

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

д-р Дончо Николов Етугов

**МЯСТОТО НА ОБОГАТЕНАТА НА ТРОМБОЦИТИ ПЛАЗМА (PRP)
В СЪВРЕМЕННОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ВЕНОЗНИЯ УЛКУС НА
ПОДБЕДРИЦАТА**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен

“ДОКТОР”

Научна специалност: “Дерматология и венерология” шифър 03.01.21

Научен ръководител:

СОФИЯ, 2017 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

- 1. УВОД**
- 2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР**
 - 2.1. Епидемиология на ВУП**
 - 2.2. Патофизиология на ВУП**
 - 2.3. Клинични аспекти**
 - 2.3.1. Класификация на ХВН
 - 2.3.2. Клинична картина
 - 2.3.3. Диагностични методи
 - 2.3.4. Диференциална диагноза
 - 2.4. Конвенционални методи за лечение на ВУП**
 - 2.4.1. Компресивна терапия
 - 2.4.2. Локална грижа за раната
 - 2.4.3. Системна медикаментозна терапия
 - 2.4.4. Хирургични методи за лечение
 - 2.4.5. Справяне с болката
 - 2.5. Съвременни методи за лечение на ВУП**
 - 2.5.1. Кожна трансплантация
 - 2.5.2. Терапия с биофизични методи
 - 2.5.3. Растежни фактори
 - 2.6. Изводи от литературния обзор**
- 3. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ**
 - 3.1. Цел и задачи**
 - 3.2. Материали и методи**
 - 3.2.1. Материали
 - 3.2.2. Методи
 - 3.3. Резултати**
- 4. ОБСЪЖДАНЕ**
 - 4.1. Сравнение на получените резултати**
 - 4.2. Ефективност на PRP в сравнение с конвенционалните методи**
- 5. ИЗВОДИ**
- 6. ПРИНОСИ**
- 7. ПРИЛОЖЕНИЯ**
- 8. БИБЛИОГРАФИЯ**

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВУП венозен улкус на подбедрицата

ЕВА ендоваскуларна аблация

ЛДС липодерматосклероза

ХВН хронична венозна недостатъчност

ХВУ хроничен венозен улкус

ABRI ambulatory venous retention index

AVVQ Aberdeen varicose vein questionnaire

bFGF basic fibroblast growth factor

BSE bioengineered skin equivalent

CEAP clinic, etiology, anatomy, pathophysiology

CGS collagen/gelatinous sponge

CIVIQ Chronic venous insufficiency questionnaire

CSVUQ Charing cross venous ulcer questionnaire

EGF epidermal growth factor

FDA Federal Drug Agency

GF fibroblast growth factor-basic

HAM human amniotic membrane

IFN γ interferon gamma

IGFBP-3 Insulin-like growth factor-binding protein-3

IGF-I Insulin-like growth factor 1

IL-1 β Interleukin 1 beta

MMP2 Matrix metalloproteinase 2

MMP9 Matrix metalloproteinase 9

NPWT negative pressure wound healing

PDAF platelet-derived angiogenesis factor

PDEGF platelet-derived epidermal growth factor

PDGF platelet-derived growth factor

PRP platelet-rich plasma

QOL quality of life

SEPS subfascial endoscopic perforator surgery

SQOR-V Specific quality-of-life and outcome response-venous questionnaire

TGF- β 1 tumor-necrosis factor beta1

TNF α tumor necrosis factor

VCSS venous clinical severity score

VEGF vascular endothelial growth factor

1. УВОД

Венозните улкуси на подбедрицата (ВУП) са важен медицински проблем. Хронично-рецидивиращият им характер води до значителна морбидност, влошаване на качеството на живот и повишаване разходите за здравни грижи.

ВУП е един от най-често срещаните медицински проблеми в световен мащаб и в западното полукълбо засяга около 1.5% от общата популация и 5% от възрастното население. ВУП съставляват приблизително 70% от всички рани на подбедриците. За съжаление тази тенденция ще се задълбочава в резултат на глобалната тенденция към застаряване на популацията.

Патофизиологията на поцеса на формиране на ВУП започва с хемодинамични венозни отклонения и води до инфламаторни промени с микроциркулаторни нарушения. Така, основен момент в терапията, е корекция на венозната хипертония и на проинфламаторната среда.

Стандартното комплексно медицинско обслужване на пациентите с ВУП включва наблюдение на раната и стандартни методи на лечение: компресивна терапия с пристягащи бинтове, дебридмънт, локални компреси и при нужда – системна медикаментозна терапия и хирургични интервенции.

В последните години се правят опити за внедряване на съвременни методи за терапия на ВУП при случаи на незаздравяващи при конвенционално лечение рани. Тези методи включват кожна трансплантация, терапия чрез електростимулация, терапия чрез негативно налягане, лазер-терапия и др. Ключово място сред съвременните методи на лечение на ВУП заемат растежните фактори и в частност обогатената на тромбоцити плазма (PRP).

PRP е предмет на активни проучвания през последните 25 години. През 70-е години на XX век се установява важната роля на тромбоцитните растежни фактори в процеса на тъканно възстановяване. PRP спомага за трансформирането на трудноздравяващия кожен улкус със слаба митогенна и биосинтезна активност в заздравяваща рана с максимална способност за тъканна регенерация чрез растежните фактори, които се освобождават от тромбоцитите. Тези фактори имат способността да ускоряват процеса на тъканно възстановяване.

Като се има предвид голямата трудност при постигане на задоволителен терапевтичен ефект и склонността към рецидиви, терапията при ВУП е безспорно един все още ненапълно разрешен съвременен проблем пред клинициста.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Епидемиология на ВУП

ВУП се среща при 5% от популацията над 65 годишна възраст (Guest JF, 2005) и при 1.5% от общата популация (Partsch H, 2008). Заболяването представлява сериозен медицински проблем в развитите страни с висока продължителност на живота и тенденция към глобално застаряване на популацията.

В САЩ около 0.5-1 милиона души са засегнати от ВУП (Partsch H, 2008). Разходите за лечение на заболяването се оценяват на 3 билиона долара годишно (de Araujo T, 2008). Тази сума не включва загубите от нетрудоспособност и загубени работни дни, които могат да достигнат до 2 милиона/годишно (Nelson EA, 2014) Редица проучвания съобщават за превалиране на женския пол (Erickson CA, 1995), но тази тенденция намалява с възрастта (Kirsner RS, 2013) и всъщност в по-скорошно проучване се съобщава, че мъжете са в по-голям риск от развитие на ВУП (Melhuish JM, 2000).

Поради хроничния характер на заболяването и относително високата себестойност на медицинската грижа, то представлява огромна икономическа и социална тежест в световен мащаб (Alavi A, 2016).

2.2. Патопатология на ВУП

В патопатологията на ВУП участват венозният рефлукс и обструкцията на венозния кръвоток, с преобладаващо участие на рефлукса (Labropoulos N, 1994), (Labropoulos N, 2009). Независимо кой от двата фактора е причината за венозния улкус, резултатът е повишено венозно налягане в системата на долния крайник. Фундаменталният патологичен процес при ВУП е венозното възпаление вследствие на повишеното хидростатично налягане (Eberhardt RT, 2014). Инфламаторният отговор включва левкоцити, макрофаги и моноцити, както и Т-лимфоцити, инфламаторни медиатори и хемокини, растежни фактори и др., които поддържат възпалението (Degeo S, 2010), (Raffetto JD, 2013).

Генетични фактори

Обширни проучвания изследват генетичните варианти, които са асоциирани с ВУП (Raffetto JD, 2008) и генетичния полиморфизъм в популацията. Като потенциални рискови фактор и за развитието на ВУП се описват: хемохроматоза C282Y генна мутация (HFE), генна вариация във фактор XIII V34L, в гена за феропротеин и гена 12 за матриксните металопроотеинази (ММП) (Gemmati D, 2009). Тези фактори имат отношение към възникването, хронифицирането, терапевтичната резистентност и рецидивите при ВУП. Фактор XIII е важен свързващ протеин, който играе ключова роля в оздравителния процес (Zamboni P, 2004). Определени генотипове за последния фактор имат по-добри възстановителни възможности (Gemmati D, 2006).

Цитокини и свързани хемоатрактанти

Съдовата стена и венозните клапи са първичните структури, които се засягат при венозната болест. Спорно е дали увреждането на съдовата стена води до клапна инсуфициенция или последната причинява разтягане и промени на съдовата стена (Raffetto JD, 2008). Критичен момент в патофизиологията на хроничния венозен улкус е смущението в микроциркулацията. Ендотелът е ключов регулатор на съдовия тонус, хемостазата и коагулацията. При ВУП персистиращ проблем е повишеното венозно налягане. Ефектът, който оказва то върху ендотелните клетки, води до освобождаване от тях на вазоактивни агенти, до експресия на E-селектин, секреция на инфламаторни молекули, хемокини и протромбинови прекурсори (Bergan JJ, 2006). Разтягането на ендотелната гладка мускулатура се улавя от ендотелните клетки чрез интерцелуларна адхезионна молекула-1 (ICAM-1, CD54) и механочувствителните транзиторни рецептор потенциал ванилоидни канали, които са налични в еднотела (Chen YS, 2010).

Добре познат факт е, че пациентите с хрониче улкус имат повишена експресия на ICAM-1, който активира левкоцитите и инициира ендотелната трансмиграция, задействайки проинфламаторна каскада (Takase S, 2004). Механичният стрес води до освобождаване на вазоактивни субстанции, експресия на протеин-1 хемоатрактант за макрофаги, васкуларна адхезионна молекула-1, L-селектин, E-селектин. Тези събития водят до продукцията на различни цитокини: трансформиращ растежен фактор-бета 1, TNF α , IL-1, и повишена експресия на матриксни металопроотеинази (Raffetto JD, 2013), (Bergan JJ, 2006).

Ендотелният гликокаликс е важна структура, която предпазва от адхезия на левкоцити, възпаление и тромбоза. Повишеното налягане и механичният стрес върху съдовата стена води до левкоцитна адхезия и възпаление, което причинява травма и загуба на гликокаликс (Mannello F, 2013), (Mannello F, 2011). Всичко това води до развитие и прогресия на ВУП.

Ключов компонент от възпалението при венозните улкуси е секрецията на матриксни металопроотеинази и цитокини, които имат значителен вреден ефект върху съдовата стена, венозните клапи, ендотела, гликокаликса и заобикалящите тъкани, включително деструкция на дермата с развитие на улкус (Raffetto JD, 2013). При експериментален модел с *vena cava inferior* при плъх е доказано, че матриксните металопроотеинази се освобождават в резултат на механичното разтягане при венозна хипертония и упражняват значителен ефект върху ендотела, гладката съдова мускулатура и адвентицията на вената (Raffetto JD, 2013). Матриксните металопроотеинази се намират във високи концентрации при ВУП, като по-високата им стойност корелира и със склонността на ВУП към забавено заздравяване (Mannello F, 2014), (Raffetto JD, 2013). Регулацията на секрецията на ММП е свързана с възпалителните клетки, цитокините, урокиназия плазминоген активатор, екстрацелуларния ММП индусер CD 147, тромбоцитния растежен фактор и митоген-активираната протеинкиназна каскада (Gohel MS, 2008), (Meyer FJ, 2008), (Raffetto JD, 2006). Проинфламаторните цитокини се смятат за мощни индуктури на секрецията на ММП при хроничните улкуси. Освен това теи цитокини потискат тъканните инхибитори на ММП, създавайки среда с ексцесивна концентрация на последните

(Trenrove NJ, 1999). Безпрепятстваната активност на протеазите е един от основните подлежащи механизми при незарастващите рани и води до деградация на матрикса. Формирането на улкус се улеснява и от повишения търновър на екстрацелуларния матрикс, медиран от неконтролируемата дейност на MMP.

Търновърът на молагена също е ключов елемент в зарастването на ВУП. При проучване върху биопсии от 12 пациента, чиито улкуси са заздравели; от 15 пациента, чиито улкуси не са заздравели след 12 месечно компресионно лечение и от 15 контролни пациенти (Meyer FJ, 2008), е доказано, че нивата на колаген III N-терминален про-пептид (освобождава се по време на синтез, депозиране и деградация на колаген III) и разградения колаген са по-високи при групата със заздравели улкуси в сравнение с незаздравелите. Метаболизмът на колаген III е важен елемент за зарастване на раните. Активността на MMP-1 също е по-висока при заздравелите улкуси в сравнение с останалите две групи. В групата на бързо зарастващите рани търновърът на колагена и активността на MMP-1 са повишени в рамките на 12-те месеца на наблюдението, което ги различава от групата на незарастващите рани (Meyer FJ, 2008).

Различни цитокините имат важна роля в определянето на хода на хроничната венозна болест (Mannello F, 2014). Един от основните цитокини при венозните улкуси е TGF- β 1. Неговата роля в оздравителния процес е изследвана в проучване, което обхваща 80 пациента, лекувани с многослойни компресивни превръзки. Преди и 5 седмици след започване на терапията са измерени нивата на IL-1 β , TNF α , MMP2, MMP9, bFGF, VEGF, TGF- β 1 в секрет от улкуса и в серума. Въпреки че е открита позитивна връзка между размера на улкуса и първоначалната концентрация на bFGF, се доказва, че заздравяването на улкуса корелира единствено с концентрацията на TGF- β 1, което илюстрира важната роля на цитокина във фиброгенезата, матриксната депозиция и пролиферацията на клетъчните елементи (Gohel MS, 2008).

В нерандомизирано проучване, което оценява нивата на различни цитокини при заздравяването на ВУП при пациенти, провеждащи компресионна терапия, е установено, че нелекуваните улкуси показват по-високи нива на проинфламаторни цитокини TNF α и IFN γ . Четири седмици след началото на компресионна терапия, нивата на изследваните цитокини намалява значително и клинично раната започва да заздравява. С подобрението на улкуса, нарастват и нивата на TGF- β 1. В резултат на всички тези процеси се нарушава дермалната микроциркулация и се формира посткапилярен маншет от колаген I и III, фибронектин, витронектин, ламинин, тенасцин, фибрин, TGF- β 1 и α 2-макроглобулин (Pappas PJ, 1999). Промяната в посткапилярните венули е адаптация за поддържане структурата и интегритета в отговор на повишеното венозно налягане.

Микроклапи

Венозни микроструктурни промени при пациенти с хронични венозни улкуси настъпват и на ниво микроклапи на вените. Важен елемент е системата от последователни малки притоци, които изграждат малка венозна мрежа с компетентни микроклапи.. При крайници с варикозни вени и венозни улкуси се наблюдава по-екстензивен рефлукс с по-гъсти мрежи и по-голяма усуканост на венизните съдове (Vincent JR, 2011).

2.3.Клинични аспекти на ХВН

2.3.1. Класификация

Класификацията на венозната болест е важен елемент за оценка степента на засегнатост и за избора на адекватна терапия.

Класификацията CEAP (клиника, етиология, анатомия, патофизиология) (Табл. 1) е базирана на последните гайдлайни за венозна болест (Eklof B, 2004). Препоръчва се използването ѝ при всички пациенти с венозен улкус, за да се стандартизират получените от клиничните проучвания данни и да стане възможно тяхното сравняване. Пациентите с активен улкус се определят като степен 6, а след заздравяване на улкуса - като степен 5.

Табл 1. CEAP класификация на ХВН (по Eklof B, 2004)

КЛИНИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ	ЕТИОЛОГИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ	АНАТОМИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ	ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
C0: без видими или палпируеми белези на венозна болест	Es: конгенитална	As: суперфициални вени	Pr: рефлукс
C1: телеангиектазии/ ретикулирани вени	Er: първична	Ar: перфориращи вени	Pr: обструкция
C2: варикозни вени	Es: вторична	Ad: дълбоки вени	Pr,o: рефлукс и обструкция
C3: едем	Er: без идентифицирана причина	Ar: без идентифицирана локализация	Pr: неидентифицирана патофизиология
C4a: пигментации/ екзема			
C4b: ЛДС/ atrophie blanche			
C5: заздравял ВУП			
C6: активен ВУП			
S: наличие на симптоматика – болка, кожна иритация, опъване, тежест, мускулни крампи и др., свързани с ХВН			
A: липса на свързана с ХВН симптоматика			

Допълнително към класификацията CEAP се прилага и VCSS (Venous Clinical Severity Score) (Табл. 2). (Vasquez MA , 2010). Той включва 10 клинични критерия, които се оценяват по скала от 0 до 3 и включват болка, варикозни вени, едем, пигментации, възпаление, индурация, брой активни улкуси, продължителност на процеса, размер на улкуса и използване на компресивна терапия. С нарастване на тежестта на заболяването, нараства и численото изражение на VCSS.

Табл 2. VCSS (Venous Clinical Severity Score) (по Vasquez MA , 2010)

	ЛИПСА: 0	ЛЕКА СТЕПЕН: 1	УМЕРЕНА СТЕПЕН: 2	ТЕЖКА СТЕПЕН: 3
болка болка или друг вид дискомфорт, свързани с хвн		временна болка или друг дискомфорт без влияние върху ежедневните дейности	ежедневна болка или друг дискомфорт, които влияят върху ежедневните дейности, но не ги ограничават напълно	ежедневна болка или друг дискомфорт, които ограничават почти напълно ежедневните дейности
варикозни вени варикозни вени с над 3мм/д в изправено положение		малко на брой, пръснати corona phlebectatica	ограничени до бедрото или прасеца	бедро и прасец
венозен едем		ограничен до ходило и глезен	достига над глезена, но под коляното	достига над коляното
кожна пигментация	липсва ли огнищна	лимитирана около глезена	дифузна в долната трета на подбедрицата	разпространение над долната трета на подбедрицата
възпаление (еритем, целулит, дерматит)		лимитирано около глезена	дифузно в долната трета на подбедрицата	разпространение над долната трета на подбедрицата
индурация вторични промени на кожата и подкожието в резултат на хвн (едем, фиброза, хиподермит) включва липодерматосклероза и atrophie blanche		лимитирана около глезена	дифузна в долната трета на подбедрицата	разпространение над долната трета на подбедрицата
брой активни вуп	0	1	2	3
давност на активните вуп	не е налична	под 3 месеца	от 3 мес.-1год.над 1 год.	
размер на най-големия активен ВУП	не е наличен	под 2 см	от 2 до 6 см	над 6 см
употреба на компресивна терапия	не е използвана	временна употреба на ластични чорапи	редовна употреба на ластични чорапи	постоянна употреба на ластични чорапи

Оценката на качеството на живот (QOL) също намира приложение в класификацията на ХВН (O'Donnell TF Jr, 2014). Маркери като анатомични и хемодинамични параметри не винаги отразяват адекватно общото състояние на

пациента. При пациенти с венозна болест са валидирани множество въпросници за качеството на живот, сред които Chronic venous insufficiency questionnaire (CIVIQ), Aberdeen varicose vein questionnaire (AVVQ), Specific quality-of-life and outcome response-venous questionnaire (SQOR-V), Charing cross venous ulcer questionnaire (CSVUQ).

За оценка на терапевтичния отговор се използват стандартни оценъчни скали (Gloviczki P, 2011). Например VCSS, CIVIQ, AVVQ могат да обективизират резултата от дадена интервенция.

2.3.2. Клинична картина

ХВН се проявява клинично посредством спектър от изменения, е единия край на който са варикозните вени и хиперпигментациите, а в другия – стазис дерматитът и липодерматосклерозата (ЛДС) и ВУП (Liu YC, 2011).

При пациентите с ХВН се наблюдават редица изменения на кожата като едем, оцветявания, които се дължат на отлагането на хемосидерин втъканта, согона phlebectatica (радиерно ориентирани вени, разположени дистално от медиалния глезен), ЛДС, atrophie blanche и ВУП (Alavi A, 2016).

ХВН води до излив на възпалителни клетки, като по този начин повишава склонността към развитие на дерматит. Превръзките, бинтовете и компресите могат да причинят локално дразнене, което да доведе доизостряне на дерматита. При пациенти с дерматит може да се очаква повишен риск от алергичен контактен дерматит към препаратите за локална употреба.

Стазис дерматитът може да се разграничи от алергичния контактен дерматит посредством тест за контактна алергия. Независимо от причината, при пациентите с дерматит може да се установят локализиран сърбеж, болка, нарастващ размер на ВУП, въпреки провежданото лечение. Алергичният контактен дерматит е по-често срещан при лица с ВУП. До 80% от пациентите с ВУП имат ≥ 1 положителен резултат на кожната проба, като при повечето случаи се касае за алерген, който се съдържа в локалните средства за лечение на ВУП (Barbaud A, 2009). Контактната алергия обикновено се получава при дълговременна експозиция на алергени под оклузия в асоциация с нарушена бариерна функция на кожата (Barbaud A, 2009).

Atrophie blanche (бяла атрофия) представлява бели звездовидни депресирани атрофични цикатрикси, често придружавани от силна и остра болка. Въпреки че точният механизъм е на появата на бялата атрофия е неясен, вероятно при пациенти без придружаваща венозна болест тя се дължи на дребна съдова тромбоза (мраморна васкулопатия) (Alavi A, 2013).

ЛДС е основната клинична находка, свързана с ХВН. Хистопатологичните промени при ЛДС включват задебеляване и фиброза на септумите в хиподермата с липофагоцитни промени и адипоцитна некроза (склерозиращ паникулит) (Miteva M, 2010).

Острата ЛДС се характеризира със силна болка и може да се развие дори при отсъствието на други признаци на венозна болест. Лечението на острата ЛДС включва приложение на интравенозни кортикостероиди, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), фибринолитични и локални компресии. Станозолол, оксандралон

или даназол могат да бъдат от полза в случаи на неповлияване от другите средства (Miteva M, 2010). Хроничната ЛДС обикновено се проявява с хиперпигментация и индурация на тъканта. Половината от пациентите с ЛДС изпитват болка дори и в отсъствието на ВУП.

ВУП се проявяват като плиткни улцерации, локализирани в областта между средата на прасеца и малко под глезена (Miteva M, 2010), (Margolis DJ, 2002). Ръбът им често е серпигинозен, с неправилна форма, а дъното на улкуса съдържа розови грануляции и жълтеникав фибринозен налеп. Повечето пациенти се оплакват от болка и едем, които се засилват в края на деня (Alavi A, 2016).

2.3.3. Диагностични методи

Хистологичното изследване има ключова роля в диагностиката на атипичните рани. Около 90% от улкусите в областта на долните крайници се дължат на съдова, неврологична патология или на хроничен натиск. Останалите 10% от случаите се дължат на инфекции, кожни карциноми, метаболитни нарушения и др. (Alavi A, 2016).

Взимането на биопсичен материал от улкус за хистологично изследване в случаи на подозрение за развитие на неопластичен процес, е лесна и удобна манипулация (Alavi A, 2010) (Tang JC, 2012). Хистологичната находка в повечето случаи позволява да се идентифицира непластичен процес или възпалителен такъв (Alavi A, 2010). В някои случаи се налага използването на допълнителни оцветявания с цел диагноза на някои инфекции. **Имунохистохимичното маркиране** посредством стандартизирани моноклонални антитела влиза в съображение при диференциалната диагноза на кожни карциноми, които клинично се изявяват с улцерация. **Директното имунофлуоресцентно изследване** демонстрира отлагането на антитела в биопсичния материал, което се наблюдава при някои васкулити.

Предпочитано място се взима на биопсичен материал за хистологично изследване е ръбът на улкуса. Биопсия от дъното му обикновено се изследва за инфекциозни причинители като вируси, бактерии, гъби и атипични микобактериални инфекции (Tang JC, 2012).

Ретроспективно проучване върху 350 биопсични материала от хронични улкуси в областта на долните крайници показва, че 29,7% от улкусите са определени клинично като атипичн. При 24 пациенти (17%) хистологичната картина отговаря на малигнен процес (Tang JC, 2012).

Друго проучване на Senet и съавт., което включва по две биопсии (една от руба и една от дъното на улкуса) при 144 пациента с ВУП, показва данни за неопластичен малигнен процес в 10,4% от случаите (Senet P, 2012).

2.3.4. Диференциална диагноза

В диференциалната диагноза на ХВН и в частност на ВУП влизат редица състояния, които се проявяват клинично с развитието на улкус. Сред тях са: пиодерма гангренозум, васкулити, улкус на Martorell, калцифилаксия, артериален венозен улкус, улкус асоцииран с терапия с хидроксиурея, улкуси при антифосфолипиден синдром и др. (Alavi A, 2016). Клиничните особености на тези състояния са представени в таблица 3 (адаптирано по Alavi A, 2016).

Табл. 3. Клинична картина на състояния, влизащи в съображение при диференциалната диагноза на ВУП (адаптирано по Alavi A, 2016).

СЪСТОЯНИЕ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ХАРАКТЕРИСТИКИ	ДИАГНОЗА
pyoderma gangraenosum	всякаква	възпаление, подкопани периферни ръбове, стерилни пустули	анамнеза и клинична картина
vasculitis	зони, подложени на натиск	палпируема пурпура, atrophie blanche, livedo reticularis	биопсия, уринен анализ, медицински преглед
улкус на Martorell	постеро-латерално, над ахилесовото сухожилие	livedo reticularis, некроза	Биопсия
calciphylaxis	всякаква	livedo reticularis, некроза	анамнеза, биопсия
артериален венозен улкус	около латералния глезен, претибиално, гръб на ходило и пръсти	липса на тъкан, често с есхара или некротичен ръб	глезенно-брахиален индекс, дуплекс сонография, ангиография
улкус асоцииран с терапия с хидроксиурея	медиален и латерален глезен	болезнен кожен дефект с улцерирало дъно, без грануляционна тъкан	анамнеза за приен на хидроксиурея
улкус при антифосфолипиден синдром	всякаква	livedo reticularis, некроза	IgG, IgM антикардиолипинови антитела, лупус антикоагулант

2.4. Конвенционални методи за лечение на ВУП

Конвенционалните методи за лечение на ВУП включват компресивна терапия, локална грижжа за раната, системни медикаменти и хирургична обработка (Guest JF, 2005). При неповлияване на ВУП от конвенционалната терапия в рамките на 4-седмично оптимално лечение с конвенционални средства, се пристъпва към адювантна съвременна терапия, която е многообещаваща, особено при превенцията на рецидивите.

Преди да се пристъпи към лечение, е необходимо да се извърши внимателно наблюдение на раната и преглед за установяване на съпътстващи заболявания и състояния, които биха могли да забавят оздравителния процес. Тези мерки включват изключване на анемия, хипопротеинемия, недохранване, тромбофилия и по възможност елиминиране на вредните навици като тютюнопушене.

При здрави пациенти в изправено положение, венозната система трябва да преодолее силата на гравитацията, за да осигури обратния приток на кръв към сърцето. Двете основни сили, които правят възможно това обратно на гравитацията движение, са активното мускулно съкращаване на триглавия мускул на прасеца и реактивното затваряне на венозните клапи. Тези две сили действат синергично (Partsch H, 2008). Всеки дефект в двете направления може да доведе до венозна недостатъчност. Тези дефекти може да включват проблеми, свързани с нарушение на венозния отток като

венозна обструкция, функционално нарушение на триглавия мускул на подбедрицата и венозен рефлукс, свързани с разширени варици на подбедриците и некомпетентни венозни клапи.

2.4.1. Компресивна терапия

Компресивната терапия е от основен метод при грижата за ВУП. Тя се основава на корекция на увредения венозен отток и е най-широко използваният метод за лечение на ВУП. Методът е документиран още преди 300 години (Kiev JK, 1993).

Редица проучвания, включително метаанализ на клинични проучвания в базата данни Кокрейн, потвърждават положителния ефект на компресивната терапия при лечението на ВУП (Barwell JR, 2004), (Marston WA, 1999). Чрез използването на различни компресионни методи, степента на заздравяване на улкуса варира между 60-70% при 12-24-седмично лечение (Raffetto JD, 2011).

Приложението на външен натиск намалява хидростатичното венозно налягане в повърхностната и дълбока венозна мрежа, подобрява венозния поток, което позволява по-бързо зарастване на раната (Burnand KG, 1986). Физиологичните ефекти от компресията включват: ускорение на венозния кръвоток, снижаване на венозния рефлукс и венозния застой, подобряване на притока на кислород към околната кожа и стимулиране на фибринолизата (de Araujo T, 2003).

Освен повлияването на хемодинамиката понастоящем се разглеждат молекулярните промени в микросредата на улкуса, които настъпват в резултата на компресивната терапия. Счита се, че компресивната терапия при венозен улкус модулира инфламаторните и анти-инфламаторните цитокини, повлиявайки тяхната експресия. Венозният улкус е инфламаторно състояние, което включва значителен брой инфламаторни агенти. Beidler и съавт. демонстрират, че компресивната терапия намалява концентрацията на много от цитокините, участващи в патофизиологията на ВУП (Beidler SK, 1999).

Компресивната терапия може да се осъществява посредством три основни техники или видове компресивни системи. Първата е постоянното носене на система от превръзки, която обикновено се състои от две или повече части (ластични бинтове или чорапи). Втората е чрез отстраняеми чорапи или трикотажи. Третата е чрез периодично стягащи приспособления, т.е. помпи прилагани на интервали през деня. Тези компресивни техники или системи използват няколко различни начина да осъществяват външно налягане върху венозната система.

Според наличните данни високостепенна компресия (>30 mm Hg) и многослойните компресионни превръзки са по-ефективни в лечението на венозни улкуси. Нееластичните компресионни техники запазват обиколката на крайника и венозния обем по-добре от еластичните във времето. Скорошно проучване съобщава, че двуслойните ластични чорапи са еквивалентно ефективни с четирислойните превръзки (Palfreyman SJ, 1998).

Пристягащи бинтове

Пристягащите бинтове са класифицирани като еластични (дълго разтегливи) или нееластични (късо разтегливи). Еластичните бинтове са с разтежимост от 100 до 200%, докато нееластичните бинтове са с растежимост от 40 до 99%.

Еластичните бинтове съдържат еластомерни влакна, които обуславят лесна разтегливост и постоянно ”пристягане”, тъй като се стремят да възвърнат първоначалната си дължина. Оптимално прилагане на еластичните бинтове се получава, когато бинтът се опъне от отпуснато състояние до отказ (т.е. максимално разтягане), след което се отпусне и се постави при 50% опъване, за да упражнява еластичен натиск в двете направления на бинта.

Обратното, нееластичните бинтове са твърди и се съпротивляват на страничното разширяване на подбедрицата при активно свиване на мускула ѝ, например при ходене. При ходене, свиването на триглавия мускул на подбедрицата се подпомага външно от твърдата превръзка, като по този начин се подобрява венозната циркулация. Следователно твърдите превръзки пристягат по време на активност, също и при оток със застой. Техен недостатък е, че упражняват ефекта си единствено при активно движение и не притискат подбедрицата при покой в легнало положение. Ботушът на Унна е класически пример за нееластична превръзка.

Пристягащите превръзки се състоят от един или няколко компонента. Многокомпонентните превръзки са изградени от защитен слой – подложка от ортопедична вълна, могат да включват задържащ пласт от креп, еластична стягаща превръзка, както и външна еластична прилепваща превръзка против изхлузване.

Сравнителен анализ върху ефективността на еластичните и на нееластичните превръзки показва, че и двата вида са еднакво ефективни при подпомагане на заздравяването на ВУП както при амбулаторни, така и при стационарно лекувани пациенти. Авторите отбелязват, че нееластичните превръзки са по-подходящи в някои клинични ситуации, поради факта, че те упражняването по-слаб натиск при покой в сравнение с еластичните превръзки. В резултат на това нееластичните превръзки е възможно да ограничат артериалния поток при пациенти с придружаващо артериално заболяване и да доведат до засилване на болковия синдром.

Натискът под превръзката се увеличава с добавянето на всеки допълнителен пласт. Доказано е, че многослойните превръзки превъзхождат по способността си да пристягат еднопластовите. Принципите на компресията се базират на видоизменения закон на Лаплас (Melhuish JM, 2000):

Стягане на превръзката =

Бр. Пластове X натиск X константа

Широчина на бинта X обиколка на прасеца

Натискът под превръзката може да бъде увеличен с допълнителен брой превързочни пластове, с увеличаване на натиска на поставените бинтове, както и чрез намаляване на ширината на бинтовете (Partsch H, 1991).

Компресивните превръзки могат да бъдат приложени посредством различни техники. Общоприета практика възприема поставянето на спираловидна превръзка около крака при 50% застъпване преди обръщане, като по този начин се получава двоен пласт от всеки компонент. Други техники на приложение увеличават броя на наслагващите се слоеве, като по този начин увеличават пристягането. Следователно, докато превръзката има 4 компонента, тя съдържа по-голям брой пластове.

Ефективността на терапията и скоростта на заздравяване на ВУП зависят от характеристиките на улкуса и индивидуалните особености на пациента. Размерът и давността на улкуса са два от най-важните фактори, които определят горните показатели. Marston и колектив (Marston WA, 1999) докладват, че 57% от ВУП, наблюдавани в клиничната практика и третирани с компресивна превръзка, заздравяват за 10 седмици, а 75% заздравяват за 16 седмици. По-големите язви (>20 см²) и смесените артерио-венозни язви се характеризират със забавено заздравяване. Други рискови фактори за липса на ефикасност на компресивната терапия включват дългосрочна давност на ВУП, свързана с липодерматосклероза, или предшестващи хирургически интервенции върху коляното или на бедрото.

Табл. 4. Видове стягащи превързочни системи (Erickson CA, 1995), (Morton LM, 2012), (Kirsner RS, 2013).

КОМПРЕСИВНА СИСТЕМА	ПРИМЕРИ	ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТЪЦИ
дълго разтегливи (еластични) превръзки	Surepress, Ace, Dauerbinde и Biflex Thuasne	<ul style="list-style-type: none"> • обхващат площ от основата на ходилото до коленете • нисък натиск при движение • висок натиск при покой • > 140% разтегливост • може да се прилагат спираловидно или под формата на цифрата 8 • евтини, може да се перат, има такива и за многократна употреба 	<ul style="list-style-type: none"> • склонност към развързване • не поддържат постоянен натиск • риск от неправилно поставяне
късо разтегливи (нееластични)	с цинкова паста (viscopaste/Unna), Comprilan, Circaid (Velcro), FarrowWrap (Velcro), Action,	<ul style="list-style-type: none"> • удобни; с по-добра поносимост • минимално възпрепятстване на ежедневните дейности • генерира висок работен натиск 	<ul style="list-style-type: none"> • марля импрегнирана с различни продукти, като цинков окис • неподходящи за рани със силна ексудация

	Panelast и Porelast	<ul style="list-style-type: none"> • някои превръзки са с велкро закопчаване 	<ul style="list-style-type: none"> • трябва да се прилагат от добре обучен персонал
устройства за периодична компресия	пневматична помпа	<ul style="list-style-type: none"> • увеличава фибринолитичната дейност 	<ul style="list-style-type: none"> • висока цена • изисква се обездвижване за по няколко часа на ден
многокомпонентни превръзки	Coban 2, Coban 2 lite, Profore, Actico и Sofban	<ul style="list-style-type: none"> • по-силен натиск • степенуване на компресията • поддържа висока компресия • възможна индивидуално-съобразена компресия при пациенти със смесена венозно-артериална болест 	<ul style="list-style-type: none"> • трябва да се прилагат от добре обучен персонал
компресивни устройства		<ul style="list-style-type: none"> • регулируема компресия • лесно поставяне и сваляне 	<ul style="list-style-type: none"> • висока цена • голям обем
поддържаща система	Tubigrib	<ul style="list-style-type: none"> • лесна употреба • двупластова за увеличаване на натиска 	<ul style="list-style-type: none"> • слаб натиск

Скорошен метаанализ върху 36 проучвания и 2 систематични прегледа на Кокрейн Колаборейшън показват, че не се отчита значителна разлика при степента и времето за на заздравяване на ВУП, както и риска от рецидив, при използването на стягащи чорапи и стягащи превръзки. Пристягащите чорапи най-често се използват като поддържаща терапия след заздравяването на ВУП. В някои случаи обаче пристягащите чорапи могат да се използват като първоначалне терапевтична опция.

Проучване на Ashby и колеktiv (Ashby RL, 2014) върху 457 пациента с ВУП показва оздравителен ефект на пристягащите компреси. Пациентите са произволно разделени на 2 групи - първата е третирана с двупластови чорапи, а втората с четиристойни превръзки. Отбелязва се значителен процент пациенти от групата, използващи компресивни чорапи, които напускат по собствена воля проучването, поради дискомфорт и болката, свързани с употребата им (38% в сравнение с 28% в групата с превръзките). Степента на заздравяване на ВУП не се различава при двете терапии (Ashby RL, 2014). Използването на ластични чорапи от самото начало на компресивната терапия подготвя пациентите за доживотното им използване като поддържаща компресивна терапия (Kirsner RS, 2013). Таблица 5 показва препоръчителното ниво на пристягащи чорапи при пациенти с венозно заболяване (Phillips TJ, 2001), (Katzel EB, 2014).

Табл. 5. Ластични чорапи (адаптирано по Mosti G и съавт. (Mosti G, 2012) и Woo KY и съавт. (Woo KY, 2013).

КАТЕГОРИЯ	НАТИСК В/У ГЛЕЗЕНА (mm Hg)	ПОКАЗАНИЯ
I	20-30	лек оток, варикозни вени и венозни язви
I	30-40	умерен оток, умерена венозна болест, варикозни вени и венозни язви
III	40-50	тежък оток, сериозна венозна болест, венозни язви и лимфедема
IV	50-60	лимфедема

Периодични пневматични компресивни устройства

Устройствата за периодична пневматична компресия (ППК) предават постоянен натиск върху подбедрицата и може да се използват в съчетание с превръзки или чорапи. Особено при стационално лекувани пациенти, ППК може да окаже допълнителен благоприятен ефект към други форми на компресия (Obermayer A, 2006), (Parsch H, 2008). Освен това, интермитентното пневматично налягане се използва за превенция на тромбоза на дълбоките вени (Scurr JH, 1987), (Turpie AG1989) и приложението им е подходящо при пациенти, при които компресивните превръзки са неподходящи (Hofman D, 1995).

Въздушна помпа и надуваеми помощни ботуши (с височина до коляното, които създават градиент между 30 и 70 mmHg) в затворена система се използват за обезпечаване на динамична компресия, като по този начин се стимулира свиването на триглавия мускул на подбедрицата (Diamantopoulos I, 2008). ППК предотвратява появата на отоци и стазисни промени в долната част на подбедрицата, които са често наблюдавани при обездвижени пациенти.

Показания и противопоказания за приложение на компресивната терапия

При преценката „за” и „против” приложението на компресивна терапия при конкретния пациент следва да се има предвид адекватността на кръвоснабдяването на долния крайник. Силен натиск от 40 mm Hg се препоръчва за лице с адекватно кръвоснабдяване, отчетено със стойности на индекса на брахиалното налягане в глезена от 0.8 до 1.2.

При пациенти със смесени артерио-венозни язви със стойност на индекса на брахиалното налягане в глезена >0.5 и абсолютно налягане в глезена >60 mm Hg, се

препоръчва нееластична компресия под 40 мм Hg, която да не пречи на артериалното оросяване и същевременно да подобрява нарушенията на венозния отток.

Компетентността на артериалното кръвообращение може да се изчисли посредством изчисляване на стъпално-брахиалния индекс на налягането (АВРІ) 20 – скринингов инструмент с висока чувствителност (85%) и специфичност (97%) при установяването на артериална оклузивна болест (Lazareth I , 2009). АВРІ се изчислява от стъпалното систолно налягане разделено на най-доброто прогнозно централно налягане (т.е. най-високото брахиално систолно кръвно налягане на всяка ръка). Подбедрици с АВРІ >0.8 се считат за достатъчно добре артериално кръвоснабдени, за да понесат безпроблемно прилагането на усилена компресивна терапия (Табл. 6). АВРІ >1.2 обикновено е сигнал за сериозно калциране или гликиране на тибиялните артерии, което води до фалшиво завишени стойности на налягането в областта на ходилото.

Табл. 6. Степен на компресивната терапия въз основа на стъпално-брахиалния индекс на налягането (Briggs M, 2007).

АВРІ	КОМПРЕСИВНА ТЕРАПИЯ
0.8-1.2	силно-компресивна терапия
0.5-0.8	модифицирана компресивна терапия (≤ 20 мм Hg)
<0.5	без компресивна терапия

При пациенти с венозна болест и съпътстващ артериален риск (АВРІ 0.5-0.8) може да се наложи модификация на компресивната терапия (Woo KY, 2013). Скорошни клинични проучвания показват, че нееластичната компресия превъзхожда еластичната по отношение на подобряването на артериалното кръвообращение и заздравяването на ВУП (Mosti G, 2012). Mosti G и колектив (Mosti G, 2012) демонстрират, че при пациенти с АВРІ > 0.5 и абсолютно стъпално налягане > 60 мм Hg, нееластична компресия по-ниска от 40 мм Hg не пречи на артериалното оросяване и води до нормализиране на венозната функция. Следователно, авторите препоръчват употребата на нееластични превръзки пациенти със смесени артерио-венозни язви на подбедриците (Mosti G, 2012).

Като алтернатива на нееластичните превръзки могат да се използват превързочни системи с по-малко компоненти, като се регулира степента на стягане. Важно е да бъде отбелязано, че неадекватно високата компресия може да се окаже опасна, тъй като води до увеличаване на артериалния риск с възможна последваща дистална гангрена и загуба на подбедрицата при лица със сериозна артериална патология (Mosti G, 2012). Поради тази причина, компресията при пациенти с каквато и да е степен на артериална недостатъчност трябва да се прилага внимателно и с обсъждане на риска от усложнения.

Пациенти със застойна сърдечна недостатъчност могат да понесат по-трудно компресивната терапия. По-систолато пристягане в областта на прасеца може да

увеличи крайния диастолен обем и по този начин да влоши застойната недостатъчност (de Araujo T, 2003). За да се предотврати внезапно изостряне на сърдечната недостатъчност, се препоръчва първоначално да се приложи умерена компресивна терапия на едната подбедрица. Ако застойната недостатъчност не се изостри в рамките на 48 часа, може да се опита увеличаваща се компресия и на двете подбедрици.

След свалянето на стягащите компреси се появяват несвойствени зони на повишено налягане като следи от неравномерен натиск, които клинично се проявяват с различен по степен еритем на кожата.

Наличието на е сигнал за пациента или лекуващия лекар за проблеми, свързани с неправилна компресивна терапия и повишен артериален риск.

2.4.2. Локална грижа за раната

Терапията на ВУП е многостъпален процес. Освен адекватна компресивна терапия, от съществена важност е и локалната грижа за ВУП. При оптимални условия, улкусът има добре гранулиран матрикс, без данни за инфекция, без наличие на некротична тъкан и с обилен ексудат.

За премахване на евентуална некротична тъкан при ВУП, се извършва дебридмънт. Локалните компреси/превръзки се класифицират като неоклузивни, полуоклузивни и специализирани (с растежен фактор или човешки дермален еквивалент) (O'Donnell TF Jr, 2011). Изборът на вида на компреса зависи основно от характеристиките на раната.

Необходимо е използването на интегративен подход с разбиране молекулните основи на заболяването, който да доведе до правилен избор на терапевтичен метод (Chi YW, 2015)

Дебридмънт

Дебридмънтът представлява отстраняване на мъртвата тъкан, чуждите тела, анормални/нефункционални клетки, бактерии и други странични продукти, включително биофилми, от мястото на ВУП и съставлява съществена част от локалните грижи за раната.

Въпреки че ползата от рутинния дебридмънт при ВУП все още не е подкрепен от рандомизирани клинични изследвания, повечето налични доказателства сочат, че отстраняването на остатъците по повърхността на раната се асоциира с оптимизиране на оздравителния процес при ВУП (Lebrun E, 2013), (Wilcox JR, 2013).

Ретроспективно проучване на Wilcox и колектив (Wilcox JR, 2013) показва по-бързо заздравяване на различни хронични рани при ежеседмичен дебридмънт ($P < .001$) в сравнение с такъв, извършван през седмица. Налепът по раните може да включва умъртвена тъкан, чужди тела, анормални/нефункционални клетки, бактерии често свързани в биофилми и отпадни бактериални продукти. При липса на усложнения от съпътстваща артериална болест или инфекция при ВУП рядко се среща некротична тъкан. В случаите на наличие на такава, дебридмънтът на некротичната тъкан при се извършва по няколко метода: хирургическо отстраняване на коричката или остър дебридмънт до кървяща тъкан; автолитични превръзки, включително с калциев

алгинат, хидрогелове, хидроколоиди или биопрепарати (напр. личинки); ензимни методи (напр. колагеназа – Табл. 7) (Sibbald RG, 2011).

Табл. 7. Методи на дебридмънт (Trookman NS, 2011)

МЕТОДИ	ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТЪЦИ	ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
хирургически/остър	бърз; висока селективност	болезнен; изисква се квалификация на персонала; скъпоструващ	исхемична тъкан и кръвотечение
автолитичен	по-безболезнен, по-евтин	риск от анаеробна инфекция	Инфектирани и нарушена кожна повърхност
механичен	ниска цена	неселективен; времеемък; болезнен	чисти рани
биологичен: личинка/ ларва	ниска цена; селективен; безопасен	краткотраен ефект; времеемък; несъвместим с компресионна терапия	хеморагична диатеза; дълбоки, тунелни рани; алергия към лепила, яйца, ларви на мухи и соя
ензимен	неселективен; по-безболезнен, бърз	скъп; изисква се квалификация; може да има нужда от вторична специфична превръзка; не е предназначен за ежеседмична употреба	алергия към ензимният препарат

Дебридмънт може да се използва самостоятелно или в комбинация с други терапевтични методи за оптимизиране на оздравителния процес. Изборът на най-подходящата техника на дебридмънт се основава на оценка на индивидуалните особености на пациента (Wilcox JR, 2013). Необходими са допълнителни проучвания за изясняването на конкретното място на дебридмънта в комплексната грижа за ВУП (Bradley M, 1999).

Компреси/ превръзки

Поддържането на влажна среда има важна роля през всички фази на оздравителния процес при ВУП. Влажни компреси могат да бъдат на базата на пяна, хидрофибри, хидрогелове, хидроколоиди и алгинати.

Влажната среда има ключова роля във всички фази на оздравителния процес, като ускорява реепителизацията и синтеза на колаген. Влагата също така улеснява действието на растежните фактори, пролиферацията на кератиноцити и фибробласти и ускорява ангиогенезата.

Венозните улкуси обикновено имат обилен ексудат, състоящ се от възпалителни протеази и цитокини, които атакуват околната здрава кожа. От голяма важност е

поддръжката на влажна околна среда, без да се допуска мацерация на кожата. Периодът, през който се сменят компресите, зависи от тяхния абсорбиционен капацитет.

Разработени са редица компреси за поддържане на влажна среда: пяна, хидрофибри, хидрогелове, хидроколоидни, алгинати (Vaneau M, 2007), (Chaby G, 2007). Изборът на компрес се определя от характеристиките на раната, степента на ексудация, фетора и състоянието на околната кожа (Tang JC, 2012).

За улкуси с грануляционна тъкан се препоръчва хидроколоид, докато при силно ексудирани рани, се препоръчват алгинати или силно абсорбиращи превръзки (Chi YW, 2015).

Табл. 8. Основни категории превръзки. По Ficarelli E и колектив (Ficarelli E, 2008) и Park KY и колектив (Park KY, 2013)

КЛАС	ОПИСАНИЕ	ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТЪЦИ
Филми	полупропускливи прилепващи пластири	<ul style="list-style-type: none"> • прозрачни • не пропускат течности и бактерии • пропускат газ и водна пара • по-рядка смяна на превръзката, по-безболезнено 	<ul style="list-style-type: none"> • прилепват без абсорбция • неподходящи за фина кожа • риск от алергичен контактен дерматит от лепилните вещества
Хидрогелове	полимери с високо водно съдържание	<ul style="list-style-type: none"> • овлажняват • безболезнени, болкоуспокояващи 	<ul style="list-style-type: none"> • аморфността им налага вторична превръзка • Изисква се повишено внимание при инфектни рани • Риск от алергичен контактен дерматит към пропилен гликол или други съставки
Хидроколоиди	хидрофилни колоидни частици свързани с полиуретанов филм, някои съставени от желатин, пектин и карбоксиметил целулоза	<ul style="list-style-type: none"> • автолитичен дебридмънт • самозалепващи се • дълъг срок на приложение • непроницаем за течности и бактерии • следва формата на раната 	<ul style="list-style-type: none"> • не абсорбират • травмират при отстраняване • алергия към свързващите вещества • риск от мацерация на околната кожа • неприятна миризма
калциеви алгинати	комплексни полизахариди на основата на водорасли; пластирите абсорбират странично, а ламбото	<ul style="list-style-type: none"> • хемостатични • автолитичен дебридмънт • полупропускливи 	<ul style="list-style-type: none"> • необходима е вторична превръзка

	вертикално	<ul style="list-style-type: none"> • силно абсорбиращи 	
хидрофибри	Пластири или ленти	<ul style="list-style-type: none"> • Силно абсорбиращи • Не травмират при отстраняване 	<ul style="list-style-type: none"> • Необходима е вторична превръзка
пени	флуиден обмен с полиуретанова пяна с частично задържане на флуидите при различен размер на порите	<ul style="list-style-type: none"> • силно абсорбиращи • следват формата на раната • пропускат вода и пара 	<ul style="list-style-type: none"> • със значителен обем и околната кожа може да мацерира, особено при еднороден размер на порите • непрозрачни
композици	многопластова комбинация за увеличаване на абсорбцията, блокировката на течностния поток и автолизата	<ul style="list-style-type: none"> • абсорбиращ и може да е с островна и гранична конфигурация за срединно абсорбиране и периферно прилепване 	<ul style="list-style-type: none"> • обемисти • непрозрачни
превръзки на основата на колаген	колагенови превръзки с говежди произход	<ul style="list-style-type: none"> • спомагат за заздравяването като окисляват редуцираната целулоза • намаляват матричната металопроотеиназа 	<ul style="list-style-type: none"> • не са показани при инфектирани рани

Лечение на суперпонирана инфекция

Поради риск от поява на резистентност, антибактериални агенти трябва да се прилагат само при случаи с клинични признаци на инфекцията или когато се предполага, че бактериите забавят заздравителния процес.

Локалните антимикуробни компреси съдържат сребро, йод, мед, полихексаметиленов бигванид или комбинация от метиленово синьо и кристал виолет.

Ако бактериалното число достигне критичния праг от $>10^5$ бактерии/g, бактериалните токсини могат да увредят тъканта и да забавят оздравяването на ВУП (Sibbald RG, 2011) Инфекцията на меките тъкани (подлежащи и заобикалящи ВУП) изисква системна антибиотична терапия. Към настоящия момент няма доказателства в подкрепа на рутинното прилагане на системни антибиотици при венозни улкуси без клинични данни за инфекциозен процес (O'Meara S, 2013).

Локалните компреси са ефективни, когато антимикуробна бариера влезе в контакт със свободните бактерии. Заради риска от развитие на резистентност, антибактериалните агенти трябва да се прилагат само при случаи с клинична инфекция или ако антисептиците не демонстрират необходимия ефект. Например йонизираното сребро упражнява своята антимикуробна бариерна активност срещу клетъчната стена, цитоплазмена мембрана и ДНК на микроорганизмите. Същевременно обаче ефектът от компресите със сребро остава противоречив (Carter MJ, 2010).

2.4.3. Системна медикаментозна терапия

Основните системни средства, които намират място в терапията на ВУП са пентоксифилинът, флавоноидите и антикоагулантите.

Пентоксифилин. Пентоксифилинът е метилксантинов дериват с добра орална абсорбция и голям first-pass метаболизъм в черния дроб преди да се екскретира с урината (Aviado DM, 1984). Достига пикови плазмени нива за 2 часа, полуживотът е 4-6 часа. Обичайната доза е 400 мг 3 пъти на ден, като при пациенти с бъбречна недостатъчност се препоръчват по-ниски дози. Някои изследователи съобщават подобър ефект при високи дози от 800 мг 3 пъти на ден (Falanga V, 1998), (Margolis DJ, 2000). Максималният ефект се наблюдава след 2 до 4 месеца от започване на терапията.

Пентоксифилинът има няколко механизма на действие. Основни сред тях са: повишаване деформируемостта на еритроцитите, потискане на неутрофилната адхезия/активация и потискане на образуването на TNF α (Weinstein DA, 2010).

Пентоксифилинът ускорява заздравяването на ВУП, като е особено ефективен при такива с давност над една година. Jull и съавт. (Jull AB, 2002) доказват, че пентоксифилинът скъсява оздравителния процес при 50% от пациентите с ВУП.

Страничните ефекти на пентоксифилин включват гадене, гастроинтестинален дискомфорт, замаяване, главоболие и удължено време на кървене (Margolis DJ, 2000). медикаментът има 2 основни контраиндикации: непоносимост към метилксантинови деривати и тежка сърдечна патология. Federal Drug Agency (FDA) категоризира пентоксифилина в група C по отношение на приема от бременни (Salhiyyah K, 2012), (Jull AB, 2012).

Флавоноиди. Дафлон 500 (микронизирана пречистена флавоноидна фракция), както и други сходни по структура флавоноиди очакват одобрение от FDA за лечение на ВУП. Флавоноидите са разнообразна група от флеботропни съставки, които най-често се използват като добавки. Дафлон е микронизирана фракция, използване в лечението на хроничните венозни улкуси. Медикаментът подобрява тонуса на вените, подпомага лимфния дренаж и микроциркулацията (Roztocil K, 2003), (Kapusta I, 2007). Дафлон 500 мг, приет двукратно през деня за 6 месеца, намалява инфламаторния отговор и клиничните симптоми на хроничните венозни улкуси (Roztocil K, 2003).

Екстракт от конски кестен съдържа флавоноиди. В някои рандомизирани контролирани проучвания се доказва, че екстрактът е безопасен и ефективен в терапията на едема, асоцииран с венозна болест (Pittler MH, 2006).

Метанализ на клинични проучвания, публикуван в базата данни Кокрейн, изследва ролята на флавоноидите в терапията на венозни улкуси при 9 проучвания с общо 1075 участващи. Данните показват, че дафлон 500, съдържащ микронизиран дезомин и флавоноиди, подобрява заздравяването на улкуса чрез инхибиция на инфламаторната каскада (Jantet G, 2002), (Allaert FA, 2012). Но авторите застъпват становището, че качеството на проучванията е било незадоволително и ролята на флавоноидите трябва да се интерпретира с внимание (Scallon C, 2013).

Антикоагуланти

При пациенти с хронично-рецидивиращи тромбоза и при млади хора с хронично-рецидивиращи улкуси трябва да се проведат лабораторни изследвания за тромбофилия. Анамнеза за дълбока венозна тромбоза може да се открие при 60% от пациентите с венозен улкус. Поради тези причини, антикоагулантите намират приложение в системната терапия на ВУП при селектирани пациенти.

Скорошно проучване докладва, че използването на нискомолекулен хепартин ускорява оздравяването (Serra R, 2012). Рандомизирано клинично проучване с 284 пациента, лекувани с компресивни превръзки, доказва, че ежедневната субкутанна апликация на нискомолекулен хепарин подобрява заздравяването на улкусите (Serra R, 2015).

Сулодексид е орален антитромбоксант и фибринолитик, комбинация от гликозаминокликани и полизахриди. Сулодексид се използва за лечение на съдови заболявания с повишен риск от тромбоза, включително и венозни улкуси. Сулодексид има по-дълъг полуживот от хепарина, но има по-слаб ефект върху системната хемостаза и хеморагия. Сулодексид притежава антиинфламаторен, протективен ефект върху ендотела и плейотропен съдов ефект, което подкрепя неговият потенциал като адювантна на компресивната терапия при пациенти с ВУП (Andreozzi GM, 2012).

Доксициклин

Доксициклинът притежава противовъзпалителен, антиапоптозен и антиантигенен и инхибиторен ефект срещу TNF α и матриксни металопротеинази (Sadler GM, 2012), (Mackelfresh J, 2005), (Fowler JF Jr, 2007). Доксициклин 100 мг 2 пъти на ден в комбинация с компресивна терапия може да подобри заздравяването на улкусите (Sadler GM, 2012). Субантимикробна доза от 40 мг/ден също се използва с успех при пациенти с ВУП (Kucukguven A, 2013).

Цинк

През 2012 година метанализ върху шест малки проучвания (N=183) върху ролята на цинков сулфат в лечението на венозни улкуси заключава, че цинкът няма ефект при тази патология (Wilkinson EA, 2012). Четири проучвания за венозни улкуси сравняват цинков сулфат с плацебо, като не се открива статистически значима разлика между двете групи (релативен риск, 1.22 [95% доверителен интервал, 0.88-1.68]) (Wilkinson EA, 2012).

2.4.4. Хирургични методи

Рефлуксът на перфорантните вени играе роля във формирането на ВУП, но данните за ефективността на хирургичната терапия при тази патология са несигурни, тъй като лечението е комбинирано с това на повърхностните вени (Gloviczki P, 1997), (Lawrence PF, 2011). Ендовенозните методи като радиочестота, лазерна аблация и склеротерапия намират своето приложение, имайки предимство неинвазивност.

При хирургическата обработка на ВУК инвазивните оперативни методи са изместени от не толкова инвазивните, лимитирани до подкожието процедури като

радиочестотна терапия, вътрешносъдова лазерна аблация и ултразвуково насочвана склеротерапия с пяна. Целта на ендоваскуларните и хирургични методи е заздравяване на улкусите и профилактика на рецидивите. Техниките се разделят анатомично на повърхностна венозна, перфорантна венозна, дълбока инфраингвинална и илиеокавална.

Редица изследвания изтъкват ролята на **хирургичната интервенция** при грижите за пациенти с ВУП. Mauck и съавт. (Mauck KF, 2014) провеждат системен обзор и метаанализ върху хирургичните интервенции срещу консервативните терапии, включващ 7 рандомизирани контролни проучвания и 4 обзорни проучвания, които демонстрират предимството на хирургичните техники пред компресивната терапия. Множество рандомизирани контролни проучвания съобщават, че модерната хирургия, радиочестотата и лазерната аблация са еквивалентно ефективни и безопасни при интервенция на вена сафена (Lin Y, 2007), (Rasmussen L, 2013), (Lurie F, 2005).

Клинично проучване, което сравнява ефективността на самостоятелно приложената компресивна терапия, съпоставена с компресивна терапия плюс хирургическа намеса, при пациенти с ВУП показва, че процесът на заздравяване в двете групи се равнява сходно до шестия месец, но в групата с хирургическата намеса рецидивите са значително по-редки. И в двете групи са относителният дял на заздравели ВУП на 24-та седмица е 65%, като рецидивите в рамките на следващите месеци са 12% в групата с хирургична намеса, в сравнение с 28% в групата с монокомпресивна терапия (Serra R, 2012). След 4 години процентът на рецидивирание е 56% при групата с компресивна терапия и 31% при групата с компресията комбинирана с хирургия ($P < 0.01$). Данните от други подобни проучвания също са в подкрепа на изказаното становище (Gohel M 2007), (Van Gent WB, 2006).

В последните години, подкожните процедури, като **ендовенозната аблация** (ЕВА) и ултразвуково насочена склеротерапия с пяна започват да изместват инвазивната хирургия (Pang KH, 2010). ЕВА, която бива основно лазерна или радиочестотна, е минимално инвазивна процедура с кратко времето за възстановяване. Усложненията от процедурата са редки, като най-сериозното от тях е дълбока венозна тромбоза (0.3-7% от случаите). Рискът от развитие на последната се редуцира чрез краткотрайна антикоагулационна терапия (Knipp BS, 2008). ЕВА имат еквивалентна безопасност и ефикасност спрямо хирургическото лигиране/екстирпация на сафенните. Освен пациентите с ВУП, пациентите с изразена венозна стаза, варикозни вени и стазисни промени също са кандидати за ендовенозна аблация (Stoughton J, 2011), (Gloviczki P, 2011).

В обширно изследване върху 110 улкуса на 88 крайника (74 на вена сафена и 66 на перфорантните вени) се съобщава за значително намаление в размера на улкуса и настъпване на заздравяване при случаите, които са били резистентни на компресионна терапия (Harlander-Locke M, 2012). Освен това ендовенозната аблация на перфорантни вени и вена сафена при рефрактерни на компресия случаи, демонстрира по-добра ефикасност по отношение на рецидивите (Harlander-Locke M, 2012).

Рефлуксът на вена сафена магна обикновено се свързва с варикозни изменения в медиалната част на бедрото и прасеца и с ВУП на медиалния глезен. Засягането на вена сафена парва от рефлукс се свързва с варикозни изменения в

областта на задната част на прасеца и подколенната ямка и странична улцерация на глезена (Stoughton J, 2011). Следователно, при пациенти, които са кандидати за хирургична интервенция, следва да се направи комплексна оценка на венозната система на долния крайник посредством венозна дуплекс ултрасонография (Gloviczki P, 2012).

Клинично проучване установява, че 30% от пациентите с ВУП са с нормална дълбока венозна система, като венозната им недостатъчност е свързана със сафенна или перфораторна дисфункция (Marston WA, 1999). При пациенти със засягане на вените в дълбочина, лигирането на феморалната или подколянната вена не се препоръчва (O'Donnell TF Jr, 2014).

Табл. 9. Използване на изкуствени кожни заместители при лечението на ВУП (O'Donnell TF Jr , 2014), (Gloviczki P , 2011), (Nelzen O, 2013), (Adu E , 2011), (Harlander-Locke M , 2012), (Marston W , 2011), (Falanga V , 1998), (Omar AA , 2004), (Abisi S , 2007).

НАИМЕНОВАНИЕ	ОПИСАНИЕ	ПРЕИМУЩЕСТВО	НЕДОСТАТЪЦИ
<p>епидермален</p> <p>автологичен</p> <p>епидекс</p>	<p>култивиран от кератиноцити на външната обвивка на косъмната луковица и извлечени от отскубнати анагенови фоликули (плюрипотентни стволови клетки за фоликулите на косата)</p>	<p>икономически изгоден</p>	<ul style="list-style-type: none"> • лесно повреждане / късане при първичното заздравяване на раната • нужно е 30 мин въздушно изсушаване след прилагане • дълго време за подготовка (≤ 28 дни)
<p>алогенен</p> <p>nr802802-247</p>	<p>алогенна тъкан приготвена от човешки кератиноцити със спрял растеж и фибробласти доставени във фибринова матрица</p>	<p>дълъг срок на годност (6 месеца)</p>	<p>прилага се седмично</p>
<p>конексин 43</p>	<p>протеино-специфичен десенсибилизиращ зевно свързващ гел за местно приложение</p>		
<p>дермален</p> <p>ксеногенен</p> <p>биобран e-z</p>	<p>безклетъчен свински колаген тип I</p>	<ul style="list-style-type: none"> • прозрачен • дълготраен • еластичен 	<ul style="list-style-type: none"> • скъп • възможна говежда алергия • може да се наложи многократно

		<ul style="list-style-type: none"> • лесно достъпен 	прилагане
оазис	колаген от свински черва и екстрацелуларна матрица	<ul style="list-style-type: none"> • дълготраен • изгоден • съхранява се при стайна температура 	<ul style="list-style-type: none"> • със седмично приложение • възможна говежда алергия
интегра	колаген от говежди сухожилия и хондроитин от акула	<ul style="list-style-type: none"> • съхранява се при стайна температура • гъвкав • лесно достъпен 	<ul style="list-style-type: none"> • изисква многократно прилагане
дермален алогенен дермаграфт	неонатален фибробласт от препуциум върху биоразградима мрежа	еднократно приложение	
НАМ	вътрешният слой на околоплодната ципа, дълбоко замразен за трансплантация	<ul style="list-style-type: none"> • неимуногенен • евтин 	<ul style="list-style-type: none"> • продължително заздравяване • неразслоеният епител може да възпрепятства миграцията на кератиноцитите • силно наподобява базалната мембрана (т.е. има риск амниотичният епител да бъде заменен от възстановен епидермис) • не оцелява при хронични рани след 2-4 седмици
DCD	трупна тъканна кожа с всички епидермални и клетъчни съставки на отстранената дерма	<ul style="list-style-type: none"> • прилага се без обездвижване • еднократно приложение 	

<p>комползит</p> <p>ксеногенен и алогенен</p> <p>аплиграфт</p>	<p>неонатален кератиноцит и фибробласт от препуциум двупластов – със слой от говежди колаген</p>	<ul style="list-style-type: none"> • самовъзстановяващ се • еднократно приложение • съхранява се при стайна температура • лесно достъпен 	<ul style="list-style-type: none"> • скъпоструващ • минимална трайност
<p>изкуствена кожна присадка</p> <p>ксеногенна</p> <p>biobrane</p>	<p>вътрешна найлонова мрежа обвита в колаген свински тип I прикрепен към силиконова мембрана</p>	<p>дълготраен продукт</p>	<ul style="list-style-type: none"> • скъпоструващ • възможна говежда алергия • може да се наложи многократно прилагане • минимална трайност
<p>primatrix</p>	<p>зародишна говежда дерма с колаген тип i и iii</p>	<p>дълготраен продукт</p>	
<p>алогенен</p> <p>hyalomatrix</p> <p>ра</p>	<p>общ естер на хиалуроновата киселина произведен от huaff* и свързан с медицински силикон</p>	<ul style="list-style-type: none"> • лесно достъпен • удобен за ползване 	
<p>CGS</p>	<p>колаген/желатинова гъба (cgs) с концентрация от 10 тегловни % от киселинен желатин освобождаващ положително натоварени фактори на растежа за 10+ дни in vivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • контролирано поддържа и отделя bfgf • прилага се не толкова често колкото другите фактори на растежа 	<p>ежедневно местно приложение</p>
<p>Theraskin</p>	<p>дълбоко замразена присадка от човешка кожа 24 часа след смъртта</p>	<p>минимално обработена за да запази нативните компоненти на истинска човешка кожа</p>	
<p>кожни присадки</p> <p>късчета присадки</p>	<p>дребни късчета кожа за присаждане получени с повдигане на кожата с игла и изрязване от основата</p>	<ul style="list-style-type: none"> • получава се незабавно 	<ul style="list-style-type: none"> • успешното затваряне на раната може да наложи многократни опити • крайният резултат може да наподобява калдъръм

разцепен кожен трансплант	<ul style="list-style-type: none"> • състои се от епидермис и част от дермата • лесно се приспособява към неравномерното гнездо на раната • донорският обект може да се ползва многократно 	<ul style="list-style-type: none"> • лесно се разширява 	<ul style="list-style-type: none"> • крайният резултат може да наподобява калдъръм • получава се хипо-или хиперпигментация • намалената дебелина ограничава използването
----------------------------------	---	--	---

bFGF – Основен фактор за растежа на фибробласта; CGS – колаген/желатинова гъба; DCD – безклетъчна дерма; HAM – човешка ембрионална мембрана; NPWT – лечение на рани с отрицателно налягане.

* NYAFF е произведен от Анилка Терапютикс (Бедфорд, Масачузетс).

Инсуфициентни перфорантни вени

При пациенти с ХВН често се наблюдават разширени перфорантни вени с компрометирани клапи, които позволяват ретрограден поток от дълбоката венозна система към повърхностната система. Увеличеното налягане, което се предава към повърхностната венозна система, води до възпаление и улцерация. **Субфасциалната ендоскопска перфораторна хирургия (SEPS)** представлява хирургическа техника за коригиране на компрометираните перфоранти. Редица проучвания доказват ефективността на SEPS.

При сравнително проучване на ефективността на SEPS в сравнение с традиционната Линтънова процедура (напр. лигиране на всички перфорантни вени от глезена до проксималния прасец), е демонстрирано, че SEPS редуцира честотата на рецидивите при ВУП, намалява риска от развитие на вторична инфекция и намалява болничния престой (Luebke T, 2009), (Kurdal AT, 2010).

Nelzen и колеktiv (Nelzen O, 2013) установяват, че SEPS на повърхностната голяма сафенна вена води до по-рядко рецидивирание и до дълготраен терапевтичен резултат. Olivencia и съавт. (Olivencia JA, 2000) демонстрират, че след оздравителният период след SEPS при ВУП е с продължителност от 2 до 3 месеца.

През последните години нови перкутанни методи за аблация на компрометираните перфорантни вени чрез лазерна или радиочестотна енергия постепенно изместват SEPS при лечението на ВУП. Перкутанните методи имат преимуществото да бъдат осъществявани при местна упойка с минимално клинично проявление (Adu E, 2011). Успех се постига при лечението на 60 до 80% от случаите. Ранното приложение на тези техники води до по-голям успешна процедурата (Adu E, 2011), (Harlander-Locke M, 2012).

Повърхностна венозна аблация

В последно време в терапията на пациенти с ВУП масово навлизат минимално-инвазивни хирургически интервенции, сред които са **повърхностна венозна склеротерапия или аблация** (Howard DP, 2008), (Marrocco CJ, 2010). По-малко

инвазивните методи подобряват заздравяването на ВУП, като минимално нарушават кожната пърхност. В серия проучвания на Pang КН и колектив (Pang КН, 2010) върху ефективността на ултразвуково насочвана склеротерапия с пяна в съчетание с компресивна терапия при ВУП, се доказва, че комбинираната терапия е по-ефективна и води до оздравяване в 81% от случаите в рамките на 6 месеца, с относителен дял на рецидивите 5% в рамките на 2 години (Pang КН, 2010).

Хирургични интервенции върху дълбоките вени

Хирургичните интервенции върху дълбоките вени като байпас (Garg N, 2011), (Jost CJ, 2011), автоложно клапно заместване (Ignat'ev IM, 2010), клапа транспозиция или трансплантация (Perrin M, 2000) за лечение на венозен улкус, са ограничени до ниво на доказателственост С. Изключение е вътресъдовото възстановяване при тотална оклузия или стеноза на вена кава инфериор или илиачните вени, при които се наблюдава 60-80% зарастване на улкуса (Neglen P, 2007), (Rosales A, 2010).

В заключение хирургичните и ендоваскуларните интервенции имат важна роля в мулти-модалния подход в терапията на венозните улкуси. Както демонстрират и доказателствата, тези техники, приложени самостоятелно, не могат да гарантират напълно заздравяване. Освен това развитието на молекулярните и възпалителни маркери може допълнително да разясни как тези техники повлияват зарастването на раните (Chi YW, 2015).

2.4.5. Справяне с болката

Пациентите с ВУП имат значително нарушено качество на живота, което до голяма степен се дължи на болката. В таблица 10 са изброени различните причини за възникване на болката при пациенти с ВУП. Подходящото третиране на болката се определя от силата и вида на болката – остра, невропатична или комбинирана (Woo KY, 2013). Стресът, който се асоциира с болката, води до отделяне на кортизол и повишаване на нивото на цитокините, които потенциално забавят зарастването на раните (Upton D, 2015).

Табл. 10. Причини за възникване на болката при пациенти с варикозни рани на подбедрицата

-
- болка, свързана с раните
 - невропатия и нервно увреждане
 - оток в долната част на пресеца
 - липодерматосклероза
 - повърхностни и дълбоки венозни флебити
 - инфекции
 - контактен дерматит
 - atrophie blanche
-

Препоръчва се многостранен индивидуален подход към пациента при овладяването на болката, свързана с ВУП. Според аналгетичната стълба на Световната здравна

организация леката болка (1-3 по 10-точковата скала) може да се третира с ацетаминофен (парацетамол), аспирин или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Трябва обаче да се внимава при прилагането на тези средства при пациенти нас 65-годишна възраст (Woo KY, 2013). Поради риска от бъбречна недостатъчност и влошаване на застойната сърдечна недостатъчност, опиоидните аналгетици са предназначени за умерена (4-7 от 10) или силна болка (8-10 от 10), с първоначално прилагане на кратко действащи и слаби препарати, последвани от продължително действащи и по-силни препарати (Woo KY, 2013).

Последните изследвания показват, че острата и невропатичната болка могат да се срещат едновременно при пациенти с ВУП (Yim E, 2014). Острата болка зависи от причинителя на възбуждането ѝ. При увреждане на тъканта, което активира рецепторите на болката в кожата, мускулите, костите, ставите и връзките, болката се описва като лека, мъчителна, пулсираща или глождеща. Невропатичната болка е спонтанна, не зависи от дразнител и често се описва като изгаряща, жилеща, рязка или пробощаща. Невропатичната болка може първоначално да се третира с трициклични антидепресанти извън спектъра на регистрираното им приложение.

Размерът, продължителността, разположението на раните, както и сериозността на обуславящото ги венозно заболяване, не предвещава сериозността на свързаната с тях болка (Briggs M, 2007). Моделът на Krasner (Krasner D, 1998) разделя болката на три компонента – продължителна хронична болка, свързана с обуславящото я венозно заболяване; остра рецидивираща болка със смяна на превръзките и остра инцидентна болка свързана с процедурите, като дебридмънт или вторична инфекция. Пациентите с нискостепенна венозна болест, особено с подчертана варикозност, често описват тъпа болезненост или тежест в подбедрицата в края на деня. Допълнително утежняващи фактори са отоци в долната част на крака от продължителен стоеж в изправено положение и тазова венозна болест, често свързана със затлъстяване.

Болката може да достигне своя връх при смяната на превръзките с промивка или дебридмънт. Доказано е, че внимателният подбор на превръзки с нетравматични свързващи вещества (напр. силикон и контактни пластове неприлепващи към раната), ограничава уврежданията на кожата и минимизира болката при смяна на превръзките (Butcher M, 2014).

Уплътнители, защитни прегради и протектори като намазки, спрейове, гелове и течни ролони са предназначени да предпазват кожата около раната от разяждащия ексудат и травмата причинявана при свалянето на адхезивната превръзка. Болката от дебридмънта може да бъде облекчена с местни или системни болкоуспокояващи средства, приети 30 минути преди процедурата (Kelechi TJ, 2012).

Промиването на раната също може да бъде болезнено, особено при прилагането на студени промивни разтвори. В допълнение към цитотоксичността, силните антисептични средства могат да причинят парене и болка. Манипулацията с използването на форцепс и марля през дъното на раната, може да увреди тъканта. За намаляване на травмата по време на промивка, се препоръчва използване на компреси или накисване при стайна температура (Alavi A, 2016).

2.5. Съвременни методи за лечение на ВУП

При неповлияване на ВУП от конвенционалните методи на лечение, се пристъпва към съвременните методи на лечение, които включват кожна трансплантация, терапия с биофизични методи и локално приложение на растежни фактори.

2.5.1. Кожна трансплантация

Щипковите присадки и split-thickness присадките се използват успешно в лечението на пациентите с венозен улкус (Omar AA , 2004), (Lindgren C , 1998). Някои проучвания съобщават за 50% успеваемост след кожните трансплантации. Метаанализ върху няколко клинични проучвания подкрепя двуслойния артифициален графт при рефрактерни на терапия улкуси (Jones JE, 2007). Системно ревю на Barber и съвт. (Barber C , 2008) показва важността на дермалният компонент в допълнение към епидермалния за подобряване степента на заздравяване.

Двуслойният кожен еквивалент (BSE; Apligraf, Organogenesis, Canton, MA) е единственият кожен еквивалент, одобрен от FDA за терапия на кожни улкуси (Falanga V, 1999), (Brem H, 2004). BSE е алогенно култивирана двуслойна кожа, неонатален дериват. Притежава дермален слой, изграден от човешки фибробласти в говежди тип 1 колагенен матрикс, комбиниран с епидермален компонент от човешки кератиноцити. Данни съобщават, че BSE е ефективен продукт при рефрактерни улкуси и диабетни улкуси (Brem H, 2004).

Субмукоза от свински тънки черва (OASIS Wound Matrix; Healthpoint Ltd, Fort Worth, TX) ускорява заздравяването на венозните улкуси. В проучване на Mostow и съвт. (Mostow EN, 2005). 120 пациента са рандомизирани и получават или ежеседмична локална терапия с тънкочревна субмукоза и компресивна терапия, или самостоятелна компресивна терапия. На седмица 12, 55% от раните, третирани комбинирано, са епителизирали, в сравнение с 34% заздравяване в контролната група ($P=0.01$) (Mostow EN, 2005).

При големи по размер ВУП, които не се подобряват след 3-4 седмици на конвенционална терапия или персистират повече от 6 месеца, се препоръчва употреба на Apligraf®, Dermagraft®, and OASIS®. Apligraf® осигурява много растежни фактори и цитокини, които помагат за образуване на матрикс в основата на раната. Според наличните клинични проучвания Apligraf демонстрира висока ефективност при ВУП (Falanga V, 1999).

Dermagraft® представлява дермален еквивалент, получен от човешки фибробласти, който притежава сходна ефективност при ВУП в сравнение с Apligraf®. В скорошно рандомизирано контролирано проучване се сравняват 186 пациента, третирани с Dermagraft® с 189 пациента, третирани с компресивна терапия. Пациентите с пълно заздравяване на улкуса за 12 седмици са 34% в групата с Dermagraft и 31% в контролната група ($p=0.23$) (Omar AA, 2004).

Биологични материали, разработени на базата на екстрацелуларния матрикс, като SIS OASIS, са доказана ефективност при пациенти с венозен улкус. Получават се

от свинска тънко-чревна мукоза и осигуряват фибробласти и кератиноцити за затварянето на раната. Контролирано проучване със 120 участника с ВУП, рандомизирани или в група SIS OASIS плюс компресия, или в такава само със самостоятелна компресия, показва, че терапевтичен успех се постига при 55% от участниците в първата група и 34% от тези във втората група ($p < 0.05$) (Mostow EN, 2005). При 6-месечно проследяване не се наблюдава рецидив на ВУП в първата група.

С напредването на изследователските проекти в областта на лечението на ВУП и с внедряването на биологични иновации в ежедневната дерматологична практика се очаква съвременните методи за терапия да бъдат предпочитани при случаи с рефрактерни на конвенционална терапия улкуси. Те осигуряват скеле за захващане, миграция и секреция на растежни фактори като FGF, KGF, GM-CSF, EGF, TGF, които улесняват заздравяването на улкуса.

Успеваемостта на автоложната кожна трансплантация е все още спорна, поради липсата на достатъчно данни (Jones JE, 2007).

В заключение присадката от човешка кожа и синтетичният кожен еквивалент представляват сравнително успешна терапевтична алтернатива при лечение на рефрактерни на конвенционална терапия ВУП (Chi YW, 2015).

2.5.2. Терапия с биофизични методи

Биофизичните методи, за които има научни доказателства за приложение в терапията на ВУП, са: електростимулация, терапия с негативно налягане и лазер-терапия. Други биофизични параметри като фототерапия, хипербарна кислородна терапия се асоциират с ниво С доказателственост (Robson MC, 2006), (Tang JC, 2012).

За съжаление, въпреки първоначалния ентузиазъм от различни малки нерандомизирани проучвания, биофизичните интервенции не са приети като стандартна грижа за венозните улкуси.

В заключение SVS-AVF гайдлайна не препоръчва рутинното използване на споменатите техники за лечение и профилактика на улкуси (Chi YW, 2015).

2.5.2.1. Електростимулация

Доказателствата за ефекта от приложението на електростимулация в терапията на венозни улкуси са ограничени. За съжаление повечето проучвания за ултразвук и венозни улкуси не притежават стандартизирани протоколи.

Janković и съавт. (Janković A, 2008) отбелязват подобрене при 35 пациента с ВУП, лекувани с електростимулация. Няколко нерандомизирани проучвания демонстрират, че ултразвукът с висока (>1 MHz) и ниска (<1 MHz) честота ускоряват заздравителния процес (Kavros SJ, 2007), (Kavros SJ, 2008).

Проривно на това, рандомизирано контролирано проучване върху 337 пациента с венозен улкус, лекувани ежеседмично с високочестотен ултразвук, не съобщава за по-бързо зарастване на ВУП, нито за значително подобрене в качеството на живот в сравнение със стандартната компресионна терапия. Задълбочен метаанализ по темата не открива статистическо значимо подобрене при терапия с електростимулация в сравнение със стандартна терапия (Ravaghi H, 2006).

2.5.2.2.Терапия с негативно налягане

Терапията с негативното налягане има позитивен ефект при стимулиране на зарастването на ВУП, но повечето проучвания доказват добър резултат от приложението на метода при улкуси със смесена генеза (Vuerstaek JD, 2006).

През 2008 метаанализ върху клинични проучвания не докладва бенефициален ефект от негативното налягане при лечението на рани (Ubbink DT, 2008), но тази техника се използва, за да повиши гранулационната тъкан преди кожна трансплантация (Sadat U, 2008).

След този обзор Dini и съавт. (Dini V , 2011) докладват, че тази терапия ускорява образуването на гранулационна тъкан клинично и използват имунохистохимични изследвания, за да демонстрират подобренето в ангиогенезата (CD31), образуването на лимфни съдове (D240) и пролиферацията на макрофаги (CD68) и лимфоцити (CD3) след едноседмична терапия.

Armstrong и съавт. (Davies AH, 2008) откриват, че портативно устройство за негативно налягане е с еквивалентна ефективност в терапията на венозни улкуси с по-малко влияние върху ежедневните активности, социалните контакти и съня (Woo KY, 2013).

2.5.2.3.Лазер-терапия

За лечение на венозни улкуси се използват нискочестотни (<100kHz), нискоинтензивни (<100mW/cm²) лазери (Samuels JA, 2013). При пациенти, подложени на тази терапия, се установяват повишен клетъчен метаболизъм и последваща клетъчна пролиферация (Leclere FM, 2010), (Samuels JA, 2013), Caetano и съавт. (Caetano KS, 2009) използват фототерапия като адювантна терапия при 20 пациента с венозен улкус. Кохерентен обзор от 2010 година не подкрепя нито лазерната, нито фототерапията при лечението на улкуси (Cullum NA, 2010).

2.5.3. Растежни фактори

Съществуват различни механизми за приложение на растежни фактори при ВУП. В един от случаите се прилага интралезионално инжектиране на гранулоцит-моноцит колония стимулиращ фактор (Wieman TJ, 1998), (Falanga V, 1992). Друг механизъм за прилагане на растежни фактори като автоложна обогатена с тромбоцити плазма, е описан в детайли по-долу.

2.5.3.1. Принцип на тъканната регенерация

В процеса на тъканна регенерация под действието на локални растежни фактори и други молекули съединителната тъкан се трансформира в зона на активно клетъчно делене, биосинтез и интензивни междуклетъчни взаимодействия, при което се образува нова неоваскуларизирана колагенова мрежа. Процесът преминава през три стадия: възпалителен, пролиферативен и етап на ремоделиране на тъканта. В последния стадий образуването на грануляционна тъкан се последва от реепителизация (Goss JR, 1992). Кожните улкуси заздравяват с образуване на цикатрикс.

Регулацията на процеса на заздравяване на кожните улкуси включва взаимодействие на серумни ензими, локално действащи растежни фактори, циркулиращи тромбоцити, моноцити, фибробласти, ендотелни клетки, епидермални клетки и локалното клетъчно микрообкръжение (Goss JR, 1992), (Hunt TK, 1976). Нови проучвания върху механизмите на тъканната регенерация показват, че тромбоцитите и макрофагите са доминиращите клетки в този процес (Knighton DR, 1982).

Механичното нараняване на кожата води до разкъсване на капилярната мрежа, в следствие на което се активират факторът на Nageman и тромбоцитите (Hunt TK, 1976). Факторът на Nageman активира кръвосъсирването, комплемента, плазминогена и кининовите каскади. В процеса на кръвосъсирване се образува тромбин, който стимулира секрецията на растежни фактори от тромбоцитите (Ross R, 1987), (O Kane S, 1997), (Cohen S, 1975), (Bhora RY, 1995), (Dvorak HF, 1995).

2.5.3.2. Тромбоцитни растежни фактори

Тромбоцитите съдържат растежни фактори с локално значение, които участват в ранните етапи на възпаление и цикатризация. Основните фактори, отделяни от тромбоцитите, са: platelet-derived growth factor (PDGF), platelet-derived angiogenesis factor (PDAF), platelet-derived epidermal growth factor (PDEGF) и platelet factor 4. Те стимулират капилярната ангиогенеза, фибробластната миграция и пролиферация, колагеновия синтез и реепителизацията. Колкото по-голям е броят на тромбоцитите в регенериращата тъкан, толкова по-бърз е процесът (Knighton DR, 1986), (Knighton DR, 1982). PDGF е мощен фибробластен митоген и хемоатрактант (Ross R, 1974), (Antoniodes HN, 1979), (Grotendorst GR, 1985), (Shimokado K, 1985). Basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin-like GF и epidermal GF имат силно въздействие върху фибробластите (Loot MA, 2002). PDAF води до образуване на нови капиляри (Knighton DR, 1982). Ангиогенезата е подпомогната и от перицитите, които са чувствителни към PDGF и vascular endothelial growth factor (VEGF). Platelet factor 4 е неутрофилен хемоатрактант. Ендотелните клетки са чувствителни към bFGF и VEGF (Pintucci G, 2002).

Автоложната плазма стимулира миграцията на периферните имунни клетки. От особено значение са моноцитите, които не само участват в защитата срещу бактерии, но и стимулират фибробластната пролиферация чрез секреция на проинфламаторни цитокини. Циркулиращите в периферната кръв моноцити се превръщат в тъканни макрофаги на мястото на увредата. (Knighton DR, 1982). Подобно действие притежават

и хистиоцитите, чрез IGF1, TGF β , TNF alpha и PDGF. Макрофагите имат водеща роля в регенераторния процес 24 часа след тъканната деструкция (Hunt TK, 1984). В резултат на местната хипоксия макрофагите синтезират фактори, които стимулират ангиогенезата (Knighton DR, 1983), (Knighton DR, 1981). Друг тип растежни фактори, продуцирани от макрофагите, водят до активация и пролиферация на фибробластите.

Фибробластите пролиферират и синтезират колаген 1 и 3, ретикулин, еластин и хиалууронова киселина, които имат важно значение за тъканната регенерация. По автокринен метод, посредством TGF β и PDGF, фибробластите стимулират собствената си пролиферация.

В последния етап от регенерацията се осъществява реепителизация, при която пролиферират кератиноцитите под стимулиращото действие на проинфламаторни цитокини, растежни фактори от фибробластите (epithelial growth factor, EGF; keratocyte growth factor, KGF), както и фактори, секретирани от кератиноцитите (Bioulac, 2012).

При трудно заздравяващите кожни улкуси е налице недостиг на растежни фактори. Това наблюдение дава основание на разработване на методи за ускоряване на регенераторния процес посредством локално приложение на растежни фактори (Ksander GA, 1990), (Uhl E, 1993), (Xia YP, 1999).

2.5.3.3. Богата на тромбоцити плазма (PRP)

Богатата на тромбоцити плазма е предмет на изследване през последните 25 години. През 70-е години на XX век се установява важната роля на тромбоцитните растежни фактори в процеса на тъканно възстановяване. PRP спомага за трансформирането на труднозаздравяващия кожен улкус със слаба митогенна и биосинтезна активност в заздравяваща рана с максимална способност за тъканна регенерация чрез растежните фактори, които се освобождават от тромбоцитите. Тези фактори имат способността да ускоряват процеса на тъканно възстановяване (Roubelakis MG, 2014).

2.5.3.3.1. Метод на приложение на PRP

- **Подготвяне на улкуса**

Преди апликацията на PRP трябва да се санират всички инфекции в областта на улкуса. В последствие се извършва дебридман, при който се отстраняват некротичните материи. Процедурата на дебридман се повтаря при всяко посещение на пациента, ако съществуват индикации за това (Knighton DR, 1986).

- **Приготвяне на PRP**

Съществуват различни методи за приготвяне и апликация на PRP – под формата на гел и разтвор за инжекционно приложение.

Гел, съдържащ platelet-derived wound healing factors (PDWHF)

Богатият на тромбоцити гел се приготвя чрез: изтегляне на 20-60 ml кръв за малки по размер улкуси и последваща екстемпорална употреба. При големи улкуси се изтеглят максимум 240 ml. Следва обработка с афереза или центрофугиране. Гелът може да бъде приготвен ръчно или автоматично (Villela DL, 2010).

Knighton и съавт. (Knighton DR, 1986) прилагат следната технология. Изтеглят се 60 ml кръв от пациента в епруветка, съдържаща 6 ml антикоагулант цитрат декстроза. Еритроцитите и левкоцитите се отстраняват посредством центрофугиране (135 x g, 20 мин. при 40C), при което се получава богата на тромбоцити плазма. При повторно центрофугиране (750 x g, 10 мин. при 40C) се отделят тромбоцитите от плазмата и плазмата се изхвърля. Тромбоцитната маса се промива с буфер и се ресуспендира в концентрация 109 тромбоцита/ml. Добавя се тромбин 1U/ml, като се образува супернатанта, която съдържа PDWHF. Впоследствие 10 ml PDWHF се прибавят към 1g микрокристален колаген до образуване на стерилен локален гел.

Гелът се аплицира под формата на тънък слой върху улкуса, като се покрива с импрегнирана с вазелин стерилна марля. След 12 часа превръзката се отстранява и раната се промива с вода. Прилага се сребърен сулфадиазин за 12 часа, който също се изплаква с вода (Knighton DR, 1986).

PRP за инжекционна употреба

При този начин на приложение автоложната плазма, богата на тромбоцити, се инжектира около и в самия кожен улкус в началото на терапията. Количеството на плазмата обикновено е по 1ml плазма на 1cm² от повърхността на улкуса, като половината се инжектира в дълбочина, а останалата половина се нанася върху повърхността под оклузивна превръзка (Yotsu RR, 2015).

Впоследствие третирането на кожния улкус продължава по стандартен протокол с оклузивни превръзки с Flammazine крем, които се подновяват на всеки 3 дни (Bioulac, 2012).

2.5.3.4. Данни за ефективност на растежните фактори при ВУП

Системен обзор на 18 клинични проучвания, касаещи действието на PRP върху оздравителния процес при язви на долните крайници, проведени в периода между 1996 и 2006 показва, че PRP е метод на избор в локалната терапия на този тип улкуси (Villela DL, 2010).

В литературата са описани серия от случаи на диабетни улкуси, третирани с инжекционно приложена PRP, последвана от оклузивни превръзки, при които се постига пълно заздравяване на улкусите за период до 3 седмици (Bioulac, 2012). Проучване върху 49 пациенти с незаздравяващи улкуси (при венозна стаза, артериална инсуфициенция, диабет, бъбречна трансплантация и декубитални язви) показва, че еднократното приложение на PDWHF води до ускоряване на образуването на грануляционна тъкан и реепителизацията на улкуса (Knighton DR, 1986). Croveti и съавт. (Croveti G, 2004) потвърждават положителния ефект на богатия на тромбоцити гел върху процеса на тъканно възстановяване при 24 пациента с хронични кожни

улкуси. При 9 от тях се постига пълно затваряне на улкуса при прилагане на до 10 апликации на гела, а при други 9 ефектът е частичен. Последващи проучвания върху различен брой пациенти утвърждават посочената позитивна тенденция (Yilmaz S, 2015), (Salazar-Álvarez AE, 2014), (Cobos Campos R, 2013), (Salcido RS, 2013), (Dionyssiou D, 2013).

Mazucco и сътр. (Mazucco M, 2004) демонстрират подобни резултати като сравняват 17 пациента с незаздравяващи улкуси (дехисцирани стернални оперативни рани или некротични кожни улкуси), третирани с богат на тромбоцити гел, с 14 контроли, на които е приложена единствено конвенционална терапия. Резултатите показват, че при изследваната група раните заздравяват значително по-бързо, като при стерналните такива това време е скъсено с 50%. При пациентите с некротични улкуси времето на регенерация е скъсено още повече. Тези данни подкрепят тезата, че богатият на тромбоцити гел има позитивно действие върху заздравяването на кожните улкуси и води до скъсяване на болничния престой и себестойността на лечебния процес (Mazucco M, 2004).

Добри клинични резултати са постигнати при приложението на PRP при улкуси при системна склеродермия и улцерираща форма на necrobiosis lipoidica diabetorum (Kanemaru H, 2015), (Motolese A, 2015).

От друга страна, въпреки натрупаните данни в подкрепа на PRP при хронични язви, метаанализ върху девет рандомизирани контролирани проучвания с 325 участника върху ефективността на PRP при хронични рани, проведени до 2012 година, не показва статистически значима разлика в зарастването им при приложение на PRP в сравнение с плацебо (Martinez-Zapata MJ, 2012).

Обзор на клиничните проучвания върху използването на растежни фактори при лечени на ВУП е представен в таблица 11 (Alavi A, 2016).

Табл. 11. Обзор на литературата относно използването на фактори на растежа при овладяването на венозни рани на подбедрицата (2004 – 2014 г.) (Alavi A, 2016).

НАИМЕНОВАНИЕ	ОПИСАНИЕ	ПРОУЧВАНЕ	РЕЗУЛТАТ ОТ ПРОУЧВАНЕТО
автологична богата на тромбоцити фибринова матрична мембрана	естествена фибринова матрица получена от собствената периферна кръв	O'Connell SM и кол.(2008)	няма рандомизирани контролни изследвания
плазма богата на тромбоцити/тромбацитен гел	кръвни съставки получени ин витро при съчетаването на концентрирани тромбоцити с калциев хлорид и тромбин за образуването на фибринов съсирек	Ficarelli E и кол. (2008) Park и кол. (2013) Da Costa и кол. (2011) Frykberg и кол.	няма рандомизирани контролни изследвания няма рандомизирани контролни изследвания няма рандомизирани контролни изследвания няма рандомизирани контролни изследвания

		(2011)	
фактор стимулиращ колонията гранулоцити/макрофаги	изкуствено изготвена форма от стимулиращ колонията гранулоцити/макрофаги фактор, който е растежен кръвотворен фактор и имуномодулатор	O'Donnell TF Jr и кол. (2006) Da Costa и кол. (1999) Brem H и кол. (2008)	няма рандомизирани контролни изследвания системен обзор (без рандомизирани изследвания) няма рандомизирани контролни изследвания
основен фактор на растежа на фибробластите	фактор за растежа на фибробластите	Seidman C и кол. (2006)	няма рандомизирани контролни изследвания
витронектин: растежен фактор	стерилна комбинация от рекомбинантен витронектин, igfbp-3, igf-i и egf във вид на разтвор състоящ се от двунатриев хидроген фосфат, калиев дихидроген фосфат, натриев хлорид и калиев хлорид	Upton и кол. (2011)	няма рандомизирани контролни изследвания
тромбоцит-произведен растежен фактор	тромбоцит-производният растежен фактор е протеин нормално отделящ се при дегранулирането на тромбоцити, макрофаги, ендотелни клетки, фибробласти и кератиноцити в каскадата на заздравяващата рана	Trent и кол. (2005) Mwaura и кол. (2006) Margolis DJ и кол. (2009)	няма рандомизирани контролни изследвания няма рандомизирани контролни изследвания клинично изследване фаза i – 15 пациента са инжектирани с тромбоцит-произведен растежен фактор и остават под наблюдение над 24 седмици; при 93% от пациентите размерът на раните намалява; двама от пациентите оздравяха на 28 ден, 47% оздравяха на 24-тата седмица или малко след това
пептид свързан с гена на калцитонина и вазоактивен чревен полипептид	мощен вазоактивен и противовъзпалителен пептид	Gherardini G и кол. (1998)	66 пациента бяха подложени, една част от тях на стандартно лечение плюс йонтофореза с пептид свързан с гена на калцитонина и вазоактивен чревен полипептид, останалите – на стандартно лечение плюс плацебо йонтофореза в продължение на 12 седмици. резултатите показаха редуция на повърхностната площ при 74% от третираната група срещу 44% при контролната група (p < 0.05), като пълно заздравяване беше забелязано при 11 третирани пациента срещу 6 пациента от контролата (p < 0.05)

2.6.Изводи от литературния обзор

В заключение ВУП са ежедневен медицински проблем с нарастваща значимост, свързана с глобалната тенденция към застаряване на световната популация. За успешен терапевтичен изход при лечение на венозните улкуси са необходими продължителни и интердисциплинарни грижи.

С откриването на доминантната роля на генетичните и молекулярни механизми в патофизиологията на заболяването, се появява нуждата от по-добро разбиране на прилаганите консервативни и инвазивни терапии.

Терапията на ВУП включва конвенционални методи като компресивна терапия, локална грижа за раната, системни медикаменти и хирургична обработка. При неповливане на ВУП, се пристъпва към съвременни методи за лечение като кожна трансплантация, терапия с биофизични методи и локално приложение на растежни фактори.

Сред растежните фактори най-ключово място заемат тези с произход от тромбоцитите. Основните фактори, отделяни от тромбоцитите, са: platelet-derived growth factor (PDGF), platelet-derived angiogenesis factor (PDAF), platelet-derived epidermal growth factor (PDEGF) и platelet factor 4. Те стимулират капилярната ангиогенеза, фибробластната миграция и пролиферация, колагеновия синтез и реепителизацията.

Богатата на тромбоцити плазма (PRP) спомага за трансформирането на трудноздравяващия кожен улкус със слаба митогенна и биосинтезна активност в заздравяваща рана с максимална способност за тъканна регенерация чрез растежните фактори, които се освобождават от тромбоцитите.

Съществуват различни методи за приложение на PRP при ВУП – под формата на гел или разтвор за инжекционна употреба.

Въпреки че болшинството от проучванията показват положителното влияние на PRP при регенерацията на ВУП, са необходими допълнителни проучвания в областта.

До момента в България не е провеждано проучване върху ефекта на PRP върху регенерацията при улкуси от венозен произход.

3. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

3.1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ на настоящия труд е: **ДА СЕ ПРОУЧИ ТЕРАПЕВТИЧНИЯТ ЕФЕКТ НА ОБОГАТЕНАТА НА ТРОМБОЦИТИ ЧОВЕШКА ПЛАЗМА ВЪРХУ ЗАЗДРАВЯВАНЕТО НА ВЕНОЗНИЯ УЛКУС НА ПОДБЕДРИЦАТА**

За постигането на поставената цел бяха поставени следните **ЗАДАЧИ**:

- 1. Да се направи епидемиологично проучване**, относно честотата на ВУП сред амбулаторния поток от пациенти в Кабинет по съдови дерматози към Клиника по кожни и венерически болести към УМБАЛ „Александровска” – София (ККВБ) за период от шест години (2011-2016 г.).
- 2. Да се проучи честотата на ВУП спрямо честотата на останалата съдова патология** в Кабинет по съдови дерматози към ККВБ за период от шест години (2011-2016 г.).
- 3. Да се проучат клинично** анамнестичните, обективни и субективни показатели на заболяването при наблюдаваните пациенти и рисков фактори за развитие на ВУП.
- 4. Да се сравни степента на заздравяване (островна и краева епителизация, свежи грануляции) на ВУП, лекуван с PRP спрямо конвенционална терапия.**
- 5. Да се сравни ефектът на терапията с PRP спрямо конвенционална терапия върху следните показатели при ВУП: dermite осре, дъно и налеп на улкуса, липодерматосклероза.**

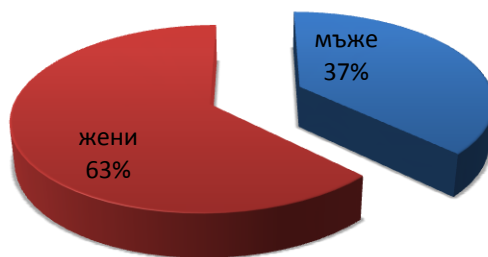
3.2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.2.1. Материал

Настоящото епидемиологично проучване обхваща 8686 пациенти (3311 мъже; 5575 жени), на възраст между 38 и 89 год. преминали през КСД към ККВБ към УМБАЛ „Александровска” – София за периода 2011 -2016 г.

Данните са представени на фигура 1 и таблица 12.

Разпределение по пол, N=8686



Фиг. 1. Разпределение по пол на пациентите, преминали през КСД към ККВБ към УМБАЛ „Александровска” – София в периода 2011 – 2016 год.

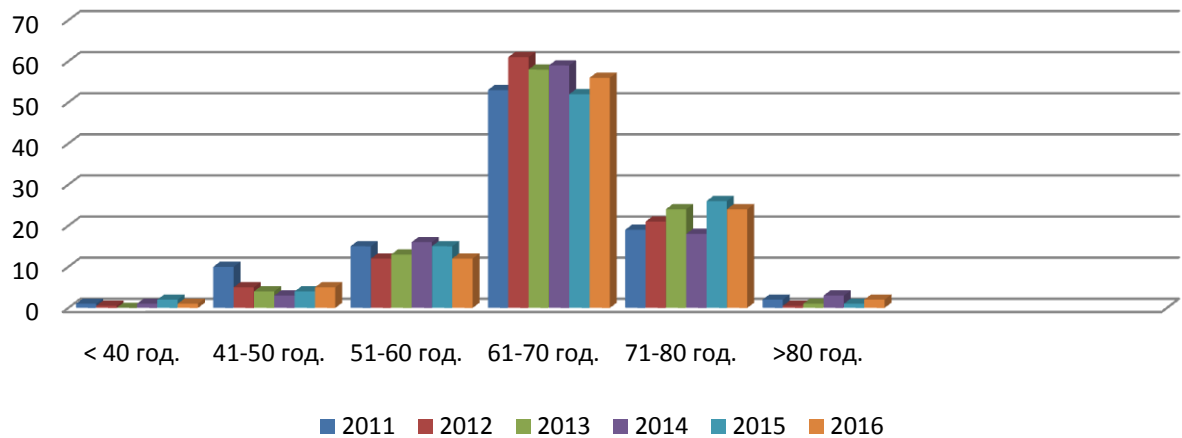
Табл. 12. Разпределение на пациентите, преминали през КСД към ККВБ към УМБАЛ „Александровска” – София в периода 2011 – 2016 год. по пол, по години.

	общ брой	мъже	жени
2011 г.	1523	525	998
2012 г.	1438	492	946
2013 г.	1577	634	943
2014 г.	1374	528	846
2015 г.	1536	640	896
2016 г.	1237	492	946

Сред пациентопотока на КСД към ККВБ към УМБАЛ „Александровска” за целия период от 2011 до 2016 год. преобладава женският пол.

Възрастовото разпределение на пациентите по години показва най-голям дял на тези на възраст между 61 и 70 год. за всички години в рамките на изследвания период (Фиг. 2, Табл. 13).

Възрастово разпределение, %, N=8686



Фиг. 2. Възрастово разпределение при пациентите, преминали през КСД към ККВБ към УМБАЛ „Александровска” – София в периода 2011 – 2016 год, N=8686.

Табл. 13. Възрастово разпределение при пациентите, преминали през КСД към ККВБ към УМБАЛ „Александровска” – София в периода 2011 – 2016 год., в %

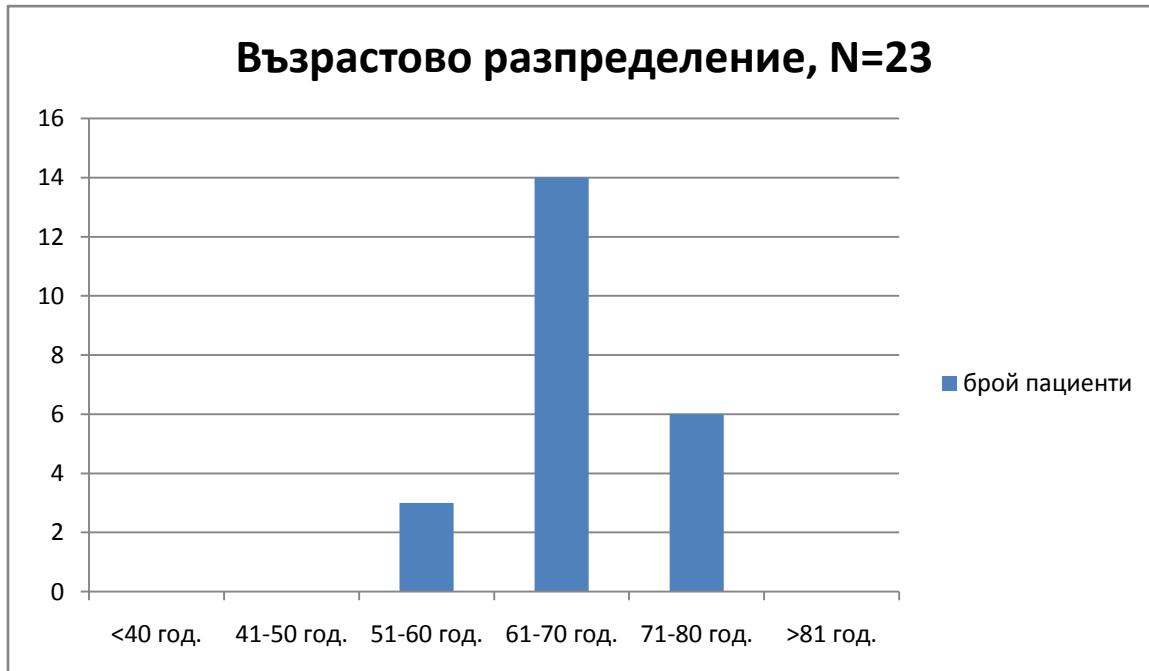
	<40 год.	41-50 год.	51-60 год.	61-70 год.	71-80 год.	>80 год.
2011 г.	1%	10%	15%	53%	19%	2%
2012 г.	0,5%	5%	12%	61%	21%	0,5%
2013 г.	0%	4%	13%	58%	24%	1%
2014 г.	1%	3%	16%	59%	18%	3%
2015 г.	2%	4%	15%	52%	26%	1%
2016 г.	1%	5%	12%	56%	24%	2%

В клиничното и терапевтично проучване са включени 23 пациента (9 мъже, 14 жени), на възраст (от 55 до 78 год), преминали през КСД към ККВБ, които отговарят на включващите критерии и не отговарят на нито един от изключващите критерии на проучването (вж. по-долу, секция включващи и изключващи критерии).



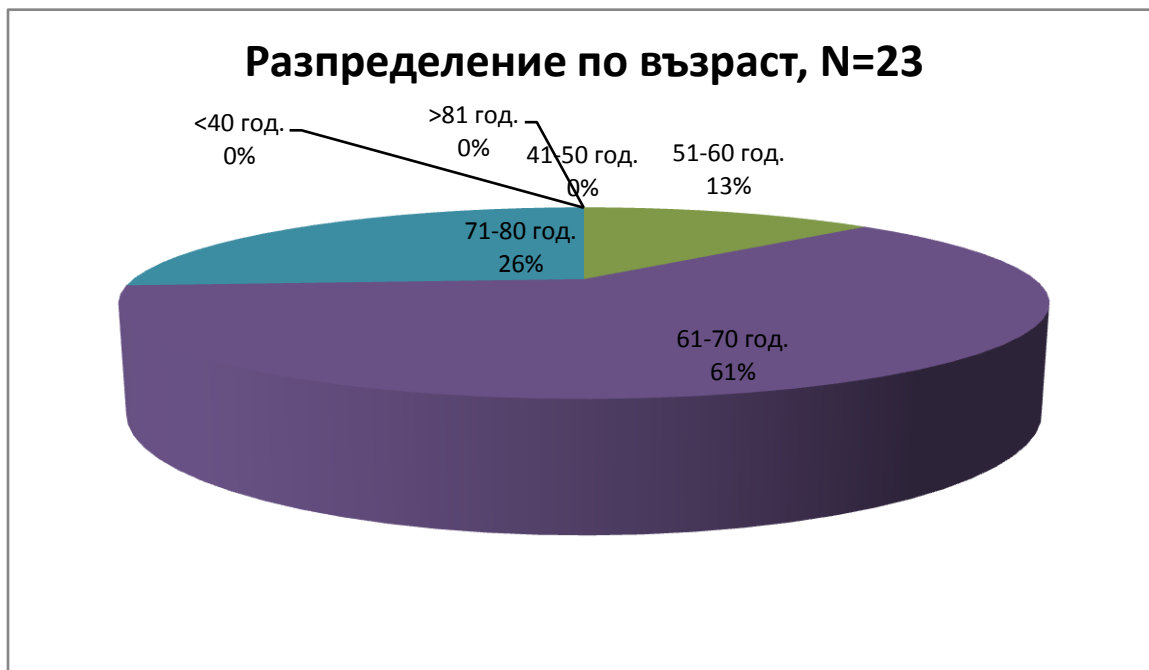
Фиг. 3. Разпределение по пол на пациентите, включени в клиничното и терапевтично проучване, N=23

Най-голям брой от пациентите (14, 61%) са във възрастовата група между 61 и 70 год.



Фиг. 4. Разпределение по възраст на пациентите, включени в клиничното и терапевтично проучване, N=23

Относителният дял на пациентите в съответните възрастови групи са представени на фигура 5.



Фиг. 5. Разпределение по възраст на пациентите, включени в клиничното и терапевтично проучване, като относителен дял, N=23

За клиничното и терапевтично проучване са в сила следните **включващи и изключващи критерии:**

Включващи критерии:

- болни с ХВН 3-6 степен
- два и повече броя венозни улкуси в басейна на една магистрална вена
- размер на всеки от улкусите над 1 кв. см.

Изключващи критерии:

- пациенти с коагулопатии
- пациенти с инсулино-зависим диабет
- пациенти с ХАНК
- пациенти с болести на съединителната тъкан
- пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност

3.2.2. Методи

3.2.2.1.Епидемиологично проучване

На базата на наличната информация от амбулаторния журнал на КСД са събрани данни относно честотата на ВУП в сравнение с останалата съдова патология за периода 2011-2016 г.

3.2.2.2.Анкетен метод

Посредством анкетна карта е събрана информация относно рискови фактори (прекаран тромбофлебит, преживяна травма на крайниците, професия, бременност, фамилна обремененост и др.), давност на ВУП, съпътстващи заболявания.

3.2.2.3.Клинично проучване

При включване в проучването всеки пациент подписва информирано съгласие, като са му подробно разяснени евентуалните ползи и странични ефекти от прилаганата терапия.

Проследени са 46 броя улкуси от 23 пациента, като при всеки пациент са селектирани по два улкуса, с близка локализация и сходен клиничен стадий. Един от улкусите е третиран с PRP, а другият – контролен – с конвенвенционална терапия.

Определяне размера, локализацията и специфичните клинични особености на ВУП: дъно, ръбове, *dermite ocre*, липодерматосклероза преди започване на терапията (визита 0, V0), 15 дни (визита 1, V1) и 30 дни (визита 2, V2) след проведената терапия в двете групи.

Размерът на повърхността на улкуса се извършва посредством покриване на улкуса със стерилно фолио и очертаване с маркер контура на ръбовете му. Улкусното очертаване се пренася върху милиметрова хартия и се оразмерява в кв/мм.

Тежестта на ***dermite ocre*** се оценява клинично по **5-степенна скала**:

- Степен 0** - липсва пигментация по оклоната на улкуса кожа
- Степен 1** - начална пигментация, в кафяво-червен цвят
- Степен 2** - изразена пигментация в кафяв цвят
- Степен 3** - напреднала пигментация в тъмно кафяво
- Степен 4** - тежка пигментация в кафяво-черен цвят

Клиничната оценка на състоянието на **дъното и ръбовете на ВУП** се извършва клинично по **5-степенна скала**:

- Степен 0** - липсва налеп, наличие на грануляции
- Степен 1** - наличие на тънък застоен налеп, проминиращи грануляции
- Степен 2** - плътен смесен налеп, налични единични грануляции
- Степен 3** - дебел, фибринов налеп, който може да бъде отстранен с кюрета, липсват грануляции;

Степен 4 - много пътен и жилав налеп /смесен – фибринов и застоен/, който не може да се кюретира;

Тежестта на ЛДС се оценява клинично по **5-степенна скала**:

Степен 0 – липсват промени в насока на липодерматосклероза;

Степен 1 – начална форма, с умерено плътна кожа, възможност да се защити кожна гънка в интервал от 1 см /между пръстите/.

Степен 2 - умерена форма, значимо уплътнение на кожата, защипване в разстояние 2 см.

Степен 3 - напреднала форма, изразено уплътнение; защипаната кожна гънка е повече от 2 см.

Степен 4 - тежка форма, дървовидна плътност, невъзможно е защипването на кожна гънка.

Описание на терапевтичната процедура с PRP

Улкусът и околната кожа се обезболяват с анестезиращ крем Emla-5% (снимка 1), под оклузивна превръзка за 50 минути, (снимка 2) след предварително почистване на лезията с антисептичен разтвор – Octenilin (снимка 3).

За PRP се използва готов набор – кит **RegenCT (Ref: R-CT-3)** на компанията **Regenlab Lab SA (CH- 1052, Le Mont-sur-Lausanne, Switzerland)** (снимка 4). Представлява вакутейнер с обем 10 мл и центрофуга (**RegenLab 80-2C**) със стандартизирани параметри - 3100 оборота/минута и продължителност на центрофугирането 4 минути (снимка 5).



Снимка 1. Преди процедурата се нанася анестезиращ крем EMLA 5%



Снимка 2. Анестезиращият крем EMLA 5% се оставя 50 мин. под оклузия



Снимка 3. Извършва се предварителна дезинфекция с локален антисептик Ostenilin®

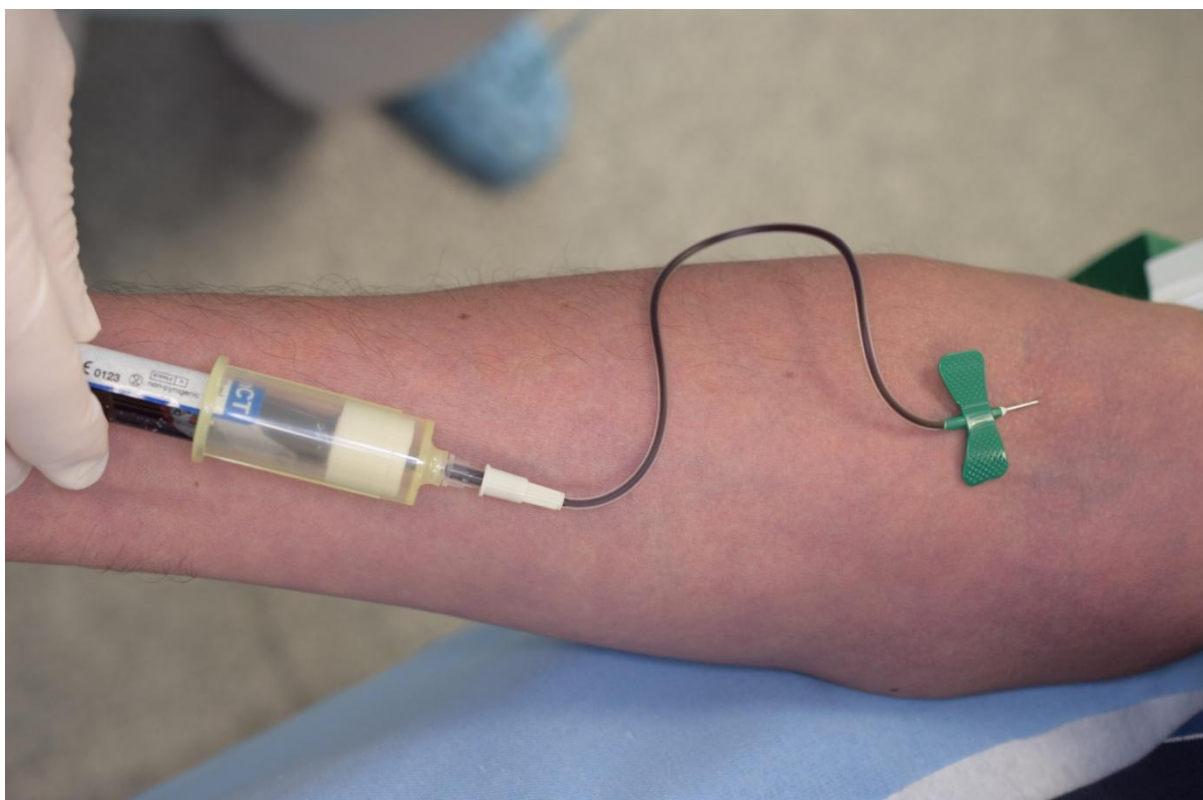


Снимка 4. Използва се оригинален кит кит *RegenCT (Ref: R-CT-3)*, включващ вакутейнер с обем 10 мл.

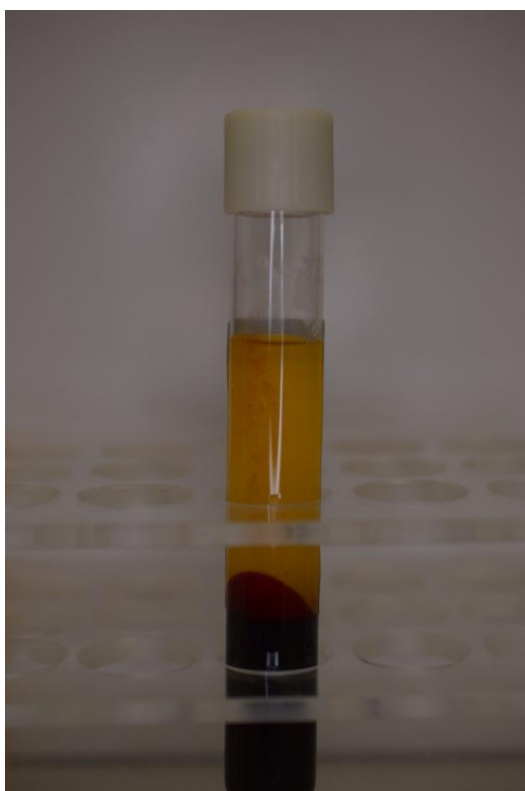


Снимка 5. Центрофугирането се извършва на центрофуга (*RegenLab 80-2C*) със стандартизирани параметри - 3100 оборота/минута и продължителност на центрофугирането 4 минути.

С помощта на игла тип “бътерфлай” се вземат 10 мл венозна кръв във вакутейнера (снимка 6), след което се центрофугира. Постига се разслояване на кръвта, като във вакутейнера се отделя утайка с тежката фракция на формените елементи – еритроцити и левкоцити и надстояща кръвна плазма богата на тромбоцити (снимка 7). Плазмата се аспирира с игла 20G в 5 сс спринцовка (снимка 8). Последва инжектиране на плазмата в улкуса (снимка 9). Правят се серия убождания покриващи дъното на улкуса, ръбовете и околната кожа, 3-5 см отстояние от ръва на улкуса. Повърхността се разпределя на решетка от по 1 кв/см и в центъра на всяко квадратче се инжектира по 0,2 сс от плазмата. Прави се превръзка със стерилна, суха марля, която остава за 5 дни, преди да се смени. Всяка следваща превръзка се прави през ден, като улкусът се почиства с физиологичен разтвор и превръзва с Dermazin® 1% крем (silver sulfadiazine).



Снимка 6. С помощта на игла тип “бътерфлай” се вземат 10 мл венозна кръв във вакутейнера



Снимка 7. След центрофугиране се осъществява разслояване на кръвта, като във вакутейнера се отделя утайка с тежката фракция на формените елементи – еритроцити и левкоцити и надстояща кръвна плазма богата на тромбоцити



Снимка 8. Плазмата се аспирира с игла 20G в 5 cc спринцовка



Снимка 9. Инжектиране на плазмата в улкуса. Правят се серия убождания покриващи дъното на улкуса, ръбовете и околната кожа, 3-5 cm отстояние от ръва на улкуса.

Описание на процедурата при използване на конвенционална терапия

Според стадия на селектираните улкуси се провежда антисептично и епителотонично лечение. Улкусите се промиват с антисептичен разтвор – Ostenilin®, след което превръзва с Dermazin крем®.

3.2.2.4. Фотодокументация

Извървена е фотодокументация на улкусите на визита 1, 2 и 3, като са направени общо 138 дигитални снимки. Фотодокументацията е извършена посредством дигитална фотографска система *Canon EOS / свектавица Macro ring lite MR-14EX*.

3.2.2.5. Статистически методи

Представяне и описание на данните

При обобщаването и представянето на данните са използвани два подхода – табличен и графичен.

Табличен подход

Методите за обобщаване са разделени в зависимост от типа на скалата.

- **Дискретна скала.** Таблицата включва абсолютните честоти и относителните честоти като процент от общия брой.
- **Непрекъсната скала.** Таблицата включва: брой на случаите, средна аритметична, стандартно отклонение, максимална стойност, медиана и минимална стойност.

Графични методи

Графичните методи са използвани за представяне на съвместното поведение на две или повече променливи при изучаване на тяхната взаимосвързаност.

- За целите на онагледяването се прилага матрична диаграма на разсейването, чрез която получаваме представа до каква степен връзката може да се приеме за линейна.
- Динамика на промяната на средните стойности на променливите във времето се дава чрез линейна диаграма.

3.2.2.5.1. Корелационен анализ

Силата на линейната свързаност между променливите се измерва чрез няколко коефициента:

- За метрични променливи е използван **коефициентът на Пирсън**
- За неметрични рангови променливи е използван **коефициентът на Спирмън**.

Освен това, за всеки коефициент е проверяване хипотезата относно неговата значимост.

3.2.2.5.2. Методи на статистическия извод

За целите на статистическия извод и проверката на хипотези.

Метрични променливи

- **Дисперсионен анализ с повторни измервания.** Чрез този модел в анализа е включена информацията от всички три визити и е осигурена възможността процесите да се следят в динамика.
- Сравненията на резултатите по отделните визити са направени с **LSD (least significant difference) теста**, който контролира нивото на значимост на отделните сравнения.
- **t-критерий на Стюдент** за свързани извадки. Използван е за сравнителен анализ между базовите стойности (на визита 0) и резултативните стойности (на визита 2).

Неметрични променливи

- **Тест на Friedman** за моделиране на движението на резултатите по визити.
- Знаково-рангов тест на Уилкоксон за сравняване на базовите стойности (на визита 0) и резултативните стойности (на визита 2).

Предварително фиксираното ниво на значимост (вероятност за грешка от първи род) е 0.05.

При статистическия анализ е използван пакетът **SPSS v.23**.

Детайлно описание на указаните по-горе методи може да се намери в: **К. Калинов** „Статистически методи в поведенческите и социалните науки“, 3-то преработено и допълнено издание, НБУ, София, 2013.

3.3.РЕЗУЛТАТИ

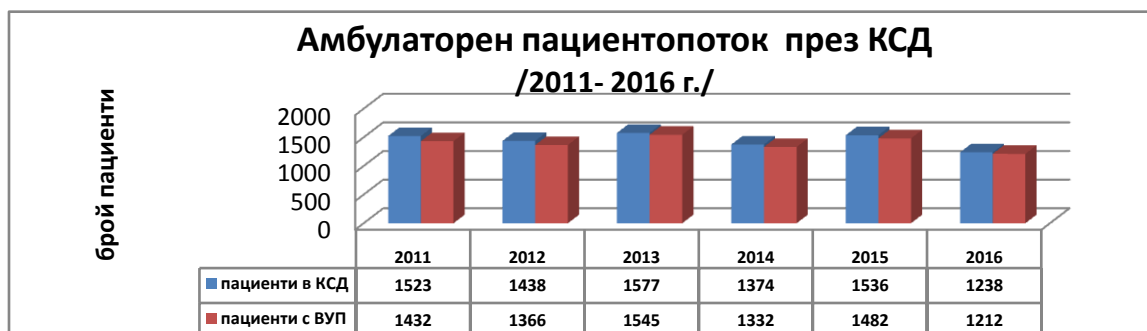
3.3.1. Резултати от епидемиологично проучване, относно честотата на ВУП сред амбулаторния поток от пациенти в Кабинет по съдови дерматози (КСД) към Клиника по кожни и венерически болести (ККВБ) към УМБАЛ „Александровска” – София за период от шест години (2011-2016).

Епидемиологичното проучване, относно честотата на ВУП сред амбулаторния поток от пациенти в КСД към ККВБ към УМБАЛ „Александровска” – София (ККВБ) обхваща общо 8686 пациенти (3311 мъже; 5575 жени) (Фиг. 1).на възраст между 38 и 89 год.(Фиг. 2) за период от шест години (2011-2016 г.).

Получените данни показват, че ВУП е най-често срещаната патология сред изследвания контингент (над 90% от всички случаи за периода). През 2013 г. и през 2016 г. относителния дял на пациентите с ВУП достига до 98% от амбулаторния поток. Данните са представени в таблица 14 и фигура 6.

Табл. 14. Относителен дял на пациентите с ВУП спрямо общия пациентопоток в КСД, по години

	ОБЩ БРОЙ	ВУП /БРОЙ/	ВУП /%/
2011 г.	1523	1432	94%
2012 г.	1438	1366	95%
2013 г.	1577	1545	98%
2014 г.	1374	1332	97%
2015 г.	1536	1482	96,5%
2016 г.	1238	1212	98%



Фиг. 6. Брой пациенти с ВУП спрямо общия брой преминали амбулаторни пациенти през КСД в периода 2011-2016 г.

Налице е тенденцията за поддържане на относително постоянен пациентопоток в КСД през изследвания период. Броят на пациентите с ВУП също остава постоянно висок.

Общият брой на преминалите през КСД пациенти с ВУП за целия наблюдаван период (2011-2016 г.) е 8369 или 96,35% от цялата патология (Фиг.7.)



Фиг. 7. Относителен дял на ВУП спрямо общата патология в КСД в периода 2011-2016 г.

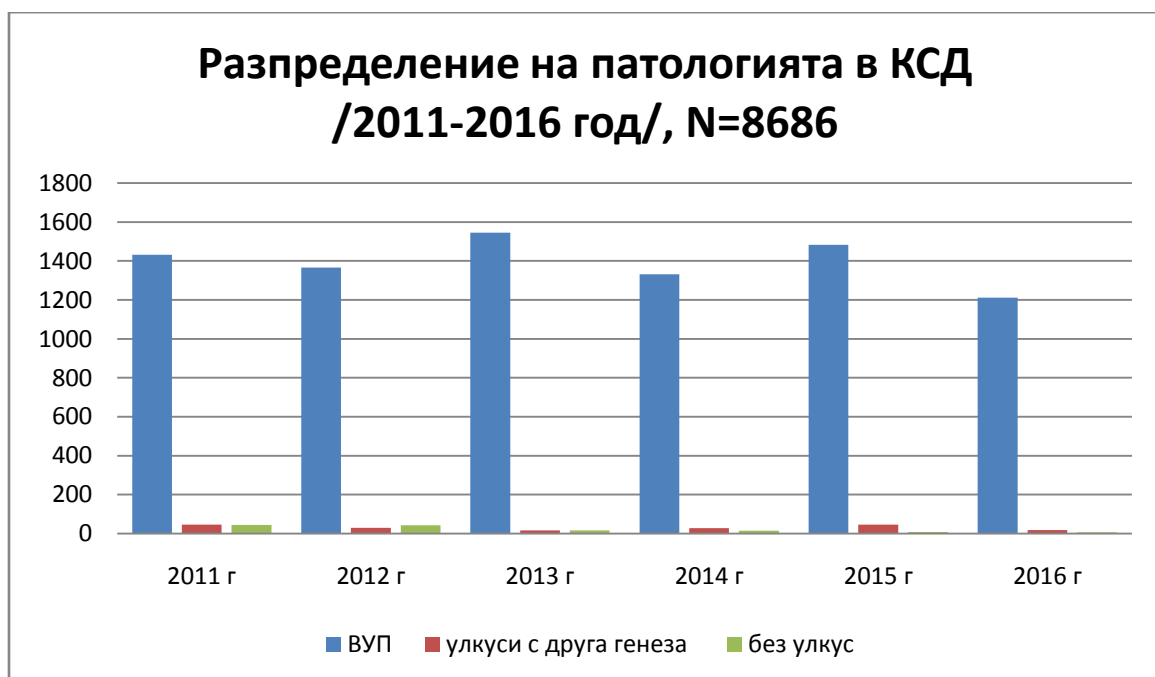
3.3.2. Резултати от проучване върху честотата на ВУП спрямо честотата на останалата съдова патология в КСД към ККВБ за период от шест години (2011-2016).

Получените резултати показват значително превалиране на ВУП в сравнение с улкуси с друга генеза и случаи без наличие на улкус сред амбулаторния поток от пациенти, преминали през КСД към ККВБ за период от шест години (2011-2016) (N=8686).

Даните са представени в таблица 15 и фигура 8.

Табл. 15. Сравнение на честотата на ВУП в сравнение с улкусите с друга генеза и случаите без улкуси, преминали през КСД (2011-2016 г.), представени като абсолютен брой и относителен дял от патологията.

	общ брой	ВУП /брой/	ВУП /%/	улкуси с друга генеза /брой/	улкуси с друга генеза %	без улкус /брой/	без улкус /%/
2011 г.	1523	1432	94%	46	3%	45	3%
2012 г.	1438	1366	95%	29	2%	43	3%
2013 г.	1577	1545	98%	16	1%	16	1%
2014 г.	1374	1332	97%	28	2%	14	1%
2015 г.	1536	1482	96,5%	46	3%	8	0,5%
2016 г.	1237	1212	98%	18	1,5%	7	0,5%



Фиг. 8. Разпределение на патологията в КСД за периода 2011-2016 г.

3.3.3. Резултати от клинично проучване върху анамнестичните, обективни и субективни показатели на заболяването при наблюдаваните пациенти и рискови фактори за развитие на ВУП.

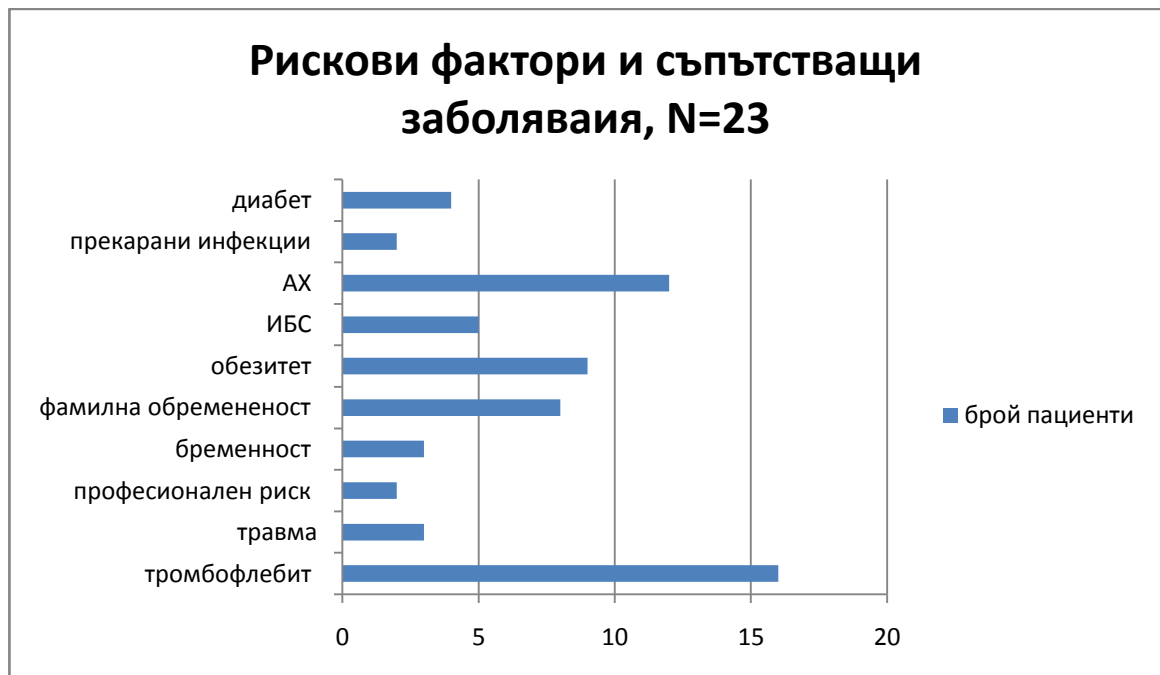
Анамнестичните, обективни и субективни показатели на заболяването са наблюдавани при 23 пациенти с ВУП.

3.3.3.1. Проучване върху рисковите фактори за развитие на ВУП и съпътстващи заболявания

Данните от проучването показват най-голяма честота на рисковия фактор прекаран тромбозфлебит, който се открива при 16 пациенти (65%). Фамилна обремененост се отчита в 8 от случаите (35%).

Най-честата съпътстваща ВУП патология е АХ – 12 пациенти (52%). Наднормено тегло се наблюдава при 9 пациенти (39%).

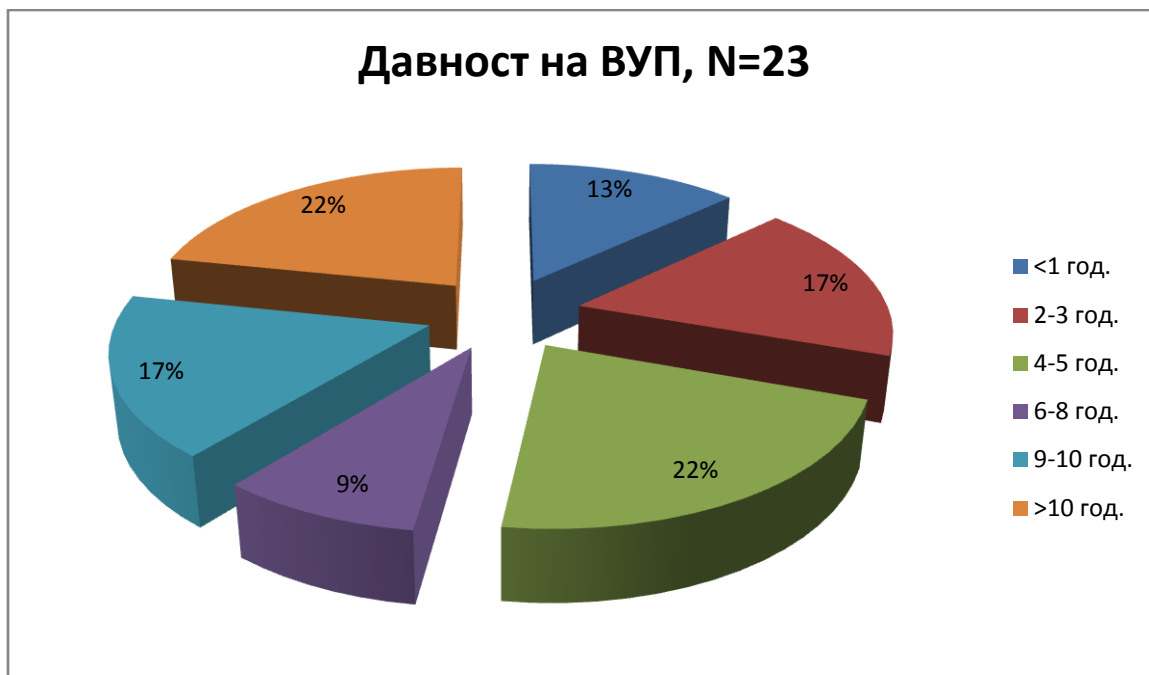
Рисковите фактори и съпътстващите заболявания при ВУП са представени на фигура 9.



Фиг. 9. Рискови фактори за развитие на ВУП и съпътстващите го заболявания

3.3.3.2. Проучване върху давността на ВУП

Резултатите показват равен относително най-голям дял на ВУП със средна давност (4-5 год.) и с дългогодишна давност (над 10 год.). Относително най-малко са ВУП, персистиращи в рамките на 6-8 год.



Фиг. 10. Давностна ВУП

3.3.3.3. Проучване върху субективните симптоми при ВУП

Фиг. 11. Субективни симптоми при ВУП

3.3.3.4. Проучване върху клиничните характеристики на ВУП (размер на улкуса)

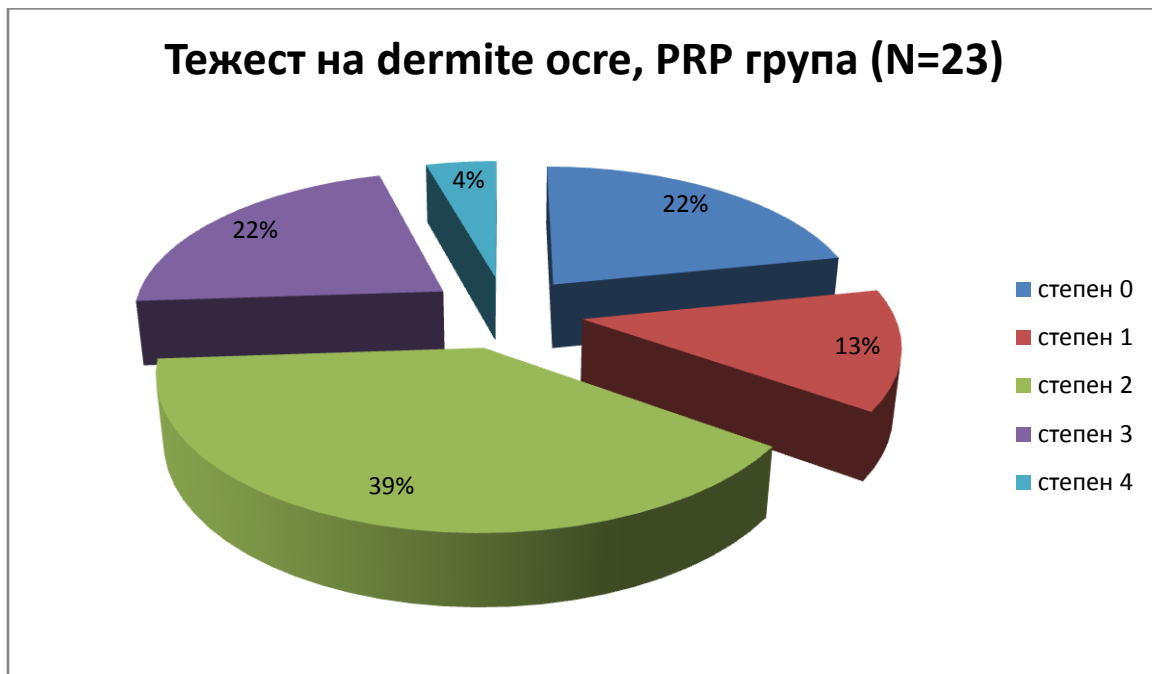
В таблица 16 са представени средният, минималният и максималният размер на ВУП в групата, третирана с PRP, и в контролната група, провеждаща конвенционална терапия.

Табл. 16. Размер на улкуса (кв. мм)

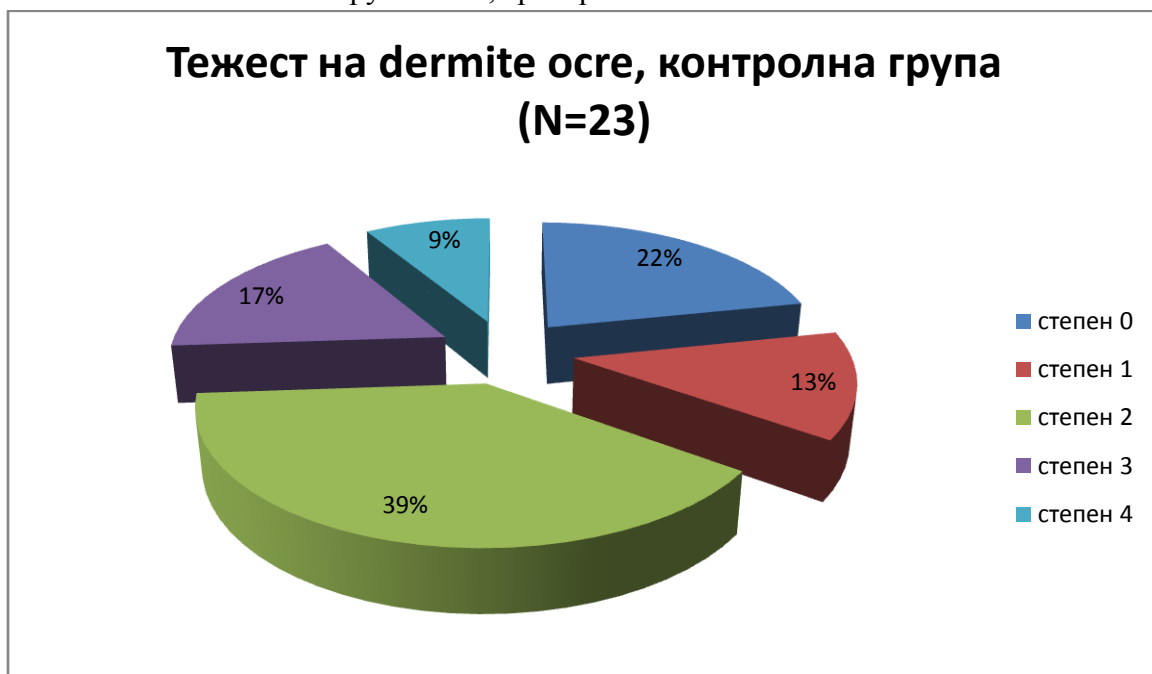
	N	Средна	Ст. откл.	Максимум	Медиана	Минимум
Улк - PRP V0	23	1368.2	1185.0	4686.0	988.0	428.0
Улк - контрола V0	23	880.3	540.9	2591.0	716.0	317.0

3.3.3.5. Проучване върху клиничните характеристики на ВУП - dermite осре

Резултатите показват идентично разпределение по тежест на dermite осре и в двете изследвани групи. Най-голям брой случаи се наблюдават със степен 2 dermite осре (9 пациенти, 39%). Резултатите са преставени на фигури 12 и 13.



Фиг. 12.. Dermite осре – група ВУП, третиран с PRP

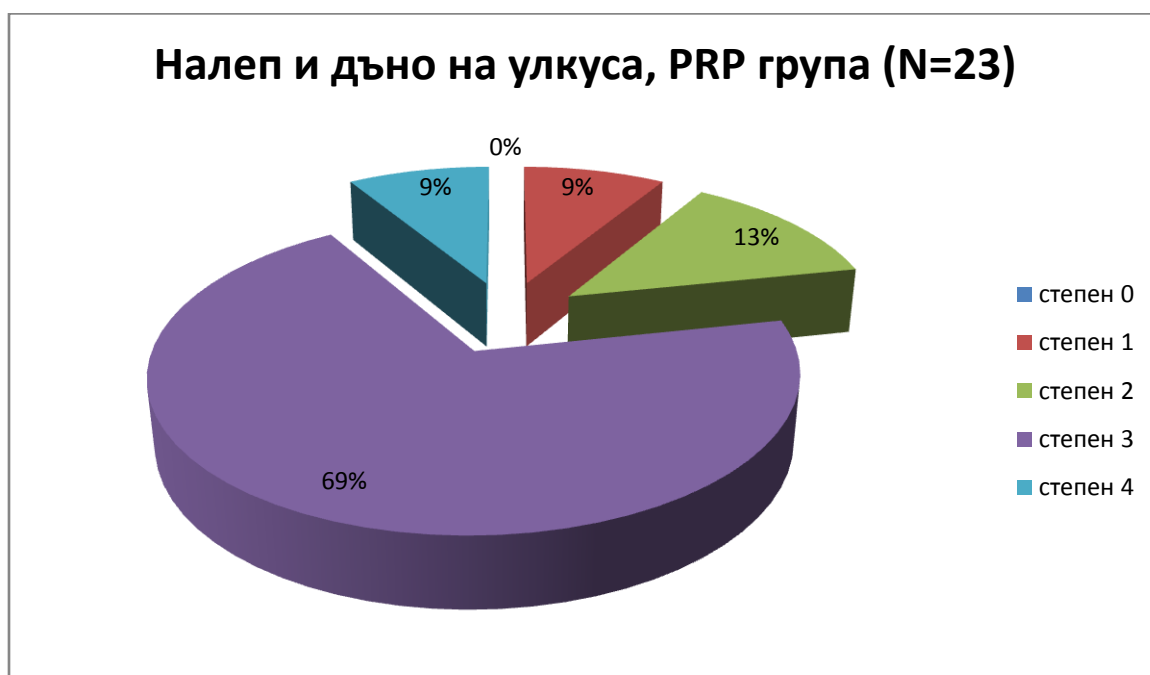


Фиг. 13. Dermite осре – контролна група

3.3.3.6. Проучване върху клиничните характеристики на ВУП - налеп и дъно на улкуса

Резултатите от проучването показват еднакво разпределение на пациентите според клиничните характеристики на налепа и дуното на ВУП при двете изследвани групи.

Най-голям относителен дял (16 пациенти, 69%) имат случаите на ВУП, които се причисляват към степен 3.



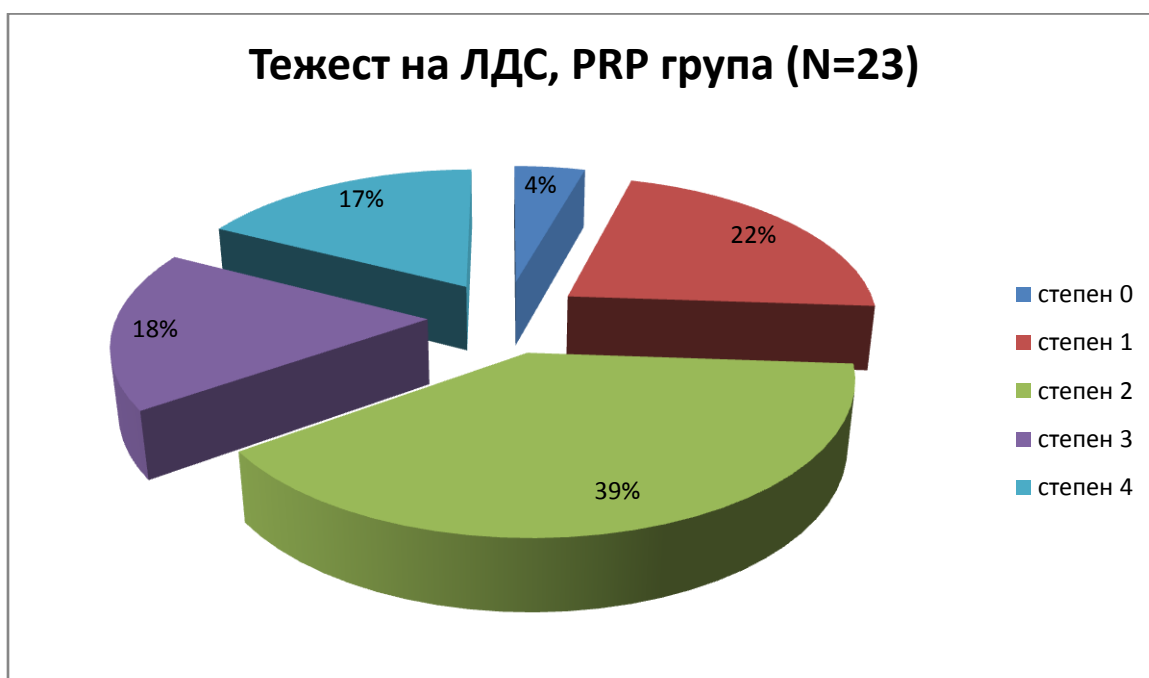
Фиг. 14. Налеп и дъно на улкуса – група ВУП, третирани с PRP



Фиг. 15. Налеп и дъно на улкуса – контролна група

3.3.3.7. Проучване върху клиничните характеристики на ВУП - ЛДС

Данните от проучването сочат еднакво разпределение на тежестта на ЛДС в двете изследвани групи. Най-голям относителен дял имат случаите със степен 2 ЛДС (9 пациенти, 39%).



Фиг. 16. Тежест на ЛДС– група ВУП, третирани с PRP



Фиг. 17. Тежест на ЛДС– контролна група

3.3.4. Резултати от сравнително проучване върху степента на заздравяване (островна и краева епителизация, свежи грануляции) на ВУЦ, лекуван с PRP спрямо конвенционална терапия.

3.3.4.1. Описателна характеристика

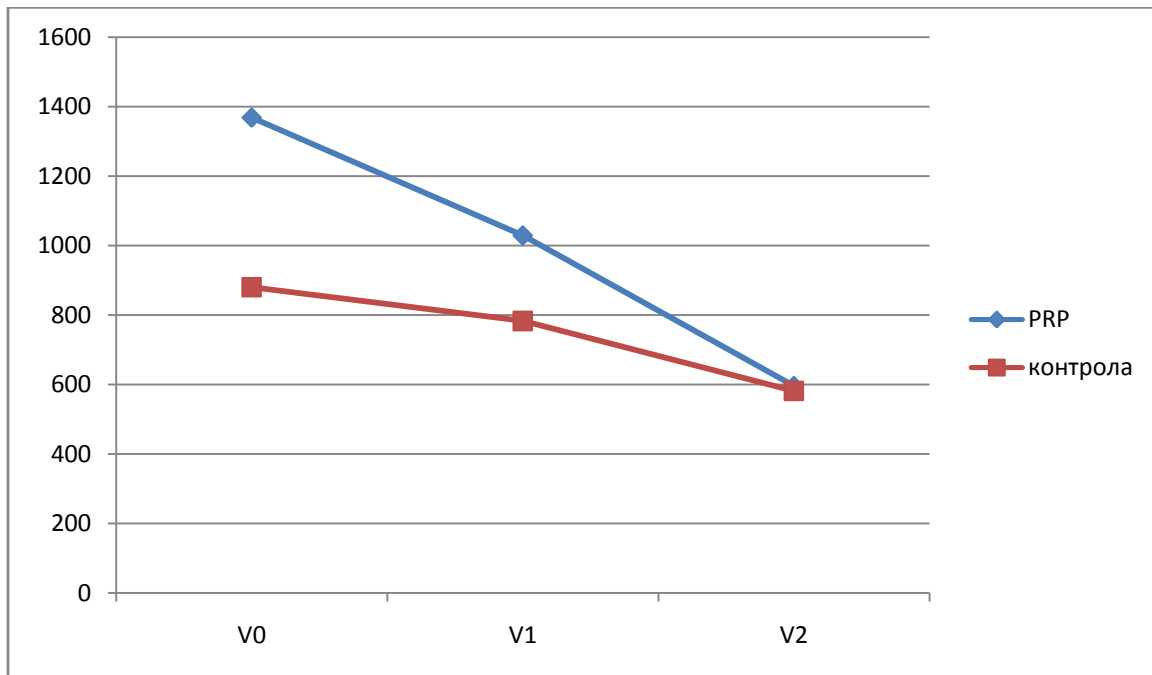
Таблица 17 показва средните, стандартните отклонения, медианите, минималните и максималните измервания по визити за всяка група.

Табл. 17. Размер на улкуса (кв. мм.)

	N	Средна	Ст. откл.	Максимум	Медиана	Минимум
Улк - PRP V0	23	1368.2	1185.0	4686.0	988.0	428.0
Улк - PRP V1	23	1029.8	955.2	3916.0	665.0	252.0
Улк - PRP V2	23	596.3	637.1	2526.0	321.0	96.0
Улк - PRP контрола V0	23	880.3	540.9	2591.0	716.0	317.0
Улк - PRP контрола V1	23	783.3	520.7	2513.0	620.0	259.0
Улк - PRP контрола V2	23	582.8	505.3	2454.0	429.0	101.0

Налице е тенденция за епителизация и намаляване на размерите на ВУП и в двете изследване групи.

Данните са представени схематично на фигура 18.



Фиг. 18. Среден размер на улкуса (кв. мм.) в двете групи, по визити

3.3.4.2. Корелационен анализ

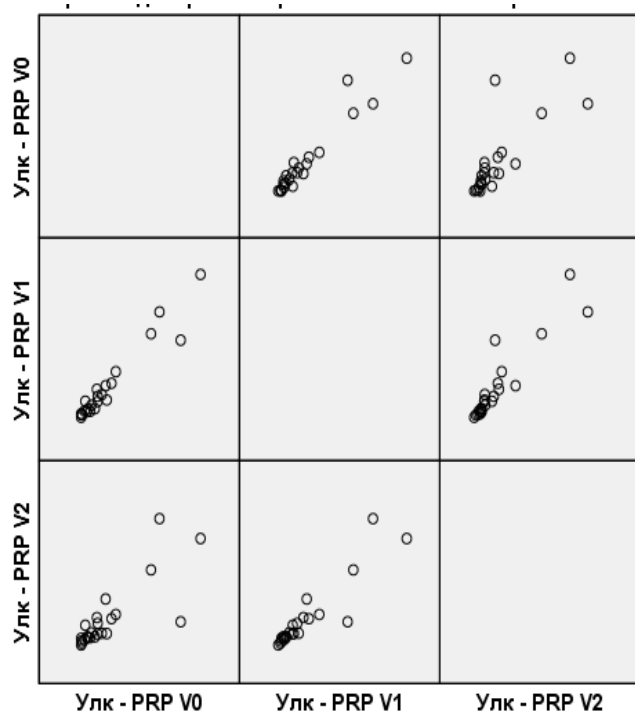
Таблица 18 и фигури 19 и 20 показват силата и формата на линейната връзка между променливите. Използван е коефициентът на Пирсън. Всяка клетка от таблицата показва три неща: размера на коефициента, неговата статистическа значимост и броя на измерванията, които са участвали в изчисленията. Интерпретацията е следната, напр. при връзката между Улк - PRP на визита 0 и визита 1 (маркираните числа в жълто): коефициентът на корелация е 0.965, той е статистически значим ($p < 0.0001$). Връзката е почти линейна. Между нулевата и втората визита коефициентът е 0.801, статистически значим, но малко по-нисък. Тези изводи се потвърждават и от фиг. 19. Общият извод е, че между размера на улкусите вътре в групите (активна и контролна) *съществува* висока линейна корелация, докато корелацията между групите е около средната.

Табл. 18. Коэффициенти на корелация на Пирсън – размер на улкуса

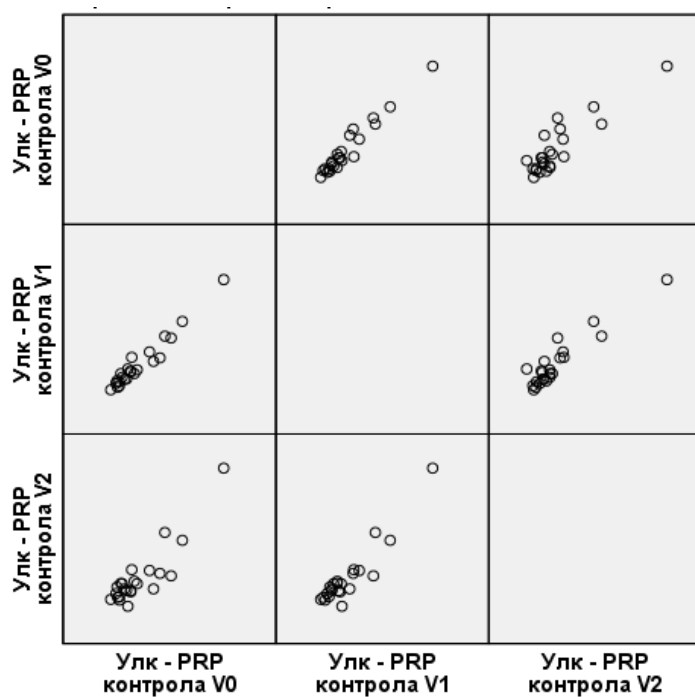
		Улк - PRP V0	Улк - PRP V1	Улк - PRP V2	Улк - PRP контрола V0	Улк - PRP контрола V1	Улк - PRP контрола V2
Улк - PRP V0	Pearson Correlation	1	.965**	.801**	.586**	.564**	.384
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.003	.005	.070
	N	23	23	23	23	23	23
Улк - PRP V1	Pearson Correlation	.965**	1	.914**	.599**	.607**	.474*
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.003	.002	.022
	N	23	23	23	23	23	23
Улк - PRP V2	Pearson Correlation	.801**	.914**	1	.507*	.550**	.497*
	Sig. (2-tailed)	.000	.000		.014	.007	.016
	N	23	23	23	23	23	23
Улк - PRP контрола V0	Pearson Correlation	.586**	.599**	.507*	1	.974**	.889**
	Sig. (2-tailed)	.003	.003	.014		.000	.000
	N	23	23	23	23	23	23
Улк - PRP контрола V1	Pearson Correlation	.564**	.607**	.550**	.974**	1	.933**
	Sig. (2-tailed)	.005	.002	.007	.000		.000
	N	23	23	23	23	23	23
Улк - PRP контрола V2	Pearson Correlation	.384	.474*	.497*	.889**	.933**	1
	Sig. (2-tailed)	.070	.022	.016	.000	.000	
	N	23	23	23	23	23	23

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Фиг. 19. Матрична диаграма на разсейването – група, третирана с PRP



Фиг. 20. Матрична диаграма на разсейването по визити – контролна група

3.3.4.3. Сравнителен анализ в динамика в двете групи поотделно

- Дисперсионен анализ - модел, който отчита и трите визити

а) Активна група

Табл. 19. Estimates

Measure: Улкус

Визита	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1	1368.217	247.082	855.800	1880.635
2	1029.783	199.180	616.708	1442.858
3	596.348	132.839	320.857	871.839

Табл. 20 Tests of Between-Subjects Effects

Measure: Размер на улкуса

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	68740244.928	1	68740244.928	28.524	.000
Error	53018016.406	22	2409909.837		

Табл. 21 Pairwise Comparisons

Measure: Размер на улкуса

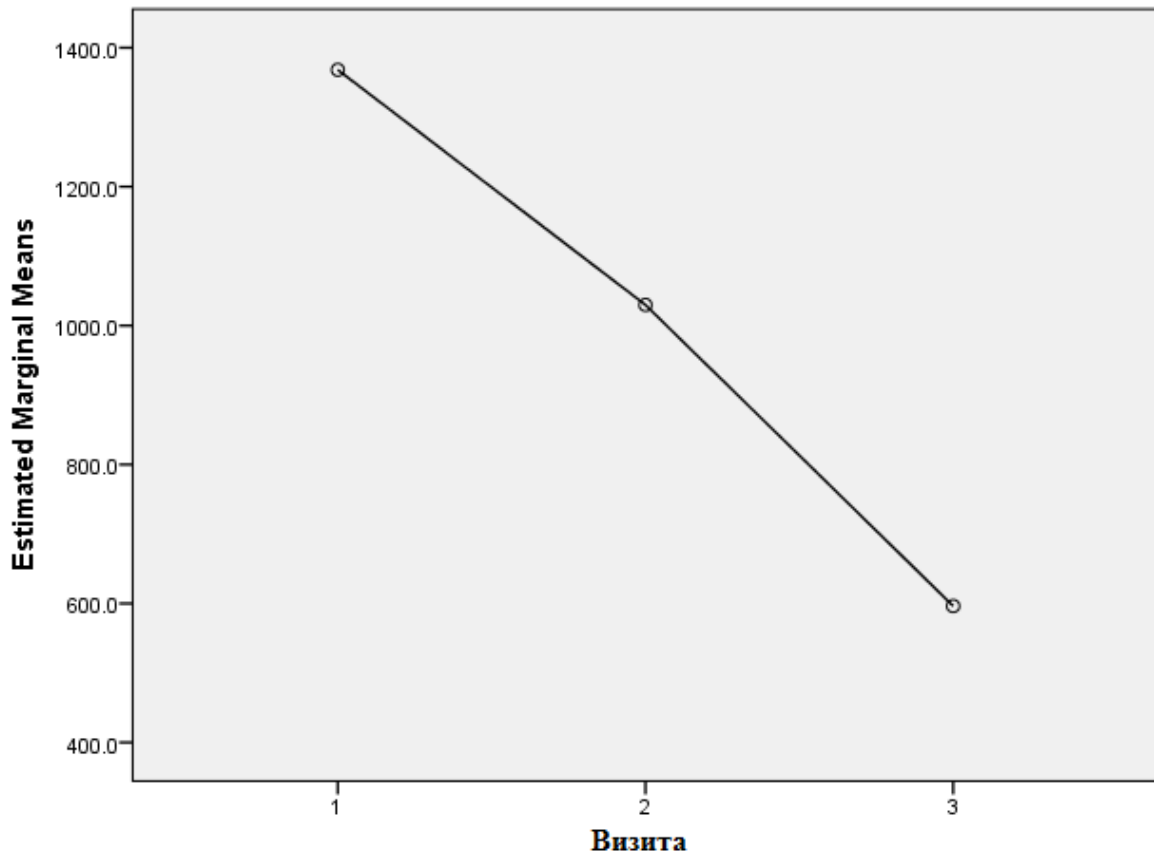
(I) визита	(J) визита	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	338.435 [*]	75.613	.000	181.623	495.246
	3	771.870 [*]	161.604	.000	436.722	1107.017

2	1	-338.435*	75.613	.000	-495.246	-181.623
	3	433.435*	94.535	.000	237.382	629.487
3	1	-771.870*	161.604	.000	-1107.017	-436.722
	2	-433.435*	94.535	.000	-629.487	-237.382

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the .05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).



Фиг. 21. Динамика на промяната на средните стойности на размера на улкуса

б) Контролна група

Табл. 22. Estimates

Measure: Улкус - контрола

Визита	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1	880.348	112.781	646.455	1114.241
2	783.304	108.577	558.129	1008.480
3	582.783	105.358	364.283	801.282

Табл. 23. Tests of Between-Subjects Effects

Measure: Улкус контрола

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	38689597.449	1	38689597.449	49.508	.000
Error	17192463.884	22	781475.631		

Табл. 24 Pairwise Comparisons

Measure: Улкус контрола

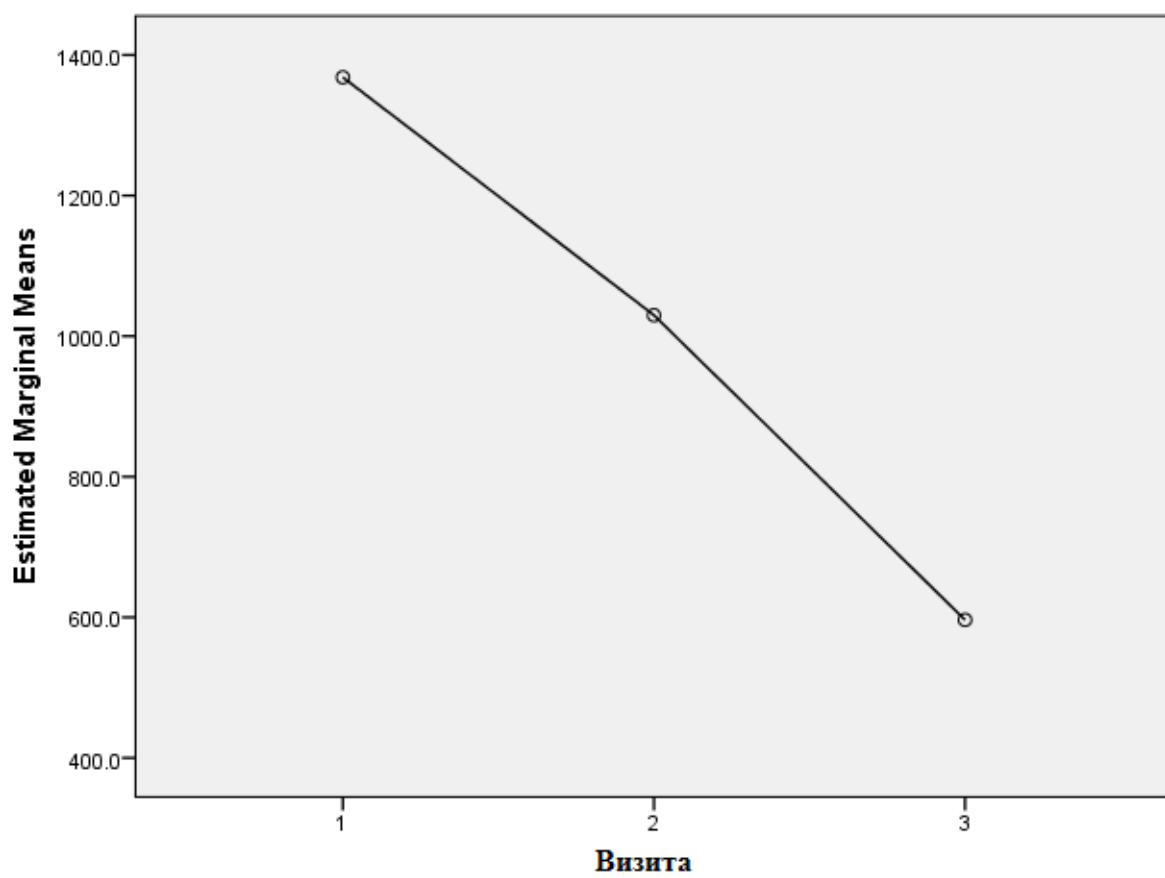
(I) визита	(J) визита	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	97.043*	25.589	.001	43.975	150.112
	3	297.565*	51.832	.000	190.073	405.058
2	1	-97.043*	25.589	.001	-150.112	-43.975

	3	200.522*	39.416	.000	118.777	282.267
3	1	-297.565*	51.832	.000	-405.058	-190.073
	2	-200.522*	39.416	.000	-282.267	-118.777

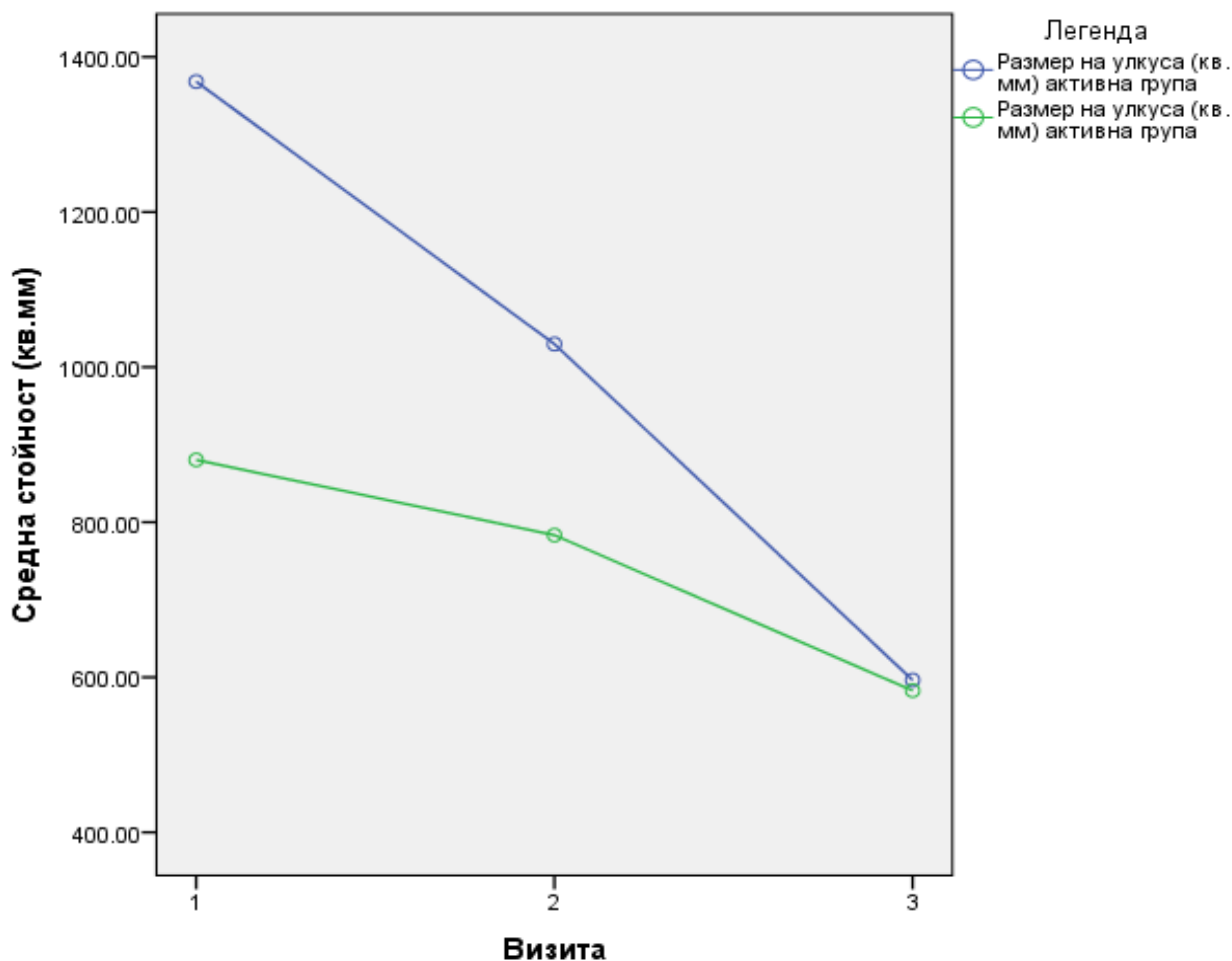
Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the .05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).



Фиг. 22 Динамика на промяната на средните стойности на размера на улкуса – контрола



Фиг. 23. Динамика на промяната на средните стойности на размера на улкуса в двете групи

Дисперсионният анализ с повторни измервания дава представа как се променят стойностите на размера на улкуса в течение на времето. Таблицы 19 и 22 показват средните по визити, а фигури 21 и 22 онагледяват тази динамика. Таблицы 20 и 23 показват резултатите от анализа. Разликите във времето са статистически значими ($p < 0.0001$). Резултатите от сравненията по двойки са показани в таблицы 21 и 24. Трябва да се гледат жълтите полета. Например, за активната група разликата между трета и първа визита е -771.870 кв. мм. 95% доверителен интервал е $(-1107.017; 436.722)$, т.е. с увереност не по-малка от 95% може да се очаква, че истинската разлика ще лежи в този интервал. Очевидно тази разлика е статистически значима, $p < 0.0001$.

По подобен начин, от таблица 24 се вижда, че разликата в резултата на контролната група за визита 3 и визита 1 е -297.565 с 95% ДИ $(-405.058; -190.073)$, $p < 0.0001$.

- **t-критерий на Стюdent- сравняване на измерванията на V2 vs V0 без да се отчита V1**

Таблица 25 показва резултатите, ако се използва класическия t-критерий на Стюdent без да се отчита резултата на междинната визита. Например, за активната група имаме разлика от -771.87 кв. мм и 95%ДИ (-1107.02; -436.72), $p < 0.0001$. Коеето е същото както при дисперсионния анализ. По подобен начин стоят нещата и при контролната група.

Табл. 25. Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Улк - PRP V2 – Улк - PRP V0	-771.87	775.03	161.60	-1107.02	-436.72	-4.776	22	.000
Улк - PRP контрола V2 - Улк - PRP контрола V0	-297.57	248.58	51.83	-405.06	-190.07	-5.741	22	.000

- **t-критерий на Стюдент- сравняване между групите за всяка визита**

Представява интерес и сравняването между двете групи по визити. Това е направено в таблица 26. Вижда се как разликата намалява от статистически значима на първата визита($p=0.025$) до незначима на последната ($p=0.912$).

Табл. 26. Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Улк - PRP V0 - Улк - PRP контрола V0	487.87	972.22	202.72	67.45	908.29	2.407	22	.025
Pair 2	Улк - PRP V1 - Улк - PRP контрола V1	246.47	761.42	158.77	-82.78	575.74	1.552	22	.135
Pair 3	Улк - PRP V2 - Улк - PRP контрола V2	13.57	584.19	121.81	-239.06	266.19	.111	22	.912

3.3.5. Резултати от сравнително проучване върху ефекта на терапията с PRP спрямо конвенционална терапия върху следните показатели при ВУП: Dermite осре, дъно и налел на улкуса, липодерматосклероза.

3.3.5.1.Описателна характеристика

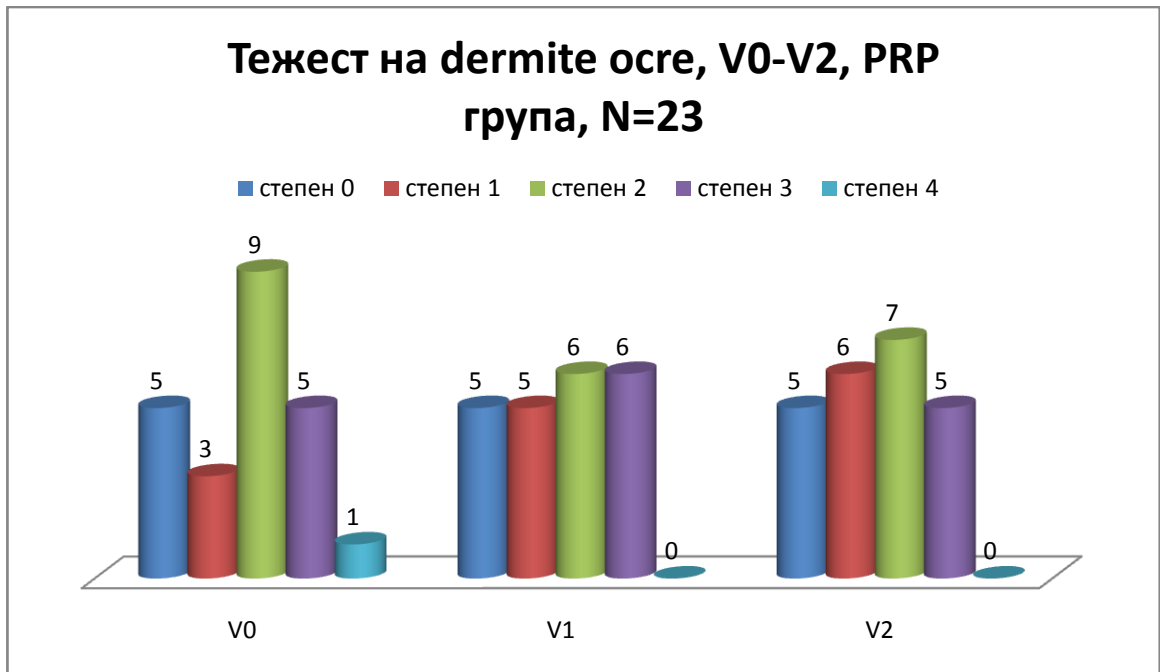
3.3.5.1.1. Dermite осре

Таблица 27 показва средните, стандартните отклонения, медианите, минималните и максималните измервания по визити за всяка група.

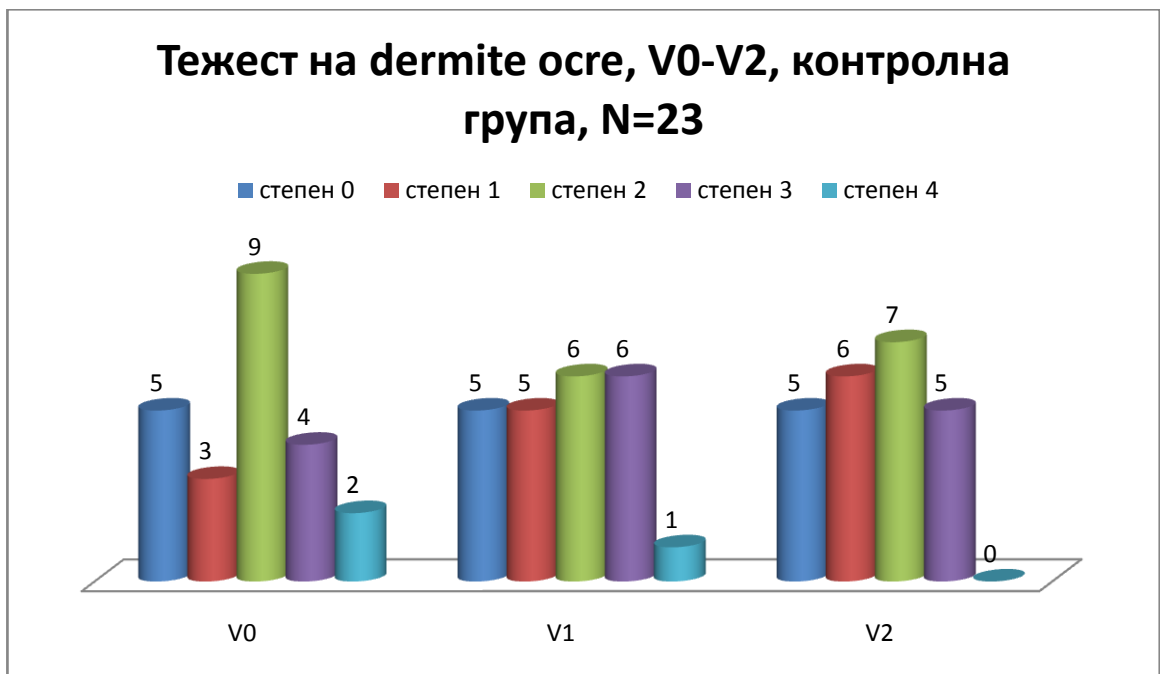
Табл. 27. Разпределение - Dermitis Осре по визити

	ЛИПСВА КАФЯВА ПИГМЕНТАЦИ Я ПО ОКОЛНАТА КОЖА	НАЧАЛНА ПИГМЕНТАЦИ Я	ИЗРАЗЕНА ПИГМЕНТАЦИ Я	НАПРЕДНАЛА ПИГМЕНТАЦИ Я	ТЕЖКА ПИГМЕНТАЦИ Я	ОБЩ О
DERMITIS OSRE V0	5	3	9	5	1	23
%	21.7	13.0	39.1	21.7	4.3	100.0
DERMITIS OSRE V1	5	5	6	6	0	22
%	22.7	22.7	27.3	27.3	.0	100.0
DERMITIS OSRE V2	5	6	7	5	0	23
%	21.7	26.1	30.4	21.7	.0	100.0
DERMITIS OSRE контрола V0	5	3	9	4	2	23
%	21.7	13.0	39.1	17.4	8.7	100.0
DERMITIS OSRE контрола V1	5	5	6	6	1	23
%	21.7	21.7	26.1	26.1	4.3	100.0
DERMITIS OSRE контрола V2	5	6	7	5	0	23
%	21.7	26.1	30.4	21.7	.0	100.0

Разпределението на тежстта на dermite осре по визти в групата, третирана с PRP и в контролната група, са представени съответно на фигури 24 и 25.



Фиг. 24. Разпределение по тежестта dermite осре по визти в групата, третирана с PRP, N=23



Фиг. 25. Разпределение по тежестта dermite осре по визти в контролната група, N=23

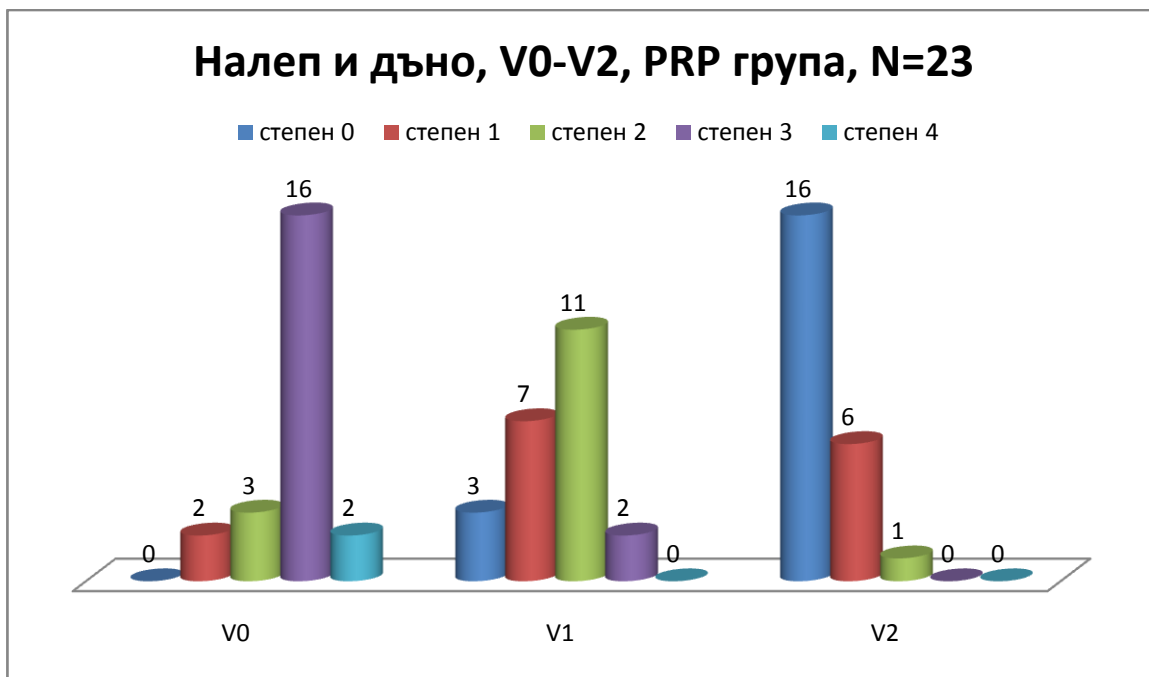
3.3.5.1.2. Налеп и дъно на улкуса

Таблица 28 показва средните, стандартните отклонения, медианите, минималните и максималните измервания по визити за всяка група.

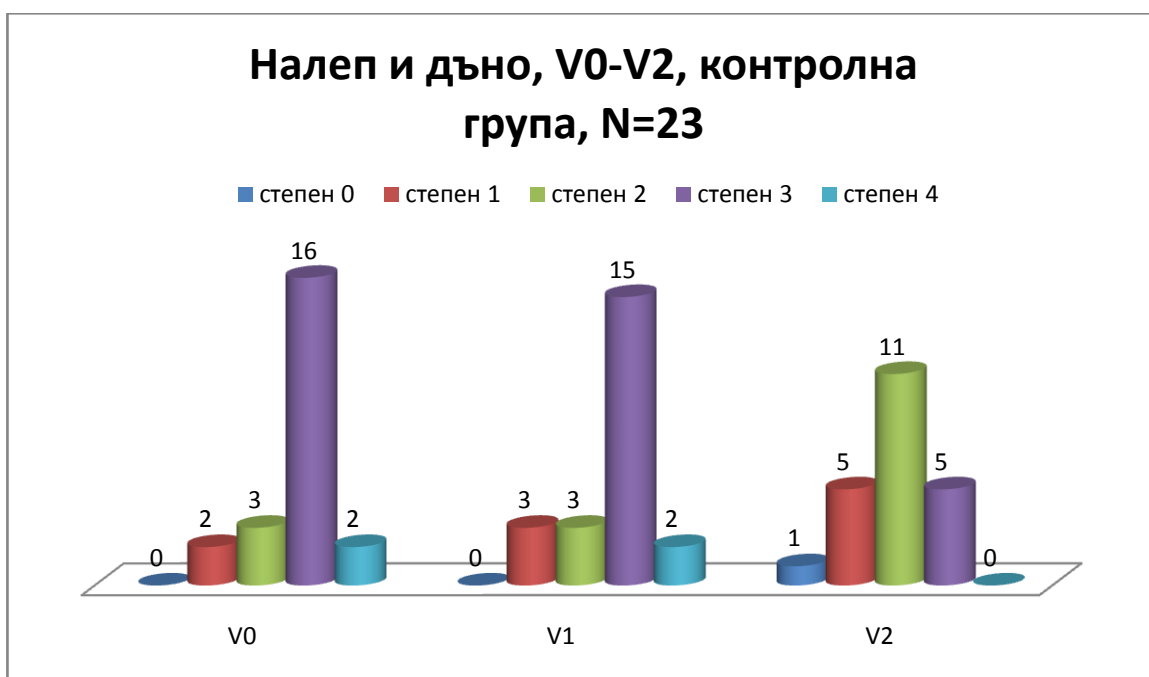
Табл. 28. Разпределение - ДЪНА И НАЛЕП по визити

		липсва налеп, чисто дъно с видими гранулации	тънък застоен налеп, частично видими гранулации	плътен смесен /застоен и фибринов/ налеп, единични гранулации	плътен фибринов налеп, без гранулации, отстранява се с кюрета	много плътен фибринов и застоен налеп, не се вижда дъно и гранулац	общо
ДЪНА И НАЛЕП V0	N	0	2	3	16	2	23
	%	.0	8.7	13.0	69.6	8.7	100.0
ДЪНА И НАЛЕП V1	N	3	7	11	2	0	23
	%	13.0	30.4	47.8	8.7	.0	100.0
ДЪНА И НАЛЕП V2	N	16	6	1	0	0	23
	%	69.6	26.1	4.3	.0	.0	100.0
ДЪНА И НАЛЕП контрола V0	N	0	2	3	16	2	23
	%	.0	8.7	13.0	69.6	8.7	100.0
ДЪНА И НАЛЕП контрола V1	N	0	3	3	15	2	23
	%	.0	13.0	13.0	65.2	8.7	100.0
ДЪНА И НАЛЕП контрола V2	N	1	5	11	5	0	22
	%	4.5	22.7	50.0	22.7	.0	100.0

Разпределението по клиничните характеристики на налепа и дъното на ВУП по визити в групата, третирана с PRP, и в контролната група, е представено съответно на фигури 26 и 27.



Фиг 26. Разпределение клиничните характеристики на налепа и дъното на ВУП по визити в групата, третирана с PRP, N=23



Фиг 27. Разпределение клиничните характеристики на налепа и дъното на ВУП по визити в контролната група, N=23

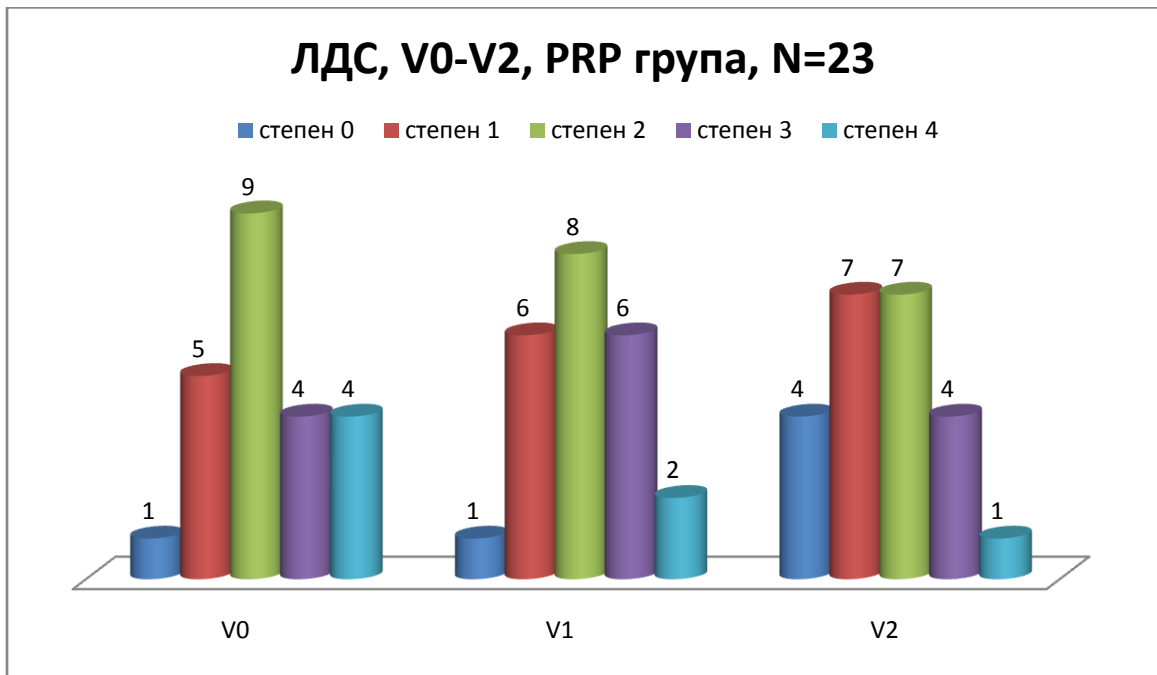
3.3.5.1.3. Липодерматосклероза

Таблица 29 показва средните, стандартните отклонения, медианите, минималните и максималните измервания по визити за всяка група.

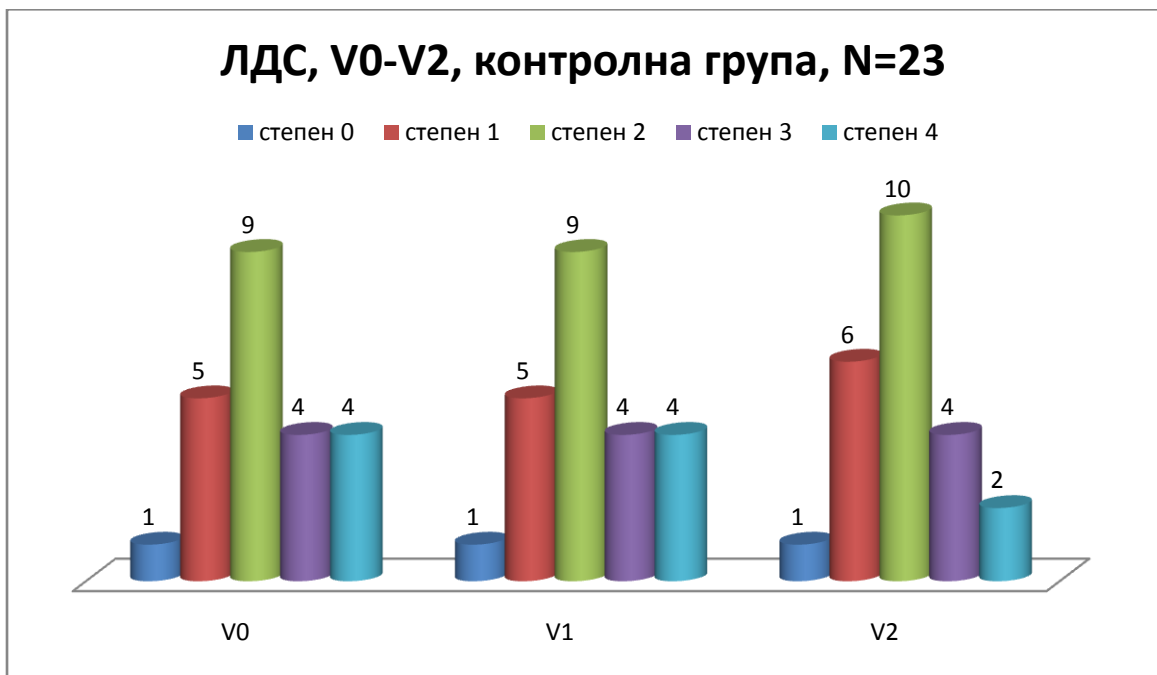
Табл. 29. Разпределение - ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА по визити

		ЛИПСВ А	НАЧАЛНА ФОРМА, УМЕРЕНО УПЛЪТНЕНИ Е НА КОЖАТА	УМЕРЕНА ФОРМА, ЗНАЧИМО УПЛЪТНЕНИ Е НА КОЖАТА	НАПРЕДНАЛ А ФОРМА, ИЗРАЗЕНА ПЛЪТНОСТ	ТЕЖКА ФОРМА, ДЪРВОВИДН А ПЛЪТНОСТ	ОБЩ О
ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗ А V0	N	1	5	9	4	4	23
	%	4.3	21.7	39.1	17.4	17.4	100.0
ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗ А V1	N	1	6	8	6	2	23
	%	4.3	26.1	34.8	26.1	8.7	100.0
ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗ А V2	N	4	7	7	4	1	23
	%	17.4	30.4	30.4	17.4	4.3	100.0
ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗ А контрола V0	N	1	5	9	4	4	23
	%	4.3	21.7	39.1	17.4	17.4	100.0
ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗ А контрола V1	N	1	5	9	4	4	23
	%	4.3	21.7	39.1	17.4	17.4	100.0
ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗ А контрола V2	N	1	6	10	4	2	23
	%	4.3	26.1	43.5	17.4	8.7	100.0

Разпределението на тежестта на ЛДС по визти в групата, третирана с PRP и в контролната група, са представени съответно на фигури 28 и 29.



Фиг 28. Разпределение по тежестта ЛДС по визти в групата, третирана с PRP, N=23



Фиг. 29. Разпределение по тежестта на ЛДС по визти в контролната група, N=23

3.3.5.2. Корелационен анализ

3.3.5.2.1. Dermite ocre

Таблицы 30, 31 и 32 се интерпретират по същия начин като таблица 18 с единствената разлика, че коефициентът е изчислен малко по-различно заради различната скала на измерване. Също така няма подходящо графично представяне. Общият извод е, че се наблюдават много високи корелационни коефициенти както вътре в групите, така и между тях.

Табл. 30. Коефициенти на корелация на Спирмън – Dermitis Ocre

			DERMITIS OCRE V0	DERMITIS OCRE V1	DERMITIS OCRE V2	DERMITIS OCRE контрола V0	DERMITIS OCRE контрола V1	DERMITIS OCRE контрола V2
Spearman's rho	DERMITIS OCRE V0	Correlation Coefficient	1.000	.933**	.889**	.996**	.937**	.889**
		Sig. (2- tailed)	.	.000	.000	.000	.000	.000
		N	23	23	23	23	23	23
DERMITIS OCRE V1	DERMITIS OCRE V1	Correlation Coefficient	.933**	1.000	.962**	.932**	.991**	.962**
		Sig. (2- tailed)	.000	.	.000	.000	.000	.000
		N	23	23	23	23	23	23
DERMITIS OCRE V2	DERMITIS OCRE V2	Correlation Coefficient	.889**	.962**	1.000	.893**	.952**	1.000**
		Sig. (2- tailed)	.000	.000	.	.000	.000	.
		N	23	23	23	23	23	23
DERMITIS OCRE контрола V0	DERMITIS OCRE контрола V0	Correlation Coefficient	.996**	.932**	.893**	1.000	.944**	.893**
		Sig. (2- tailed)	.000	.000	.000	.	.000	.000
		N	23	23	23	23	23	23
DERMITIS OCRE контрола V1	DERMITIS OCRE контрола V1	Correlation Coefficient	.937**	.991**	.952**	.944**	1.000	.952**
		Sig. (2- tailed)	.000	.000	.000	.000	.	.000
		N	23	23	23	23	23	23
DERMITIS OCRE		Correlation Coefficient	.889**	.962**	1.000**	.893**	.952**	1.000

контрола V2	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.000	.000	.
	N	23	23	23	23	23	23

3.3.5.2.2. Налеп и дъно

Табл. 31. Коэффициенти на корелация на Спирмън – дъна и налеп

			ДЪНА И НАЛЕП V0	ДЪНА И НАЛЕП V1	ДЪНА И НАЛЕП V2	ДЪНА И НАЛЕП контрола V0	ДЪНА И НАЛЕП контрола V1	ДЪНА И НАЛЕП контрола V2
Spearman's rho	ДЪНА И НАЛЕП V0	Correlation Coefficient	1.000	.748**	.482*	.820**	.819**	.706**
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.020	.000	.000	.000
		N	23	23	23	23	23	23
ДЪНА И НАЛЕП V1	ДЪНА И НАЛЕП V0	Correlation Coefficient	.748**	1.000	.616**	.591**	.669**	.683**
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.002	.003	.000	.000
		N	23	23	23	23	23	23
ДЪНА И НАЛЕП V2	ДЪНА И НАЛЕП V0	Correlation Coefficient	.482*	.616**	1.000	.482*	.504*	.780**
		Sig. (2-tailed)	.020	.002	.	.020	.014	.000
		N	23	23	23	23	23	23
ДЪНА И НАЛЕП контрола V0	ДЪНА И НАЛЕП контрола V0	Correlation Coefficient	.820**	.591**	.482*	1.000	.931**	.581**
		Sig. (2-tailed)	.000	.003	.020	.	.000	.004
		N	23	23	23	23	23	23
ДЪНА И НАЛЕП контрола V1	ДЪНА И НАЛЕП контрола V1	Correlation Coefficient	.819**	.669**	.504*	.931**	1.000	.685**
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.014	.000	.	.000
		N	23	23	23	23	23	23

ДЪНА И НАЛЕП контрола V2	Correlation Coefficient	.706**	.683**	.780**	.581**	.685**	1.000
	Sig. (2- tailed)	.000	.000	.000	.004	.000	.
	N	23	23	23	23	23	23

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

3.3.5.2.3. ЛДС

Табл. 32. Коefициенти на корелация на Спирмън – липодерматосклероза

	ЛИПОДЕРМ АТОСКЛЕР ОЗА V0	ЛИПОДЕРМ АТОСКЛЕР ОЗА V1	ЛИПОДЕРМ АТОСКЛЕР ОЗА V2	ЛИПОДЕРМ АТОСКЛЕР ОЗА контрола V0	ЛИПОДЕРМ АТОСКЛЕР ОЗА контрола V1	ЛИПОДЕРМ АТОСКЛЕР ОЗА контрола V2
Сpearman's rho	1.000	.963**	.719**	1.000**	1.000**	.930**
		.000	.000	.	.	.000
	23	23	23	23	23	23
ЛИПОДЕРМ АТОСКЛЕР ОЗА V1	.963**	1.000	.800**	.963**	.963**	.894**
	.000	.	.000	.000	.000	.000
	23	23	23	23	23	23
ЛИПОДЕРМ АТОСКЛЕР ОЗА V2	.719**	.800**	1.000	.719**	.719**	.746**

	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.000	.000	.000
	N	23	23	23	23	23	23
ЛИПОДЕРМ АТОСКЛЕР ОЗА контрола V0	Correlation Coefficient	1.000**	.963**	.719**	1.000	1.000**	.930**
	Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.	.	.000
	N	23	23	23	23	23	23
ЛИПОДЕРМ АТОСКЛЕР ОЗА контрола V1	Correlation Coefficient	1.000**	.963**	.719**	1.000**	1.000	.930**
	Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.	.	.000
	N	23	23	23	23	23	23
ЛИПОДЕРМ АТОСКЛЕР ОЗА контрола V2	Correlation Coefficient	.930**	.894**	.746**	.930**	.930**	1.000
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	.000	.
	N	23	23	23	23	23	23

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

3.3.5.3. Сравнителен анализ

Следващите параметри имат различен характер на резултата (оценка по скала от 0 до 4) и това налага използването на непараметрични методи за проверка на хипотезите. Отново са използвани два модела, този на Friedman, който отчита и междинната визита и знаково-ранговия тест на Уилкоксон, който сравнява само резултатите от първата и третата визита. За съжаление на моменти изводите си противоречат. От научна гледна точка за предпочитане е тестът на Friedman, тъй като при него информацията е повече и следователно може да се очаква, че резултатите ще са по-надеждни.

3.3.5.3.1. Dermite ocre

а) Активна група

Таблица 33 показва средния ранг за всяка група. Това всъщност е мястото на измерванията, ако всички се подредят последователно. Вижда се, че най-нисък е рангът на третата визита V2. Това показва, че стойностите имат тенденция към намаляване, т.е. оценяват се с по-ниски резултати по скалата. Таблица 34 показва резултата от проверката на хипотезата, че няма разлика между отделните визити. Използва се точният критерий на Фишер за изчисляване на р-стойността ($p=0.052$) и трябва да заключим, че няма разлика по този показател на базата на теста на Friedman.

Таблица 35 показва резултата, но като използва само данните от първата и третата визита. Отново точната значимост и по-голяма от 0.05 и трябва да приемем, че разликата в резултатите е статистически незначима. По същия начин се интерпретират и всички останали резултати.

От таблиците се вижда, че значимостта при теста на Friedman е по-висока от тази при теста на Уилкоксон. Това е логично, тъй като първият тест използва повече информация. По някога се получават различни резултати, например при контролната група тестът на Friedman дава $p=0.038$, т.е. има значима разлика в резултатите на първа и трета визита, докато при теста на Уилкоксон това не е така, а точно обратното ($p=0.70$). **Предимство има тестът на Friedman.**

- Friedman Test (отчита и трите визити)

Табл. 33. Ranks

	Mean Rank
DERMITIS OCRE V0	2.17
DERMITIS OCRE V1	2.00
DERMITIS OCRE V2	1.83

Табл. 34. Test statistics

N	23
Chi-Square	5.818
Df	2
Asymp. Sig.	.055
Exact Sig.	.052
Point Probability	.021

a. Friedman Test

Wilcoxon Signed Ranks Test (отчита V2 и V0)

Табл. 35. Ranks

	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DERMITIS OCRE V0 - DERMITIS OCRE V2	1 ^a	4.00	4.00
	6 ^b	4.00	24.00
	16 ^c		
	23		

- a. DERMITIS OCRE V0 < DERMITIS OCRE V2
- b. DERMITIS OCRE V0 > DERMITIS OCRE V2
- c. DERMITIS OCRE V0 = DERMITIS OCRE V2

Табл. 36. Test Statistics^a

	DERMITIS OCRE V0 - DERMITIS OCRE V2
Z	-1.890 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.059
Exact Sig. (2-tailed)	.125
Exact Sig. (1-tailed)	.063
Point Probability	.055

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

б) Контролна група

- Friedman Test (отчита и трите визити)

Табл. 37. Ranks

	Mean Rank
DERMITIS OCRE контрола V0	2.17
DERMITIS OCRE контрола V1	2.04
DERMITIS OCRE контрола V2	1.78

Табл. 38. Test Statistics^a

N	23
Chi-Square	7.000
Df	2

Asymp. Sig.	.030
Exact Sig.	.038
Point Probability	.021

a. Friedman Test

- Wilcoxon Signed Ranks Test

Табл. 39.

	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DERMITIS OCRE контрола V0 - Negative Ranks	1 ^a	4.50	4.50
DERMITIS OCRE контрола V2 Positive Ranks	7 ^b	4.50	31.50
Ties	15 ^c		
Total	23		

a. DERMITIS OCRE контрола V0 < DERMITIS OCRE контрола V2

b. DERMITIS OCRE контрола V0 > DERMITIS OCRE контрола V2

c. DERMITIS OCRE контрола V0 = DERMITIS OCRE контрола V2

Табл. 40. Test Statistics^a

	DERMITIS OCRE контрола V0 - DERMITIS OCRE контрола V2
Z	-2.121 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.034
Exact Sig. (2-tailed)	.070
Exact Sig. (1-tailed)	.035
Point Probability	.031

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

3.3.5.3.2. Дъно и налеп

а) Активна група

- Friedman Test (отчита и трите визити)

Табл. 41. Ranks

	Mean Rank
ДЪНА И НАЛЕП V0	3.00
ДЪНА И НАЛЕП V1	1.91
ДЪНА И НАЛЕП V2	1.09

Табл. 42. Test Statistics^a

N	23
Chi-Square	44.273
Df	2
Asymp. Sig.	.000
Exact Sig.	.000
Point Probability	.000

a. Friedman Test

- Wilcoxon Signed Ranks Test (отчита V2 и V0)

Табл. 43. Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
ДЪНА И НАЛЕП V0 –	Negative Ranks	0 ^a	.00	.00
ДЪНА И НАЛЕП V2	Positive Ranks	23 ^b	12.00	276.00
	Ties	0 ^c		
	Total	23		

a. ДЪНА И НАЛЕП V0 < ДЪНА И НАЛЕП V2

b. ДЪНА И НАЛЕП V0 > ДЪНА И НАЛЕП V2

c. ДЪНА И НАЛЕП V0 = ДЪНА И НАЛЕП V2

Табл. 44. Test Statistics^a

	ДЪНА И НАЛЕП V0 - ДЪНА И НАЛЕП V2
Z	-4.304 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. (1-tailed)	.000
Point Probability	.000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

а) Контролна група

- Friedman Test (отчита и трите визити)

Табл. 45. Ranks

	Mean Rank
ДЪНА И НАЛЕП контрола V0	2.41
ДЪНА И НАЛЕП контрола V1	2.30
ДЪНА И НАЛЕП контрола V2	1.28

Табл. 46. Test Statistics^a

N	23
Chi-Square	28.379
Df	2
Asymp. Sig.	.000
Exact Sig.	.000
Point Probability	.000

a. Friedman Test

- Wilcoxon Signed Ranks Test (отчита V2 и V0)

Табл. 47. Ranks

	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ДЪНА И НАЛЕП контрола V0 - Negative Ranks	1 ^a	9.00	9.00
ДЪНА И НАЛЕП контрола V2 Positive Ranks	18 ^b	10.06	181.00
Ties	4 ^c		
Total	23		

a. ДЪНА И НАЛЕП контрола V0 < ДЪНА И НАЛЕП контрола V2

b. ДЪНА И НАЛЕП контрола V0 > ДЪНА И НАЛЕП контрола V2

c. ДЪНА И НАЛЕП контрола V0 = ДЪНА И НАЛЕП контрола V2

Табл. 48. Test Statistics^a

	ДЪНА И НАЛЕП контрола V0 - ДЪНА И НАЛЕП контрола V2
Z	-3.677 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. (1-tailed)	.000
Point Probability	.000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

3.3.5.3.3. Липодерматосклероза

а) Активна група

- **Friedman Test (отчита и трите визити)**

Табл. 49. Ranks

	Mean Rank
ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V0	2.11
ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V1	2.11
ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V2	1.78

-

Табл. 50. Test Statistics^a

N	23
Chi-Square	10.000
Df	2
Asymp. Sig.	.007
Exact Sig.	.012
Point Probability	.012

a. Friedman Test

- Wilcoxon Signed Ranks Test (отчита V2 и V0)

Табл. 51. Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V0 - ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V2	Negative Ranks	0 ^a	.00	.00
	Positive Ranks	5 ^b	3.00	15.00
	Ties	18 ^c		
	Total	23		

a. ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V0 < ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V2

b. ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V0 > ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V2

c. ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V0 = ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V2

Табл. 52. Test Statistics^a

	ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V0 - ЛИПОДЕРМАТОСКЛЕРОЗА контрола V2
Z	-2.236 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.025
Exact Sig. (2-tailed)	.063
Exact Sig. (1-tailed)	.031
Point Probability	.031

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

4. ОБСЪЖДАНЕ

5. ИЗВОДИ

1. ВУП е важен проблем в ежедневната практика и представлява най-значимата част от амбулаторната патология в КСД
2. Честотата на ВУП многократно надхвърля тази на останалите заболявания в КСД
3. Трите най-важни рискови фактори за развитие на ВУП са: прекаран тромбофлебит, артериална хипертония и безитас
4. PRP е ефективен метод за лечение на ВУП, който води до заздравяване (островна и краева епителизация, свежи грануляции) на ВУП и има преимущество пред конвенционалните методи
5. Лечението с PRP води до намаляване тежестта на ЛДС и подобряване на клиничните характеристики на дъното и налепа при ВУП, като е не по-малко ефективен от конвенционалните методи.

6. ПРИНОСИ

6.1.ПРИОРИТЕТНИ НАУЧНИ ПРИНОСИ

1. Извършено е сравнително клинично проучване, чиято цел е да се сравни степента на заздравяване (островна и краева епителизация, свежи грануляции) на ВУП, лекуван с PRP спрямо конвенционална терапия.
2. Извършено е сравнително клинично проучване с цел да се сравни ефектът на терапията с PRP спрямо конвенционална терапия върху следните показатели при ВУП: dermite осре, дъно и налеп на улкуса, липодерматосклероза.

6.2.НАУЧНО-ПРАКТИЧНИ ПРИНОСИ, ПРИОРИТЕТНИ ЗА СТРАНАТА

3. За първи път в България е въведен метод за лечение на ВУП посредством инжектиране на богата на тромбоцити човешка плазма.
4. За първи път в България е въведен стандартизиран метод за получаване на обогатена на тромбоцити човешка плазма с оглед приложението ѝ при лечението на ВУП.
5. За първи път в България са въведени полуколичествени скали за оценка на тежестта на обективните симптоми при ВУП – оценка на dermite осре, дъно и налеп на улкуса, липодерматосклероза.

6.3.ПРИОРИТЕТНИ НАУЧНИ ПРИНОСИ

6. Извършено е сравнително клинично проучване, чиято цел е да се сравни степента на заздравяване (островна и краева епителизация, свежи грануляции) на ВУП, лекуван с PRP спрямо конвенционална терапия.
7. Извършено е сравнително клинично проучване с цел да се сравни ефектът на терапията с PRP спрямо конвенционална терапия върху следните показатели при ВУП: dermite осре, дъно и налеп на улкуса, липодерматосклероза.

6.4.НАУЧНО-ПРАКТИЧНИ ПРИНОСИ, ПРИОРИТЕТНИ ЗА СТРАНАТА

8. За първи път в България е въведен метод за лечение на ВУП посредством инжектиране на богатата на тромбоцити човешка плазма.
9. За първи път в България е въведен стандартизиран метод за получаване на обогатена на тромбоцити човешка плазма с оглед приложението ѝ при лечението на ВУП.
10. За първи път в България са въведени полуколичествени скали за оценка на тежестта на обективните симптоми при ВУП – оценка на dermite осре, дъно и налеп на улкуса, липодерматосклероза.

7. ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Клинични резултати в групата, третирана с PRP.



V0 – начална визита на приложение на PRP



V1 – 15 дни след приложение на PRP



V2 – 30 след приложение на PRP

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Клинични резултати в групата, третирана с конвенционална терапия – компресивни превръзки и дебридбънт.



V0 – начална визита, дебридбънт и компресивна превръзка



V1 – 15 дни след начало на конвенционална терапия



V2 – 30 дни след начало на конвенционална терапия

8. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Abisi S, Tan J, Burnand KG. Excision and meshed skin grafting for leg ulcers resistant to compression therapy. *Br J Surg.* 2007;94:194-197.
2. Adu E, Ampadu E, Acheampong D. Surgical management of buruli ulcer disease: a four-year experience from four endemic districts in Ghana. *Ghana Med J.* 2011;45:4-9.
3. Adu E, Ampadu E, Acheampong D. Surgical management of buruli ulcer disease: a four-year experience from four endemic districts in Ghana. *Ghana Med J.* 2011;45:4-9.
4. Alavi A, Hafner J, Dutz JP, et al. Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:1033-1042.e1.
5. Alavi A, Niakosari F, Sibbald RG. When and how to perform a biopsy on a chronic wound. *Adv Skin Wound Care.* 2010;23: 132-140.
6. Alavi A, Sibbald G, Phillips T, et al. What's new: Management of venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:643-64.
7. Alavi A, Sibbald RG, Phillips TJ, Miller OF, Margolis DJ, Marston W, Woo K, Romanelli M, Kirsner RS. What's new: Management of venous leg ulcers: Approach to venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Apr;74(4):627-40
8. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol.* 2012;31:310-315.
9. Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012;12:73-81.
10. Ashby RL, Gabe R, Ali S, et al. Clinical and cost-effectiveness of compression hosiery versus compression bandages in treatment of venous leg ulcers (Venous leg Ulcer Study IV, VenUS
11. Aviado DM, Dettelbach HR. Pharmacology of pentoxifylline, a hemorheologic agent for the treatment of intermittent claudication. *Angiology.* 1984;35:407-417.
12. Barbaud A, Collet E, Le Coz CJ, Meaume S, Gillois P. Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicentre study carried out in 423 patients and proposal for an updated series of patch tests. *Contact Derm.* 2009;60:279-287.
13. Barber C, Watt A, Pham C, et al. Influence of bioengineered skin substitutes on diabetic foot ulcer and venous leg ulcer outcomes. *J Wound Care.* 2008;17:517-527.
14. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1854–1859.
15. Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, Keagy BA, Rich PB, Marston WA. Inflammatory cytokine levels in chronic venous insufficiency ulcer tissue before and after compression therapy. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1013–1020.
16. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488–498.

17. Bhora RY., Dunkin BJ., et al. Effect of growth factors on cell proliferation and epithelialization in human skin. *J Surg Res*, 1995;59:236–244.
18. Bradley M, Cullum N, Sheldon T. The debridement of chronic wounds: a systematic review. *Health Technol Assess*. 1999;3: iii-iv, 1-78.
19. Brem H, Kirsner RS, Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. *Am J Surg*. 2004;188:1-8.
20. Briggs M, Bennett MI, Closs SJ, Cocks K. Painful leg ulceration: a prospective, longitudinal cohort study. *Wound Repair Regen*. 2007;15:186-191.
21. Briggs M, Bennett MI, Closs SJ, Cocks K. Painful leg ulceration: a prospective, longitudinal cohort study. *Wound Repair Regen*. 2007;15:186-191.
22. Burnand KG, Layer GT. Graduated elastic stockings. *Br Med J* 1986; 293: 224–225.
23. Butcher M, White R. Remedial action in the management of wound-related pain. *Nurs Stand*. 2014;28:51-60.
24. Caetano KS, Frade MA, Minatel DG, Santana LA, Enwemeka CS. Phototherapy improves healing of chronic venous ulcers. *Photomed Laser Surg*. 2009;27:111-118.
25. Carter MJ, Tingley-Kelley K, Warriner RA 3rd. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:668-679.
26. Chaby G, Senet P, Vaneau M, et al. Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2007; 143:1297-1304.
27. Chen YS, Lu MJ, Huang HS, Ma MC. Mechanosensitive transient receptor potential vanilloid type 1 channels contribute to vascular remodeling of rat fistula veins. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1310–1320.
28. Chi YW, Raffetto JD. Venous leg ulceration pathophysiology and evidence based treatment. *Vasc Med*. 2015 Apr;20(2):168-81.
29. closure (V.A.C.) with modern wound dressings. *J Vasc Surg* 2006; 44: 1029–1037; discussion 1038.
30. Cohen S., Carpenter G. Human epidermal growth factor: isolation and chemical and biological properties. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975;72:1317–1321.
31. Cullum NA, Al-Kurdi D, Bell-Syer SE. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD001180.
32. Davies AH. The role of superficial venous surgery in the management of venous ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36:458-465.
33. Davies AH. The role of superficial venous surgery in the management of venous ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36:458-465.

34. de Araujo T, Valencia I, Federman DG, Kirsner RS. Managing the patient with venous ulcers. *Ann Intern Med.* 2003;138: 326-334.
35. de Araujo T, Valencia I, Federman DG, Kirsner RS. Managing the patient with venous ulcers. *Ann Intern Med.* 2003;138: 326-334.
36. Deroo S, Deatrick KB, Henke PK. The vessel wall: A forgotten player in post thrombotic syndrome. *Thromb Haemost* 2010; 104: 681–692.
37. Diamantopoulos I, Lever MJ. Can an intermittent pneumatic compression system monitor venous filling in the leg? *J Med Eng Technol.* 2008;32:221-227.
38. Dini V, Miteva M, Romanelli P, Bertone M, Romanelli M. Immunohistochemical evaluation of venous leg ulcers before and after negative pressure wound therapy. *Wounds.* 2011;9:257-266.
39. Dvorak HF., Brown LF., Detmor M., et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol,* 1995;146:1029–1039.
40. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2014; 130: 333–346.
41. Eklof B, Rutherford RD, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248–1252.
42. *Endovasc Surg.* 2013;46:372-377.
43. Erickson CA, Lanza DJ, Karp DL, et al. Healing of venous ulcers in an ambulatory care program: the roles of chronic venous insufficiency and patient compliance. *J Vasc Surg.* 1995;22: 629-636.
44. Erickson CA, Lanza DJ, Karp DL, et al. Healing of venous ulcers in an ambulatory care program: the roles of chronic venous insufficiency and patient compliance. *J Vasc Surg.* 1995;22: 629-636.
45. experiments. *J Acoust Soc Am.* 2013;134:1541-1547.
46. Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, Katz MH, Harris B, Carson P. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18:604-606.
47. Falanga V, Margolis D, Alvarez O, et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Human Skin Equivalent Investigators Group. *Arch Dermatol.* 1998;134:293-300.
48. Falanga V, Sabolinski M. A bilayered living skin construct (APLIGRAF) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 201–207.
49. Falanga V. Apligraf treatment of venous ulcers and other chronic wounds. *J Dermatol.* 1998;25:812-817.
50. Ficarelli E, Bernuzzi G, Tognetti E, et al. Treatment of chronic venous leg ulcers by platelet gel. *Dermatol Ther.* 2008; 21(suppl 1):S13-S17.

51. Fowler JF Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:641-645.
52. Garg N, Gloviczki P, Karimi KM, et al. Factors affecting outcome of open and hybrid reconstructions for nonmalignant obstruction of iliofemoral veins and inferior vena cava. *J Vasc Surg* 2011; 53: 383–393.
53. Gemmati D, Federici F, Catozzi L, et al. DNA-array of gene variants in venous leg ulcers: detection of prognostic indicators. *J Vasc Surg* 2009; 50: 1444–1451.
54. Gemmati D, Tognazzo S, Catozzi L, et al. Influence of gene polymorphisms in ulcer healing process after superficial venous surgery. *J Vasc Surg* 2006; 44: 554–562.
55. Gloviczki P, Bergan JJ, Menawat SS, et al. Safety, feasibility, and early efficacy of subfascial endoscopic perforator surgery: a preliminary report from the North American registry.
56. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011;53(5 suppl):2S-48S.
57. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011; 53: 2S–48S.
58. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 83.
59. Gohel MS, Windhaber RA, Tarlton JF, Whyman MR, Poskitt KR. The relationship between cytokine concentrations and wound healing in chronic venous ulceration. *J Vasc Surg* 2008; 48: 1272–1277.
60. Goss JR. Regeneration versus repair. In: Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ, editors. *Wound healing.* Philadelphia. Saunders, 1992, 40–62.
61. Guest JF, Ruiz FJ, Mihai A, Lehman A. Cost effectiveness of using carboxymethylcellulose dressing compared with gauze in the management of exuding venous leg ulcers in Germany and the USA. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:81-92.
62. Guest JF, Ruiz FJ, Mihai A, Lehman A. Cost effectiveness of using carboxymethylcellulose dressing compared with gauze in the management of exuding venous leg ulcers in Germany and the USA. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:81-92.
63. Harlander-Locke M, Lawrence P, Jimenez JC, Rigberg D, DeRubertis B, Gelabert H. Combined treatment with compression therapy and ablation of incompetent superficial and perforating veins reduces ulcer recurrence in patients with CEAP 5 venous disease. *J Vasc Surg* 2012; 55: 446–450.

64. Harlander-Locke M, Lawrence P, Jimenez JC, Rigberg D, DeRubertis B, Gelabert H. Combined treatment with compression therapy and ablation of incompetent superficial and perforating veins reduces ulcer recurrence in patients with CEAP 5 venous disease. *J Vasc Surg.* 2012;55:446-450.
65. Harlander-Locke M, Lawrence P, Jimenez JC, Rigberg D, DeRubertis B, Gelabert H. Combined treatment with compression therapy and ablation of incompetent superficial and perforating veins reduces ulcer recurrence in patients with CEAP 5 venous disease. *J Vasc Surg.* 2012;55:446-450.
66. Harlander-Locke M, Lawrence PF, Alktaifi A, Jimenez JC, Rigberg D, DeRubertis B. The impact of ablation of incompetent superficial and perforator veins on ulcer healing rates. *J Vasc Surg* 2012; 55: 458–464.
67. Hofman D. Intermittent compression treatment for venous leg ulcers. *J Wound Care* 1995; 4: 163–165.
68. Howard DP, Howard A, Kothari A, Wales L, Guest M, Davies AH. The role of superficial venous surgery in the management of venous ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36:458-465.
69. Hunt TK., Van Winkle WJr. Fundamentals of wound management in surgery. In *Wound Healing: Disorders of Repair.* South Plainfield,NJ: Chirugicom, 1976.
70. Ignat'ev IM, Akhmetzianov RV, Bredikhin RA. [First experience in forming a multi-flap valve of the common femoral vein in a valvulation of the deep veins of lower extremities]. *Angiol Sosud Khir* 2010; 16: 77–79.
71. IV): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383:871-879.
72. *J Vasc Surg* 1997; 25: 94–105.
73. Jankovic A, Binic I. Frequency rhythmic electrical modulation system in the treatment of chronic painful leg ulcers. *Arch Dermatol Res.* 2008;300:377-383.
74. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology.* 2002; 53:245-256.
75. Jones JE, Nelson EA. Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:CD001737.
76. Jost CJ, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, et al. Surgical reconstruction of iliofemoral veins and the inferior vena cava for nonmalignant occlusive disease. *J Vasc Surg* 2001; 33: 320–327; discussion 327–328.
77. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12: CD001733.
78. Jull AB, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD001733.
79. Kapusta I, Janda B, Szajwaj B, et al. Flavonoids in horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*) seeds and powdered waste water byproducts. *J Agric Food Chem.* 2007;55:8485-8490.

80. Katzel EB, Nayar HS, Davenport MP, Bossert RP, Rubin JP, Gusenoff JA. The influence of preexisting lower extremity edema and venous stasis disease on body contouring outcomes. *Ann Plast Surg.* 2014;73:365-370.
81. Kavros SJ, Liedl DA, Boon AJ, Miller JL, Hobbs JA, Andrews KL. Expedited wound healing with noncontact, low-frequency ultrasound therapy in chronic wounds: a retrospective analysis. *Adv Skin Wound Care* 2008; 21: 416–423.
82. Kavros SJ, Schenck EC. Use of noncontact low-frequency ultrasound in the treatment of chronic foot and leg ulcerations: a 51-patient analysis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2007; 97: 95–101.
83. Kelechi TJ, Johnson JJ. WOCN Society. Guideline for the management of wounds in patients with lower-extremity venous disease: an executive summary. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2012;39:598-606.
84. Kiev JK. Venous insufficiency and graded compression therapy. *Wounds* 1993; 5: 280–283.
85. Kirsner RS, Margolis DJ. Stockings before bandages: an option for venous ulcers. *Lancet.* 2014;383:850-851.
86. Kirsner RS, Marston WA, Snyder RJ, et al. Durability of healing from spray-applied cell therapy with human allogeneic fibroblasts and keratinocytes for the treatment of chronic venous leg ulcers: a 6-month follow-up. *Wound Repair Regen.* 2013;21:682-687.
87. Kirsner RS, Marston WA, Snyder RJ, et al. Durability of healing from spray-applied cell therapy with human allogeneic fibroblasts and keratinocytes for the treatment of chronic venous leg ulcers: a 6-month follow-up. *Wound Repair Regen.* 2013;21:682-687.
88. Knighton DR., Hunt TK., Thakral KK., Goodson WH. Role of platelets and fibrin in the healing sequence: an in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. *Ann Surg,* 1982; 196:379-388.
89. Knipp BS, Blackburn SA, Bloom JR, et al. Endovenous laser ablation: venous outcomes and thrombotic complications are independent of the presence of deep venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 2008;48:1538-1545.
90. Krasner D. Painful venous ulcers: themes and stories about their impact on quality of life. *Ostomy Wound Manage.* 1998; 44:38-42, 44, 46 passim.
91. Kucukguven A, Khalil RA. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr Drug Targets.* 2013;14:287-324.
92. Kurdal AT, Cerrahoglu M, Iskesen I, Eserdag M, Sirin H. Subfascial endoscopic perforator surgery ameliorates the symptoms of chronic venous ulcer (C6) patients. *Int Angiol.* 2010;29:70-74.
93. Labropoulos N, Gasparis AP, Pefanis D, Leon LR Jr, Tassiopoulos AK. Secondary chronic venous disease progresses faster than primary. *J Vasc Surg* 2009; 49: 704–710.
94. Labropoulos N, Leon M, Nicolaidis AN, Giannoukas AD, Volteas N, Chan P. Superficial venous insufficiency: correlation of anatomic extent of reflux with clinical symptoms and signs. *J Vasc Surg* 1994; 20: 953–958.

95. Lawrence PF, Alktaifi A, Rigberg D, DeRubertis B, Gelabert H, Jimenez JC. Endovenous ablation of incompetent perforating veins is effective treatment for recalcitrant venous ulcers. *J Vasc Surg* 2011; 54: 737–742.
96. Lazareth I, Taieb JC, Michon-Pasturel U, Priollet P. Ease of use, feasibility and performance of ankle arm index measurement in patients with chronic leg ulcers. Study of 100 consecutive patients [in French]. *J Mal Vasc*. 2009;34:264-271.
97. Lebrun E, Kirsner RS. Frequent debridement for healing of chronic wounds. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1059.
98. Leclere FM, Puechguiral IR, Rotteleur G, Thomas P, Mordon SR. A prospective randomized study of 980 nm diode laser-assisted venous ulcer healing on 34 patients. *Wound Repair Regen*. 2010;18:580-585.
99. Lin Y, Ye CS, Huang XL, Ye JL, Yin HH, Wang SM. A random, comparative study on endovenous laser therapy and saphenous veins stripping for the treatment of great saphenous vein incompetence]. *Zhonghua yi xue za zhi* 2007; 87: 3043–3046.
100. Lindgren C, Marcusson JA, Toftgard R. Treatment of venous leg ulcers with cryopreserved cultured allogeneic keratinocytes: a prospective open controlled study. *Br J Dermatol*. 1998;139:271-275.
101. Liu YC, Margolis DJ, Isseroff RR. Does inflammation have a role in the pathogenesis of venous ulcers? A critical review of the evidence. *J Invest Dermatol*. 2011;131:818-827.
102. Luebke T, Brunkwall J. Meta-analysis of subfascial endoscopic perforator vein surgery (SEPS) for chronic venous insufficiency. *Phlebology*. 2009;24:8-16.
103. Lurie F, Creton D, Eklof B, et al. Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): two-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 67–73.
104. Mackelfresh J, Soon S, Arbiser JL. Combination therapy of doxycycline and topical tacrolimus for venous ulcers. *Arch Dermatol*. 2005;141:1476-1477.
105. Mannello F, Ligi D, Canale M, Raffetto JD. Omics profiles in chronic venous ulcer wound fluid: innovative applications for translational medicine. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14: 737–762.
106. Mannello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol* 2014; 33: 236–242.
107. Mannello F, Medda V, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11: 354–365.
108. Mannello F, Raffetto JD. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell

- biology, pathology and translational research. *Am J Transl Res* 2011; 3: 149–158.
109. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:381-386.
 110. Margolis DJ. Pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *Arch Dermatol.* 2000;136:1142-1143.
 111. Marrocco CJ, Atkins MD, Bohannon WT, Warren TR, Buckley CJ, Bush RL. Endovenous ablation for the treatment of chronic venous insufficiency and venous ulcerations. *World J Surg.* 2010;34:2299-2304.
 112. Marston W, Fish D, Unger J, Keagy B. Incidence of and risk factors for ilio caval venous obstruction in patients with active or healed venous leg ulcers. *J Vasc Surg.* 2011;53:1303-1308.
 113. Marston WA, Carlin RE, Passman MA, Farber MA, Keagy BA. Healing rates and cost efficacy of outpatient compression treatment for leg ulcers associated with venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1999; 30: 491–498.
 114. Marston WA, Carlin RE, Passman MA, Farber MA, Keagy BA. Healing rates and cost efficacy of outpatient compression treatment for leg ulcers associated with venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 1999;30:491-498.
 115. Mauck KF, Asi N, Undavalli C, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions versus conservative therapy for venous ulcers. *J Vasc Surg* 2014; 60: 60S–70S.e2.
 116. Melhuish JM, Clark M, Williams R, Harding KG. The physics of sub-bandage pressure measurement. *J Wound Care.* 2000;9: 308-310.
 117. Meyer FJ, Burnand KG, Abisi S, Tekoppele JM, van Els B, Smith A. Effect of collagen turnover and matrix metalloproteinase activity on healing of venous leg ulcers. *Br J Surg* 2008; 95: 319–325.
 118. Miteva M, Romanelli P, Kirsner RS. Lipodermatosclerosis. *Dermatol Ther.* 2010;23:375-388.
 119. Morton LM, Phillips TJ. Wound healing update. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31:33-37.
 120. Mosti G. Compression and venous surgery for venous leg ulcers. *Clin Plast Surg.* 2012;39:269-280.
 121. Mostow EN, Haraway GD, Dalsing M, et al. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: a randomized clinical trial. *J Vasc Surg.* 2005;41:837-843.
 122. Mostow EN, Haraway GD, Dalsing M, Hodde JP, King D; Group OVUS. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: a randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2005; 41: 837–843.
 123. Neglen P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc*

124. Nelson EA, Harrison MB, Canadian Bandage Trial Team. Different context, different results: venous ulcer healing and the use of two high-compression technologies. *J Clin Nurs*. 2014;23:768-773.
125. Nelzen O, Fransson I. Varicose vein recurrence and patient satisfaction 10-14 years following combined superficial and perforator vein surgery: a prospective case study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46:372-377.
126. O Kane S., Ferguson MW. Transforming growth factor betas and wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997;29(1):63-78.
127. O'Donnell TF Jr, Balk EM. The need for an Intersociety Consensus Guideline for venous ulcer. *J Vasc Surg* 2011; 54: 83S-90S.
128. O'Donnell TF Jr, Passman MA, Marston WA, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery (R) and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2014;60(2 suppl):3S-59S.
129. O'Donnell TF Jr, Passman MA, Marston WA, et al. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2014; 60: 3S-59S.
130. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD003557.
131. Obermayer A, Gostl K, Walli G, Benesch T. Chronic venous leg ulcers benefit from surgery: long-term results from 173 legs. *J Vasc Surg*. 2006;44:572-579.
132. Olivencia JA. Subfascial endoscopic ligation of perforator veins (SEPS) in the treatment of venous ulcers. *Int Surg*. 2000; 85:266-269.
133. Omar AA, Mavor AI, Jones AM, Homer-Vanniasinkam S. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 666-672.
134. Palfreyman SJ, Lochiel R, Michaels JA. A systematic review of compression therapy for venous leg ulcers. *Vasc Med* 1998; 3: 301-313.
135. Pang KH, Bate GR, Darvall KA, Adam DJ, Bradbury AW. Healing and recurrence rates following ultrasound-guided foam sclerotherapy of superficial venous reflux in patients with chronic venous ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:790-795.
136. Pappas PJ, DeFouw DO, Venezio LM, et al. Morphometric assessment of the dermal microcirculation in patients with chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1997; 26: 784-795.
137. Park KY, Kim IS, Yeo IK, Kim BJ, Kim MN. Treatment of refractory venous stasis ulcers with autologous platelet-rich plasma and light-emitting diodes: a pilot study. *J Dermatol Treat*. 2013;24:332-335.
138. Partsch H. Compression therapy of the legs. A review. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17:799-805.
139. Partsch H. Intermittent pneumatic compression in immobile patients. *Int Wound J*. 2008;5:389-397.

140. Perrin M. Reconstructive surgery for deep venous reflux: a report on 144 cases. *Cardiovasc Surg* 2000; 8: 246–255.
141. Phillips TJ. Current approaches to venous ulcers and compression. *Dermatol Surg*. 2001;27:611-621.
142. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11: CD003230.
143. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology* 2008; 23: 85–98.
144. Raffetto JD, Marston WA. Venous ulcer: what is new? *Plast Reconstr Surg* 2011; 127 Suppl 1: 279S–288S.
145. Raffetto JD, Qiao X, Koledova VV, Khalil RA. Prolonged increases in vein wall tension increase matrix metalloproteinases and decrease constriction in rat vena cava: Potential implications in varicose veins. *J Vasc Surg* 2008; 48: 447–456.
146. Raffetto JD, Vasquez R, Goodwin DG, Menzoian JO. Mitogen-activated protein kinase pathway regulates cell proliferation in venous ulcer fibroblasts. *Vasc Endovasc Surg* 2006; 40: 59–66.
147. Raffetto JD. Inflammation in chronic venous ulcers. *Phlebology* 2013; 28 Suppl 1: 61–67.
148. Rasmussen L, Lawaetz M, Bjoern L, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation and stripping of the great saphenous vein with clinical and duplex outcome after 5 years. *J Vasc Surg* 2013; 58: 421–426.
149. Ravaghi H, Flemming K, Cullum N, Olyaei Manesh A. Electromagnetic therapy for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD002933.
150. Robson MC, Cooper DM, Aslam R, et al. Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 649–662.
151. Rosales A, Sandbaek G, Jorgensen JJ. Stenting for chronic post-thrombotic vena cava and iliofemoral venous occlusions: mid-term patency and clinical outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 234–240.
152. Ross R. Platelet-derived growth factor. *Ann Rev Med*, 1987;38:71–79.
153. Rothe M., Falanga V. Growth factors. *Arch Dermatol*, 1989;125:1390–1398.
154. Roztocil K, Stvrtinova V, Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol*. 2003;22:24-31.
155. Sadat U, Chang G, Noorani A, Walsh SR, Hayes PD, Varty K. Efficacy of TNP on lower limb wounds: a meta-analysis. *J Wound Care*. 2008;17:45-48.
156. Sadler GM, Wallace HJ, Stacey MC. Oral doxycycline for the treatment of chronic leg ulceration. *Arch Dermatol Res*. 2012; 304:487-493.
157. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD005262.

158. Samuels JA, Weingarten MS, Margolis DJ, et al. Low-frequency (≤ 100 kHz), low-intensity (≤ 100 mW/cm²) ultrasound to treat venous ulcers: a human study and in vitro
159. Scallan C, Bell-Syer SE, Aziz Z. Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD006477.
160. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Regimen for improved effectiveness of intermittent pneumatic compression in deep venous thrombosis prophylaxis. *Surgery* 1987; 102: 816–820.
161. Senet P, Combemale P, Debure C, et al. Malignancy and chronic leg ulcers: the value of systematic wound biopsies: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *Arch Dermatol*. 2012;148:704-708.
162. Serra R, Buffone G, de Franciscis A, et al. Skin grafting followed by low-molecular-weight heparin long-term therapy in chronic venous leg ulcers. *Ann Vasc Surg*. 2012;26:190-197.
163. Serra R, Buffone G, Molinari V, et al. Low molecular weight heparin improves healing of chronic venous ulcers especially in the elderly. *Int Wound J*. 2015;12:150-153.
164. Sibbald RG, Goodman L, Woo KY, et al. Special considerations in wound bed preparation 2011: an update(c). *Adv Skin Wound Care*. 2011;24:415-436; quiz 37-38.
165. Stoughton J. Venous ablation therapy: indications and outcomes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54:61-69.
166. *Surg* 2007; 46: 979–990.
167. Takase S, Pascarella L, Lerond L, Bergan JJ, Schmid- Schonbein GW. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 484–493.
168. Tang JC, Marston WA, Kirsner RS. Wound Healing Society (WHS) venous ulcer treatment guidelines: what’s new in five years? *Wound Repair Regen*. 2012;20:619-637.
169. Tang JC, Vivas A, Rey A, Kirsner RS, Romanelli P. Atypical ulcers: wound biopsy results from a university wound pathology service. *Ostomy Wound Manage*. 2012;58:20-22, 24, 26-29.
170. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 442–452.
171. Trookman NS, Rizer RL, Weber T. Treatment of minor wounds from dermatologic procedures: a comparison of three topical wound care ointments using a laser wound model. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(3 suppl):S8-S15.
172. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989; 149: 679–681.

173. Ubbink DT, Westerbos SJ, Nelson EA, Vermeulen H. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds. *Br J Surg*. 2008;95:685-692.
174. Upton D, Andrews A. Pain and trauma in negative pressure wound therapy: a review. *Int Wound J*. 2015;12:100-105.
175. Van Gent WB, Hop WC, van Praag MC, Mackaay AJ, de Boer EM, Wittens CH. Conservative versus surgical treatment of venous leg ulcers: a prospective, randomized, multicenter trial. *J Vasc Surg* 2006; 44: 563–571.
176. Vaneau M, Chaby G, Guillot B, et al. Consensus panel recommendations for chronic and acute wound dressings. *Arch Dermatol*. 2007;143:1291-1294.
177. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, et al. Revision of the venous clinical severity score: Venous outcomes consensus statement: Special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1387–1396.
178. Vincent JR, Jones GT, Hill GB, van Rij AM. Failure of microvenous valves in small superficial veins is a key to the skin changes of venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2011; 54: 62S–69S.e1–3.
179. Vuerstaek JD, Vainas T, Wuite J, Nelemans P, Neumann MH, Veraart JC. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: A randomized controlled trial comparing vacuumassisted
180. Weinstein DA, Kirsner RS. Refractory ulcers: the role of tumor necrosis factor-alpha. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:146-154.
181. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care*. 1998;21:822-827.
182. Wilcox JR, Carter MJ, Covington S. Frequency of debridements and time to heal: a retrospective cohort study of 744 wounds. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1050-1058.
183. Wilkinson EA. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD001273.
184. with chronic venous ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:790-795.
185. Woo KY, Abbott LK, Librach L. Evidence-based approach to manage persistent wound-related pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013;7:86-94.
186. Yim E, Vivas A, Maderal A, Kirsner RS. Neuropathy and ankle mobility abnormalities in patients with chronic venous disease. *JAMA Dermatol*. 2014;150:385-389.
- 187.** Zamboni P, De Mattei M, Ongaro A, et al. Factor XIII contrasts the effects of metalloproteinases in human dermal fibroblast cultured cells. *Vasc Endovasc Surg* 2004; 38: 431–438.