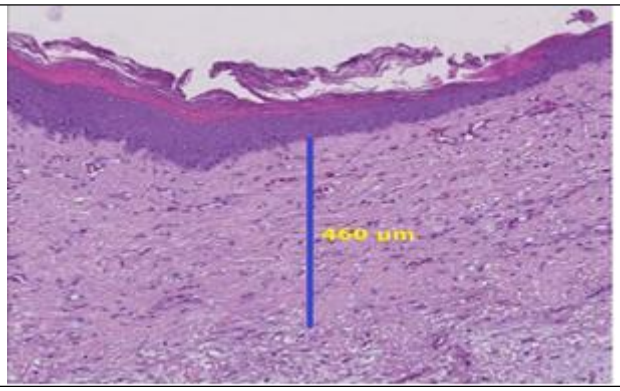
Рисунок 30 – Микрофотография гистологического препарата на 30-е сутки

На 90-е сутки после точечного лазерного воздействия определяются аналогичные изменения, наблюдавшиеся на 30-е сутки.

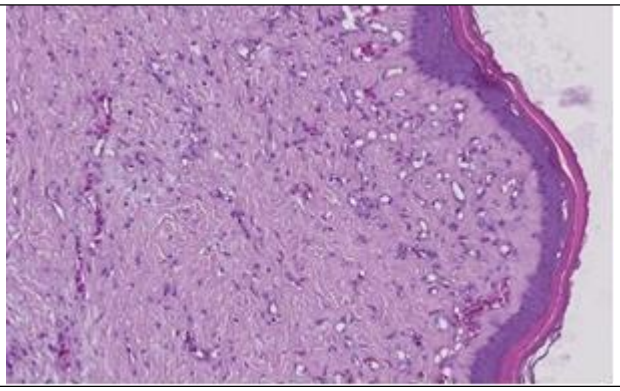
Зона точечного воздействия представляет собой реэпителизированную поверхность, состоящую из многослойного плоского эпителия.

В строме имеется широкий слой коллагеновых волокон, расположенных параллельно поверхности, а также уменьшено количество капилляров с расширенными просветами.

Пример гистологического препарата гребешка на 90-е сутки после воздействия лазерным излучением **λ – 0,97 мкм** и для сравнения пример гистологического препарата близлежащего участка здоровой ткани гребешка, представлен на Рисунках 31 (А и Б, соответственно).



А



Б

Примечание – **А** - В области точечного воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм определяется плоская и гладкая поверхность, состоящая из толстого слоя многослойного плоского эпителия и рогового слоя. В подлежащей строме имеется широкий слой, расположенных параллельно, коллагеновых волокон толщиной 460 мкм, а также уменьшено количество капилляров. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100. **Б** – Поверхность гребешка за пределами пораженного участка со слоем эпителиальных клеток и роговым слоем. В подлежащей строме вблизи поверхности имеются многочисленные расширенные кровеносные сосуды, частично заполненные кровью, а также беспорядочно расположенные коллагеновые волокна. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100.

Рисунок 31 – Микрофотография гистологического препарата на 90-е сутки

Исходя из данных гистологического исследования, средний размер участков термических повреждений ткани гребешка в зонах воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм на 4-е сутки, представлен в Таблице 4.

Таблица 4 – Средние размеры термических повреждений ткани гребешка после лазерного воздействия λ – 0,97 мкм, мощностью 7,0 Вт, на 4-е сутки

Участки термических повреждений	Средние размеры (мкм)
1. Диаметр апертуры кратера	921,5±56,6
2. Толщина участка повреждения стенки кратера	186,3±39,3
3. Глубина кратера	843,5±155,5
4. Общий объем повреждения (мм^3)	0,426±0,04

Итак, было отмечено, что лазерное излучение λ – 0,97мкм при точечном воздействии вызывает образование в тканях гребешка полусферический или клиновидный дефект в виде кратера, с диаметром апертуры 921,5±56,6 мкм, глубиной повреждения 843,5±155,5 мкм, ширине участка коагуляционного некроза стенок 186,3±39,3 мкм, следовательно, общим объемом термического повреждения 0,426±0,04 мм^3. Таким образом, была определена, на основании результатов точечной фотодеструкции лазерным излучением λ – 0,97 мкм, существенная разница в количественных показателях между образцами тканей печени и тканями гребешков живых белых кур, что показано в Таблицах 1–4.

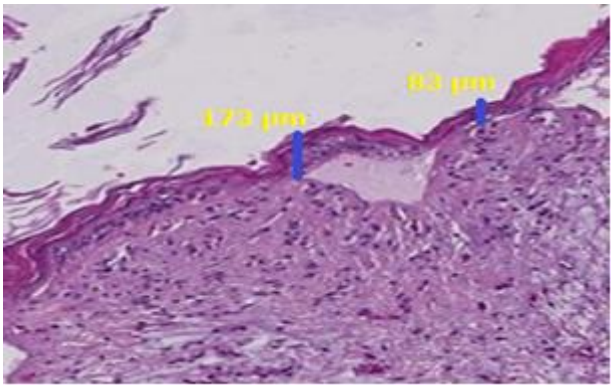
При воздействии лазерным излучением на живые ткани деструктивный эффект оказывается в три раза меньше, чем в случае с неживыми тканями, из-за наличия микроциркуляции жидкости. Это приводит к поглощению части тепловой лазерной энергии движущимися жидкостными компонентами, что снижает эффективность фотодеструкции. При использовании монохромного лазерного излучения в практике необходимо учитывать этот факт, что было продемонстрировано в клиническом исследовании.

Гистологическое исследование зон воздействия сканированием

На 0-е сутки после лазерного воздействия техникой сканирования отмечена коагуляция относительно ровного слоя многослойного плоского эпителия при всех использованных параметрах режимах мощности.

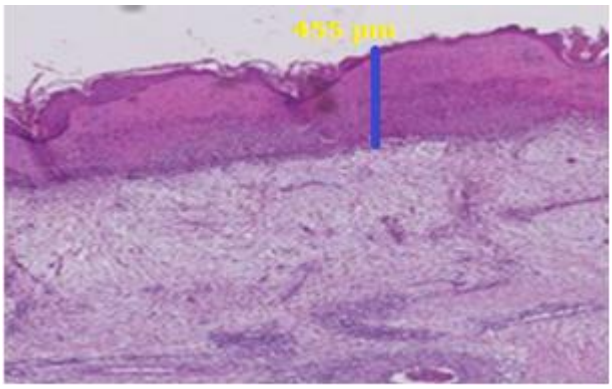
В подлежащей строме определяется участок коагуляционного некроза с небольшим количеством спаявшихся капилляров. С увеличением мощности воздействия выраженность и глубина некротических изменений увеличиваются.

Гистологические препараты гребешков на 0-ые сутки после воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм техникой сканирования, представлены на Рисунках 32–34.



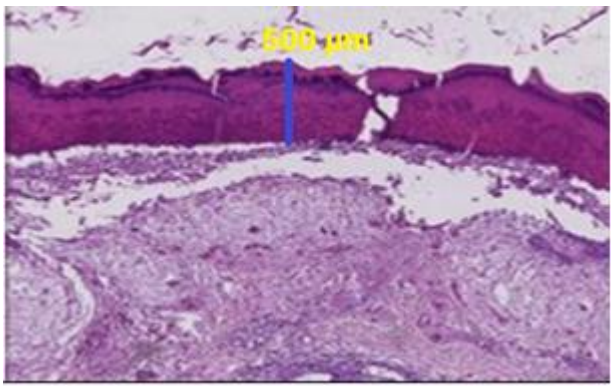
Примечание – В области воздействия лазерным излучением λ –0,97 мкм техникой сканирования определяются умеренно выраженные коагуляционно-некротические изменения слоя многослойного плоского эпителия, на глубину до 173 мкм, далее четкий переход к подлежащей отечной строме, в которой присутствуют удлиненные клеточные ядра и спавшиеся капилляры. Глубже ткань стромы не изменена, в ней сохраняются в небольшом количестве полнокровные капилляры. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×200.

Рисунок 32 – Микрофотография гистологического препарата гребешка на 0-е сутки, техника сканирования, λ – 0,97 мкм, мощность 3,0 Вт (2-й режим).



Примечание – В области воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм техникой сканирования определяется участок некротических тканей, включающих эпителий, равномерной глубины до 455 мкм, с четкой нижней границей. В подлежащей строме коагуляционные изменения менее выражены, определяются спавшиеся капилляры. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Рисунок 33 – Микрофотография гистологического препарата гребешка на 0-е сутки, техника сканирования, λ – 0,97 мкм, мощность 5,0 Вт (4-й режим)



Примечание – В области воздействия лазерным излучением λ – 0,97 мкм техникой сканирования определяется участок, почти ровной толщины, глубиной до 500 мкм, с четкой нижней границей, выраженного плотного коагуляционного некроза, включающего весь многослойный плоский эпителий. В подлежащей строме коагуляционные изменения менее выражены, присутствуют спавшиеся капилляры. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Рисунок 34 – Микрофотография гистологического препарата гребешка на 0-е сутки, техника сканирования, λ – 0,97 мкм, мощность 7,0– Вт (6-й режим)

На 4-е сутки после лазерного воздействия техникой сканирования отмечено четкое отграничение некротической ткани, с признаками воспалительной инфильтрации ближе к линии некроза. В подлежащей строме отмечаются менее выраженные коагуляционные изменения, спавшиеся капилляры сохраняются.

К 7-м суткам в заинтересованной области «определяется отторжение некротического струпа и начало краевой эпителизацией многослойного плоского эпителия. Строма выполнена грануляционной тканью с спавшимися капиллярами.

На 12-е сутки отмечено активное отторжение некротического струпа, на поверхности присутствует неравномерный слой многослойного плоского эпителия. Под ним располагается грануляционная ткань с большим количеством спавшихся капилляров, преимущественно ближе к поверхности» [14].

После воздействия техникой сканированием **На 21-е, 30-е и 90-е сутки** в гистологических препаратах выявляются термодеструктивные изменения и динамика регенеративного раневого процесса, аналогичная как после лазерного воздействия точечной техникой. Поверхностный эпителий полностью восстанавливается, в подлежащей строме со значительным уменьшением капиллярных структур и организацией слоя из коллагеновых волокон, параллельных поверхности кожи.

На 21-е, 30-е и 90-е сутки после воздействия техникой сканированием в гистологических препаратах выявляются термодеструктивные изменения и динамика регенеративного раневого процесса, аналогичная как после лазерного воздействия точечной техникой. Поверхностный эпителий полностью восстанавливается, в подлежащей строме со значительным уменьшением капиллярных структур и организацией слоя из коллагеновых волокон, параллельных поверхности кожи.

Таким образом, на основании результатов данного раздела исследования с применением техники сканирования, отмечено, что неглубокий и невыраженный эффект фотодеструкции начинает определяться при использовании 2-го режима (3,0 Вт) параметров мощности лазерного излучения. Проявления фотодеструкции, становятся более выраженными по плотности коагуляционного некроза и несколько глубже по мере увеличения мощности, достигая максимального воздействия на режиме 6 (7,0 Вт).

Заключение результата гистологического исследования в разделе эксперимента in vitro зон фотодеструкции гребешков точечной техникой и сканирования лазерным излучением λ – 0,97 км:

– в случае точечного воздействия на гребешки, при всех использованных параметрах режимов лазерного излучения с 1-го (3,0 Вт) по 6-й (7 Вт), отмечено активное формирование локальной фотодеструкции, с прогнозируемым объёмом коагулированных тканей, составляющим в среднем 0,426±0,04 (мм3), который увеличивается при увеличении энергии;

– в случае точечного воздействия на гребешки, при всех использованных параметрах режимов лазерного излучения с 1-ого (3,0 Вт) по 6-ой (7 Вт), отмечено активное формирование локальной фотодеструкции, с прогнозируемым объёмом коагулированных тканей, составляющим в среднем 0,426±0,04 ($мм^3$), который увеличивается при увеличении энергии;

– общий объем повреждения тканей увеличивается к 4 суткам, в связи с отсроченным нарастанием глубины термического повреждения, при этом объем

собственно дефекта – кратера незначительно зависит от энергетики использованного режима;

– в случае использования техники сканирования со скоростью 1 см в секунду эффект фотодеструкции начинает определяться со 2-го режима (3,0 Вт) со средней глубиной до 455 мкм, выраженность термических изменений нарастает постепенно к 6-му (7,0 Вт) энергетическому режиму, при этом глубина их практически не увеличивается;

– при всех использованных параметрах режимов, «после воздействия (0 срок) и в течение всего наблюдения до 90 суток наблюдается закрытие расширенных капилляров стромы и образование зоны коллагеноза из параллельной поверхности коллагеновых волокон. Эта зона начинает формироваться к 21-м суткам, становится более выраженной к 30-м и полностью организуется к 90-м суткам, что придает тканям беловатый цвет и выравнивание поверхности;

– показатели регенеративного раневого процесса в точечных и сканированных зонах соответствуют физиологическим срокам асептического раневого воспаления, характерного для лазерных ран [14]: с 7-х по 12-е сутки происходит отторжение некротических тканей; процесс реэпителизации начинается с краев раны с 7-х суток и к 21-м суткам эпителиальный слой почти полностью восстанавливается, достигая зрелости к 30-м суткам; воспалительные процессы отсутствуют в тканях вокруг зоны повреждения, а также не наблюдается деформации поверхности кожи в течение всего периода наблюдения.

Заключение медико-биологического экспериментального исследования:

1. Лазерное излучение с длиной волны 0,97 мкм, обладая высоким коэффициентом поглощения гемоглобином, обеспечивает выраженный распространенный в глубину и ширину коагуляционный деструктивный эффект на гемоглобин содержащие ткани печени.

2. При точечном воздействии все энергетические режимы с 1-го по 6-й лазерного излучения λ – 0,97 мкм при экспозиции 1 секунда формируют прогнозируемый объем фотодеструкции, составляющий в среднем 0,426±0,04 ($мм^3$), прогрессивно возрастающий при увеличении энергетической активности.

3. Эффективность фотодеструкции на живых объектах (гребешках), по сравнению с неживой печенью, по качественным характеристикам не имеет существенных различий, однако, в связи с наличием микроциркуляции жидкости, количественные показатели объема в 3 раз меньше, что необходимо учитывать при выборе параметров лазерного излучения при клиническом использовании.

4. При воздействии сканированием эффект фотодеструкции с поверхности отмечен при использовании 2-го энергетического режима, начиная с 4-го режима, определяется практически ровный участок выраженных плотных коагуляционных изменений с четкой нижней границей и средней глубиной слоя, составляющей до 500 мкм, которая незначительно увеличивается при большей энергетике режима.

5. В зонах воздействия при всех использованных параметрах режимов лазерного излучения λ – 0,97 мкм на всех сроках наблюдения констатировано закрытие расширенных капилляров стромы и организация ее фиброзной тканью из параллельной поверхности коллагеновых волокон, что обеспечивает беловатый цвет, выравнивание и отсутствие деформации кожного покрова.

6. При фотодеструкции лазерным излучением λ – 0,97 мкм объективные показатели регенеративного раневого процесса соответствуют физиологическим срокам заживления асептических лазерных ран, без воспалительных проявлений в окружающих тканях.

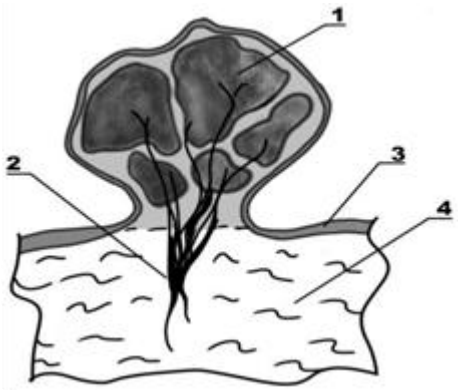
Таким образом, использование фотодеструкции лазерным излучением с длиной волны 0,97 мкм, обладающей высоким коэффициентом поглощения

гемоглобином, можно считать перспективным подходом к эффективному удалению сосудистых тканевых структур пиогенной гранулемы, и минимизировать повреждение окружающих тканей.

3.3. Экспериментальная модель способа комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы.

В результате экспериментального медико-биологического исследования на модельных биологических объектах и с учетом особенностей строения пиогенной гранулемы был разработан способ комбинированной лазерной фотодеструкции. Экспериментальная модель была адаптирована для стандартизированного объекта с фиксированными параметрами, соответствующего морфологическим особенностям ПГ, но без учета его гемодинамических свойств.

Особенности строения ПГ заключается в наличии выступающей и внутрикожной сосудистой части, которые обильно васкуляризированы. Схематический рисунок строения пиогенной гранулемы представлен на Рисунке 35.



Примечание – 1 - грануляционная ткань; 2 – базальные сосуды; 3 – эпителий,; 4 – подкожно-жировая клетчатка

Рисунок 35 – Схематический рисунок структуры пиогенной гранулемы

Выступающая шаровидная часть ПГ имеет дольчатое строение и представлена новообразованными капиллярами с соединительнотканными перегородками и сосудистыми структурами, связанными с более крупными ее базальными внутрикожными сосудами.

Радикальное удаление пиогенной гранулемы может быть обеспечено только при полной деструкции всей её сосудистой ткани, включая выступающую и внутрикожную часть, что было учтено при создании экспериментальной модели способа «комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы».

Порядок выполнения способа «комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы». Экспериментальная модель способа «комбинированной лазерной фотодеструкции» состоит из двух последовательных действий:

Первый дистанционно – аппликационный этап. На расстоянии от конца манипулятора до поверхности 0,75±0,25 см, лазерным излучением λ – 0,97 мкм в режиме сканирования со скоростью 1±0,25 см/сек, сначала осуществляют последовательную фотодеструкцию дистанционно-аппликационной техникой всей выступающей части образования, последовательно от краев к центру, в диапазоне мощности со 2-го до 6-го режима (3,0–7,0 Вт), со средней плотность мощности от 20±5 Дж/см^2 до 30±5,0 Дж/см$^{2.}$ В данном случае один проход по поверхности объекта обеспечивает фотодеструкцию тканей на глубину до 455 мкм, достаточную для достижения гемостатического эффекта. При этом объем коагулированных гемоглобин содержащих тканей составляет в среднем 10 мм3 за 1 секунду, соответственно при диаметре 0,5 см образования необходимо время не более 2±1 минута.

Второй интерстициальный этап. Перпендикулярно к тканям основания ПГ, через коагулированную ткань его поверхности с помощью вертикального введения манипулятора в среднем на глубину до 1,0±0,5 мм выполняют коагуляцию внутрикожных гемоглобин содержащих «сосудистых» тканейв диапазоне мощности со 2-го до 6-го режима (3,0–7,0 Вт).При этом объем составит 10 мм^3 за 1 секунду, что достаточно для коагуляции одного линейного базального сосуда.

*Примечание***.** Рекомендуемые параметры режимов, приведенные в экспериментальной модели «комбинированной лазерной фотодеструкции ПГ» по количественным показателям объема фотодеструкции статических гемоглобин

содержащих тканей в 3 раза больше по сравнению с динамической моделью живых сосудистых тканей, «в связи с наличием микроциркуляции жидкости, что необходимо учитывать при выборе параметров лазерного излучения для клинического использования»[14].

Проведенные в экспериментальном разделе данной работы исследования подтвердили эффективность разработанной экспериментальной модели способа комбинированной лазерной фотодеструкции. Это открывает перспективы для дальнейших клинических исследований данного способа.

Глава 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Введение

Проблема лечения пиогенной гранулемы у детей продолжает оставаться актуальной и до настоящего времени, отмечен большой процент неудовлетворительных результатов и рецидива данного сосудистого заболевания. Это требует поиска новых высокоэффективных методов лечения на основе современных, включая «лазерные», технологий, а также ориентированных на особенности строения ПГ, наличия выступающей - округлой и внутрикожной, сосудистой частей. Типичный вид ПГ представлен на Рисунке 36.



Рисунок 36. Типичный вид пиогенной гранулемы

Особенность строения ПГ хорошо визуализируются с помощью ультразвукового исследования с цветовым допплеровским картированием (ЦДК). Пример УЗИ с ЦДК представлен на Рисунке 37 (А,Б).

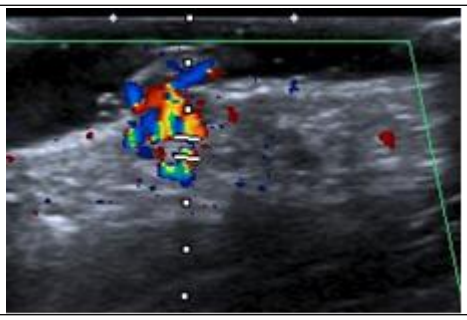
	
А. УЗИ пиогенной гранулемы волосистой части головы. Эхо-образование размером 6,5 мм × 5,5 мм, с четкими ровными контурами, округлой формы, содержимое гомогенное, глубиной до 1,2 мм	**Б.** УЗИ с ЦДК ПГ волосистой части головы. Визуализируются пиксели кровотока, окружающие ткани интактны

Рисунок 37 – УЗИ

Клиническое исследование было выполнено в ГБУЗ НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г. Москвы с целью улучшения эффективности лечения детей с пиогенной гранулемой с помощью способа комбинированной лазерной фотодеструкции, который в дальнейшем планируется широко внедрить в практику детской хирургии. В ходе экспериментальной части нашего исследования подтверждено преимущество применения лазерного излучения с длиной волны 0,97 мкм для удаления доброкачественных сосудистых образований кожи. Эти результаты являются важной основой для дальнейшего клинического исследования.

4.1. Характеристика собственного клинического материала

Пациенты детского возраста, в количестве 164 человек, включая 27 больных с осложнением кровотечением, большинство из них в возрасте от 4–10 лет, обратившиеся в НИИ НДХиТ за период с 2020 года по поводу пиогенной гранулемы. Мальчиков было 105 больных, девочек 59. Также была разработана классификация ПГ по клинико-морфологическим проявлениям (Таблица 5).

Таблица 5 – Клинико-морфологические проявления ПГ

Этиологический фактор	*Течение заболевания*	*Глубина поражения*	*Гистологичес-кая форма*
Инфекционный Травматический Лекарственный Смешанный Идиопатический	Острое Подострое Рецидивирующее	Поверхностная Глубокая	Пиогенная гранулёма

Все пациенты были распределены на соответствующие группы и подгруппы, целесообразные для клинической работы:

Группы пациентов с ПГ:

1) ПГ различной локализации на коже, без осложнений, включая анамнез;

2) ПГ различной локализации на коже, с осложнениями (изъязвлением, нагноением или кровотечением), Рисунок 38 (А, Б, В).

Подгруппа: ПГ в зависимости от показателей гемодинамики.

		
А	Б	В

Рисунок 38 – Осложненные формы ПГ: **А** – ПГ области правого плеча, осложнённая нагноением; **Б** – ПГ лобной области, осложнённая кровотечением; **В** – ПГ волосистой части головы, осложнённая изъязвлением

Все они были оперированы с использованием методики комбинированной лазерной фотодеструкции (Патент РФ на изобретение № 2775665 от 06 июля 2022 года), из них 137 пациентов порядке в плановом порядке, 27 пациентов в неотложном. ПГ в большинстве случаев располагалась на лице и верхних отделах туловища, представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение пациентов в зависимости от локализации пиогенной гранулемы

Локализация	Волосистая часть головы	Лицо	Шея	Туловище	Конечности	Всего
Количество пациентов	14 (8%)	44 (27%)	15 (9%)	44 (27%)	47 (29%)	164 (100%)

В амбулаторных условиях плановое оперативное лечение ПГ было выполнено 137 пациентам, а 27 пациентам, ввиду наличия осложнения кровотечением, произведена неотложная операция в условиях операционной стационара, из них в экстренном порядке – 6 больным и 21 - отсроченная операция, представлено в Таблице 7.

Таблица 7 – Распределение больных по характеру оперативного лечения с использованием способа комбинированной лазерной фотодеструкции

Количество больных	*Плановая операция, в амбулаторных условиях, местная анестезия*	*Срочная операция (от 24 до 48 ч), местная анестезия*	*Экстренная операция (до 24 ч), общая анестезия*
164 (100%)	137 (78%)	21 (18%)	6 (4%)

4.2. Диагностические мероприятия

Диагностические мероприятия, включали субъективную и объективную оценку ПГ, необходимую для выполнения операции методикой комбинированной лазерной фотодеструкции.

Общие клинические диагностические мероприятия субъективного характера были выполнены до операции всем пациентам для визуального определения особенностей строения ПГ. Включающих размер выступающей над окружающей кожей округлой части образования, наличие проявлений деструктивных изменений на ее поверхности и признаков кровотечения, размер основания образования, а также наличие близлежащих сосудистых структур, участвующих в ее гемодинамики.

Для диагностики применялись объективные методы, включая фотодокументирование до операции и в процессе лечения, а также обязательное проведение ультразвукового исследования с цветовым допплеровским картированием. Использование ультразвука с цветовым допплеровским картированием позволило определить структуру, расположение и размеры выступающей части ПГ, глубину и направление базальных ее сосудов, а также оценить гемодинамику с помощью импульсного допплера. (ИД), Рисунок 39 (А, Б, В, Г).

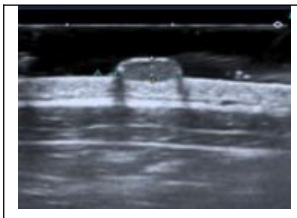
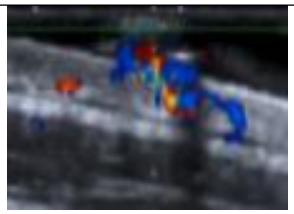
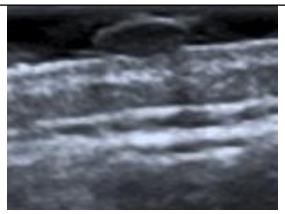
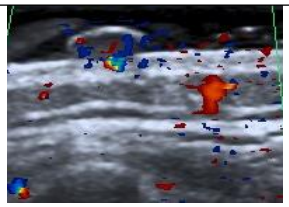
			
Рисунок 39 (А). УЗИ ПГ области грудной клетки	**Рисунок 39 (Б).** УЗИ с ЦДК ПГ, скорость кровотока 40 см/с	**Рисунок 39 (В).** УЗИ ПГ области шеи	**Рисунок 39 (Г).** УЗИ ПГ с ЦДК, скорость кровотока 30 см/с

Рисунок 39 (А,Б,В,Г). УЗИ с ЦДК пиогенных гранулем

Распределение больных с ПГ в зависимости от скорости кровотока представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Скорость кровотока, режимы лазерного излучения и количество больных с ПГ

Скорость кровотока см/сек	*Режимы лазерного излучения способа комбинированной лазерный фотодеструкции*	*Количество больных*
20±5,0 см/сек	20±5 Дж/см^2; 4,0±1,0 Вт	55
30±5,0 см/сек	30±5,0 Дж/см^2; 5,0±1,0 Вт	60
40±5,0 см/сек	35±5,0 Дж/см^2 ; 8,0±1,0 Вт	47
60±10, 0 см/сек	35±5,0 Дж/см^2; 8,0±1,0 Вт	2
Всего:		164

Объективные характеристики ПГ, размер выступающей части, ширина основания и глубина и направление расположения базальных сосудистых структур, а также скорость кровотока являлись основными критериями выбора режимов параметров λ – 0,97 мкм лазерного излучения, для реализации способа комбинированной лазерной фотодеструкции ПГ.

У 1 пациента на УЗИ выявлен крупный магистральный сосуд с высокой скоростью кровотока, участвующего в кровоснабжении ПГ, что явилось основанием для интраоперационного лигирования через кожу данного сосуда. Пример представлен на Рисунке 50 (А, Б, В, Г, Д).

4.3. Алгоритм методики комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы

4.3.1. Показания и противопоказания к операции способом комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы

Исходя из клинических сведений и объективных данных были установлены показания и противопоказания для лечения пиогенной гранулемы у детей с использованием способа комбинированной лазерной фотодеструкции.

Показания к удалению ПГ способом комбинированной лазерной фотодеструкции в детской хирургии:

1) ПГ различной локализации на коже, без осложнений, включая анамнез;

2) ПГ различной локализации на коже, в том числе с осложнениями, изъязвлением, нагноением и кровотечением, включая анамнез.

Противопоказания к удалению ПГ способом комбинированной лазерной фотодеструкции у детей:

Абсолютные противопоказания:

– соматическое заболевание, со стороны сердечно-легочной системы, противопоказанное для проведения общей и местной анестезии;

– системные заболевания соединительной ткани, склеродермия, дерматомиозит, красная волчанка и др.;

– инфекционные заболевания в активной форме, такие как гепатит, ВИЧ-инфекция, сифилис, туберкулёз и др.

– онкологическая патология, включая анамнез.

Относительные противопоказания:

– отягощенный аллергоанамнез, включая местные аппликационные и инъекционные анестетики;

– неврологические заболевания с судорожным синдромом, противопоказанное для выполнения оперативного лечения под общим или местным аппликационным и инъекционным обезболиванием.

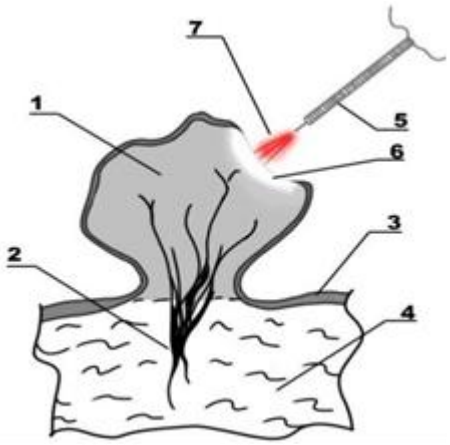
4.3.2. Предоперационная подготовка пациентов

Во время предоперационного периода состояние всех 164 пациентов было удовлетворительным. Они были подготовлены к операции под общей – 6 пациентов и местной анестезией – 158 пациентов, в соответствии с установленными правилами. Всем пациентам выполнены перед хирургическим вмешательством лабораторные методы исследования – общий клинический анализ крови, иммуногематология для определена группа крови и резус-фактор,

гемостазиологические исследования, серологические исследования крови на социально значимые инфекции. В случае наличия у 27 пациентов при поступлении кровотечения из ПГ, до операции им были приняты меры для остановки кровотечения. Выполнено местное консервативное лечение с наложением компрессионной асептической повязки с гемостатическим раствором.

4.3.3. Собственно оперативное вмешательство

Технические аспекты выполнения способа комбинированной лазерной фотодеструкции. Способ комбинированной лазерной фотодеструкции ПГ включает два этапа: первый дистанционно-аппликационный, и второй интерстициальный, представлено на Рисунке 40 и Рисунке 41, соответственно.



Примечание – 1 – ткань ПГ, 2 – базальные сосуды, 3 – эпителий, 4 – подкожно-жировая клетчатка, 5 – манипулятор, 6 – участок фотодеструкции, коагуляционной ткани, выступающей части ПГ, 7 – лазерное излучение

Рисунок 40 – Схематический рисунок дистационно-аппликационного этапа комбинированной лазерной фотодеструкции

Технический аспект выполнения первого дистанционно-аппликационного этапа операции. Лазерным излучением с длиной волны 0,97 мкм на расстоянии от конца манипулятора до поверхности 0,75±0,25 см, в режиме сканирования со скоростью 1±0,25 см/сек, осуществляют последовательно фотодеструкцию, от поверхности до основания всех тканей экзофитной части ПГ. Затем эта часть самостоятельно или механическим путем с

помощью хирургического инструмента свободно отделяется от основания ПГ, выполненного коагуляционной тканью, без геморрагических проявлений.

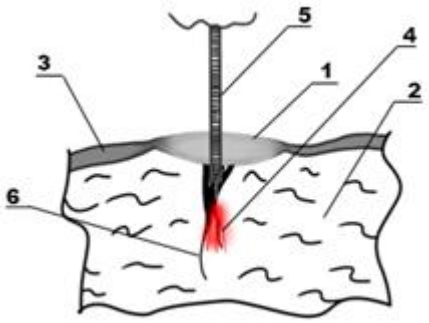
Рекомендуемые режимы лазерного излучения для первого дистанционно-аппликационного этапа:

1) в случае гемодинамической скорости 20±5,0 см/сек рекомендуемая плотность мощности 20±5 Дж/см^2;

2) при интенсивном кровотоке 30±5,0 см/секи рекомендуемая плотность мощности 30±5,0 Дж/см^2;

3) при более интенсивном кровотоке от 40±5,0 см/сек до 60±10,0 см/сек рекомендуемая плотность мощности 35±5,0 Дж/см^2.

Технический аспект выполнения второго интерстициального этапа операции. Через коагулированную ткань основания ПГ вводят пункционный манипулятор и линейной техникой со скоростью внутритканевого перемещения 1,0±0,5 см/сек по направлению локализации базальных сосудов на глубину до 1,0±0,5 мм осуществляют их фотодеструкцию.



Примечание – 1 – участок фотодеструкции, коагуляционной ткани основания ПГ, 2 – подкожно-жировая клетчатка, 3 – эпителий, 4 – лазерное излучение, 5 – манипулятор, 6 – базальные сосуды.

Рисунок 41 – Схематический рисунок интерстициального этапа комбинированной лазерной фотодеструкции

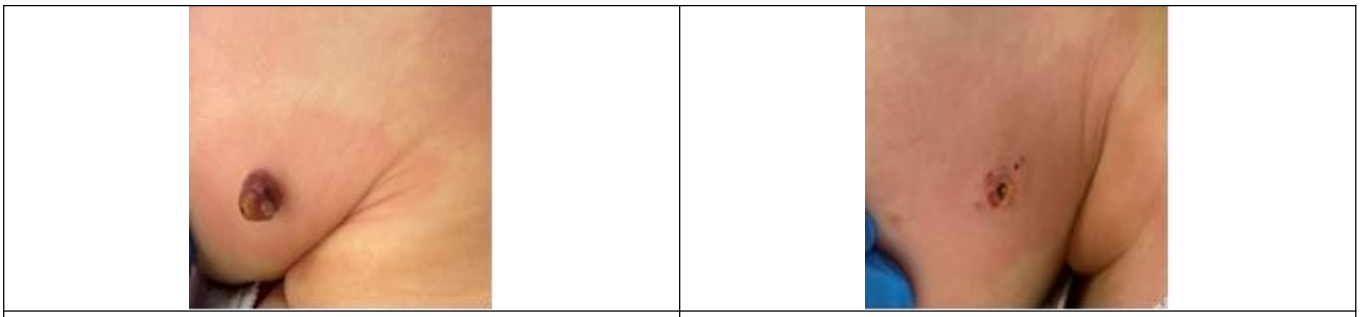
Рекомендуемые режимы лазерного излучения второго интерстициального этапа:

1) в случае гемодинамической скорости до 20±5,0 см/сек рекомендуемая мощность 4,0±1,0 Вт;

2) при кровотоке 30±5,0 см/сек рекомендуемая мощность 5,0±1,0 Вт;

3) при более интенсивном кровотоке от 40±5,0 см/сек до 60±10,0 см/сек, рекомендуемая мощность 8,0±1,0 Вт.

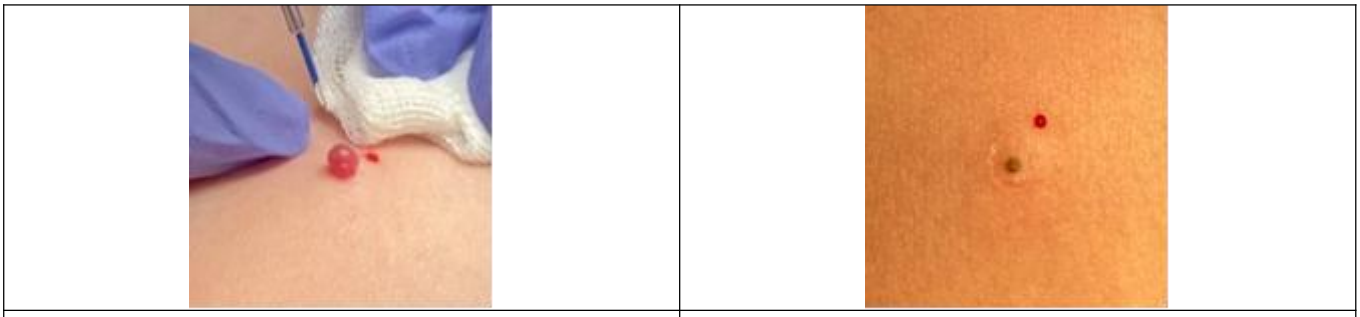
Данный способ обеспечивает последовательную, прецизионную, контролируемую радикальную фотодеструкцию всех патологических структур ПГ, а именно экзофитной части и базальных сосудов, участвующих в ее гемодинамики, при сохранении жизнеспособности окружающих тканей. Интраоперационно во всех случаях был отмечен радикальный эффект удаления всех тканей ПГ, включая выступающую и базальную его часть и полный гемостаз (Рисунок 42 [А, Б], Рисунок 43 [А, Б]), осложнений не было. Длительность выполнения операции была минимальной и составила не более 4±1 мин.



А **Б**

Примечание – **А** – вид до операции, **Б** – интраоперационный результат: полный гемостаз, минимальное термическое перифокальных повреждение тканей

Рисунок 42 – Пациентка К., 6 лет. Диагноз: пиогенная гранулема области левой щеки



А **Б**

Примечание – **А** – вид до операции, **Б** – интраоперационный результат: полный гемостаз, минимальное термическое повреждение тканей

Рисунок 43 – Пациент В., 13 лет. Диагноз: gиогенная гранулема области передней грудной клетки

Все пациенты прошли послеоперационный период без осложнений. Дети, находившиеся на стационарном лечении, провели в стационаре в среднем от 1 до 2 суток.

После операции детей наблюдали в амбулаторном режиме в течение 10-21 дня, проходя контрольные осмотры раз в 3–5 дней.

4.4. Послеоперационное ведение пациентов

В течение первого месяца после операции, все оперированные пациенты наблюдались в амбулаторных условиях, с осмотрами не менее одного раза в неделю. На раневом дефекте эпителий полностью восстанавливался через 21±5 дней после операции. Все послеоперационные восстановительные раневые процессы соответствовали физиологическими временными показателям и не были осложнены развитием воспаления.

Для мониторинга пациентов в течение года применялись динамические методы, включая ежемесячные осмотры в течение 3, 6 и 12 месяцев, документирование области операции на фотографиях и проведение контрольного ультразвукового исследования.

При необходимости для исключения остаточных сосудистых структур ПГ выполняли плантографическое дерматоскопическое исследование для дифференциальной диагностики локального послеоперационного воспаления и наличия остаточных внутрикожных сосудистых элементов.

В результате наблюдения за пациентами на сроке от одного года и в катамнезе у всех - 100% оперированных пациентов не было выявлено рецидивов пиогенной гранулемы, остаточных элементов или рубцовых деформаций кожного покрова в зоне операции.

Размер этой зоны оказался значительно меньше, чем до проведения операции на сосудистом образовании.

4.5. Результат лечения

В ходе наблюдения после операции и анализа данных о состоянии 80% пациентов в катамнезе, у всех 164 пациентов, оперированных способом комбинированной лазерной фотодеструкции, достигнут положительный клинический результат в лечении пиогенной гранулемы.

При последующем контрольном обследовании с применением УЗИ с ЦДК не обнаружено остаточных сосудистых элементов, а также не выявлено рубцовой деформации кожного покрова. У 89% пациентов достигнут хороший эстетический результат, они полностью удовлетворены результатом лечения, в то время как оставшиеся 11% выразили желание незначительно улучшить состояние кожных покровов в области операции (таблица 9). Оценка проведена с использованием глобальной шкалы эстетического улучшения GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale).

Таблица 9 – Клинический и эстетический результат лечения пиогенной гранулемы

Группы ПГ	*Клинический результат*			*Эстетический результат по шкале Gais*		
	Хороший	Удовлетв.	Плохой	3 балла	2 балла	1 балл
ПГ без осложненного течения	127	0	0	130	16	0
ПГ, осложненная кровотечением	37	0	0	33	4	0
Итого	164 (100%)			146 (89%)	18 (11%)	

Сравнительная оценка результатов при использовании способа «Комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы у детей» с другими методами, применяемыми для ее удаления, доказала значительно большую эффективность указанного способа при лечении данной сосудистой патологии.

По сравнению с доступными литературными данными, процент проявления рецидивов и процент неудовлетворительных косметических результатов значимо меньше для методики Комбинированной лазерной фотодеструкции (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительные результаты клинических исследований различных методов удаления пиогенной гранулемы

Тип лечения	*Исследования*	*Кол-во пациентов*	*Рецидив* (либо необходимость более 1 сеанса)	*Рубцевание* (неудовлетворительный косметический результат)
Хирургическое иссечение	2 ретроспективных исследования [70, 94]	384	3,70%	55,00%
Кюретаж и тангенциальное удаление	1 ретроспективное исследование[70] 1 проспективное исследование [69]	118	10,00%	31,00%
Криотерапия	1 проспективное исследование[69] 1 серия случаев [99]	175	Нет данных	42,00%
CO2 лазер	1 ретроспективное исследование[121] 1 серия случаев [115]	103	100,00%	33,00%
Импульсный лазер на красители 525 нм	1 серия случаев [129] 1 ретроспективное исследование [137]	243	33,00%	44,00%
Склеротерапия 3% полидоканол	2 ретроспективных исследования [59, 83]	69	22,8%	0,00%
Комбинированная лазерная фотодеструкция *	Собственное исследование	164	0,00%	11,00%
Примечание – * – сравнивается с данным типом лечения				

Примеры результатов лечения пациентов с пиогенными гранулемами представлены в разделе Клинические примеры результатов лечения (Рисунки 44–52).

На основании результатов проведенного клинического исследования, определено следующее:

1. Разработан алгоритм применения комбинированной лазерной фотодеструкции для лечения пиогенной гранулемы кожи у детей, с учетом показаний и противопоказаний.
2. Разработана комплексная методология лечения, которая включает в себя диагностические исследования, собственно операцию, послеоперационное ведение пациента и профилактику послеоперационных осложнений.
3. Выбор режима диапазона мощности лазерного излучения с длиной волны 0,97 мкм определяется исходя из анатомических особенностей и гемодинамических параметров пиогенной гранулемы, определенных клинически и на УЗИ с ЦДК.

4. В случае высокой скорости кровотока, при наличии региональных относительно крупных сосудов, их лигирование позволяет использовать энергетически менее агрессивный режим лазерного излучения и минимизировать повреждение окружающих тканей.

5. Достижение оптимальных результатов лечения зависит от правильной техники выполнения этапов операции и выбора необходимых, обоснованных клинически, режимов лазерного излучения.

Способ комбинированной лазерной фотодеструкции гарантирует радикальное удаление пиогенной гранулемы и обеспечивает в 100% случаев хороший клинический результат лечения, с хорошим эстетическим компонентом в 89% случаях и удовлетворительным в 11%.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Рисунок 44. Пациент Р., 1 год 6 мес.

Диагноз: Пиогенная гранулема правой щеки, осложненная кровотечением.

Фотодеструкция: плотноть мощности 25 Дж/см², мощность 5.0 Вт



Рисунок 44 (А)
Вид до операции



Рисунок 44 (Б)
Вид через 6 мес. после операции

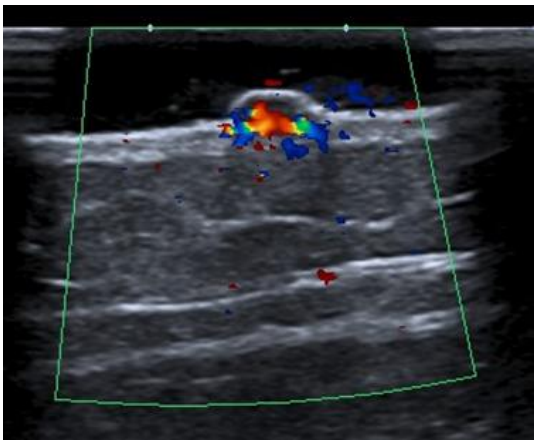


Рисунок 44 (В)
УЗИ с ЦДК до операции
Определяется питающий сосуд, со скоростью кровотока более 25 см/с

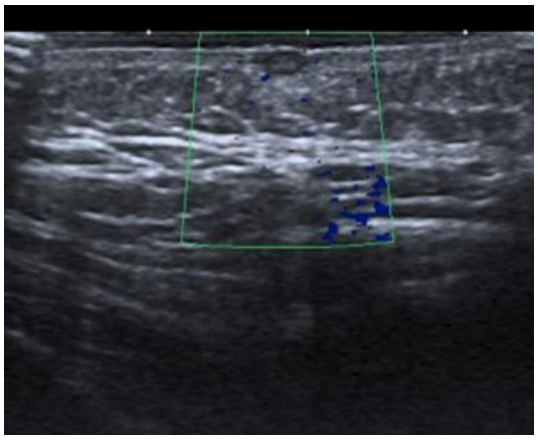


Рисунок 44 (Г)
УЗИ с ЦДК через
6 мес. после операции

Рисунок 45. Пациент К, 17 лет

Диагноз: Пиогенная гранулема лопаточной области справа

Фотодеструкция: плотноть мощности 20Дж/см², мощность 5.0 Вт



Рисунок 45 (А).
Вид до операции



Рисунок 45 (Б).
Вид через 3 мес. после операции

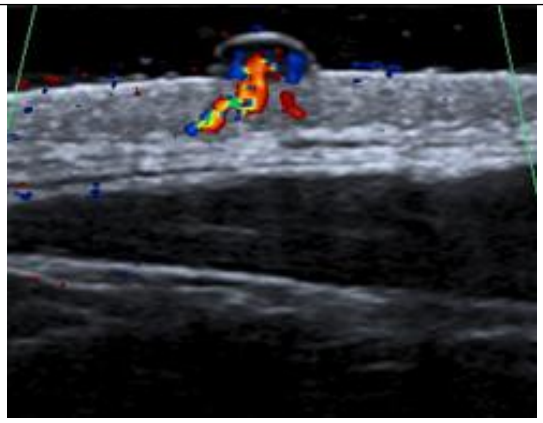


Рисунок 45 (В)
УЗИ с ЦДК до операции
Определяется питающий сосуд, со скоростью кровотока более 25 см/с

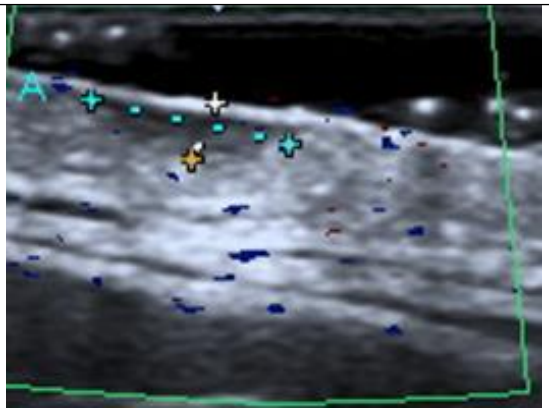


Рисунок 45 (Г)
УЗИ с ЦДК через
3 месяца после операции

Рисунок 46. Больной Р, 1 год

Диагноз: Пиогенная гранулема левой щеки

Фотодеструкция: плотноть мощности 25 Дж/см², мощность 5.0 Вт



Рисунок 46 (А)
Вид до операции



Рисунок 46 (Б)
Результат через 2 года

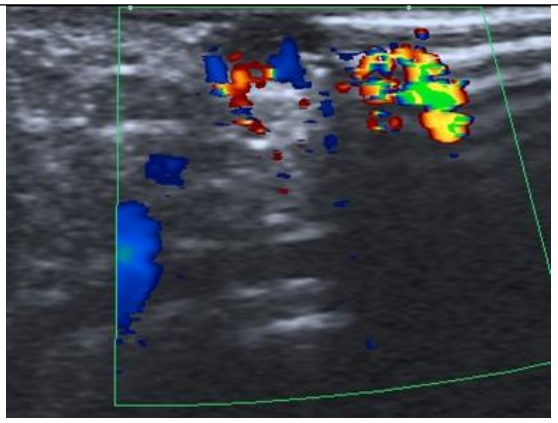


Рисунок 46 (В)
УЗИ с ЦДК до операции.
Определяется питающий сосуд, со скоростью кровотока более 15 см/с

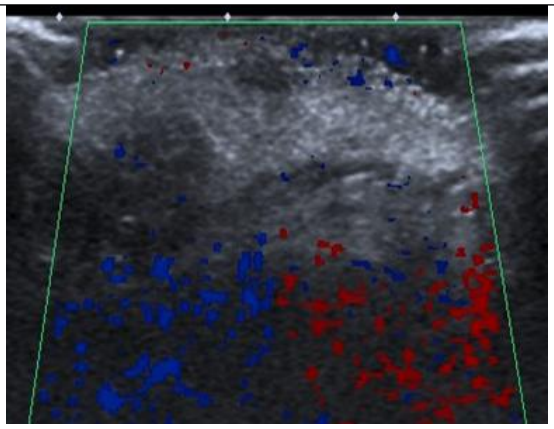


Рисунок 46 (Г)
УЗИ с ЦДК через 2 года после операции

Рисунок 47. Пациентка В., 11 лет.

Диагноз: Пиогенная гранулема в области нижней трети правого предплечья, состояние после осложнения кровотечением.

Фотодеструкция: плотноть мощности 25 Дж/см², мощность 5.0 Вт



Рисунок 47 (А)
Вид до операции



Рисунок 47 (Б)
Вид через 2 года после операции

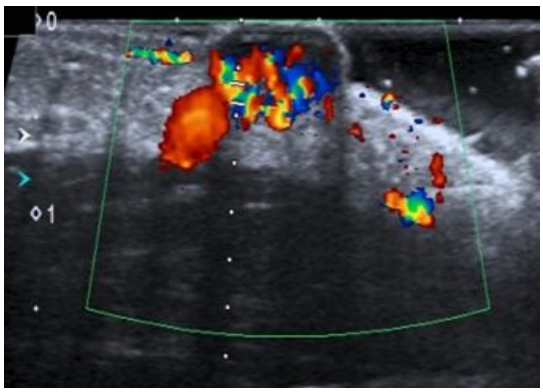


Рисунок 47 (В)
УЗИ с ЦДК до операции. Определяется питающий сосуд, со скоростью кровотока более 30 см/с

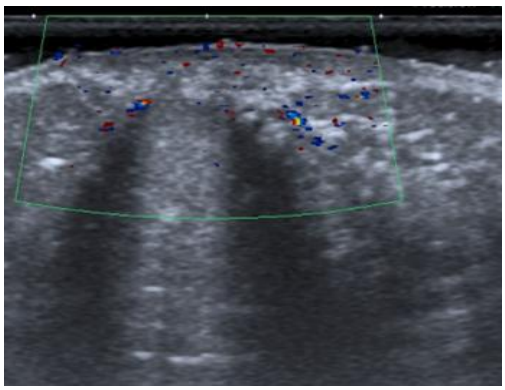


Рисунок 47 (Г)
УЗИ с ЦДК через 2 года после операции

Рисунок 48. Пациентка Х., 12лет

Диагноз: Множественные остаточные сосудистые элементы пиогенной гранулемы правой щеки, послеоперационный гипертрофический рубец, состояние после двукратной криодеструкции

Фотодеструкция: плотнотьмощности 25 Дж/см², мощность 5.0 Вт



Рисунок 48 (А)
Вид до операции



Рисунок 48 (Б)
Зона операции сразу после комбинированной лазерной фотодеструкции



Рисунок 48 (В)
Результат через 3 года после операции

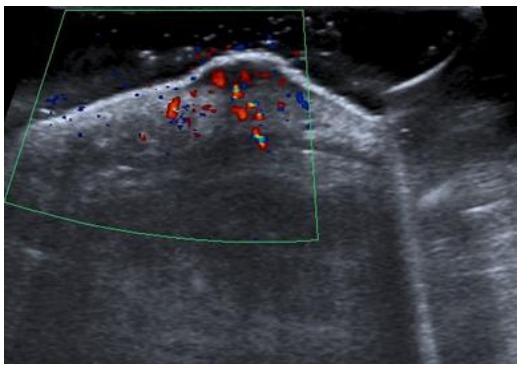


Рисунок 48 (Г)
Определяется гипоэхогенное образование размерами 11,3 vv на 2,3 мм, контуры четкие. ЦДК: кровоток усилен, смешанного характера, определяются небольшие питающие сосуды идущие со стороны подкожной клетчатки.

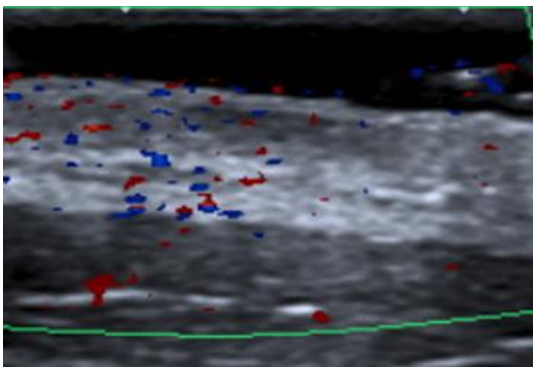


Рисунок 48 (Д)
УЗИ с ЦДК. Результат через 3 года после операции

Рисунок 49. Пациент К, 15 лет

Диагноз: Пиогенная гранулема лопаточной области слева

Фотодеструкция: плотноть мощности 30 Дж/см², мощность 6.0 Вт



Рисунок 49 (А)
Вид до операции



Рисунок 49 (Б)
Зона операции сразу после комбинированной лазерной фотодеструкции



Рисунок 49 (В).
Вид через 1 месяц после операции

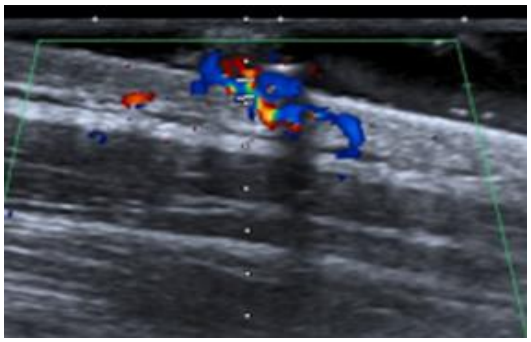


Рисунок 49 (Г)
УЗИ с ЦДК до операции.
Скорость кровотока в питающем сосуде до 30 см/сек

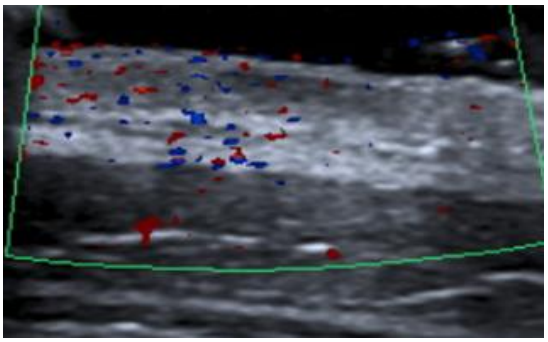


Рисунок 49 (Д)
УЗИ с ЦДК через 1 месяц после операции

Рисунок 50. Пациент В., 12 лет

Диагноз: Пиогенная гранулема в левой височной области, состояние после неоднократного кровотечения

Фотодеструкция: плотноть мощности 35 Дж/см², мощность 6.0 Вт



Рисунок 50 (А)
Вид до операции



Рисунок 50 (Б)
Зона операции, лигирование сосуда



Рисунок 50 (В)
Вид через 3 года после операции

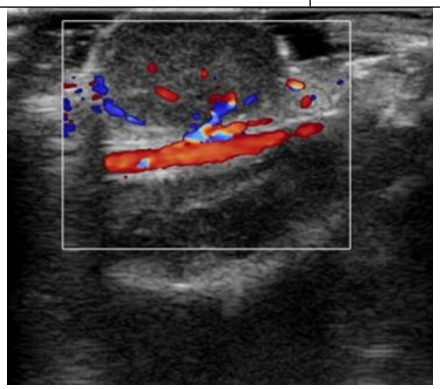


Рисунок 50 (Г)
УЗИ с ЦДК до операции.
Скорость кровотока в питающем сосуде до 60 см/сек

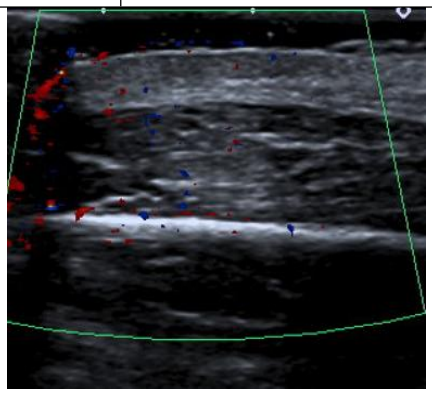


Рисунок 50 (Д)
УЗИ с ЦДК через 3 года после операции

Рисунок 51. Пациент Р., 3 года
Диагноз:Пиогенная гранулема теменной области
Фотодеструкция: плотноть мощности 35 Дж/см², мощность 6.0 Вт



Рисунок 51 (А)
Вид до операции



Рисунок 51 (Б)
Вид через 1 год после операции

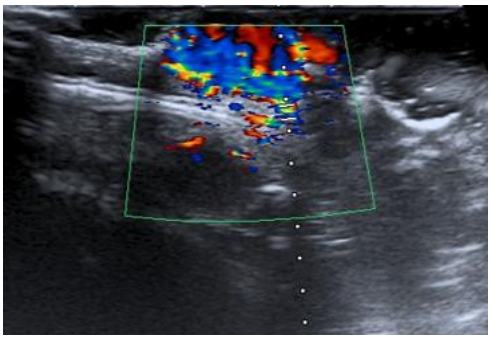


Рисунок 51 (В)
УЗИ с ЦДК до операции
Определяется питающий сосуд, со скоростью кровотока более 50 см/с

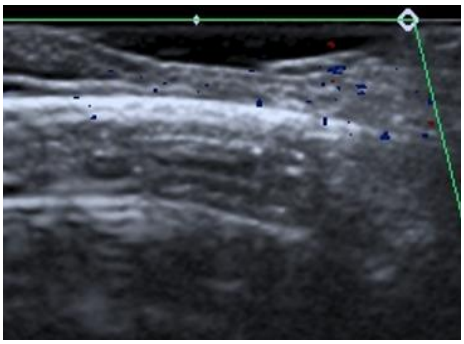


Рисунок 51 (Г)
УЗИ с ЦДК через 1 год после операции

Рисунок 52. Пациент Р., 10 лет
Диагноз: Пиогенная гранулема 3 пальца левой кисти.
Фотодеструкция: плотноть мощности 20 Дж/см², мощность 4.0 Вт



Рисунок 52 (А)
Вид до операции

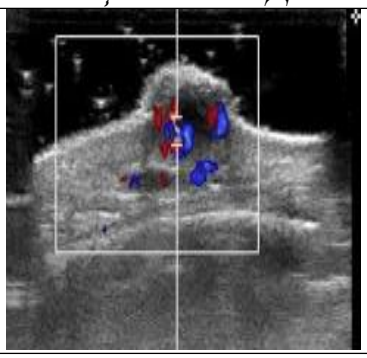


Рисунок 52(Б)
УЗИ с ЦДК до операции, скоростью кровотока 20 см/с



Рисунок 52 (В)
Через 2 месяца после операции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Пиогенная гранулема (ПГ) – это приобретенная доброкачественная сосудистая опухоль кожи или слизистой оболочки согласно классификации международного общества изучения сосудистых аномалий ISSVA от 2018 года» [98]. Для течения ПГ отмечено в течение 1–2 месяцев быстрое прогрессирование размера выступающей округлой части. В этот период чаще возможно развитие различных осложнений, изъязвление и даже в 7,5% случаев кровотечение после незначительного травматического повреждения, трудно поддающееся купированию консервативными средствами [11,29,6].

В настоящее время для лечения ПГ у детей применяют большое количество не инвазивных – терапевтических и инвазивных – хирургических методов. Однако, не удовлетворительные клинические и эстетические результаты лечения отмечают в 16–40% случаев, из них до 16% рецидивы, которые возникают чаще, при наличии и не удалении относительно глубокой внутрикожной сосудистой структуры [2].

Таким образом, сохраняется проблема эффективного лечения ПГ у детей, обеспечивающего хороший клинический и эстетический результат.

Наиболее передовым и эффективным методом лечения различных форм сосудистых образований кожи, включая пиогенную гранулему, является фотодеструкция лазерным излучением с длинами волн, селективно поглощающихся гемоглобином сосудистых структур.

На основе этого феномена был разработан и сформирован способ комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы.

Диссертационное исследование состоит из двух разделов: медико-биологического экспериментального и клинического.

В работе был применен лазерный хирургический аппарат «ИРЭ-Полюс», Россия, мощностью до 15 Вт, с рабочей длиной волны 0,97 мкм, с высоким коэффициентом поглощения гемоглобином.

Медико-биологическое экспериментальное исследование состоит из разделов in vitro и in vivo, и выполнен с использованием модельных

биологических объектов с целью определения оптимальных параметров лазерного излучения и разработки экспериментальной модели способа комбинированной лазерной фотодеструкции с их использованием для удаления в последствие пиогенной гранулемы кожи.

Экспериментальный раздел in vitro выполнен для определения необходимого диапазона параметров лазерного излучения с длиной волны 0,97 мкм для селективной фотодеструкции преимущественно содержащей гемоглобин ткани.В точечном режиме единичными неподвижными пятнами монохромного, с длиной волны **λ –** 0,97 мкм, лазерного излучения воздействовали на охлаждённые образцы печени. При этом использовали разные параметры мощности, а именно: 1,0 Вт, 2,0 Вт, 3,0 Вт, 5,0 Вт, 7,0 Вт, 10,0 Вт, с постоянной длительностью экспозиции 1 секунда. Для каждого обозначенного параметра режима мощности лазерного **λ –** 0,97 мкм излучения формировали контактно на образцах печени со стороны ее капсулы точечные зоны воздействия в количестве 6 штук. Сначала исследовали визуально определяемые макроскопические изменения в точечных зонах воздействия обозначенного лазерного излучения. Далее для последующего гистоморфологического исследования вырезали образцы тканей печени с лазерными зонами, маркировали и помещали их в 10% раствор нейтрального формалина.

Экспериментальный раздел исследования in vivo выполнен на гребешках живых белых кур, для изучения особенностей регенерации тканей после воздействия излучения λ – 0,97 мкм с параметрами режимов, определенных в разделе in vitro, а также для уточнения методики разработанной экспериментальной модели способа комбинированной лазерной фотодеструкции гранулематозных сосудистых кожных образований. В этом разделе эксперимента **in vivo** использовали 6 режимов параметров мощности лазерного излучения с λ – 0,97 мкм, а именно: **2,0 Вт, 3,0 Вт, 4,0 Вт, 5,0 Вт, 6,0 Вт, и 7,0 Вт.** Применяли «два режима воздействия: точечное с неподвижным лазерным пятном и сканированием пятна по поверхности объекта. На гребешках живых кур, в течение 1–2 часов, были нанесены зоны воздействия лазерным излучением λ –

0,97 мкм с использованием 6 параметров режимов» [14]. На каждом гребешке биологической модели только с одной стороны формировали точечные и сканированием зоны воздействия, для каждой группы из трех параметров режимов, с 1-го по 3-й и с 4-го по 6-й использовали отдельный гребешок.

В результате анализа полученных результатов экспериментального исследования, сформированы следующие выводы:

«Лазерное излучение с длиной волны 0,97 мкм, имея высокий коэффициент поглощения гемоглобином, реализует выраженный минусовой и распространенный в ширину и глубину коагуляционный деструктивный эффект на гемоглобин содержащие ткани печени» [14].

При точечном воздействии все энергетические режимы с 1-го по 6-й лазерного излучения λ – 0,97 мкм при экспозиции 1 секунда формируют прогнозируемый объем фотодеструкции, составляющий в среднем 0,426±0,04 мм^3, прогрессивно увеличивающийся с нарастанием энергетической активности.

При воздействии сканированием эффект фотодеструкции с поверхности отмечен при использовании 2-го энергетического режима, начиная с 4-го режима, определяется практически ровный участок выраженных плотных коагуляционных изменений с четкой нижней границей и средней глубиной слоя, составляющей до 500 мкм, которая незначительно увеличивается при большей энергетике режима.

В зонах воздействия при всех использованных параметрах режимов лазерного излучения λ – 0,97 мкм 2на всех сроках наблюдения констатировано закрытие расширенных капилляров стромы и организация ее фиброзной тканью из параллельной поверхности коллагеновых волокон, что обеспечивает беловатый цвет, выравнивание и отсутствие деформации кожного покрова.

Объективные показатели регенеративного раневого процесса при фотодеструкции лазерным излучением λ – 0,97 мкм соответствуют физиологическим срокам заживления асептических лазерных ран, без воспалительных проявлений в окружающих тканях» [14].

В экспериментальной модели «комбинированной лазерной фотодеструкции ПГ приведены параметры режимов, рекомендуемые по количественным показателям объема фотодеструкции статических гемоглобин содержащих тканей в 3 раза больше по сравнению с динамической моделью живых сосудистых тканей, в связи с наличием микроциркуляции жидкости, что необходимо учитывать при выборе параметров лазерного излучения для клинического использования.

Таким образом, результаты экспериментального медико-биологического исследования доказали правильность выбора диапазона параметров лазерного излучения 0,97 мкм для эффективного коагуляционного воздействия на сосудистые структуры, содержащие гемоглобин, обеспечивающие достаточный объем повреждения тканей для радикального удаления ПГ.

Отмечено соответствие динамики регенеративного раневого процесса физиологическим срокам заживления асептических ран без рубцовой деформации в зоне воздействия.

В результате клинического исследования была сформирована методика на основе использования способа комбинированной лазерной осуществляемая экспериментально установленными оптимальными режимами и проведен анализ результатов лечения 164 детей по поводу пиогенной гранулемы кожного покрова, оперированных с использованием данной методики.

Способ комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы включает два этапа: первый дистанционно – аппликационный, и второй интерстициальный.

Рекомендуемые режимы лазерного излучения для первого дистанционно-аппликационного этапа:

1) в случае гемодинамической скорости 20±5,0 см/сек рекомендуемая плотность мощности 20±5 Дж/см^2;

2) при интенсивном кровотоке 30±5,0 см/секи рекомендуемая плотность мощности 30±5,0 Дж/см^2;

3) при более интенсивном кровотоке от 40±5,0 см/сек до 60±10,0 см/сек рекомендуемая плотность мощности 35±5,0 Дж/см^2.

Рекомендуемые режимы лазерного излучения второго интерстициального этапа:

1) в случае гемодинамической скорости до 20±5,0 см/сек рекомендуемая мощность 4,0±1,0 Вт;

2) при кровотоке 30±5,0 см/сек рекомендуемая мощность 5,0±1,0 Вт;

3) при более интенсивном кровотоке от 40±5,0 см/сек до 60±10,0 см/сек, рекомендуемая мощность 8,0±1,0 Вт.

Во время предоперационного периода состояние всех 164 пациентов было удовлетворительным. Они были подготовлены к операции под общей – 6 пациентов и местной анестезией – 158 пациентов, в соответствии с установленными правилами. В амбулаторных условиях было проведено плановое оперативное лечение 137 пациентам. У 27 пациентов возникли осложнения в виде кровотечения, что потребовало неотложной операции в условиях операционной стационара. Из них 6 пациентам была выполнена экстренная операция, а 21 – срочная. Длительность выполнения операции была минимальной и в среднем составила не более 4±1 мин.

Во всех случаях интраоперационно был отмечен радикальный эффект удаления всех тканей ПГ, включая выступающую и базальную его часть, а также полный гемостаз, осложнений не было.

В ходе наблюдения после операции и анализа данных о состоянии 80% пациентов в катамнезе, у всех 164 пациентов, оперированных способом комбинированной лазерной фотодеструкции, достигнут положительный клинический результат в лечении пиогенной гранулемы.

При последующем контрольном обследовании с применением УЗИ с ЦДК не обнаружено остаточных сосудистых элементов, а также не выявлено рубцовой деформации кожного покрова. У 89% пациентов достигнут хороший эстетический результат, они полностью удовлетворены результатом лечения, в то время как

оставшиеся 11% выразили желание незначительно улучшить состояние кожных покровов в области операции. Оценка проведена с использованием глобальной шкалы эстетического улучшения GAIS. Сравнительная оценка результатов лечения пиогенной гранулемы при использовании способа «Комбинированной лазерной фотодеструкции» с другими методами по данным литературы, доказала значительно большую эффективность. Процент проявления рецидивов и процент неудовлетворительных косметических результатов значимо меньше для методики Комбинированной лазерной фотодеструкции.

Таким образом, способ комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы кожи у пациентов детского возраста обеспечивает последовательную, прецизионную, контролируемую, радикальную фотодеструкцию всех патологических структур пиогенной гранулемы, а именно экзофитной части и базальных сосудов, участвующих в ее гемодинамики, при сохранении жизнеспособности окружающих тканей.

ВЫВОДЫ

1. Лазерное излучение λ – 0,97 мкм обеспечивает радикальное и прецизионное удаление всех сосудистых структур пиогенной гранулемы, надежный гемостаз, при минимальном термическом повреждении окружающих ее тканей.

2. Комбинированная лазерная фотодеструкция, состоящая из двух этапов аппликационного (для удаления выступающей части) и интерстициального (удаление базальных сосудов), является прецизионным и радикальным методом лечения пиогенной гранулемы у детей.

3. Лечебно-диагностический алгоритм на основе комбинированной лазерной фотодеструкции при лечении пиогенной гранулемы включает предоперационное планирование – УЗИ с цветовым доплеровским картированием для выбора оптимальных режимов параметров лазерного излучения (λ – 0,97 мкм) и катамнестическое наблюдения с контрольным УЗИ с цветовым доплеровским картированием.

4. Комбинированная лазерная фотодеструкция обеспечивает надежный гемостаз, отсутствие рубцовой деформации и рецидивов в 100% случаев и отличный эстетический результат в 89% при лечении пиогенной гранулемы у детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Способ «Комбинированной лазерной фотодеструкции» лазерным излучением с длиной волны 0,97 мкм рекомендован для лечения пиогенной гранулемы кожи у пациентов детского возраста для достижения наилучшего клинического и эстетического результата лечения.

2. В предоперационном периоде показано проведение диагностических мероприятий – УЗИ с ЦДК, для определения объема выступающей части, направления и глубины расположения базальных сосудов и особенностей гемодинамики пиогенной гранулемы.

3. Во время выполнения хирургического лечения способом «Комбинированной лазерной фотодеструкции» необходимо соблюдение технических аспектов выполнения дистанционно-аппликационного и интерстициального ее этапов с использование объективно обоснованных параметров режимов лазерного λ - 0,97 мкм излучения для достижения хорошего результата лечения.

– первый этап: плотность мощности 20±5 Дж/см^2, 30±5,0 Дж/см^2, 35±5,0 Дж/см^2;

– второй этап: мощность 4,0±1,0 Вт, 5,0±1,0 Вт; и 8,0 Вт±1,0 Вт.

4. В послеоперационном периоде рекомендуется выполнять динамическое наблюдение, при необходимости УЗИ с ЦДК, а также контролировать раневой послеоперационный процесс в зоне лазерного воздействия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахтямов С.Н. *Электро- и радиохирургические методы в дерматологии и косметологии*. Москва, 2014. 68 с.

2. Богатов В.В., Землякова Л.И. Применение лазерного скальпеля при лечении пиогенных гранулем челюстно-лицевой области. *Вестник Смоленской медицинской академии*. 2010;2:30-32.

3. Бутов Ю.С., Ахтямов С.Н., Демина О.М. и др. Возможности электрохирургии в дерматокосметологии. *РМЖ*. 2009;17. URL: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Vozmoghnosti_elektrohirurgii_v_dermatokosmetologii/?ysclid=lu1m6p7co5274845262

4. Быкова В.П., Бахтин А.А. Морфологические и иммуногистохимические особенности сосудистых образований полости носа. *Российская ринология*. 2018;26(4):816.

5. Гасанова Э.Н., Горбатова Н.Е., Дорофеев А.Г. и др. Комбинированная лазерная фотодеструкция – способ радикального прецизионного лечения пиогенной гранулемы у детей. *Лазерная медицина*. 2021;25(38):42.

6. Гасанова Э.Н., Горбатова Н.Е., Дорофеев А.Г. и др. Комбинированная лазерная фотодеструкция – эффективный способ неотложного лечения кровоточащей пиогенной гранулемы у детей. *Детская хирургия*. 2021;25(1) Приложение: Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология» (г. Москва, 17-20 февраля 2021 года):28.

7. Гасанова Э.Н., Горбатова Н.Е., Дорофеев А.Г. и др. Комбинированная лазерная фотодеструкция способ радикального лечения пиогенной гранулемы у детей. *Детская хирургия*. 2022;26(4):207-214.

8. Гасанова Э.Н., Горбатова Н.Е., Дорофеев А.Г. и др. Прецизионный радикальный способ лечения пиогенной гранулемы у детей с использованием лазерных технологий. Детская хирургия. 2022;26(1) Приложение: Материалы

X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология» (г.Москва, 18 февраля 2022 года):108.

9. Гасанова Э.Н., Горбатова Н.Е., Саруханян О.О. и др. Особенность пиогенной гранулемы и необходимость ее своевременного лечения лазерным излучением у детей. *Детская хирургия*. 2023;27(1) Приложение: Материалы XI Всероссийского научно-практического форума с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология», посвящённого 20-летию НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗМ, 100-летию со дня рождения академика АМН СССР, РАН Ю.Ф. Исакова. (г. Москва, 15-17 февраля 2023 года):54.

10. Гасанова Э.Н., Горбатова Н.Е., Саруханян О.О. и др. Особенность пиогенных гранулем и способ эффективного их лечения лазерным излучением у детей. *Медицинская физика*. 2023;2:36-37.

11. Гасанова Э.Н., Горбатова Н.Е., Саруханян О.О. Проблемы лечения пиогенных гранулем у детей (обзор литературы). *Детская хирургия*. 2023;27(3):194-201.

12. Горбатова Н.Е., Гасанова Э.Н., Дорофеев А.Г., Золотов С.А., Батунина И.В., авторы; Горбатова Н.Е., Гасанова Э.Н., Дорофеев А.Г., Золотов С.А., Батунина И.В., патентообладатели. *Способ комбинированной лазерной фотодеструкции пиогенной гранулемы кожи у детей.* Российская Федерация патент RU 2775665C1. 6 июля 2022 г.

13. Доманин А.А., Соловьева О.Н. Расчет диагностической значимости морфологических признаков пиогенной гранулемы и капиллярной гемангиомы. *Лечебно-диагностические, морфо-функциональные и гуманитарные аспекты медицины: ежегод. сб. научно-практич. работ*. Тверь, 2011. 57-59.

14. Дорофеев А.Г. *Эффективность интерстициальной селективной лазерной фотодеструкции при лечении очаговой формы гемангиом у детей*: дис. канд. мед. наук: 14.01.19. Москва, 2021. 139 с.

15. Дорофеев А.Г., Горбатова Н.Е., Батунина И.В. и др. Экспериментально-клиническое обоснование эффективности способа интерстициальной селективной лазерной фотодеструкции для лечения очаговых форм гемангиом у детей. *VII Троицкая конференция с международным участием "Медицинская физика" (ТКМФ-7): сборник тезисов*. Москва: Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 2020. 128-129.

16. Ефанова Е.Н., Русак Ю.Э., Васильева Е.А. и др. Пиогенная гранулема как междисциплинарная проблема. *Лечащий врач*. 2017;8:61-63.

17. Калантаевская К.А. *Морфология и физиология кожи человека*. 2-е изд., испр. и доп. Киев: Здоров'я, 1972. 267 с.

18. Капанадзе Г.Д., Ашуев Ж.А. Светлогорская популяция мини свиней. *Биомедицина*. 2007; 6: 71-81.

19. Корепанов В.И., Малышев Б.Н., Скобелкин О.К. и др. *Лазеры в хирургии*. Под ред. О.К. Скобелкина. Москва: Медицина, 1989. 254 с.

20. Коэн Б.А. *Педиатрическая дерматология*. Пер. с англ.; Под общ. ред. Н.М. Шаровой. Москва: МЕДпресс-информ, 2015. 424 с.

21. Минаев В.П., Жилин К.М. *Современные лазерные аппараты для хирургии и силовой терапии на основе полупроводниковых и волоконных лазеров: рекомендации по выбору и применению*. Москва: И.В. Балабанов, 2009. 47 с.

22. Петунина В.В., Карымов О.Н., Кудлинская Г.С. Пиогенная гранулема в практике врача-дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;11(5):113-116.

23. Пономарев И.В., Шакина Л.Д., Топчий С.Б. и др. Лечение пиогенной гранулемы излучением лазера на парах меди. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(2): 41-49.

24. Потекаев Н.Н., Акимов В.Г. *Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. Атлас-справочник*. Москва: ГЭОТАР-Медиа,2016. 456 с.

25. Родионов А.Н. *Кожные и венерические заболевания: Полное руководство для врачей*. Москва: "Наука и техника", 2012. 1200 с.

26. Романова О.А., Артемьева Н.Г., Солохина М.Г. и др. Клинико-морфологические параллели в диагностике прогрессирующего диспластического невуса и ранней меланомы кожи. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(1): 2631.

27. Сойер Г. Питер, Аргенциано Д., Гофман-Велленгоф Р., Залаудек А. *Дерматоскопия*. 2-е изд. Пер. с англ. В.П. Адаскевич. Москва: МЕДпресс-информ, 2019. 236 с.

28. Тарасенко Г.Н., Тарасенко Ю.Г., Бекоева А.В., Процюк О. Пиогенная гранулема в практике врача дерматолога.*Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(1): 50-52. DOI: 10.18821/1560-9588-2017-20-1-50-52.

29. Хэбиф Т.П. *Кожные болезни: диагностика и лечение*. 4-е изд. Пер. с англ. В.П. Адаскевич; Под ред. А.А. Кубановой. Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 704 с.

30. Шафранов В.В., Константинов К.В., Поляев Ю.А. Дифференциальная диагностика врожденных ангиодиспазий и гемангиом детского возраста. *Детская хирургия*. 2000;1:44-48.

31. Шахно Е.А. *Физические основы применения лазеров в медицине: учебное пособие*. Санкт-Петербург: НИУ ИТМО, 2012. 129 с.

32. Abreu-Dos-Santos F., Câmara S., Reis F. et al. Vulvar lobular capillary hemangioma: A rare location for a frequent entity. *Case Rep Obstet Gynecol.*2016; 2016. DOI: 10.1155/2016/343527021. URL: https://www.hindawi.com/journals/criog/2016/3435270/

33. Aghaei S. Pyogenic granuloma arising in port-wine stain after cryotherapy. *Dermatol Online J*. 2003;9(5):16.

34. Alakhras O., Baroudi I., Alahmad O., Douri T. A successful treatment with oral beta-blocker: A case report of a recurrent pyogenic granuloma in the external auditory canal. *SAGE Open Med Case Rep*. 2023;Oct.16. DOI: 10.1177/2050313X231205711.

35. Alamri A., Alghamdi Y., Alghamdi A. et al. Ibrutinib-Induced Paronychia and Periungual Pyogenic Granuloma. *Cureus.* 2022;14(12). DOI: 10.7759/cureus.32943. URL: https://www.cureus.com/articles/128289-ibrutinib-induced-paronychia-and-periungual-pyogenic-granuloma#!/

36. Alessandrini A., Bruni F., Starace M., Piraccini B.M. Periungual Pyogenic Granuloma: The Importance of the Medical History. *Skin Appendage Disord.* 2016; 1, (4):175-178. DOI: 10.1159/000444302.

37. Alkabbaa S., Alsaedan A.M., Alammar A.K. Pyogenic granuloma of the thumb mimicking squamous cell carcinoma of the nail subunit: case report and review of the literature. *J Surg Case Rep*. 2023;2023(3). DOI: 10.1093/jscr/rjad157. URL: https://academic.oup.com/jscr/article/2023/3/rjad157/7091380?login=false

38. Al-Thunayan A., Al-Rehaili M., Al-Meshal O., Al-Qattan M.M. Bacillary angiomatosis presenting as a pyogenic granuloma of the hand in an otherwise apparently healthy patient. *Ann Plast Surg*. 2013;70(6):652-653. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31823b6866.

39. Andrikopoulou M., Chatzistamou I., Gkilas H. et al. Assessment of angiogenic markers and female sex hormone receptors in pregnancy tumor of the

gingiva.*Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2013;71(8):1376-1381. DOI: 10.1016/j.joms.2013.03.009.

40. Angelopoulos A.P. Pyogenic granuloma of the oral cavity: Statistical analysis of its clinical features. *J Oral Surg*. 1971;29(12):840-847.

41. Anwar S.K., Edward S.N., ELSayed N.M. Diode laser versus sclerotherapy: bloodless approaches in the treatment of oral pyogenic granuloma (randomised controlled clinical trial). *Odontology*. 2023;111(2):511-521. DOI: 10.1007/s10266-022-00759-9.

42. Askar I., Kilinc N., Yucetas A. Pyogenic granuloma appearing on port-wine stain: a case report. *Acta Chir. Plast*. 2003;45(2):52-54.

43. Asnaashari M., Mehdipour M., MoradiAbbasabadi F., Azari-Marhabi S. Expedited removal of pyogenic granuloma by diode laser in a pediatric patient. *J Lasers Med Sci*. 2015;6(1):40-44.

44. Bacher J., Assaad D., Adam D.N. Pyogenic granuloma of the foot with satellitosis: a role for conservative management. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2011;15(1):58-60. DOI: 10.2310/7750.2010.09068.

45. Bachmeyer C., Devergie A., Mansouri S. et al. Pyogenic granuloma of the tongue in chronic graft versus host disease. *Ann Dermatol Venereol.* 1996;123(9): 552-554.

46. Bains A., Vedant D., Shanker V., Tegta G.R. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma masquerading as large pyogenic granuloma. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(6):526-528. DOI: 10.4103/2229-5178.193896.

47. Barry K.K., Liang M.G., Hawryluk E.B. Topical treatment of pyogenic granulomas in a pediatric population: A single-institution retrospective review. *JAAD Int*. 2022;8:7-9. DOI: 10.1016/j.jdin.2022.03.014.

48. Beers B.B., Rustad O.J., Vance J.C. Pyogenic granuloma following laser treatment of a port-wine stain. *Cutis*. 1988;41(4):266-268.

49. Benedetto C., Crasto D., Ettefagh L., Nami N. Development of Periungual Pyogenic Granuloma with Associated Paronychia Following Isotretinoin Therapy: A Case Report and a Review of the Literature.*J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(4):32-36.

50. Bhaskar S.N., Jacoway J.R. Pyogenic granuloma – Clinical features, incidence, histology, and result of treatment: Report of 242 cases. *J Oral Surg*. 1966;24(5):391-398.

51. Biyik Ozkaya D., Taskın B., Tas B. et al. Poxvirus-induced angiogenesis after a thermal burn. *J Dermatol.* 2014;41(9):830-833. DOI: 10.1111/1346-8138.12589.

52. Bragado R, Bello E, Requena L, Renedo G, Texeiro E, Alvarez MV, Castilla MA, Caramelo C. Increased expression of vascular endothelial growth factor in pyogenic granulomas. Acta Derm Venereol. 1999 Nov;79(6):422-5. doi: 10.1080/000155599750009834. PMID: 10598753.

53. Cantisani V., Del Vecchio A., Fioravanti E. et al. Color-Doppler US features of a pyogenic granuloma of the upper dorsum tongue. *J Ultrasound*. 2014;19(1):67-70. DOI: 10.1007/s40477-014-0121-6.

54. Carroll L., Humphreys T.R. LASER-tissue interactions. *Clin Dermatol*. 2006;24(1):2-7. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2005.10.019.

55. Cascardo C.A., Mansour M.R., Mervak J.E. Efficacy of available treatments for periungual and subungual pyogenic granulomas: A systematic review. *JAAD Int*. 2023;12:142-146. DOI: 10.1016/j.jdin.2023.05.003.

56. Çelik M., Kara M., Özdemir A.G. et al. Comparison of the Efficacy of Combined Silver Nitrate Coagulation and Shave Excision With Surgical Excision and Linear

Closure in the Treatment of Pyogenic Granuloma. *Dermatol Surg*. 2023;49(5):473-478. DOI: 10.1097/DSS.0000000000003748.

57. Cheney-Peters D., Lund T.C. Oral Pyogenic Granuloma After Bone Marrow Transplant in the Pediatric/Adolescent Population: Report of 5 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(7):570-573. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000593.

58. Daruwalla S.B., Ghate S., Dhurat R. Establishing the efficacy and safety of the novel use of common salt for the treatment of pyogenic granuloma. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(7):1243-1247. DOI: 10.1111/ced.14658.

59. Deshpande A.J., Dubey V.C. 3% Polidocanol Sclerotherapy for Pyogenic Granuloma: Efficacy and Safety Analysis. *J Cutan Aesthet Surg*. 2022;15(3):284-287. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_119_21.

60. Díaz-Flores L., Gutiérrez R., González-Gómez M. et al. Phenomena of Intussusceptive Angiogenesis and Intussusceptive Lymphangiogenesis in Blood and Lymphatic Vessel Tumors. *Biomedicines.* 2024;12(2) DOI: 10.3390/biomedicines12020258. URL: https://www.mdpi.com/2227-9059/12/2/258

61. Ebrahimi Z., Mahdi Z., Khairi A.A. et al. Oral propranolol and topical timolol in the treatment of post-burn pyogenic granuloma: Two cases and a review of the literature. *Clin Case Rep.* 2022;10(11). URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.6538

62. Edelstam G., Karlsson C., Westgren M. et al. Human chorionic gonadatropin (hCG) during third trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(5):519-525. DOI: 10.1080/00365510601187765.

63. El Hayderi L., Rübben A., Nikkels A.F. [The alpha-herpesviridae in dermatology: Herpes simplex virus types I and II. German version]. *Hautarzt*. 2017;68(3):181-186. DOI: 10.1007/s00105-016-3929-5.

64. Exner J.H., Dahod S., Pochi P.E. Pyogenic granuloma-like acne lesions during isotretinoin therapy.*Arch Dermatol*. 1983;119(10):808-811.

65. Frommer S.A., Leathers K.O. Treatment of a Large Nail-Bed Pyogenic Granuloma with Topical Timolol. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2023;113(1). DOI: 10.7547/21-063. URL: https://japmaonline.org/view/journals/apms/113/1/21-063.xml

66. Frydkjær A.G., Krogerus C., Løvenwald J.B. [Pyogenic granuloma] *Ugeskr Laeger*. 2021;183(29). URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34356018/

67. Fujiwara C., Motegi S.I., Sekiguchi A. et al. Pyogenic granuloma possibly associated with capecitabine therapy. *J Dermatol.* 2016;44(11):1329-1331. DOI: 10.1111/1346-8138.13691.

68. Gaw C.E., Treat J.R., Friedlaender E.Y., Del Pizzo J. Management of Bleeding Pyogenic Granulomas in Acute Care Settings. *J Emerg Med.* 2022;63(3):339-347. DOI: 10.1016/j.jemermed.2022.04.031.

69. Ghodsi S.Z., Raziei M., Taheri A. et al. Comparison of cryotherapy and curettage for the treatment of pyogenic granuloma: a randomized trial. *Br J Dermatol*. 2006;154(4):671-675. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06923.x.

70. Giblin A.V., Clover A.J., Athanassopoulos A., Budny P.G. Pyogenic granuloma - the quest for optimum treatment: an audit of treatment of 408 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(9):1030-1035. DOI: 10.1016/j.bjps.2006.10.018.

71. Godfraind C., Calicchio M.L., Kozakewich H. Pyogenic granuloma, an impaired wound healing process, linked to vascular growth driven by FLT4 and the nitric oxide pathway. *Mod Pathol*. 2013;26(2):247-255.

72. Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A. et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*: Two vol. 8th ed. N.Y.: McGraw-Hill medical, 2012. 3076 p.

73. Gorbatova N., Gasanova E., Zolotov S., et al. Experimental confirmation of the promising selective use of "green" laser radiation for photothermolysis of hemoglobin-containing tissues. *Lasers Med Sci*. 2022 Feb.;37(1):225-231.

74. Hartzell M.B. Granuloma pyogenicum. *J Cutan Dis Syph*. 1904;22:520-525.

75. Henning B., Stieger P., Kamarachev J. et al. Pyogenic granuloma in patients treated with selective BRAF inhibitors:another manifestation of paradoxical pathway activation. *Melanoma Res.* 2016;26(3):304-307. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000248.

76. Inoue A., Sawada Y., Nishio D., Nakamura M. Pyogenic granuloma caused by afatinib:Case report and review of the literature. *Australas J Dermatol.* 2017;58(1):61-62. DOI: 10.1111/ajd.12423.

77. Iraji F., Jelvan M., Ganjei Z., Rajabi P. Multiple Disseminated Pyogenic Granuloma Post-Oil Burning: A Review of Literature. *Indian J Dermatol.* 2022; 67(6): 836. DOI: 10.4103/ijd.IJD_371_18.

78. Jafarzadeh H., Sanatkhani M., Mohtasham N. Oral pyogenic granuloma: a review. *J Oral Sci.* 2006;48(4):167-175. DOI: 10.2334/josnusd.48.167.

79. Johnson E.F., Davis D.M., Tollefson M.M. et al. Vascular Tumors in Infants: Case Report and Review of Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Characteristics of Infantile Hemangioma, Pyogenic Granuloma, Noninvoluting Congenital Hemangioma, Tufted Angioma, and Kaposiform Hemangioendothelioma. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(4):231-239. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000983.

80. Kanda Y., Arai C., Chizuka A. et al. Pyogenic granuloma of the tongue early after allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2000;37(3-4):445-449. DOI: 10.3109/10428190009089447.

81. Katmeh R.F., Johnson L., Kempley E. et al. Pyogenic granuloma of the penis: An uncommon lesion with unusual presentation. *Curr Urol.* 2017;9(4):216-218. DOI: 10.1159/000447144.

82. Kavak A., Alper M., Aydogan I. Port-wine stain, laser therapy and pregnancy: risk factors for multiple pyogenic granulomas? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007;21(7): 1003-1004. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02076.x.

83. Khurana A., Mathachan S.R. Polidocanol Sclerotherapy in Pyogenic Granulomas. *Dermatol Surg.* 2022;48(1):72-75. DOI: 10.1097/DSS.0000000000003308.

84. Kishi Y., Kikuchi K., Hasegawa M. et al. Dye laser treatment for hemorrhagic vascular lesions. *Laser Ther*. 2018;27(1):61-64. DOI: 10.5978/islsm.18-CR-01.

85. Komakech D., Ssenkumba B. Pyogenic Granuloma. *N Engl J Med.* 2022; 387(21). DOI: 10.1056/NEJMicm2204602. URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMicm2204602

86. Kumar P., Das A., Mondal A., Savant S.S.Pyogenic granuloma-like basal cell carcinoma on the abdomen: A deceptive presentation. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):446-448. DOI: 10.4103/2229-5178.190502.

87. L. Hamijoyo, Yaddin D.F., Wijaya I. et al. Generalized Reddish Skin Nodules. *Acta Med Indones*. 2023;55(2):223-225.

88. Laroche J.-P., Dauzat M. Questions about ultrasound technicians. *Journal des maladies vasculaires.* 2013;38(3):158-161. DOI: 10.1016/j.jmv.2012.10.004.

89. Lee J., Sinno H., Tahiri Y., Gilardino M.S. Treatment options for cutaneous pyogenic granulomas: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(9):1216-1220. DOI: 10.1016/j.bjps.2010.12.021.

90. Lee J. B., Kim M., Lee S-C., Won Y.H. Granuloma pyogenicum arising in an arteriovenous haemangioma associated with a port-wine stain. *Br. J. Dermatol*. 2000;143(3):669-671. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2000.03745.x.

91. Lee L., Miller P.A., Maxymiw W.G. et al. Intraoral pyogenic granuloma after allogeneic bone marrow transplant. Report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78(5): 607-610.

92. Lenczowski J.M., Cassarino D.S., Jain A., Turner M.L. Disseminated vascular papules in an immunodeficient patient being treated with granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):105-108.

93. Massa A., Antunes A., Varela P. Pyogenic granuloma in a patient on gefitinib. *Acta Med Port.* 2016;29(6). DOI: 10.20344/amp.6343. URL: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/6343

94. Matsumoto K., Nakanishi H., Seike T. et al. Treatment of pyogenic granuloma with a sclerosing agent / K. Matsumoto, H. Nakanishi, T. Seike [et al].*Dermatol Surg.* 2001;27(6):521-523. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2001.01039.x.

95. Meenakshi B., Vinny B., Abhilasha B. Peripheral ossifying fibroma / B. Meenakshi, B. Vinny, B. Abhilasha.*Case Rep Dent.* 2013;2013.DOI: 10.1155/2013/497234.URL:https://www.hindawi.com/journals/crid/2013/497234/

96. Meza-Romero R., Navarrete-Dechent C., Downey C. Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:373-381. DOI: 10.2147/CCID.S187224.

97. Micheletti R.G., James W.D., Berger T.G. *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology.*12th ed. Elsevier, 2015. 968 p.

98. Mills S.E., Cooper P.H., Fechner R.E. Lobular capillary hemangioma: the underlying lesion of pyogenic granuloma. A study of 73 cases from the oral and nasal mucous membranes. *Am J Surg Pathol.* 1980;4(5): 470-479.

99. Mirshams M., Daneshpazhooh M., Mirshekari A. et al. Cryotherapy in the treatment of pyogenic granuloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(7):788-790. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01615.x.

100. Mishra N., Mehra M., Gahalaut P. Pressure Therapy for Pyogenic Granuloma. *J Cutan Aesthet Surg.* 2023;16(1):60-61. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_97_21.

101. Mitra D., Bhatnagar A., Bhat S.A., Mitra B. Hypertrophied Nodules over a Red Birth Mark. *Indian J Dermatol.* 2022;67(5):620-621.

102. Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69(3):412-422. DOI: 10.1097/00006534-198203000-00002.

103. Nthumba P.M. Giant pyogenic granuloma of the thigh: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2. DOI: 10.1186/1752-1947-2-95. URL: https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-2-95

104. Pagliai K.A., Cohen B.A. Pyogenic granuloma in children. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(1):10-13. DOI: 10.1111/j.0736-8046.2004.21102.x.

105. Palmero M.L., Pope E. Eruptive pyogenic granulomas developing after drug hypersensitivity reaction. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5):855-857.

106. Park S.H., Lee J.H., Tak M.S. et al. A Research of Pyogenic Granuloma Genesis Factor With Immunohistochemical Analysis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2017;28(8):2068-2072. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004148.

107. Patra A.C., Sil A., Ahmed S.S. et al. Effectiveness and safety of 0.5% timolol solution in the treatment of pyogenic granuloma: A randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(4):500-508. DOI: 10.25259/IJDVL_565_20.

108. Pisano M., Sammartino P., Di Vittorio L. et al. Use of Diode Laser for Surgical Removal of Pyogenic Granuloma of the Lower Lip in a Pediatric Patient: A Case

Report. *Am J Case Rep.* 2021;22. DOI: 10.12659/AJCR.929690. URL: https://amjcaserep.com/abstract/full/idArt/929690

109. Poncet A., Dor L. Botryomycose humaine. *Rec Chir.* 1897;18: 996-1003.

110. Prajapat J., Prajapat R., Khanagar S.B., Siddeeqh S. Extragingival pyogenic granuloma of the lower lip masquerading as a vascular lesion. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2022;26(1):S119-S123. DOI: 10.4103/jomfp.jomfp_108_21.

111. Qiu X., Dong Z., Zhang J., Yu J. Lobular capillary hemangioma of the tracheobronchial tree: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(48):e5499. DOI: 10.1097/MD.0000000000005499. URL: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/11290/lobular_capillary_hemangioma_of_the.32.aspx

112. Quitkin H.M., Rosenwasser M.P., Strauch R.J. The efficacy of silver nitrate cauterization for pyogenic granuloma of the hand. *J Hand Surg.* 2003;28(3):435-438. DOI: 10.1053/jhsu.2003.50092.

113. Ran M., Lee M., Gong J. et al. Oral acyclovir and intralesional interferon injections for treatment of giant pyogenic granuloma-like lesions in an immunocompromised patient with human Orf. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):1032-1034. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0760.

114. Rancan A., Boscarelli A., Codrich D. et al. Pyogenic granuloma arising within capillary malformations in children: A case report and literature review. *Dermatol Reports.* 2021;13(2). DOI: 10.4081/dr.2021.9115. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497700/

115. Raulin C., Greve B., Hammes S. The combined continuous-wave/pulsed carbon dioxide laser for treatment of pyogenic granuloma. *Arch Dermatol.* 2002;138(1):33-37. DOI: 10.1001/archderm.138.1.33.

116. Robert C., Sibaud V., Mateus C. et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):e181-e189. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71133-7.

117. Romero Mascarell C., García Pagán J.C., Araujo I.K. et al. Pyogenic granuloma in the jejunum successfully removed by single-balloon enteroscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(2):152-154. DOI: 10.17235/reed.2017.4153/2015.

118. Saleh J.S., Whittington C.P., Bresler S.C., Patel R.M. Cutaneous vascular tumors: an updated review. *Hum Pathol*. 2023;140:53-65. DOI: 10.1016/j.humpath.2023.04.004.

119. Sarwal P., Lapumnuaypol K. *Pyogenic Granuloma.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556077/

120. Sasaki Y., Ishikawa K., Miura T. et al. Partially involuting congenital hemangioma with pyogenic granuloma-induced rapid progression following incisional biopsy in infancy: A case report. *Clin Case Rep.* 2023; Oct. 17. DOI: 10.1002/ccr3.7941. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.7941

121. Savell A.S., Heaphy Jr. M.R. Multiple New-Onset Pyogenic Granulomas During Treatment With Paclitaxel and Ramucirumab. *Cutis.* 2024;113(1):E5-E7. DOI: 10.12788/cutis.0934.

122. Seyedmajidi M., Shafaee S., Hashemipour G. et al. Immunohistochemical Evaluation of Angiogenesis Related Markers in Pyogenic Granuloma of Gingiva. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(17):7513-7516. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.17.7513.

123. Sheehan D.J., Lesher J.L. Pyogenic granuloma arising within a port-wine stain. *Cutis.* 2004;73(3):175-180.

124. Shruti S., Siraj F., Vasanthi Ramesh, Ramesh V. Recurrent pyogenic granuloma over nevus flammeus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(2). URL: https://ijdvl.com/recurrent-pyogenic-granuloma-over-nevus-flammeus/

125. Simmons B.J., Chen L., Hu S. Pyogenic granuloma association with isotretinoin treatment for acne. *Australas J Dermatol.* 2016;57(4):e144-e145. DOI: 10.1111/ajd.12418.

126. Spatz A., Barnhill R.L. The Spitz tumor 50 years later: revisiting a landmark contribution and unresolved controversy. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1999;40(2):223-228. DOI: 10.1016/s0190-9622(99)70192-1.

127. Spies C.K., Janzen J. [Pyogenic granuloma of the finger] / C.K. Spies, J. Janzen. *Orthopadie (Heidelb).* 2022;51(10) DOI: 10.1007/s00132-022-04299-6. URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s00132-022-04299-6

128. Sun J., Fu L.-B., Xu J.-S. et al. Confused subcutaneous nodules in children: Differential diagnosis of pilomatricoma in children. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(12):3413-3417. DOI: 10.1111/jocd.15868.

129. Tay Y.K., Weston W.L., Morelli J.G. Treatment of pyogenic granuloma in children with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Pediatrics.* 1997;99(3):368-370.

130. Tintore Vidal L., Estoppey D., Mészaros T. et al. Pyogenic granuloma: a frequent and often misunderstood entity in primary care medicine. *Rev Med Suisse.* 2024;20(861):357-359. DOI: 10.53738/REVMED.2024.20.861.357.

131. Valeyrie L., Lebrun-Vignes B., Descamps V. et al. Pyogenic granuloma within port-wine stains: an alarming clinical presentation. *Eur J Dermatol.* 2002;12(4): 373-375.

132. Wassef M., Blei F., Adams D. et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics.* 2015;136(1):e203-e214.

133. Weiss E.S., Wood D. Simple, safe, and effective treatment for pyogenic granuloma. *Can Fam Physician.* 2023;69(7):479-480.

134. Wine Lee L., Goff K.L., Lam J.M. et al. Treatment of pediatric pyogenic granulomas using β-adrenergic receptor antagonists. *Pediatric Dermatology.* 2014;31(2):203-207. DOI: 10.1111/pde.12217.

135. Wollina U. Multiple eruptive periungual pyogenic granulomas during anti-CD20 monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *J Dermatol Case Rep.* 2010;4(3):44-46. DOI: 10.3315/jdcr.2010.1050.

136. Wollina U., Langner D., França K. et al. Pyogenic Granuloma – A Common Benign Vascular Tumor with Variable Clinical Presentation: New Findings and Treatment Options. *J Med Sci.* 2017;5(4):423-426. DOI: 10.3889/oamjms.2017.111.

137. Wu J.-P., Dong L.-P., Lu X.-Y. et al. Treatment of pyogenic granuloma in children with a 595 nm pulsed dye laser: A retrospective study of 212 patients. *Lasers Surg Med.* 2022;54(6):835-840. DOI: 10.1002/lsm.23545.

138. Xia Y.-X., Hu Y.-Y., Xia Y., Li D.-S. Pyogenic Granuloma After Treatment of Port-Wine Stain With Hemoporfin-Mediated Photodynamic Therapy. *Dermatol Surg.* 2024;50(3):302-303. DOI: 10.1097/DSS.0000000000004049.

139. Yang C., Li M., Li X. et al. Foam Sclerotherapy in the Treatment of Hemangiomas and Venous Malformations. *Dermatol Surg*. 2023;49(9):855-861. DOI: 10.1097/DSS.0000000000003857.

140. Yoradjian A., Azevedo L., Cattini L. et al. Pyogenic granuloma: description of two unusual cases and review of the literature Granuloma. *Surg. Cosmet. Dermatol.* 2013;5(3). URL: https: //www.semanticscholar.org/paper/Pyogenic-granuloma-

%3A-description-of-two-unusual-and-Yoradjian-Azevedo/55b726ea0857cb37068df6b7fae390a094939274

141. Zaiac M.N., Walker A. Nail abnormalities associated with systemic pathologies. *Clin Dermatol.* 2013;31(5):627-649. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.06.018.

142. Zhao J., Feng Q., Shi S. Pyogenic granuloma of the esophagus / J. Zhao, Q. Feng, S. Shi. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(12):e177-e178. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.03.028.