

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ  
КАТЕДРА ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

---

*д-р Дончо Николов Етугов*

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

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

за присъждане на образователна и научна степен

“ДОКТОР”

Научна специалност: “Дерматология и венерология” шифър 03.01.21

Научен ръководител: Доц. Д-р Гриша Матеев, д.м.

СОФИЯ, 2018 г.

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| <b>1.</b>   | <b>УВОД.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>2.</b>   | <b>СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ.....</b>                                  | <b>5</b>  |
| <b>2.1.</b> | <b>Цел и задачи.....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2.2.</b> | <b>Материали и методи.....</b>                                    | <b>6</b>  |
| 2.2.1.      | Материали.....  | 6         |
| 2.2.2.      | Методи.....   | 10        |
| <b>2.3.</b> | <b>Резултати обсъждане.....</b>                                   | <b>14</b> |
| <b>3.</b>   | <b>ИЗВОДИ.....</b>  | <b>27</b> |
| <b>4.</b>   | <b>ПРИНОСИ.....</b>   | <b>28</b> |
| <b>5.</b>   | <b>НАУЧНА АКТИВНОСТ, СВВЪРЗАНА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ<br/>ТРУД.....</b> | <b>29</b> |
| <b>6.</b>   | <b>SUMMARY .....</b>  | <b>30</b> |

## 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

**EGF** epidermal growth factor

**FDA** Federal Drug Agency

**GF** fibroblast growth factor-basic

**HAM** human amniotic membrane

**IFN $\gamma$**  interferon gamma

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

**IGF-I** Insulin-like growth factor 1

**IL-1 $\beta$**  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- $\beta$ 1** tumor-necrosis factor beta1

**TNF $\alpha$**  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 ускорят 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. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ**

### **2.1. 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.**

## 2.2.МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 2.2.1. 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.



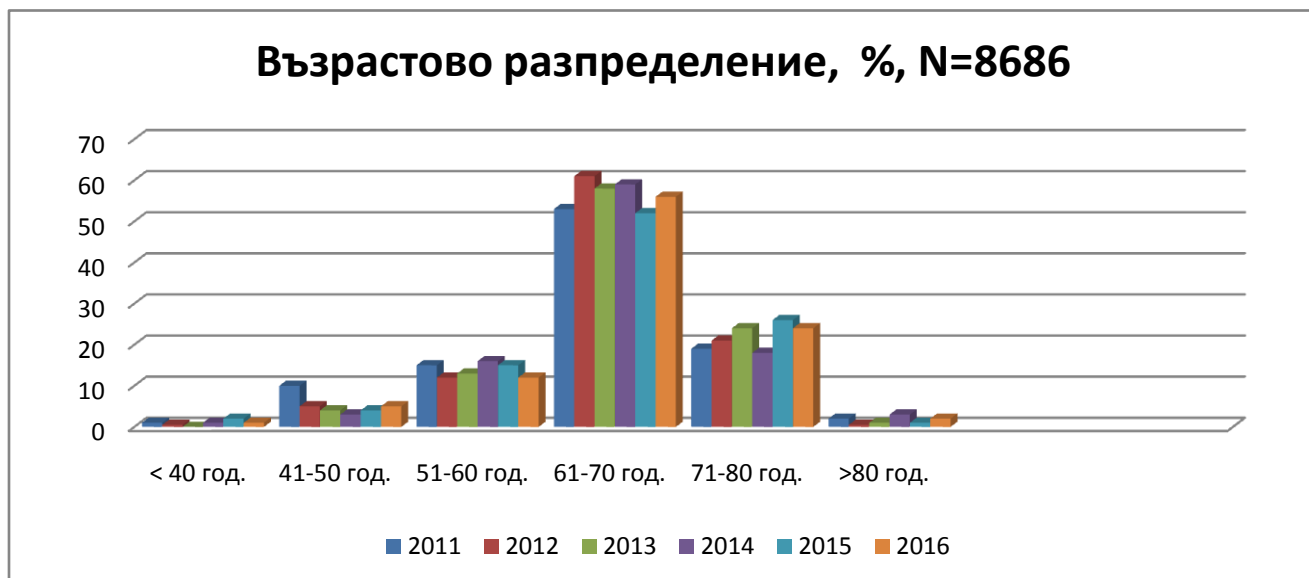
**Фиг. 1.** Разпределение по пол на пациентите, преминали през КСД към ККВБ към УМБАЛ „Александровска” – София в периода 2011 – 2016 год.

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

|                | <b>общ брой</b> | <b>мъже</b> | <b>жени</b> |
|----------------|-----------------|-------------|-------------|
| <b>2011 г.</b> | 1523            | 525         | 998         |
| <b>2012 г.</b> | 1438            | 492         | 946         |
| <b>2013 г.</b> | 1577            | 634         | 943         |
| <b>2014 г.</b> | 1374            | 528         | 846         |
| <b>2015 г.</b> | 1536            | 640         | 896         |
| <b>2016 г.</b> | 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).



**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 %

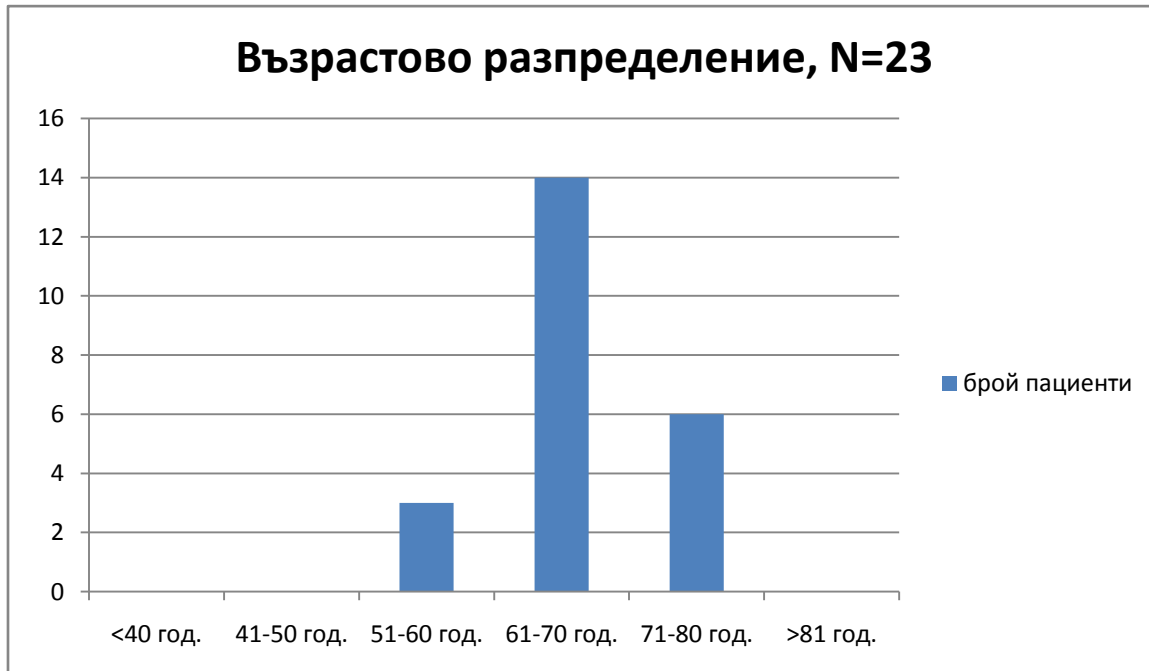
|                | <40 год. | 41-50 год. | 51-60 год. | 61-70 год. | 71-80 год. | >80 год. |
|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|----------|
| <b>2011 г.</b> | 1%       | 10%        | 15%        | 53%        | 19%        | 2%       |
| <b>2012 г.</b> | 0,5%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



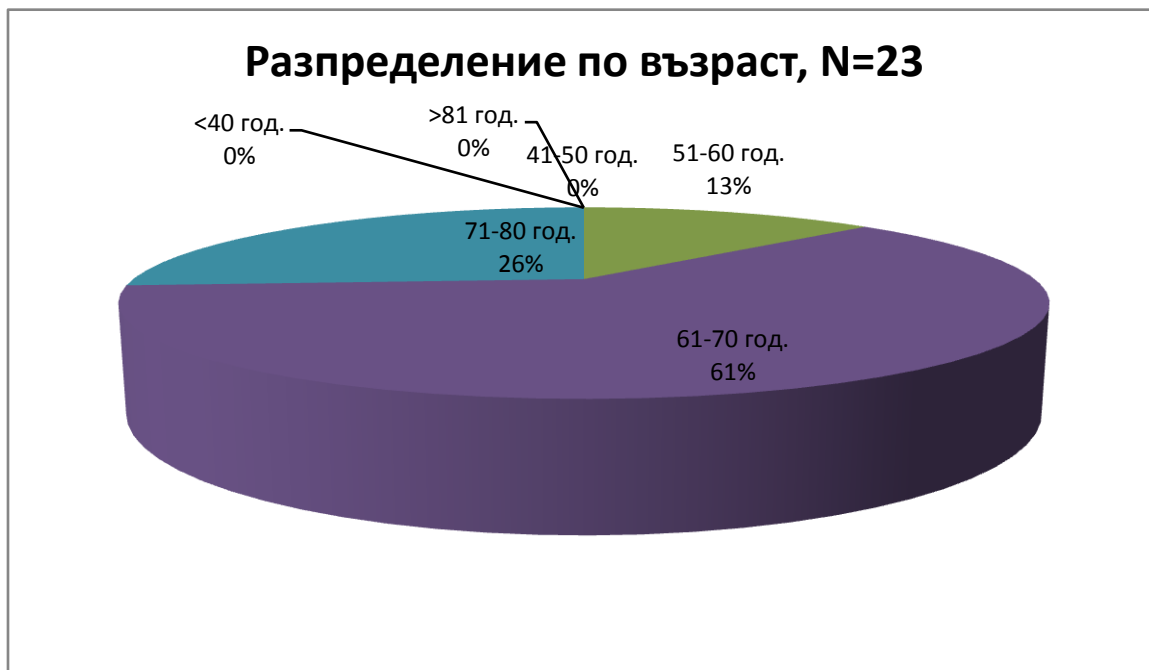
**Фиг. 3.** Разпределение по пол на пациентите, включени в клиничното и терапевтично проучване, N=23

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

## 2.2.2. Методи

### 2.2.2.1. 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.

### 2.2.2.2. 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.

### 2.2.2.3. 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 конвенционална 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 околната 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%, под оклузивна превръзка за 50 минути, след предварително почистване на лезията с антисептичен разтвор – Octenilin.

За PRP се използва готов набор – кит **RegenCT (Ref: R-CT-3)** на компанията **Regenlab Lab SA (CH- 1052, Le Mont-sur-Lausanne, Switzerland)**. Представява вакутейнер с обем 10 мл и 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, 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. Плазмата се аспирира с игла 20G в 5 cc спринцовка. Последва 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. Повърхността се разпределя на решетка от по 1 кв/см и в центъра на всяко квадратче се инжектира по 0,2 cc 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).

### **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 – Octenilin®, след което превръзва с Dermazin крем®.

#### 2.2.2.4. Фотодокументация

Извършена 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*.

#### 2.2.2.5. 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.
- **Непрекъснатата 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.

##### 2.2.2.5.1. 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.

##### 2.2.2.5.2. 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 Стюdent** 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.

## 2.3.РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

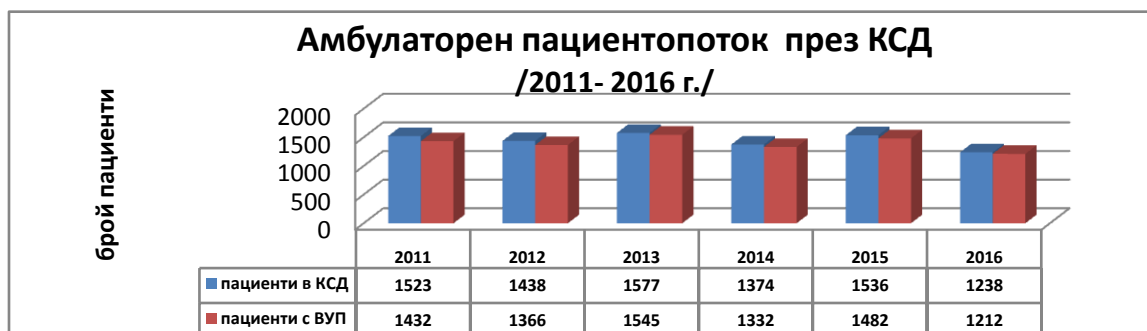
### 2.3.1. Резултати от епидемиологично проучване, относно честотата на ВУП сред амбулаторния поток от пациенти в Кабинет по съдови дерматози (КСД) към Клиника по кожни и венерически болести (ККВБ) към УМБАЛ „Александровска” – София за период от шест години (2011-2016).

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

|                | <b>ОБЩ БРОЙ</b> | <b>ВУП</b><br><b>/БРОЙ/</b> | <b>ВУП</b><br><b>/%/</b> |
|----------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------|
| <b>2011 г.</b> | 1523            | 1432                        | 94%                      |
| <b>2012 г.</b> | 1438            | 1366                        | 95%                      |
| <b>2013 г.</b> | 1577            | 1545                        | 98%                      |
| <b>2014 г.</b> | 1374            | 1332                        | 97%                      |
| <b>2015 г.</b> | 1536            | 1482                        | 96,5%                    |
| <b>2016 г.</b> | 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.

### **2.3.2. 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<br>/брой/ | ВУП<br>/%/ | улкуси с<br>друга генеза<br>/брой/ | улкуси с<br>друга генеза<br>% | без<br>улкус<br>/брой/ | без<br>улкус<br>/%/ |
|---------|----------|---------------|------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------|
| 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.

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

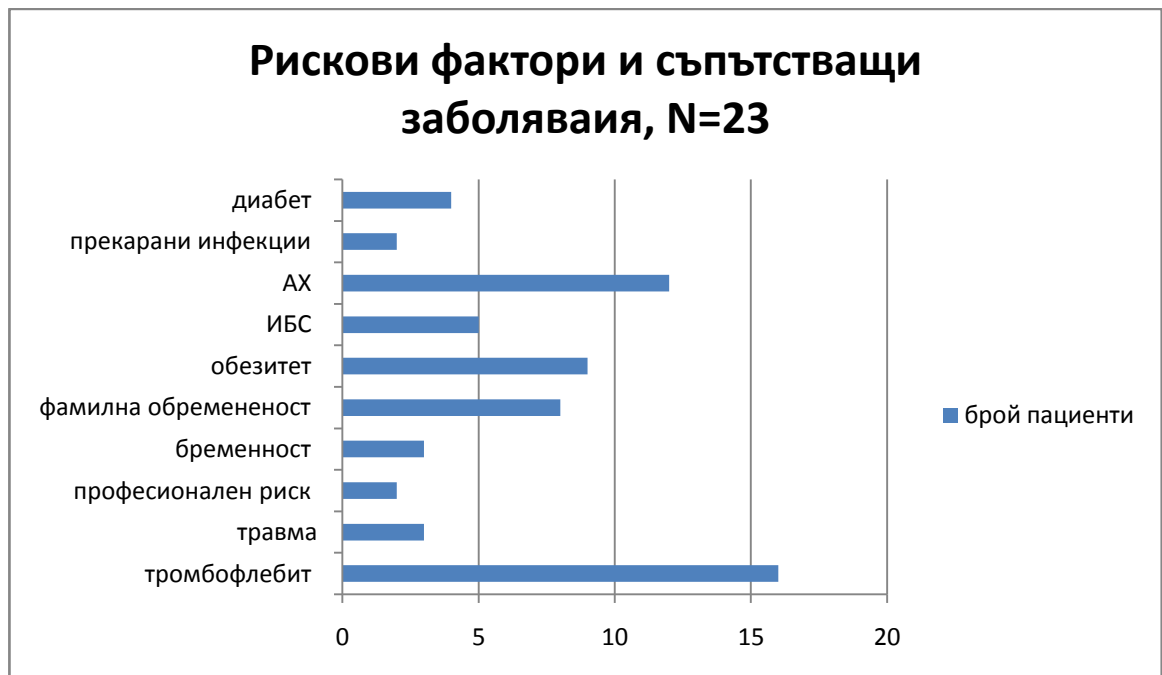
Анамнестичните, обективни и субективни показатели на заболяването са наблюдавани при 23 пациенти с ВУП.

#### 2.3.3.1. 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%).

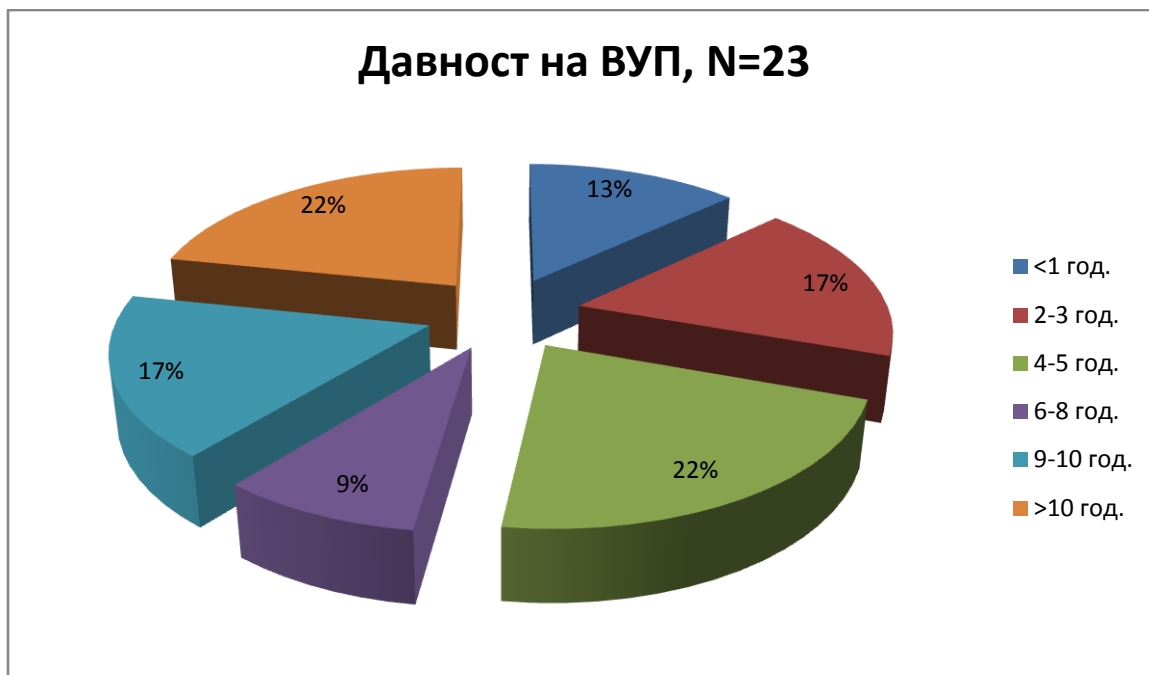
Рисковите фактори и съпътстващите заболявания при ВУП са представени на фигура 9.



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

#### 2.3.3.2. 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

### 2.3.3.3. Проучване върху клиничните характеристики на ВУП (размер на улкуса)

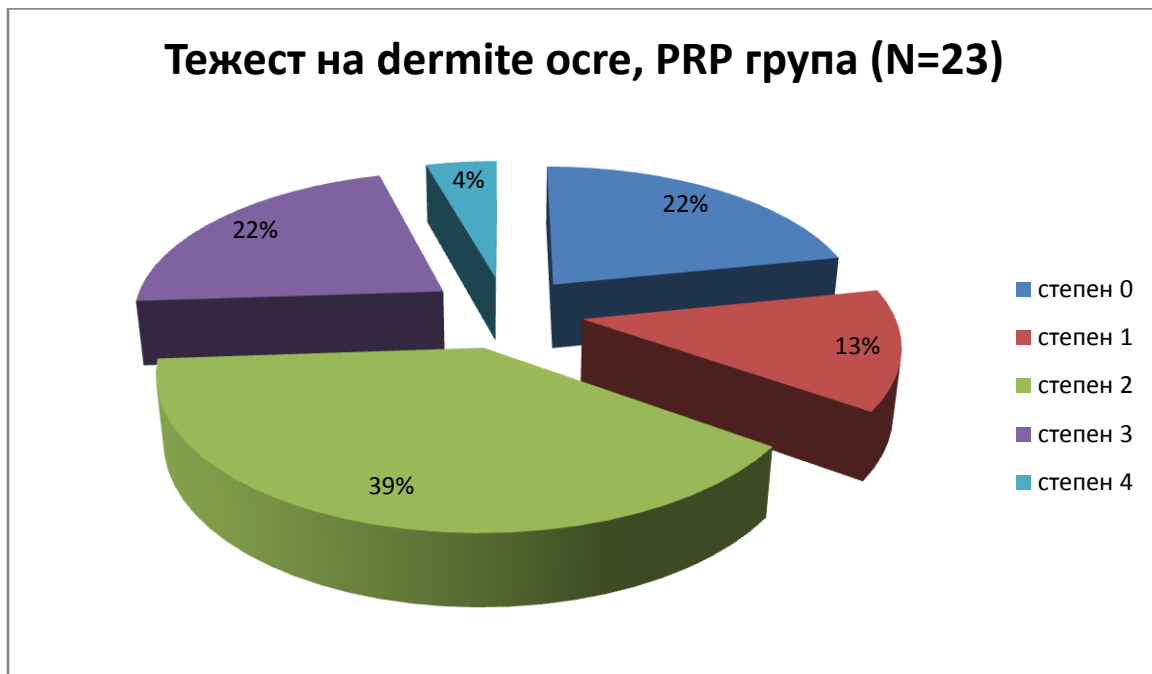
В таблица 16 са представени средният, минималният и максималният размер на ВУП в групата, третирана с PRP, и в контролната група, провеждаща конвенционална терапия.

**Табл. 16.** Размер на улкуса (кв. мм)

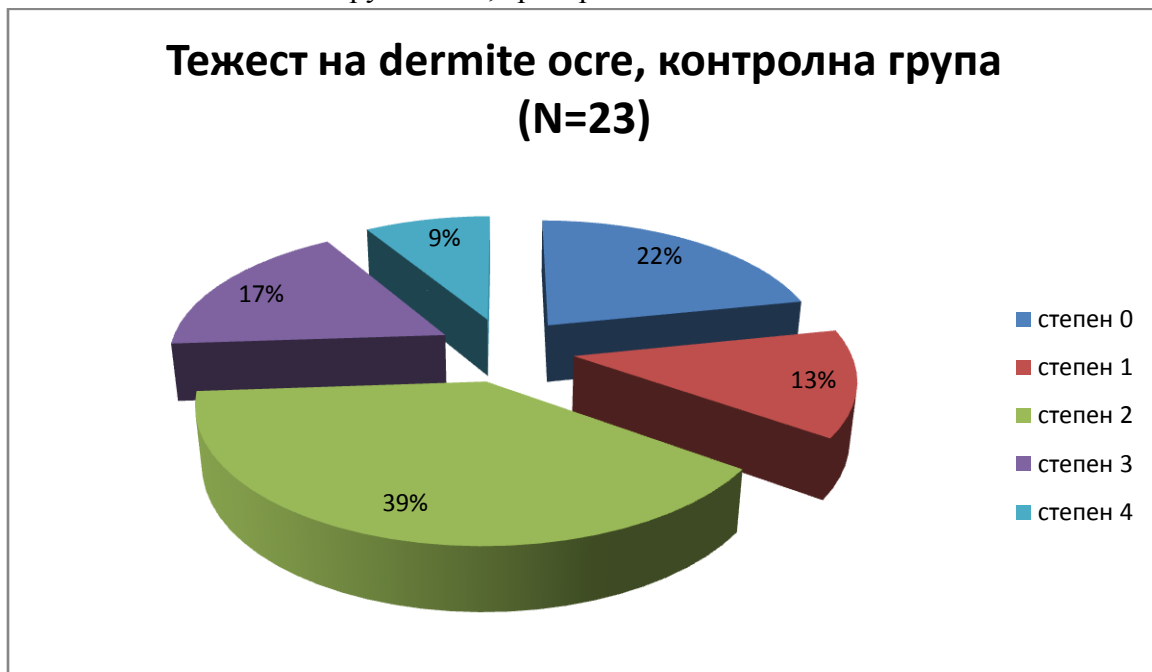
|                   | N  | Средна | Ст. откл. | Максимум | Медиана | Минимум |
|-------------------|----|--------|-----------|----------|---------|---------|
| Улк - PRP V0      | 23 | 1368.2 | 1185.0    | 4686.0   | 988.0   | 428.0   |
| Улк - контрола V0 | 23 | 880.3  | 540.9     | 2591.0   | 716.0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

#### 2.3.3.4. 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 11 и 12.



Фиг. 11.. Dermite осре – група ВУП, третиран с PRP

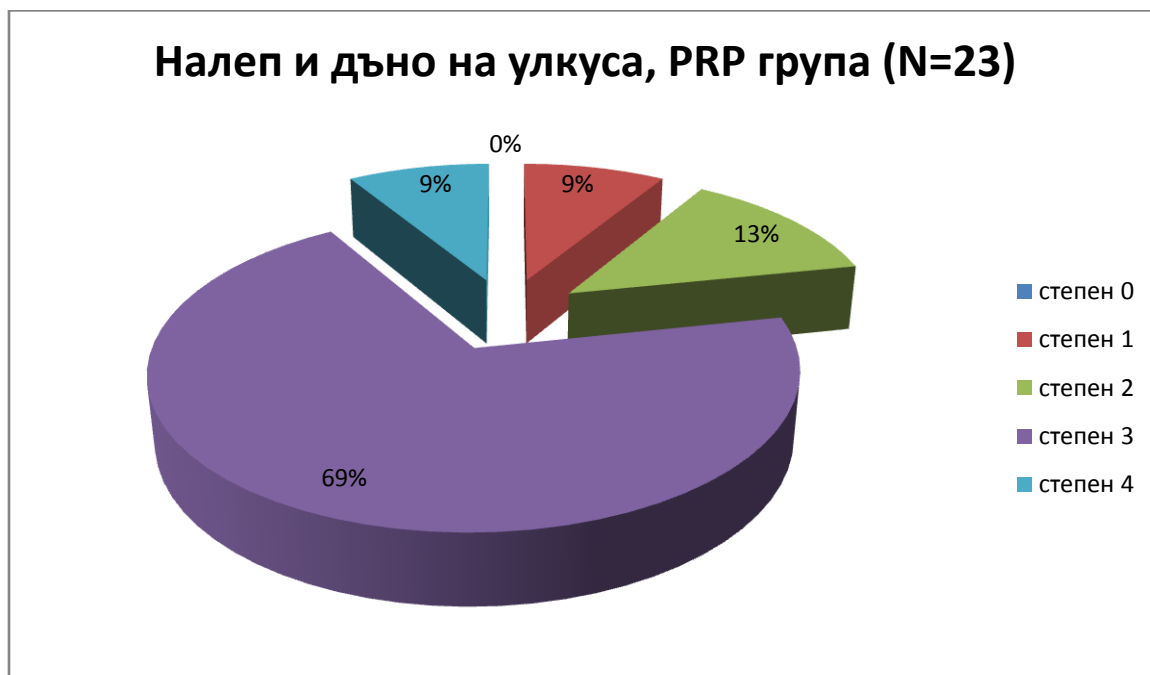


Фиг. 12. Dermite осре – контролна група

### 2.3.3.5. 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.



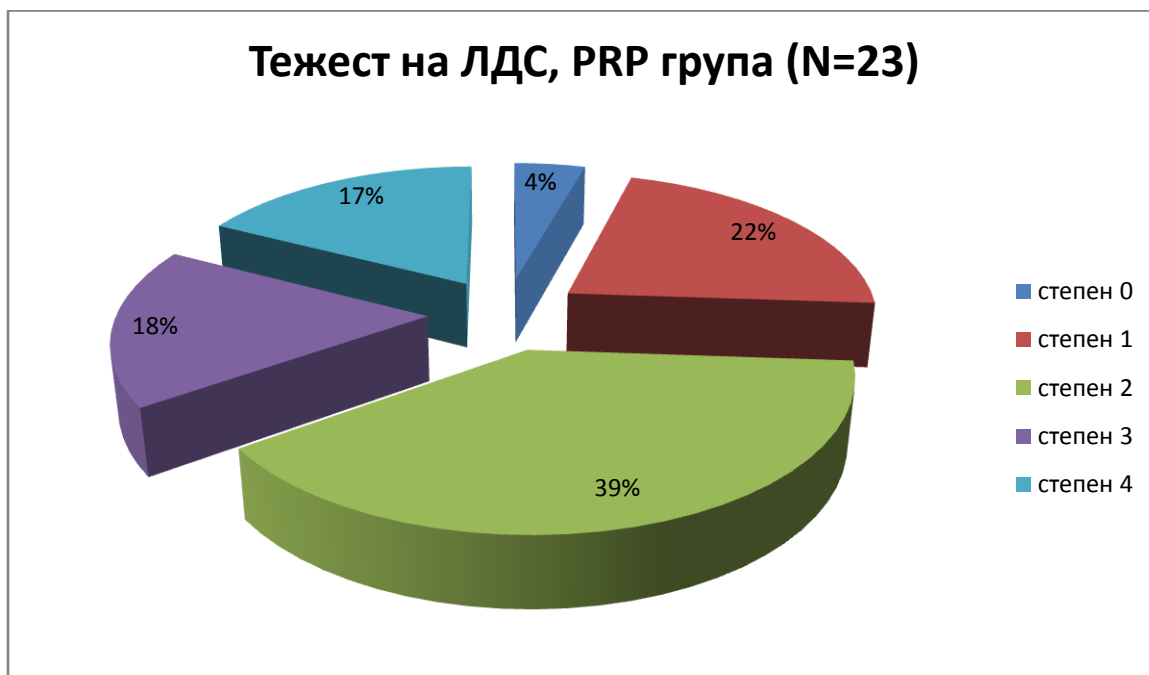
**Фиг. 13.** Налеп и дъно на улкуса – група ВУП, третирани с PRP



**Фиг. 14.** Налеп и дъно на улкуса – контролна група

#### 2.3.3.6. 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. 15.** Тежест на ЛДС– група ВУП, третирани с PRP



**Фиг. 16.** Тежест на ЛДС– контролна група

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

**2.3.4.1. Описателна характеристика**

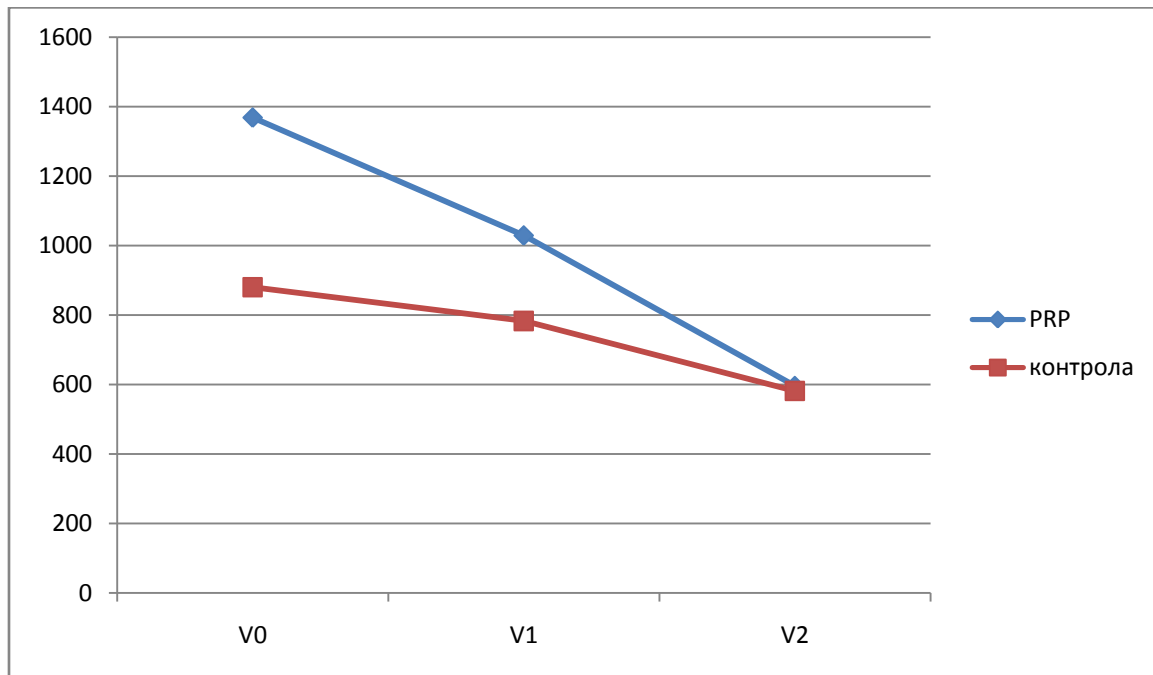
Таблица 17 показва средните, стандартните отклонения, медианите, минималните и максималните измервания по визити за всяка група.

**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

#### 2.3.4.2. Корелационен анализ

Изводът от проведения корелационен анализ на данните е, че между размера на улкусите вътре в групите (активна и контролна) *съществува* висока линейна корелация, докато корелацията между групите е около средната.

#### 2.3.4.3. Сравнителен анализ в динамика в двете групи поотделно

- Дисперсионен анализ - модел, който отчита и трите визити

Дисперсионният анализ с повторни измервания дава представа как се променят стойностите на размера на улкуса в течение на времето. 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. Тази разлика е статистически значима,  $p < 0.0001$ . Разликата в резултата на контролната група за визита 3 и визита 1 е  $-297.565$  с 95% ДИ  $(-405.058; -190.073)$ ,  $p < 0.0001$ .

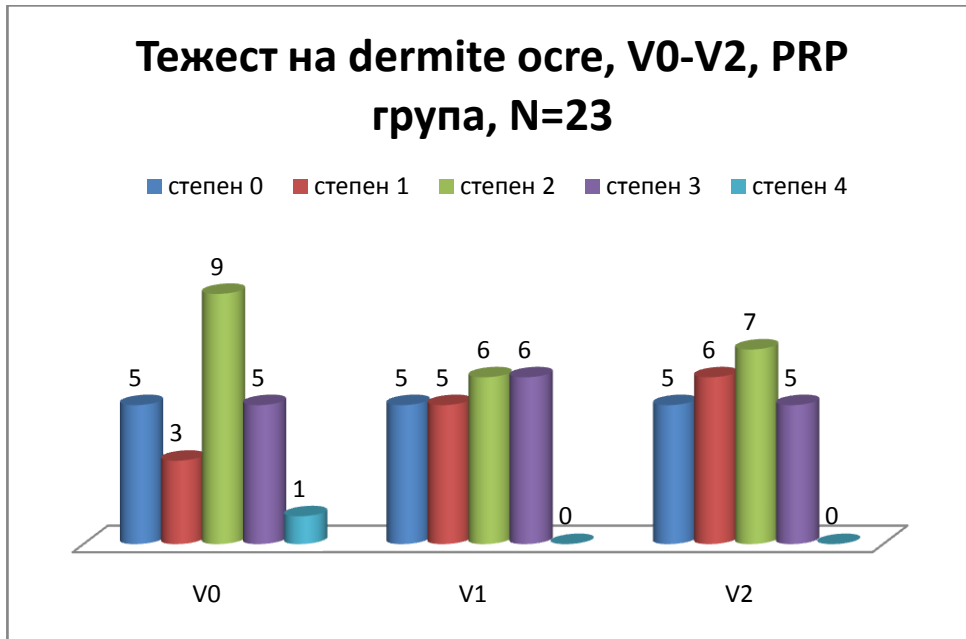
- **t-критерий на Стюdent- сравняване на измерванията на V2 vs V0 без да се отчита V1**

Данните са аналогични на тези, получени при дисперсиония анализ.

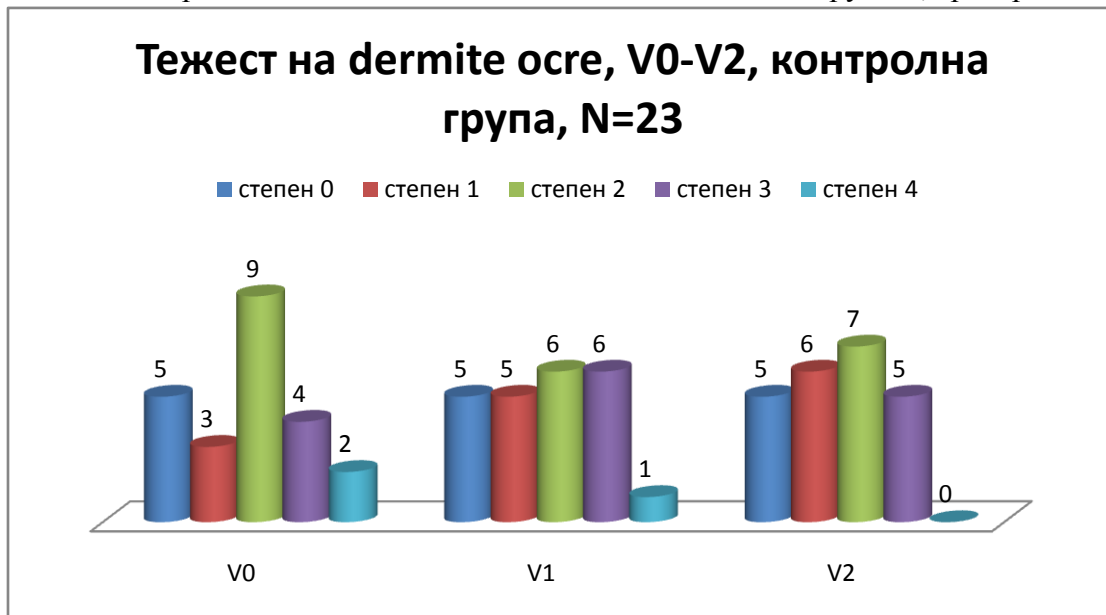
**2.3.5. Резултати от сравнително проучване върху ефекта на терапията с PRP спрямо конвенционална терапия върху следните показатели при ВУП: Dermite осре, дъно и налеп на улкуса, липодерматосклероза.**

**2.3.5.1.Dermite осре**

Разпределението на тежстта на dermite осре по визти в групата, третирана с PRP и в контролната група, са представени съответно на фигури 19 и 20.



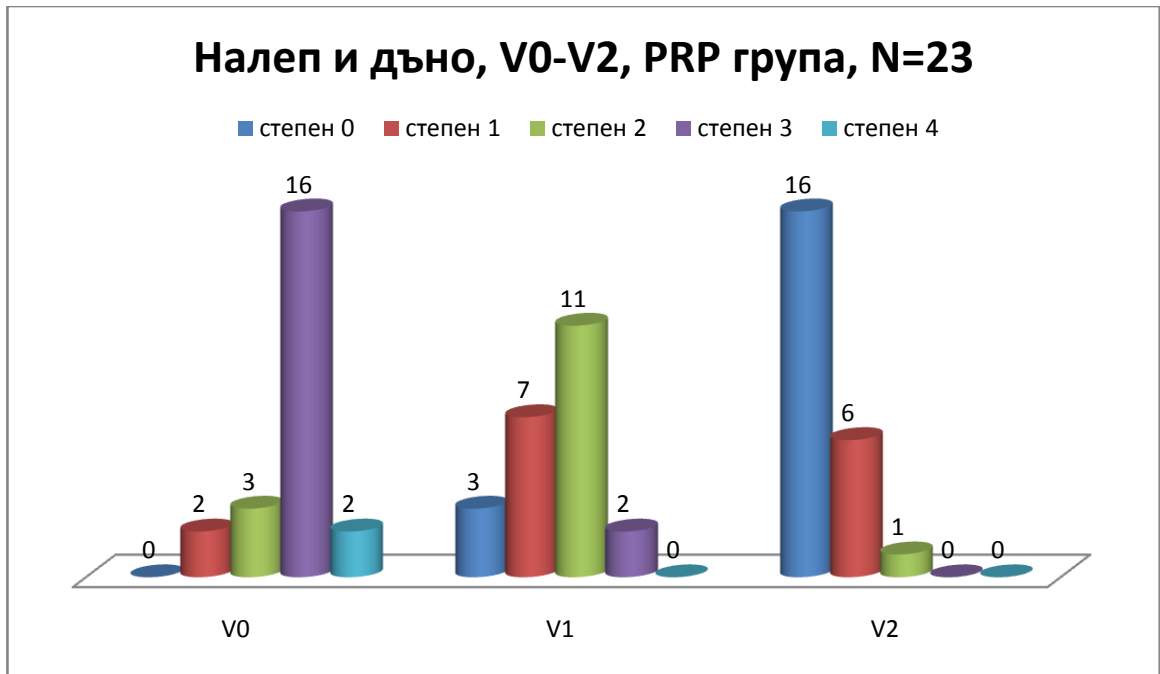
**Фиг 19.** Разпределение по тежестта dermite осре по визти в групата, третирана с PRP



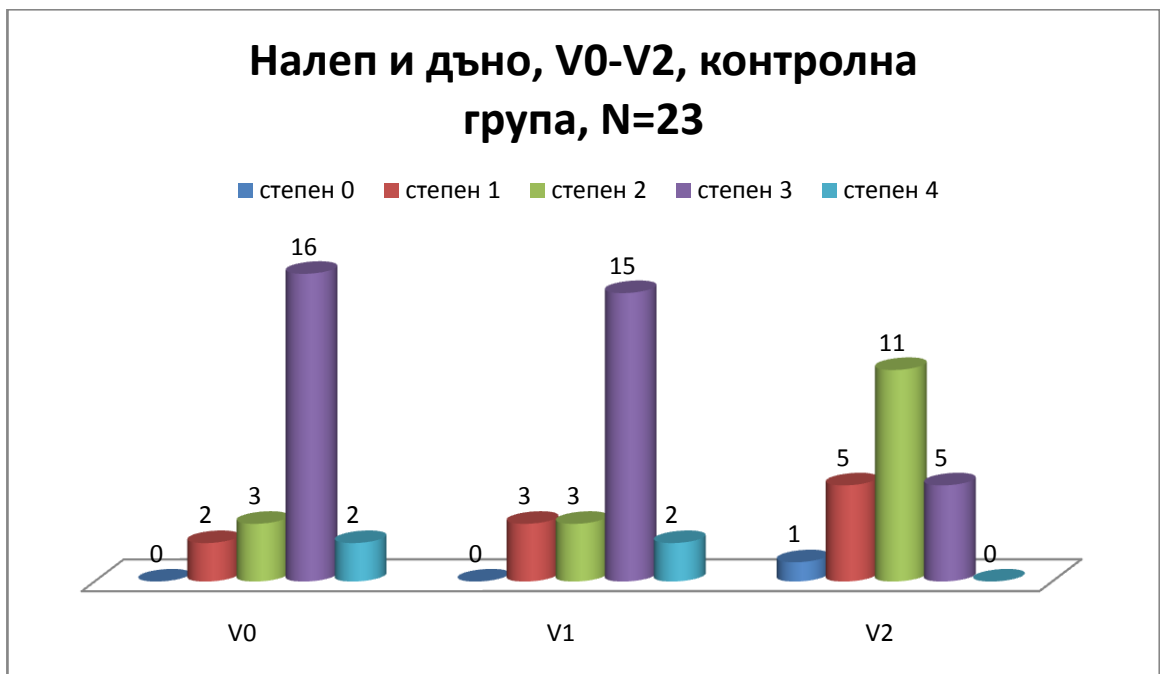
**Фиг. 20.** Разпределение по тежестта dermite осре по визти в контролната група, N=23

### 2.3.5.2. Налеп и дъно на улкуса

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 21 и 22.



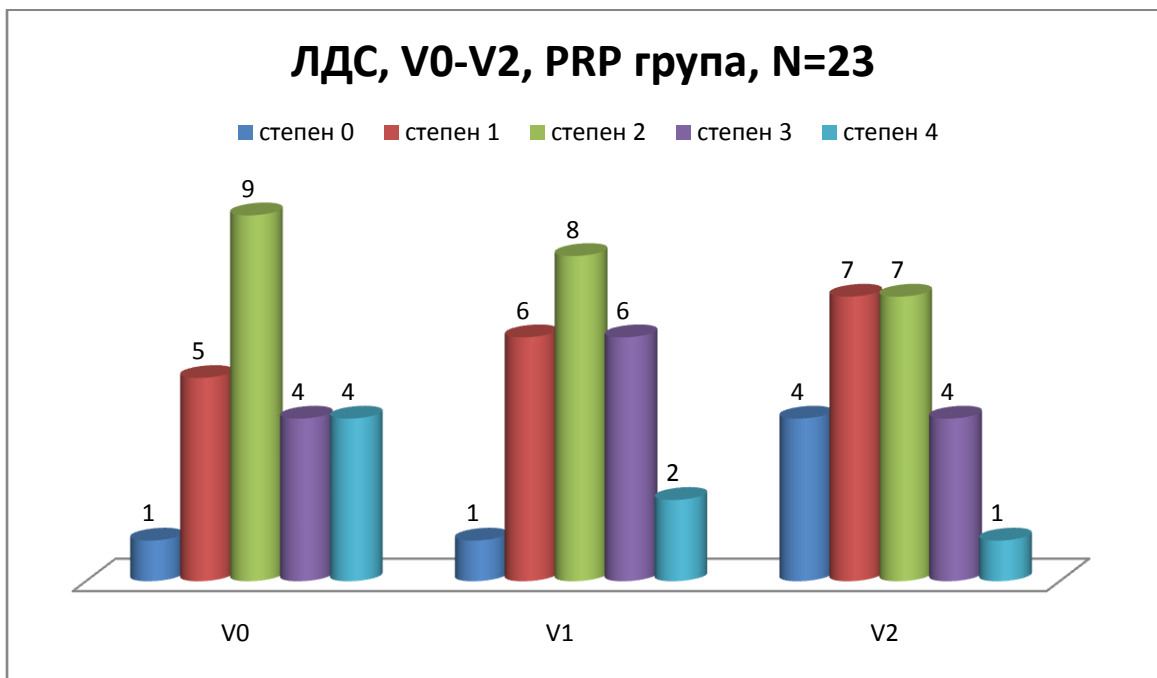
**Фиг 21.** Разпределение клиничните характеристики на налепа и дъното на ВУП по визити в групата, третирана с PRP, N=23



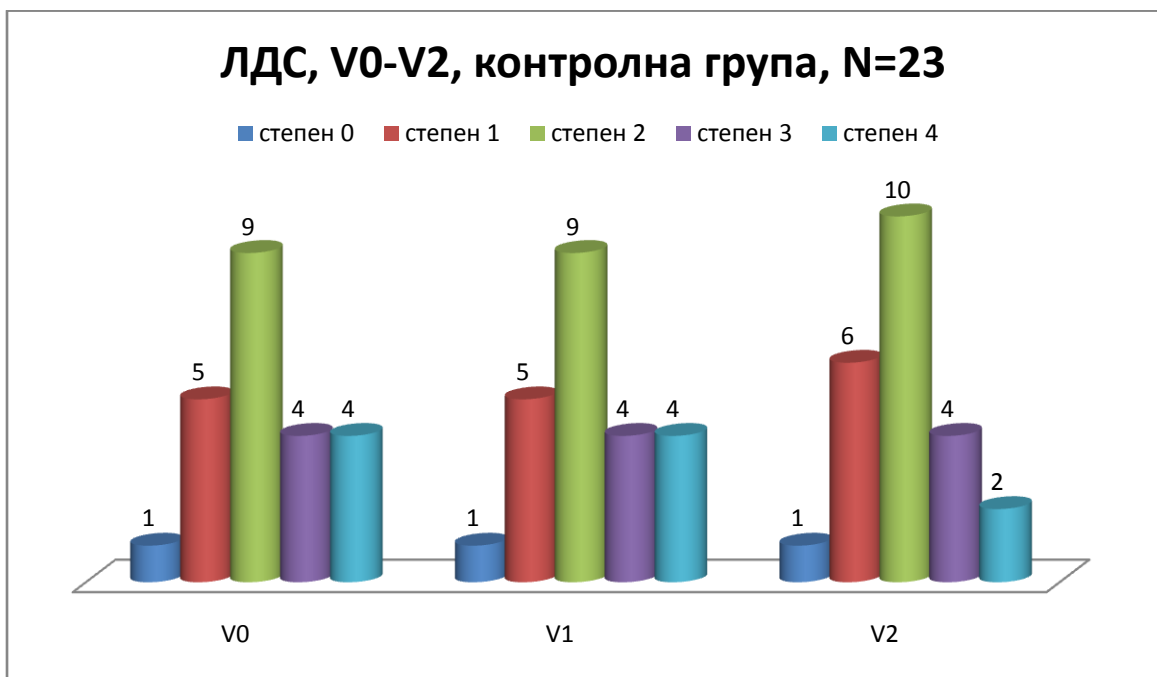
**Фиг 22.** Разпределение клиничните характеристики на налепа и дъното на ВУП по визити в контролната група, N=23

### 2.3.5.3. Липодерматосклероза

Разпределението на тежестта на ЛДС по визити в групата, третирана с PRP и в контролната група, са представени съответно на фигури 23 и 24.



**Фиг. 23.** Разпределение по тежестта ЛДС по визити в групата, третирана с PRP, N=23



**Фиг. 24.** Разпределение по тежестта на ЛДС по визити в контролната група, N=23

### **3. ИЗВОДИ**

1. ВУП е важен проблем в ежедневноата 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 обезитас
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

### **4. ПРИНОСИ**

#### **4.1.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.

#### **4.2.НАУЧНО-ПРАКТИЧНИ ПРИНОСИ, ПРИОРИТЕТНИ ЗА СТРАНАТА**

3. За първи път в България е въведен метод за лечение на ВУП посредством инжектиране на богатата 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.

#### **4.3.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.

#### **4.4.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.

### **5. НАУЧНА АКТИВНОСТ, СВВЪРЗАНА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

#### **I. Публикации в списания с ISI импакт фактор**

1. Etugov D, Mateeva V, Mateev G. Autologous platelet-rich plasma (PRP) for treatment of venous leg ulcers – a prospective controlled study. JBRNA 2018;32:23-27. [IF 1.469]

#### **II. Публикации в национални списания**

2. Етугов Д, Матеева В. Богата на тромбоцити плазма (PRP) - успешен метод за лечение на хронични трудно зарастващи улкуси. Дерматология и венерология 2016;2:11-15.
3. Етугов Д, Матеева В, Матеев Г. Терапия на венозните улкуси на подбедрицата. GP News 2017;11:56-60.
4. Етугов Д, Матеева В, Матеев Г. Венозни улкуси на подбедрицата – ретроспективно епидемиологично проучване. Дерматология и венерология 2018 (под печат).

### III. Участия в международни научни форуми

1. Etugov D, Mateeva V, Boteva K, Mateev G. Platelet-rich plasma is better in improving wound healing of chronic ulcers than conventional methods. *26<sup>th</sup> Congress of the EADV*, Geneva, Switzerland, 13-17.09.2017 (**oral presentation**)
2. Etugov D, Mateeva V. Mateev G. Platelet-rich plasma (PRP) for treatment of difficult-to-treat ulcers – a controlled study. *26<sup>th</sup> Congress of the EADV*, Geneva, Switzerland, 13-17.09.2017 (**poster**)

## 6. SUMMARY

Venous leg ulcers (VLUs) are chronic difficult-to-treat wounds which affect around 1-2% of the world population. Conventional methods for treatment such as mechanical debridement, occlusive dressings and local antibiotics in case of infection, often lack in effectiveness. The autologous platelet-rich plasma (PRP) is an alternative method in the treatment of chronic wounds. PRP contains inflammatory mediators, growth factors, and cytokines that modulate the wound microenvironment to create a better chance for healing. The **aim** of this prospective study was to evaluate the efficacy of the intralesional injection of PRP in the management of VLUs.

This study included 23 patients with VLUs. For each patient, two ulcers located in the same anatomical zone and in the same clinical stage were selected. One was treated with a single application of autologous PRP. The other ulcer was used as a control and was treated by conventional methods. The size of the ulcers was assessed at baseline (visit 0), 15 days (visit 1) and 30 days after the procedure (visit 2).

**Results:** Results showed a significant reduction of the size of the ulcer both in the group treated with PRP (mean surface 1368.2 mm<sup>2</sup> at visit 0 and 596.3mm<sup>2</sup> at visit 2) and in the control group (mean surface 880.3 mm<sup>2</sup> at visit 0 and 582.8 mm<sup>2</sup> at visit 2). Statistical analysis showed a significant change in the size of the ulcer between visit 0 and visit 2 in both groups ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** The application of PRP in difficult-to-treat venous leg ulcers may be a promising new method for therapy of this condition. The results of this study correlate with the data from the majority of previous studies and confirm the effectiveness of PRP. Nevertheless further research in the area is needed to evaluate the therapeutic significance of the method and eventually show its superiority to conventional treatments in larger cohorts.