

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

На правах рукописи

Сафин Динар Адхамович

**ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
ЖЕЛТО-ЗЕЛЕНОВОГО СПЕКТРАЛЬНОГО ДИАПАЗОНА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
КАПИЛЛЯРНОЙ АНГИОДИСПЛАЗИИ
КОЖНОГО ПОКРОВА У ДЕТЕЙ**

3.1.11. Детская хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
к.м.н. Горбатова Наталья Евгеньевна

Москва 2024 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Общие сведения о капиллярной ангиодисплазии кожи	16
1.2. Этиология и патогенез заболевания.....	16
1.3 Классификация капиллярной ангиодисплазии кожи.....	17
1.4 Анатомо-физиологические особенности кожи и капиллярной ангиодисплазии у детей.....	22
1.5 Методы обследования больных с капиллярной ангиодисплазией кожи.....	25
1.6 Проблема и эффективность методов лечения капиллярной ангиодисплазии кожи у детей.....	28
1.7 Биофизические свойства и селективность лазерного излучения.....	32
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Материалы и методы экспериментального медико-биологического исследования.....	37
2.1.1 Оборудование и инструментарий.....	38
2.1.2 Модельные биологические объекты.....	40
2.1.2.1. Биообъекты для исследования <i>in vitro</i>	41
2.1.2.2. Биообъекты для исследования <i>in vivo</i>	41
2.1.3 Методика выполнения экспериментального исследования.....	42
2.1.3.1 Методика экспериментального исследования <i>in vitro</i> на охлажденных биообъектах	42
2.1.3.2 Методика экспериментального исследования <i>in vivo</i> на живых биологических моделях.....	44
2.1.4 Методы морфологического и гистологического исследования образцов модельных биологических объектов.....	47
2.2 Материалы и методы клинических исследований.....	48

2.2.1 Оборудование и инструментарий.....	48
2.2.2 Объект клинического исследования.....	49
2.2.3 Диагностические мероприятия.....	50
2.2.4 Манипуляция «транскутанная селективная лазерная фотодеструкция» для лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи	51
2.2.5 Порядок ведения пациентов после манипуляции.....	55
2.3. Степень достоверности и обоснованности результатов.....	55
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
3.1. Экспериментальное исследование in vitro на биологических моделях.....	58
3.2 Экспериментальное исследование in vivo на живых биологических моделях.....	70
Глава 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	90
4.1 Характеристика собственного клинического материала.....	90
4.2 Диагностические мероприятия и подготовка перед манипуляцией	95
4.3 Показания и противопоказания к использованию методики «транскутанной селективной лазерной фотодеструкции» для лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей.....	96
4.4 Алгоритм методики «транскутанной селективной лазерной фотодеструкции»	96
4.5 Технические аспекты манипуляции «транскутанной селективной лазерной фотодеструкции»	97
4.6 Порядок ведения пациентов после манипуляции.....	103
4.7 Результат лечения.....	104
4.8 Клинические примеры результатов лечения.....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	122
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

λ – длина волны лазерного излучения

ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ДЗМ - Департамент здравоохранения города Москвы

ДФКАД – диффузная форма капиллярной ангиодисплазии

КАД – капиллярная ангиодисплазия

КТ – компьютерная томография

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛИ – лазерное излучение

ЛКА – линейная капиллярная ангиодисплазия

ЛМА - лазерный медицинский аппарат

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

МРТ - магниторезонансная томография

ПАКА – петехиально-арахноидальная капиллярная ангиодисплазия

ТСЛФ – транскутанная селективная лазерная фотодеструкция

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЦДК - цветное доплеровское картирование

CEAN- cutaneous epithelioid angiomatous nodule (кожные эпителиоидные
ангиоматозные узелки)

ISSVA–International Society for the Study of Vascular Anomaly
(Международное общество по изучению сосудистых аномалий)

Nd:YAG - Неодимовый лазер на иттрий-алюминевом гранате

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Капиллярные ангиодисплазии (мальформации) кожи (КАД) представляют аномальную капиллярную сосудистую сеть, расположенную под базальной зоной роста эпидермиса [86]. По данным разных авторов КАД кожи встречается у 0,3-8% новорожденных [16, 29, 83]. Наиболее типичной локализацией КАД является область головы и шеи [3, 32, 134]. На поверхности кожи КАД могут иметь различные проявления – в виде небольших хорошо отграниченных пятен или обширных диффузных образований, занимающих большую площадь розового, красного или сине-фиолетового цвета [57]. По морфологическим, гемодинамическим признакам и характеру кровоснабжения выделяют капиллярные, венозные, капиллярно-венозные, артериальные, артериовенозные капиллярные ангиодисплазии. КАД по срокам появления может быть врожденной и приобретенной.

КАД врожденного характера, встречаются в среднем у 0,3-0,5% новорожденных, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек [71]. Ведущую роль в образовании врожденных КАД отводят соматическим мутациям, возникающим в периоде эмбриогенеза [38]. Внешне проявляется плоским пятном неправильной формы, розового, красного или синеватого цвета, визуалью однородными по структуре, в ряде случаев определяются более крупные линейные или извитые сосудистые прожилки [85, 86, 87]. Эта форма ангиодисплазии не имеет тенденции к росту. Врожденная КАД самостоятельно не проходит, за исключением некоторых форм, расположенных в области лба, верхних век и фильтра верхней губы, так называемый «невус Унна» [77]. Ряд авторов отмечает, что с возрастом сосудистые пятна могут приводить к локальной гипертрофии мягких тканей, с образованием на поверхности КАД различных сосудистых образований (пиогенные гранулемы, ангиомы, кожные сосудистые узелки), которые при минимальной травме начинают кровоточить [138].

КАД приобретенного характера, составляют около 25% от всех сосудистых доброкачественных образований кожи и подкожной клетчатки, встречающихся у детей [111]. В большинстве случаев их возникновение отмечается после различных травм кожного покрова. Внешний вид этих образований довольно характерен - красная точка или маленькая красная выпуклая папула, с отходящими от нее мелкими извитыми сосудистыми структурами, которые преимущественно локализуются на лице и открытых участках тела [14]. После обширных травматических повреждений кожи, приводящих к возникновению рубцового процесса, могут возникать расширенные красновато - синеватые линейные или извитые телеангиоэктазии, которые имеют тенденцию к увеличению.

В настоящее время по классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomaly, ISSVA) капиллярные ангиодисплазии (мальформации) разделяют на следующие группы [64]:

- Простые (простой невус Унна, лососевые пятна, укусы аиста, поцелуй ангела; петехиально-арахноидальная капиллярная ангиодисплазия (ПАКА), кожная и слизистая капиллярная мальформация, так называемое «винное пятно» (диффузная форма капиллярной ангиодисплазии (ДФКАД)), линейные капиллярные ангиодисплазии – телеангиоэктазии (ЛКА));

- Комбинированные (различные варианты сочетания сосудистых мальформаций: капиллярно-венозная, капиллярно-лимфатическая, капиллярно-артериовенозная, капиллярно-артериальная и другие);

- Капиллярная ангиодисплазия (мальформация), сочетающаяся с другими сосудистыми аномалиями при различных синдромах (при синдроме Штурге-Вебера, синдроме Клиппель-Треноне, CLOVES синдроме и других).

В связи с тем, что КАД кожи чаще всего локализуется на открытых участках тела – лицо, шея, верхние конечности, это в большинстве случаев вызывает эстетический дискомфорт и может представлять большую психологическую проблему. Такой дефект может ухудшать социализацию

ребенка в обществе и способствовать развитию комплекса неполноценности, а также снижать качество жизни не только самого пациента, но и всей семьи [26, 55, 135]. Поэтому, очевидно, что данная сосудистая патология кожного покрова требует своевременного и адекватного лечения с целью достижения хорошего клинического и эстетического результата, а также предотвращения возможных осложнений, что особенно важно для пациентов детского возраста.

В настоящее время для удаления простых форм КАД кожи, в том числе и у детей, применяют различные методы общего и местного лечения.

Методы общей медикаментозной терапии кортикостероидами и бета-адреноблокаторами для лечения капиллярной ангиодисплазии не эффективны в 100% случаев [1].

Методы местного воздействия можно разделить на неинвазивные и инвазивные.

Неинвазивные методы локального воздействия: компрессионная терапия, ультразвуковое лечение, буки-терапия и некоторые другие имеют очень низкую эффективность. Они требуют длительного курсового лечения, что не безопасно для ребенка и может привести к серьезным осложнениям общего и местного характера [37].

К инвазивным методам локального лечения относится: криодеструкция, склеротерапия, электрокоагуляция, оперативное удаление, эндоваскулярная окклюзия, лазерная фотодеструкция и другие. Они более эффективны, но при их использовании невозможно получить радикальный эффект без глубокого повреждения кожи, что нередко приводит к развитию грубой рубцовой деформации кожного покрова. Неудовлетворительный результат лечения при использовании этих методах отмечен в 59% - 68% случаев [39, 50, 126].

В последние десятилетия для удаления сосудистых образований кожи, в том числе простых форм КАД стали использовать метода селективной фотодеструкции, основанный на поглощении хромофорами кожи различных длин волн, который был предложен физиками R.R. Anderson и J. Parrish в 1983г [15, 20].

Однако лазерное излучение аппаратов, наиболее часто применяемых для лечения простых форм КАД у детей, имеет существенные недостатки, в связи с отсутствием селективности к гемоглобину, необходимости многократного воздействия и глубокого термического повреждения ткани кожи, что не обеспечивает хороший клинический и эстетический результат лечения данной сосудистой патологии [28, 41,100, 108].

Таким образом, ни один из выше представленных методов не ориентирован на данную сосудистую патологию и не учитывает особенности различных ее форму детей.

В связи с этим, проблема лечения простых форм КАД кожи продолжает оставаться актуальной и требует дальнейшего исследования для разработки оптимальных способов лечения различных ее форм у пациентов детского возраста.

Степень разработанности темы исследования

Интерес к изучению различных сосудистых образований кожи, в том числе и простых форм КАД, сохраняется до настоящего времени. Проводят российские и зарубежные научные исследования, затрагивающие вопросы этиологии, патогенеза, морфологии, диагностики и лечения данной группы заболевания. В зарубежной литературе апологетами изучения КАД кожи являются J. Mulliken [108], R.G. Geronemus [134], R. Happle [58]. В отечественной литературе большой вклад в изучение лазерного воздействия на патологические сосудистые образования, включая КАД, внесли Поляев Ю.А. [3], Горбатова Н.Е. [4], Шептий О.В. [20] и ряд других исследователей.

В проведенном научном исследовании использованы уникальные лазерные медицинские технологии, позволяющие улучшить результаты лечения детей с простыми формами КАД кожного покрова. Разработанный метод транскутанной селективной лазерной фотодеструкции (ТСЛФ) лазерным излучением (ЛИ) «желто-зеленого» спектрального диапазона в зависимости от характера кровотока, ангиоархитектоники и возраста ребенка, позволяет радикально и

прецизионно воздействовать на патологические сосудистые структуры при минимальном повреждении тканей кожи, в том числе зоны ее роста, что обеспечивает улучшение клинических и эстетических результатов лечения у детей с простыми формами КАД кожи.

Предложенный нами метод лечения детей с простыми формами КАД кожи ранее не использовали в клинической практике хирургии детского возраста.

Цель исследования: улучшить результаты лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи детей путем использования методики транскутанной селективной лазерной фотодеструкции лазерным излучением «желто-зеленого» спектрального диапазона с учетом морфологических и гемодинамических особенностей ангиодисплазии.

Задачи исследования:

1. Экспериментально определить на модельных биологических объектах оптимальные параметры лазерного излучения «желто-зеленого» спектрального диапазона для избирательной фотодеструкции патологических сосудистых структур кожи.

2. Разработать методику транскутанной селективной лазерной фотодеструкции для лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи.

3. Обосновать лечебно-диагностические мероприятия при использовании методики транскутанной селективной лазерной фотодеструкции для лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у пациентов детского возраста.

4. Оценить клиническую и эстетическую эффективность разработанной методики транскутанной селективной лазерной фотодеструкции при лечении простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей.

Научная новизна исследования

Впервые экспериментально на модельных биологических объектах определены оптимальные параметры лазерного излучения «желтого» ($\lambda=590$ нм) и «зеленого» ($\lambda=525$ нм) спектрального диапазона для избирательной фотодеструкции патологических сосудистых структур кожи.

Впервые разработана методика транскутанной селективной лазерной фотодеструкции с использованием "желтого" или "зеленого" лазерного излучения для лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии, патент РФ на изобретение № 2792539 от 22 марта 2023 г. «Способ лечения петехиально-арахноидальной и линейной форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей».

Впервые обоснованы лечебно-диагностические мероприятия при использовании методики транскутанной селективной лазерной фотодеструкции для лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у пациентов детского возраста.

Впервые доказана клиническая и эстетическая эффективность алгоритма использования разработанной методики транскутанной селективной лазерной фотодеструкции при лечении простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у пациентов детского возраста.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате настоящего исследования установлено, что использование методики транскутанной селективной лазерной фотодеструкции обеспечивает улучшение клинических и эстетических результатов лечения детей с простыми формами капиллярной ангиодисплазии кожи.

Разработанная методика транскутанной селективной лазерной фотодеструкции обеспечивает радикальность, прецизионность и минимизирует повреждение окружающих тканей при удалении простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у пациентов детского возраста.

Результаты настоящего диссертационного исследования, при их внедрении в клиническую практику обеспечат улучшение результатов лечения детей с простыми формами капиллярной ангиодисплазии кожи.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа состоит из экспериментальной и клинической части.

На первом этапе в экспериментах *in vitro* и *in vivo* на модельных биологических объектах были определены оптимальные параметры «желтого» и «зеленого» ЛИ и сформирована модель методики ТСЛФ сосудистых структур.

Клиническая часть исследования была посвящена изучению эффективности разработанной методики ТСЛФ ЛИ «желто-зеленого» спектрального диапазона для лечения простых форм КАД кожи у пациентов детского возраста.

В послеоперационном периоде в ближайшие и отдаленные сроки для оценки эффективности используемой методики проводили наблюдение за больными.

Диссертационное исследование реализовано в соответствии с принципами доказательной экспериментальной и клинической медицины. Оценка результатов лечения больных с простыми формами КАД кожи выполнена на основании клинической и эстетической эффективности.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Транскутанная селективная лазерная фотодеструкция является эффективным методом лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей.

2. Определены оптимальные параметры режимов лазерного излучения «желтого» ($\lambda=590$ нм) и «зеленого» ($\lambda=525$ нм) для транскутанной селективной фотодеструкции простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей (петехиально-арахноидальная капиллярная ангиодисплазия, линейная капиллярная ангиодисплазия, диффузная форма капиллярной ангиодисплазии).

3. Разработанный алгоритм методики транскутанной селективной лазерной фотодеструкции обеспечивает улучшение результатов лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у пациентов детского возраста по сравнению с другими методами неинвазивного и инвазивного лечения.

Степень достоверности и апробация результатов

В соответствии с критериями доказательной медицины, включающими достаточный объём проведённых исследований (экспериментальных и клинических), диагностических процедур, разграничения когорт на критерии включения и исключения, степень достоверности результатов проведённого исследования соответствует его планированию и реализации поставленных задач. После обработки и анализов полученных данных, были сформулированы выводы, основные положения и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Advanced Laser Technologies (06-10 сентября, Москва, 2021); VII Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием "Трудный диагноз в педиатрии" (6-8 октября, Москва, 2021); Научно-практическая конференция «Лазеры в медицине 2021» (15 октября, Москва, 2021); XV «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (28-29 октября, Санкт Петербург, 2021); X Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология» (16-19 февраля, Москва, 2022); VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Врождённая и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения" («Колесовские чтения 2022») (5-8 октября, Москва, 2022); Конференция «Эстетическая флебология» 2022г (5 ноября, Москва, 2022); VIII Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз» в педиатрии»(23-25 ноября, Москва, 2022); XIX Российский конгресс «Педиатрия и

детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (23-25 ноября, Казань, 2022); XI Национальный Конгресс с международным участием им. Н.О. Миланова «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (29 ноября – 1 декабря, Москва, 2022); XI Всероссийский научно-практический форум с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология» (15-17 февраля, Москва, 2022); научно-практической конференции с международным участием «Лазерная медицина в России: прошлое, настоящее, будущее», посвященная 100 - летию Олега Ксенофонтовича Скобелкина (Москва, 2023).

Внедрение результатов

Полученные результаты работы были внедрены в практику и используются в работе отдела детской хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы и Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при ГБУЗ НИИ «НДХиТ» ДЗМ, выписка из протокола заседания Комитета № 7 от 25 ноября 2020 года.

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 18 печатных работ, из которых 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованные ВАК РФ, в том числе один патент РФ на изобретение «Способ лечения различных форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей» (RU 2022126218 от 22.03.23).

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор диссертационного исследования принимал активное участие в разработке дизайна экспериментальных и клинических исследований, анализе и

научном обосновании полученных научных данных. Автор непосредственно проводил диагностику и лечение пациентов с простыми формами КАД кожного покрова. Лично провел аналитическую и статистическую обработку полученных результатов исследования, а также обобщил полученные данные и сформулировал научное обоснование проведенного научного исследования. Вклад автор является ведущим и заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: от постановки задач, до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах, а также их внедрении в практическую деятельность. Автором самостоятельно, а также в соавторстве проводилась подготовка научных публикаций по проведенному исследованию.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 146 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, характеристику материала и методов исследования, результаты исследования на основе собственных данных, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 11 диаграммами и 33 рисунками, а также списком сокращений. Список литературы включает 148 работ, из которых 21 публикация в отечественных и 127 в зарубежных изданиях.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.11. Детская хирургия в отрасли медицинские науки (п. 3 Паспорта специальности - «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней детского возраста и внедрение полученных данных в клиническую практику»).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения о капиллярной ангиодисплазии

В структуре сосудистых аномалий пороков развития капилляров кожи – капиллярная ангиодисплазия (КАД), или капиллярная мальформация, является одним из распространенных пороков развития сосудов, представляющий собой врожденное или приобретенное увеличение количества и диаметра капилляров и посткапиллярных венул (обычно 30–300 мкм в диаметре) [84]. Рассматриваемые патологические сосуды расположены в сосочковой (папиллярной) и сетчатой (ретикулярной) части дермы или на слизистых оболочках [66], при этом возможна недостаточность вегетативной нервной регуляции сосудов в области поражения, что приводит к локальному нарушению кровотока [107].

Частота встречаемости этой сосудистой патологии точно неизвестна. Разные авторы приводят различные проценты встречаемости КАД от 0,3–1,4% до 8–29,9% и даже до 47% случаев у новорожденных [57]. Преимущественно КАД имеет локализацию на лице, шее и верхних отделах туловища, реже другую локализацию [56, 76].

1.2. Этиология и патогенез капиллярной ангиодисплазии

Большинство авторов сходятся в том, что КАД может быть врожденного и приобретенного характера. Возникновение врожденных КАД обусловлено нарушением процесса формирования кровеносных сосудов, вследствие возникновения спонтанных мутаций, возникающих с 4 по 20 неделю эмбрионального развития [15]. Чаще всего обнаруживается мутация в гене *GNAQ*, которая встречается при ДФКАД, также данные генетические изменения характерны для синдрома Штурге-Вебера. Кроме того, возможны мутации в генах: *GNA11*, *STAMBP*, *PIK3CA*, *RASA* и других [34]. Эти мутации могут приводить не только к нарушениям процессов васкулогенеза и ангиогенеза, но также, возможно, и к уменьшению количества нервных волокон в области сосудистого пятна, что приводит к недостаточной нервной регуляции кровотока в

данной области и вызывает расширение капилляров, приводящее к постепенному увеличению количества сосудов и увеличению их просвета [89]. Исследования Smoller и Rosen подтвердили уменьшение нервных клеток в зоне локализации КАД по сравнению со здоровыми участками кожи [120], но последующие исследование не подтвердили эту гипотезу [84].

Причиной возникновения приобретенных простых форм КАД кожи в виде ПАКА и ЛКА чаще всего является травматизация кожи – расчесы, укусы насекомых, отягощающим фактором является сопутствующее течение атопического дерматита [102], что приводит к нарушению васкулогенеза и формированию патологического капиллярного русла в верхних слоях дермы.

1.3. Классификация капиллярной ангиодисплазии

В отечественной и зарубежной литературе встречаются два конкурирующих термина «ангиодисплазия» (от греческих слов «angio» - сосуд и «dysplasia» - нарушенное формирование тканей) и «мальформация» (от латинских «mal» - плохой и «formatio» - образование, формирование). Оба термина описывают одинаковые заболевания, но по классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий (ISSVA) [115] термин «мальформация» относится только к врожденным заболеваниям, в то время как термин «ангиодисплазия» применим, как к врожденным, так и приобретенным заболеваниям. Также в литературе встречаются другие названия, имеющие в большей части историческое значение – винное пятно (port-wine stain), лососевые пятна, пламенеющий невус, капиллярная гемангиома и другие [101].

Несмотря на прогресс в понимании причин появления сосудистых аномалий, до настоящего времени не разработана единая классификация сосудистых поражений. Это связано с многообразием клинических и морфологических проявлений сосудистой патологии и с определенной схожестью течения многих сосудистых заболеваний, что приводит не только к ошибочной диагностике заболевания, но и, в итоге, к неверному лечению [101].

Формирование классификации сосудистых поражений и, в частности, КАД началось с 19 века, когда был сформулирован постулат о том, что все сосудистые образования являются пороком развития или вариантом неоплазии. Dupuytren в своей работе описывал сосудистые поражения как «эректильные опухоли» [67]. В дальнейшем для описания врожденных сосудистых образований использовались такие названия как «материнский невус» и «стигма метроцеле». Основоположником классификации сосудистых аномалий считается R. Virchow, который в своей работе 1863 года ввел термин «ангиома» [130]. Он различал «кавернозные ангиомы», «простые ангиомы» и «рацемозные ангиомы», при этом считалось, что один тип ангиом может переходить в другой, за счет клеточной пролиферации или увеличения диаметра сосудов. Данная «анатомо-патологическая» классификация, предложенная Virchow, в практической медицине использовалась длительное время.

Начало 20 века ознаменовалось развитием эмбриологии: выдвигались гипотезы, что сосудистые пороки являются следствием нарушенной закладки сердечно-сосудистой системы. В монографии профессора E. Malan (1974 год) [91], посвященной изучению сосудистых аномалий, или как он их называл «ангиодисплазии», была использована классификация сосудистых аномалий, основанная на эмбриональном происхождении сосудистой патологии. В данной «эмбриональной» классификации выделялись венозные ангиодисплазии, трункулярные (стволовые) артериовенозные фистулы, артериовенозные дисплазии и капиллярные дисплазии.

Продолжением «эмбриональной» классификации стала «биологическая» классификация сосудистых аномалий. Она основана на теории, согласно которой патологические клетки сосудистых патологий отличаются друг от друга. Mulliken и Glowacki в 1982 году предположили, что существуют два основных типа сосудистых аномалий: «гемангиомы», которые проявляются эндотелиальной гиперплазией и «мальформации», которые не поражают эндотелий сосудов [22]. Данная дихотомия подтвердилась, когда North в 2000 году открыл, что младенческая гемангиома во всех циклах (пролиферация, инволюция)

экспрессирует белок – переносчик глюкозы 1 типа – GLUT-1, а в сосудистых мальформациях (венозные, капиллярные, лимфатические, артериовенозные, артерио-венозные фистулы) данный белок при иммуногистохимическом исследовании не определяется [98]. Именно «биологическая» классификация легла в основу современных представлений о сосудистых аномалиях.

В развитии данного направления принимали участие и советские ученые, такие как Покровский А.В. (1971) [13], Исаков Ю.Ф. (1974) [11], Кузин М.И. (1979) [12], и другие ученые, но, несмотря на вклад этих ученых, единая классификация так и не была разработана.

Среди классификаций сосудистых аномалий следует выделить классификацию ангиодисплазий Дана В.Н., который в 1989 году предложил свой вариант классификации сосудистых поражений [8]. Данная классификация была настолько успешной, что ее продолжают использовать и в настоящее время. Согласно этой классификации выделяют артериальные, венозные, артериовенозные и лимфатические формы ангиодисплазий. Однако в данной классификации также не учитывают КАД.

В 1988 году на 7 съезде международной рабочей сессии по ангиодисплазиям в Гамбурге принята классификация, в основе которой лежит разделение сосудистой патологии по следующим критериям: 1) тип сосудов (преимущественное поражение артерий, вен или сочетанное поражение), 2) анатомическая форма (стволовая или трункулярная (не стволовая), 3) определение некоторых особенностей, таких как площадь (локальные, диффузные), глубины залегания, наличие обструкции или дилатации [9]. Несмотря на то, что данная классификация стала широко использоваться врачами во всем мире, в ней также не указаны капиллярные поражения.

Jackson в 1998 году предложил свою классификацию сосудистых аномалий, в зависимости от скорости кровотока внутри патологического образования [68]. Автор разделил все сосудистые образования на две основные группы: гемангиомы и мальформации, последние в свою очередь разделялись на образования с низким кровотоком (венозные), с быстрым кровотоком

(артериовенозные мальформации и фистулы) и отдельно указывались лимфатические мальформации. Основываясь на данной классификации, Jackson в зависимости от типа мальформации и скоростных характеристик, предлагает метод оптимальный лечения. Однако в этой классификации капиллярная патология также не отмечена.

Международное общество по изучению сосудистых аномалий ISSVA было образовано в 1992 году, оно объединило врачей различных специальностей со всего мира – детских хирургов, патологоанатомов, генетиков, сосудистых хирургов, специалистов лучевой диагностики, рентген-эндоваскулярных хирургов, дерматологов и других специалистов. Идеи, которые предложили Mulliken и Glowacki, нашли свое отражение в классификации сосудистых аномалий, разработанной специалистами Международного общества по изучению сосудистых аномалий в 2014 году. Эта классификация дополняется каждые 2 года, во время конгресса ISSVA. Большая часть врачей, которые занимаются лечение сосудистых аномалий, используют классификацию ISSVA.

В основе этой классификации лежит разделение всех сосудистых поражений на «опухоли» и «мальформации». К мальформациям относятся следующие виды: капиллярные, венозные, лимфатические и артериовенозные мальформации [101].

По классификации ISSVA КАД (капиллярные мальформации) разделяют на следующие группы:

1) **Простые** (простой невус Унна, лососевые пятна, укус аиста, поцелуй ангела; ПАКА; кожная и слизистая капиллярная мальформация, так называемое «винное пятно» (ДФКАД); ЛКА);

2) **Комбинированные** (различные варианты сочетания сосудистых мальформаций: капиллярно-венозная, капиллярно-лимфатическая, капиллярно-артериовенозная, капиллярно-артериальная и другие);

3) **Капиллярные мальформации, сочетающиеся с другими сосудистыми аномалиями при различных синдромах** (при синдроме Штурге-Вебера, синдроме Клиппеля-Треноне, CLOVES синдроме и других).

Капиллярные поражения также нашли свое отражение в этой классификации, где они представлены простым невусом (лососевое пятно, «поцелуй ангела», «укус аиста»), кожная или слизистая капиллярная мальформация («винное пятно»), в том числе и связанная с синдромом Штурге-Вебера, ретикулярная капиллярная мальформация, врожденная кожная мраморная телеангиоэктазия, телеангиоэктазии, врожденные геморрагические телеангиоэктазии и другие.

Несмотря на успех классификации, предложенной ISSVA, в ней мало отображено разнообразие капиллярных поражений, что сформировало своеобразный «зонтичный» термин, который описывает различные заболевания, используя одно определение.

Данное многообразие пытается учитывать Harple R. в своей классификации капиллярных мальформаций [58]. Автор выделяет следующие виды: капиллярные мальформации, представленные невусом (пламенеющий невус, винное пятно (при синдроме протей, CLOVES), розовый невус, родоидный невус, врожденная телеангиоэктатическая мраморная болезнь, врожденный сетчатый ливедо, сегментарная серпигинозная ангиома, анемичный невус. Смешанный сосудистый невус (окружная ангиокератома), капиллярные мальформации, которые возможно представлены невусом (мезотрофный портвейновый участок, макула Картер-Мирза, односторонняя пятнистая телеангиоэктазия, односторонняя невусная телеангиоэктазия пятнистого типа), капиллярные мальформации, которые не представлены невусом (X-сцепленная диффузная ангиокератома (болезнь Фабри), аутосомно-доминантная диффузная ангиокератома, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, наследственная серпигинозная ангиома, лососевое пятно).

В классификации Harple учитывает всю полиморфность капиллярных поражений кожи, но для клинического применения она слишком пространная и необходима ее коррекция.

1.4. Анатомо-физиологические особенности кожи и капиллярной ангиодисплазии у детей

Кожа у детей, как и у взрослых, состоит из двух слоев: дермы и эпидермиса, который покрывает дерму. Строение кожи у новорожденных имеет свои особенности. Так в эпидермисе выделяется только три слоя: базальный, шиповатый и роговой. По этой причине в верхний отдел кожи клетки попадают быстрее, не успев стать плотными и устойчивыми к внешним воздействиям. Остальные слои образуются позднее, начиная с кожи ладоней и стоп, а затем и на других участках тела. Уже к одному месяцу формируются все слои эпидермиса, состоящего из пяти слоев: базального, шиповатого, зернистого, блестящего и рогового. Толщина эпидермиса у новорожденного и детей младшего возраста составляет 0,15-0,25 мм, у взрослого 0,25-0,35 мм. Толщина дермы варьируется от 0,5 до 5 мм [147]. Кроме того, в детской коже большое количество воды и сосудов с тонкими стенками [53].

Кожа у новорожденного выполняет те же функции, что и у взрослого, но из-за анатомических и физиологических особенностей, есть некоторые отличия. Так, например, дыхательная функция кожи у детей первых месяцев жизни развита лучше, что связано с высокой проницаемостью эпидермиса и обилием сосудов в дерме [88].

Различия в толщине кожи у детей и взрослых являются одним из факторов исхода лазерного лечения КАД. Nagore с соавторами, используя видеомикроскопию, исследовали толщину кожи у здоровых детей и детей с КАД. Все участники эксперимента были разделены по группам в зависимости от возраста и пола, анатомического расположения сосудистого пятна для определения влияния данных факторов на клинический исход после лазерного лечения [95]. Были обнаружены следующие статистически значимые различия: по анатомическому расположению – в центрально-лицевой области толщина кожи была толще, чем на периферических участках, у детей в возрасте до 6 лет толщина кожи в области пятна была меньше, чем у детей старшего возраста. При оценке дерматомного распределения КАД в зависимости от иннервации,

оказалось, что расположение сосудистого пятна в области лица, в проекции лба, дерматома V1, демонстрировали наибольшую толщину кожи, за ними следовали зоны щек и нижней челюсти, соответственно дерматомы V2 и V3, а еще меньшую толщину отмечали в области шеи и затылка, дерматомы C1 и 2, соответственно [97]. Между полами существенных различий не было обнаружено. Данное исследование подтверждает тот факт, что лазерное лечение в раннем возрасте является оптимальным [80].

Приобретенные и врожденные формы КАД в 60-80% случаев локализуются в области лица, шеи, реже в области туловища и конечностей, но также данные образования могут располагаться на любом участке кожного покрова и слизистой ротовой полости [76, 108]. Внешне КАД кожи выглядят как пятно или расширенный сосуд, расположенный на уровне с кожей или возвышающийся над ней в виде «булыжной мостовой». КАД может иметь равномерную окраску, от нежно розового, до красного и темно-фиолетового цвета [121]. В некоторых случаях при пальпации определяется гипертермия в области расположения данного порока. Болевой синдром не характерен для данной патологии [109].

Врожденная простая форма КАД (ДФКАД) представлена скоплением мелких сосудистых структур, чаще в виде розово-красной сеточки, площадь которой изменяется пропорционально росту ребенка, при этом возможно изменение интенсивности цвета образования [141]. Для этой формы рост не характерен.

Для приобретенных простых форм КАД (ПАКА, ЛКА) характерны проявления в виде расширенных сосудов различного диаметра. Сосудистые элементы представлены красным или фиолетовым цветом и располагаются в верхних слоях кожи или на поверхности рубцовых тканей. Приобретенные простые формы КАД имеют тенденцию к медленному росту по площади, а также увеличение интенсивности цвета [121].

Различные авторы указывают на отличия в характере кровотока, пространственной ориентации и размерах патологических сосудистых структур, составляющих простые формы КАД. Так, например, для врожденных форм

характерно поверхностное расположение сосудов, идущих параллельно поверхности кожи, при этом они могут быть представлены капиллярами, венами, артериолами, размерами 10-150 μm [79]. Для приобретенных форм характерны более крупные сосуды, расположенные перпендикулярно к коже и представленные в большинстве случаев артериолами и паретически расширенными капиллярами [79].

Точная частота встречаемости данного заболевания неизвестна. Если Osburn отмечает, что общее число сосудистых аномалий встречается у 44% новорожденных, то на долю врожденных «винных пятен» (ДФКАД) приходится 1,4% [83]. По данным Jacobs A.H. врожденные КАД встретилась у 3 детей из 1058, и частота встречаемости составила от 0,3–0,5% [69]. Hidano A. отметил КАД у 2,1% новорожденных японских детей [61]. Vander Horst выявил 55 случаев из 280 обратившихся пациентов, и частота встречаемости КАД составила 19,6% [129]. Самый высокий процент, отмечен в работе Bin Yang, который выявил капиллярную мальформацию в 29,9% [29].

Частота встречаемости приобретенных КАД кожи у детей, также не установлена, что может быть связано с терминологической путаницей. Так, в работе Bin Yang из 1933 случаев капиллярной мальформации, ПАКА встретилась в 907 случаях (47% среди капиллярных мальформаций или 14% среди всех сосудистых аномалий) [29]. В отечественной литературе отмечается наличие приобретенных КАД в 2,6% случаев [21].

Наиболее частая локализация простых форм КАД кожи – эстетически важные зоны – лицо, шея. Поэтому наличие этого образования способствует развитию комплекса неполноценности у ребенка или подростка. У многих пациентов отмечаются сложности с общением со сверстниками, с обучением в школе, университете, что приводит к психологическому дискомфорту (вплоть до депрессии) и снижению качества жизни, как самого пациента, так и его семьи [59]. Именно поэтому лечение простых форм КАД кожи должно начинаться в ранние сроки, желательно сразу после установления диагноза. Эта необходимость

обусловлена, в том числе, и длительностью лечения. Например, для осветления ДФКАД требуется не менее 8–10 сеансов лазерной фотодеструкции.

Сосудистые образования у пациентов, не получающих лечение, с течением времени меняются морфологически: увеличивается суммарное количество сосудов и увеличивается их общий просвет, что приводит к потемнению пятна [42], изменению рельефа кожи над пятном и появлению различных узелковых образований в области КАД [36].

Эти узелковые структуры относятся к группе кожных эпителиоидных ангиоматозных узелков (cutaneous epithelioid angiomatous nodule (CEAN)) и представляют собой сосудистую пролиферацию, чаще доброкачественного характера, соответствующую спектру сосудистой патологии эпителиоидного или гистиоцитоидного ряда [54]. Они состоят из гистиоцитоидных эндотелиальных клеток. Эпителиоидные ангиоматозные узелки обнаруживаются в дерме или гиподерме, реже в некоторых внутренних органах [44]. Эта группа сосудистых опухолеподобных образований была впервые описана Rosai в 1979 году. Он отнес к данной группе некоторые заболевания, которые характеризовались сосудистой пролиферацией с появлением специфичных «гистиоцитоидных» эндотелиальных клеток [48]. В отдельную нозологию группа CEAN была выделена только в 2004 году Brenn и Fletcher [31]. Но до настоящего времени в классификации ISSVA нет упоминания о данной нозологии [136]. Важность выделения таких образований подчеркивается тем, что дифференциальный диагноз группы CEAN необходимо проводить с эпителиоидной гемангиоэндотелиомой и эпителиоидной ангиосаркомой [112].

1.5. Методы обследования больных с капиллярной ангиодисплазией кожи

Диагностика простых форм КАД врожденного и приобретенного характера не требует сложных дополнительных инструментальных и лабораторных исследований: достаточно сбора анамнеза, жалоб и проведение осмотра, возможно с использованием дерматоскопа [25]. При дерматоскопии можно

увидеть расширенные капилляры (телеангиоэктазы) или венулы, которые расположены в проекции сосудистого пятна [65]. Данные сосуды могут иметь различный цветовой оттенок от ярко красного до фиолетового, в зависимости от характера сосуда и крови.

Рутинное выполнение УЗИ в проекции КАД при простых формах не всегда информативно, поскольку патологические сосуды расположены внутри кожи (в сосочковой и сетчатой части дермы), но в ряде случаев удастся визуализировать питающий образование сосуд. В случаях сочетания с другими сосудистыми мальформациями (так называемые комбинированные или сочетанные мальформации) возможно выявление сочетанной патологии сосудов, например, при капиллярно-лимфатической или капиллярно-венозной мальформации [142].

Это же положение касается и других лучевых методов диагностики – компьютерная томография (КТ) и магниторезонансная томография (МРТ). Их следует выполнять только при наличии сочетанных пороков развития сосудов [45]. При подозрении на синдром Штурге-Вебера (даже если пятно расположено не в области головы) необходимо проведение МРТ головного мозга для исключения патологического сплетения сосудов в мягкой оболочке головного мозга и других сосудистых аномалий в этой зоне [113].

Waibel с соавторами предложил использовать оптическую когерентную томографию для определения диаметра и глубины кровеносных сосудов в различных сосудистых аномалиях (КАД, младенческая гемангиома). Этот метод позволяет быстро и неинвазивно получить данные, позволяющие разработать индивидуальный протокол лечения сосудистой патологии [131]. Этот метод еще широко не внедрен в повседневную практику.

Среди неинвазивных методов диагностики следует выделить метод лазерной флоуметрии (ЛДФ), позволяющий объективно оценить состояние капилляров до лечения и динамику изменений в процессе проводимой терапии [54]. Указанный метод реализуется аппаратом – "Лазерный анализатор капиллярного кровотока" (ЛАКК-02) (Россия). Аппарат, на основе анализа величин амплитуд колебаний сосудистой стенки, производит расчет характера

кровенаполнения сосудов, что позволяет выявить различные патологические состояния капиллярного русла.

Дифференциальную диагностику простых форм КАД необходимо проводить, прежде всего, с другими сосудистыми аномалиями – венозной и артериовенозной мальформацией, артериовенозным шунтом, различными сосудистыми опухолями – младенческая гемангиома, капошиформная гемэндотелиома и другими [105], а в некоторых случаях необходимо проведение дифференциальной диагностики с первичной склеродермией [94].

Среди сосудистых образований простые формы КАД чаще всего путают с поверхностной младенческой гемангиомой. Младенческие гемангиомы относятся к доброкачественным сосудистым опухолям и представляют собой неконтролируемое разрастание эндотелиальной ткани. Эти образования могут располагаться как на поверхности кожи, так и в подкожно-жировой клетчатке, для них характерны определенные периоды (фазы) развития – фаза роста, фаза плато или остановка роста и фаза инволюции [62, 99]. Поверхностные и комбинированные младенческие гемангиомы проявляются красными образованиями в виде бляшек, расположенными на уровне с кожей или возвышаясь над ней [22]. В некоторых случаях поверхностные гемангиомы могут быть представлены расширенными сосудами, которые располагаются в верхних слоях кожи. Такое проявление характерно для сегментарных младенческих гемангиом [119]. В таких случаях дифференциальный диагноз основывается на внешних проявлениях образования, его динамике, при необходимости дополнительно выполняется УЗИ образования, на котором, в случае младенческой гемангиомы, определяется патологический кровоток в образовании [139].

Среди сосудистых мальформаций чаще всего приходится проводить дифференциальную диагностику с ангиокератозом (ангиокератома, веррукозная гемангиома), которая по классификации ISSVA относится к венозной мальформации. Для этого образования характерны расширенные капилляры и венулы в поверхностных слоях дермы и подкожно-жировой клетчатки [30]. На

поверхности ангиокератомы появляются очаги шелушения (кератоза), что приводит к появлению язвы и в последующем к кровотечению. При дерматоскопии определяются сосудистые точки темного цвета, а при КАД выявляют красные расширенные капилляры в виде линий. В этих случаях для более точной диагностики рекомендуется выполнение УЗИ и МРТ образования [27].

КАД может быть одним из компонентов различных сосудистых синдромов, например, синдром Клиппеля-Треноне, синдром Штурге-Вебера, синдром Паркса-Вебера и других, или сочетанных мальформаций, например, капиллярно-венозная мальформация, капиллярно-лимфатическая и другие виды [94].

В данных случаях разнообразные кожные проявления капиллярных сосудистых пятен являются симптомом и, в большинстве своем, беспокоят пациента лишь с косметической стороны, но в некоторых случаях при прогрессии лимфатического или венозного компонента на поверхности КАД могут возникать участки, повреждение которых приведет к возникновению кровотечения [43].

1.6. Проблема и эффективность методов лечения капиллярной ангиодисплазии кожи у детей

В настоящее время существует множество методов лечения простых форм КАД. Некоторые из них уже утратили свою значимость из-за неэффективности, некоторые еще применяют в единичных медицинских структурах.

Методы общего и локального медикаментозного системного воздействия - фармакологическая терапия препаратом "Рапамицин" (Сиролимус), который используют в виде таблеток, сиропа или мазевых форм. В настоящее время этот вид лечения носит экспериментальный характер у пациентов с синдромальными формами КАД и не может быть рекомендован к широкому использованию у пациентов педиатрического профиля [10].

К методам местного консервативного лечения, использующим локальное воздействие на патологические сосудистые структуры простых форм КАД без повреждения кожного покрова, относят рентгенотерапию [24].

Метод близкофокусной рентгенотерапии стали широко использовать с 1930-х годов для лечения различных новообразований кожи, в том числе и для сосудистых поражений [122]. Среди недостатков данного вида локального лечения следует отметить низкую эффективность, многократные процедуры и наличие радиационного облучения, что сопряжено с риском развития онкологической патологии в области воздействия.

К методам локального инвазивного лечения относят криодеструкцию, склерозирование (склеротерапию), электрокоагуляцию, хирургическое удаление и некоторые другие методы, используемые для удаления различных сосудистых образований [34, 40].

Криодеструкция – этот метод основан на воздействии экстремально низкой температуры (до -190°C) на патологическую ткань. За счет резкого снижения температуры в тканях происходит образование микрокристаллов льда (фаза крио поражения), которые повреждают клеточные мембраны. Такое повреждение вызывает денатурацию фосфолипидов клеточных мембран, а также резкое нарушение белкового, углеводного и липидного обмена в клетке. Следующая фаза – крио некротическая, во время которой возникает ишемия тканей с последующим некрозом за счет тотального тромбоза сосудов в области воздействия. Фаза репарации занимает до 6 месяцев. Одним из недостатков данного метода является образование рубца из-за агрессивного воздействия и повреждения базального слоя кожи [34].

Также для удаления различных кожных образований используется метод **электрокоагуляции** – воздействие на биологическую ткань высокочастотным электрическим током (постоянного или переменного). Вследствие термического воздействия происходит денатурация белка и коагуляция сосудов, однако при обработке участка кожного покрова, особенно большой площади, происходит неконтролируемое термическое повреждение окружающих тканей, включая базальный слой кожи, что в последующем приведет к грубой ее рубцовой деформации [127].

Хирургическая коррекция с использованием кожных лоскутов, применяемая чаще в случаях обширных сочетанных или синдромальных формах КАД, вызывает существенную деформацию кожного покрова и обезображивание внешности [60]. В настоящее время указанный метод используется редко, поскольку требуется выполнение больших этапных реконструктивных операций, которые захватывают большие площади на лице и шеи, что сопряжено с высоким риском повреждения лицевых нервов и получению в конечном итоге, неудовлетворительного эстетического результата [23].

Эндоваскулярная окклюзия (эмболизация) патологических сосудов. Выделяют следующие виды эмболизации: супер селективная эндоваскулярная эмболизация, интраоперационная эмболизация, пункционная и трансвенная эмболизация [148]. КАД состоит из множества сосудов очень маленького диаметра, в которые нельзя подвести катетер. Но в ряде случаев удается выявить «питающие» сосуды и провести супер селективную эмболизацию. Несмотря на появление новых эмболизирующих материалов (металлические спирали, окклюдизирующие баллоны, внутрисосудистые клеевые композиции (N-бутил-2-цианоакрилат (Histoacryl)), ко-полимер этиленвинила (Onyx)), в мировой литературе почти нет данных об их успешном применении для лечения КАД кожи.

Склеротерапия является одним из распространенных и доступных методов лечения различных сосудистых мальформаций. Суть метода заключается в интралезиональном (внутри мальформации) введении склерозирующего агента с целью вызвать повреждение эндотелия, которое приведет к появлению воспалительной реакции и уменьшению просвета патологических полостей [110]. В качестве таких агентов применяется целый ряд препаратов (этанол, морруат натрия, тетрадецил сульфат натрия (STD), полидоканол, этаноламин олеат, этиблук, блеомицин, «Гемоблок», декстроза и тетрациклин и другие). Выбор склерозанта определяется типом мальформации, локализацией, также определенную роль играет опыт и предпочтение врача. Склерозирующие агенты с выраженным повреждающим действием, например, этиловый спирт (70-90%),

могут вызывать осложнения в виде некроза с последующими рубцовыми изменениями кожного покрова, тромбоза поверхностных вен и тромбоза легочной артерии, а также повреждения периферических нервных волокон, приводящие к двигательным и чувствительным расстройствам. Все эти отрицательные факторы сильно ограничивают показания к использованию этилового спирта для лечения различных сосудистых аномалий [73]. Склеротерапию используют преимущественно для лечения различных сочетанных форм сосудистых мальформаций. Для лечения простых КАД этот метод не применим, поскольку мелкие и многочисленные патологические сосуды расположены в поверхностных слоях кожи, которые технически сложно пунктировать, что создает риски повреждения кожного покрова с последующим образованием грубых рубцов [73].

Электросклеротерапия (электрохимиотерапия) является одним из вариантов склеротерапии. Этот метод представляет собой сочетание электропорации и склеротерапии. Электропорация позволяет обратимо изменить проницаемость клеток, что увеличивает активность воздействия блеомицина на эндотелиальную выстилку мальформации [2]. Использование электросклеротерапии в лечении КАД пока находится в начальных стадиях исследования и оценить эффективность данного метода лечения не представляется возможным [63].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет через кожное внутрисосудистое введение экзогенного хромофора в расширенные капилляры. С этой целью используются различные хромофоры, которые в основном являются предшественники порфирина (гепатопорфирин, бензопорфирин и аминолавулиновую кислоту). Порфирины имеют широкий спектр поглощения с четырьмя значительными пиками в диапазоне видимого света. Капилляры, содержащие производные порфирина и кислород, могут быть избирательно облучены либо когерентным (лазерным), либо некогерентным светом соответствующей длины волны. Это приводит к одновременной фототермической и фотохимической реакции внутри капилляров: за счет нагрева стенок капилляров

и образования протопорфирина IX и свободных радикалов, полученных из кислорода, которые повреждают эндотелиальную выстилку сосудов [56]. Однако в настоящее время существующие практические проблемы с ФДТ ограничивают ее клиническое применение. Это высокая стоимость лекарств и оборудования, неэффективная через кожу абсорбция в патологические капилляры аминолевулиновой кислоты, сохранение длительной чувствительности к видимому свету после внутривенного введения производных порфирина, а также невозможность использовать данный метод у детей грудного возраста [72, 81].

Таким образом, на основании проведенного анализа литературы по данной тематике, очевидно, что в настоящее время ни один из выше представленных методов не может обеспечить хороший клинический и эстетический результат лечения простых форм КАД кожи у детей.

1.7. Биофизические свойства и селективность лазерного излучения

Фотодеструкция патологических сосудов на современном этапе является основным методом лечения простых и сочетанных форм КАД приобретенного и врожденного характера [6]. К данному методу относят селективную фотодеструкцию путем использования ЛИ, а также широкополосный интенсивный импульсный света [70]. В 1963 году американский хирург L. Goldman впервые использовал лазерное лечение для лечения различных кожных образований [103]. В России Скобелкин О.К. и Данилин Н.А. впервые использовали лазерное лечение сосудистых образований кожи [18].

Механизм воздействия ЛИ на биологические структуры кожи основан на теории селективного фототермолиза [49], которая заключается в поглощении определенными хромофорами ЛИ [133]. Теория селективного фототермолиза, предложенная R.R. Anderson и J. Parrish легла в разработку моделей для ТСЛФ [114]. Были определены хромофоры, которые поглощают ЛИ: гемоглобин, меланин и вода (рис. 1). В сосудистых образованиях основной мишенью является гемоглобин эритроцитов, который имеет максимальное поглощение при воздействии излучения желто-зеленого спектрального диапазона, оптимальное

поглощение отмечается в диапазоне 577–600 нм [18]. После абсорбции световая энергия переходит в термическую, которая радиально рассеивается внутри кровеносного сосуда и приводит к повреждению стенок сосудов и их тромбозу. Если длительность импульса больше времени термической релаксации, то происходит неселективное термическое повреждение периваскулярных тканей, приводящее к разрушению тканей и образованию рубцов [46].

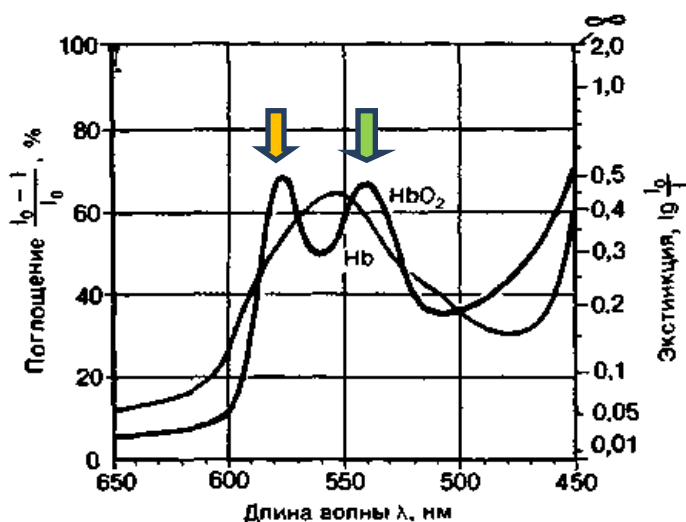


Рисунок 1. Пики поглощения лазерного излучения «желтого» и «зеленого» спектрального диапазонов, хромофорами кожи - оксигемоглобином и гемоглобином.

Лазерная аппаратура, применяемая для фотодеструкции патологических сосудов, основана на использовании ЛИ, имеющего определенные характеристики длин волн и их физических параметров. Выделяют несколько видов ЛМА, используемых для рассматриваемой цели.

Импульсные лазеры на красителе – самый распространенный тип лазера для лечения КАД. Этот вид лазера генерирует ЛИ с длиной волны 585–595 нм, расположенное в желтом спектральном диапазоне [125].

Импульсные лазеры на красители первого поколения с $\lambda=585$ нм и 450 мкс проникает на глубину до 0,2 мм, которая может быть увеличена до 0,5-1,2 мм за счет увеличения длины волны [144]. Использование лазеров с короткой длительностью импульсов, малым размером пятна, высокой мощностью и короткими длинами волн приводило к очень высокой частоте осложнений. Самым

частым осложнением после использования импульсного лазера на красителе является посттерапевтическая пурпура, возникающая сразу после лазерного воздействия и сохраняющаяся до 7-14 дней, что эстетически неприемлемо и может существенно снижать качество жизни пациентов [35]. Среди других побочных эффектов выделяют возникновение гипер- и гипопигментация (до 57% случаев), реже отмечается атрофия кожи и эпидермиса, формирование гипертрофических рубцов [78].

В современных импульсных лазерах на красителе используют более длинные волны излучения (590, 595 и 600 нм), большие размеры пятен, переменную длительность импульсов (1,5–40 мс), а также эпидермальное охлаждение для уменьшения осложнений из-за перегрева кожи [137]. Исследования показали, что увеличение длительности импульса при большем количестве подимпульсов обеспечивает лучшую селективность между крупными (>100 мкм) и мелкими (<50 мкм) сосудами, что приводит к более высокому эффекту воздействия [104]. Новое поколение импульсных лазеров на красителях использует новую импульсную структуру, где каждый импульс подразделяется на 6-8 микроимпульсов, что при лечении снижает риск развития осложнений [137]. Такие лазерные аппараты можно безопасно и эффективно использовать у детей и младенцев, при этом для большей минимизации осложнений предпочтительно многократное повторное лечение [118].

Неодимовый лазер на иттрий-алюминевом гранате (Nd:YAG) имеет длину волны 1064 нм, которая обеспечивает относительно глубокое проникновение ЛИ в кожу (до 5-6 мм) [149]. По сравнению с короткими длинами волн (КТР, ИЛК, IPL, диодные), ЛИ Nd:YAG лучше поглощается карбоксигемоглобином [74]. Соответственно, Nd:YAG-лазер воздействует на венозную кровь и сосуды, расположенные на глубоком расстоянии от поверхности кожи, например на ретикулярные вены [141]. Такой вид лазеров используют для лечения розацеа, телеангиэктазий лица, пойкилодермии Киватта, младенческих гемангиом, «вишневых» ангиом, плоских и гипертрофических КАД, а также ретикулярных вен на ногах [96]. Однако, при использовании

излучения Nd:YAG лазеров часто отмечается избыточное термическое повреждение тканей кожи, что может привести к нежелательным осложнениям, включая рубцовую деформацию кожного покрова [47].

Углекислотный лазер генерирует излучение с длиной волны 10600 нм, которое имеет высокий коэффициент поглощения водой, в том числе в биологических тканях. Лазерная энергия, быстро нагревая и испаряя внутриклеточную жидкость, разрушает целостность клеточной структуры, приводит к денатурации белковых структур, их коагуляции и даже карбонизации [132]. Использование ЛИ углекислотного лазера для лечения КАД кожи противопоказано из-за высокого риска развития необратимых осложнений кожи, в том числе грубой рубцовой деформации в зоне воздействия [116].

Интенсивный импульсный свет в широкополосном диапазоне длин волн от 500 до 2000 нм также используют для лечения КАД [143]. Этот метод основан на генерации некогерентного излучения со спектром длин волн от 500 до 1200 нм. Для сосудистых поражений используются фильтры на 515, 550, 570 и 590 нм. Интенсивный импульсный свет не является лазером, но работает по сходным принципам. Эти устройства имеют большой размер пятна и, следовательно, большие области могут быть эффективно обработаны с меньшим дискомфортом, однако из-за быстрого расхождения луча, манипула должна быть в контакте с кожей, поэтому визуализация зоны воздействия невозможна [128]. В ряде исследований сообщалось об успешном использовании ИИС для лечения КАД [106], телеангиэктазий [51] и других сосудистых патологий, при этом требовались многократные курсы лечения. Из-за большого количества процедур часто отмечалось развитие местных нежелательных осложнений [124]. Все отрицательные стороны этого метода лечения обусловлены отсутствием избирательности воздействия интенсивного импульсного света на хромофоры кожи.

На основании анализа литературы, очевидно, что ни один из существующих методов не ориентирован на данную сосудистую патологию у пациентов детского возраста и не учитывает особенности различных ее форм у детей. До настоящего

времени не определены оптимальные параметры режимов «желтого» и «зеленого» ЛИ, алгоритм выбора ЛИ для ТСЛФ простых форм КАД кожного покрова у детей.

Выбор способов лечения на основе уникальных селективных лазерных медицинских технологий с учетом морфологических и гемодинамических особенностей простых форм КАД у детей позволит достичь оптимального лечебного эффекта. Таким образом, проблема адекватного лечения КАД кожи у детей продолжает оставаться актуальной и требует дальнейшего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее диссертационное исследование было выполнено на базе ГБУЗ НИИ «НДХиТ» ДЗМ. Работа включала экспериментальную медико-биологическую и клиническую часть исследования.

Экспериментальное медико-биологическое исследование выполнено на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России, при непосредственном участии доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией, врача-патологоанатома (лаборатории электронной микроскопии и иммуногистохимии Централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации) Тертычного Александра Семеновича.

Консультант по использованию лазерного излучения в медицине доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Института общей физики академии наук им. А.М. Прохорова Российской академии наук Анатолий Андреевич Сироткин.

Клиническое исследование было выполнено в НИИ «НДХиТ» ДЗМ, проведен анализ результатов лечения 121 ребенка с простыми формами КАД кожного покрова методом ТСЛФ.

2.1 Материалы и методы экспериментального медико-биологического исследования

Экспериментальное медико-биологическое исследование состояло из двух разделов *in vitro* и *in vivo*, и было выполнено с целью определения необходимых режимов ЛИ «желто-зеленого» спектрального диапазона для ТСЛФ простых форм КАД кожи у детей. Схема дизайна медико-биологического экспериментального исследования представлена на рис. 2.



Рисунок 2. Схема дизайна экспериментального медико-биологического исследования

2.1.1 Оборудование и инструментарий

Лазерные аппараты

- 1) Диодный лазерный медицинский аппарат (ЛМА) «Малахит», (Россия), генерирующий ЛИ в «зеленом» спектральном диапазоне с $\lambda=525$ нм, мощностью от 0,5 до 3 Вт, частотой следования импульсов от 10 до 100 Гц, лазерном пятном 0,5, 0,75 или 1,0 мм, представлен на рис.3. Гибкая волоконная система доставки лазерного излучения на объект воздействия. Габаритные размеры (высота*ширина*длина) - 266*189*318 мм. Вес 5,2 кг.
- 2) Импульсный ЛМА на жидком красителе (родамин) «Vbeam», фирма Candela (США), генерирующий ЛИ в «желтом» спектральном диапазоне с $\lambda=590$ нм (рис.4). Размеры рабочего пятна 3, 5, 7, 10, 12, 3*10 мм, плотность мощности от 7 до 40 Дж/см². Встроенное воздушное охлаждение. Габаритные размеры (высота*ширина*длина) - 109*40*76 см. Вес 132 кг.

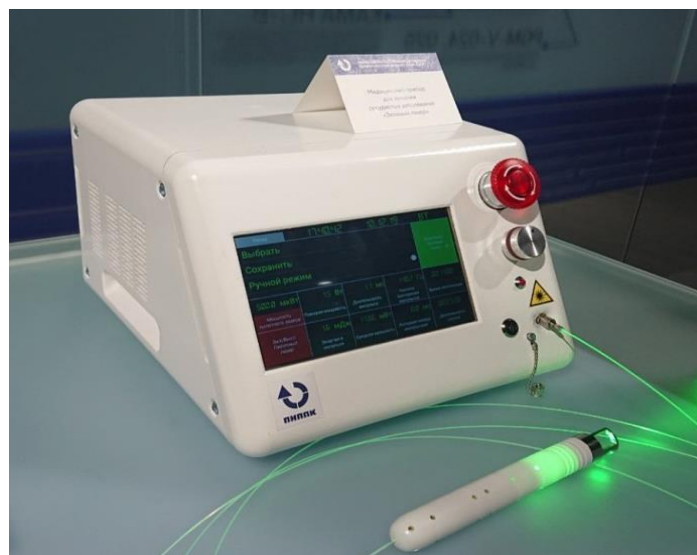


Рисунок 3. Внешний вид лазерного медицинского аппарата «Малахит» (Россия).



Рисунок 4. Внешний вид лазерного медицинского аппарата «Vbeam», фирма Candela (США).

3) ЛМА на парах меди «Яхрома-мед» (Россия), генерирующий ЛИ в «желтом» и «зеленом» спектральном диапазоне с $\lambda=511$ и $\lambda=578$ нм, мощностью не менее 3 Вт на $\lambda=511+578$ нм, 1 Вт на $\lambda=578$ нм и 2 Вт на $\lambda=511$ нм, представлен на рис.5. Диаметр рабочего пятна 0,6 мм. Сканирующая насадка. Габаритные размеры (высота*ширина*длина) - 110*450*100 см. Вес 65 кг.



Рисунок 5. Внешний вид лазерного медицинского аппарата «Яхрома-мед» (Россия).

Инструментарий

В экспериментальной части использовали стандартный набор хирургических инструментов, включающий скальпель, хирургические зажимы прямой и изогнутый, пинцет хирургический, ножницы прямые и изогнутые, иглодержатель, шовный атравматический материал.

2.1.2 Модельные биологические объекты

В экспериментальном исследовании было использовано шесть вариантов модельных биологических объектов, включающих: охлажденные образцы кожи и печени мини-свиней светлогорской популяции (*Sus salvanus*), охлажденные образцы печени лабораторных крыс, а также кожу и париетальную брюшину живых белых лабораторных крыс, и красные гребешки живых белых кур породы Cross Hisex White.

2.1.2.1. Биообъекты для исследования in vitro

В экспериментальном исследовании in vitro были использованы: охлажденная кожа и печень мини-свиней светлогорской популяции (*Sus salvanus*) и печень белых лабораторных крыс.

Использование в качестве модели кожи мини-свиньи светлогорской популяции было обосновано тем, что по своему анатомическому строению она имеет наибольшее сходство с кожей человека [17, 83]. Биологическую модель печени мини-свиньи и белой лабораторной крысы из-за однородной ткани, а также большого содержания хромофора - гемоглобина, считают оптимальным материалом для оценки характера глубины и площади термического повреждения биологической ткани лазерным излучением, в том числе «желто-зеленого» спектрального диапазона [5, 17].

В эксперименте были использованы 3 особи лабораторных мини-свиней в возрасте 6 месяцев, соответствующих возрасту человека в возрасте от 14 до 25 лет и белые лабораторные крысы в количестве 6 особей.

Взятие охлаждённых образцов кожи и печени проводили сразу после забивки лабораторного животного, которые помещали в физиологический раствор с температурой 5 градусов по Цельсию. После забивки животного в течение 2 часов образцы охлаждённой печени и кожи, в количестве 28 образцов печени, кожи и комбинированного препарата кожи и печени свиней и 12 образцов печени белых лабораторных крыс, были использованы в эксперименте для морфологического анализа. Проведен гистоморфологический анализ 112 препаратов тканей свиней и 26 препаратов тканей крыс.

2.1.2.2. Биообъекты для исследования *in vivo*

В экспериментальном исследовании *in vivo* в качестве биологических моделей сосудистых структур использовали кожу, париетальную брюшину живых лабораторных белых крыс и гребешки белых живых кур. Биологическую модель кожи и париетальной брюшины использовали из-за близости расположения сосудистых структур к поверхности и возможности визуализации воздействия ЛИ на отдельные линейные сосуды. Было использовано 6 особей белых лабораторных крыс.

Красные гребешки живых белых кур были выбраны в качестве моделиДФКАД кожного покрова. Было использовано 28 особей живых белых кур,

гребешки которых практически не содержат хромофор – меланин и имеют хорошо развитую капиллярную сеть с расширенными сосудистыми элементами.

В экспериментальном исследовании *in vivo* были использованы образцы кожи, париетальной брюшины и красных гребешков в количестве 7, 10 и 28 соответственно, для последующего морфологического, включая гистологическое, исследование. Выполнен гистоморфологический анализ 252 препаратов.

2.1.3 Методика выполнения экспериментальных исследований

2.1.3.1 Методика экспериментального исследования раздела *in vitro* на охлажденных биообъектах

Экспериментальный раздел *in vitro* включал **три серии** исследований.

В первой серии исследования *in vitro* выполняли сравнительное изучение результатов воздействия «зеленого» ЛИ с $\lambda=525$ нм на охлажденные образцы печени, кожи и комбинированный препарат, состоящего из кожи и расположенной под ней печени, биологической модели - мини свиной.

В эксперименте использовали ЛМА «Малахит» генерирующий «зеленое» ЛИ с $\lambda=525$ нм с постоянными параметрами частоты следования импульсов 10 Гц и диаметром лазерного пятна на поверхности 1,0 мм. В работе меняли следующие параметры режимов: мощность 0,5, 1,0, 2,0 и 3,0 Вт; длительность импульса - 2 мс, 5 мс и 10 мс, экспозиция воздействия - 5, 10 и 30 секунд, а также их различные сочетания.

В первой части первой серии исследования *in vitro* ЛИ с разными режимами осуществляли воздействие на образцы кусочков печени через ее капсулу.

Во второй части первой серии исследования *in vitro*, для сравнения действовали на образцы кожи с использованием режимов предыдущего раздела.

В третьей части первой серии исследования *in vitro* осуществляли воздействие ЛИ с этими же режимами на образцы комбинированного препарата, через кожу на печень.

Во всех случаях на поверхности объектов исследования формировали зоны воздействия точно контактно неподвижным пятном лазерного излучения с применением различных сочетаний его параметров.

Непосредственно при выполнении эксперимента изучали визуально определяемые макроскопические изменения в зоне воздействия на поверхности образца: выраженность термических изменений, размер и форму минусового дефекта, кратера, ширину и характер зоны периферического коагуляционного повреждения. В дальнейшем выполняли гистоморфологическое исследование соответствующих препаратов с морфометрической оценкой.

Во второй серии экспериментального раздела исследования *in vitro*, исследовали результаты воздействия «желтого» ЛИ $\lambda=590$ нм, генерируемого лазерным аппаратом «Vbeam», на охлажденную ткань печени лабораторной крысы. Воздействие проводили в точечном режиме, неподвижным пятном диаметром 3,0 мм, с различной плотностью мощности 11, 20 и 40 Дж/см².

В третьей серии раздела экспериментального исследования *in vitro*, на охлажденной ткани печени лабораторной крысы выполнено сравнение результатов воздействия импульсного «зеленого» $\lambda=511$ нм и «желтого» $\lambda=578$ нм лазерного излучения аппарата «Яхрома-мед», при сопоставимых параметрах точечного режима мощностью 0,5 Вт, длительностью импульса 0,9 сек и диаметром пятна 1,5 мм.

Техника выполнения раздела экспериментального исследования *in vitro*. На каждый образец наносили 4—6 зон повреждения, используя указанные режимы и возможные их сочетания. Каждый образец маркировали для последующего морфологического исследования. Сразу после воздействия визуально проводили оценку изменений на тканях с фото документированием. В последующем выполняли гистологическое исследование зон воздействия на образцах.

2.1.3.2 Методика проведения экспериментального исследования раздела *in vivo* на живых биологических моделях

Экспериментальное исследование раздела *in vivo* выполнено для уточнения оптимальных параметров режимов ЛИ, полученных в исследовании *in vitro*, и определения особенностей регенерации тканей при воздействии на живые биологические модели для дальнейшего использования полученных результатов в клиническом исследовании и оценки результатов метода ТСЛФ.

Экспериментальное исследование на живых биологических моделях проводили с применением анестезиологического пособия - общего обезболивания препаратом «Золетил», разведенного по инструкции для внутримышечного введения из расчета 0,01 мл на 100 мг веса животного или птицы.

Забор образцов кожи, париетальной брюшины живых белых лабораторных крыс проводили сразу после лазерного воздействия.

Забор образцов гребешков выполняли в следующей последовательности: сразу после воздействия лазерного излучения на – 0 день, далее на 4, 7, 14, 21 и 30 день. Забор материала проводили методом хирургического иссечения, после чего ушивали операционную рану.

Экспериментальное исследование раздела *in vivo* состоит из пяти серий.

В первой, второй и третьей серии оценивали воздействие в режиме сканирования ЛИ «зеленого» и «желтого» спектрального диапазона на сосудистые структуры кожи и париетальной брюшины живой белой лабораторной крысы.

В первой серии исследования *in vivo*, воздействовали ЛИ с $\lambda=525$ нм (аппарат "Малахит"). Использовали параметры: мощность 3,0 Вт, длительность импульса 1, 6, 5, 10, 30 и 50 мс, диаметр пятна 1,5 мм.

Во второй серии исследования *in vivo*, воздействовали ЛИ с $\lambda=590$ нм (аппарат "Vbeam") с параметрами мощности 6, 5, 8, 5, 10, 11, 20 и 39,5 Дж/см², длительностью импульса 0,45, 1,5, 10 мс, диаметром пятна 7 мм.

В третьей серии исследования in vivo, выполнено сравнительное исследование по воздействию ЛИ с $\lambda=511$ нм и с $\lambda=578$ нм (аппарат "Яхрома-мед") при сопоставимых параметрах этих лазерных излучений: 0,5 Вт, длительностью импульса 0,9 сек и диаметром пятна 1,5 мм.

В четвертой и пятой серии использовали красные гребешки живых белых кур для оценки регенерации тканей и отдаленных результатов после фотодеструкции сосудов ЛИ «желтого» и «зеленого» спектрального диапазона.

В четвертой серии экспериментального исследования in vivo, воздействовали точно и в режиме сканирования ЛИ с $\lambda=525$ нм ("Малахит") на красные гребешки живых белых кур. Использовали параметры: мощность 3 Вт, длительность импульса 2, 5, 10 мс, диаметр пятна 1,0 мм, экспозиция 5 и 10 сек.

В пятой серии экспериментального исследования in vivo, воздействовали точно ЛИ с $\lambda=590$ нм ("Vbeam") на красные гребешки живых белых кур. Использовали параметры: мощность 6 Дж/см², длительность импульса 0,45, 10 и 40 мс, диаметр пятна 12 мм.

Техника выполнения экспериментального раздела in vivo. Сканирование излучением аппаратов «Малахит», «Яхрома-мед» и «Vbeam» выполняли, перемещая торец манипулятора вдоль сосудистых структур париетальной брюшины, со средней скоростью от 0,5 см/сек до 1,0 см/сек, в зависимости от размера лазерных пятен, исключая их перекрытие.

Непосредственно при выполнении эксперимента изучали визуально определяемые макроскопические изменения в зоне воздействия на биологической модели: изменение цвета сосуда и окружающих тканей, наличие термических и деструктивных изменений. Проводилось фото документирование. Осуществляли забор материала с дальнейшим гистоморфологическим исследованием и морфометрической оценкой.

Техника выполнения эксперимента пятой и шестой серии раздела in vivo (на красных гребешках белых живых кур). При использовании лазера «Малахит» ЛИ $\lambda=525$ нм воздействовали на правую сторону гребешка, двигаясь

от клюва к затылку. На каждый режим - по 3 пунктирных воздействия, под ним на расстоянии 1-2 мм осуществляли сканирование в виде полоски шириной 1,0-2,0 мм с постоянной скоростью 0,5-1,0 см/сек. Порядок формирования зон лазерного воздействия на красном гребешке, представлен на рис.6.

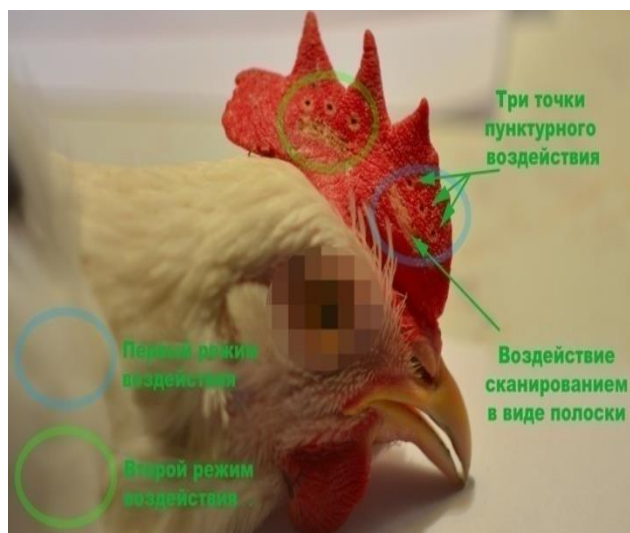


Рисунок 6. Порядок формирования зон лазерного воздействия на красном гребешке биологической модели.

Техника выполнения эксперимента при использовании лазера «Vbeam» ЛИ $\lambda=590$ нм, воздействовали лазерным излучением на правую сторону гребешка, на каждый режим по 1-2 точечному воздействию, без перекрытия их зон, двигаясь от клюва к затылку.

Для каждого используемых параметров режимов, было задействовано по 2 биологические модели, то есть по два гребешка.

Во время эксперимента изучали макроскопические изменения в зоне воздействия на гребешках: изменение цвета, наличие термических изменений, а также динамику регенерации эпителия и подлежащих тканей. Проводили фото документирование.

Забор образцов красных гребешков для дальнейшего гистоморфологического исследования осуществляли методом хирургического иссечения: сразу на нулевые сутки, далее на 4, 7, 14, 21 и 30 день после воздействия с применением анестезиологического пособия (препарат «Золетил»).

Всего забрано 28 красных гребешков. Послеоперационную рану ушивали с использованием стандартного хирургического инструментария. Из забранных гребешков было изготовлено 84 образцов макропрепаратов с зонами воздействия и 252 гистологических препаратов для исследования.

2.1.4 Методы морфологического и гистологического исследования образцов модельных биологических объектов

Визуальный анализ изменений биологических тканей после лазерного воздействия с фото документированием проводили в обозначенные сроки забора материала. Проводилась оценка выявленных изменений (нарушение целостности поверхности, наличие термических и деструктивных изменений, динамика регенерации эпителия). При слабом воздействии ЛИ на биологическую ткань присваивался 1 балл, при достаточном 2 балла, при избыточном 3 балла. Далее полученные данные подвергались статистической обработке.

Для проведения гистологического исследования вырезали фрагменты тканей образцов биологических моделей с зонами лазерного воздействия: образцы печени толщиной 3-5 мм, кожу и париетальную брюшину с сосудистыми структурами, а также гребешки вырезали на всю толщину. Сразу после забора препараты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Дальнейшую обработку осуществляли на аппарате для гистологической проводки фирмы Excelsior («Termo Scientific», Великобритания) в автоматическом режиме. Парафиновые блоки готовили на аппарате EC350 («Microm», Германия). На микротоме HM355S с системой переноса срезов STS («Termo Scientific», Великобритания) из полученных блоков нарезали срезы толщиной 2-3 мкм. Полученные гистологические препараты депарафинировали в последовательных сменах растворов ксилола и спирта, а затем окрашивали гематоксилином и эозином.

Готовые окрашенные гистологические препараты заключали под покровное стекло и просматривали с последующим сканированием на микроскопе Panoramic Midi («3DHISTECH», Венгрия), выполняли замеры морфометрических

параметров с программной обработкой изображения участков термического воздействия в программе Case Viewer, учитывали следующие критерии: глубину, ширину протяженность и общий объем дефекта.

На основании полученных результатов гистоморфологического исследования был выполнен сравнительный анализ термических изменений при использовании «желтого» и «зеленого» ЛИ и изучены особенности регенеративных процессов.

Выполненный анализ позволил выявить особенности воздействия исследуемых ЛИ, а также предварительно определить параметры их режимов для формирования способа транскутанной селективной лазерной фотодеструкции с целью последующего использования в клиническом исследовании.

2.2 Материалы и методы клинических исследований

2.2.1 Оборудование и инструментарий

Лазерные аппараты

1. Лазерный аппарат «Малахит», (Россия) (характеристики представлены выше).
2. Лазерный аппарат «Vbeam», фирма Candela (США) (характеристики представлены выше).

Диагностическое оборудование

1. Ультразвуковой аппарат: ультразвуковой сканер HD11 XE, Philips (США), линейный датчик L12-3, с возможностью проведения цветного доплеровского картирования.
2. Дерматоскоп Mini 3000 LED, фирма Heine (Германия).
3. Анализатор лазерный микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП», Лазма (Россия). Общий вид аппарата представлен на рис.7.



Рисунок 7. Внешний вид лазера анализатора лазерного микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП».

4. Фотоаппарат Canon DS126181 (Япония), объектив Canon EFS 18-55 мм (Япония).

2.2.2 Объект клинического исследования

Объектами настоящего диссертационного исследования были пациенты детского возраста от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев в количестве 121 ребенка с простыми формами КАД кожи, из них 50 с ПАКА, 25 ЛКА и с ДФКА 46 детей. Все пациенты получили лечение методом ТСФЛ в НИИ «НДХиТ» ДЗМ с 2019 по 2023 год. На основе данных литературы за последние 20 лет, были сформированы три группы сравнения: первая группа сформирована по данным статьи Zhang С. 2019 г. (n=110 пациентов с ПАКА) [146], вторая группа по данным статьи Gao L. 2020 г. (n=37 пациентов с ЛКА) [147], в третью группу вошло 138 детей с ДФКАД (Kelly К.М. 2002 г., Zhang В. 2014 г.) [148, 149]. Дизайн исследования представлен на рис.8.

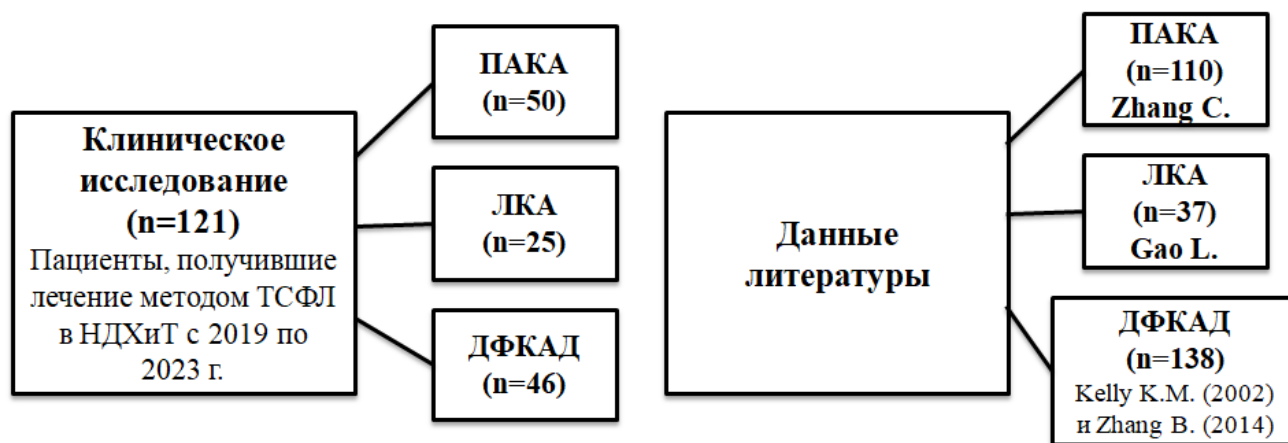


Рисунок 8. Дизайн клинического исследования.

2.2.3 Диагностические мероприятия

С целью оценки КАД, всем пациентам проводили диагностические мероприятия, включающие субъективную и объективную характеристику, необходимые для выполнения манипуляции транскутанной селективной фотодеструкции.

Субъективные методы

Сбор анамнеза, визуальный осмотр для оценки внешнего вида, размера, локализации и цветовой палитры капиллярной ангиодисплазии.

Объективные методы

Фотографическая фиксация для оценки состояния КАД до и после манипуляции ТСЛФ.

Дерматоскопия для уточнения особенностей центрального сосуда ПАКА и его периферических сосудистых элементов, в случае ЛКА и ДТКА проводили оценку пространственной локализации и плотности расположения сосудов в коже, форму, диаметр и характер кровенаполнения сосудистых структур КАД.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) выполняли всем пациентам для определения структурной архитектоники простой формы КАД, визуализации питающего сосуда и определения характера и скорости кровотока.

Анализ микроциркуляции крови в области КАД осуществляли аппаратом «ЛАКК-ОП» для определения характеристики кровотока (венозный,

смешанный или артериальный компонент) и оценки динамики процесса после манипуляции ТСЛФ.

2.2.4 Манипуляция «транскутанная селективная лазерная фотодеструкция» для лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи

Клиническое исследование было выполнено с применением разработанной на основании результатов экспериментального раздела исследования методики ТСЛФ для лечения простых форм КАД кожи у детей.

В основе способа заложен принцип избирательного поглощения ЛИ «желто-зеленого» спектрального диапазона, преимущественно гемоглобином, в сосудистых структурах по сравнению с окружающими тканями. Выбор ЛИ для ТСЛФ осуществляли в зависимости от ангиоархитектоники и типа кровотока (артериальный, венозный, смешанный) сосудистых образований, которые определяли по данным УЗИ и анализу микроциркуляции в области образования.

«Зеленое» лазерное излучение с $\lambda=525$ нм оказывает прецизионное воздействие на капиллярные сосудистые структуры, в которых содержатся разные фракции гемоглобина (карбокси, дезокси и окси), что обеспечивает минимальное повреждение окружающих здоровых тканей.

На лечение простых форм **ПАКА и ЛКА** данным способом с применением «зеленого» ЛИ с $\lambda=525$ нм, получен **Патент РФ на изобретение №2792539 от 22.03.2023.**

Транскутанную селективную фотодеструкцию ПАКА выполняют следующим образом: концевой торец манипулятора располагают перпендикулярно и контактно к поверхности кожи над центральным петехиальным сосудистым элементом. Схематичное изображение манипуляции представлено на рис. 9.

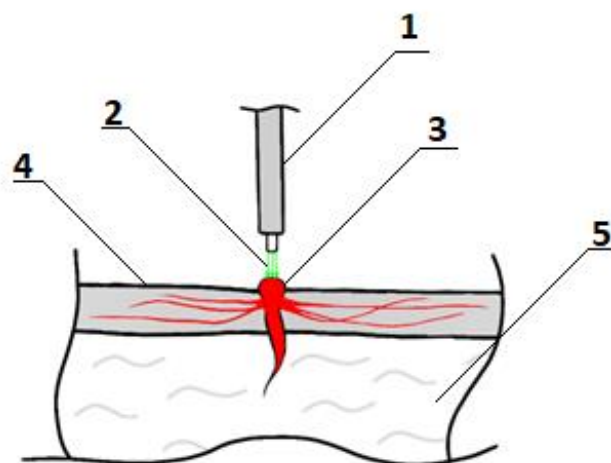


Рисунок 9. Схематическое изображение манипуляции транскутанной селективной фотодеструкции при лечении петехиально-арахноидальной капиллярной ангиодисплазии. Обозначения: 1 – торец манипулятора, 2 – лазерное излучение, 3 – центральный сосудистый элемент петехиально-арахноидальной капиллярной ангиодисплазии, 4 – эпителий, 5 – подкожно-жировая клетчатка.

Используют следующие режимы точечного лазерного воздействия: ЛИ с $\lambda=525$ нм, постоянной частотой следования импульсов 50 Гц и постоянным диаметром лазерного пятна 1 мм, с переменной мощностью 2,0 и 3,0 Вт, длительностью импульсов 1,6 и 30 мс и экспозицией лазерного излучения 2,0 и 2,5 сек.

После фотодеструкции центрального сосудистого элемента ПАКА отмечают самостоятельное закрытие просвета отходящих от него сосудов, без повреждения окружающих тканей.

После ТСЛФ расширенных сосудистых элементов ЛКА визуально сразу отмечают их побеление, и в дальнейшем наблюдают редукцию патологических сосудов.

Транскутанную селективную фотодеструкцию при лечении ЛКА осуществляют сканированием ЛИ по всей длине расширенного сосудистого

элемента, путем перемещения перпендикулярно и контактно расположенного к поверхности кожи концевой торца манипулятора. Схематичное изображение манипуляции представлено на рис. 10.

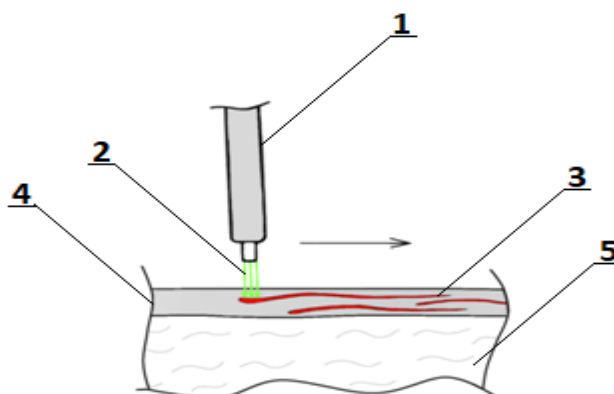


Рисунок 10. Схематическое изображение манипуляции транскутанной селективной фотодеструкции при лечении линейной капиллярной ангиодисплазии. Обозначения: 1 – торец манипулятора, 2 – лазерное излучение, 3 – сосудистый элемент линейной капиллярной ангиодисплазии, 4 – эпителий, 5 – подкожно-жировая клетчатка. Стрелкой указано направление движения торца манипулятора.

Рекомендуемые режимы ЛИ с длиной волны $\lambda=525$ нм, с постоянной частотой следования импульсов 50 Гц и постоянным диаметром лазерного пятна 1 мм, переменными параметрами: энергией ЛИ 2,0 и 3,0 Вт, длительностью импульса 1,6 и 30 мс и скоростью сканирования 0,5 и 1,0 см/сек.

«Желтое» ЛИ с $\lambda=590$ нм оказывает преимущественно прецизионное воздействие на капиллярные сосудистые структуры, в которых преобладает артериальная фракция гемоглобина (оксигемоглобин), что обеспечивает минимальное повреждающее действие на ткани, окружающие сосудистые структуры.

Транскутанную селективную фотодеструкцию диффузной формы капиллярной ангиодисплазии выполняют следующим образом: концевой торце

Рекомендуемый порядок режимов использования «зеленого» ($\lambda=525$ нм) и «желтого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ для реализации ТСЛФ простых форм КАД кожи должен обеспечить прецизионное контролируемое деструктивное воздействие на патологические субэпителиальные сосудистые структуры, при минимальном повреждении окружающих тканей.

Подробно особенности выполнения манипуляции ТСЛФ для лечения простых форм КАД кожи, будут представлены в клиническом разделе настоящего исследования.

2.2.5 Порядок ведения пациентов после манипуляции

Все манипуляции пациентам были выполнены в амбулаторных условиях и динамическое наблюдение осуществляли в ближайшем и отдаленном периоде, а также в катамнезе. Во время манипуляции после завершения лазерного воздействия кожу обрабатывают 3% концентрированным водным раствором перманганата калия для профилактики вторичной раневой инфекции. После манипуляции в течение первых 7 дней местно использовали антисептические водные растворы хлоргексидина или мирамистина, в сочетании с увлажняющими и стимулирующими регенеративную активность лекарственными средствами (гель или мазь траумель, солкосерил, и другие).

В клиническом разделе настоящей работы будет подробно изложен порядок ведения пациентов в послеоперационном периоде и представлен результат их лечения.

2.3. Степень достоверности и обоснованности результатов

Экспериментальная медико-биологическая часть работы выполнена на 43 объектах биологического материала, из которых были получены 14 образцов печени, 14 кожи и 4 комбинированного препарата кожи и печени свиней; 12 образцов печени, 7 образцов кожи, 10 париетальной брюшины белых лабораторных крыс; 84 образца гребешков живых куриц. Проведен

гистоморфологический анализ 160 препаратов тканей свиней, 252 препаратов тканей крыс и 544 гребешков кур.

При изучении гистологических препаратов оценивали коагуляцию сосудов в области лазерного воздействия, наличие повреждения слоев кожи, включая базальные структуры, сроки регенерации раневых дефектов.

Для статистической обработки полученных данных, в серии экспериментов *in vitro* и *in vivo* использовалась балльная оценка макроскопических изменений биологических тканей, после воздействия ЛИ. При слабом воздействии присваивался 1 балл, при достаточном 2 балла, при избыточном 3 балла. В 4 и 5 серии экспериментального исследования *in vivo* (воздействие на гребешки живых белых кур), также гистологически оценивали наличие повреждения эпителия (нарушение целостности, рубцевания – 0 баллов, отсутствие повреждений – 1 балл) и восстановление сосудистых элементов в зоне воздействия ЛИ (восстановление сосудистых элементов – 0 баллов, отсутствие – 1 балл). Полученные данные преобразовывались по бинарному принципу (хороший - плохой) и проводилось сравнение данных.

Клиническая часть работы выполнена на достаточном количестве пациентов, основная группа исследования включает 121 детей с простыми формами КАД кожи, из них с ПАКА 50 больных, с ЛКА 25 детей и с ДФКАД 46 пациентов. Все пациенты вошли в основную группу. Для статистической обработки использовалась балльная оценка полученного клинического результата лечения, которую проводили через 1 месяц после манипуляции ТСЛФ (табл. 1).

Оцениваемые параметры:

- изменение цвета образования: сохранение изначального красного цвета - 1 балл, осветление цвета (розовый) – 2 балла, физиологичный окрас кожи – 3 балла;

- изменение площади образования: уменьшение площади менее, чем на половину от исходного размера – 1 балл, уменьшение площади более, чем на половину от исходного размера – 2 балла, отсутствие образования на коже – 3 балла;

- рубцовые изменения на коже: наличие рубцовых изменений в области воздействия ЛИ – 2 балла, отсутствие рубцовых изменений – 3 балла;

- рецидив образования: наличие рецидива после ТСЛФ – 2 балла, отсутствие – 3 балла.

Минимальное количество баллов (плохой результат) составило 6 баллов, максимальное 12 баллов (очень хороший результат).

Таблица 1. Оценка клинического результата лечения в зависимости от изменения простой формы КАД по оцениваемым параметрам.

Оценка	Цвет	Площадь	Рубец	Рецидив	Итоговый балл
Очень хорошо	Нет (3 б)	Нет (3 б)	Нет (3 б)	Нет (3 б)	12
Хороший	Розовый (2 б)	Более ½ (2 б)	Нет (3 б)	Нет (3 б)	10
Удовлетворительный	Красный (1 б)	Менее ½ (1 б)	Нет (3 б)	Нет (3 б)	8
Плохой	Красный (1 б)	Менее ½ (1 б)	Да (2 б)	Да (2 б)	6

Группы сравнения были сформированы на основе данных литературы за последние 20 лет: в группу ПАКА вошло 110 пациентов (статья Zhang С. (2019)) [146], в группу ЛКА – 37 пациентов (статья Lin Gao (2019)) [147], в группу ДФКАД 138 детей (статьи Kelly К.М. (2002) и Zhang В. (2014)) [148, 149].

Статистический анализ данных проводили, используя вычислительные возможности «Microsoft Office», программы Statistica 64 ver. 12 Copyright StatSoft Inc. В работе приведена описательная статистика. При сравнении распределений пользовались методами непараметрической статистики, в частности, критерием Хи-квадрат. Уровень значимости принимали при вероятностной ошибке меньше, чем $p < 0.05$. Использовали графические возможности «Microsoft Office».

Эстетическую эффективность результата проводили в соответствии с критериями эстетической эффективности международной глобальной шкалы эстетического улучшения GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) - субъективная положительная оценка пациента или его родителей. В случае если

пациент или его родители были полностью удовлетворены результатом лечения, присваивали 3 балла (хороший результат); 2 балла (удовлетворительный результат) – если пациент или его родители были удовлетворены результатом лечения, но хотели бы улучшить его и 1 балл (плохой результат) – если пациент или его родители были не удовлетворены результатом лечения.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* были выполнены на биологических моделях (образцы кожи и печени свиньи; кожа, париетальная брюшина и печень белой лабораторной крысы, красные гребешки белых кур), с целью определения оптимальных параметров ЛИ «желто-зеленого» спектрального диапазона на гемоглобин содержащие ткани, для эффективной фотодеструкции субэпителиальных капиллярных структур кожи, необходимых для осуществления способа транскутанной селективной фотодеструкции при лечении КАД кожи у детей.

Проведенное исследование включает два раздела:

- эксперимент *in vitro* на охлажденных образцах кожи и печени мини-свиней; охлажденных образцах печени белой лабораторной крысы;
- эксперимент *in vivo* на образцах кожи и париетальной брюшины белой лабораторной крысы и гребешках живых белых кур.

3.1 Экспериментальное исследование *in vitro* на биологических моделях

В первой части первой серии исследований раздела *in vitro*, воздействовали «зеленым» ($\lambda=525$ нм) ЛИ, генерируемым аппаратом «Малахит» на образцы кусочков печени мини свиней (рис. 12 а, б и рис. 13 а, б). Воздействие осуществляли 14 различными режимами (мощность 0,5, 1,0, 2,0 и 3,0 Вт; длительность импульса - 2 мс, 5 мс и 10 мс и экспозицию воздействия - 5, 10 и 30 секунд). Используемые параметры режимов приведены в таблице 2.

В результате анализа полученных макроскопических и гистологических изменений, был уточнен характер термического воздействия, определен диапазон оптимальных параметров режимов «зеленого» ЛИ ($\lambda=525$ нм) (мощность 2,5 и 3,0 Вт, длительность импульса 2, 5 и 10 мс, экспозиция 5 сек), необходимых для эффективной фотодеструкции гемоглобин содержащей ткани (диаграмма 1).

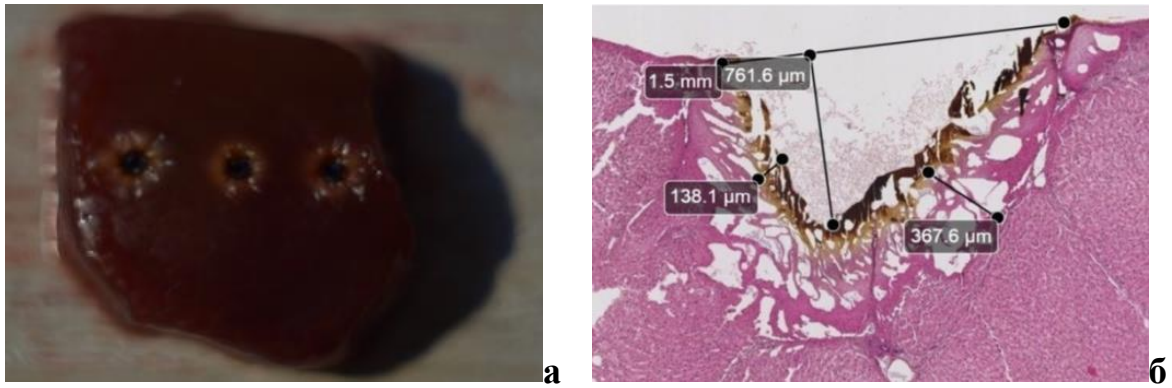


Рисунок 12. Результат воздействия на образцы печени мини свиней «зеленым» ($\lambda=525$ нм) лазерным излучением. Параметры режима 1 Вт; 10 мс; 10 сек.

а - *макропрепарат печени*. Глубокие дефекты, кратеры, диаметром до 1,5 мм, по краю коричнево-желтого цвета коагуляционный венчик, общий диаметр повреждения до 3,0 мм;

б - *гистопрепарат печени*. Глубокий дефект треугольной формы, проникающий на глубину на 761,6 мкм. На поверхности краев стенок дефекта - слой компактного некроза, под ним широкий до 367,6 мкм участок с выраженной вакуолизацией ткани. Балочная структура местами сохранена. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

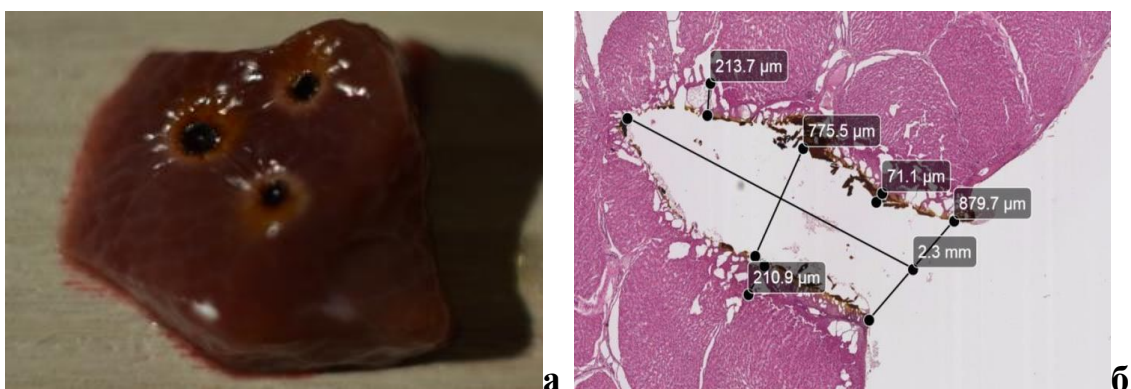


Рисунок 13. Результат воздействия на образцы печени мини свиней «зеленым» ($\lambda=525$ нм) лазерным излучением. Параметры режима 3 Вт; 10 мс; 30 сек.

а - *макропрепарат печени*. Глубокие дефекты, кратеры, диаметром до 1,5 мм, по краю коричнево-желтого цвета коагуляционный венчик, шириной до 0,5 мм, общий диаметр повреждения до 3,0 мм;

б - *гистопрепарат печени*. Определяется глубокий дефект клиновидной формы, проникающий в глубину на 2,3 мм, шириной до 1 мм (879,7 мкм). Края дефекта с участками коагуляционных изменений, в которых отмечается выраженная вакуолизация ткани на участке до 213,7 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

Таблица 2. Параметры режимов «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ, используемые для воздействия на ткань печени мини свиней.

Реж №	Длительность импульса, мс	Энергия импульса, Вт	Экспозиция, сек
1	10,0	0,5	5,0
2	10,0	1,0	5,0
3	10,0	1,5	5,0
4	10,0	2,0	5,0
5	10,0	2,5	5,0
6	10,0	3,0	5,0
7	10,0	3,0	10,0
8	10,0	3,0	30,0
9	5,0	3,0	30,0
10	5,0	3,0	10,0
11	5,0	3,0	5,0
12	2,0	3,0	5,0
13	2,0	3,0	10,0
14	2,0	3,0	30,0

Во второй части первой серии исследований раздела *in vitro*, проводили воздействие на кожу мини свиней «зеленым» ($\lambda=525$ нм) ЛИ теми же параметрами режимов. Проводилась оценка поглощения ЛИ хромофорами кожи (рис.14 а, б и рис.15 а, б).

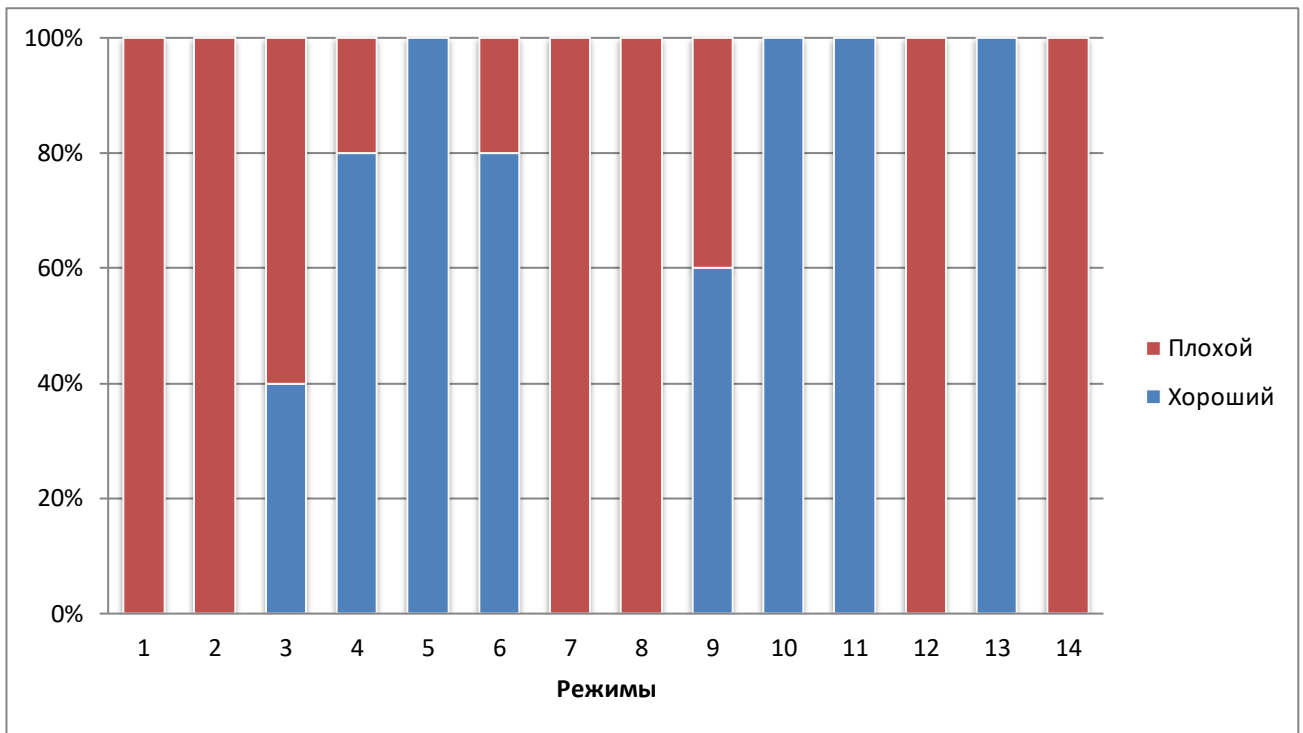


Диаграмма 1. Бинарная оценка, макроскопических изменений, полученных результатов после воздействия «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ на ткань печени мини свиней. Оптимальные режимы 5, 10, 11 и 13.

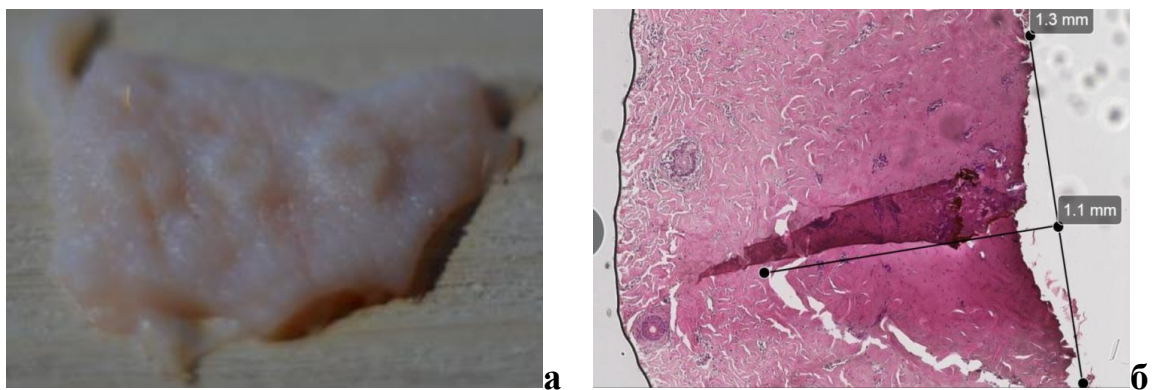


Рисунок 14. Результат воздействия на образцы кожи мини свиней «зеленым» ($\lambda=525$ нм) лазерным излучением. Параметры режима 1 Вт; 10 мс; 10 сек.

а - *макропрепарат кожи*. Кожа в зоне воздействия приподнята, в виде ареолы диаметром до 3,0 мм, в центре слегка желтоватого цвета углубление без кратера;

б – *гистопрепарат кожи*. В зоне воздействия плоское углубление с равномерными коагуляционными изменениями дермы шириной 1,3 мм и на глубину до 1,1 мм. Четкие границы перехода коагуляционных изменений в неизмененные ткани не визуализируются. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

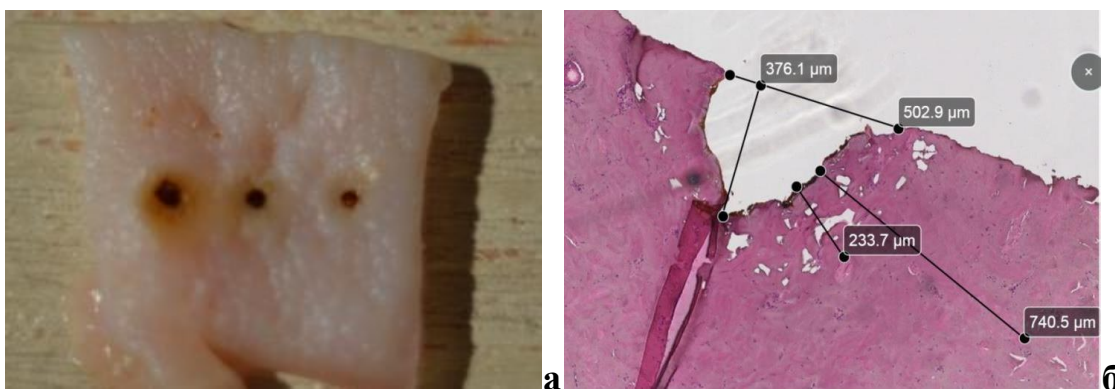


Рисунок 15. Результат воздействия на образцы кожи мини свиной «зеленым» ($\lambda=525$ нм) лазерным излучением. Параметры режима 3 Вт; 10 мс; 30 сек.

а - *макропрепарат кожи*. Отчетливая зона термического повреждения до 2,0 мм в диаметре, в центре кратер до 0,5 мм с коагуляцией по краям желто-коричневого цвета;

б - *гистопрепарат кожи*. В зоне воздействия на участке размерами 502.9 мкм определяется глубокий дефект, захватывающий подлежащую дерму на глубину 376,1 мкм, неправильной формы с заостренным дном. Края дефекта с участками коагуляционных изменений, захватывающих дерму на участке до 740,5 мкм. На участке до 233,7 мкм в зоне коагуляционного некроза обнаруживаются неправильной формы крупные полости. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

При анализе определен оптимальный параметр режима «зеленого» ЛИ ($\lambda=525$ нм) при воздействии на кожу мини свиной (мощность 2,5 Вт, длительность импульса 10 мс, экспозиция 5 сек) (диаграмма 2).

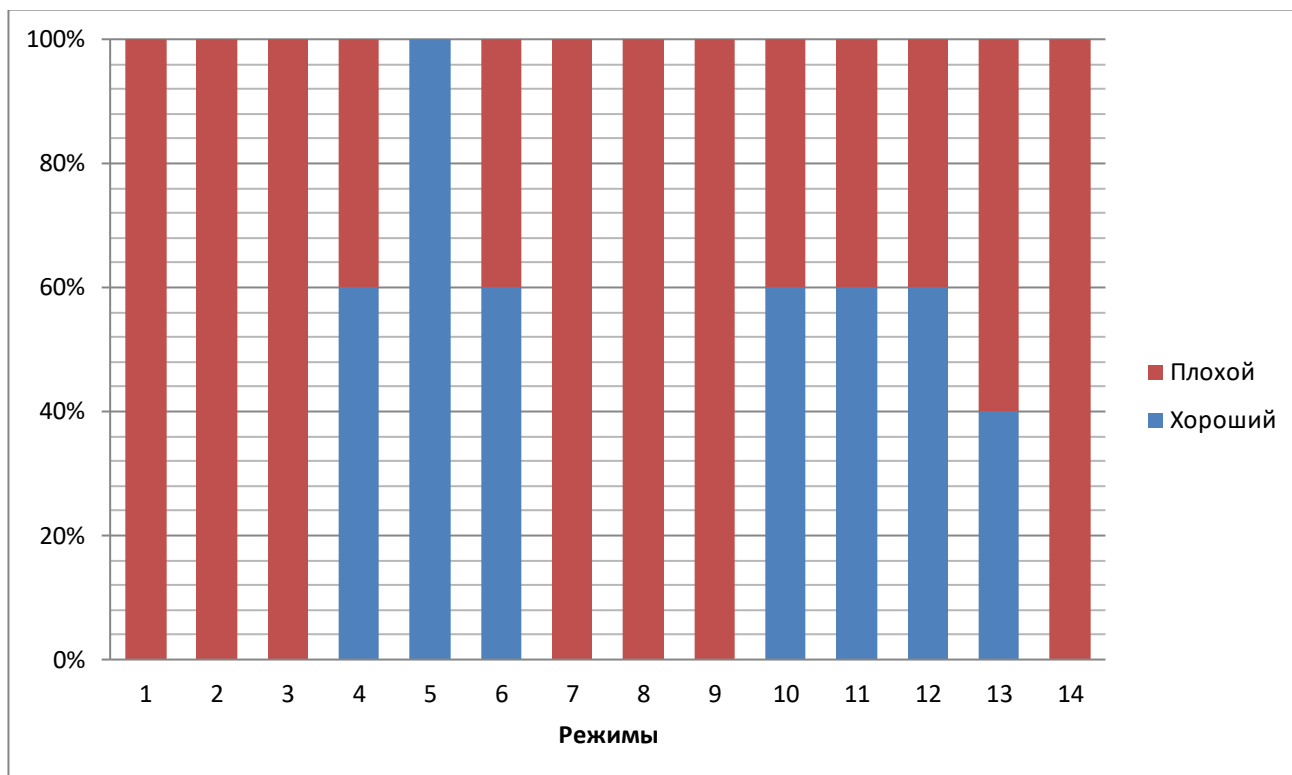


Диаграмма 2. Бинарная оценка, макроскопических изменений, полученных результатов после воздействия «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ на кожу мини свиней. Оптимальный режим 5.

В третьей части первой серии исследований раздела *in vitro*, воздействие осуществляли пятью различными режимами (таблица 3) на комбинированные образцы «кожа на печени» мини свиней. Оценивали воздействие ЛИ тканями печени, расположенной под кожей (рис.16 а, б, в, г).

Таблица 3. Параметры режимов «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ, используемые для воздействия на комбинированный образец «кожа на печени».

Реж №	Длительность импульса, мс	Энергия импульса, Вт	Экспозиция, сек
15	2,0	3,0	30,0
16	5,0	3,0	30,0
17	10,0	3,0	30,0
18	10,0	3,0	10,0
19	10,0	3,0	5,0

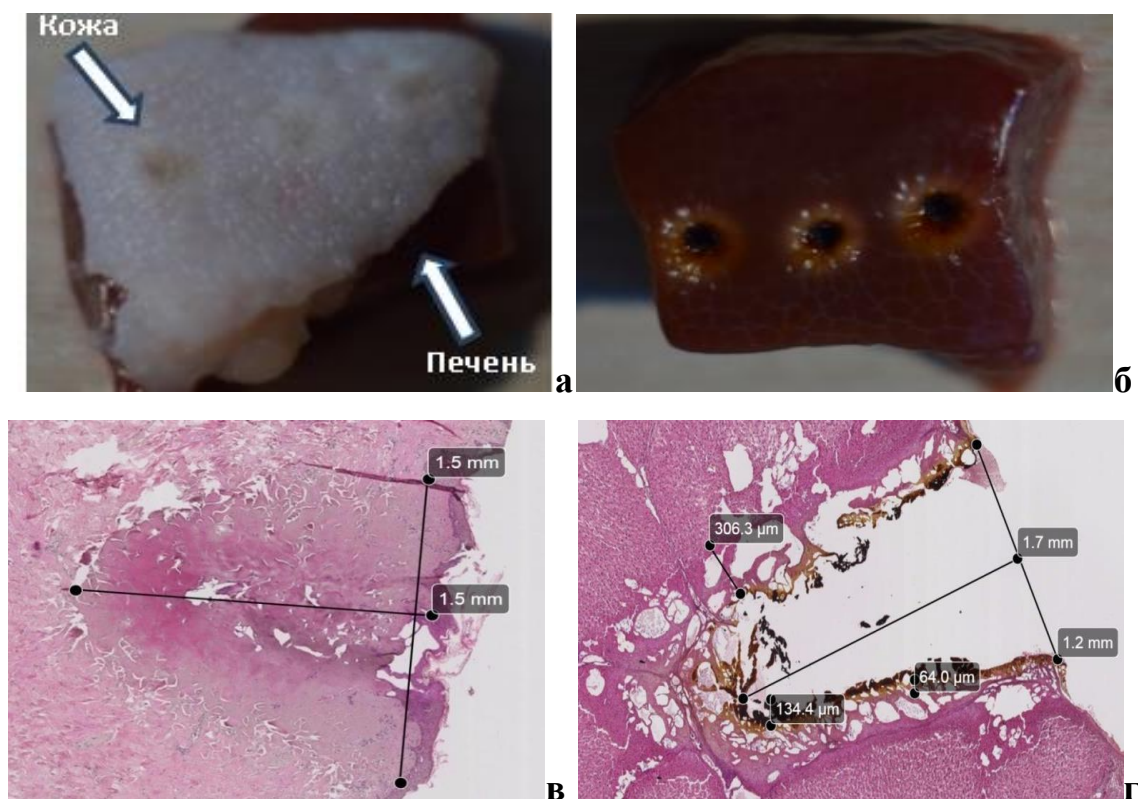


Рисунок 16. Результат воздействия на комбинированные образцы «кожа на печени» мини свиней «зеленым» ($\lambda=525$ нм) лазерным излучением. Параметры режима 3 Вт; 10 мс; 30 сек.

а - макропрепарат комбинированного образца. Кожа приподнята ареолой диаметром до 2,0 мм, в центре желтоватого цвета углубление до 0,5 мм в диаметре, без видимого кратера;

б - макропрепарат печени (под кожей). Глубокие и широкие до 1,5 мм кратеры, стенки темно-коричневого цвета, вокруг светло-коричневый коагуляционный ободок, диаметр общего повреждения до 3,0 мм;

в - гистопрепарат кожи комбинированного образца. Зона воздействия имеет правильную треугольную форму, размерами 1,5x1,5 мм, просматриваются участки возникшего дефекта ткани и уплотненная окружающая зона коагуляционного некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100;

г - гистопрепарат печени комбинированного образца. В зоне воздействия определяется глубокий дефект заостренной треугольной формы, занимающий участок поверхности на протяжении 1,2 мм и проникающий на глубину 1,7 мм. Края дефекта с участками коагуляционных изменений, в которых отмечается

выраженная вакуолизация ткани на участке до 306,3 мкм. Внутренняя зона коагуляции, прокрашенная в коричневый цвет имеющую максимальную толщину до 134,4 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

При бинарном анализе определен оптимальный параметр режима «зеленого» ЛИ ($\lambda=525$ нм) при воздействии на комбинированный образец (мощность 3,0 Вт, длительность импульса 10 мс, экспозиция 10 сек) (диаграмма 3).

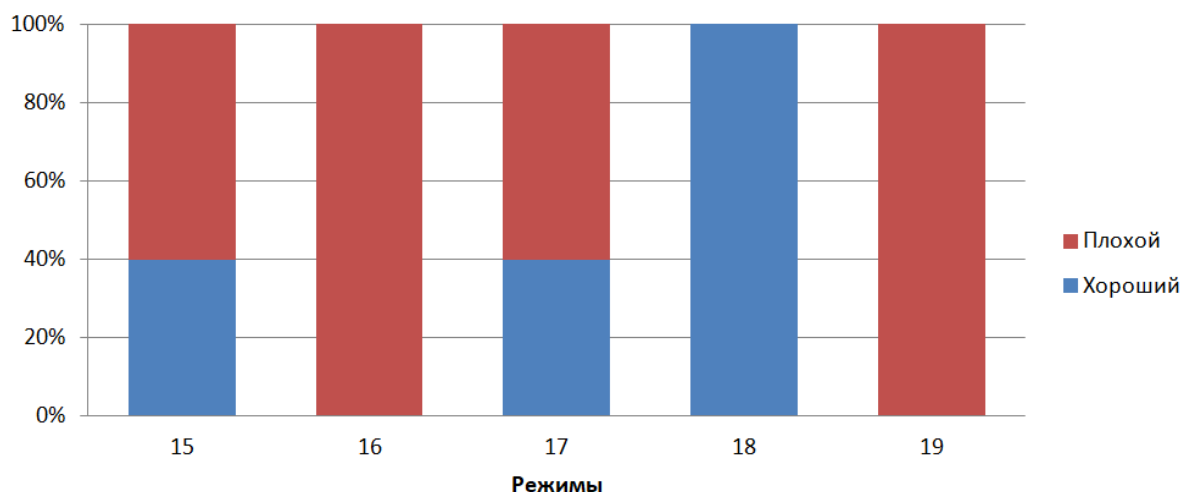


Диаграмма 3. Бинарная оценка, макроскопических изменений, полученных результатов после воздействия «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ на комбинированный образец. Оптимальный режим 18.

В результате первой серии экспериментального исследования in vitro было определено:

- «зеленое» ($\lambda=525$ нм) ЛИ более эффективно воздействует на содержащую гемоглобин ткань печени по сравнению с кожей;

- для эффективного воздействия «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ на гемоглобин содержащие ткани печени, достаточно использование мощности лазерного излучения 2,5 и 3 Вт, с диапазоном длительности импульса от 2 до 10 мс, с экспозицией 5 секунд;

- оптимальное воздействие на кожу «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ на кожу, определено при использовании параметра режима мощности лазерного излучения 2,5 Вт, длительностью импульса 10 мс, с экспозицией 5 секунд;

- кожа, в случае комбинированного образца, пропускает значительную часть «зеленого» ($\lambda=525$ нм), ЛИ, которое попадая на содержащую гемоглобин ткань печени, оказывает выраженное на нее воздействие. Оптимальный параметр режима для воздействия на комбинированный образец – мощность ЛИ 3,0 Вт, длительность импульса 10 мс, экспозиция 10 сек.

Таким образом, на основании этой серии экспериментальных исследований подтверждено преимущественное селективное поглощение используемого «зеленого» ($\lambda=525$ нм), ЛИ тканями печени, содержащей значительно большее количество гемоглобина, по сравнению с кожей.

Во второй серии исследований раздела *in vitro*, воздействовали «желтым» ($\lambda=590$ нм) ЛИ, генерируемым аппаратом «Vbeam» на образцы кусочков печени белых лабораторных крыс (рис. 17 а, б и рис. 18 а, б). Были уточнены особенности термического воздействия и определен диапазон режимов «желтого» ЛИ ($\lambda=590$ нм), необходимый для эффективной фотодеструкции гемоглобин содержащей ткани. Воздействие осуществляли 7 различными режимами (таблица 4).

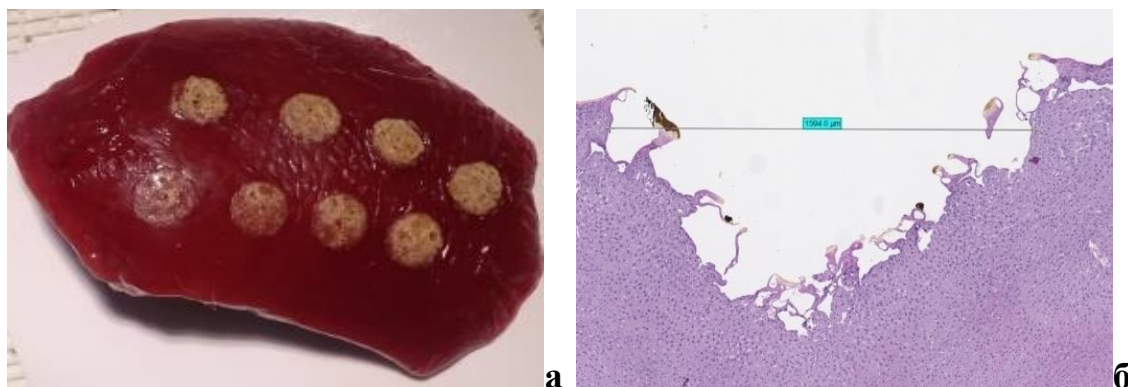


Рисунок 17. Результат воздействия на образцы печени белых лабораторных крыс «желтым» ($\lambda=590$ нм) лазерным излучением. Параметры режима 25,5 Дж/см², 1,5 мс, пятно 3 мм.

а - макропрепарат печени. Поверхностный почти плоский округлый дефект с коричнево-желтой поверхностью, диаметр общей зоны до 3,0 см;

б - гистопрепарат печени. Выраженное термическое повреждение и отслоение поверхностных слоев печеночной ткани. В нижележащих слоях - уплотнение паренхимы, печеночные балки сохранены, между ними отсутствуют сосудистые элементы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

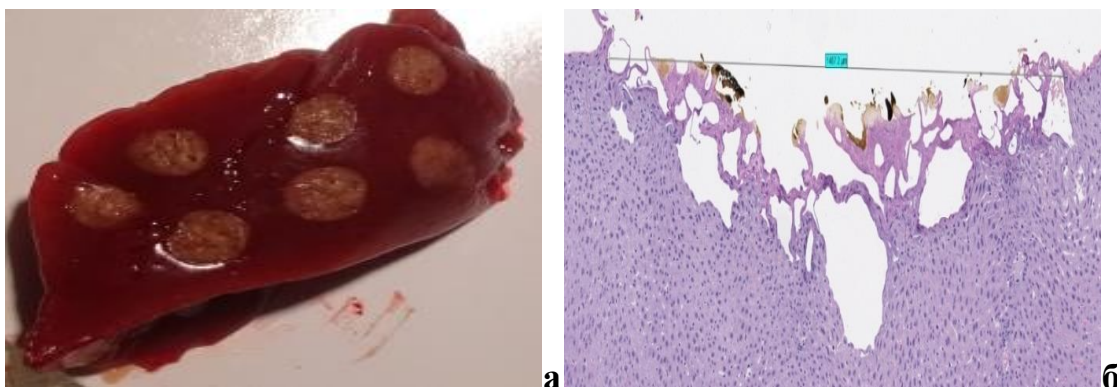


Рисунок 18. Результат воздействия на образцы печени белых лабораторных крыс «желтым» ($\lambda=590$ нм) лазерным излучением. Параметры режима 40,0 Дж/см², 40,0 мс, пятно 3 мм.

а - макропрепарат печени. Выраженный округлый плоский дефект с желто-коричневой поверхностью, равномерным заглублением, диаметр общей зоны до 2,0 - 2,5 см;

б - гистопрепарат печени. Выраженные термические изменения с участками коагулированного компактного и ячеистого некроза и отслоение поверхностных слоев печеночной ткани, ниже - уплотнение паренхимы, клеточные ядра и печеночные балки сохранены, между ними отсутствуют сосудистые элементы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

*В результате второй серии экспериментального исследования *in vitro* было установлено, что «желтое» ($\lambda=590$ нм) ЛИ, оказывает более поверхностное действие по сравнению с «зеленым» ($\lambda=525$ нм) ЛИ. Определен оптимальный режим воздействия на ткань печени (мощность 25,5 Дж/см², длительность импульса 1,5 мс, диаметр лазерного пятна 3 мм).*

Таблица 4. Параметры режимов «желтого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ, используемые для воздействия на ткань печени белых лабораторных крыс.

Реж №	Длительность импульса, мс	Мощность лазерного излучения, Дж/см ²	Диаметр лазерного пятна, мм
1	0,45	11,0	3
2	0,45	20,0	3
3	0,45	39,5	3
4	0,45	39,5	3
5	40,0	40,0	3
6	40,0	40,0	3
7	1,5	25,5	3

Проведен бинарный анализ воздействия «зеленого» ЛИ ($\lambda=590$ нм) на ткань печени белой лабораторной крысы и определены оптимальные параметры режимов (мощность 25,5 Дж/см², длительность импульса 1,5 мс, диаметр лазерного пятна 3 мм) (диаграмма 4).

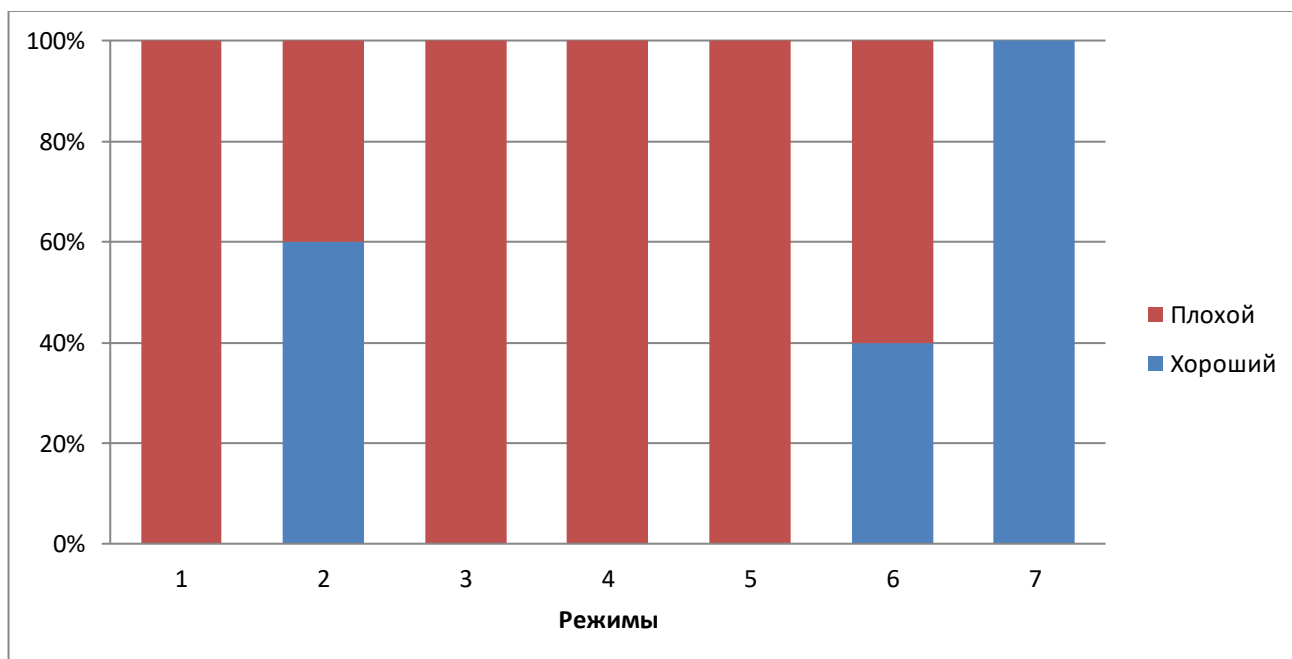


Диаграмма 4. Бинарная оценка, макроскопических изменений, полученных результатов после воздействия «зеленого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ на ткань печени белой лабораторной крысы. Оптимальный режим 7.

3.2 Экспериментальное исследование *in vivo* на живых биологических моделях

В первой серии исследований раздела *in vivo*, воздействовали «зеленым» ($\lambda=525$ нм) ЛИ, генерируемым аппаратом «Малахит» на внутреннюю поверхность кожи живота белой лабораторной крысы (рис. 19 а, б, в). Параметры режимов подбирали с учетом данных, полученных в первой серии исследования *in vitro* (таблица 5). После воздействия ЛИ проводили оценку изменений сосудистых структур.

При бинарном анализе определены оптимальные параметры режимов «зеленого» ЛИ ($\lambda=525$ нм) при воздействии на сосудистые структуры кожи белой лабораторной крысы (мощность 3,0 Вт, длительность импульса 5 и 10 мс, воздействие сканированием) (диаграмма 5).

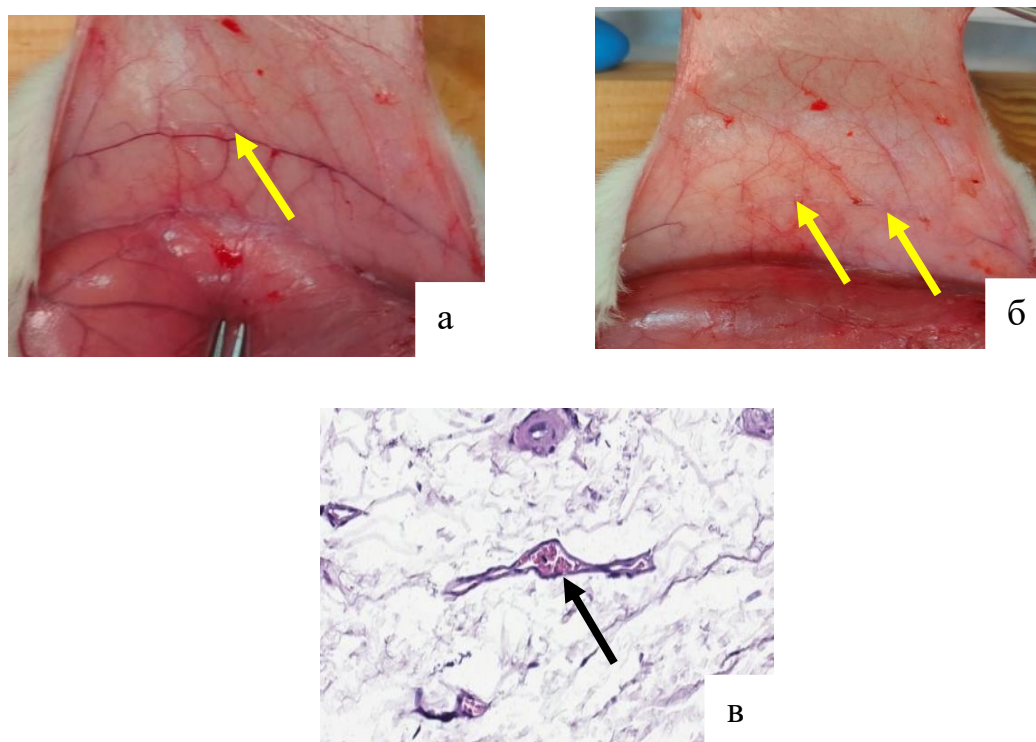


Рисунок 19. Результат воздействия на внутреннюю поверхность кожи живота белой лабораторной крысы «зеленым» ($\lambda=525$ нм) лазерным излучением. Параметры режима 3 Вт; 10 мс; сканирование.

а - *макропрепарат внутренней поверхности кожи до лазерного воздействия.* Множественные интактные сосуды, расположенные под брюшиной (обозначено стрелкой);

б - макропрепарат внутренней поверхности кожи после лазерного воздействия. Эффект воздействия в виде закрытия (коагуляции) сосудов, без видимого повреждения фасции (обозначено стрелками);

в - гистопрепарат кожи. В области лазерного воздействия отмечается щелевидный спавшийся сосуд (отмечен стрелкой) с утолщенными стенками и единичными эритроцитами в просвете. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

Таблица 5. Параметры режимов «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ, используемые для воздействия на сосудистые структуры кожи живота белой лабораторной крысы.

Реж №	Длительность импульса, мс	Энергия импульса, Вт	Экспозиция, сек
1	1,6	3,0	3,0
2	5,0	3,0	Сканирование
3	10,0	3,0	Сканирование
4	30,0	3,0	Сканирование
5	50,0	3,0	5,0

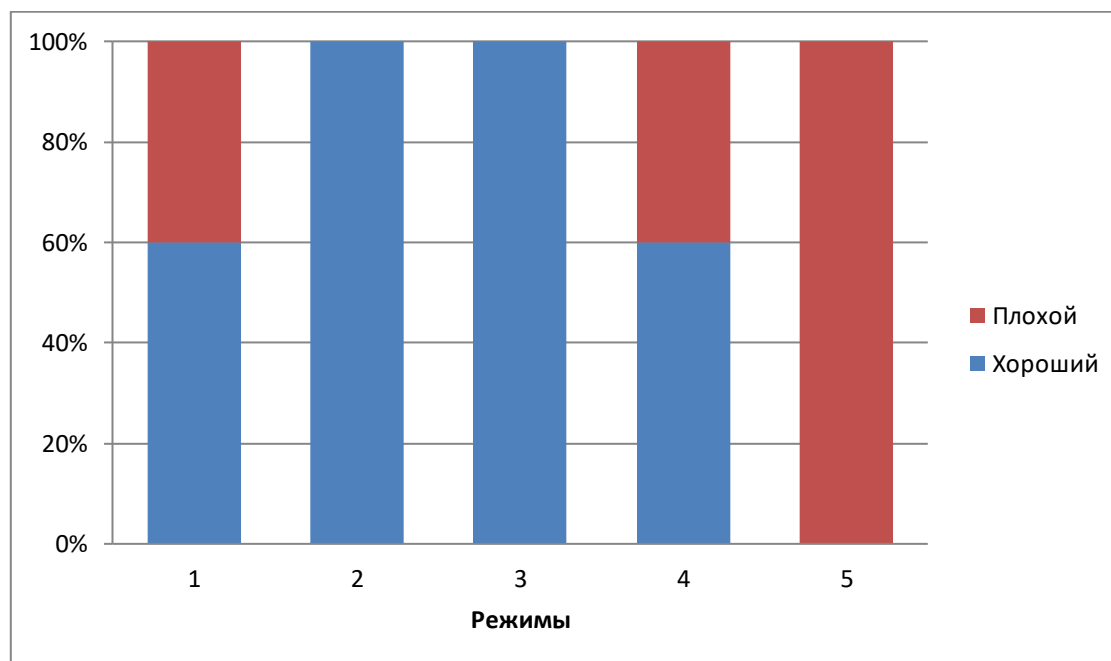


Диаграмма 5. Бинарная оценка, макроскопических изменений, полученных результатов после воздействия «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ на

сосудистые структуры кожи живота белой лабораторной крысы. Оптимальные режимы 2 и 3.

Установлено, что в результате воздействия на сосудистые структуры внутренней кожи живота «зеленого» ЛИ происходит избирательное действие на содержимое (эритроциты) в сосудах, утолщение их стенок и сужение просвета, без видимого повреждения париетальной брюшины. Оптимальные параметры режимов: мощность 3,0 Вт, длительность импульса 5 и 10 мс, воздействие сканированием.

Во второй серии исследований раздела *in vivo*, воздействовали «желтым» ($\lambda=590$ нм) ЛИ, генерируемым аппаратом «Vbeam» на наружную поверхность кожи живота белой лабораторной крысы (рис. 20 а, б, в). Для этой цели, с учетом данных полученных в исследовании *in vitro*, использовали 9 параметров режимов (таблица 6). После воздействия ЛИ на сосудистые структуры с наружной и внутренней стороны кожи проводили оценку изменений в тканях.

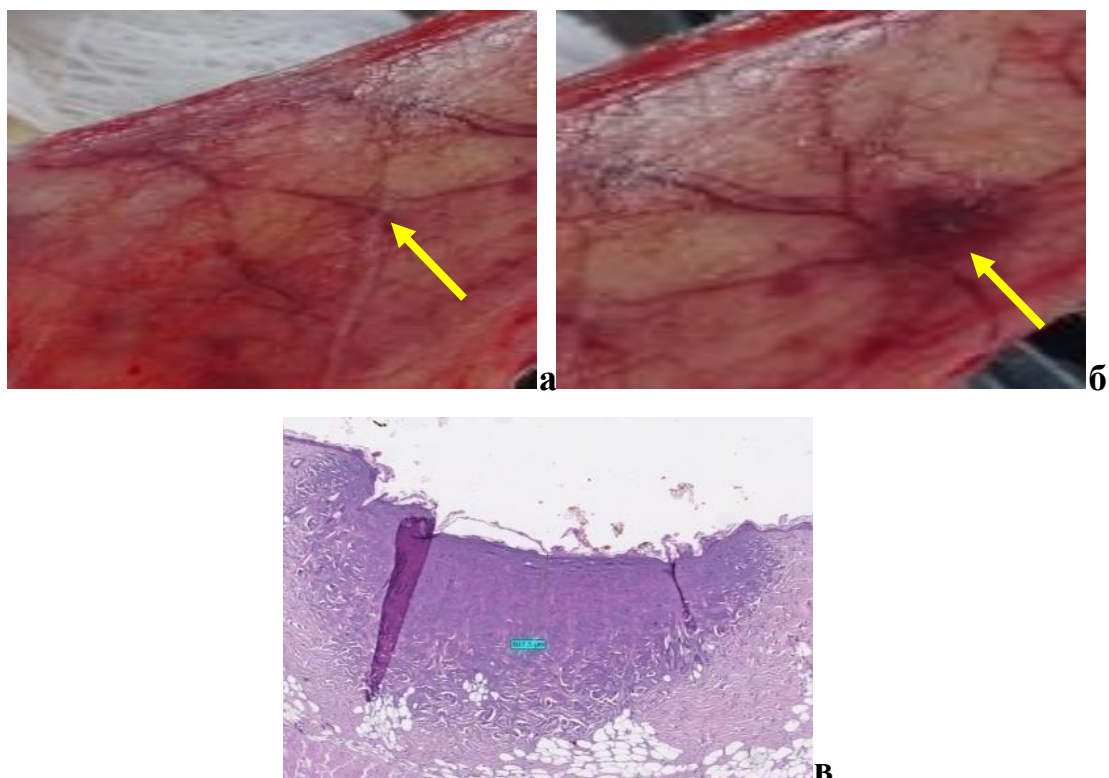


Рисунок 20. Результат воздействия на наружную поверхность кожи живота белой лабораторной крысы «желтого» ($\lambda=590$ нм) лазерного излучения. Параметры режима 10,0 Дж/см², 1,5 мс, пятно 7 мм.

а - *макропрепарат внутренней поверхности кожи до лазерного воздействия.* Множественные интактные сосуды, расположенные под брюшиной (обозначено стрелкой);

б - *макропрепарат внутренней поверхности кожи после лазерного воздействия на наружную поверхность.* Экхимозы округлой формы, соответствующие диаметру рабочего пятна. Крупные сосуды имеют синий оттенок (отмечено стрелкой);

в - *гистопрепарат кожи.* В области лазерного воздействия определяется термическое повреждение эпидермиса и подлежащих слоев кожи, глубиной до 316,3 мкм. Гомогенизация тканей, сосудистые элементы в этой области не прослеживаются, в нижележащих слоях сосудистый рисунок сохранен. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

Таблица 6. Параметры режимов «желтого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ, используемые для воздействия на сосудистые структуры кожи живота белой лабораторной крысы.

Реж №	Длительность импульса, мс	Мощность лазерного излучения, Дж/см ²	Диаметр лазерного пятна, мм
1	0,45	11,0	3
2	0,45	20,0	3
3	0,45	39,5	3
4	10,0	11,0	10
5	0,45	6,5	10
6	1,5	8,5	7
7	1,5	10,0	7
8	10,0	10,0	7
9	0,45	11,0	3

При бинарном анализе определены оптимальные параметры режимов «желтого» ЛИ ($\lambda=590$ нм) при воздействии на сосудистые структуры кожи белой лабораторной крысы (мощность 6,5, 11,0 и 20,0 Дж/см², длительность импульса 0,45 и 10,0 мс, диаметр лазерного пятна 3 и 10 мм) (диаграмма б).

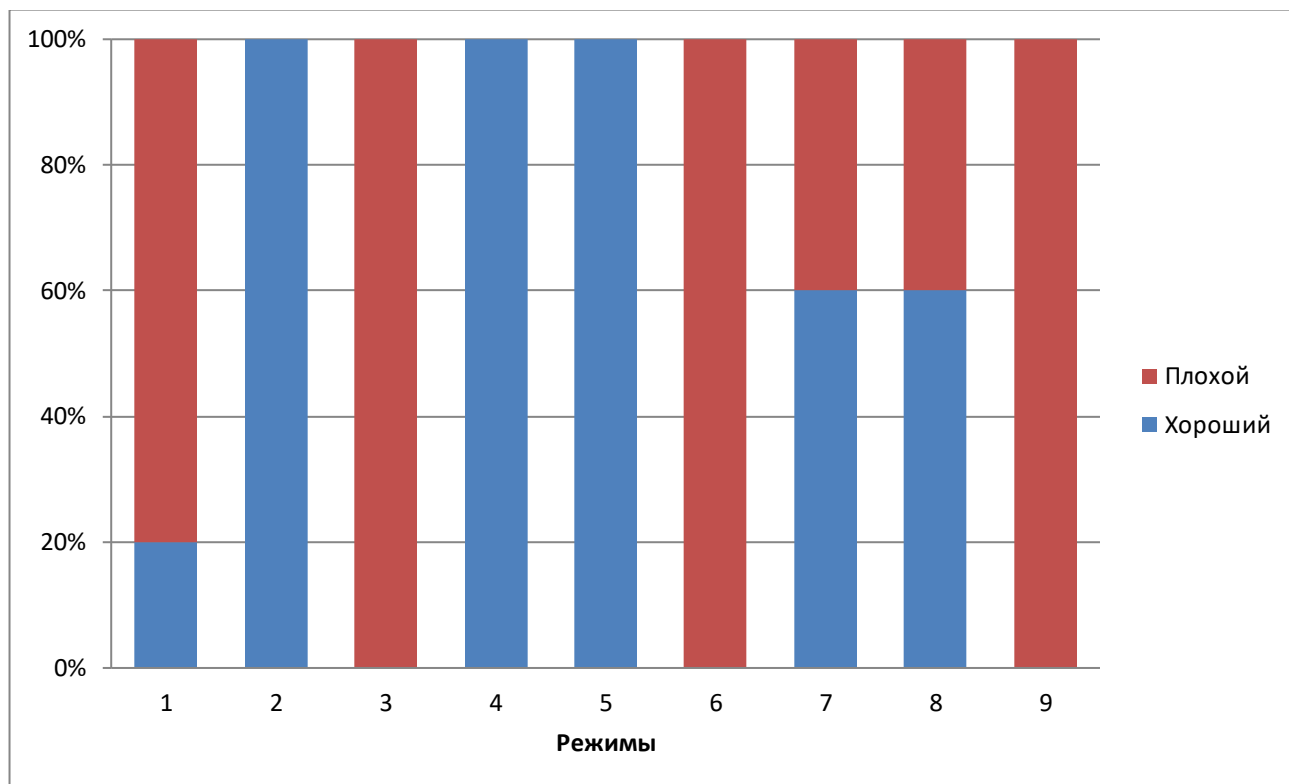


Диаграмма 6. Бинарная оценка, макроскопических изменений, полученных результатов после воздействия «желтого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ на сосудистые структуры кожи живота белой лабораторной крысы. Оптимальные режимы 2, 4 и 5.

Отмечено, что в результате воздействия на сосудистые структуры кожи живота «желтого» ($\lambda=590$ нм), ЛИ происходит селективное воздействие на содержимое (эритроциты) в сосудах, за счет короткого и энергетически емкого импульса (0,45 мс или 1,5 мс). Это приводит к закипанию крови и разрыву сосуда, что подтверждают результаты макроскопического и гистологического исследования (рис. 19а, б, в). Оптимальные параметры режимов для воздействия на сосудистые структуры кожи белой лабораторной крысы: мощность в диапазоне от 6,5 до 20,0 Дж/см², длительность импульса от 0,45 до 10,0 мс, диаметр лазерного пятна 3, 7 и 10 мм.

В третьей серии экспериментального исследования *in vitro* проведено сравнение результатов воздействия при сопоставимых параметрах «желтого» и «зеленого» ЛИ на биологические ткани. Для этой цели использовали ЛМА «Яхрома-мед», воздействовали сходными параметрами режимов (таблица 7) на охлажденные образцы печени белой лабораторной крысы (рис. 21 а, б, в, г).

Таблица 7. Параметры режимов «желтого» ($\lambda=578$ нм) и «зеленого» ($\lambda=511$ нм) ЛИ, используемые для воздействия на ткань печени белой лабораторной крысы.

Режим	Длительность импульса, мс	Энергия импульса, Вт	Экспозиция, сек
«Зеленое» ЛИ ($\lambda=511$ нм)	0,9	0,5	Сканирование
«Желтое» ЛИ ($\lambda=578$ нм)	0,9	0,5	Сканирование

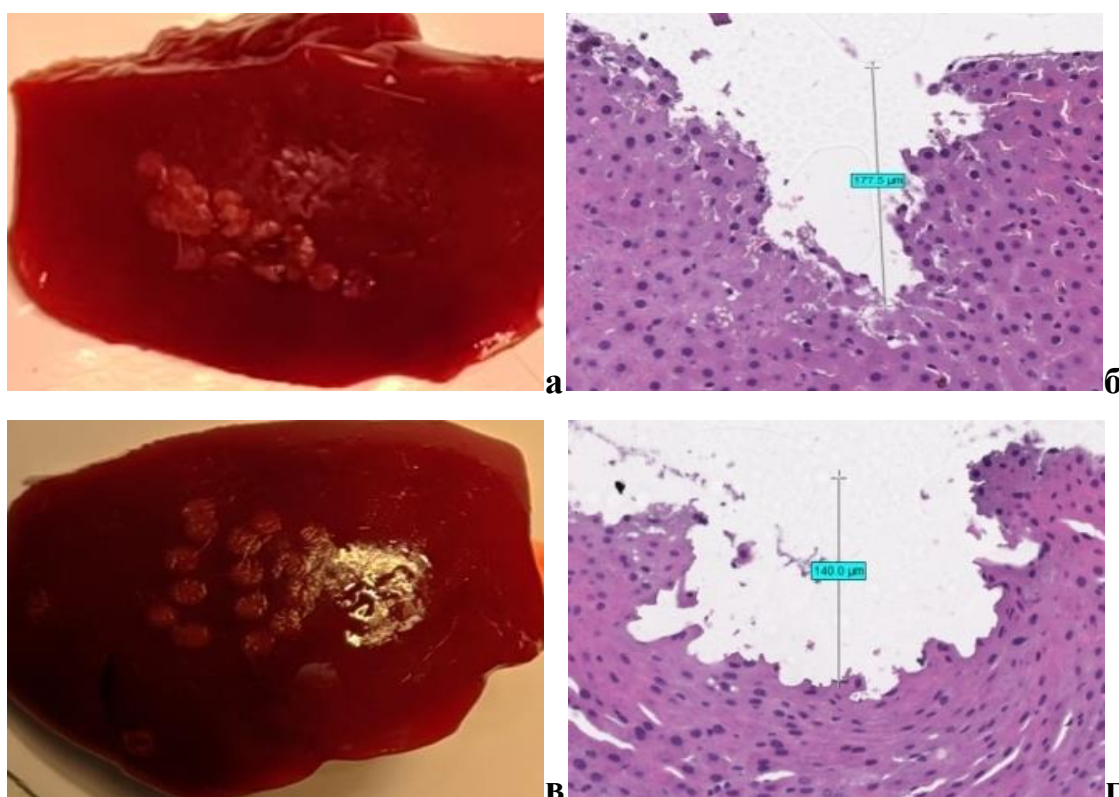


Рисунок 21. Результат воздействия *in vitro* на образцы печени белой лабораторной крысы «зеленого» ($\lambda=511$ нм) и «желтого» ($\lambda=578$ нм) лазерного

излучения, при сопоставимых параметрах точечного воздействия: мощность 0,5 Вт, длительность импульса 0,9 сек, пауза 0,9 сек, диаметр пятна 1,5 мм.

а - макропрепарат печени после воздействия «зеленого» ($\lambda=511$ нм) ЛИ.

Поверхностные дефекты без образования видимых кратеров;

б – гистопрепарат печени после воздействия «зеленого» ($\lambda=511$ нм) ЛИ.

Зона воздействия имеет треугольную форму с пологими краями и расположена на протяжении 150,5 мкм с максимальной глубиной 177,5 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100;

в - макропрепарат печени после воздействия «желтого» ($\lambda=578$ нм) ЛИ.

Поверхностные плоские дефекты, видимые кратеры отсутствуют;

г – гистопрепарат печени после воздействия «желтого» ($\lambda=578$ нм) ЛИ.

Зона воздействия имеет овальную форму с широким основанием и расположена на протяжении с максимальной глубиной 140 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

В результате отмечено, что при сопоставимых параметрах режимов воздействия на сосудистые структуры печени «зеленое» ($\lambda=511$ нм) и «желтое» ($\lambda=578$ нм) ЛИ активно поглощаются тканями печени, и имеют относительно небольшую глубину повреждения, причем «желтое» ($\lambda=578$ нм) вызывает более поверхностные и широкие изменения по сравнению с «зеленым» ($\lambda=511$ нм) ЛИ. Оба излучения одинаково воздействуют на биологическую ткань (статистически распределение частот в обеих группах одинаково, критерий Хи-квадрат, $p=0.6392$, $p<0.05$).

В третьей серии экспериментального исследования *in vivo* выполнено сравнение результатов воздействия с теми же сопоставимыми параметрами режимов «желтого» и «зеленого» ЛИ (таблица 7) на внутреннюю поверхность кожи живота белой лабораторной крысы (рис. 22 а, б, в, г, д, е).

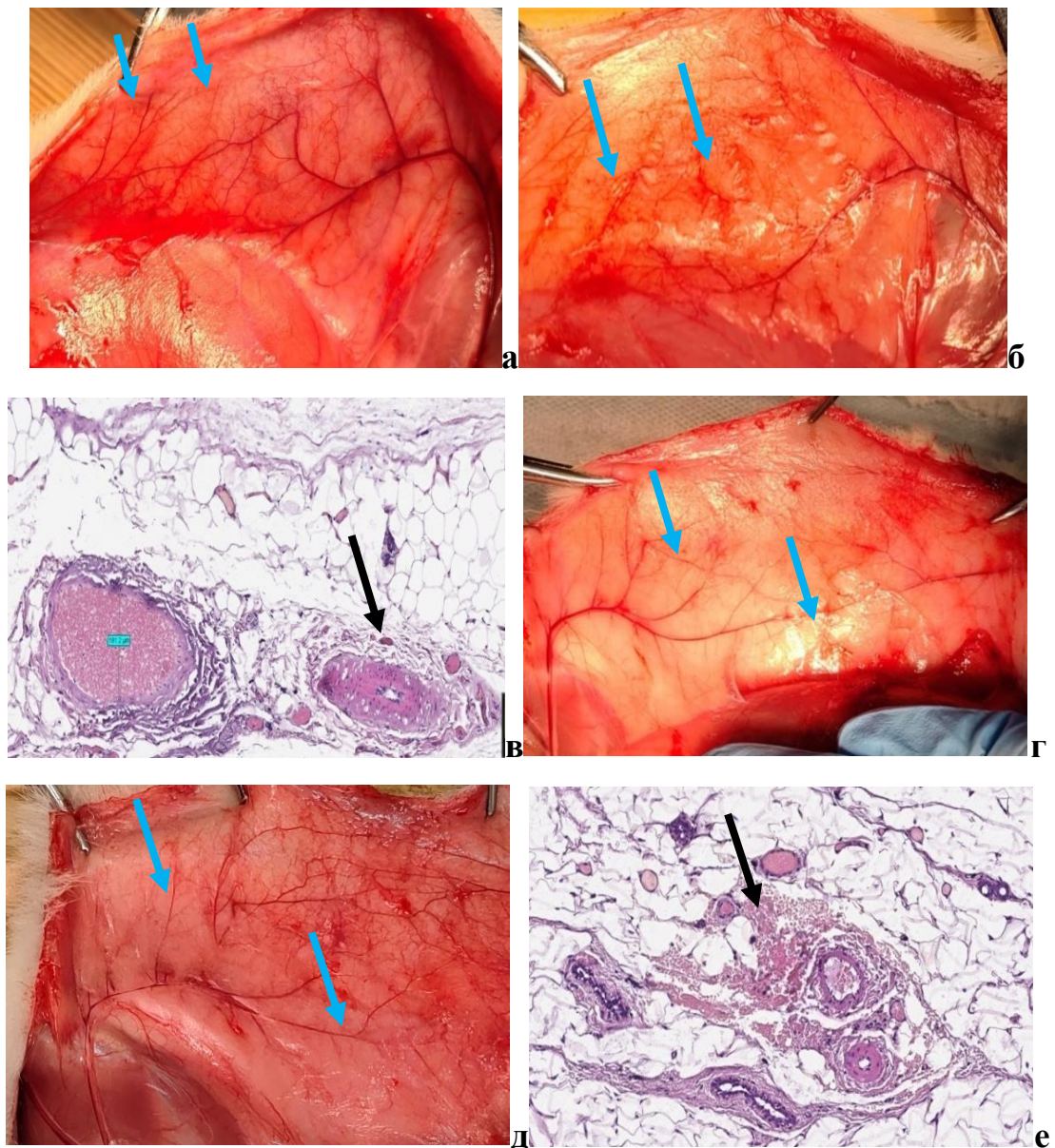


Рисунок 22. Результат воздействия in vivo на наружную поверхность кожи живота белой лабораторной крысы «зеленого» ($\lambda=511$ нм) и «желтого» ($\lambda=578$ нм) ЛИ при сопоставимых параметрах воздействия сканированием: мощность 0,5 Вт, длительность импульса 0,9 сек, пауза 0,9 сек, диаметр пятна 1,5 мм.

а - макропрепарат внутренней поверхности кожи до лазерного воздействия. Множественные интактные сосуды, расположенные под брюшиной (обозначено стрелками);

б - макропрепарат внутренней поверхности кожи после лазерного воздействия «зеленого» ($\lambda=511$ нм) ЛИ. Эффект воздействия в виде коагуляции сосудов, без повреждения фасции (отмечены стрелками);

в - *гистопрепарат кожи*. Просвет вены расширен, за счет стаза эритроцитов (сладж, тромбоз), просвет артерии не прослеживается (спазм) (обозначено стрелкой). Вокруг сосудов определяется «мягкая» коагуляция, в виде утолщения, фрагментации и разобщения мышечных клеток и коллагеновых волокон. Ткань брюшины не повреждена. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100;

г - *макропрепарат внутренней поверхности кожи до лазерного воздействия*. Множественные интактные сосуды, расположенные под брюшиной (отмечены стрелками);

д - *макропрепарат внутренней поверхности кожи после лазерного воздействия «желтого» ($\lambda=578$ нм) ЛИ*. Эффект воздействия в виде коагуляции сосудов, без повреждения фасции (обозначено стрелками);

е - *гистопрепарат кожи*. На глубине 254 мкм от поверхности, экстравазально отмечается скопление эритроцитов, за счет разрыва просвета сосудистой стенки (отмечены стрелкой). Просвет сосудов сужен. Ткань брюшины не повреждена. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

Результаты сравнительного анализа макроскопической и гистологической картины зон воздействия свидетельствует об активном действии «желтого» ($\lambda=578$ нм) и «зеленого» ($\lambda=511$ нм) ЛИ на сосудистые структуры кожи без термического повреждения окружающих тканей, разрыв единичных сосудистых элементов отмечен при воздействии «желтого» ($\lambda=578$ нм) ЛИ. Оба излучения одинаково воздействуют на биологическую ткань (статистическое распределение частот в обеих группах одинаково, критерий Хи-квадрат, $p=0.6392$, $p<0.05$).

Четвертая и пятая серия экспериментального исследования *in vivo* были выполнены для уточнения оптимальных режимов ЛИ и оценки регенерации тканей в зоне после их воздействия, для последующего клинического использования.

В четвертой серии воздействовали на красные гребешки белых кур «зеленым» ($\lambda=525$ нм) ЛИ постоянной мощностью 3,0 Вт, различной длительностью импульса 2 мс, 5 мс и 10 мс, экспозицией 5 и 10 секунд. Всего использовано 4 различных параметров режимов (таблица 8). Результат воздействия на красные гребешки живых белых кур «зеленым» ($\lambda=525$ нм) ЛИ представлен на рис. 23 а, б, в, г, д, е.

Таблица 8. Параметры режимов «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ, используемые для воздействия на сосудистые структуры гребешков живых белых кур.

Реж №	Длительность импульса, мс	Энергия импульса, Вт	Экспозиция, сек
1	2,0	3,0	5,0
2	2,0	3,0	10,0
3	5,0	3,0	5,0
4	10,0	3,0	5,0

При бинарном анализе определен оптимальный параметр режима «зеленого» ЛИ ($\lambda=525$ нм) при воздействии на сосудистые структуры гребешка живых белых кур (мощность 3,0 Вт, длительность импульса 5 мс, экспозиция 5 сек) (диаграмма 7).

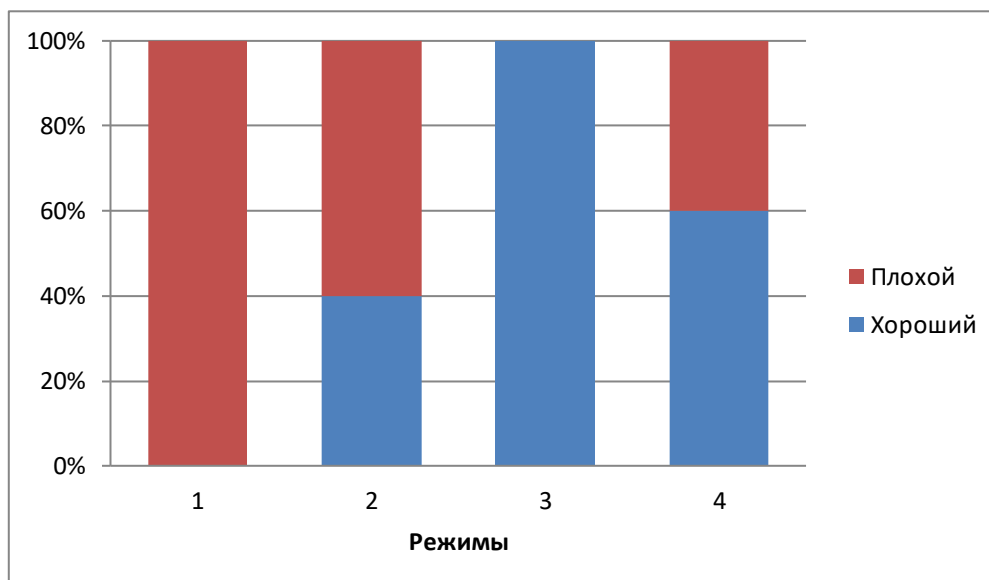


Диаграмма 7. Бинарная оценка, макроскопических изменений, полученных результатов после воздействия «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ на сосудистые структуры гребешка живых белых кур. Оптимальный режим 3.

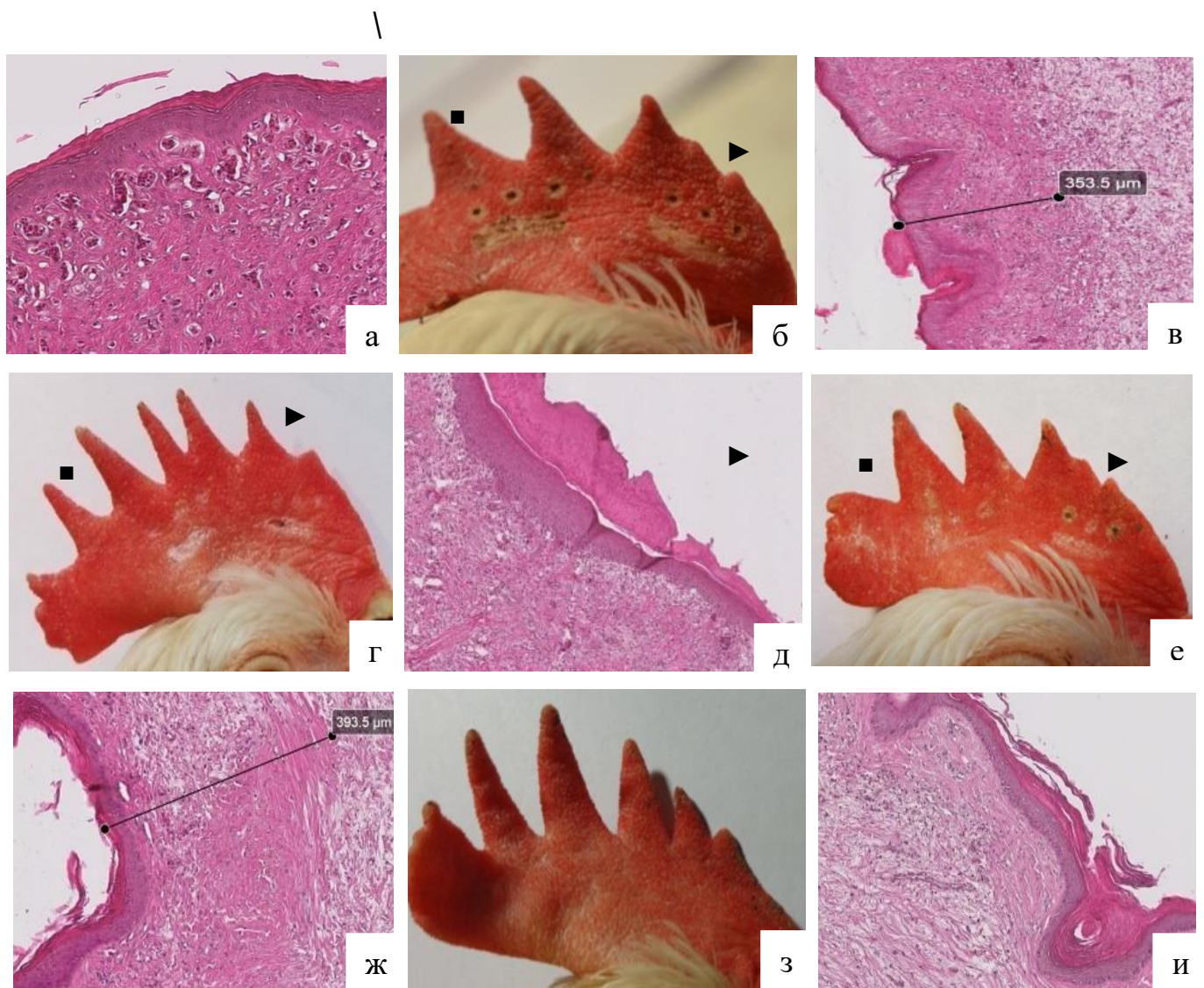


Рисунок 23. Результат воздействия на красные гребешки живых белых кур сразу после манипуляции и на 30 и 90 сутки после воздействия «зеленым» ($\lambda=525$ нм) ЛИ, параметры режима: 3 Вт, 5 мс, экспозиция 5 сек (обозначено значком «▶») и 3 Вт, 10 мс, экспозиция 5 сек (обозначено значком «■»)

а – фрагмент гистопрепарата участка неизменного гребешка для сравнения. Участок неизменной ткани гребешка представлен сохранением клеток многослойного плоского эпителия и в подлежащей строме большим количеством полнокровных капилляров с расширенным просветом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 200

б – макропрепарат гребешка сразу после лазерного воздействия. Сразу после лазерного воздействия определяются светлые зоны, минусовой деструкции на поверхности нет;

в – фрагмент гистопрепарата гребешка, сразу после воздействия, параметры режима: 3 Вт, 10 мс, экспозиция 5 сек. Сразу в зоне воздействия отмечается мягкая коагуляция многослойного плоского эпителия и подлежащей стромы, в которой отмечается закрытие просветов капилляров и гомогенизация коллагеновых волокон. Со стороны эпителия сохранение базальной мембраны и зоны роста. Глубина обнаруживаемых изменений составляет около 350 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100;

г – макропрепарат гребешка через 12 дней после лазерного воздействия. На 12 сутки после воздействия лазерного излучения зоны воздействия представляют беловатую гладкую поверхность, минусовой деструкции поверхности и деформирующих изменений нет, воспалительные проявления в окружающих тканях не определяются.

д – фрагмент гистопрепарата гребешка, на 12 день после лазерного воздействия, параметры режима: 3 Вт, 10 мс, экспозиция 5 сек. Небольшое углубление на поверхности выполнено некротическими массами из рогового слоя. Базальные клеточные структуры эпителия сохранены, над ними определяются дифференцированные клеточные структуры эпителия. В субэпителиальных отделах сохраняются спавшиеся просветы капилляров, отмечается незначительный отек стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100

е – макропрепарат гребешка через 30 дней после лазерного воздействия. Все зоны воздействия беловатого цвета, с ровной поверхностью, деформирующие гребешок изменения и воспалительные проявления не определяются;

ж – фрагмент гистопрепарата гребешка на 30 день после лазерного воздействия, параметры режима: 3 Вт, 10 мс, экспозиция 5 сек. Небольшой гиперкератоз эпителия, клеточная дифференциация эпителия отчетливо определяется. В субэпителиальных отделах просветы капилляров спавшиеся, под

эпителием зона с компактным расположением крупных коллагеновых волокон, за ней зона более рыхлой соединительной ткани, далее слой более тонких коллагеновых волокон. Обнаруживаемые изменения до глубины около 390 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100;

з – макропрепарат гребешка через 90 дней после лазерного воздействия. Сохраняются зоны беловатого цвета в области воздействия ЛИ, без признаков воспаления и деформации гребешка;

и – фрагмент гистопрепарата гребешка на 90 день после лазерного воздействия, параметры режима: 3 Вт, 10 мс, экспозиция 5 сек. Эпителий с типичным гиперкератозом, клеточные структуры, включая базальные, определяются отчетливо. В субэпителиальных отделах просветы капилляров спавшиеся, почти не определяются. В субэпителиальной зоне хорошо видна относительно широкая и выраженная структурно зона коллагенизации с компактным расположением, параллельных эпителию, крупных коллагеновых волокон. За этой зоной следует зона рыхлой соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

В пятой серии экспериментального исследования in vivo проводили воздействие на красные гребешки белых кур «желтым» ($\lambda=590$ нм) ЛИ постоянной мощностью 6 Дж/см² и диаметром пятна 12 мм, различной длительность импульса 0,45 мс, 10 мс и 40 мс (всего использовано 3 различных режима – таблица 9). Результат воздействия на красные гребешки живых белых кур «желтым» ($\lambda=590$ нм) ЛИ представлен на рис. 24 а, б, в, г.

Таблица 9. Параметры режимов «желтого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ, используемые для воздействия на сосудистые структуры гребешков живых белых кур.

Реж №	Длительность импульса, мс	Мощность лазерного излучения, Дж/см ²	Диаметр лазерного пятна, мм
1	0,45	6,0	12
2	10,0	6,0	12
3	40,0	6,0	12

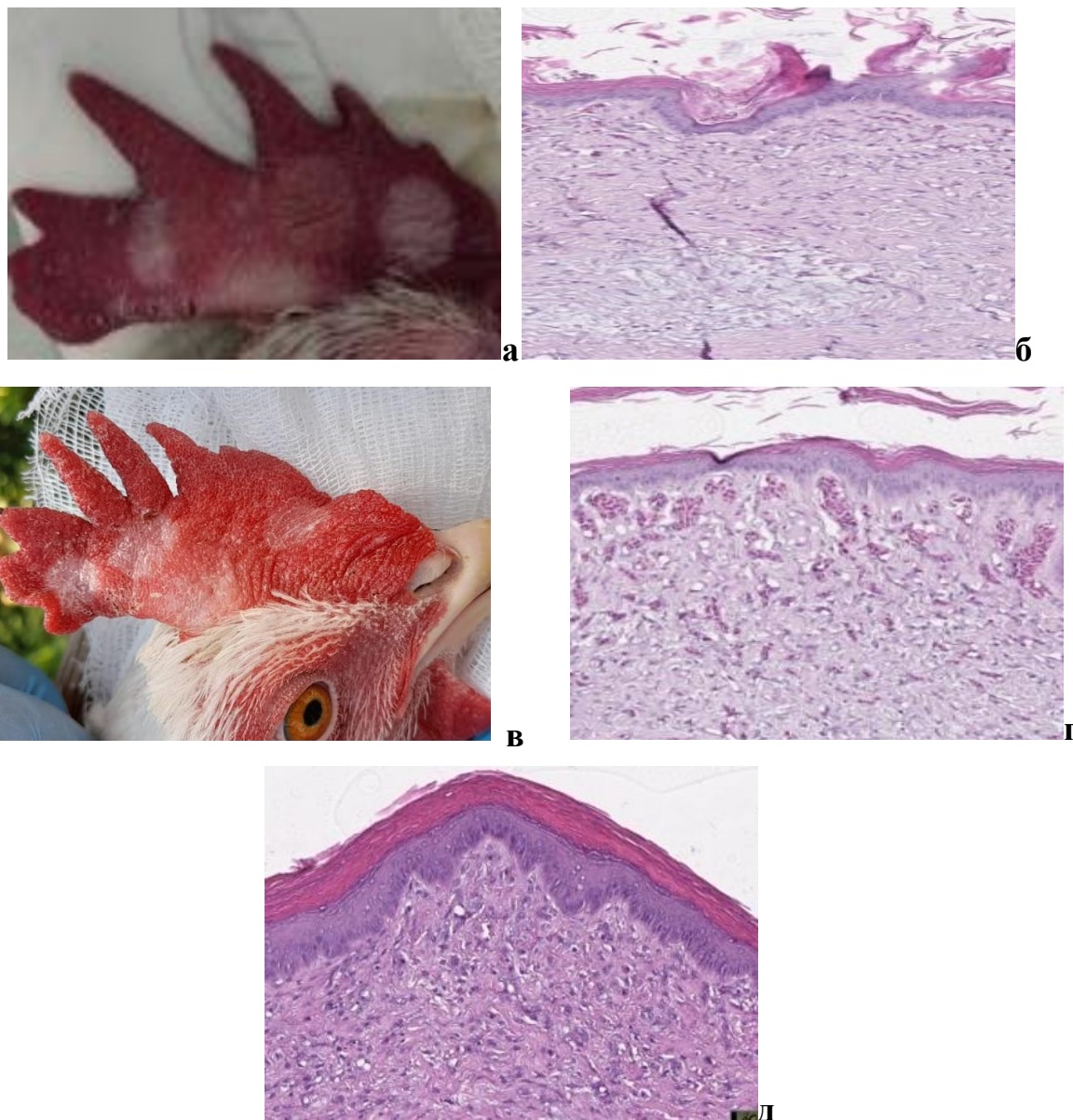


Рисунок 24. Результат воздействия на красные гребешки живых белых кур «желтым» ($\lambda=590$ нм) ЛИ, параметры режима 6 Дж/см², 0,45 мс.

а - макропрепарат гребешка сразу после лазерного воздействия. Сразу после лазерного воздействия определяются округлые светлые зоны, кожный покров сохранен, деформирующих изменений нет;

б – фрагмент гистопрепарата гребешка, сразу после воздействия. Определяется на поверхности зона коагуляции гиперкератоза, под ней сохранение базальных клеточных структур эпителия, включая зону роста, далее отчетливо определяются спавшиеся, с закрытыми просветами субэпителиальные сосудистые структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 200;

в – фрагмент гистопрепарата участка неизменного гребешка без воздействия, для сравнения. Участок неизменной ткани гребешка с наличием в подлежащей субэпителиальной строме большого количества полнокровных капилляров с расширенным просветом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 200;

г – макропрепарат гребешка через 30 дней после лазерного воздействия. Все зоны воздействия беловатого цвета, с ровной поверхностью, деформирующие гребешок изменения и воспалительные проявления не определяются;

д – фрагмент гистопрепарата гребешка на 30 день после лазерного воздействия. Эпителий с типичным гиперкератозом, клеточные структуры эпителия, включая базальные, определяются отчетливо. В субэпителиальных отделах просветы капилляров спавшиеся, почти не определяются. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 200.

При бинарном анализе при постоянной мощности и диаметре лазерного пятна, определена оптимальная длительность импульса – 0,45 мс для «желтого» ЛИ ($\lambda=590$ нм) при воздействии на сосудистые структуры гребешка живых белых кур) (диаграмма 8).

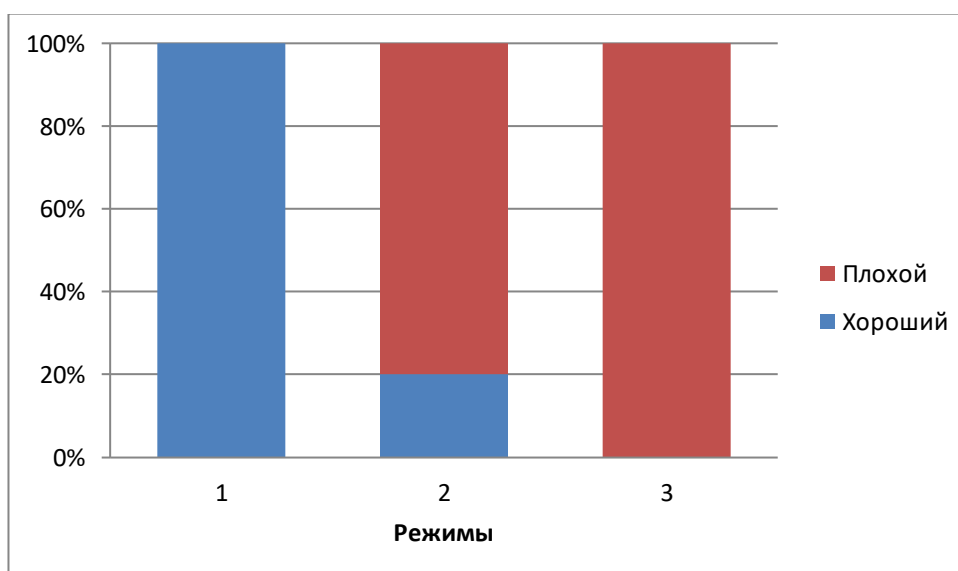


Диаграмма 8. Бинарная оценка, макроскопических изменений, полученных результатов после воздействия «желтого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ на

сосудистые структуры гребешков живых белых кур при постоянной мощности и диаметре лазерного пятна. Оптимальный режим 1.

В результате анализа воздействия «зеленого» ($\lambda=525$ нм) и «желтого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ на красные гребешки живых белых кур было установлено, что во всех случаях отсутствует повреждение базальных клеточных структур эпителия, зоны его роста. К 30 суткам отмечено полное восстановление всех слоев эпителия, при сохранении закрытых просветов капилляров в субэпителиальной зоне.

Экспериментально разработана экспериментальная модель ТСЛФ и определены оптимальные параметры ЛИ для дальнейшего клинического использования в настоящей работе:

- «зеленое» ($\lambda=525$ нм) ЛИ: мощность 3 Вт; диапазон длительности импульса от 2 мс до 10 мс; экспозиция от 5 до 10 секунд;
- «желтое» ($\lambda=590$ нм) ЛИ: мощность 5-7 Дж/см²; диапазон длительности единичных импульсов от 0,45 мс до 1,5 мс.

Заключение по результатам экспериментального исследования *in vitro* и *in vivo*:

- «зеленое» ($\lambda=525$ нм) ЛИ эффективнее воздействует на содержащую гемоглобин ткань печени по сравнению с кожей;
- воздействие на печень «зеленого» ЛИ по сравнению с «желтым» ЛИ вызывает более глубокие выраженные повреждения по сравнению с «желтым» ЛИ, при котором присутствует активное, но более поверхностное воздействие на ткани печени;
- в случае комбинированного образца, кожа и печень, кожа пропускает большую часть ЛИ, которое оказывает значительное повреждающее действие на подлежащие ткани печени;

- ЛИ «зеленое» и «желтое» избирательно действует на содержимое (эритроциты) в сосудах, вызывая утолщение их стенок и сужение просвета, без видимого повреждения окружающих их тканей;

- в случае воздействия на сосудистые структуры «желтого» ЛИ с коротким и энергетически емким импульсом отмечен разрыв сосудистой стенки;

- на основании анализа процесса раневой регенерации определено, что во всех случаях отсутствует повреждение базальных клеточных структур эпителия, с восстановлением всех его слоев, при сохранении «закрытыми» просвета капилляров в субэпителиальной зоне в отдаленные сроки;

- оптимальные параметры ЛИ для дальнейшего клинического использования в настоящей работе: «зеленое» ($\lambda=525$ нм) ЛИ: мощность 3 Вт; диапазон длительности импульса от 2 мс до 10 мс; экспозиция от 5 до 10 секунд, «желтое» ($\lambda=590$ нм) ЛИ: мощность 5-7 Дж/см²; диапазон длительности единичных импульсов от 0,45 мс до 1,5 мс.

Таким образом, при всех использованных параметрах режимов «зеленого» ($\lambda=525$ нм) и «желтого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ отмечена активная коагуляция содержимого сосудов и закрытие их просвета, во всех случаях отсутствует повреждение базальных клеточных структур эпителия, со стойким закрытием просвета капилляров в субэпителиальной зоне.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Характеристика собственного клинического материала

Клиническая часть исследования была посвящена изучению эффективности разработанной методики ТСЛФ ЛИ «желто-зеленого» спектрального диапазона при лечении простых форм КАД кожи у пациентов детского возраста.

За период с 2019 по 2023 г. в ГБУЗ НИИ «НДХиТ» получил лечение методом ТСФЛ 121 ребенок, из них с ПАКА 50 детей, ЛКА 25 детей, ДФ КАД 46 детей, все они вошли в основную группу.

Критерии включения в основную группу: пациенты в возрасте от 0 до 18 лет с типами простой формы КАД:

- петехиально-арахноидальная капиллярная ангиодисплазия,
- линейная капиллярная ангиодисплазия,
- диффузная форма капиллярной ангиодисплазии

Критерии не включения в основную группу: общее тяжелое состояние больного, онкологический процесс, активные формы инфекционных заболеваний, наличие артериовенозных шунтов, региональных артериальных, венозных и синдромальных мальформаций.

Характеристика пациентов основной группы из 121 пациента по возрасту и типу простой формы КАД кожи представлена в таблице 10.

В группе пациентов с ПАКА преобладали дети дошкольного, младшего школьного и школьного возраста (5-11 лет). Количество пациентов женского пола составило 37 (74%), мужского – 13 (26%). Преимущественная локализация единичных элементов была в области лица (39 пациентов): правая щека – 21, нос – 9, левая щека – 8, правая околоушная область - 1; у 2 пациентов ПАКА располагались в области кистей. Множественные формы (2-3 элемента) также чаще располагались в области лица (8 пациентов), в 1 наблюдении отмечалось сочетание расположения патологических элементов в области верхней губы и правой кисти. В большинстве случаев пациенты связывали появление ПАКА на коже с расчесом кожи после укуса насекомого.

Таблица 10. Распределение пациентов по возрасту и типу простой формы капиллярной ангиодисплазии кожи.

Вид капиллярной ангиодисплазии кожи	Количество больных по возрасту					
	0-12 мес.	1-3 г.	4-6 л.	7-10 л.	11-18л	Всего
Петехиально-арахноидальная	-	4 (8%)	14 (28%)	24 (48%)	8 (16%)	50
Линейная капиллярная	5 (20%)	4 (16%)	9 (36%)	4 (16%)	3 (12%)	25
Диффузная	15 (32,6%)	5 (10,8%)	10 (21,7%)	8 (17,3%)	8 (17,3%)	46
Итого	20 (16,6%)	13 (10,7%)	33 (27,3%)	36 (29,7%)	19 (15,7%)	121

В большинстве случаев пациенты обратились в клинику по поводу ПАКА после ее появления через 1-2 года (34 пациента), в 11 случаях – менее чем через 1 год, в 4 случаях более чем через два года. При этом минимальный срок был 1 месяц, а самый длительный 11 лет. До обращения в ГБУЗ НИИ «НДХиТ» пациенты не получали лечения по поводу ПАКА. Основная жалоба при обращении была на наличие красно-розового цвета сосудистого образования в виду «паучка» на коже, которое увеличивалось в размерах.

В группе пациентов с ЛКА преобладали дети дошкольного возраста (4-6 лет). В этой группе также преобладали пациенты женского пола - 22 (88%), мальчиков было 3 (12%). Основной причиной возникновения линейной формы были остаточные проявления младенческой гемангиомы (23 пациента), реже последствия оперативного вмешательства или травмы (2 пациента). Преимущественной локализацией была область лица - 16 пациентов, из них в области щеки - 9, носа - 3, ушной раковины - 2, параорбитальной области - 1, лба - 1. У одного пациента ЛКА располагалась в области шеи, у двух детей в области

грудной клетки, у одного в области живота, в области плеча у двух и у двух в области предплечья, а также на бедре у одного ребенка.

На основании анамнеза установлено, что пациенты с ЛКА, ранее получали местную или системную терапию бета-адреноблокатором (тимолол, пропранолол, атенолол) по поводу младенческой гемангиомы или у них была отмечена естественная ее инволюция. Единичные случаи появления ЛКА отмечены после травматических повреждений кожного покрова. Пациенты или их родителей при обращении чаще жаловались на наличие сине-красного цвета, извитые тонкие сосудистые структуры на коже.

В группе пациентов с ДФКАД наличие сосудистого образования, в виде пятна, обнаруживали при рождении. По этому поводу за медицинской помощью обратились родители 15 детей возраста до 1 года, 5 детей в возрасте 1-3 лет, 10 пациентов 4-6 лет, 8 детей 7-10 лет и 11-18 лет - 8 пациентов.

В этой группе также как и в других группах, отмечается преобладание девочек - 30 (65,2%), мальчиков - 16 (34,8%). При обращении основной жалобой было наличие розового, красного или фиолетового цвета обширного пятна на коже ребенка. В большинстве случаев дети по поводу ДФ КАД не получали лечения, в 2 случаях были попытки удаления углекислотным лазером и в одном криодеструкция.

Локализация ДФКАД чаще отмечена в области лица, в 39 случаях, из них правая половина лица - 11, левая половина лица - 6, правая щека - 7, левая щека - 5, лоб - 3, область носа - 2, тотальное поражение лица в 4 случаях. На конечностях ДФКАД наблюдали у 5 пациентов, на туловище у 2 детей, в одном случае было отмечено тотальное поражение кожного покрова всего тела.

Для сравнения полученных клинических результатов на основе данных литературы за последние 20 лет были сформированы три группы сравнения, в которых приводится описание лазерного лечения ЛКА, ПАКА и ДФКАД кожи.

Критерии включения в группы пациентов с ПАКА и ДФКАД, сформированные по данным литературы: пациенты в возрасте от 0 до 18 лет с ПАКА и ДФКАД, которым проводилось удаление простых форм КАД с

использованием лазерного излучения, указание в статье результатов лечения и осложнений.

Критерии не включения в группы пациентов с ПАКА и ДФКАД, сформированные по данным литературы: пациенты старше 18 лет, отсутствие разделения пациентов по возрасту, отсутствие указаний результатов лечения.

В связи с отсутствием публикаций использования лазерного излучения для лечения ЛКА у детей, по данным литературы была сформирована группа из пациентов старше 18 лет с множественными телеангиоэктазиями лица, как наиболее близкая патология, схожая с остаточными проявлениями младенческой гемангиомы у детей.

Критерии включения в группу пациентов с ЛКА, сформированной по данным литературы: пациенты с ЛКА, которым проводилось удаление с использованием лазерного излучения, указание в статье результатов лечения и осложнений.

Критерии не включения в группы пациентов с ЛКА, сформированной по данным литературы: отсутствие указаний результатов лечения.

Согласно целям исследования в базах данных (PubMed, Web Of Science, Google Scholar, Scopus, eLibrary) и медицинских журналах «Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии», «Детская хирургия», Pediatric Surgery обнаружены 1545 публикации. Повторяющиеся статьи были удалены. После первого скрининга количество публикаций составило 590, из исследования были исключены абстракты и не полнотекстовые статьи. В результате отбора осталось 60 полнотекстовых статей, подходящих для их включения в анализ. Из оставшихся статей были исключены 56 статей в связи с несоответствием критериев проводимого исследования. Таким образом, группу, сформированную по данным литературы, включены 4 полнотекстовые статьи, которые соответствуют обозначенным критериям и которые подверглись дальнейшему анализу: в группе ПАКА - статья Zhang C. (2019) [146], в группе ЛКА – статья Lin Gao (2019) [51], в группе ДФКАД – 2 статьи Kelly К.М. (2002) и Zhang В. (2014) [75, 145].

В группе сравнения пациентов с ПАКА, сформированной по данным статьи Zhang C. приняло участие 110 пациентов в возрасте до 12 лет (средний возраст $6,6 \pm 2,6$ лет). Средний временной интервал от момента появления ПАКА до проведения манипуляции составил 12 мес. (диапазон от 6 до 24 мес.). Расположение сосудистого образования в орбитальной области отмечено у 41 пациента (37,3%), неорбитальная локализация была у 69 пациентов (62,7%). Всем пациентам провели лечение с использованием лазера “Vbeam” (595 нм, ЛИ желтого спектрального диапазона), параметрами режимов: мощность 8-12 Дж/см², длительность импульса 1,5 мс, использовались рабочие диаметры пятна 3 и 7 мм. В зависимости от диаметра центрального элемента все пациенты были разделены на 2 группы: первая группа – размер до 1 мм, вторая группа – больший или равный 1 мм.

В группу сравнения, сформированной по данным статьи Gao L. из 41 пациентов, принявших участие в исследовании, были включены 37 со множественными телеангиоэктазиями лица, 4 пациентов с паутинчатыми ангиомами исключены из группы. Средний возраст составил $40,1 \text{ год} \pm 13,4 \text{ лет}$. Продолжительность существования болезни до момента лечения более 5 лет отмечен у 57,5% пациентов. Частая локализация расположения патологических сосудистых элементов - крылья носа. Для удаления использовался ЛМА QuadroStar PRO YELLOW (Германия), генерирующий ЛИ с длиной волны 577 нм желтого спектрального диапазона. Использовалась мощность 18-22 Дж/см², диаметр пятна 1 мм.

В группе сравнения пациентов с ДФКАД, сформированной по данным двух статей Kelly К.М. (2002) и Zhang В. (2014) приняло участие 138 пациентов с ДФКАД различной локализации, 10 и 128 детей соответственно. В обоих случаях использовался ЛМА “Vbeam” (595 нм, ЛИ желтого спектрального диапазона).

4.2 Диагностические мероприятия и подготовка перед манипуляцией

Всем пациентам проводили общие клинические методы исследования и обследования субъективного и объективного характера.

Субъективные методы

Сбор анамнеза, визуальный осмотр для оценки внешнего вида, размера, локализации и цветовой палитры капиллярной ангиодисплазии.

ментирование для оценки состояния КАД до и после манипуляции ТСЛФ.

Дерматоскопию, в случае ЛКА и ДФКАД, выполняли для оценки пространственной локализации и плотности расположения сосудов в коже, формы, диаметра и характера кровенаполнения сосудистых структур КАД, а также, в случае ПАКА для уточнения особенностей центрального ее сосуда и периферических сосудистых элементов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) выполняли всем пациентам для определения структурной ангиоархитектоники простой формы КАД, визуализации питающего сосуда и определения характера и скорости кровотока.

Анализ микроциркуляции крови в области КАД осуществляли с помощью аппарата «ЛАКК-ОП» для определения характеристики кровотока (венозный, смешанный или артериальный компонент) и оценки динамики процесса после манипуляции ТСЛФ.

Подготовку проводили в установленном порядке для амбулаторного лечения под местным аппликационным обезболиванием. Местное обезбоживание проводили с применением обезболивающих кремов «Эмла», «Акриол-Про». Крем равномерно распределялся над образованием (не более 1,5-2 г на 10см²), накладывали окклюзионную повязку со временем экспозиции 40-60 минут.

4.3 Показания и противопоказания к использованию методики «транскутанной селективной лазерной фотодеструкции» для лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей

Показания для использования методики ТСЛФ: наличие одной из простых форм КАД кожи:

- петехиально-арахноидальная капиллярная ангиодисплазия;
- линейная капиллярная ангиодисплазия;

- диффузная форма капиллярной ангиодисплазии.

Противопоказания для использования методики ТСЛФ:

- общее соматическое заболевание, противопоказанное для проведения манипуляции;

- активные формы инфекционных заболеваний;

- онкологический процесс;

- наличие региональных артериальных, венозных и синдромальных мальформаций артериовенозных шунтов.

4.4 Алгоритм методики «транскутанной селективной лазерной фотодеструкции»

Клиническое исследование было выполнено с применением нового способа «Транскутанной селективной лазерной фотодеструкции» при различных видах КАД у детей, разработанного на основании результатов экспериментального исследования настоящей работы, получен патент РФ на изобретение №2792539 от 22.03.2023.

Выбор ЛИ для ТСЛФ осуществляли в зависимости от ангиоархитектоники и типа кровотока (артериальный, венозный и смешанный с преобладанием артериального или венозного компонента) сосудистых образований (таблица 11), которые определяли по данным УЗИ и анализу микроциркуляции в области образования.

4.5 Технические аспекты манипуляции «транскутанной селективной лазерной фотодеструкции»

Транскутанную селективную фотодеструкцию для лечения ПАКА выполняли лазерным излучением с длиной волны $\lambda=525$ нм, генерируемым аппаратом "Малахит". Техника выполнения: концевой торец манипулятора располагают перпендикулярно и контактно к поверхности кожи над центральным петехиальным сосудистым элементом. Используют следующие режимы точечного лазерного воздействия: ЛИ с длиной волны $\lambda=525$ нм, мощность ЛИ 2,0

и 3,0 Вт, длительность импульса 1,6 и 30 мс, частота следования импульсов 50 Гц, экспозиция лазерного излучения 2,0 и 2,5 сек, диаметр лазерного пятна 1 мм (таблица 12). По разработанному способу лечения ПАКА получен патент РФ №279539 [7].

Таблица 11. Зависимость выбора лазерного излучения от характера кровотока.

Тип кровотока в сосудистом элементе	Спектральный диапазон ЛИ	
	«Зеленое» ЛИ	«Желтое» ЛИ
Артериальный	-	ДФКАД
Смешанный	ПАКА, ЛКА, ДФКАД	ДФКАД (с преобладанием артериального компонента)
Венозный	ЛКА, ДФКАД	-

Таблица 12. Режимы лазерного излучения, рекомендуемые для транскутанной селективной фотодеструкции петехиально-арахноидальной капиллярной ангиодисплазии кожи у детей.

Глубина залегания центрального сосудистого элемента от поверхности кожи (мм)	Длина волны лазерного излучения (нм)	Мощность лазерного излучения (Вт)	Длительность импульса (мс)	Экспозиции лазерного излучения (сек)
Менее 0,5	520	2	1,6	2,0
До 1,0	520	3	30	2,5

В случае залегания центрального, сосудистого элемента менее 0,5 мм от поверхности кожи, осуществляют его транскутанную селективную фотодеструкцию, используя ЛИ с энергией 2,0 Вт, с длительностью импульса

1,6 мс, частота следования импульсов 50 Гц, диаметр лазерного пятна 1 мм и временем экспозиции 2,0 сек. В случае залегания центрального, сосудистого элемента от 0,5 до 1,0 мм от поверхности кожи, осуществляют его транскутанную селективную фотодеструкцию, используя ЛИ с энергией 3,0 Вт, с длительностью импульса 30 мс, частота следования импульсов 50 Гц, диаметр лазерного пятна 1 мм и временем экспозиции 2,5 сек. После транскутанной селективной лазерной фотодеструкции центрального сосудистого элемента ПАКА отмечают самостоятельное закрытие просвета отходящих от него сосудов. Предлагаемые режимы лазерного воздействия обеспечивают прецизионную дозированную термическую фотодеструкцию центрального петехиального сосудистого элемента и периферических поверхностных сосудистых элементов ПАКА, без повреждения окружающих тканей.

Данный способ позволяет удалить элемент ПАКА после однократной манипуляции лазерной фотодеструкции.

Транскутанную селективную фотодеструкцию для лечения ЛКА также выполняли ЛИ с длиной волны $\lambda=525$ нм, генерируемым аппаратом "Малахит". Техника выполнения: воздействие осуществляют сканированием лазерного излучения, перемещая перпендикулярно и контактно расположенный к поверхности кожи концевой торец манипулятора по всей длине расширенного сосудистого элемента. Используют следующие режимы сканирования лазерного воздействия: длина волны ЛИ $\lambda=525$ нм, энергия ЛИ 2,0 и 3,0 Вт, длительность импульса 1,6 и 30 мс, частота следования импульсов 50 Гц, диаметр лазерного пятна 1 мм, скорость сканирования 0,5 и 1,0 см/сек (таблица 13). По разработанному способу лечения ЛКА получен патент РФ №279539 [7].

В случае диаметра расширенного капиллярного сосудистого элемента менее 0,5 мм транскутанную селективную фотодеструкцию осуществляют ЛИ с энергией 2,0 Вт, с длительностью импульса 1,6 мс, частота следования импульсов 50 Гц, диаметр лазерного пятна 1 мм, со скоростью сканирования 1,0 см в секунду. В случае диаметра расширенного капиллярного сосудистого

элемента до 1,0 мм транскутанную селективную фотодеструкцию осуществляют ЛИ с энергией 3,0 Вт, с длительностью импульса 30 мс, частота следования импульсов 50 Гц, диаметр лазерного пятна 1 мм, со скоростью сканирования 0,5 см в секунду. После транскутанной селективной лазерной фотодеструкции расширенных капиллярных сосудистых элементов ЛКА сразу отмечают их побеление и, в дальнейшем закрытие просвета.

Таблица 13. Режимы лазерного излучения, рекомендуемые для транскутанной селективной фотодеструкции линейной капиллярной ангиодисплазии у детей.

Диаметр капиллярного элемента (мм)	Длина волны лазерного излучения (нм)	Мощность лазерного излучения (Вт)	Длительность импульса (мс)
Менее 0,5	525	2	1,6
До 1,0	525	3	30

В зависимости от плотности залегания сосудов в коже количество манипуляций может быть различным. Это связано с нагревом хромофора в коже, что при избыточном воздействии может привести к ожогу кожи и в последующем к появлению рубца. Минимальный интервал между манипуляциями составляет 30 дней.

Транскутанную селективную фотодеструкцию для леченияДФКАД в зависимости от характера кровенаполнения. При артериальном и смешанном типе, с преобладанием артериального компонента, ТСЛФ выполняли ЛИ с длиной волны $\lambda=590$ нм, генерируемым аппаратом "VBeam". При венозном и смешанном типе, с преобладанием венозного компонента, ТСЛФ выполняли ЛИ с длиной волны $\lambda=525$ нм, генерируемым аппаратом "Малахит".

Основываясь на учете характера кровенаполнения, плотности расположения и толщины слоя патологических сосудистых структур, выполняли лазерные пробы.

Параметры режимов «желтого» и «зеленого» ЛИ с длиной волны $\lambda=590$ нм для ТЛСФ ДФКА представлены в таблице 14 и 15.

Таблица 14. Режимы «зеленого» ($\lambda=525$ нм) лазерного излучения транскутанной селективной лазерной фотодеструкции для диффузных форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей.

Тип ДФКАД, в зависимости от характера кровенаполнения	Возраст ребенка	Мощность лазерного излучения (Вт)	Длительность импульса (мс)
Смешанный тип, с преобладанием венозного компонента	0-3 года	2	30
	3 - 8 лет	2	30
	Старше 8 лет	3	1,6
Венозный тип	0-3 года	2	30
	3 - 8 лет	3	30
	Старше 8 лет	3	1,6

Предварительно для выбора оптимальных параметров мощности режимов ТЛСФ выполняют лазерные пробы, с учетом типа ДФКАД и в соответствии с особенностями кожи детей разных возрастных групп. Приведенные выше параметры режимов являются основными для проведения лазерных проб.

На основании результатов проведенных проб оценивают изменение цвета кожи в области КАД и нарушение ее поверхности на участке воздействия. В случае отсутствия указанных изменений необходимо

выполнить корректировку выбора параметров режимов для достижения необходимого эффекта воздействия на коже.

Таблица 15. Режимы «желтого» ($\lambda=590$ нм) лазерного излучения транскутанной селективной лазерной фотодеструкции для диффузных форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей.

Тип простой формы КАД, в зависимости от характера кровенаполнения	Возраст ребенка	Мощность лазерного излучения (Дж/см ²)
Артериальный тип	0-3 года	7,0
	3 – 8 лет	7,25
	Старше 8 лет	7,5
Смешанный тип, с преобладанием артериального компонента	0-3 года	6,75
	3 - 8 лет	7,0
	Старше 8 лет	7,25

При использовании «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ отмечают повеление в зонах лазерного воздействия, отсутствие такового свидетельствует о недостаточной энергии ЛИ, что требует соответствующей корректировки с увеличением энергетической активности параметров ЛИ. Рекомендуемый порядок оптимальных режимов использования «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ для реализации ТСЛФ ПАКА и ЛКА: энергия от 2,0 до 3,0 Вт, длительность импульса от 1,6 до 30,0 мс, время экспозиции 2,0 – 2,5 сек. При избыточном воздействии на ткани необходимо снижать мощность излучения с шагом 0,5 Вт и время экспозиции на 0,5 - 1,0 сек, при неизменной длительности импульса до получения оптимального результата. При недостаточном воздействии – рекомендовано вначале увеличить длительность импульса с шагом 5,0 мс, в случае неэффективности, увеличивать мощность с шагом на 0,5 Вт и лишь потом

увеличивать время экспозиции на 0,5-1,0 сек. Режимы, рекомендуемые для реализации ТСЛФДФКАД «зеленым» ($\lambda=525$ нм) ЛИ: энергия от 2,0 до 3,0 Вт, длительность импульса от 1,6 до 30,0 мс. При избыточном воздействии на ткани необходимо снижать мощность излучения с шагом 0,5 Вт, без изменения времени экспозиции и длительности импульса до получения оптимального результата. При недостаточном воздействии – рекомендовано вначале мощность ЛИ с шагом на 0,5 Вт и лишь потом, при неэффективности, увеличить длительность импульса с шагом 5,0 мс, без изменения времени экспозиции. Представленный порядок использования «зеленого» ($\lambda=525$ нм) ЛИ для реализации ТСЛФ простых форм КАД позволит обеспечить прецизионное контролируемое деструктивное воздействие на патологические субэпителиальные сосудистые структуры и минимальное повреждение окружающих тканей.

При использовании «желтого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ для фотодеструкцииДФКАД лазерные пробы осуществляют с мощностью 7,0 - 8,0 Дж/см² и 5,0 - 6,0 Дж/см², с диаметром пятна 7 или 10 мм, соответственно. После выполнения лазерных проб оценивают изменения цвета, в виде появления синюшного оттенка, и наличие нарушения целостности поверхности кожи на участке воздействия. В случае отсутствия появления синюшного оттенка необходимо увеличить мощность с шагом в 1,0 Дж/см² до появления указанной цветовой реакции, при нарушении поверхности кожи мощность излучения рекомендуется уменьшить с шагом 1,0 Дж/см². Для клинического использования были определены оптимальные режимы параметров «желтого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ: мощность от 7,0 до 8,0 Дж/см², длительностью импульса 0,45 см, диаметр пятна 7 и от 5,0 до 6,0 Дж/см², длительностью импульса 0,45 см, диаметр пятна 10 мм. Максимально допустимая мощность 9,0 – 10,0 Дж/см² и 7,0 – 8,0 Дж/см² при диаметре пятна 7 или 10 мм, соответственно.

4.6 Порядок ведения пациентов после манипуляции

Во время манипуляции после завершения лазерного воздействия кожу обрабатывали 3% концентрированным водным раствором перманганата калия для

профилактики вторичной раневой инфекции и накладывали лейкопластырную асептическую повязку на сутки.

Для профилактики возможных вторичных осложнений, в течение первых суток пациентам было рекомендовано воздерживаться от длительного контакта кожи в области проведения манипуляции с водой (не посещать бассейн, баню, сауну, длительно не находится в ванной) и не загорать.

Для оптимизации процессов регенерации кожи после манипуляции всем пациентам было рекомендовано в течение первых 7 дней использовать антисептические водные растворы хлоргексидина или мирамистина, в сочетании с увлажняющими и стимулирующими регенеративную активность лекарственными средствами (гель или мазь траумель, солкосерил, и другие).

Динамическое наблюдение за пациентами осуществляли в ближайшем и отдаленном периоде – на 7 и 30 сутки, через 3 месяца, а также в катамнезе.

4.7 Результат лечения

Клиническую эффективность манипуляции оценивали с использованием бальной оценки следующих критериев:

- изменение цвета образования: сохранение изначального красного цвета - 1 балл, осветление цвета (розовый) – 2 балла, физиологичный окрас кожи – 3 балла;
- изменение площади образования: уменьшение площади менее, чем на половину от исходного размера – 1 балл, уменьшение площади более, чем на половину от исходного размера – 2 балла, отсутствие образования на коже – 3 балла;
- рубцовые изменения на коже: наличие рубцовых изменений в области воздействия ЛИ – 2 балла, отсутствие рубцовых изменений – 3 балла;
- рецидив образования: наличие рецидива после ТСЛФ – 2 балла, отсутствие – 3 балла.

Минимальное количество баллов (плохой результат) составило 6 баллов, максимальное 12 баллов (очень хороший результат). Пример оценки результатов лечения через 1 мес. после начала терапии, представлен в таблице 1.

В основной группе пациентов, принявших участие в клиническом исследовании, очень хороший окончательный клинический результат, подтвержденный данными УЗИ с ЦДК, с отсутствием рецидива и остаточных сосудистых элементов отмечен у следующих пациентов с простыми формами КАД: с ПАКА у 41 (82%) пациентов, с ЛКА у 10 (40%) и 20 (43%) с ДФКАД. Очень хороший результат на этапе лечения отмечен у 5 (20%) пациентов с ЛКА, 7 (15,2%) с ДФКАД.

Хороший окончательный результат отмечен у 6 (12%) пациентов с ПАКА, 5 (20%) с ЛКА и 7 (15,2%) с ДФКАД, хороший результат на этапе лечения у 2 (8%) у пациентов с ЛКА и 4 (8,7%) с ДФКАД.

Удовлетворительный окончательный результат отмечен у 3 (6%) с ПАКА, 2 (8%) с ЛКА, 6 (13,1%) с ДФКАД, удовлетворительный результат на этапе лечения у 1 (4%) с ЛКА, 2 (4,3%) с ДФКАД. Плохого результата не было отмечено. Результат лечения, полученный в клинической группе после манипуляции ТСЛФ, представлен в таблице 16.

Таблица 16. Клинический результат лечения в основной группе

Вид КАД	Клинический результат лечения						
	Очень хороший окончательный результат	Хороший окончательный результат	Удовлетворительный окончательный результат	Очень хороший результат на этапе лечения	Хороший результат на этапе лечения	Удовлетворительный результат на этапе лечения	Плохой
ПАКА (n=50)	41 (82%)	6 (12%)	3 (6%)	-	-	-	0
ЛКА (n=25)	10 (40%)	5 (20%)	2 (8%)	5 (20%)	2 (8%)	1 (4%)	0
ДФКАД (n=46)	20 (43,5%)	7 (15,2%)	6 (13,1%)	7 (15,2%)	4 (8,7%)	2 (4,3%)	0
Итого (n=121)	71(58,7%)	17 (14%)	12 (9,9%)	12 (9,9%)	6 (5%)	3 (2,5%)	0

В группе ПАКА, сформированной по данным статьи Zhang С., использовали критерии оценки после однократной процедуры – очень хороший (полное исчезновение образования), хороший (уменьшение размеров образования), не удовлетворительный (сохранение начальных размеров). Полное излечение отмечено у 75 пациентов (68,2%), хороший результат у 28 пациентов (25,4%), не эффективный у 7 пациентов (6,4%). Следует отметить, что не эффективный результат преобладал в группе пациентов с диаметром центрального сосудистого элемента менее 1 мм, при воздействии ЛИ с использованием диаметра пятна 7 мм – 5 пациентов (таблица 17).

Таблица 17. Клинический результат, полученный в группе ПАКА, сформированной по данным литературы (Zhang С.).

	Клинический результат лечения		
	Излечение	Хороший	Не удовлетворительный
Размер центрального элемента ≥ 1 мм			
Пятно 7 мм	8 (34,8%)	13 (56,5%)	2 (8,7%)
Пятно 3 мм	21 (100%)	0	0
Размер центрального элемента ≤ 1 мм			
Пятно 7 мм	27 (62,8%)	11 (25,6%)	5 (11,6%)
Пятно 3 мм	19 (82,6%)	4 (17,4%)	0
Всего			
Пятно 7 мм	35 (53,0%)	24 (36,4%)	7 (10,6%)
Пятно 3 мм	40 (90,9%)	4 (9,1%)	0
Всего (n=110)	75 (68,2%)	28 (25,4%)	7 (6,4%)

Осложнения после манипуляции отмечены у 18 пациентов (16,4%). В группе с использованием пятна 7 мм: пурпура у 1 (1,5%), гиперпигментация у 6 (9,1%), атрофический рубец у 1 пациента (1,5%). В группе с использованием пятна 3 мм: пурпура у 3 детей (6,8%), гиперпигментация у 3 (6,8%), шелушение у 4 пациентов (9,1%).

При сравнении полученных клинических результатов у пациентов с ПАКА в основной группе и в группе, сформированной по данным литературы (диаграмма 9). При обработке данных, оказалось, что статистических различий в распределении частот в группах нет. Необходимо отметить, что удовлетворительный результат в основной группе у 3 пациентов (6%) получен в начале разработке методики и был связан с необходимостью повторной манипуляции.

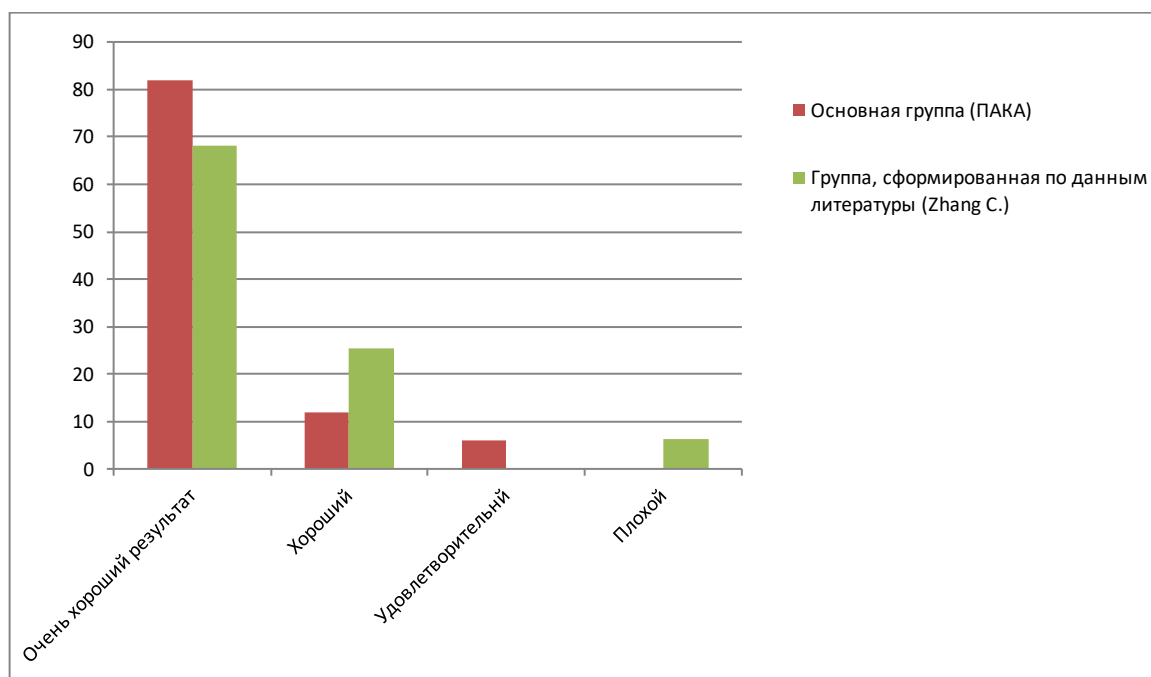


Диаграмма 9. Сравнение клинических результатов, полученных в основной группе пациентов с ПАКА и в группе, сформированной по данным литературы (статья Zhang C.)

В группе ЛКА, сформированной по данным статьи Turkmen D., использовали критерии оценки после однократной процедуры – очень хороший

(полное исчезновение образования или осветление более 75%), хороший (осветление образования на 50-74%), удовлетворительный (осветление образования на 25-49%), плохой (осветление менее 24%). При оценке результатов лазерного воздействия через 1 месяц были получены следующие результаты: очень хороший результат отмечен у 11 пациентов (29,7%), хороший у 8 (21,6%), удовлетворительный у 10 (27%), плохой у 8 (21,7%) (таблица 18). При обработке данных, определено статистически значимое различие частот в группах. Осложнения после манипуляции не отмечены.

Таблица 18. Клинический результат, полученный в группе ЛКА, сформированной по данным литературы (Gao L.).

	Клинический результат лечения (n=37)			
	Очень хороший	Хороший	Удовлетворительный	Плохой
Сразу после воздействия	21 (56,8%)	12 (32,4%)	4 (10,8%)	-
Через 1 месяц	11 (29,7%)	8 (21,6%)	10 (27%)	8 (21,7%)

Сравнение полученных клинических результатов у пациентов с ЛКА в основной группе и в группе, сформированной по данным литературы, представлены в диаграмме 10.

В группе ДФКАД, сформированной по данным литературы, очень хорошим результатом считали осветление образования более 75% от первоначального состояния, без появления стойких осложнений; хорошим - осветление на 50-74%, без появления стойких осложнений; удовлетворительным - 25-49%; плохим - менее 24%, рецидив образования, наличие стойких осложнений (формирование рубца, гипер- или гипопигментации).

В группе, сформированной по данным литературы, в наблюдении Kelly очень хороший результат получен в 1 одном случае (10%), хороший - в 3 случаях

(30%), удовлетворительный - 1 (10%), плохой в 5 (50%), осложнений не было отмечено. В наблюдении Zhang очень хороший результат отмечен у 14 детей (10,9%), хороший - у 58 (45,3%), удовлетворительный у 42 (32,8%), плохой у 11 (8,6%). У 14 (10,9%) детей отмечено появление гиперпигментации кожи, гипопигментация наблюдалась у 7 детей (5,5%), рубцовая деформация у 6 (4,7%). Клинический результат, полученный в группе, сформированной по данным литературы, представлен в таблице 19.

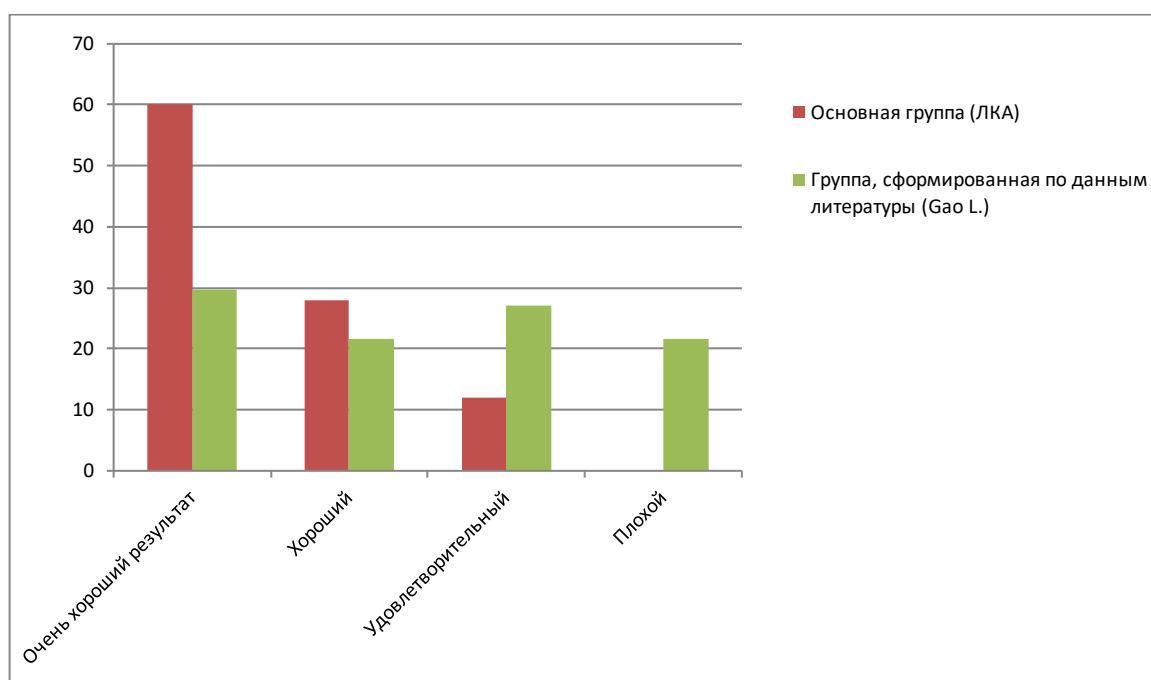


Диаграмма 10. Сравнение клинических результатов, полученных в основной группе пациентов с ЛКА и в группе, сформированной по данным литературы (статья Gao L.)

При сравнении полученных клинических результатов в группе пациентов, принявших участие в клиническом исследовании, очень хороший результат отмечен в 68,6% наблюдений, хороший в 19%, удовлетворительный в 12,4%, плохого результата не было. В группе ДФКАД, сформированной по данным литературы, очень хороший результат в 11% наблюдений, хороший в 45,5%, удовлетворительный в 31,5%, плохой в 12% (диаграмма 11).

Таблица 19. Клинический результат, полученный в группе, сформированной по данным литературы.

Вид КАД	Клинический результат			
	Очень хороший результат	Хороший результат	Удовлетворительный результат	Плохой
Kelly К.М. (2002)(n=10)	1 (10%)	3 (30%)	1 (10%)	5 (50%)
Zhang В. (2014) (n=128)	14 (10,9%)	58 (45,3%)	42 (32,8%)	11 (8,6%)
Итого (n=138)	15 (11%)	61 (45,5%)	43 (31,5%)	16 (12%)

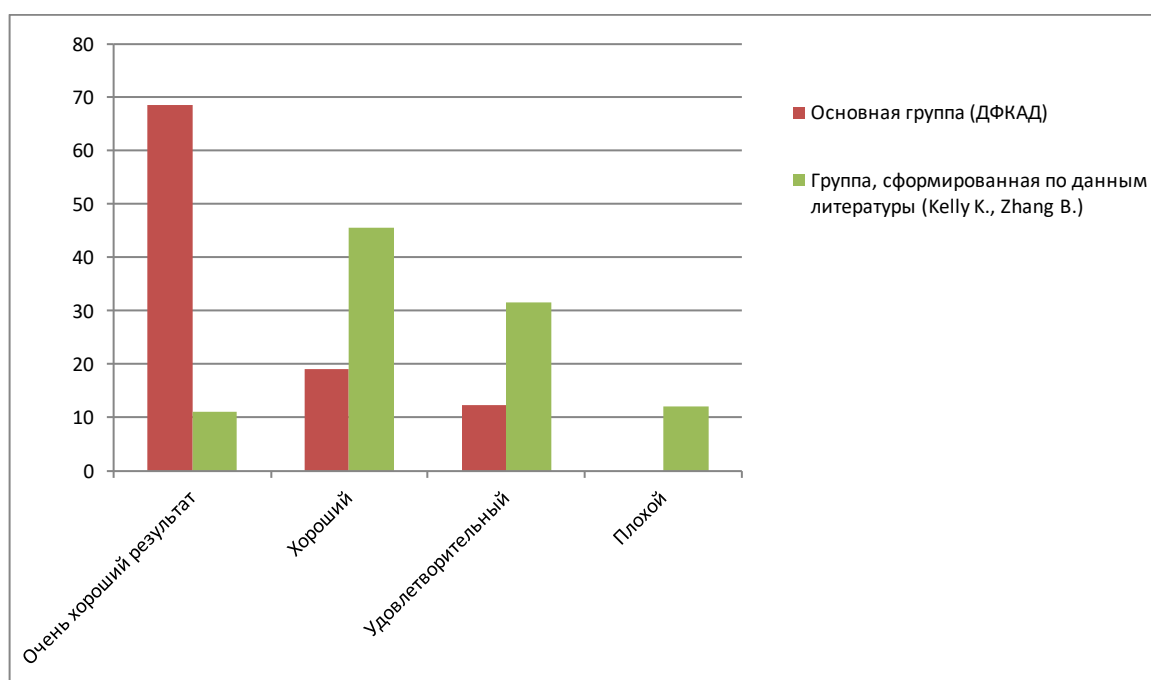


Диаграмма 11. Сравнение клинических результатов, полученных в основной группе пациентов с ДФКАД и в группе, сформированной по данным литературы (статья Kelly К., Zhang В.)

Эстетическую эффективность оценивали по международной шкале GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) - субъективная положительная оценка пациента или его родителей. В случае если пациент или его родители были полностью удовлетворены результатом лечения, присваивали 3 балла (хороший результат); 2 балла (удовлетворительный результат) – если пациент или его родители были удовлетворены результатом лечения, но хотели бы улучшить его и 1 балл (плохой результат) – если пациент или его родители были не удовлетворены результатом лечения.

Хороший эстетический компонент лечения определен у 46 (92%) пациентов с ПАКА, 22 (82%) с ЛКА и 104 (86%) с ДФКАД; удовлетворительный у 4 (8%) пациентов с ПАКА, 3 (12%) с ЛКА и 17 (14%) с ДФКАД. Плохих результатов не отмечено.

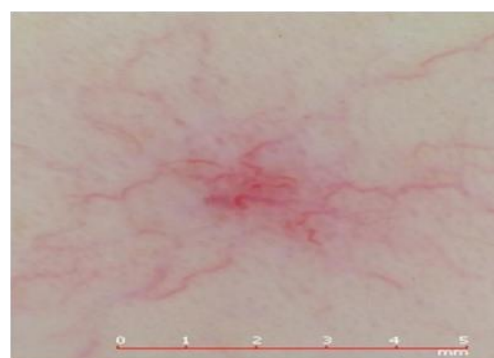
Таким образом, методика ТСЛФ с использованием «зеленого» и «желтого» ЛИ, обеспечивает прецизионность и радикальность удаления патологических сосудистых структур простых форм КАД, при отсутствии повреждения базального слоя кожи.

4.8 Клинические примеры результатов лечения.



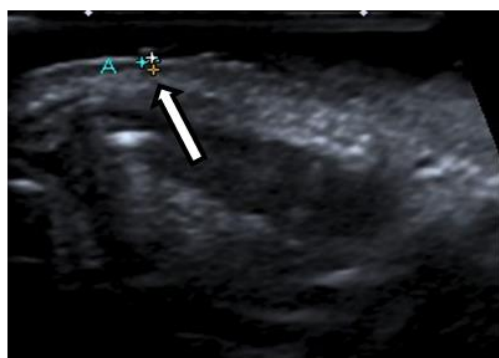
А

Вид петехиально-арахноидальной ангиодисплазии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



Б

Вид петехиально-арахноидальной ангиодисплазии на дерматоскопии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



В

УЗИ до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции (глубина залегания центрального сосудистого элемента составила менее 0,5 мм)



Г

Результат через 30 дней после манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции

Рисунок 25 (А, Б, В, Г). Ребенок Л., 11 лет. Диагноз: Петехиально-арахноидальная капиллярная ангиодисплазия в области правой половины спинки носа.

Используемые параметры: $\lambda=525$ нм, режим точечный, мощность 2,0 Вт, длительность импульса 1,6 мс, время экспозиции 2 сек.



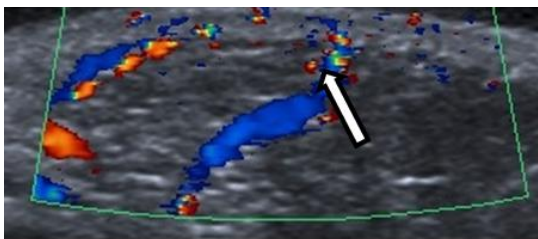
А

Вид петехиально-арахноидальной ангиодисплазии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



Б

Вид петехиально-арахноидальной ангиодисплазии на дерматоскопии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



В

УЗИ до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции (глубина залегания центрального сосудистого элемента составила менее 0,5 мм)



Г

Результат через 30 дней после манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции

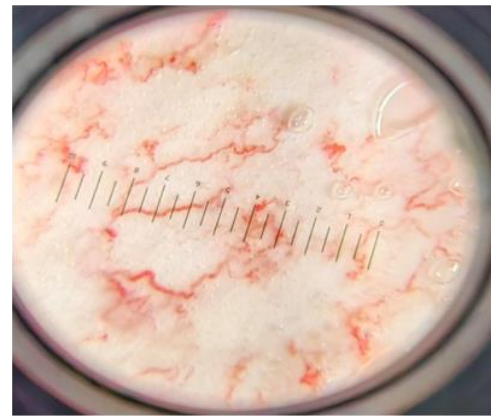
Рисунок 26 (А, Б, В, Г). Ребенок А., 7 лет. Диагноз: Петехиально-арахноидальная капиллярная ангиодисплазия в области правой щеки.

Используемые параметры: $\lambda=525$ нм, режим точечный, мощность 2,0 Вт, длительность импульса 1,6 мс, время экспозиции 2 сек.



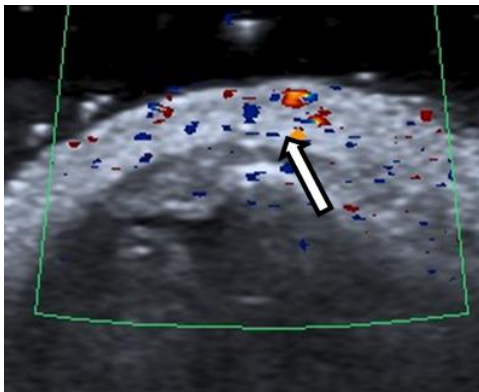
А

Вид линейной капиллярной ангиодисплазии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



Б

Фрагмент линейной капиллярной ангиодисплазии на дерматоскопии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



В

УЗИ до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции (сосуды расположены поверхностно и имеют диаметр до 0,5 мм)



Г

Результат через 1 месяц (после одного сеанса транскутанной селективной лазерной фотодеструкции)

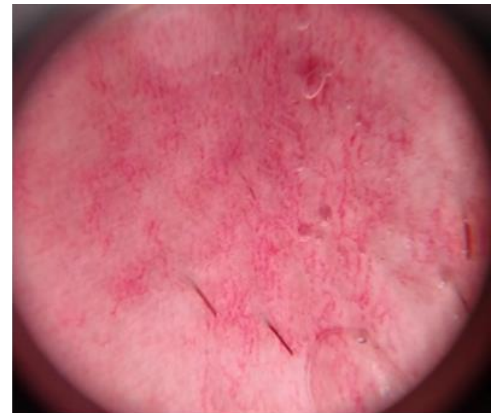
Рисунок 27 (А, Б, В, Г). Ребенок А., 7 лет. Диагноз: Линейная капиллярная ангиодисплазия в области грудной клетки справа (после самостоятельной инволюции младенческой гемангиомы).

Используемые параметры: $\lambda=525$ нм, режим сканирования, мощность 2,0 Вт, длительность импульса 1,6 мс, скорость сканирования 1,0 см/сек.



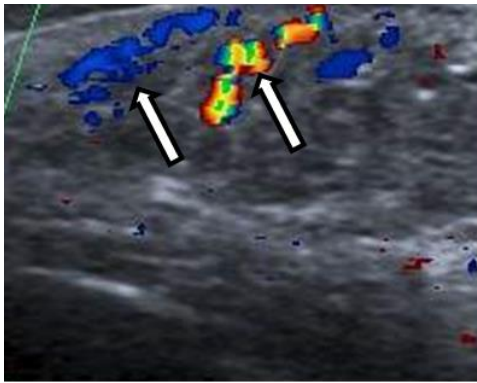
А

Вид линейной капиллярной ангиодисплазии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



Б

Фрагмент линейной капиллярной ангиодисплазии на дерматоскопии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



В

УЗИ до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции (сосуды расположены поверхностно и имеют диаметр до 0,6-0,9 мм)



Г

Результат через 12 месяцев (после 5 сеансов транскутанной селективной лазерной фотодеструкции)

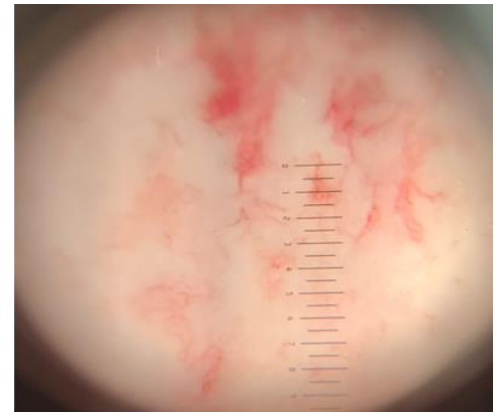
Рисунок 28 (А, Б, В, Г). Ребенок Т., 3 лет. Диагноз: Множественные линейные капиллярные ангиодисплазии в области лба (после медикаментозного лечения младенческой гемангиомы).

Используемые параметры: $\lambda=525$ нм, режим сканирования, мощность 3,0 Вт, длительность импульса 30 мс, скорость сканирования 0,5 см/сек.



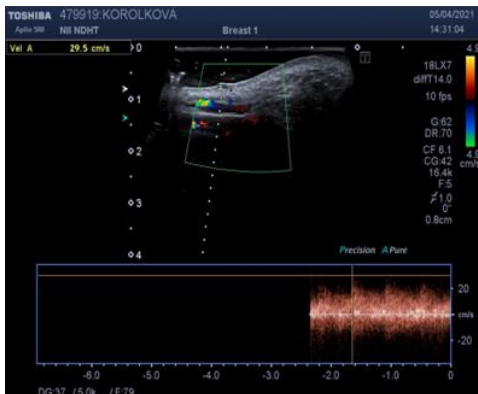
А

Вид линейной капиллярной ангиодисплазии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



Б

Фрагмент линейной капиллярной ангиодисплазии на дерматоскопии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



В

УЗИ до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции (сосуды расположены поверхностно и имеют диаметр до 0,6-0,8 мм), регистрируется смешанный кровоток



Г

Результат через 3 месяца (после 2 сеансов транскутанной селективной лазерной фотодеструкции)

Рисунок 29 (А, Б, В, Г). Ребенок В., 4 лет 4 мес. Диагноз: Множественные линейные капиллярные ангиодисплазии в области левой щеки (после медикаментозного лечения младенческой гемангиомы).

Используемые параметры: $\lambda=525$ нм, режим сканирования, мощность 3,0 Вт, длительность импульса 30 мс, скорость сканирования 0,5 см/сек.



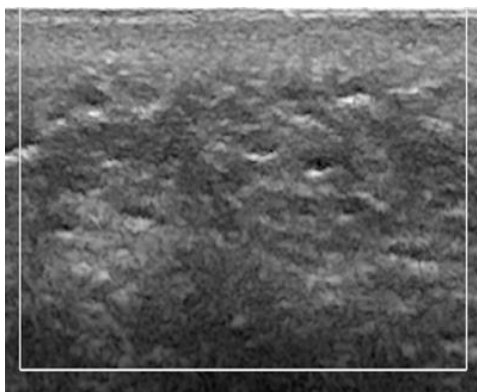
А

Вид диффузной формы капиллярной ангиодисплазии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



Б

Вид пациента на третьи сутки после манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



В

УЗИ до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции (патологический кровоток не регистрируется)



Г

Результат через 2 года (после 6 сеансов транскутанной селективной лазерной фотодеструкции)

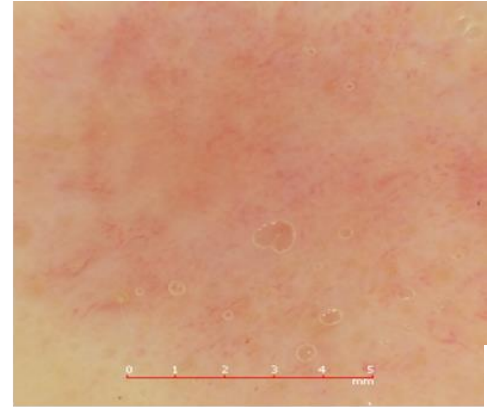
Рисунок 30 (А, Б, В, Г). Ребенок К., 8 мес. Диагноз: Артериальная диффузная форма капиллярной ангиодисплазии в области лба справа с переходом на нос. На ЛДФ – артериальный кровоток.

Используемые параметры: $\lambda=590$ нм, мощность 6,75-7,0-7,5 Дж/см², длительность импульса 0,45 мс, пятно 7 мм.



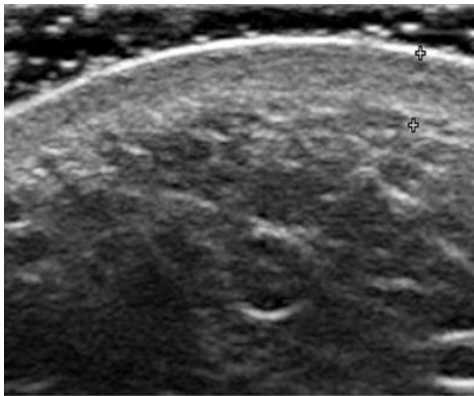
А

Вид диффузной формы капиллярной ангиодисплазии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



Б

Фрагмент диффузной формы капиллярной ангиодисплазии на дерматоскопии до манипуляции транскутанной селективной лазерной



В

УЗИ до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции (патологический кровоток не регистрируется)



Г

Результат через один месяц (после двух сеансов транскутанной селективной лазерной фотодеструкции)

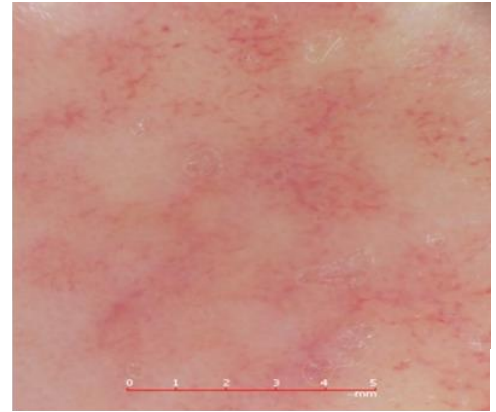
Рисунок 31 (А, Б, В, Г). Ребенок С., 2 лет. Диагноз: Смешанная диффузная форма капиллярной ангиодисплазии в области верхнего века левого глаза. На ЛДФ – артериальный кровоток с преобладанием артериального компонента.

Используемые параметры: $\lambda=590$ нм, мощность 6,75-7,0 Дж/см², длительность импульса 0,45 мс, пятно 7 мм.



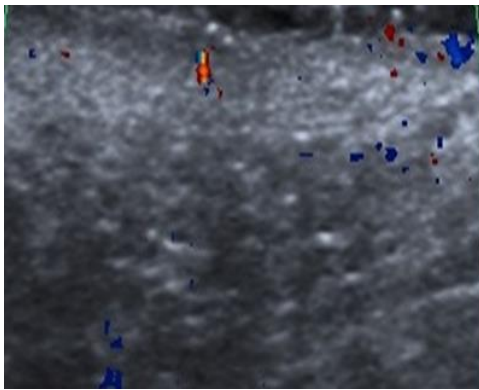
А

Вид диффузной формы капиллярной ангиодисплазии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



Б

Фрагмент диффузной формы капиллярной ангиодисплазии на дерматоскопии до манипуляции транскутанной селективной лазерной



В

УЗИ до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции (патологический кровоток не регистрируется)



Г

Результат через 8 месяцев (после 4 сеансов транскутанной селективной лазерной фотодеструкции)

Рисунок 32 (А, Б, В, Г). Ребенок Г., 13 лет. Диагноз: Венозная диффузная форма капиллярной ангиодисплазии в области правой щеки. На ЛДФ – венозный кровоток.

Используемые параметры: $\lambda=525$ нм, мощность 3,0 Вт, длительность импульса 1,6 мс.



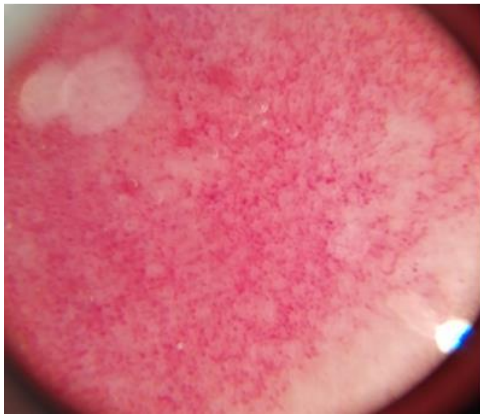
А

Вид диффузной формы капиллярной ангиодисплазии до манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



Б

Вид пациента сразу после лазерных проб транскутанной селективной лазерной фотодеструкции



В

Фрагмент диффузной формы капиллярной ангиодисплазии на дерматоскопии до манипуляции транскутанной селективной лазерной



Г

Результат через 1 год (после 4 сеансов транскутанной селективной лазерной фотодеструкции)

Рисунок 33 (А, Б, В, Г). Ребенок К., 6 лет. Диагноз: Смешанная диффузная форма капиллярной ангиодисплазии в области левой щеки. На ЛДФ – артериальный кровоток с преобладанием артериального компонента.

Используемые параметры: $\lambda=590$ нм, мощность 7,25-7,75 Дж/см², длительность импульса 0,45 мс, пятно 7 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Капиллярные ангиодисплазии (мальформации) кожи (КАД) представляют аномальную капиллярную сосудистую сеть, расположенную под базальной зоной роста эпидермиса [1]. По данным разных авторов КАД кожи встречается у 0,3–8% новорожденных [2, 3, 4]. Наиболее типичной локализацией КАД является область головы и шеи [5, 6, 7].

В связи с тем, что КАД кожи чаще всего локализуется на открытых участках тела – лицо, шея, верхние конечности, это в большинстве случаев вызывает эстетический дискомфорт и может представлять большую психологическую проблему. Такой дефект может ухудшать социализацию ребенка в обществе и способствовать развитию комплекса неполноценности, а также снижать качество жизни не только самого пациента, но и всей семьи [19, 20, 21]. Поэтому, очевидно, что данная сосудистая патология кожного покрова требует своевременного и адекватного лечения с целью достижения хорошего клинического и эстетического результата, а также предотвращения возможных осложнений, что особенно важно для пациентов детского возраста.

В последние десятилетия для удаления сосудистых образований кожи, в том числе простых форм КАД стали использовать метода селективной фотодеструкции, основанный на поглощении хромофорами кожи различных длин волн, который был предложен физиками R.R. Anderson и J. Parrish в 1983г [27, 28]. Однако лазерное излучение аппаратов, наиболее часто применяемых для лечения простых форм КАД у детей, имеет существенные недостатки, в связи с отсутствием селективности к гемоглобину, необходимости многократного воздействия и глубокого термического повреждения ткани кожи, что не обеспечивает хороший клинический и эстетический результат лечения данной сосудистой патологии [29, 30, 31, 32].

Таким образом, ни один из выше представленных методов не ориентирован на данную сосудистую патологию и не учитывает особенности различных ее форму детей. В связи с этим, проблема лечения простых форм КАД кожи остаётся актуальной и требует дальнейшего исследования для разработки

оптимальных способов лечения различных ее форм у пациентов детского возраста.

В диссертационном исследовании использованы следующие виды ЛМА: диодный лазер «Малахит», (Россия), генерирующий ЛИ в «зеленом» спектральном диапазоне с $\lambda=525$ нм; импульсный лазер на жидком красителе (родамин) «Vbeam», фирма Candela (США), генерирующий ЛИ в «желтом» спектральном диапазоне с $\lambda=590$ нм; ЛМА на парах меди «Яхрома-мед» (Россия), генерирующий ЛИ в «желтом» и «зеленом» спектральном диапазоне с $\lambda=511$ и $\lambda=578$ нм.

Статистический анализ данных проводили, используя вычислительные возможности «Microsoft Office», программу Statistica 64 ver. 12 Copyright StatSoft Inc. В работе приведена описательная статистика. При сравнении распределений пользовались методами непараметрической статистики, в частности, критерием Хи-квадрат.

В экспериментальной части настоящего клинического исследования, состоящей из двух разделов *in vitro* и *in vivo*, проведено изучение особенностей воздействия на сосудистые структуры биологических моделей, ЛИ «желтого» и «зеленого» спектрального диапазона, а также для определены оптимальные параметры режимов, необходимые для ТСЛФ простых форм КАД кожи у детей.

Экспериментальный раздел *in vitro* включал три серии исследований:

В первой серии исследования *in vitro* выполняли сравнительное изучение результатов воздействия «зеленого» ЛИ с $\lambda=525$ нм на охлажденные биологические образцы мини свиней:

- В первой части первой серии исследования осуществляли воздействие на образцы кусочков печени через ее капсулу;

- Во второй части первой серии исследования для сравнения действовали на образцы кожи с использованием режимов предыдущего раздела;

- В третьей части первой серии исследования осуществляли воздействие ЛИ с этими же режимами на образцы комбинированного препарата, через кожу на печень.

Во второй серии экспериментального раздела исследования in vitro, исследовали результаты воздействия «желтого» ЛИ $\lambda=590$ нм на охлажденную ткань печени лабораторной крысы.

В третьей серии раздела экспериментального исследования in vitro, на охлажденной ткани печени лабораторной крысы выполнено сравнение результатов воздействия импульсного «зеленого» $\lambda=511$ нм и «желтого» $\lambda=578$ нм, при сопоставимых параметрах режимов.

Экспериментальное исследование раздела in vivo состоит из пяти серий.

- В первой серии исследования in vivo, воздействовали ЛИ с $\lambda=525$ нм на сосудистые структуры кожи и париетальной брюшины живой белой лабораторной крысы.

- Во второй серии исследования, также воздействовали на сосудистые структуры кожи и париетальной брюшины живой белой лабораторной крысы, ЛИ с $\lambda=590$ нм.

- В третьей серии исследования in vivo, выполнено сравнительное исследование по воздействию ЛИ с $\lambda=511$ нм и с $\lambda=578$ нм, на ту же биологическую модель.

- В четвертой серии экспериментального исследования in vivo, воздействовали на красные гребешки живых белых кур, точно и в режиме сканирования ЛИ $\lambda=525$ нм.

- В пятой серии экспериментального исследования, воздействовали точно ЛИ $\lambda=590$ нм на красные гребешки живых белых кур.

В результате анализа проведенного экспериментального медико-биологического исследования, с использованием ЛИ «зеленого» ($\lambda=525$ нм) и «желтого» ($\lambda=590$ нм), отмечена активная коагуляция содержимого сосудов и закрытие их просвета, во всех случаях отсутствует повреждение базальных клеточных структур эпителия, со стойким закрытием просвета капилляров в субэпителиальной зоне. Также определены параметры режимов, которые были использованы в клинической части настоящего диссертационного исследования.

Согласно разработанному дизайну исследования, были сформированы основные группы пациентов, в зависимости от вида КАД (ПАКА 50 детей, ЛКА 25 детей, ДФ КАД 46 детей, всего 121 ребенок), которые получили лечение методом ТСЛФ за период с 2019 по 2023 г. в ГБУЗ НИИ «НДХиТ».

Всем пациентам проводили общие клинические методы исследования и обследования субъективного (сбор анамнеза, визуальный осмотр для оценки внешнего вида, размера, локализации и цветовой палитры капиллярной ангиодисплазии) и объективного (фото документирование, дерматоскопия, УЗИ с ЦДК, анализ микроциркуляции крови в области КАД).

Подготовку проводили в установленном порядке для амбулаторного лечения под местным аппликационным обезболиванием. Местное обезбоживание проводили с применением обезболивающих кремов «Эмла», «Акриол-Про». Крем равномерно распределялся над образованием (не более 1,5–2 г на 10см²), накладывали окклюзионную повязку со временем экспозиции 40-60 минут.

Транскутанную селективную фотодеструкцию для лечения ПАКА выполняли лазерным излучением с длиной волны $\lambda=525$ нм, генерируемым аппаратом "Малахит". Техника выполнения: концевой торец манипулятора располагают перпендикулярно и контактно к поверхности кожи над центральным петехиальным сосудистым элементом. Используют следующие режимы точечного лазерного воздействия: ЛИ с длиной волны $\lambda=525$ нм, мощность ЛИ 2,0 и 3,0 Вт, длительность импульса 1,6 и 30 мс, частота следования импульсов 50 Гц, экспозиция лазерного излучения 2,0 и 2,5 сек, диаметр лазерного пятна 1 мм.

Транскутанную селективную фотодеструкцию для лечения ЛКА также выполняли ЛИ с длиной волны $\lambda=525$ нм, генерируемым аппаратом "Малахит". Техника выполнения: воздействие осуществляют сканированием лазерного излучения, перемещая перпендикулярно и контактно расположенный к поверхности кожи концевой торец манипулятора по всей длине расширенного сосудистого элемента. Используют следующие режимы сканирования лазерного воздействия: длина волны ЛИ $\lambda=525$ нм, энергия ЛИ 2,0 и 3,0 Вт, длительность

импульса 1,6 и 30 мс, частота следования импульсов 50 Гц, диаметр лазерного пятна 1 мм, скорость сканирования 0,5 и 1,0 см/сек.

Транскутанную селективную фотодеструкцию для лечения ДФКАД в зависимости от характера кровенаполнения. При артериальном и смешанном типе, с преобладанием артериального компонента, ТСЛФ выполняли ЛИ с длиной волны $\lambda=590$ нм, генерируемым аппаратом "VBeam". При венозном и смешанном типе, с преобладанием венозного компонента, ТСЛФ выполняли ЛИ с длиной волны $\lambda=525$ нм, генерируемым аппаратом "Малахит".

Предварительно для выбора оптимальных параметров мощности режимов ТСЛФ выполняют лазерные пробы, с учетом типа ДФКАД и в соответствии с особенностями кожи детей разных возрастных групп. Приведенные выше параметры режимов являются основными для проведения лазерных проб.

На основании результатов проведенных проб оценивают изменение цвета кожи в области КАД и нарушение ее поверхности на участке воздействия. В случае отсутствия указанных изменений необходимо выполнить корректировку выбора параметров режимов для достижения необходимого эффекта воздействия на коже.

Во время манипуляции после завершения лазерного воздействия кожу обрабатывали 3% концентрированным водным раствором перманганата калия для профилактики вторичной раневой инфекции и накладывали лейкопластырную асептическую повязку на сутки.

Динамическое наблюдение за пациентами осуществляли в ближайшем и отдаленном периоде – на 7 и 30 сутки, через 3 месяца, а также в катамнезе.

Группы, сформированные по данным литературы, были получены в результате анализа научных публикаций в базах данных (PubMed, Web Of Science, Google Scholar, Scopus, eLibrary) и медицинских журналах «Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии», «Детская хирургия», Pediatric Surgery. Всего было отобрано 4 статьи: группа ПАКА - статья Zhang C. (2019) [147], группа ЛКА – статья Lin Gao (2019) [148], группа ДФКАД – 2 статьи Kelly K.M. (2002) и Zhang B. (2014) [149, 150].

В основной группе пациентов, принявших участие в клиническом исследовании, очень хороший окончательный клинический результат, подтвержденный данными УЗИ с ЦДК, с отсутствием рецидива и остаточных сосудистых элементов отмечен у следующих пациентов с простыми формами КАД: с ПАКА у 41 (82%) пациентов, с ЛКА у 10 (40%) и 20 (43%) с ДФКАД. Очень хороший результат на этапе лечения отмечен у 5 (20%) пациентов с ЛКА, 7 (15,2%) с ДФКАД.

Хороший окончательный результат отмечен у 6 (12%) пациентов с ПАКА, 5 (20%) с ЛКА и 7 (15,2%) с ДФКАД, хороший результат на этапе лечения у 2 (8%) у пациентов с ЛКА и 4 (8,7%) с ДФКАД.

Удовлетворительный окончательный результат отмечен у 3 (6%) с ПАКА, 2 (8%) с ЛКА, 6 (13,1%) с ДФКАД, удовлетворительный результат на этапе лечения у 1 (4%) с ЛКА, 2 (4,3%) с ДФКАД. Плохого результата не было отмечено.

В группе ПАКА, сформированной по данным статьи Zhang С полное излечение отмечено у 75 пациентов (68,2%), хороший результат у 28 пациентов (25,4%), не эффективный у 7 пациентов (6,4%). Следует отметить, что не эффективный результат преобладал в группе пациентов с диаметром центрального сосудистого элемента менее 1 мм, при воздействии ЛИ с использованием диаметра пятна 7 мм – 5 пациентов. Осложнения после манипуляции отмечены у 18 пациентов (16,4%). В группе с использованием пятна 7 мм: пурпура у 1 (1,5%), гиперпигментация у 6 (9,1%), атрофический рубец у 1 пациента (1,5%). В группе с использованием пятна 3 мм: пурпура у 3 детей (6,8%), гиперпигментация у 3 (6,8%), шелушение у 4 пациентов (9,1%).

В группе ЛКА, сформированной по данным статьи Turkmen D., при оценке результатов лазерного воздействия через 1 месяц были получены следующие результаты: очень хороший результат отмечен у 11 пациентов (29,7%), хороший у 8 (21,6%), удовлетворительный у 10 (27%), плохой у 8 (21,7%). Осложнения после манипуляции не отмечены.

В группе ДФКАД, сформированной по данным литературы, в наблюдении Kelly очень хороший результат получен в 1 одном случае (10%), хороший - в 3

случаях (30%), удовлетворительный - 1 (10%), плохой в 5 (50%), осложнений не было отмечено. В наблюдении Zhang очень хороший результат отмечен у 14 детей (10,9%), хороший - у 58 (45,3%), удовлетворительный у 42 (32,8%), плохой у 11 (8,6%). У 14 (10,9%) детей отмечено появление гиперпигментации кожи, гипопигментация наблюдалась у 7 детей (5,5%), рубцовая деформация у 6 (4,7%).

При сравнении полученных клинических результатов в основной группе пациентов, принявших участие в клиническом исследовании, очень хороший результат отмечен в 68,6% наблюдений, хороший в 19%, удовлетворительный в 12,4%, плохого результата не было. В группе ДФКАД, сформированной по данным литературы, очень хороший результат в 11% наблюдений, хороший в 45,5%, удовлетворительный в 31,5%, плохой в 12%.

Эстетическую эффективность оценивали по международной шкале GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) - субъективная положительная оценка пациента или его родителей. Хороший эстетический компонент лечения определен у 46 (92%) пациентов с ПАКА, 22 (82%) с ЛКА и 104 (86%) с ДФКАД; удовлетворительный у 4 (8%) пациентов с ПАКА, 3 (12%) с ЛКА и 17 (14%) с ДФКАД. Плохих результатов не отмечено.

Таким образом, алгоритм выбора параметров режимов лазерного излучения «желто-зеленого» спектрального диапазона для метода транскутанной селективной лазерной фотодеструкции простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей, обеспечивает прецизионность и радикальность удаления патологических сосудистых структур, минимизирует термическое повреждение окружающих тканей, включая зону роста эпителия, исключает возможность рецидива данной патологии, что позволяет достичь хорошего клинического и эстетического результата лечения.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально на модельных биологических объектах определены оптимальные параметры «зеленого» ($\lambda=525$ нм) лазерного излучения: мощность 3 Вт; диапазон длительность импульса от 2 мс до 10 мс, экспозиция от 5 до 10 секунд; и «желтого» ($\lambda=590$ нм) лазерного излучения: мощность 5-7 Дж/см², длительность импульсов от 0,45 мс до 1,5 мс, обеспечивающие через кожную прецизионную и радикальную коагуляцию содержимого сосудов в субэпителиальной зоне и закрытие их просвета, во всех случаях с отсутствием повреждения базальных клеточных структур эпителия.

2. Разработана методика транскутанной селективной лазерной фотодеструкции лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи, включающая:

- для удаления петехиально-арахноидальной капиллярной ангиодисплазии - точечное воздействие «зеленого» ($\lambda=525$ нм) лазерного излучения на центральный петехиальный элемент сосудистого образования;

- для удаления линейной капиллярной ангиодисплазии - сканирование по длине сосудистого элемента, с использованием «зеленого» ($\lambda=525$ нм) лазерного излучения;

- при удалении диффузной формы капиллярной ангиодисплазии с использованием «зеленого» ($\lambda=525$ нм) или «желтого» ($\lambda=590$ нм) лазерного излучения - последовательное сканирование по площади расположения патологических сосудов.

3. Порядок лечебно-диагностических мероприятий при использовании методики транскутанной селективной лазерной фотодеструкции для лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей, включает выполнение перед манипуляцией ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием, дерматоскопии и анализа микроциркуляции крови, с целью уточнения ангиоархитектоники и характера кровотока, необходимых для выбора параметров лазерного излучения.

4. Разработанная методика транскутанной селективной лазерной фотодеструкции для лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей с использованием «желтого» или «зеленого» лазерного излучения, обеспечивает получение очень хорошего клинического результата в 68,6% случаев, хорошего эстетического результата в 86% случаев, и отсутствие рецидива.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Транскутанную селективную лазерную фотодеструкцию лазерным излучением «желтого» или «зеленого» спектрального диапазона, показано применять для лечения простых форм капиллярной ангиодисплазии кожи (петехиально-арахноидальная капиллярная ангиодисплазия, линейная капиллярная ангиодисплазия, диффузная форма капиллярной ангиодисплазии); для петехиально-арахноидальной капиллярной ангиодисплазии, линейной капиллярной ангиодисплазии, диффузной венозной и смешанной формы капиллярной ангиодисплазии – используется лазерное излучение «зеленого» спектрального диапазона, для диффузной артериальной и смешанной формы (с преобладанием артериального компонента) - лазерное излучение «желтого» спектрального диапазона.

2. Для выбора оптимальных режимов лазерного излучения перед манипуляцией необходимо проведение ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием, дерматоскопию и анализ микроциркуляции крови в КАД, с целью уточнения ангиоархитектоники и характера кровотока.

3. В зависимости от формы капиллярной ангиодисплазии, рекомендуемые параметры режимов лазерного излучения для проведения лазерных проб:

- петехиально-арахноидальную капиллярную ангиодисплазию удаляют точечным воздействием «зеленого» лазерного излучения с энергией от 2,0 до 3,0 Вт, длительностью импульса от 1,6 до 30 мс, экспозицией $2,0 \pm 0,5$ сек;
- удаление линейной капиллярной ангиодисплазии проводят сканированием «зеленым» лазерного излучения, энергия в диапазоне от 2,0 до 3,0 Вт, длительность импульса от 1,6 до 30 мс, скорость сканирования 0,5 – 1,0 см в сек;
- для удаления диффузной формы капиллярной ангиодисплазии: при смешанной и венозной форме, используется «зеленое» лазерного излучения с энергией от 2,0 до 3,0 Вт, длительностью импульса от 1,6 до 30,0 мс;

- для удаления диффузной формы капиллярной ангиодисплазии при артериальной и смешанной (с преобладанием артериального компонента) рекомендуется применение «желтого» ($\lambda=590$ нм) лазерного излучения, методом последовательного сканирования, мощность 7,0 - 8,0 Дж/см² и 5,0 - 6,0 Дж/см², с диаметром пятна 7 или 10 мм, соответственно.

4. Во время проведения лазерной пробы необходимо оценить реакцию ткани на лазерное воздействие. Такая реакция может быть достаточной, недостаточной (отсутствие реакции образования на воздействие) и избыточной (появление серого оттенка цвета кожи или зоны коагуляции).

5. При избыточном воздействии лазерных проб при ТСЛФ ПАКА и ЛКА «зеленым» ($\lambda=525$ нм) ЛИ, необходимо снижать мощность излучения с шагом 0,5 Вт и время экспозиции на 0,5 - 1,0 сек, при неизменной длительности импульса до получения оптимального результата. При недостаточном воздействии – рекомендовано вначале увеличить длительность импульса с шагом 5,0 мс, в случае неэффективности, увеличивать мощность с шагом на 0,5 Вт и лишь потом увеличивать время экспозиции на 0,5-1,0 сек.

6. При избыточном воздействии лазерных проб при ТСЛФДФКАД «зеленым» ($\lambda=525$ нм) ЛИ необходимо снижать мощность излучения с шагом 0,5 Вт, без изменения времени экспозиции и длительности импульса до получения оптимального результата. При недостаточном воздействии – рекомендовано вначале мощность ЛИ с шагом на 0,5 Вт и лишь потом, при неэффективности, увеличить длительность импульса с шагом 5,0 мс, без изменения время экспозиции.

7. При использовании «желтого» ($\lambda=590$ нм) ЛИ для фотодеструкцииДФКАД, в случае отсутствия появления синюшного оттенка при проведении лазерных проб, необходимо увеличить мощность с шагом в 1,0 Дж/см² до появления указанной цветовой реакции, при нарушении поверхности кожи мощность излучения рекомендуется уменьшить с шагом 1,0 Дж/см².

8. Динамическое наблюдение после манипуляции транскутанной селективной лазерной фотодеструкции рекомендовано проводить с контрольными осмотрами через 7 дней, 1 и 3 месяца, а также в катамнезе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абушкин И.А., Денис А.Г., Лапин В.О., Галиулин М.Я. Современные подходы к лечению сосудистых мальформаций у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2020;10(S):7-7.
2. Астахов Д.А., Баранов А.В., Дыдыкин С.С. Необратимая электропорация опухолей. Москва: Редпринт, 2020.: 212 с. ISBN 978-5-905826-36-8. – EDNFVLRHJ.
3. Белянина Е.О. Особенности лазерной коагуляции «винных пятен» (случай из практики). Амбулаторная хирургия. 2019;1-2:64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-64-71>
4. Гарбузов Р.В., Поляев Ю.А., Степанов А.Э., Мыльников А.А. Мальформации Абернети у детей. Опыт эндоваскулярного и хирургического лечения. Детская хирургия, 2020;24(2):71-77.
5. Горбатова Н.Е., Сафин Д.А., Гасанова Э.Н., Золотов С.А., Сироткин А.А., Кузьмин Г.П., Тертычный А.С., Станкова Н.В., Ременникова М.В., Тихоневич О.В. Экспериментальное подтверждение селективности воздействия «зеленого» лазерного излучения на гемоглобин содержащие ткани. Лазерная медицина. 2020;24(2-3):95-103. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2020-24-2-3-95-103>. Вставка на мастеров
6. Горбатова Н.Е., Сафин Д.А., Гасанова Э.Н., Сироткин А.А., Кузьмин Г.П., Тертычный А.С., Тихоневич О.В., Ременникова М.В., Золотов С.А. Экспериментальное обоснование применения «зеленого» лазерного излучения для селективной фотодеструкции капиллярной ангиодисплазии кожи. Лазерная медицина. 2020;24(4):43-53. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2020-24-4-43-53>.
7. Горбатова Н.Е., Сафин Д.А., Тертычный А.С., Золотов С.А., Батунина И.В., Сироткин А.А., Кузьмин Г.П., Тихоневич О.В., Ременникова М.В. Способ лечения петехиально-арахноидальной и линейной форм капиллярной

- ангиодисплазии кожи у детей. Патент №2792539 Российская Федерация, от 22.03.23. Заявитель НИИ НДХ и Т.
8. Дан В.Н. Диагностика и хирургическое лечение врождённых ангиодисплазий.: Дисс. ... докт. мед. наук.:14.00.44. Москва.: 1989.
 9. Дан В.Н., Щеголев А.И., Сапелкин С.В. Современные классификации врожденных пороков развития сосудов (ангиодисплазии). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2006;12(4):28-33.
 - 10.Донюш Е.К., Кондрашова З.А., Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В. Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;3:22-31.
 - 11.Исаков Ю.Ф., Тихонов Ю.А. Врожденные пороки периферических сосудов у детей: монография. Москва, Медицина. 1974.:116 с.
 - 12.Кузин М.И., Вольнский М.И. Транскатетерная эмболизация сосудов в хирургии. *Эндоваскулярная (катетерная) терапия*. 1979:19-21.
 - 13.Покровский, А.В., Москаленко Ю.Д., Голосовская М.А. К патогенезу и классификации врожденных пороков кровеносных сосудов. *Вестник хирургии*. 1971;2:59-64.
 - 14.Пономарев И. В., Топчий С. Б., Казарян М. А., Пушкарева А. Е., Ключарева С. В. Оптимизация методом численного моделирования селективного нагрева кровеносного сосуда в “винных пятнах” под воздействием лазерного излучения в различных режимах. *Краткие сообщения по физике Физического института им. П.Н. Лебедева Российской Академии Наук*. 2018; 45(7):17-23.
 - 15.Сафин Д.А., Горбатова Н.Е. Оценка эффективности лазерного лечения капиллярной ангиодисплазии кожи у детей (систематический обзор). *Детская хирургия*. 2022;26(4) <https://doi.org/10.55308/1560-9510-2022-26-4-214-219>.
 - 16.Сафин Д.А., Горбатова Н.Е., Золотов А.С., Батунина И.В., Кузьмин Г.П., Тихоневич О.В., Ременникова М.В., Селезнев Д.А. Транскутанная селективная лазерная фотодеструкция в лечении петехиальной

- арахноидальной капиллярной ангиодисплазии кожи у детей. *Детская хирургия*. 2023; 27(1)
17. Сафин Д.А., Горбатова Н.Е., Золотов С.А., Батунина И.В., Сироткин А.А., Кузьмин Г.П., Ременникова М.В., Тихоневич О.В. Первый опыт лечения зеленым лазерным излучением $\lambda 520 \pm 10,0$ нм линейных форм капиллярной ангиодисплазии кожи у детей. *Детская хирургия*. 2023;27(4):277-283 <https://doi.org/10.55308/1560-9510-2023-27-1-17-22>.
18. Скобелкин О.К. Лазеры в хирургии. М., 1989:10-30,44–50,179–202.
19. Шакина Л.Д., Пономарев И.В., Смирнов И.Е. Лазерная хирургия сосудистых опухолей кожи у детей раннего возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2019;22(2):99-105.
20. Шептий О.В., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б., Котенко К.В., Яменсков В.В. Механизмы действия различных лазеров и дифференцированные показания к их применению (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;1:156.
21. Юшина Т.Е., Горбатова Н.Е., Саруханян О.О. Капиллярная ангиодисплазия кожи у детей. *Детская хирургия*. 2019;2(2). DOI: [dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-2-72-77](https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-2-72-77).
22. Adams DM, Ricci KW. Infantile Hemangiomas in the Head and Neck Region. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(1):77-87. doi: 10.1016/j.otc.2017.09.009. PMID: 29217069.
23. Ainuz BY, Marshall E, Wolfe SA. Surgical Management of Facial Port-Wine Stain in Sturge Weber Syndrome. *Cureus*. 2021;13(1):e12637. doi: 10.7759/cureus.12637. PMID: 33585124; PMCID: PMC7872872.
24. Alhazmi AM, Basendwh MA, Aman AA, Dajam M, Aljuhani TS. The Role of Systemic and Topical Beta-Blockers in Dermatology: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(1):29-49. doi: 10.1007/s13555-022-00848-1. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36414845; PMCID: PMC9823192.

25. Amaral JG, Lara-Corrales I. Vascular anomalies: clinical perspectives. *Pediatr Radiol.* 2022;52(2):249-261. doi: 10.1007/s00247-021-05260-z. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34984511.
26. Amaro AS, Rubin DA, Teixeira MCTV, Ferreira AJ Jr, Rodrigues GM, Carreiro LRR. Health Problems in Individuals With PWS Are Associated With Lower Quality of Life for Their Parents: A Snapshot in the Brazilian Population. *Front Pediatr.* 2022;10:746311. doi: 10.3389/fped.2022.746311. PMID: 35242723; PMCID: PMC8885721.
27. Asdahl KR, Hedelund L, Keller J, Baad-Hansen T, Damsgaard T. Outcome Measures After Sclerotherapy of Venous Malformations: A Systematic Review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(8):1141-1151. doi: 10.1007/s00270-018-1919-y. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29492631.
28. Baghdad B, Chiheb S, Benchikhi H. Port wine stains and Pulsed Dye Laser: study of prognostic factors in 74 Moroccan patients. *Pan Afr Med J.* 2016;25:218.
29. Bin Yang, Li L, Li-xin Z, Yu-juan S, Lin M. Clinical Characteristics and Treatment Options of Infantile Vascular Anomalies. *Medicine* 2015;94:40.
30. Boccara O, Ariche-Maman S, Hadj-Rabia S et al. Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(6):e378-e381. doi: 10.1111/pde.13671. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30216519.
31. Brenn T, Fletcher CD. Cutaneous epithelioid angiomatous nodule: a distinct lesion in the morphologic spectrum of epithelioid vascular tumors. *Am J Dermatopathol* 2004;26:14–21.
32. Buch J, Karagaiah P, Raviprakash P, Patil A, Kroumpouzou G, Kassir M, Goldust M. Noninvasive diagnostic techniques of port wine stain. *J Cosmet Dermatol.* 2021:2006-2014. doi: 10.1111/jocd.14087. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33788368.
33. Cai R, Liu F, Liu Y, Chen H, Lin X. RASA-1 somatic "second hit" mutation in capillary malformation-arteriovenous malformation. *J Dermatol.* 2018;45(12):1478-1480. doi: 10.1111/1346-8138.14676. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30368862.

34. Castelnovo P, Arosio AD, Volpi L, De Maria F, Ravasio A, Donati S, Azzolini C, Dallan I, Bignami M, Locatelli D. Endoscopic Transnasal Cryo-Assisted Removal of Orbital Cavernous Hemangiomas: Case Report and Technical Hints. *World Neurosurg.* 2019;126:66-71. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.235. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30771539.
35. Chen B, Cheng L, Li D, Wu T, Zeng W. Experimental study of combined photodynamic and photothermal therapy in the treatment of port wine stain. *Lasers Med Sci.* 2022;38(1):26. doi: 10.1007/s10103-022-03671-4. PMID: 36574038.
36. Chokoeva A., Maximov G., Wollina U., Patterson J., Tchernev G. Solitary Cutaneous Epithelioid Angiomatous Nodule Associated with Unilateral Capillary Malformation. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(1):135-136. PMID: 27304998 doi: 10.2340/00015555-2487.
37. Cinkara G, Langbroek GB, van der Horst CMAM, Wolkerstorfer A, Horbach SER, Ubbink DT. Therapeutic Strategies for Untreated Capillary Malformations of the Head and Neck Region: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(5):603-614. doi: 10.1007/s40257-021-00616-5. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34160795; PMCID: PMC8421304.
38. Cong T, Liu L, Zhang H, Wang L, Jiang X. Port-wine stains associated with large vestibular aqueduct syndrome caused by mutations in GNAQ and SLC26A4 genes: A case report. *J Dermatol.* 2020;47(1):78-81. doi: 10.1111/1346-8138.15130. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31692010.
39. Dahan E, Abou Jaoude L. Infantile Hemangiomas: A Review of Current Treatment Options. *Pediatr Ann.* 2023;52(5):e192-e197. doi: 10.3928/19382359-20230307-02. Epub 2023 May 1. PMID: 37159066.
40. Dalfino G, Sileo G, Ronchi A, Lazzari E, Castelnovo P, Turri Zanoni M. Lateral Orbitotomy Cryo-Assisted Removal of Orbital Cavernous Hemangiomas: Case Report and Technical Hints. *World Neurosurg.* 2023;178:69. doi: 10.1016/j.wneu.2023.07.023. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37453728.

41. Dhami LD, Patil UA. Lasers and energy devices in plastic surgery. In: Agrawal K, Bhattacharya S, eds. *Textbook of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery*. Vol. 1; Thieme; 2017:401–428
42. Dong-Han L, Jai-Kyong P, Goo-Hyun M et al. Reconstruction of head and neck capillary malformations with free perforator flaps for aesthetic purposes. *Ann Plast Surg*. 2016;77:13-16. doi: 10.1097/SAP.0000000000000337. PMID: 25393498.
43. Downey C, Lopez-Gutiérrez JC, Roe-Crespo E, Puig L, Baselga E. Lower lip capillary malformation associated with lymphatic malformation without overgrowth: Part of the spectrum of CLAPO syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(4):e243-e244. doi: 10.1111/pde.13514. Epub 2018 May 15. PMID: 29766551.
44. Dubus M, Kanitakis J. Cutaneous Epithelioid Angiomatous Nodule: Report of a New Case and Literature Review. *Dermatopathology (Basel)*. 2023;10(1):112-119. doi: 10.3390/dermatopathology10010017. PMID: 36975386; PMCID: PMC10047158.
45. McAlhany J, Yamada R. Diagnostic Imaging. *Dermatol Clin*. 2022 Oct;40(4):367-377. doi: 10.1016/j.det.2022.06.010. PMID: 36243424.
46. Eckembrecher FJ, Eckembrecher DG, Camacho I, Shah H, Jaalouk D, Nouri K. A review of treatment of port-wine stains with pulsed dye laser in Fitzpatrick skin type IV-VI. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(9):2505-2511. doi: 10.1007/s00403-023-02640-3. Epub 2023 May 31. PMID: 37253863.
47. Eichenfield DZ, Ortiz AE. Efficacy and Safety of the 532-nm KTP and Long-Pulsed 1064-nm Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet Laser for Treatment of Vascular Malformations. *Dermatol Surg*. 2020;46(12):1535-1539. doi: 10.1097/DSS.0000000000002386. PMID: 32371774.
48. Fernandez-Flores A, Cassarino DS. Myxoid Cutaneous Epithelioid Angiomatous Nodule. *Am J Dermatopathol*. 2019;41(1):82-84. doi: 10.1097/DAD.0000000000001004. PMID: 28953014.

- 49.Fölster-Holst R, Shukla R, Kassir M, Galadari H, Lotti T, Wollina U, Grabbe S, Goldust M. Treatment Update of Port-Wine Stain: A Narrative Review. *J Drugs Dermatol.* 2021;20(5):515-518. doi: 10.36849/JDD.5005. PMID: 33938700.
- 50.Fu J, Liu Z, Chen X. Acral necrosis induced by sodium morrhuate sclerotherapy in infantile haemangioma: a case report. *J Hand Surg Eur.* 2017;42(2):206-207. doi: 10.1177/1753193415621244. Epub 2016 Jul 19. PMID: 26647397.
- 51.Gao L, Qu H, Gao N, Li K, Dang E, Tan W, Wang G. A retrospective analysis for facial telangiectasia treatment using pulsed dye laser and intense pulsed light configured with different wavelength bands. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(1):88-92. doi: 10.1111/jocd.13179. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31638320.
- 52.Girkantaite Z, Laucyte-Cibulskiene A, Ryliskyte L, Juceviciene A, Badariene J. Laser Doppler flowmetry evaluation of skin microvascular endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Microvasc Res.* 2022;142:104373. doi: 10.1016/j.mvr.2022.104373. Epub 2022 May 2. PMID: 35513175.
- 53.Gong X, Yu W, Li J, Ding A, Xiong P, Lin X. High-Frequency Ultrasound Investigation of Port-Wine Stains: Hemodynamic Features Revealed By 10- and 22-MHz Transducers. *J Ultrasound Med.* 2019;38(3):641-648. doi: 10.1002/jum.14732. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30280405.
- 54.Goto K, Ogawa K, Fukai T, Miura K, Yanagihara S, Honma K, Motoi T. Categorization of cutaneous epithelioid angiomatous nodule as epithelioid hemangioma or angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of seven lesions. *J Cutan Pathol.* 2022;49(9):765-771. doi: 10.1111/cup.14246. Epub 2022 May 10. PMID: 35490255.
- 55.Hagen SL, Grey KR, Korta DZ, Kelly KM. Quality of life in adults with facial port-wine stains. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):695–702. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.039
- 56.Han Y, Yu W, Wang L, Cen Q, Luo L, Zhu J, Zhang X, Ma G, Lin X. Histological Characteristics of Port-Wine Stains with Complete Regression After Photodynamic Therapy Treatment: A 7-Year Follow-Up. *Photobiomodul*

- Photomed Laser Surg. 2022;40(3):159-162. doi: 10.1089/photob.2021.0111. PMID: 35298284.
- 57.Han, Y.; Ying, H.; Zhang, X.; Yu, W.; Cen, Q.; Chen, X.; Qiu, Y.; Chen, H.; Jin, Y.; Ma, G.; et al. Retrospective study of photodynamic therapy for pulsed dye laser-resistant port-wine stains. *J. Dermatol.* 2020, 47, 348–355.
- 58.Happle R. Capillary malformations: a classification using specific names for specific skin disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(12):2295-305. doi: 10.1111/jdv.13147. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25864701.
- 59.Harmon KA, Day AM, Hammill AM, Pinto AL, McCulloch CE, Comi AM; National Institutes of Health Rare Disease Clinical Research Consortium (RDCRN) Brain and Vascular Malformation Consortium (BVMC) SWS Investigator Group. Quality of Life in Children With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2019;101:26-32. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.004. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31526690; PMCID: PMC7288751.
- 60.Heiser A, Jowett N, Occhiogrosso J, Tessler O, Tan OT. Societal-Perceived Health Utility of Hypertrophic Facial Port-Wine Stain and Laser Treatment. *Facial Plast Surg Aesthet Med.* 2020;22(5):327–35. doi: 10.1089/fpsam.2020.0059. Epub ahead of print. PMID: 32320629; PMCID: PMC7480730.
- 61.Hidano A, Purwoko R, Jisukawa K. Statistical survey of skin changes in Japanese neonates. *Pediatr Dermatol* 1986;3:140.
- 62.Höger PH, Hamm H. Infantile hemangioma : Clinical manifestation, treatment, and differential diagnoses. *Dermatologie (Heidelb).* 2023y;74(5):331-339. German. doi: 10.1007/s00105-023-05145-2. PMID: 37083897.
- 63.Horbach SER, Wolkerstorfer A, Jolink F, Bloemen PR, van der Horst CMAM. Electrosclerotherapy as a Novel Treatment Option for Hypertrophic Capillary Malformations: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Dermatol Surg.* 2020;46(4):491-498. doi: 10.1097/DSS.0000000000002191. PMID: 31574025.
- 64.<https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>

65. Huang Y, Yang J, Li Z, Zhang L, Sun L, Bi M, Wang L. Dermoscopic features of port-wine stains: A study of 264 cases. *Australas J Dermatol*. 2021;62(2):e201-e206. doi: 10.1111/ajd.13470. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32955124.
66. Ingmar van Raath M. et al. Site-specific pharmaco-laser therapy: A novel treatment modality for refractory port wine stains. *Journal of Clinical and Translational Research* 2019;5(1):1-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.18053/jctres.05.201901.002>.
67. Jaccoud S. (Ed). *Nouveau Dictionnaire de Medecine et de Chirurgie Pratiques*, vol 13. Paris: Bailliere, 1870:730.
68. Jackson, I.T. Management of vascular and lymphovenous malformations. *Gefässchirurgie*. 1998;3:205–211.
69. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976;58:218.
70. Jamjanya S, Vejjabhinanta V, Tanasombatkul K, Phinyo P. Comparative effectiveness among available treatments in difficult-to-treat port-wine stains (PWS): a Network Meta-Analysis of observational evidence. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2231582. doi: 10.1080/09546634.2023.2231582. PMID: 37424384.
71. Jiang F, Shao J, Chen L, Yang N, Liu J, Li Z. Influence of Port-wine Stains on Quality of Life of Children and Their Parents. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(8):adv00516. doi: 10.2340/00015555-3883. PMID: 34263327; PMCID: PMC9413813.
72. Kang J, Liu JJ, Fang YH, Lin YY, Gong W, Wang HY, Lin LH, Xiao XM. Hemoporphin-Mediated Photodynamic Therapy for Port-Wine Stains on Extremities. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(8):1857-1871. doi: 10.1007/s13555-023-00970-8. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37405633; PMCID: PMC10366063.
73. Kang M, Parsi K. Treatment of facial hypertrophic capillary malformations with tumescent-assisted sclerotherapy. *Australas J Dermatol*. 2022;63(2):235-239. doi: 10.1111/ajd.13838. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35411941; PMCID: PMC9321826.

74. Kaur Hora M, Choudhary N, Agrawal S, Gupta S, Gandhi J, De A, Chatterjee G. Evaluation of the Efficacy and Safety Profile of Long-Pulsed 1064 Neodymium:Yttrium-Aluminum-Garnet (Nd:YAG) Laser in Hemangioma and Vascular Malformation in Darker Skin Types. *Cureus*. 2022;14(6):e25742. doi: 10.7759/cureus.25742. PMID: 35812578; PMCID: PMC9270095.
75. Kelly KM, Nanda VS, Nelson JS. Treatment of port-wine stain birthmarks using the 1.5-msec pulsed dye laser at high fluences in conjunction with cryogen spray cooling. *Dermatol Surg*. 2002;28(4):309-13. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.02071.x-i1. PMID: 11966787
76. Lederhandler MH, Pomerantz H, Orbuch D, Geronemus RG. Treating pediatric port-wine stains in aesthetics. *Clin Dermatol*. 2022;40(1):11-18. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.08.006. Epub 2021 Aug 8. PMID: 35190059.
77. Lee JW, Chung HY. Capillary Malformations (Portwine Stains) of the Head and Neck: Natural History, Investigations, Laser, and Surgical Management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Feb;51(1):197-211.
78. Li D, Chen B, Zhang H, Yuan Y, Fan W, Ying Z. Retrospective study of the treatment of port-wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 261 Chinese patients. *Lasers Med Sci*. 2020;35(8):1811-1819. doi: 10.1007/s10103-020-03013-2. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32277405.
79. Li D, Wu WJ, Li K, Zhang H, Chen B, Ying ZX, Liao DY. Wavelength optimization for the laser treatment of port wine stains. *Lasers Med Sci*. 2022;37(4):2165-2178. doi: 10.1007/s10103-021-03478-9. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34845565.
80. Li N, Yang L, Cheng J, Han J, Yang X, Zheng Z, Guan H, Hu D. A retrospective study to identify the optimal parameters for pulsed dye laser in the treatment of hypertrophic burn scars in Chinese children with Fitzpatrick skin types III and IV. *Lasers Med Sci*. 2021;36(8):1671-1679. doi: 10.1007/s10103-021-03252-x. Epub 2021 Jan 24. PMID: 33486651.
81. Li X, Lovell JF, Yoon J, Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat Rev Clin Oncol*.

- 2020;17(11):657-674. doi: 10.1038/s41571-020-0410-2. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32699309.
- 82.Li Y, Shi R, Yuan R, Jiang Y. Comprehensive transcriptional analysis of pig facial skin development. *Peer J*. 2023;11:15955. doi: 10.7717/peerj.15955. PMID: 37663277; PMCID: PMC10470455.
- 83.Lister T, Wright PA, Chappell PH. Simulating light transport through skin for color prediction of port wine stain lesions: a review. *J Biomed Opt*. 2012 Nov;17(11):110901. doi: 10.1117/1.JBO.17.11.110901. PMID: 23151537.
- 84.Liu L, Li X, Zhao Q, Yang L, Jiang X. Pathogenesis of Port-Wine Stains: Directions for Future Therapies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12139. doi: 10.3390/ijms232012139. PMID: 36292993; PMCID: PMC9603382.
- 85.Liu Z, Ying H, Lin X, Wang X, Zhao J, Zhu M, Yang X. Abnormal tooth maturation associated with port wine stains. *Orthod Craniofac Res*. 2023. doi: 10.1111/ocr.12734. Epub ahead of print. PMID: 38058228.
- 86.Liu, L.; Mei, R.; Pan, Y.; Li, E.; Zhao, Q.; Jiang, X. Successful treatment of hypertrophic and nodular port-wine stains with intralesional 1064 nm Nd: YAG laser. *Dermatol. Ther*. 2020, 33, e13925.
- 87.Liu, L.; Zhou, L.; Zhao, Q.; Li, X.; Yang, L.; Li, E.; Wei, D.; Jiang, X. Histological analysis of different types of port-wine stains to guide clinical decision making: A retrospective study. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2022, 1–9.
- 88.Luck JC, Kunselman AR, Herr MD, Blaha CA, Sinoway LI, Cui J. Multiple Laser Doppler Flowmetry Probes Increase the Reproducibility of Skin Blood Flow Measurements. *Front Physiol*. 2022;13:876633. doi: 10.3389/fphys.2022.876633. PMID: 35711302; PMCID: PMC9197318.
- 89.Ma L, Jiang F, Fan X, Wang L, He C, Zhou M, Li S, Luo H, Cheng C, Qiu L. Metal-Organic-Framework-Engineered Enzyme-Mimetic Catalysts. *Adv Mater*. 2020;32(49):e2003065. doi: 10.1002/adma.202003065. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33124725.

90. Mack JM, Peterson EC, Crary SE, Moran JH, Neville K, Pierce CD, Richter GT. Pharmacokinetics of bleomycin sclerotherapy in patients with vascular malformations. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(8):e29733. doi: 10.1002/pbc.29733. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35484878.
91. Malan E. *Vascular Malformations (Angiodysplasias)*. Milan: Carlo Erba Foundation, 1974:15–26.
92. Meng Q, Guo M, Yuan D, Deng H. A case of early localized scleroderma that was manifested as a port-wine stain. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(4):701-702. doi: 10.5114/ada.2021.108897. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34658718; PMCID: PMC8501447.
93. Mu J, Lin Y, Meng X, Fan J, Ai D, Chen D, Qiu H, Yang J, Gu Y. M-CSAFN: Multi-Color Space Adaptive Fusion Network for Automated Port-Wine Stains Segmentation. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2023;27(8):3924-3935. doi: 10.1109/JBHI.2023.3247479. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37027679.
94. Naganathan S, Tadi P. Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32644415.
95. Nagore E, Requena C, Sevilla A et al. Thickness of healthy and affected skin of children with port wine stains: potential repercussions on response to pulsed dye laser treatment. *Dermatol Surg*. 2004;30:1457–61.
96. Nguyen CN, Gold MH. Vascular uses of LP1064 applicator on the harmony XL pro device. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22 Suppl 2:21-25. doi: 10.1111/jocd.15756. PMID: 37318789.
97. Nguyen V, Hochman M, Mihm MC Jr, Nelson JS, Tan W. The Pathogenesis of Port Wine Stain and Sturge Weber Syndrome: Complex Interactions between Genetic Alterations and Aberrant MAPK and PI3K Activation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2243. doi: 10.3390/ijms20092243. PMID: 31067686; PMCID: PMC6539103.
98. North PE, Mizeracki A, Mihm MC Jr., Mrak RE. GLUT1 immunoreaction patterns reliably distinguish hemangioblastoma from metastatic renal cell carcinoma. *Clin Neuropathol*. 2000;19:131.

99. Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, Arevalo-Rodriguez I. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD006545. doi: 10.1002/14651858.CD006545.pub3. PMID: 29667726; PMCID: PMC6513200.
100. Nunez JH, Strong AL, Comish P, Hespe GE, Harvey J, Sorkin M, Levi B. A Review of Laser Therapies for the Treatment of Scarring and Vascular Anomalies. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2023;12(2):68-84. doi: 10.1089/wound.2021.0045. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35951024.
101. Pahl K.S., Kim K., Sams C., Alvarez H., Smith S.V., Blatt J. Inconsistency in classifying vascular anomalies: What's in a name? *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(3):10.1002/pbc.26836. PMID: 28988459 doi: 10.1002/pbc.26836. Epub 2017 Oct 8.
102. Park GH, Kim WI, Yang MY, Lee WK, Kim TW, Park SM, Lee HJ, Kim HS, Ko HC, Kim BS, Kim MB, Kim GW. Acquired Port-Wine Stain Following Minor Trauma: Fegeler Syndrome. *Ann Dermatol.* 2019;31(Suppl):S5-S6. doi: 10.5021/ad.2019.31.S.S5. Epub 2019 Jul 1. PMID: 33911677; PMCID: PMC7997062.
103. Patil UA. Application of Lasers in Vascular Anomalies. *Indian J Plast Surg.* 2023;56(5):395-404. doi: 10.1055/s-0043-1775871. PMID: 38026771; PMCID: PMC10663075.
104. Periyasamy MK, Sekar CS, Rai R. Effectiveness of Dual Sequential Wavelength Laser in the Treatment of Portwine Stains - A Retrospective Study. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(4):418-421. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_483_18. PMID: 31334061; PMCID: PMC6615402.
105. Poliner A, Fernandez Faith E, Blieden L, Kelly KM, Metry D. Port-wine Birthmarks: Update on Diagnosis, Risk Assessment for Sturge-Weber Syndrome, and Management. *Pediatr Rev.* 2022;43(9):507-516. doi: 10.1542/pir.2021-005437. PMID: 36045161.

106. Raulin C, Weiss RA, Schonemark MP. Treatment of essential telangiectasias with an intense pulsed light source (PhotoDerm VL). *Dermatol Surg*. 1997;23:941-5.
107. Rodriguez-Laguna, L.; Agra, N.; Ibanez, K.; Oliva-Molina, G.; Gordo, G.; Khurana, N.; Hominick, D.; Beato, M.; Colmenero, I.; Herranz, G.; et al. Somatic activating mutations in PIK3CA cause generalized lymphatic anomaly. *J. Exp. Med*. 2019;216:407–418.
108. Rork JF, Alomari AI, Mulliken JB, Fishman SJ, Liang MG. Diffuse capillary malformation in association with fetal pleural effusion: report of five patients. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):70–5.
109. Sabeti S, Ball KL, Burkhart C, Eichenfield L, Fernandez Faith E, Frieden IJ, Geronemus R, Gupta D, Krakowski AC, Levy ML, Metry D, Nelson JS, Tollefson MM, Kelly KM. Consensus Statement for the Management and Treatment of Port-Wine Birthmarks in Sturge-Weber Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021;157(1):98-104. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.4226. PMID: 33175124; PMCID: PMC8547264.
110. Safin DA, Romanov DV. Using silver poly (acrylate) matrix (Haemoblock) in children with lymphatic malformations. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 2019;46:101214.
111. Saliba E, Yumeen S, Tannous Z. Acquired port-wine stains: A report of two cases and review of the literature. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(3):945-948. doi: 10.1111/jocd.15526. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36409504.
112. Samal S, Monohar DB, Adhya AK, Sinha M, Mitra S. Cutaneous Epithelioid Angiomatous Nodule of Breast. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(4):463-466. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_397_18. PMID: 31334072; PMCID: PMC6615379.
113. Sánchez-Espino LF, Ivars M, Antoñanzas J, Baselga E. Sturge-Weber Syndrome: A Review of Pathophysiology, Genetics, Clinical Features, and Current Management Approache. *Appl Clin Genet*. 2023;16:63-81. doi: 10.2147/TACG.S363685. PMID: 37124240; PMCID: PMC10145477.

114. Sarac G, Kapicioglu Y. Efficacy of 577-nm Pro-Yellow laser in port wine stain treatment. *Dermatol Ther.* 2019;32(6):e13078. doi: 10.1111/dth.13078. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31465145.
115. Shajil C, M Das J. Nevus Flammeus. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 33085401.
116. Sheng H, Zeng H, Zhang M. Comparing the therapeutic effect of pulsed dye laser and pulsed dye laser plus CO₂ in port wine stain. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39(5):923-927. doi: 10.5114/ada.2022.119073. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36457672; PMCID: PMC9704469.
117. Shi MD, Yang K, Li SB, Zhao Q, Huo R, Fu C. Complication rates and safety of pulsed dye laser treatment for port-wine stain: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2023;39(1):16. doi: 10.1007/s10103-023-03961-5. PMID: 38141129.
118. Shiomi T, Kaddu S, Yoshida Y, Yamamoto O, Yamane T, Shomori K, et al. Cutaneous epithelioid angiomatous nodule arising in capillary malformation. *J Cutan Pathol.* 2011;38:372–375.
119. Siegel DH. PHACE syndrome: Infantile hemangiomas associated with multiple congenital anomalies: Clues to the cause. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(4):407-413. doi: 10.1002/ajmg.c.31659. PMID: 30580483.
120. Smoller BR, Rosen S. Port-wine stains: a disease of altered neural modulation of blood vessels. *Arch Dermatology.* 1986;122:177-9.
121. Stephens MR, Putterman E, Yan AC, Castelo-Soccio L, Perman MJ. Acquired port-wine stains in six pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(1):93-97. doi: 10.1111/pde.14019. Epub 2019 Oct 20. PMID: 31631390.
122. Tang LN, Liu G, Yang C, Sha XW, Wang SY. Short-term efficacy of superficial X-ray treatment for infantile maxillofacial hemangioma. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2021;39(4):464-468. English, Chinese. doi: 10.7518/hxkq.2021.04.014. PMID: 34409804; PMCID: PMC8381126.

123. tanziA, Vasile GF, Rubenstein R. Intense Pulsed Light (IPL) Therapy. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 35593833.
124. Tran JM, Kelly KM, Drolet BA, Krakowski AC, Arkin LM. Light-based treatment of pediatric port-wine birthmarks. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(2):351-358. doi: 10.1111/pde.14503. Epub 2020 Dec 27. PMID: 33368674.
125. Tuan HT, Tru NX, Phong LT, Hanh DVQ, Manh NT, Huong PD, Da Thao VT. Efficacy and safety of 595-nm pulsed dye laser treating port wine stains in Vietnamese patients: analysis of 124 cases and optimal treatment regimens. *Lasers Med Sci*. 2023;38(1):258. doi: 10.1007/s10103-023-03926-8. PMID: 37934314.
126. Uller W, El-Sobky S, Alomari AI, Fishman SJ, Spencer SA, Taghinia AH, Chaudry G. Preoperative Embolization of Venous Malformations Using n-Butyl Cyanoacrylate. *Vasc Endovascular Surg*. 2018;52(4):269-274. doi: 10.1177/1538574418762192. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29544400.
127. Urban MJ, Williams EF 3rd. Vascular Lesions. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2024;32(1):13-25. doi: 10.1016/j.fsc.2023.09.003. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37981409.
128. Urdiales-Gálvez F, Castellano-Miralla A. Effectiveness and safety of a narrow band spectrum intense pulsed-light dye with long pulse Nd:YAG laser for treating facial vascular lesions. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22 Suppl 2:8-15. doi: 10.1111/jocd.15772. PMID: 37318787.
129. Van der Horst CMAM, van Eijk TGJ, de Borgie CAJM et al. Hereditary port-wine stains, do they exist? *Lasers Med Sci*. 14:238,1999.
130. Virhov, R. *Angiome. Die Krankhaften Geschwulste*. Heschwald, Berlin. 1863.
131. Waibel JS, Holmes J, Rudnick A, Woods D, Kelly KM. Angiographic optical coherence tomography imaging of hemangiomas and port wine birthmarks. *Lasers Surg Med*. 2018:22. doi: 10.1002/lsm.22816. Epub ahead of print. PMID: 29566276.

132. Waner M, O T. Lasers and the treatment of congenital vascular lesions. *J Oral Pathol Med.* 2022;51(10):849-853. doi: 10.1111/jop.13367. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36177739.
133. Wang B, Mei X, Wang Y, Hu X, Li F. Adjuncts to pulsed dye laser for treatment of port wine stains: a literature review. *J Cosmet Laser Ther.* 2021;23(7-8):209-217. doi: 10.1080/14764172.2022.2052901. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35422188.
134. Wang J, Geronemus R. Treatment Update of Port-Wine Stain. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(6):681-682. doi: 10.36849/JDD.6264. PMID: 35674754.
135. Wanitphakdeedecha R, Ng JNC, Yan C, Manuskiatti W, Sudhipongpracha T, Jantarakolica T. Quality of Life and Psychological Effects of Port-Wine Stain: A Review of Literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:681-690. doi: 10.2147/CCID.S315804. PMID: 34188511; PMCID: PMC8235992.
136. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics.* 2015;136: e203–e214.
137. Wu W, Li D, Chen B, Wang G. A new mathematical model for accurate quantification of cryogen spray cooling in cutaneous laser surgery using realistic boundary conditions. *Lasers Med Sci.* 2021;36(8):1609-1617. doi: 10.1007/s10103-020-03229-2. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33400011.
138. Xia YX, Hu YY, Xia Y, Li DS. Pyogenic Granuloma After Treatment of Port-Wine Stain With Hemoporphin-Mediated Photodynamic Therapy. *Dermatol Surg.* 2024;50(3):302-303. doi: 10.1097/DSS.0000000000004049. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38048227.
139. Xie M, Liu J, Zhou P, Xu X, Liu H, Zeng L, Chen F, Zeng Y, Huang H, Peng W, Xiao H, Liu Q. Development of a digital imaging analysis system to evaluate the treatment response in superficial infantile hemangiomas. *PLoS One.* 2023;18(3):e0282274. doi: 10.1371/journal.pone.0282274. PMID: 36940202; PMCID: PMC10027214.

140. Yang EJ, Wambier SPF, Wambier CG. Safer 1064 nm long-pulse frequency settings and safety eyewear setup to improve visualization of superficial veins. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(2):e105-e106. doi: 10.1016/j.jaad.2023.02.067. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37121480.
141. Yang J, An X, Li Y, Tao J. Multi-wavelength laser treatments of spider nevi. *Lasers Med Sci*. 2019;34(4):737-742. doi: 10.1007/s10103-018-2652-0. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30311087.
142. Yeom S, Comi AM. Updates on Sturge-Weber Syndrome. *Stroke*. 2022;53(12):3769-3779. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038585. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36263782.
143. Yu W, Cen Q, Chen Y, Zhu J, Lin X. Combination Therapy of Pulsed Dye Laser With Intense Pulsed Light in Port-Wine Stain Treatment: A Prospective Side-by-Side Comparison. *Dermatol Surg*. 2021;47(9):1229-1232. doi: 10.1097/DSS.0000000000003114. PMID: 34448759.
144. Yu W, Chen Y, Cen Q, Zhu J, Lin X. Can 595-nm Pulsed Dye Laser in Conjunction With an Optical Clearing Agent Improve the Treatment of Port-Wine Stains? *Dermatol Surg*. 2022;48(5):534-538. doi: 10.1097/DSS.0000000000003410. Epub 2022 Apr 11. Erratum in: *Dermatol Surg*. 2023 Mar 1;49(3):316. PMID: 35404867.
145. Zhang B, Zhang TH, Huang Z, Li Q, Yuan KH, Hu ZQ. Comparison of pulsed dye laser (PDL) and photodynamic therapy (PDT) for treatment of facial port-wine stain (PWS) birthmarks in pediatric patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014;11(4):491-7. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.06.004. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24973576
146. Zhang C, Ge HS, Yang S, Zhang XJ. Clinical efficacy of 595-nm pulsed-dye laser in treatment of childhood facial spider nevi: a retrospective study of 110 patients. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(20):2417-2422. doi: 10.1097/CM9.0000000000000467. PMID: 31634243; PMCID: PMC6831075.
147. Zhang XY, Al-Odaini N, Fan RG, Xiong HD, Huang JC, Dai HM, Zhou YH, Huang XY, Wen SJ. The Efficacy of Hematoporphyrin Monomethyl Ether

Photodynamic Therapy in Adult Patients with Port-Wine Stains: A Retrospective Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(4):861-869. doi: 10.1007/s13555-022-00699-w. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35244881; PMCID: PMC9021340.

148. Zobel MJ, Moses W, Walther A, Nowicki D, Howell L, Miller J, Zeinati C, Anselmo DM. Management challenges of a large upper extremity vascular malformation in a patient with capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(3):781-784. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.07.001. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32687897.
149. Zutt M. Laser treatment of vascular dermatological diseases using a pulsed dye laser (595 nm) in combination with a Neodym:YAG-laser (1064 nm). *Photochem Photobiol Sci*. 2019;18(7):1660-1668. doi: 10.1039/c9pp00079h. PMID: 31124550.