

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ОРТОПЕДИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ

Д-р Цветан Венелинов Соколов

ПРИЛОЖЕНИЕ
НА ОБОГАТЕНА ТРОМБОЦИТНА ПЛАЗМА
ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПРОБЛЕМНИ КОЖНИ РАНИ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”
Професионално направление 7.1 „Медицина”
от област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,
докторска програма „Ортопедия и травматология”

Научен ръководител: Проф. д-р Вихър Ковачев, дмн

Научно жури:

Проф. д-р Христо Димитров Георгиев, дмн
Проф. д-р Владимир Павлов Ставрев, дмн
Проф. д-р Любен Димитров Стоков, дм
Проф. д-р Димитър Живков Стойков, дмн
Доц. д-р Пенчо Тончев Тончев, дм

ПЛЕВЕН, 2022

Дисертационният труд е написан на 222 страници. Съдържа 66 таблици и 64 фигури и графики.

Библиографията включва 271 заглавия, от които 10 са на кирилица и 261 на латиница.

Авторът е свободен докторант към катедра „Ортопедия и травматология”, Факултет по Медицина, Медицински университет – Плевен.

Дисертационният труд е обсъден и определен за публична защита на разширен Катедрен съвет на катедра „Ортопедия и травматология”, Факултет по Медицина, Медицински университет – Плевен, състоял се на 15.06.2022 г.

Клиничният материал, свързан с дисертацията е събран в клиника по Ортопедия и травматология на УМБАЛ Канев Русе. Изследванията са извършени в клиника по Ортопедия и травматология на УМБАЛ Канев Русе.

Забележка: номерацията на фигурите не отговарят на тези в дисертационния труд

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите в Научен отдел на Факултет по Медицина, МУ Плевен и на сайта на университета – www.mu-pleven.bg

Състав на Научното жури:

Председател: доц. д-р Пенчо Тончев Тончев, дм

Членове:

Проф. д-р Христо Димитров Георгиев, дмн

Проф. д-р Владимир Павлов Ставрев, дмн

Проф. д-р Любен Димитров Стоков, дм

Проф. д-р Димитър Живков Стойков, дмн

Резервни членове:

Проф. д-р Сергей Димитров Илиев, дм

Доц. д-р Венелин Александров Алексиев, дм

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 17.10.2022 г. от 13.00 ч. в зала „Амброаз Паре” на ТЕЛЕЦ на МУ Плевен.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Съкращение	Българско значение	Английско значение
ХВН	Хронична венозна недостатъчност	
ПКР	Проблемни кожни рани	
ОКР	Остри кожни рани	
ХКР	Хронични кожни рани	
ОТП	Обогатена тромбоцитна плазма	
ЕГ	Експериментална група	
КГ	Контролна група	
КРВФ	кръвна репозиция, вътрешна фиксация	
MMP	Матриксни металопротеинази	Matrix metalloproteinases
TAS	Общ анатомичен резултат	Total anatomic score of wound
TWS	Общи раневи параметри	Total Wound Score
TSWD	Обща оценка на раната	Total Score of Wound data

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	5
I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	7
II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	8
2.1. Материал	7
2.2. Методи	10
2.2.1. Клиничен метод	10
2.2.2. Методи за оценка на специфичните параметри на раната	15
2.2.3. Статистически методи	16
III. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ	17
3.1. Изследване на резултатите от лечението по метода на обогатена тромбоцитна плазма чрез статистически анализ	17
3.2. Вариационен анализ	17
3.3. Изследване на корелационни зависимости между качествени признаци	25
IV. ОБСЪЖДАНЕ	31
V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	43
VI. ИЗВОДИ	44
VII. ПРИНОСИ	45
VIII. НАУЧНИ ТРУДОВЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	46
IX. ПРИЛОЖЕНИЯ	47

ВЪВЕДЕНИЕ

Още от дълбока древност хората са правили опитвали да лекуват кожните рани с различни локални средства. В нашето съвремие съществува многообразие от неоперативни (консервативни) методи и оперативни процедури за тяхното лечение. Резултатите от тяхното използване са различни.

Проблемните кожни рани (ПКР) не зарастват поне за 6 седмичен период, за начало на който се считат датите на нараняване, на диагностицирането им или от започване на първоначалното лечение на раната. В тази група се включват и тези, получени при високоенергийни травми, при които се наблюдава проминиране на кости, сухожилия или метал, раните при пациенти с придружаващи заболявания, а също при които реконструктивната хирургия не е възможна. Лечението им представлява голямо терапевтично предизвикателство. Кожните улцерации са клиничен проблем с честота от 0,78%. Ежегодните разходи за лечението на такива рани са огромни. Във Великобритания годишно се отделят 40 милиона паунда, а общо в Европейския съюз се използват 2% от бюджета за здраве за терапевтично повлияване на нерешени кожни наранявания. За сравнение - в САЩ се изразходват 1,3 милиарда долара за лечение на декубитални рани. ПКР са сериозно терапевтично предизвикателство и у нас. Годишно, около 100 000 пациенти в България имат този проблем.

Редица придружаващи заболявания могат да бъдат предпоставка за получаване на такива рани. Хроничната венозна недостатъчност (ХВН) е най-честата причина за хронични рани на долните крайници и се смята, че обхваща 60-80% от случаите. В САЩ има около 500 000 пациенти с такива болезнени и затрудняващи ежедневието рани. През 2007 година Българското национално дружество по ангиология и съдова хирургия проведе проучване, чиято цел бе да се установи честотата на заболяването сред българските пациенти. Авторите докладват, че 37% имат такъв проблем в един или друг стадий – от дискомфорт до инвалидизация и го поставят в групата на социалнозначимите заболявания.

Една от основните причини, които са отговорни за развитието на хронични рани, особено по отношение на долните крайници е високата честота на захарният диабет. Това заболяване представлява световен проблем на общественото здраве и засяга приблизително 5% от населението на САЩ. Според статистическите данни за 2010 над 6% от европейците на възраст от 20 до 79 години са с това заболяване. В България броят на „сладките хора“ е 6,5%. Ако тази ситуация остане непроменена, то числото на диабетиците в Европа се очаква да достигне 37 милиона през следващите 15-20 години.

Раните от продължително притискане, известни също под името *декубитални рани*, са локализирани наранявания на кожата и/или подлежащата тъкан, които обикновено се появяват над костни проминенции в резултат на натиск или налягане в комбинация със срязване и/или триене. Всяка година, повече от 2,5 милиона души в Съединените щати развиват декубитални язви. Според редица изследвания съществуват различия между отделните страни в Европа и изследваната честотата в Италия е 8,3% и 22,9% - в Швеция. Все още не се откриват литературни данни за честота на тези рани в България.

Хроничните и трудно зарастващите кожни рани се срещат често и лечението им е затруднено поради загубата на растежни фактори, необходими за процеса на зарастване и те често се усложняват от суперинфекция. Конвенционалната терапия включва различни видове превръзки, дебридман и дори кожна пластика, но тези

методи не позволяват задоволително зарастване, защото не могат да осигурят достатъчно растежни фактори за модулиране на процеса на тъканна регенерация. Такива пациенти често трябва да понесат дълговременни превръзки и последващи процедури на дебридман без особен резултат.

В края на 90-те години на миналият век е въведен термина „регенеративна медицина“. Редица изследвания свързани със стволовите клетки, растежни фактори и екстрацелуларния матрикс дават възможност за развитие на тази нова терапевтична философия, различна от понятието за класическото тъканно инженерство, със стремеж за възстановяване на напълно функционираща тъкан в участъка с увреждане. Така се подпомага и оптимизира процеса на естествено зарастване на раната.

Високата концентрация на растежни фактори предлага „идеална среда“ за регенерация на тъканите и това е част от т.нар биологично лечение.

Методът на прилагане на обогатената тромбоцитна плазма (ОТП) дава възможност за съвременно, биологично лечение на ПКР. Той не е изследван досега в България. Затова ние си поставихме за цел да установим неговата надеждност и значимост, да оценим неговата ефективност и приложимост у нас.

I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Целта на проучването е да се изследва надеждността и значимостта на метода на обогатена тромбоцитна плазма, да се оцени неговата ефективност и приложимост при лечението на проблемни кожни рани.

ЗАДАЧИ

За постигане на поставената цел е необходимо да се решат следните задачи:

1. Да се проучи, приложи и усъвършенства метода на обогатена тромбоцитна плазма при лечение на проблемни кожни рани.
2. Да се систематизират съвременните индикации и контраиндикации за приложението на метода.
3. Да се оценят и анализират резултатите от приложението на обогатена тромбоцитна плазма при лечението на остри, трудно зарастващи и хронични кожни рани.
4. Да се докаже ефективността на усъвършенстваната методика чрез статистически анализ на отчетените клинични и функционални резултати.
5. Да се предложи терапевтичен алгоритъм за лечение на проблемни кожни рани чрез метода на обогатена тромбоцитна плазма.
6. Да се създаде алгоритъм за профилактично приложение на метода на обогатена тромбоцитна плазма при остри, потенциално проблемни кожни рани.

II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

2.1. МАТЕРИАЛ

Проучването е проспективно и е проведено в Клиниката по Ортопедия и травматология на УМБАЛ Канев Русе за период от 90 месеца: от февруари 2009 г. до септември 2016 г. От 154 хоспитализирани пациенти с проблемни кожни рани са изследвани и лекувани с метода на обогатената тромбоцитна плазма 83, които образуват *Експерименталната група (ЕГ)*. В отделението по ортопедия и травматология, хирургично отделение и отделения по съдова и пластична хирургия, с аналогични рани, са лекувани 71 пациенти по конвенционалния метод (раневи дебридман и стерилна, марлена превръзка напоена с физиологичен разтвор 0,9% натриев хлорид) и те образуват *Контролната група (КГ)*.

Главни критерии за включване в настоящото проучване

Главните критерии за включване в настоящото проучване се определят спрямо етиологията на кожните рани и придружаващите заболявания на хоспитализираните пациенти, които представляват ЕГ. Индикациите и контраиндикациите за приложение на ОТП при ПКР са:

ИНДИКАЦИИ

Проблемните кожни рани не зарастват поне за 6 седмичен период от началото на нараняването, на диагностицирането им или от започване на първоначалното лечение. В тази група се включват и тези, получени при високоенергийни травми, при които се наблюдава проминиране на кости, сухожилия или метал, рани при пациенти с придружаващи заболявания и тези, при които реконструктивната хирургия не е възможна.

Основният критерий за включване в проучването е определянето на една рана като проблемна. За такива възприемаме:

- **Остри, травматични и следоперативни рани** - нарушения в целостта на кожата, а понякога и подлежащите тъкани, при които възстановителният процес следва строго определени последователни биологични етапи. Те са особено трудни за лечение, когато са разположени в областта на костни проминенции, подлежащи сухожилия, плантарна повърхност на ходилото, около стави и при кожни дефекти и могат да се превърнат в потенциално проблемни кожни рани.
- **Трудно зарастващи, травматични и следоперативни рани** - не заздравяват след четвъртата седмица от появата им лекувани, с конвенционални методи за съответната патология.
- **Хронични, травматични и следоперативни рани** - възстановителния процес не преминава през определените последователни етапи на тъканна регенерация за достигане на анатомична и функционална цялост в продължение на 3 месеца.
- **Рани при съдови заболявания** (венозна и артериална недостатъчност).
- **Рани при метаболитни заболявания** – захарен диабет.
- **Декубитални рани.**

- **Потенциално проблемни кожни рани** – причинена от травма или оперативна интервенция, при метаболитни и съдови заболявания и от продължително притискане. Освен етиологичния фактор за тяхното образуване влияние оказват и анатомичната локализация, наличието на инфекциозен причинител, възрастта на пациента и придружаващите заболявания.

КОНТРАИНДИКАЦИИ

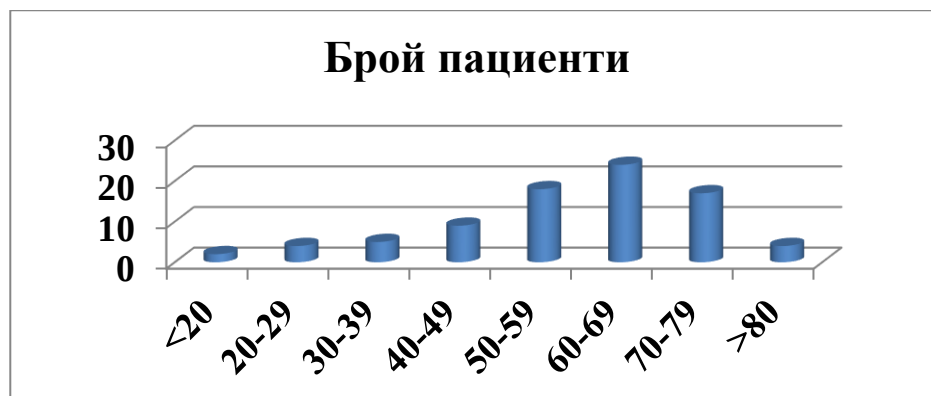
- Критична тромбоцитопения;
- Хипофибриногенемия;
- Тромбоцитна дисфункция;
- Хемодинамична нестабилност;
- Сепсис;
- Инфламация на мястото на приложение;
- Остри и хронични инфекции;
- Хронични чернодробни заболявания;
- Антикоагулантна терапия;
- Неоплазми;
- Отказ или несъдействие на пациента.

Главни критерии за оценка на ПКР

За оценка на съответната рана се използват няколко точкови скали, въведени от Cansela и съавт. Всяка от тези скали се характеризира с оценка на специфични параметри от раната. Всички, включени в изследването пациенти, са с проблемни кожни рани с различна давност при всеки един от тях и това им създава затруднения в нормалното ежедневие и работа, придружено от психологическа травма и болка. Проведено е подробно интервю с тях, включващо изясняващи и уточняващи въпроси относно провежданата терапия. Пациентите, изразили съгласие, са включени в ЕГ, а тези – без съгласие, са включени в КГ. Всяка конкретна рана е оценявана в началото на лечението по метода на ОТП и след това – на 4-та, 8-ма, 12-та седмица и продължава през четири седмици до пълното зарастване на раната, или до отказа от лечение на раната на 12-та седмица при лош резултат.

Разпределението на пациентите по възраст (фиг. 1) е следното:

- под 20 год. – 2 пациента;
- от 20 год. до 29 год. – 4 пациента;
- от 30 год. до 39 год. – 5 пациента;
- от 40 год. до 49 год. – 9 пациента;
- от 50 год. до 59 год. – 18 пациента;
- от 60 год. до 69 год. – 24 пациента;
- от 70 год. до 79 год. – 17 пациента;
- над 80 год. – 4 пациента.



Фиг. 1. Разпределение по възраст на включените пациенти в изследването

2.2. МЕТОДИ

Диагностичният алгоритъм при болните в настоящото проучване включва подробна анамнеза, общ соматичен и детайлен локален статус на раната и лабораторни изследвания.

2.2.1. Клиничен метод

При всички пациенти се снима щателна анамнеза и се събира необходимата информация за настоящото страдание. Отделя се особено внимание на предшестващите заболявания и се отчитат данни за артериална хипертония, захарен диабет, ХВН, артериална недостатъчност, състояния, водещи до затруднена или пълна неподвижност с възможност за развитие на декубитални рани, вредни навици-тютюнопушене и др. Провежда се задълбочено изследване на соматичния статус. При клиничният преглед се проучва прецизно състоянието на кожната рана (документира се с помощта на фотографски снимки, определя се нейната площ, дълбочина, локализация, секреция и микробиологично изследване). Извършват се и подробни лабораторни изследвания (кръвна картина, биохимия) с цел установяване на някои патологични промени на тези показатели. Отчитат са възрастта и пола.

На базата на проведения литературен анализ на съществуващите методи ние усъвършенствахме иновативен терапевтичен алгоритъм и методика за лечение на ПКР чрез метода на ОТП, който е използван в настоящият труд и описан в следващите етапи.

Етап 1. Обработка на раната

Раната на пациента се обработва в болнични условия (операционна зала). Първоначално се взема секрет за микробиологично изследване, а след това се пристъпва към нейното почистване (фиг. 2). При острите кожни рани (ОКР), девитализираните тъкани са обработват и отстраняват. При хроничните кожни рани (ХКР), се наблюдава намалено кръвоснабдяване и уплътняване в непосредствена близост с раневите ръбове и дъно. Отчитат се лежащите в непосредствена близост важни анатомични структури, подложени на риск от увреда.



Фиг.2. ПКР с кожна некроза



Фиг. 3. ПКР след хирургичен дебридман

Изборът на метод за почистване на раната е хирургичен или остър дебридман. Това означава изрязване на некротичната тъкан точно по границата със здравата, чрез използване на хирургически инструменти (скалпел, ножици или остра кюрета). Това е селективен метод, понеже здравата тъкан не се уврежда или – ако това е необходимо по профилактични причини – се изрязва единствено в минимални количества до границата на кървене в едно оперативно време (фиг. 3). В някои случаи, раната очевидно изглежда по-малка, но в дълбочина може да има широко подкопаване на раневите ръбове с деваскуларизация. Този факт трябва внимателно да се прецени за да се извърши адекватен дебридман до границата на кървене от тъканта. В противен случай има сериозен риск от ранева некроза, последвана от инфекция.

Етап 2. Определяне параметрите на раната

След извършване на раневото почистване, следва точното определяне на нейната площ и обем. Раневата площ се изчислява с помощта на стерилно самозалепващо фолио (фиг.4). Очертават се ръбовете на раната с маркер и се определя площта в квадратни милиметри.



Фиг. 4 ПКР с фолио и очертани раневи ръбове



Фиг. 5. ПКР с мерителна линийка

Друг начин за определяне на площта на раната е с мерителна сантиметрова линийка (фиг. 5).

При извършването на раневия дебридман се прави опит при възможност, формата на раната да бъде доближена до формата на известни геометрични фигури, за

по-лесно пресмятане на площта, например на правоъгълник, и се изчислява неговото лице. Когато раната наподобява елипса, се изчислява нейната площ по формулата:

$$\text{Площ (кв.мм)} = \text{дължина(мм)} \times \text{ширина(мм)} \times 0,25 \times \pi,$$

А когато наподобява кръг:

$$\text{Площ (кв.мм)} = \pi \times r^2.$$

Дълбочината на раната може да се отчете и по достигнатите анатомични структури в дълбочина – подкожие, фасция, сухожилие, мускул, кост. Друг начин за измерване на дълбочината на раната е със сантиметрова линейка в мм. Триизмерната форма (обема) на раната може да бъде измерена с помощта на определеното количество физиологичен разтвор, инжектиран под самозалепващото фолио и се отчита в кубически милилитри. След определяне на тези параметри, раната се покрива със стерилна марлена превръзка, напоена със физиологичен серум.

Етап 3. Подготовка на ОТП

Стъпка 3.1. Вземане на автоложна венозна кръв от пациента

На втория постоперативен ден се прилага първата апликация на обогатената активирана тромбоцитна плазма. Започва се с вземане на автоложна венозна кръв от пациента (фиг. 6). Обикновено се използва кубитална вена, но при отделни случаи (обезитас, придружаващи заболявания, влошаващи качествата на кожата и венозната система), се използват всички възможни венозни източници. Почистването на кожата се извършва с тампон с 70 градусов спирт.



Фиг. 6. Вземане на венозна кръв
във вакуета



Фиг. 7. Вакуети с натриев цитрат

Стъпка 3.2. Подготовка на вакуетите за центрифугиране

Използват се стандартни лабораторни вакуети с 3,2% натриев цитрат, с обем от 3 мл (фиг. 7).

Количеството получена венозна кръв се определя в зависимост от площта и дълбочината на раната. След напълването на вакуетата с кръв, тя се обръща внимателно неколкостранно за получаване на хомогенна смес от венозна кръв и натриев цитрат. След това се поставят на стойка-държач, докато се получи необходимото количество вакуети. Необходимото количество венозна кръв за

съответната рана се определя както следва: на 1 куб. см. рана – 1 вакуета (около 3 мл.) кръв. След обработването на кръвта, количеството плазма е около 1,5 мл.

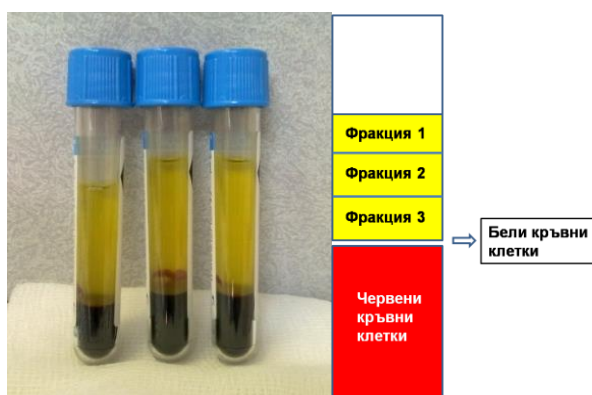
Стъпка 3.3. Центрофугиране

Следваща стъпка от обработката на венозната кръв е центрофугиране на вакуетите. Използва се центрофуга с датчици за време и обороти (фиг. 8).

Правилното, симетрично разположение на вакуетите е много важно за нормалното протичане на процеса. В противен случай се получават силни вибрации, които могат да повлияят отрицателно на разположението на слоевете във вакуетата и да доведат до хемолиза и негодно съдържание. Центрофугира се със скорост от 1800 оборота в минута с продължителност от 8 минути. Изборът на тези технически характеристики е съобразен с препоръчаната технология на Endoret® (prgf®) и използваната медицинска апаратура. След приключване на процедурата, във вакуетите се наблюдават няколко нива (фиг. 9).



Фиг. 8. Центрофуга



Фиг. 9. Вакуети след центрофугиране

В основата е нивото с еритроцити. Следва слой от бели кръвни клетки, с дебелина около 1 мм. Най-отгоре е разположен слой с плазма. Той от своя страна се подразделя на три нива: отдолу-нагоре – богат на тромбоцити (фракция 3), среден, с нормален брой тромбоцити (фракция 2), както е при нормалната венозна кръв и повърхностен, беден на тромбоцити, но богат на фибриноген (фракция 1).

Стъпка 3.4. Отделяне на обогатената тромбоцитна плазма

Получените центрофугирани вакуети се подреждат отново на стойката-държач. Отварят се техните капачета и с помощта на лабораторни микропипети (фиг. 10) се отделя плазмата (вземат се и трите слоя) от този с червени кръвни клетки. Ние използваме и трите нива, защото фибриногена от най-горното ниво, под въздействие на тромбина от плазмата се преобразува във фибрин, който действа подобно на тъканно лепило (обогатено с активирани тромбоцити) и фибриново скеле, което е необходимо за запълване на раневият дефект. Много важно в нашият метод е да се остави слой с бели кръвни клетки във вакуетата, защото те не са необходими. Това е така, защото активираните тромбоцити отделят антимикробни пептиди и противовъзпалителни медиатори. Наличието на левкоцити води до редица нежелани реакции-неутрофилите могат да увредят мускулната, съединителна и костна тъкан, защото освобождават деградационни MMPs-3, 8, 9 and 13 и свободни радикали.



Фиг. 10. Лабораторни микропипети



Фиг. 11. Активатор ампули от 10% калциев дихлорид



Фиг.12. Активатор ампули от 10% 10 мл калциев глюконат

Стъпка 3.5. Активиране на ОТП

Отчита се полученото количество плазма в милилитри. Тя може да се постави в спринцовка или друг съд, според изискванията за конкретната рана. След това се пристъпва към активирането на готовата плазма. За активатори са използвани:

- ампули от 10% калциев дихлорид, като съотношението е 1 милилитър плазма на 50 микрограма 10% калциев дихлорид (фиг.11).
- ампули от 10% 10 мл калциев глюконат, като съотношението е 0,1 милилитър калциев глюконат за 1 милилитър плазма (фиг.12).

И при двата начина на активиране се получава равностойна активирана ОТП.

След смесването на плазмата с активатора, готовата смес се оставя в покой за период от 5 минути, необходим за активиране на тромбоцитите. През това време, тромбоцитите променят формата си, контрахират се и започват да отделят растежни фактори, антимикробни пептиди и други субстанции. След това активираната обогатена тромбоцитна плазма е готова за инфилтриране и накапване в раневите ръбове и ложе (фиг.13).



Фиг. 13. Спринцовки с активирана ОТП



Фиг. 14. Фибринов съсирек

При необходимост от получаване на фибринов съсирек, обогатен с активирани тромбоцити, се изчаква по наши наблюдения около 40 минути, за получаване на тази 3Д гелообразна форма (фиг.14). Характерно е, че фибриновият съсирек заема формата на съда, в който е поставена активираната плазма.

Етап 4. Апликация на активираната обогатена тромбоцитна плазма в раневото ложе

Стъпка 4.1. Приложение в раната

В зависимост от анатомичната локализация на раната, разположението на пациента трябва да бъде такова, че тя да е в хоризонтална позиция, с цел недопускане разливане на активираната ОТП.

При рани със сложно дъно, с много джобове и разклонения е за предпочитане използването на обогатената тромбоцитна плазма в течна фаза, за пълното покриване и изпълване на раневата повърхност. Изчаква се около 40 минути според нашия опит, и през през това време пациента не променя своето положение, до образуване на фибринов съсирек (фиг.15). По този начин той залепва за раневата повърхност (поради наличният фибрин) и не е възможно плазмата да напусне третираната рана. С активираната плазма винаги се инфилтрират раневите ръбове с игла номер 26 G по цялата циркумференция (фиг.16).



Фиг. 15. Фибринов съсирек в раната



Фиг. 16. Инфилтриране на раневите ръбове

Стъпка 4.2. Превръзка на раната

Поставя се стерилна, овлажнена с 0,9% натриев хлорид, марлена превръзка. Процедурата се повтаря ежеседмично, защото активираните тромбоцитите секретират и отделят растежни фактори в рамките на 7 дни. След премахването на превръзката, околната кожа се почиства с йодпovidон, а раната с физиологичен разтвор. Отново се аплицира активираната, обогатена тромбоцитна плазма след което се покрива със стерилна марлена превръзка, напоена с 0,9% натриев хлорид. По наши наблюдения, при рани с обилна секреция, този процес на подготовка на плазмата и приложението и се повтаря на всеки три дни. След първоначалната обработка на раната и използване на активирана плазма в болнични условия, следващите манипулации е възможно се извършват в амбулаторната практика.

2.2.2. Методи за оценка на специфичните параметри на раната

За оценка на съответната рана се използват няколко точкови скали, въведени от Canceled и съавт. Всяка от тези скали се характеризира с оценка на специфични параметри на раната.

Скалата с общи раневи параметри (Total Wound Score (TWS) - general wound parameters), се използва за оценка на следните раневи параметри: околоранев едем, околоранев еритем, гнойна секреция, фибрин, гранулации, едем на дъното на раната,

охрана едем. Всеки от тези параметри има определен брой точки, според степента на проява. В края се отчита общият брой точки за всяка конкретна рана при всеки пациент.

Подобна е и следващата скала за оценка на общ анатомичен резултат (total anatomic score (TAS) of wound). Тук се разглеждат показатели, свързани с наличие на открита кост (тибия), открити сухожилия, пулсации на *a.dorsalis pedis*, пулсации на *a.tibialis posterior*. Всеки от тези параметри имат определен брой точки, които се поставят в зависимост от степента на ранева увреда. В края се отчита общият брой точки за всяка конкретна рана при всеки пациент.

Скалата с Обща оценка на раната (Total Score of Wound data (TSWD) се използва за оценка на размера (площта) на раната в кв.мм., дълбочината на раната в мм., раневото подкопаване в мм., и продължителността на неизлекуване на раната в седмици, месеци и години. Отново, всеки от тези параметри има определен брой точки, които се поставят в зависимост от степента на ранева увреда. В края се отчита общият брой точки за всяка конкретна рана при всеки пациент.

Всяка рана се оценява в началото на лечението с обогатена тромбоцитна плазма и след това на 4-та, 8-ма, 12-та и така през четири седмици до пълното зарастване на раната или до отказа от лечение на раната на 12-та седмица при лош резултат.

2.2.3. Статистически методи

Статистическите анализи са осъществени и изследвани чрез програмният продукт SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). От гледна точка на своята структура и начин на организация SPSS е продукт, чрез който се обработва и анализира информация от проучвания – социални, медицински и маркетингови. В SPSS се структурира масив от информация, така че да се използват максимално вградените в продукта технологии за обработка и статистически анализ на данни. Основните особености на продукта, които го правят подходящ за обработване на подобен тип данни са:

- Възможността сравнително лесно да се получават агрегирани разпределения на стойностите на дадена променлива, като заедно с тях се извеждат и повечето статистически показатели, характеризиращи тези разпределения;
- Възможността масивът от данни да бъде модифициран и реструктуриран;
- Възможността масивът от данни да бъде обобщаван в разрез по всяка една от променливите в него;
- Възможността сравнително лесно да се прилагат сложни методи на статистически анализ на връзки и зависимости (корелационен, регресионен, факторен и пр. анализи).

За всички тестове, свързани с дисертацията, стойности на $p < 0.05$ са предвидени като статистически значими.

III. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

3.1. Изследване на резултатите от лечението по метода обогатена тромбоцитна плазма чрез статистически анализ

Предмет на изследването е успешното лечение на пациенти чрез метода на обогатена тромбоцитна плазма. Генералната съвкупност обхваща 154 пациента, лекувани в УМБАЛ Канев Русе, което определя изследването като извадково.

Нашето изследване е първото проспективно проучване в България за лечение на пациенти с ПКР чрез метода на ОТП.

Елементите за изследване се разделят на две хомогенни групи – контролна и експериментална. КГ включва пациенти, лекувани по конвенционалния метод (дебридман и мека, стерилна, марлена превръзка напоена с физиологичен разтвор), а ЕГ – по метода на ОТП. Формирането на извадката отговаря на всички изисквания за формиране на извадки в медицински изследвания за статистическа обработка.

За целите на изследването е събрана информация за състоянието на наблюдаваните признаци за изследваните случаи. За всеки признак е дефинирана променлива и са въведени техните стойности и значения, отговарящи на признаците.

Чрез задълбочен анализ на данните, получени в процеса на заздравяване на ПКР, за КГ и ЕГ са решени всички задачи според приложения статистически метод на изследване. В резултат е доказана ефективността на експерименталния метод на ОТП при лечение на ПКР.

Нашите данни показват, че изходните две групи – ЕГ, в която пациентите са лекувани по метода на ОТП, и КГ, в която пациентите са лекувани по конвенционалния метод, имат значими различия в началото и края на експеримента за резултата от лечението на проблемни кожни рани спрямо началното състояние на тези рани.

Доказано е статистически, че избраните групи пациенти имат „равен старт“, т.е. включените в експеримента са с еднакво начално състояние на ПКР. Проведеното статистическо и медицинско изследване показва, че и в ЕГ, и в КГ, са постигнати реални подобрения в процеса на излекуване на раните на пациентите чрез прилагане на използваните методи. Проследените пациенти са със значителна разлика в крайното състояние на лекуваните ПКР. При двете групи, и при ЕГ, и при КГ, в края на лечението се наблюдават значими промени в състоянието на раните.

Установява се статистическа значимост в резултата до пълно възстановяване на раната в края на експеримента при терапията на пациентите, лекувани по метода на ОТП и по конвенционалния метод за двете групи, което доказва по-високата ефективност на експерименталната методика спрямо конвенционалната терапия.

3.2. Вариационен анализ

За постигане на целта и решаване на задачите на изследването, е извършен вариационен анализ на променливите, съдържащи информация за началните и крайните данни на експеримента. Целта на вариационния анализ е да се определят основните числови характеристики на променливите и чрез сравнителен анализ да се провери каква е тенденцията на тяхното изменение в ЕГ и КГ, за всяка от групите на експеримента.

Пресметнати са коефициентите на вариация в началото на експеримента. Това е необходимо, за да се спази изискването експерименталната и контролната групи да имат приблизително равни възможности в началото на експеримента. При стойности

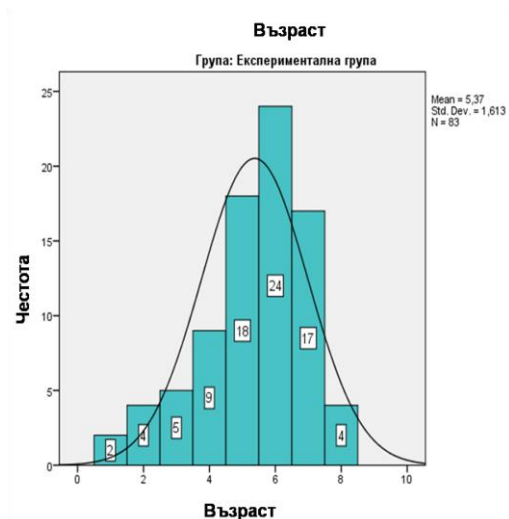
на коефициента на вариация до 10%, извадката е хомогенна, от 10 до 40% - приблизително хомогенна, а над 40% - нехомогенна.

3.2.1. Вариационен анализ по признак „Възрастови групи“

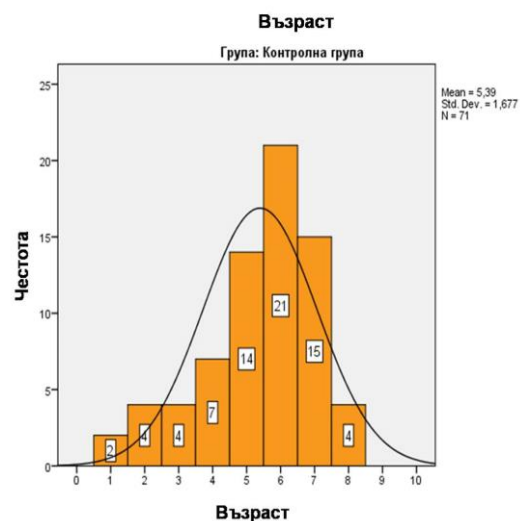
За изследваните пациенти от експерименталната и контролната групи е направен сравнителен анализ по възрастови групи, с цел определяне на разпределението на пациентите.

Получените на фиг. 17 и 18 разпределения, показват, че проучванията обхващат цялата възрастова група на пациенти както в ЕГ, така и в КГ, при които биха се проявили ПКР.

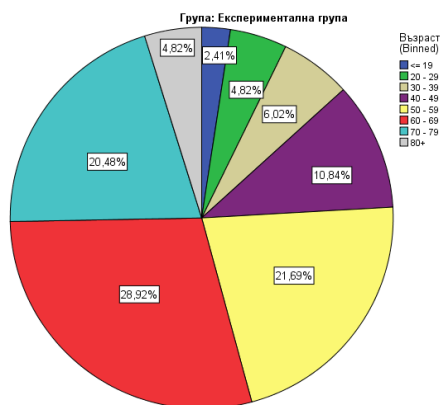
Процентното разпределение на пациенти в ЕГ от фиг. 19 показва, че 20,48% от пациентите са в възрастова група 70-79 години, 28,92% в група 60-69 години, 21,69% в група 50-59 години. Най-големият дял от пациентите с ПКР попадат във възрастови групи над 50 години, което е свързано с промяна на биологичното състояние на пациентите в следствие на физиологични промени. С повишаване на възрастта на пациента се увеличава броя на придружаващите заболявания, които създават условия за поява на ПКР.



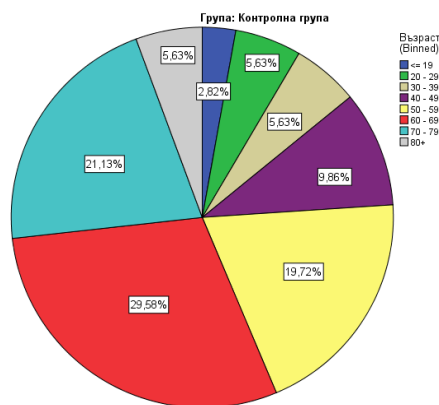
Фиг. 17. Вариационен анализ по възрастови групи за ЕГ



Фиг. 18. Вариационен анализ по възрастови групи за КГ



Фиг. 19. Вариационен анализ по възрастови групи за ЕГ, в проценти

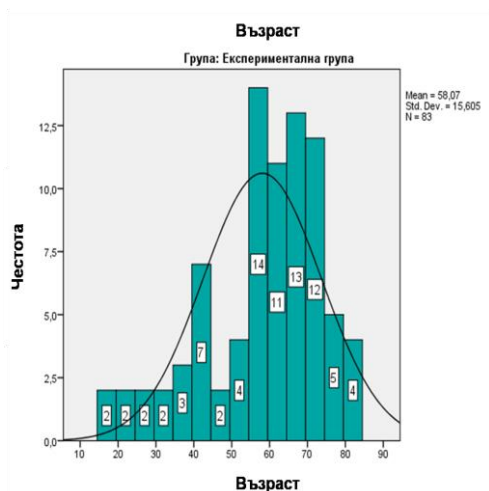


Фиг. 20. Вариационен анализ по възрастови групи за КГ, в проценти

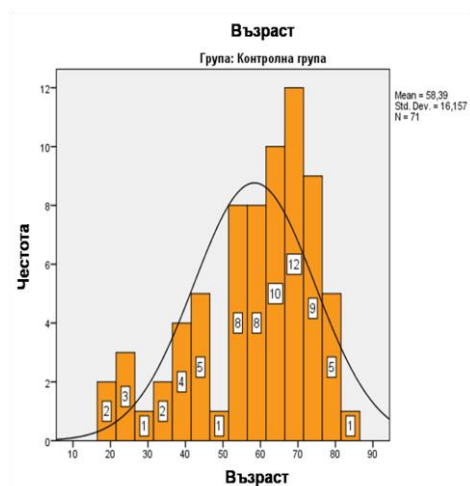
Процентното разпределение на пациенти в контролната група от фиг. 19 аналогично показва, че 21,13% от пациентите са в възрастова група 70-79 години, 29,58% в група 60-69 години, 19,72% в група 50-59 години, което доказва равния старт на изследваните групи по отношение на възрастово разпределение.

3.2.2. Вариационен анализ по признак „Възраст“ на пациентите

Получените на фиг. 21 и 22 разпределения, показват, че средната възраст на изследваните пациенти както в експерименталната, така и в контролната групи, са съответно 58,07% и 58,39% което доказва отново, че промяната на биологичното състояние на пациентите в следствие на възрастови физиологични промени са важен фактор за поява на проблемни кожни рани.



Фиг. 21. Вариационен анализ по възраст за ЕГ



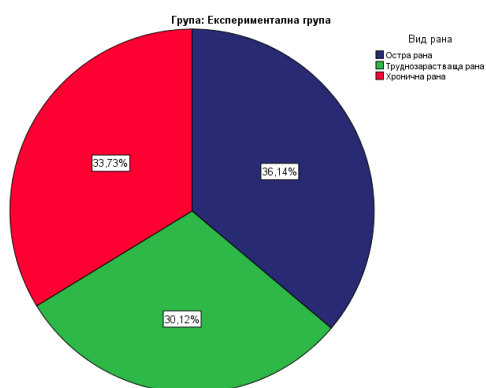
Фиг. 22. Вариационен анализ по възрастови групи за КГ

3.2.3. Вариационен анализ по признак „Вид рана“

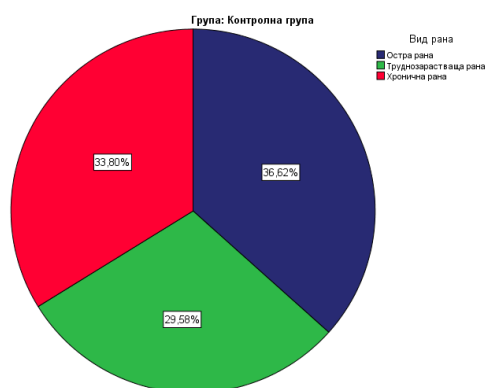
За изследваните пациенти от ЕГ и КГ е направен сравнителен анализ по вида на раните, с цел показване на разпределението им по продължителността на съществуване на раната преди провеждане на предложеното експериментално лечение по метода на ОТП от настоящият дисертационен труд.

Получените на фигури 22 и 23 процентни разпределения по вида на раната, показват, че изследваните пациенти са равномерно разпределени в трите категории групи, съответно за:

- Експерименталната група: с остри рани - 30 пациенти (36,1%); с труднозарастващи рани - 25 пациенти (30,1%) и с хронични рани – 28 пациенти (33,7%);
- Контролната група: с остри рани - 26 пациенти (36,6%); с труднозарастващи рани - 21 пациенти (29,6%) и с хронични рани – 24 пациенти (33,8%).



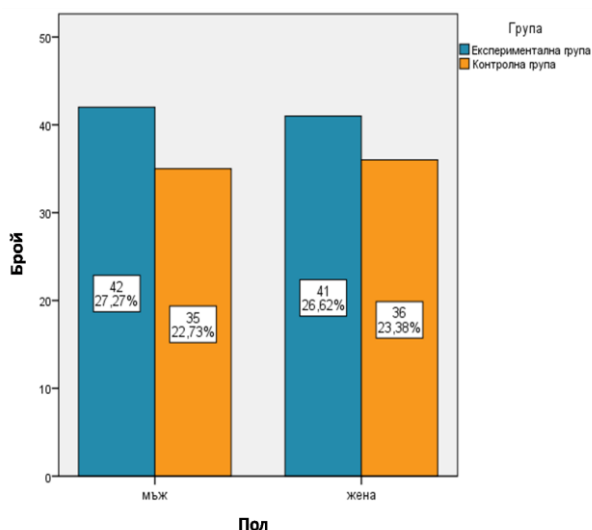
Фиг. 23. Вариационен анализ по вид рана за ЕГ, в проценти



Фиг. 24. Вариационен анализ по вид рана за КГ, в проценти

3.2.4. Вариационен анализ по признак „Пол“

Изследваните пациенти от ЕГ и КГ са систематизирани по пол.



Фиг. 25. Вариационен анализ по вид пол за ЕГ и КГ спрямо общия брой пациенти

Анализът резултатите от фиг. 25 показва, че жените и мъжете с ПКР са разпределени с равни съотношения в двете групи, съответно:

- Експерименталната група: мъже 50,6% и жени 49,4%;
- Контролната група: мъже 49,3% и жени 50,7%.

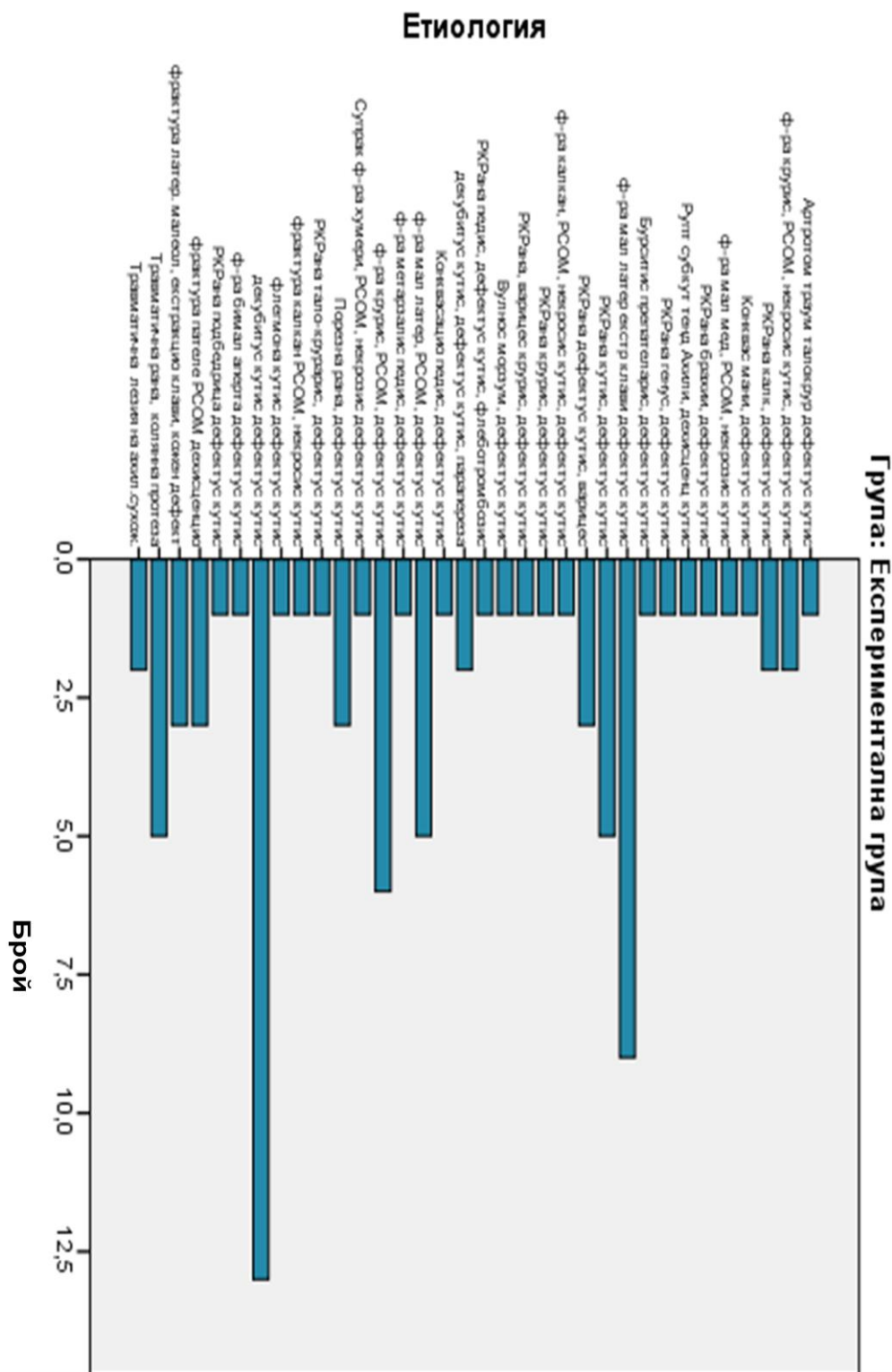
3.2.5. Вариационен анализ по признак „Етиология“

Анализът на резултатите от фиг. 26 показва, че най-често срещаната етиология за пациентите в ЕГ са:

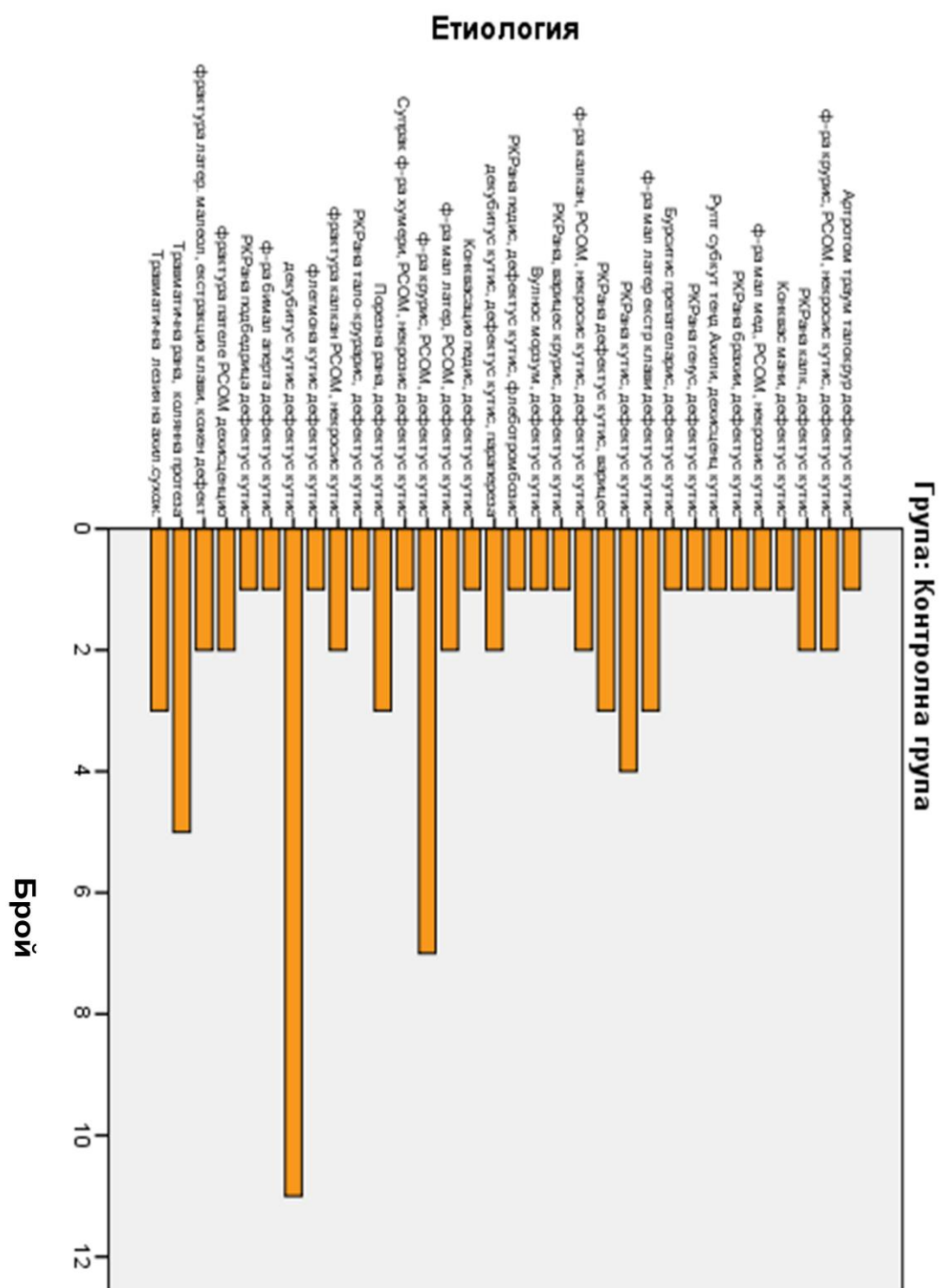
- Декубитус кутис дефектус кутис – 13 пациенти;
- РКРана кутис, дефектус кутис – 5 пациенти;
- Ф-ра мал латер екстр клави дефектус кутис – 9 пациенти;
- Ф-ра крурис, КРВФ, дефектус кутис – 6 пациенти;
- Ф-ра мал латер, КРВФ, дефектус кутис – 5 пациенти.

Анализът на резултатите от фиг. 27 показва, че най-често срещаната етиология за пациентите в КГ са:

- Травматична рана, колянна протеза – 5 пациенти;
- Декубитус кутис дефектус кутис – 11 пациенти;
- Ф-ра крурис, КРВФ, дефектус кутис – 7 пациенти;
- РКРана кутис, дефектус кутис – 4 пациенти



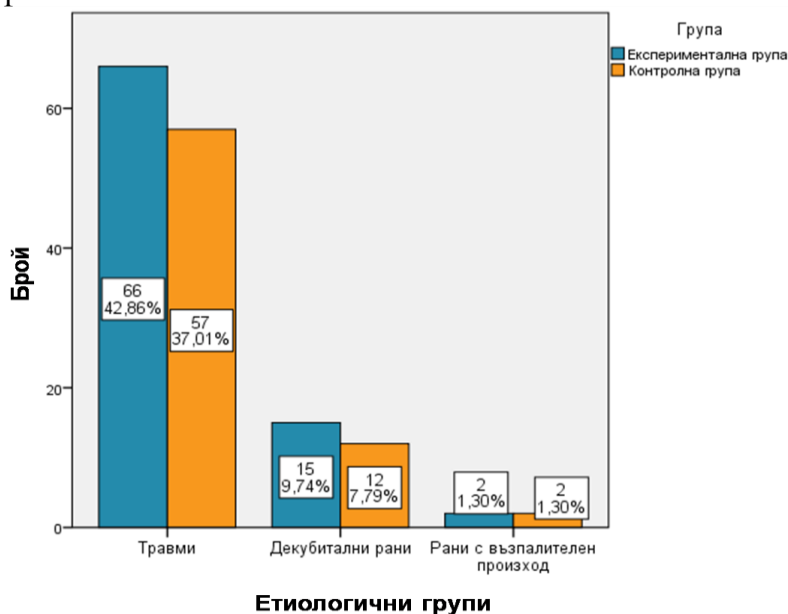
Фиг. 26. Вариационен анализ по етиология за ЕГ



Фиг. 27. Вариационен анализ по етиология за КГ

3.2.6. Вариационен анализ по признак „Етиологични групи“

Изследваните пациенти от ЕГ и КГ по признак „Етиологични групи“ са представени на фиг. 28.



Фиг. 28. Вариационен анализ по признак „Етиологични групи“ спрямо общия брой изследвани пациенти

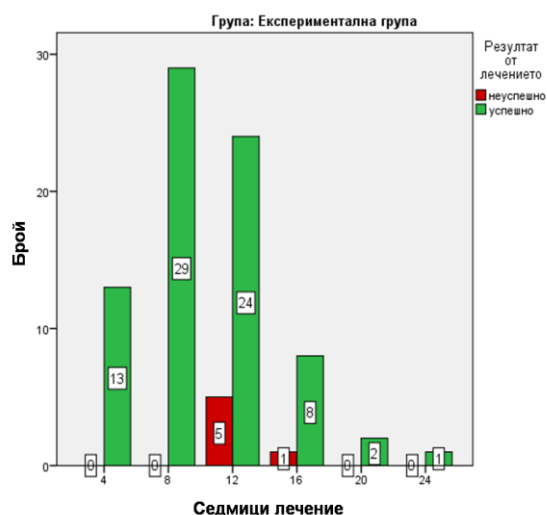
Анализът на резултатите от нея показва, че травматичните рани, декубиталните рани и раните с възпалителен произход са разпределени относително еднакво в двете изследвани пациентски групи. Разпределението по групи е следното:

- Експреименталната група: травматичните рани 79,5%; декубиталните рани 18,1% и раните с възпалителен произход 2,4%;
- Контролната група: травматичните рани 80,3%; декубиталните рани 16,9% и раните с възпалителен произход 2,8%.

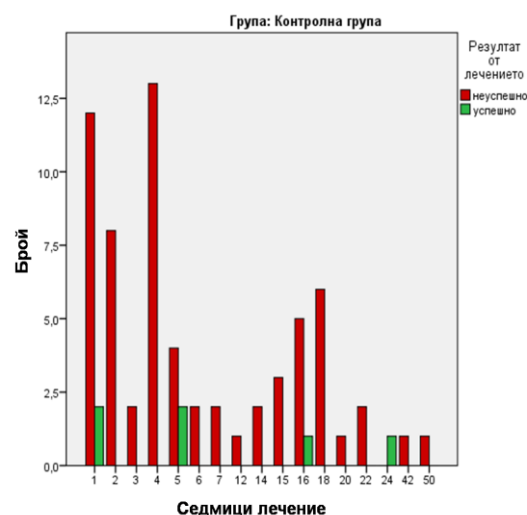
3.2.7. Вариационен анализ по признак „Седмици лечение“

Изследваните пациенти от ЕГ и КГ по признак „Седмици лечение“ са систематизирани и представени на фиг. 29 и фиг. 30. Вариационият анализ от фиг. 29 по признак „Резултат от лечението“ спрямо „Седмици лечение“ за ЕГ показва, че най-много пациенти са излекувани напълно за 8 и 12 седмици, съответно 34,94% и 28,91%, което дава над 63,85% успешно излекувани от всички пациенти в ЕГ. Следователно приложеният метод на ОТП дава най-добри резултати за период на лечение от 8 до 12 седмици. Само 7,22% от лекуваните по метода пациенти имат недобър резултат поради придружаващи заболявания в по-напреднал стадий.

Вариационият анализ от фиг. 30 по признак „Резултат от лечението“ спрямо „Седмици лечение“ за КГ показва, че само 8,45% от пациентите са излекувани напълно по конвенционалния метод на лечение, а при останалите 91,55% не е постигнат положителен резултат. Следователно конвенционалния метод не дава добър резултат при лечение на ПКР.



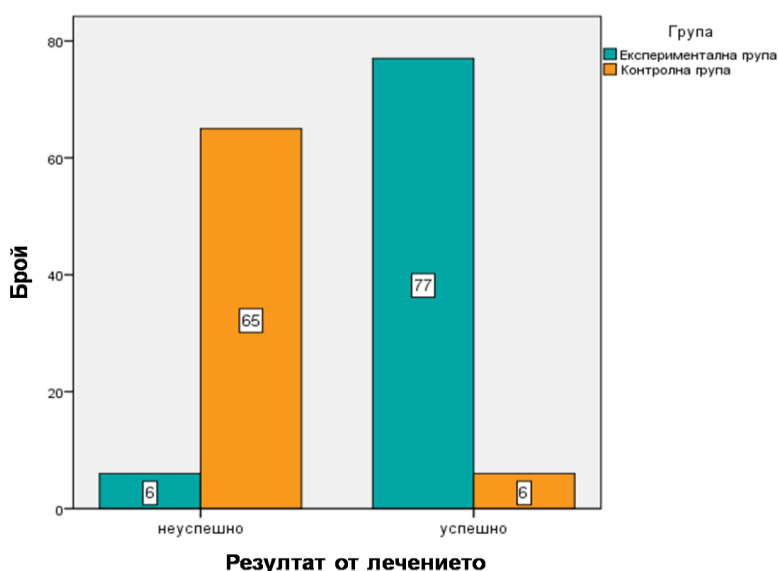
Фиг. 29. Вариационен анализ по признак „Резултат от лечението“ спрямо „Седмици лечение“ за ЕГ



Фиг. 30. Вариационен анализ по признак „Резултат от лечението“ спрямо „Седмици лечение“ за КГ

3.2.8. Вариационен анализ по признак „Резултат от лечение“

Изследваните пациенти от ЕГ и КГ по признак „Резултат от лечение“ са представени на фиг.31. Анализът потвърждава, че 92,78% от пациентите от ЕГ са излекувани успешно по метода на ОТП и имат постигнат положителен резултат до пълно зарастване на раните. Докато по конвенционалният метод на лечение на ПКР, успешния резултат е само 8,45%.



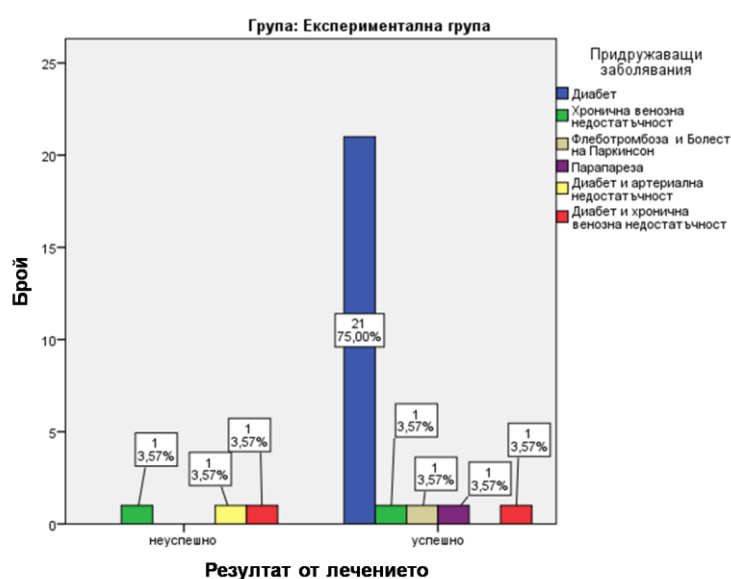
Фиг. 31. Вариационен анализ по признак „Резултат от лечението“ за ЕГ и КГ

3.3. Изследване на корелационни зависимости между качествени признаци

За постигане на целта и решаване на задачите на изследването на настоящата дисертация, е извършен анализ на променливите, съдържащи информация за пациентите с началните и крайните данни от проведеното лечение по метода на ОТП, за доказване на евентуална зависимост между отделните признаци. Корелационните зависимости се изследват само за ЕГ с цел намиране на връзки между отделните признаци.

3.3.1. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Резултат от лечение“ и „Придружаващи заболявания“

Изследвани са пациенти от ЕГ с цел установяване на зависимости между признаци „Резултат от лечение“ и „Придружаващи заболявания“. Резултатите са представени на фиг. 32.



Фиг. 32. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Резултат от лечение“ и „Придружаващи заболявания“

Изследването на корелационната зависимост между признаците „Резултат от лечение“ и „Придружаващи заболявания“ показва, че най-често присъстващото придружаващо заболяване е диабетът (като единствено придружаващо заболяване) – общо 75% от всички изследвани пациенти. Използваният метод на ОТП дава 100% лечение на пациентите с единствено придружаващо заболяване диабет.

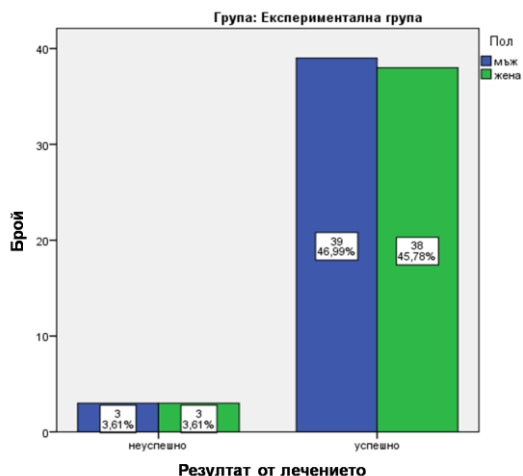
При единични придружаващи заболявания – флеботромбоза на подбедрицата и болест на Паркинсон, както и при парапареза на долните крайници се установи успешно лечение при прилагане на метод на ОТП.

3.3.2. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Резултат от лечение“ и „Пол“

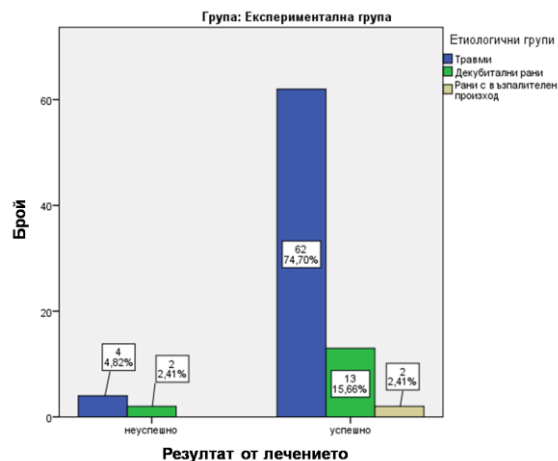
Изследвани са пациенти от експерименталната група с цел установяване на зависимости между признаци „Резултат от лечение“ и „Пол“. Резултатите са представени на фиг. 33.

Изследването на корелационната зависимост между признаците „Резултат от лечение“ и „Пол“ показва, че разпределението на пациентите е равномерно, съответно

лекуваните мъже са 50,6%, а лекуваните жени – 49,4%. Общо излекуваните пациенти по метода на ОТП са 92,77%, от тях излекуваните мъже са 92,85% и излекуваните жени – 95,12%. Използваният метод дава еднакво добри резултати при лечение на двата пола, което означава, че методът не се влияе от пола.



Фиг. 33. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Резултат от лечение“ и „Пол“ (процентните стойности са по фактор успешно/неуспешно лечение)



Фиг. 34. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Резултат от лечение“ и „Етиологични групи“

3.3.3. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Резултат от лечение“ и „Етиологични групи“

Изследвани са пациенти от ЕГ с цел установяване на зависимости между признаци „Резултат от лечение“ и „Етиологични групи“. Резултатите са представени на фиг. 34.

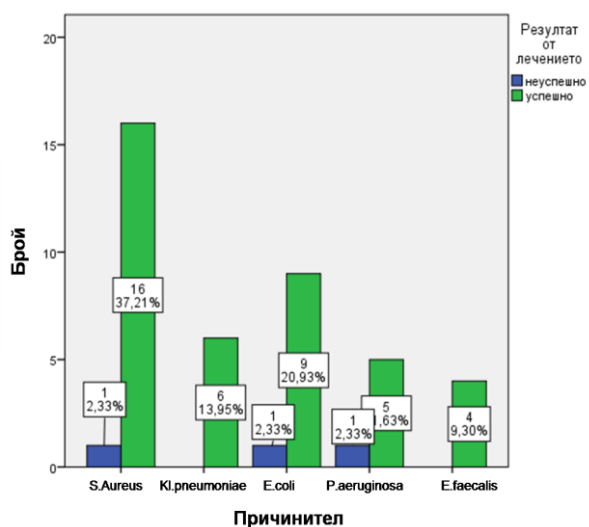
За експерименталната група с пациенти с ПКР, лекувани по метода на ОТП, положителен резултат с окончателно заздравяла рана за дали съответно: 74,70% с травматични рани от всички 79,5% лекувани с такива рани; 15,66% с декубитални рани от всички 18,1% лекувани с такива рани; и 2,41% с рани с възпалителен произход от всички 2,41% лекувани с такива рани.

Резултатът от лечението за всички пациенти с ПКР по метода на ОТП е успешен за 93,9% с травматични рани, 88,8% с декубитални рани и 100% за рани с възпалителен произход.

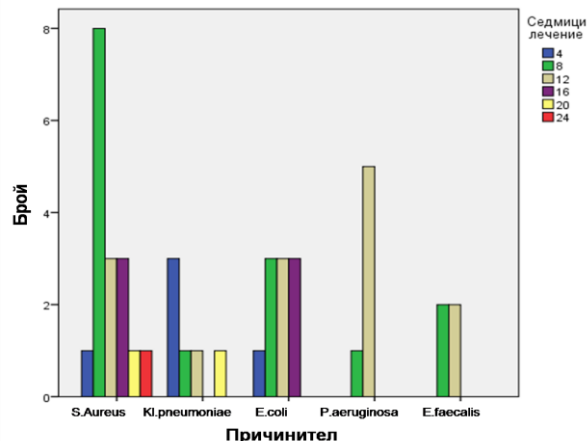
3.3.4. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Причинител“ и „Резултат от лечение“

Изследвани са пациенти от експерименталната група с цел установяване на зависимости между признаци „Причинител“ и „Резултат от лечение“. Резултатите са представени на фиг. 35. При пациентите, при които чрез микробиологично изследване (антимикробна посевка) са открити причинители S.aureus и E.colli, не бе използвано антибиотично лечение. Докато при тези, в които са открити причинители Kl.pneumoniae, P.aeruginosa, E.faecalis, едновременно с приложението на метода на

ОТП се използва антибиотично интравенозно лечение според получения микробиологичен резултат.



Фиг. 35. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Причинител“ и „Резултат от лечение“



Фиг. 36. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Причинител“ и „Седмици лечение“

Следователно между двата признака „Причинител“ и „Резултат от лечение“ не съществува силна зависимост и не може да се твърди, че причинителят оказва съществено въздействие върху резултата от лечението.

Въпреки наличието на изследваните инфекциозни причинители методът на ОТП дава значими резултати при лечение на ПКР.

3.3.5. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Причинител“ и „Седмици лечение“

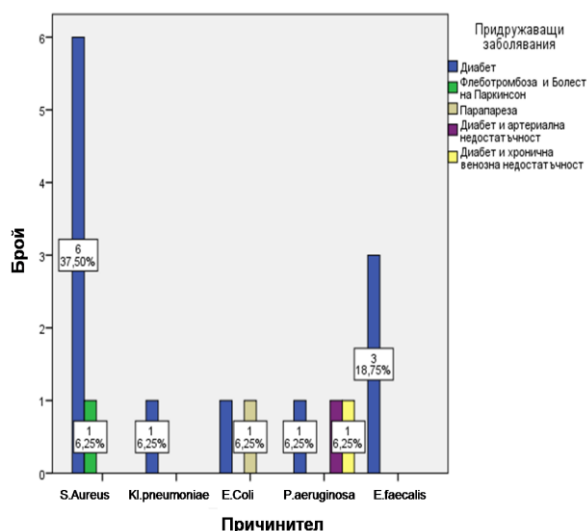
Изследвани са пациенти от ЕГ с цел установяване на зависимости между признаци „Причинител“ и „Седмици лечение“. Резултатите са представени на фиг. 36, между двата признака съществува умерена зависимост и може да се твърди, че причинителят оказва умерено въздействие върху времето за лечение. Установеният, чрез микробиологично изследване, причинител *S.aureus* се наблюдава при всички пациенти с този агент и удължава срока на лечението до 24 седмици, поради труденото му повлияване от медикаменти. Успешно излекувани с причинител *S.aureus* са 37,21% разпределени във всички 4-седмични диапазони. Другият широко присъстващ причинител е *E.coli*, които се установява при лечението на проблемни кожни рани и удължава терапевтичния срок до 16 седмици. Подобен ефект се наблюдава и при пациентите с причинител *Kl.pneumoniae*, при който се достига до 20 седмичен период.

3.3.6. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Причинител“ и „Придружаващи заболявания“

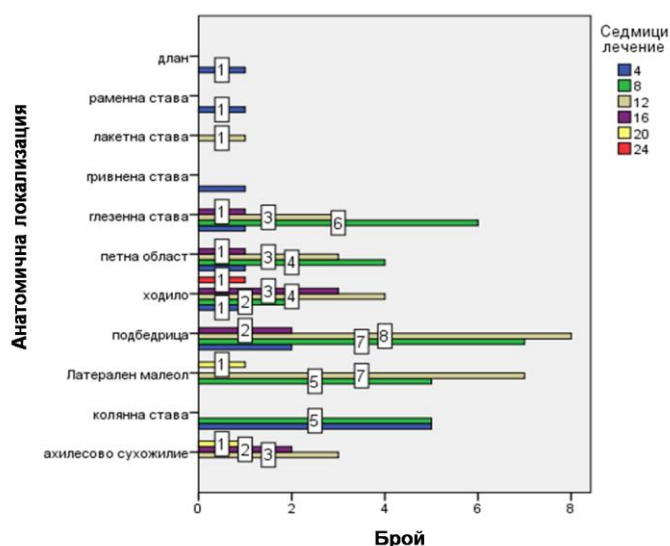
Изследвани са пациенти от ЕГ с цел установяване на зависимости между признаци „Причинител“ и „Придружаващи заболявания“. Резултатите са представени на фиг. 37, между двата признака съществува силна зависимост и може да се твърди,

че причитителят оказва силно въздействие при придружаващи заболявания върху лечението. Изследването на корелационната зависимост между признаците „Причинител“ и „Придружаващи заболявания“ показва, че 51,8% от всички изследвани пациенти са с причинители, а от тях 37,20% са с придружаващи заболявания.

Най-често придружаващо заболяване е захарният диабет (като единствено придружаващо заболяване), който се комбинира с всички причинители и удължава срока на лечение. 43,75% от пациентите с диабет попадат при *S.aureus* и *E.faecalis*.



Фиг. 37. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Причинител“ и „Придружаващи заболявания“



Фиг. 38. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Анатомична локализация“ и „Седмици лечение“

3.3.7. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Анатомична локализация“ и „Седмици лечение“

Изследвани са пациенти от ЕГ с цел установяване на зависимости между признаци „Анатомична локализация“ и „Седмици лечение“. Резултатите са представени на фиг. 38, между двата признака „Анатомична локализация“ и „Седмици лечение“ съществува силна зависимост и може да се твърди, че анатомична локализация оказва силно въздействие върху продължителността на лечението.

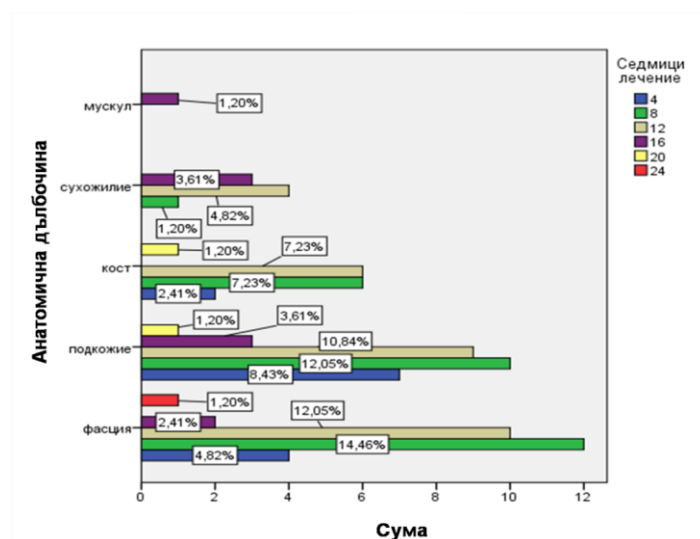
Получените зависимости между признаци „Анатомична локализация“ и „Седмици лечение“ показват, че пациентите с ПКР в областта на *ходилото*, които са 13,25% от ЕГ, обхващат пет от шестте 4-седмични диапазони на лечение и в тази група е и най-продължително лекуваният пациент (24 седмици) с положителен резултат до пълно зарастване на раната. Анатомичната локализация *ахилесово сухожилие* включва 7,23% от пациентите от ЕГ, които се успешно излекувани пациенти по метода на ОТП, и обхваща от 12 до 20 седмица от 4-седмичните диапазони на лечение. Анатомичната локализация *подбедрица* включва 22,89% от пациентите от ЕГ, които се успешно излекувани пациенти по метода на ОТП, и обхваща от 8 до 16 седмица от 4-седмичните диапазони на лечение. Локализациите при долните крайници изискат по-дълъг период на лечение спрямо тези на горните. Статистическото обобщение на получените резултати позволява да се направи заключението, че лечението на следните локализации чрез прилагания метод на ОТП

е реално осъществимо през следните седмици: за ахилесово сухожилие – 12 седмици; за подбедрица – 8 до 12 седмици; за ходилото – 12 седмици. Това показва, че анатомичната локализация **подбедрица, ходило и ахилесово сухожилие**, представляват особена трудност за лечение с удължен срок на зарастване на ПКР, свързано с анатомичните особености на тези области. Тези локализации са сред раните, които най-често попадат в категорията нелечими по конвенционалният метод.

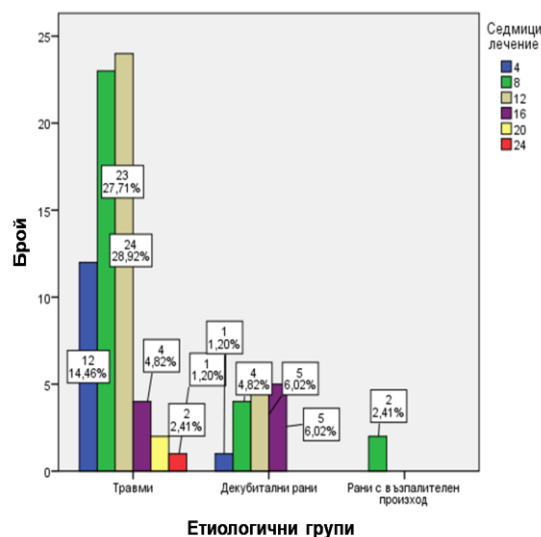
Постигнатите резултати са предпоставка за твърдението, че прилагането на метода на ОТП при лечение на ПКР води до пълно възстановяване на лекуваната рана, както и доказва твърдението, че анатомичната локализация оказва влияние върху продължителността на лечение.

3.3.8 Изследване на корелационни зависимости между признаци „Анатомична дълбочина“ и „Седмици лечение“

Изследвани са пациенти от ЕГ с цел установяване на зависимости между признаци „Анатомична дълбочина“ и „Седмици лечение“. Резултатите са представени на фиг. 39, между двата признака „Анатомична дълбочина“ и „Седмици лечение“ съществува умерена зависимост и може да се твърди, че анатомична дълбочина оказва умерено въздействие върху продължителността на лечението.



Фиг. 39. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Анатомична дълбочина“ и „Седмици лечение“



Фиг. 40. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Етиологични групи“ и „Седмици лечение“

Статистическото обобщение на получените резултати позволява да се направи заключението, че лечението на следните анатомични дълбочини чрез прилагания метод е реално осъществимо през следните седмици: за фасция – от 8 до 12 седмици; подкожие – от 8 до 12 седмици; кост – от 8 до 12 седмици; сухожилие – от 12 до 16 седмици.

Получените зависимости между признаци „Анатомична дълбочина“ и „Седмици лечение“ показват, че дълбочината на раната не определя скоростта на зарастване на кожните улцерации. При всяка от изследваните анатомични дълбочини се наблюдават пациенти с удължен срок на зарастване на раните.

3.3.9. Изследване на корелационни зависимости между признаци „Етиологични групи“ и „Седмици лечение“

Изследвани са пациенти от ЕГ с цел установяване на зависимости между признаци „Етиологични групи“ и „Седмици лечение“. Резултатите са представени на фиг. 40, между двата признака „Етиологични групи“ и „Седмици лечение“ съществува умерена връзка и може да се твърди, че етиологичната група оказва умерено въздействие върху продължителността на лечението. При пациентите с травматична етиология се наблюдава, че за 10,61% от пациентите в етиологичната група „Травми“ продължителността на лечението е в диапазона от 16 до 24 седмици.

При пациентите с декубитални рани се наблюдава, че за 33,33% от пациентите в етиологичната група „Декубитални рани“ продължителността на лечението е 16 седмици. Обобщението на статистическата информация, позволява да се направи изводът, че по-голям процент от пациентите с декубитални рани имат по-продължителен срок на лечение спрямо пациентите с травматични рани.

IV. ОБСЪЖДАНЕ

Нашето проучване има за цел да изследва надеждността и значимостта на метода на ОТП, и да оцени неговата ефективност и приложимост при лечението на ПКР сред български пациенти. Предмет на изследването е успешното лечение на пациенти чрез метода на ОТП. Генералната съвкупност обхваща 154 пациента, лекувани в УМБАЛ Канев Русе, което определя изследването като извадково.

Терминът ПКР не се използва широко в научната литература. При литературното проучване се установиха само две статии. В нашата разработка разглеждаме острите, трудно зарастващите и хроничните кожни рани чрез тяхната етиология, физиология, патофизиология и начин на лечение и ги обединяваме в т.нар. **„проблемни кожни рани”, което е новост за България.**

Трудно зарастващите и ХКР сами по себе си са проблемни. ОКР зарастват първично по нормалния път на ранево възстановяване на една кожна рана, но когато те се придружават от интринзич и екстринзич фактори (възраст, придружаващи заболявания, прием на различни медикаменти, наличие на патогенен инфекциозен причинител, локализация на раната и др.) могат да се превърнат в хронични, което е подкрепено от Lindholm и съавт. Те доказват, че около 15% от ОКР преминават в ХКР и попадат в групата на ПКР. Основната причина за това затруднено и забавено зарастване е липсата на растежни фактори в раневото ложе под влияние на различни причини и това повлиява негативно на нормалната тъканна регенерация. Активираните тромбоцити от ОТП доставят необходимите растежни фактори в ложето и периферните ръбове на раната, стимулира се нормалния раневи процес и се достига зарастване. **До този момент в България няма данни за лечение на проблемни кожни рани чрез приложение на ОТП,** което ни подтикна към проучване и изследване на метода в настоящата разработка. Резултатите от нашата разработка показват, че **92,78%** от пациентите достигат до **пълно излекуване и отлични резултати**, докато **7,22%** от пациентите са без положителна промяна на раневото зарастване (неизлекувана рана).

При разработката на настоящият труд е създадена методика за използване на ОТП за профилактика на острите, потенциално проблемни кожни рани, защото доказахме, че при пациенти на възраст над 50 години, с придружаващи заболявания и инфекциозен причинител и с анатомична локализация долен крайник, лекувани по метода на ОТП, се постига положителен ефект и пълно възстановяване до зарастване на раната.

В настоящото проучване при нашите изследвания и анализи за първи път в България детайлно се разглежда **възможността за цифровизиране на критериите за оценка на състоянието на ПКР**, както в началото при първи контакт с раната, така и ежеседмичното проследяване до завършването на тъканната регенерация на кожата и **да се даде прогнозна стойност за раневото възстановяване.**

За постигане на целта и решаване на задачите на изследването, извършихме вариационен анализ на променливите, съдържащи информация за началните и крайните данни на експеримента, като определихме основните числови характеристики на променливите и чрез сравнителен анализ се провери каква е тенденцията на тяхното изменение за всяка от групите на експеримента.

Направихме сравнителен анализ на изследваните пациенти по възрастови групи, с цел определяне на разпределението им. Получените резултати показват, че **проучванията обхващат цялата възрастова гама на пациенти**, при които биха се проявили проблемни кожни рани. Процентното им разпределение разкрива, че

20,48% от пациентите са във възрастова група 70-79 години; 28,92% в група 60-69 години; 21,69% в група 50-59 години. **Най-големият дял от пациентите, 71,09% от общия брой, попадат във възрастови групи над 50 години, което е свързано с промяна на биологичното им състояние в следствие на физиологични промени.** Това се доказва и от Nupap и съавт., Mustoe и съавт., Martin и съавт. в проследените литературни източници. Един от факторите, които могат да създадат подходящи условия за развитие на такива рани е напредналата възраст на пациента. Тяхната кожа е лесно нараняема. Наблюдава се и липса на адекватна реакция към стрес от гледна точка на генното регулиране на стрес-свързаните протеини. Отчита се и възможност за различни придружаващи заболявания (захарен диабет, хронична венозна недостатъчност, различни заболявания, които водят до влошена мобилност и продължително притискане и риск от декубитални рани, системни заболявания). Съществено влияние могат да оказват различни медикаменти (нестероидни противовъзпалителни средства или стероиди). Наблюдавани са множество промени в клетъчната и молекулярната характеристика на възрастната кожа – забавена клетъчна пролиферация, промени в производството, състава на екстрацелуларния матрикс и отговора към действието на растежни фактори и всичко това влошава процеса на ранево зарастване.

На изследваните пациенти направихме сравнителен анализ по вид на раните, с цел представяне на разпределението им по продължителност на съществуване на раната преди провеждане на предложеното експериментално лечение по метода на ОТП. Получените процентни разпределения по вида на раната показват, че **лекуваните пациенти са равномерно разпределени в трите категории групи**, съответно за ЕГ - остри рани - 36,1%; труднозарастващи рани - 30,1% и с хронични рани – 33,7%. При пациентите в КГ, стойностите са подобни - остри рани - 36,6%; труднозарастващи рани - 29,6% и с хронични рани – 33,8%. Статистическият анализ по отношение на вида на раната доказва, че изследваните пациенти са равномерно разпределени в трите категории групи, което дава основание за достоверност и за обобщение на резултатите. Лекуваните пациенти по предложения метод са разпределени с равни съотношения, съответно мъже 50,6% и жени 49,4%.

Извършеният от нас анализ на **получените резултати по етиология**, доказва, че най-често срещаните етиологични причини са от травматично естество и от продължително притискане и **травматичните рани, декубиталните рани и раните с възпалителен произход са разпределени относително равномерно** в двете изследвани пациентски групи. За ЕГ – травматичните рани са 79,5%; декубиталните рани са 18,1% и раните с възпалителен произход са 2,4%. Подобно е и съотношението за КГ – травматичните рани 80,3%; декубиталните рани 16,9% и раните с възпалителен произход 2,8%. Данните позволиха да се сравняват и оценяват резултатите в трите етиологични групи.

Обстойният анализ на **резултата от лечението на проблемните кожни рани спрямо седмиците лечение** показва, че **оптималният период за лечение до пълно зарастване на раната е 8. и 12. седмици**, съответно 34,94% и 28,91%, което дава над 63,85% от успешно излекуваните 77 пациенти, лекувани по метода на ОТП. Само **7,22% от лекуваните по метода пациенти имат недобър резултат поради придружаващи заболявания в напреднал стадий**. При преглед на литературните източници се откриват публикации съответстващи на оптималния срок за лечение на ПКР с ОТП в нашето изследване, проведено за първи път в България. Tran et al. разглеждат резултата на ранево зарастване при пациенти с диабетно ходило, след използването на активирана ОТП. Получените резултати са показали, че 100% от тези

рани зарастват напълно за период от 7 седмици. Авторите заключават, че това е ефикасен метод за лечение на незарастващите рани на ходилото. Тези резултати са **подобни на** резултатите от нашето проучване, че най-много пациенти са излекувани напълно за 8 и 12 седмици.

Sakata и съавт. оценяват резултатите от стандартните грижи в сравнение с използването на локално лечение с ОТП под форма на гел при различни сложни рани. Резултатът на ранево зарастване при 39 пациенти с 40 хронични, незарастващи рани на долен крайник показва срок на зарастване от 20 седмици при 83% от случаите. Нашите данни показват срок на зарастване от 20 седмици само при двама пациенти, което е 1,66% от всички случаи, което **подчертава по-добрите резултати на лечение по нашия усъвършенстван метод на ОТП.**

Frykberg и съавт. използват ОТП под формата на гел, получен при физиологична концентрация на тромбоцитите и установяват, че продуктът може да се употребява при сложни хронични кожни рани, дори такива, неподдаващи се на друго лечение и при пациенти с напреднала възраст, влошени стойности от лабораторните изследвания и наличие на съпътстващи заболявания. Цитираните резултати имат важни клинични последствия и авторите предлагат метода за лечение такива рани, което е в подкрепа на данните от нашето изследване, защото те разглеждат раневата реакция с намаляване на нейните параметри. **Резултатите от нашето проучване показват пълното зарастване на раните и приложимостта на метода за лечение.**

Dellinger и съавт. докладват резултати при използването на автоложен тромбоцитен гел за лечение на диабетни кожни рани. Те не съобщават за усложнения, отчитат период на ранево зарастване от 5 до 8 седмици, независимо от размера на лекуваната кожна рана, отчитат намален риск от последваща ампутация и наблюдават подобряване качеството на живот на пациентите. **Нашето проучване показва подобни резултати.** Успешно излекуваните пациенти по метода на обогатена тромбоцитна плазма с придружаващо заболяване захарен диабет са 75% (21/28) от всички, което дава основание за **съществен извод, че използваният метод води до пълно излекуване, независимо от утежнения статус.**

Carter и съавт. анализират и доказват, че терапията с ОТП е предпочитан метод за пълно възстановяване на ХКР. При ОКР се намалява възможността за развитие на инфекция и се отчита пълно или частично зарастване с подобрение в локалния статус спрямо контролната група. Основавайки се на проучванията от последните 10 години, те разкриват, че този метод може да доведе до зарастване на хроничните и остри кожни рани и премахване на болката и инфекцията. **Нашето проучване доказва резултати до пълно ранево възстановяване,** както при лечение на ОКР, така и при приложението на метода на ОТП при трудно зарастващите и ХКР.

Резултатите на изследваните от нас пациенти от ЕГ и КГ по **признак „Резултат от лечение“** потвърждават, че **92,78%** от пациентите от експерименталната са излекувани успешно по метода на ОТП и имат постигнат положителен резултат до пълно зарастване на раните. По конвенционалния метод за лечение на ПКР успешния резултат е само **8,45%**. Този факт се потвърждава и в проучванията на редица автори. Martinez-Zapata и съавт. извършват системен преглед на рандомизирани контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти, за оценка на сигурността и ефикасността на метода на автоложна ОТП. Те заключават, че процентът на пълно зарастване при лекуваните рани с ОТП се увеличава в сравнение с контролните рани, но трябва още нови проучвания за потвърждаване на тези резултати. Villela и съавт. извършват систематичен преглед и резултатите от мета-анализът показват, че ОТП благоприятства лечебния процес. В заключение,

авторите отбелязват, че има научни доказателства относно благоприятните резултати от използването на методът за лечение на диабетни рани и е лечение на избор за ХКР.

Сравнителният анализ на постигнатите резултати от водещи учени и нашето проучване потвърждава ролята на ОТП и в частност на растежните фактори в процеса на зарастване на ПКР. От направения преглед на литературните източници и на базата на проведеното от нас изследване на тъканната регенерация може да се заключи, че прилагането на метода на ОТП, позволява **оптимално лечение на раните, водещо до тяхното пълно зарастване поради биологичното повлияване на процеса.**

За постигане на целта и решаване на задачите на изследването, ние извършихме анализ на променливите, съдържащи информация за пациентите с началните и крайните данни от проведеното лечение по метода на ОТП, за доказване на евентуална зависимост между отделните признаци. Обобщението на нашите данни от проведените изследвания за взаимодействието между различните показатели показва следното:

При прегледа на **взаимодействието между резултат от лечение и придружаващи заболявания**, най-честото придружаващо заболяване е захарния диабет (като единствено придружаващо заболяване) и използваният метод на ОТП постигна **100% положителен резултат** до пълно зарастване на раните. Този метод е успешен и при лекуваните с единични придружаващи заболявания. Следващият анализ от **литературните проучвания** дава аналогични данни, но **в по-голяма част от резултатите са постигнати по-ниски проценти успешно лечение** до пълно зарастване на раната. Трап и съавт. изследват ефекта на ранево зарастване при пациенти с диабетно ходило с незарастващи рани при които те използват активирана ОТП. Резултатите показат, че 100% от тези рани зарастват напълно за период от 7 седмици. Авторите заключават, че тя е ефикасна за лечение на незарастващите рани на ходилото. Driver и съавт. докладват проучване за използването на автоложна ОТП при лечение на рани при диабетно стъпало. Сравнява се ефективността на плазмата под форма на гел с тази на гел с нормален физиологичен разтвор за 12 седмици. Авторите установяват, че 68,4% (13/19) от пациентите в групата с ОТП и 42,9% (9/21) в контролната група имат напълно зарастнали рани. Раните в първата група са излекувани след средно 42,9 дни срещу 47,4 дни в контролната група. Това изследване е ограничено до известна степен, защото се изключват раните на пациенти с леко до умерено съдово заболяване на крайниците, с изложени сухожилия или проминаща кост, при пациенти с хипергликемия и / или с недобър хранителния статус. Picard и съавт. извършват литературен преглед с цел да сумира знанията свързани с използването на ОТП при лечение на ХКР на пациенти със захарен диабет. При 87,5% от контролираните проучвания се открива значителна полза от добавянето на ОТП при лечение на такива рани. Препоръчва се използването на ОТП за диабетни рани, които са останали незараствали след стандартните методи за лечение. Margolis и съавт. оценяват ефективността на ОТП, използвана за лечение на диабетна невропатична язва на долен крайник. Те заключават, че това лечение е по-вероятно да се използва при по-тежки рани и е по-ефективно при тези рани в сравнение със стандартните раневи грижи. Голямо предимство на автоложната ОТП в клиничната практика е липсата на странични ефекти.

При прегледа на **взаимодействието между резултат от лечение и етиологични групи** при нашето изследване се доказва, че изходът от терапевтичното поведение за всички пациенти по метода на ОТП е успешен за 93,9% от тях с травматични рани, 88,8% с декубитални рани и 100% за рани с възпалителен произход. Полученият изключително висок процент на постигнато успешно лечение

на декубитални рани насочва вниманието за литературно сравнение конкретно на този вид рани с цел доказване на ефективността на метода при тях. Ramos-Torrecillas и съавт. разглеждат клиничен случай на пациентка с декубитална рана на пета и описват своя опит с богата на тромбоцити плазма. Пълно зарастване на е отчетено за период от 54 дни. Авторите заключават, че това е лесно приложим и финансово ефективен метод, но са необходими още проучвания за оценка на ефикасността от това лечение. Sell и съавт. представят резултата от прилагане на ОТП при лечение на декубитални рани от 4 степен при трима пациенти с увреда на гръбначния мозък. Те заключават, че плазмата демонстрира стимулиращ ефект на хроничните рани от продължително притискане при пациенти с долна парапареза с увреда на гръбначния мозък. Frykberg и съавт. проучват използването на ОТП под форма на гел, получен при физиологична концентрация на тромбоцитите и установяват, че продуктът може да се прилага за лечение на сложни декубитални ХКР, дори такива, неподдаващи се на друго лечение, както и при пациенти с напреднала възраст, с компроментирани стойности от лабораторните изследвания и при наличие на съпътстващи заболявания. Singh и съавт. провеждат изследване на серия от случаи на пациенти с декубитални рани. Целта им е оценка на локалното приложение на ОТП при тези рани в едната група, сравнено с контролна група с такива рани, лекувана с физиологичен разтвор, и всеки пациент има от двете рани. Подобрене се отчита при 96% от тези пациенти и само при 1 пациент има влошаване на раната. Авторите заключават, че това е обещаваща алтернатива спрямо стандартната техника с физиологичен разтвор. Техниката е лесна за изпълнение, с добра биопоносимост, с ниска цена и значителна клинична ефективност, но са необходими обстойни проучвания за потвърждаване на положителния ефект от тази терапия. Нашите резултати се доближават до тези на Singh R. и съавт. като **ние наблюдаваме в 88,8% от пациентите ни с декубитални рани пълно зарастване на раните**, а не „подобрене в 96%“, както се отбелязва по-горе. Това сравнение доказва положителността на използвания метод и ефективността при лечение и дава основание за препоръка при терапия и профилактика.

Пациенти с *проблемни кожни рани и ХВН* в проучването ни са 4. Малкият брой пациенти не позволява да се даде строго потвърждение спрямо нашите проучвания, но сравнителният литературен анализ доказва неговата ефективност и при ХВН. Sarvajnamurthy и съавт. са изследвали ефикасността на автоложната плазма, богата на тромбоцити при лечението на хронични венозни рани. Лекувани са 12 пациенти с 17 рани с ОТП и резултата се измерва чрез процента на подобрене в областта и обема на раната. Средният процент на подобрене в полето и обема на раната е бил 94,7% и 95,6% съответно. Авторите заключават, че това е безопасна, проста и ефективна процедура за лечение. O'Connell и съавт. представят резултати от проучване, включващо лечение на ХКР на пациенти с ХВН на долните крайници с автоложна, богата на тромбоцити и фибрин мембрана. Въпреки, че това изследване е ограничено, авторите правят извода, че използването на продукта има потенциал при пациенти, които не са успели да се излекуват чрез конвенционалния метод.

За нормалното зарастване на една рана без усложнения е от особено значение в нея да липсва *патогенен инфекциозен причинител*, което изисква да се осъществява профилактика на раните, както след получаването им, така и при следоперативни рани, особено при пациенти с напреднала възраст и придружаващи заболявания. Микробният причинител трябва да се повлиява съобразно резултата от микробиологичното изследване. От анализа на литературните източници се установи, че обогатена тромбоцитна плазма инхибира растежа на *S.aureus* и *E. coli*, докато при *Kl. pneumoniae*, *E. faecalis* and *Ps. aeruginosa* не се наблюдава подобен ефект. Това се

потвърждава от статията на Cieslik-Bielecka и съавт. Те докладват, че ОТП под форма на гел е инхибирала растежа на *S.aureus* и *E. coli*, но не е наблюдаван подобен ефект при рани с *Kl. pneumoniae*, *E. faecalis* и *Ps. Aeruginosa*. Не е наблюдавана корелация между левкоцитите и концентрацията на тромбоцити и антимикробната активност. Активността на антимикробните пептиди срещу бактерии е по-изразена в сравнение с тяхната активност срещу гъбички. Плазмата под форма на гел индуцира *in vitro* растежа на *Ps. aeruginosa* като фактът показва, че се изостря раневата инфекция. Авторите смятат, че комбинацията на индуктивните и антимикробни свойства на ОТП под форма на гел подобрява лечението на инфектираното забавено срастване или несрастване. Anitua и съавт. защитават тезата за получаване на ОТП, която е без наличие на левкоцити, поради проинфламаторните им ефекти от протеази и кисели хидролази. Авторите подчертават, че термина богата на растежни фактори плазма (Platelet Rich Growth Factors, PRGF) се основава на принципа, че всеки тромбоцитен концентрат след активиране, ще освободи растежни фактори, които са основните участници в каскадата на раневото зарастване. Те представят оценка на ефекта на богатата на растежни фактори плазма (Platelet Rich Growth Factors, PRGF) при хронични кожни рани на 14 пациенти и отчитат добро повлияване на раните в 80% от случаите след 8 седмично приложение, в сравнение с 20% в контролната група. Не се откриват левкоцити в анализиранияте продукти. Тяхното обяснение за добрите резултати е във високата концентрация на растежни фактори. Подобен резултат за въздействието на ОТП върху развитието на *S.aureus* и *E. coli* в раните съобщават в своя статия и Singh и съавт. Авторите докладват проучване, чиято основна цел е да се установи източника на микробна колонизация на раните от продължително притискане и какви са антимикробните свойства на автоложната ОТП в такива рани. Най-честият микроорганизъм, изолиран в тях е бил *S. aureus* и *E. coli*. Изследователите откриват сигнификантна зависимост между колонизацията на раните от продължително притискане и бактериите открити в урокултури и изпражнения. Локалното приложение на автоложна ОТП променя „биологичната им среда“ чрез своите антимикробни свойства, което води до намаляване на бактериалната колонизация. Моојен и съавт. използват тромбоцитно-левкоцитен гел. Те проучват хипотезата, дали тромбоцитно-левкоцитен гел има антимикробни свойства и изследват неговата активност срещу *S. aureus* и участието на миелопероксидазата от левкоцитите в този процес. Гелът показва силен антимикробен капацитет, но ролята на миелопероксидазата в този капацитет е под въпрос и той може да се използва стратегически срещу постоперативните инфекции. Според тях са необходими допълнителни изследвания за установяване точната антимикробна активност.

Според литературните източници е спорен въпросът има ли нужда от присъствие на левкоцити в ОТП или само антимикробните пептиди, които се съдържат в тромбоцитите са достатъчни за инхибиране на раневата инфекция. Направеният сравнителен анализ на проведени изследвания с и без левкоцити, определи и нашия избор при проучването и лечението на пациенти по метода на ОТП. Tang и съавт. оценяват потенциалните антимикробни свойства на тромбоцитните протеини. Тромбоцитите притежават структурни и функционални прилики с гранулоцитите, които участват в антимикробна защита на човека. Доказано е, че пептидите са мощни срещу бактерии отколкото срещу гъбички, активността им е била по-голяма при кисело рН и антимикробните свойства са дозозависими. Тези резултати показват пряката антимикробна роля на активираните тромбоцити, в отговор на травма или медиатори на възпалението с освобождаване на антимикробни пептиди. Drago и

съавт. проучват антимикробното въздействие на чиста ОТП срещу оралните микроорганизми от устната кухина *E. faecalis*, *Candida albicans*, *Str. agalactiae*, *Str. oralis* и *Ps. aeruginosa*. Тя не инхибира растежа на щамовете *Ps. aeruginosa*. Според авторите плазмата е потенциално полезна в борбата срещу постоперативните инфекции. Това може да представлява ценно допълнително качество освен подобряване на тъканната регенерация. Anitua и съавт. докладват антимикробния потенциал на богатата на растежни фактори плазма при използването и срещу метицилин-чувствителните и метицилин-резистентни *S. aureus* и *S. epidermidis*. Отчетен е и ефекта на инкорпорирани левкоцити от пациента в богатата на растежни фактори плазма. Изследователите са открили, че всички типове имат силно бактериостатично действие, особено през първите 4 часа след прилагане. Всички типове са имали антибактериален ефект на 4. час за три от четирите щамове, с изключение на метицилин чувствителен *S. Epidermidis*. Изследователите заключават, че богатата на растежни фактори плазма може да се използва в борбата и профилактиката на спедоперативните раневи инфекции. Подобно проучване съобщават и El-Sharkawy и съавт. Наличието на левкоцити в ОТП, би довело до допълнително увреждане на тъканите от левкоцитните протеази и това да затрудни раневото тъканно възстановяване. Поради тази причина ние се присъединяваме към авторите, използващи плазма без левкоцити.

При отчитане на резултатите от *взаимодействието между резултат от лечение и седмици лечение спрямо причинителя* ние установихме, че при пациенти с причинител *S.aureus* се удължава срока на лечението до 24 седмици, поради трудното му повлияване от медикаменти. Другият присъстващ причинител *E.coli*, удължава срока на лечението до 16 седмици и съответно при *Kl.pneumoniae* се достига до 20 седмици. При пациентите, с изолирани *S.aureus* и *E.coli*, използвахме единствено ОТП до пълното възстановяване на ПКР. Нашите данни подкрепят резултатите от горепосочените автори. При пациентите с *Kl. pneumoniae*, *E. faecalis* and *Ps. aeruginosa*, освен ОТП, използвахме съответно антибиотично лечение съобразено с микробиологичното изследване. Успешно излекувани с причинител *S.aureus* са 37,21% от нашите пациенти, разпределени във всички 4-седмични диапазони. Според получените резултати, видът на причинителя оказва влияние върху продължителността на лечение. **Нашето изследване показва, че методът на ОТП дава значими резултати при лечение на проблемни кожни рани, въпреки наличието на изследваните инфекциозни агенти.** Освен това при прегледа на *взаимодействието между причинител и придружаващи заболявания* се установи силна зависимост и можем да твърдим, че **причинителят оказва силно въздействие при придружаващи заболявания върху лечението на ПКР по метода на ОТП.** Най-честото придружаващо заболяване е захарния диабет (като единствено придружаващо заболяване), което се комбинира с всички причинители и удължава срока на лечението на ПКР.

При прегледа на *взаимодействието между анатомична локализация и седмици лечение* се доказва, че анатомичната локализация на раните оказва силно въздействие върху продължителността на лечението. В нашето проучване се установи, че огромният процент от рани са локализирани в областта на долния крайник, както се потвърждава и от Callam и съавт. и от VanDenKerkhof и съавт., които смятат, че превалиращата локализация на ХКР е долния крайник и предполагаемото засягане на активния крак при пациенти в Европа е от 0,1 – 0,3%. **Анатомичната локализация подбедрица, ходило и ахилесово сухожилие, представлява особена трудност за терапевтично повлияване с удължен срок на заравтане на проблемни**

кожни рани, свързано с анатомичните особености на тези области. Тези локализации са сред улцерациите, които обикновено попадат в категорията нелечими по конвенционалният метод. С помощта на получените резултати можем да направим заключението, че с прилагането на метода на ОТП се постига пълно възстановяване на лекуваната рана.

При прегледа на *взаимодействието между анатомична дълбочина и седмици лечение* отчитаме, че анатомичната дълбочина оказва умерено въздействие върху продължителността на лечението. Скоростта на зарастване на кожните улцерации умерено се влияе от дълбочината на раната. При всяка от изследваните анатомични дълбочини се наблюдават единични пациенти с удължен срок на зарастване. Тези наши резултати се различават от мнението на Nurdan и съавт. и Anitua и съавт., че раните, които засягат по-дълбоки структури, често изискват повече време за възстановяване. **Част от пациентите в нашето проучване с по-дълбоки рани имат по-кратък срок** на постигане на пълен ефект на лечение спрямо повърхностните рани.

При прегледа на *взаимодействието между етиологични групи и дълбочина на раната в мм* се установи, че пациентите с травматични рани имат дълбочина на раната от 5 мм и са 33,33%, а тези с дълбочина от 10 мм са 21,21%. В тази група се наблюдават 13 различни дълбочини, което вероятно е свързано с разнородността на травмите. При пациентите с декубитални рани, 46,67% от лекуваните са с дълбочина 5 мм, а останалите се разпределят в 6 различни дълбочини.

При прегледа на *взаимодействието между етиологични групи и площ (кв.мм)* се установи, че при травматични рани 15,15% са пациенти с площ на раната от 1600 кв.мм. Наблюдават се 22 различни по площ рани, което е определено от специфичната етиология. В групата с декубитални рани, пациентите са разпределени в 10 различни площи на раната, и 20% от лекуваните имат ПКР с площ 1200 кв.мм. В литературните източници не се срещат данни за такова детайло статистическо изследване на етиология, групи, площ и дълбочина, което определя и липсата на сравнителен анализ с такива.

При прегледа на *взаимодействието между етиологични групи и седмици лечение* се установява, че етиологичната група оказва умерено въздействие върху продължителността на лечението на ПКР. Това позволява да се направи изводът, че при по-големия процент от пациентите с декубитални рани има по-продължителен срок на лечение спрямо пациентите с травматични рани.

Проведеното статистическо изследване доказва, че методът на ОТП дава значителни резултати при лечението на ПКР независимо от утежняващите фактори причинител, придружаващи заболявания и локализация и за 92,77% от пациентите от ЕГ е постигнато пълно зарастване на раните.

Съществуват множество съвременни научни доказателства относно позитивната роля на ОТП в тъканната регенерация и раневото зарастване, както и малобройни проучвания, използващи различни продукти, богати на тромбоцитите, които не показват значително подобрене при възстановяването на пациентите от хронични кожни рани. Margolis и съавт. извършват оценка на рисковите фактори при пациенти с диабетни невропатични язви по долните крайници. Те докладват, че пациентите, с адювантна терапия ОТП или кожна пластика имат рани, които са с по-малка вероятност да се излекуват и не се наблюдава промяна в оценката на всеки рисков фактор от повече от 10 процента, което подсказва, че методите са имали малък ефект върху резултатите от проучването. Авторите предполагат, че този ефект се дължи на пристрастия за подбиране на неподходящи пациенти и че не всички

пациенти са получили пълни 20 седмици от тази терапия. За подкрепа на плазмения метод, те цитират предходно проучване от Margolis и съавт., което показва, че метода на обогатена тромбоцитна плазма е успешен при лечение дори на най-тежките рани при диабетна полиневропатия на долните крайници. Martinez-Zapata и съавт. докладват ползата от ОТП при лечение на ХКР. Обхващат се рандомизирани контролирани проучвания, които я сравняват с плацебо или алтернативно лечение при възрастни пациенти. Те заключават, че в момента няма убедителни данни за ползата от ОТП. Необходими са нови, с по-добър дизайн проучвания за доказване на ползата от това терапевтично приложение. Krupski и съавт. проучват ефекта от използване на автоложна тромбоцитна формула (platelet-derived wound healing formula, PDWHF). Въпреки, че извадката е с ограничен размер, изследователите предполагат, че резултатът от лечението на ХКР с автоложна тромбоцитна формула не е по-добър, отколкото при лекуваните пациенти с традиционната терапия.

При преглед на резултатите от нашето изследване се установява, че пациентите без положителна промяна в процеса на тъканна регенерация, т.е. с недобри резултати и незарастване на раната с влошаване на нейните параметри, са 7,22% (6/83). Тези пациенти са с редица допълнителни фактори, които утежняват процеса на ранево зарастване. Това са напредналата възраст, придружаващите заболявания, локализация на раната и етиологични причини. **Техният процент е изключително нисък и това позволява да се приеме методът на ОТП за лекуване на ПКР за успешен.**

Според Lindholm и съавт. около 15% от ОКР, лекувани по стандартните методи, преминават в ХКР, което води до удължаване на времето за тъканно възстановяване, с всички нежелани последствия от психично, емоционално, социално и икономическо естество, свързано с лечението на една ХКР.

Като резултат от направеното наше проучване, изследване и обобщаване на получените резултати, представяме профилактичен и терапевтичен алгоритми, които да подпомогнат работата на лекарите, както в доболничната, така и в болничната помощ. Алгоритъмът за профилактично приложение на ОТП при потенциално проблемни кожни рани, фиг. 41, дава възможност за намаляване на риска от преминаване на ОКР в ХКР. Предложеният алгоритъм следва да намери място при дейността на всеки практикуващ лекар с цел недопускане на усложняване на състоянието на пациента от неправилно лечение. Алгоритъмът за терапевтично приложение на ОТП при ПКР, фиг.42, дава възможност за правилно и точно провеждане на лечението на пациенти с различни ПКР с цел подобряване качеството на лечение и пълно възстановяване.

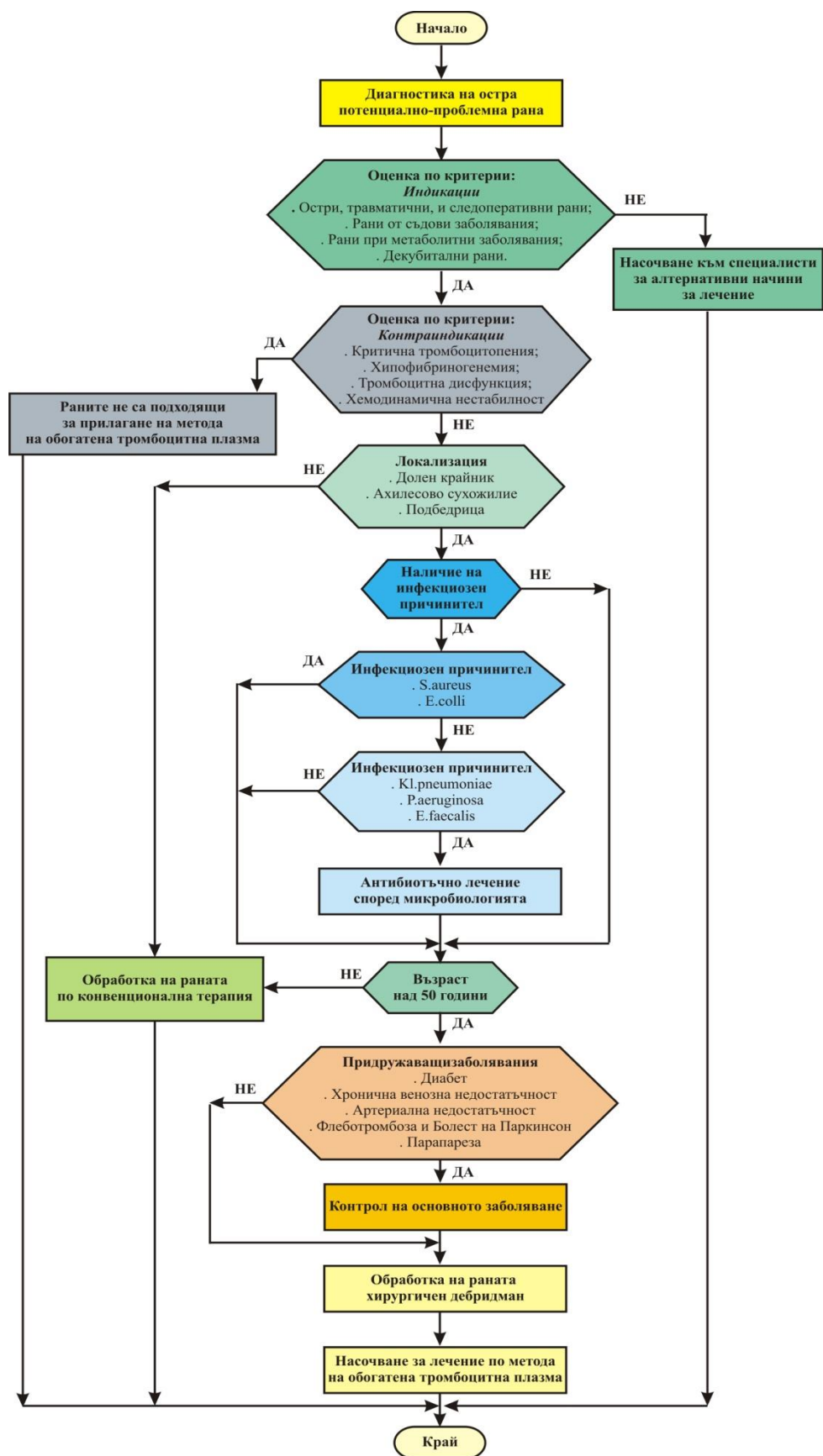
От изводите от направения литературен обзор и от анализа на нашите резултати може да се дискутира въпроса за приноса на нашата работа към изследваната област. Ние използваме ОТП, приготвена чрез еднократно центрофугиране на кръвта от пациента и отделената плазма е без левкоцити. Подкрепяме авторите, които използват плазма, несъдържаща левкоцити. Потвърждаваме публикуваните данни, че ОТП инхибира развитието на някои инфекциозни причинители, без нужда от антибиотично лечение и се постига пълно зарастване на раната чрез използвания от нас метод.

Направеното обсъждане води до извода, че на дневен ред стоят и редица все още нерешени въпроси, които изискват допълнителни проучвания за изясняване и прецизиране. За подобряване нивото на научните доказателства са необходими нови изследвания, доказващи действителното преимущество от тази наистина обещаващ терапевтичен метод. Важно е да се изясни оптималната концентрация на тромбоцитите, за пълноценното им функциониране при апликация в раната. В

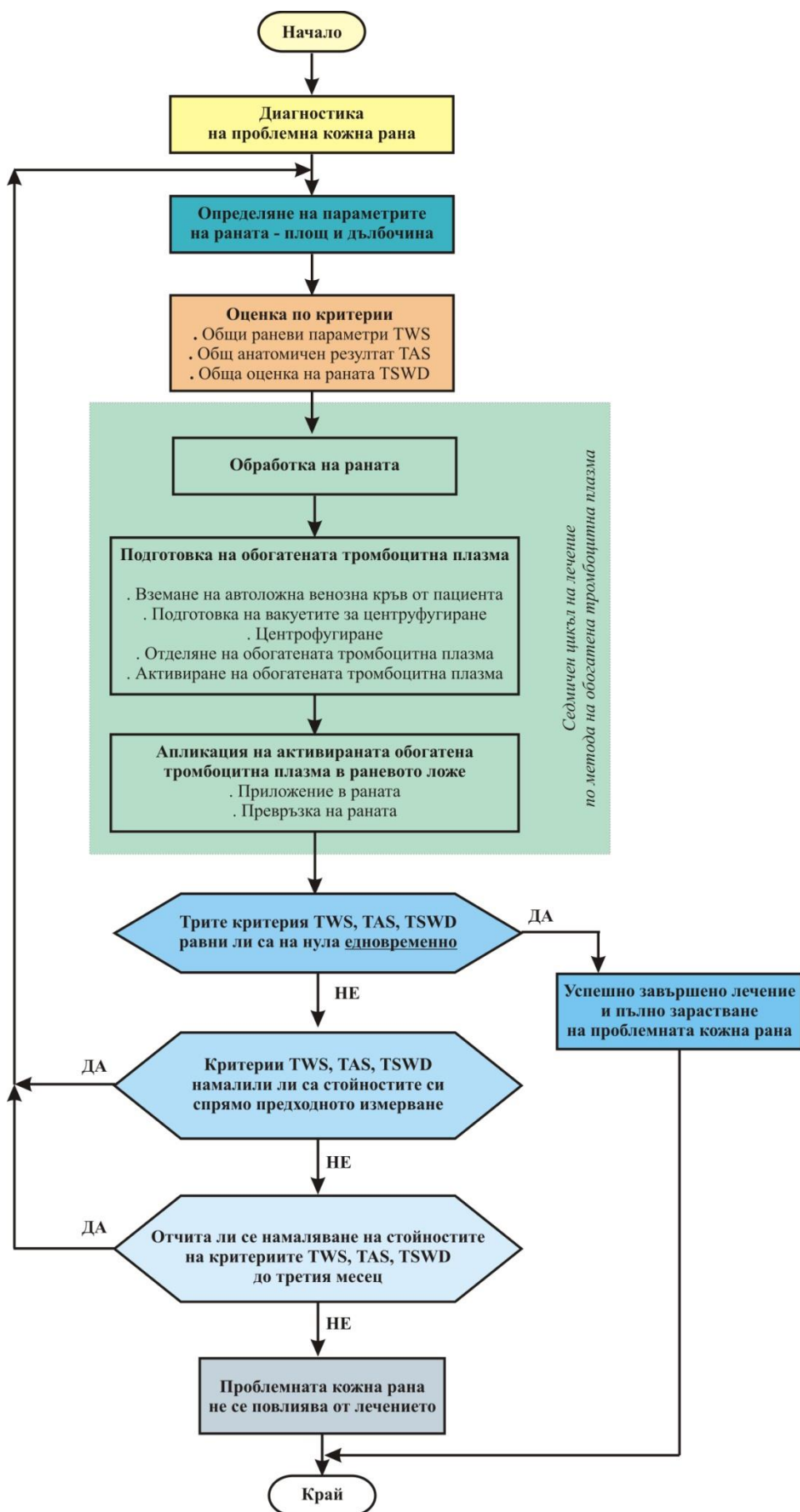
зависимост от тяхната концентрацията в ОТП, ефекта от тяхното действие е различен – Jacobson и съавт. показват, че процесът на ангиогенеза стартира при концентрации от 1500×10^3 тромбоцити в микролитър и продължава до 3000×10^3 тромбоцити в микролитър. Интересното е, че инхибирането на процесът на съдово образуване се наблюдава при концентрации от 5000×10^3 тромбоцити в микролитър, което предполага парадоксален ефект на увеличаване на тромбоцитния брой. Необходим е консенсус за нуждата от активиране на тромбоцитите и начинът, по който да се получи това – с физични, химични или биологични агенти. Нерешен все още е и въпросът и за формата на прилагане на плазмата. За инфилтриране на раневите ръбове е препоръчителна течната фаза на ОТП, докато за изпълване на раневи дефекти се използва гелообразната. Необходимо е да се разгледа и въпросът, свързан с конкретното приложение на активираната смес, като дълбочина на инфилтриране в раневите ръбове и дъно.

Дискусионно е и присъствието на левкоцити в ОТП, познавайки техните странични ефекти и това дава възможност за използването на определена тяхна клетъчна линия. Друг важен нерешен все още проблем е честотата на раневи апликации. Известно е, че животът на активираните тромбоцити, през който секретират растежни фактори е 7 дни. Това подпомага тезата за ежеседмично извършване на манипулацията. Необходимо е допълнително прецизно уточняване на клиничните индикации и контраиндикации. Важен е въпросът и за провеждане на рехабилитация и физиотерапия по време на лечението, както и след решаване на раневия проблем, а също и да се определи необходимостта от използване на помощни средства. Не на последно място е и извършването на оценка за първостепенната роля на храненето, анамнезата на пациента и психологическите фактори. Важно е да се прецизира видът на превръзките, които следва да се използват след манипулацията – да бъдат овлажняващи или не, импрегнирани с допълнителен медикамент или не, колко често да се сменят и определи нуждата от допълнителна имобилизация на увредената анатомична област. Препоръчително е да се потвърди безопасността на този терапевтичен метод в дългосрочен план и да се разгледат възможните странични ефекти от прилагането на ОТП.

Анализирайки литературните източници и отчитайки постигнатите резултати от нашето изследване можем да направим заключението, че приложението на обогатената тромбоцитна плазма за лечение на проблемни кожни рани е сигурен, ефективен, ефикасен, безопасен и оптимален терапевтичен метод. Той не трябва да се възприема като единствен и универсален за пълноценното възстановяване на всяка рана. За разлика от други терапевтични методи следва принципите за биологично лечение (доставя повишено количество растежни фактори в увредената зона и ускорява възстановителния процес) и при прецизни индикации позволява един висок процент на пълна тъканна регенерация на проблемните кожни рани. Ние се приобщаваме към привържениците на прилагането на обогатената тромбоцитна плазма при лечение на проблемни кожни рани.



Фиг. 41. Собствен алгоритъм за профилактично приложение на обогатена тромбоцитна плазма при остри, потенциално проблемни кожни рани



Фиг. 42. Собствен алгоритъм за терапевтично приложение на обогатена тромбоцитна плазма при проблемни кожни рани

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящото проспективно проучване проследихме 83 български пациенти с проблемни кожни рани, лекувани по метода на обогатена тромбоцитна плазма за период от 7 години (2009-2016). Това е най-големата проследена серия от болни в един клиничен център сред публикуваните в достъпните ни литературни източници. Постигнатите от нас 92,78% отлични резултати (пълно зарастване на раната) съответстват и са напълно съизмерими с тези, постигнати в големите мултицентрични изследвания или в центрове с подобен на нашия опит.

Проблемните кожни рани са голямо терапевтично предизвикателство с все нарастващо значение за световното обществено здравеопазване. Не случайно се използва термина „тиха епидемия“ за обозначаване на този проблем. Доказано е, че 15% от острите рани не се поддават на лечение чрез конвенционалният метод и се превръщат в трудно зарастващи и хронични. В България има около 100 000 пациенти с такива нерешени кожни рани. Прилагането на усъвършенствания от нас метод на обогатена тромбоцитна плазма заедно с разработените собствени алгоритми за профилактично приложение на обогатена тромбоцитна плазма при остри, потенциално проблемни кожни рани, които могат да се превърнат в проблемни кожни рани и терапевтично приложение на обогатена тромбоцитна плазма при проблемни кожни рани биха довели до намаляване на този брой и постигане на пълноценен начин на живот на пациентите. Освен това методът на обогатена тромбоцитна плазма е финансово ефективен, леснопостижим за изпълнение и с възможност за използване и приложение в амбулаторната практика, като създава възможност за извършване от всеки практикуващ лекар.

Анализирайки нашите резултати можем да заключим, че приложението на обогатената тромбоцитна плазма за лечение на проблемни кожни рани е сигурен, ефективен, оптимален, безопасен и съвременен терапевтичен метод. Нашето проучване показва значимостта на метода за лечението на проблемните кожни рани.

Трябва обаче да отбележим, че за подобряване нивото на научните доказателства са необходими нови изследвания, разкриващи действителното преимущество от този наистина обещаващ терапевтичен метод. Той има своето място за лечение на проблемни кожни рани при прецизни индикации.

VI. ИЗВОДИ

1. Анализът на биологичните и клиничните характеристики на проблемните за лечение кожни рани показва явните предимствата на обогатената тромбоцитна плазма.
2. Дефинирането на една рана като проблемна позволява систематизиране на съвременните индикации и контраиндикации.
3. Статистическият анализ на резултатите доказват надеждността, терапевтичната значимост и ефективност на усъвършенстваната от нас методика.
4. Цифровизирането на текущото състояние на раните по утвърдените скали оптимизира успешното проследяване и оценка на регенерацията.
5. Резултатите доказват, че 92,78% от пациентите са излекувани успешно по изследваният метод, докато при конвенционалният - 8,45%.
6. Тъканната регенерация на проблемните кожни рани не се влияе от анатомичната им дълбочина, докато анатомичната локализация, възрастта на пациентите, инфекциозният причинител и придружаващите заболявания оказват силно въздействие върху продължителността на лечението.
7. Собствените алгоритми за профилактично и терапевтично приложение на метода при остри, потенциално проблемни и проблемни кожни рани оптимизират качеството на лечение.
8. Теоретичните и клинични проучвания и постигнатите резултати, доказват че методът на обогатена тромбоцитна плазма е надежден, рационален, ефективен и съвременен избор при лечението на проблемни кожни рани.

На базата на направените изводи ние приемаме, че поставените цели на дисертационния труд са постигнати.

VII. ПРИНОСИ

Основните приноси на този труд могат да се формулират като:

1. За първи път в България е проучен, приложен и усъвършенстван методът на обогатена тромбоцитна плазма за лечение на проблемни кожни рани.
2. За първи път у нас са дефинирани кои кожни рани са проблемни и показани за лечение чрез модифицираната техника.
3. Предложен е иновативен метод за оценка на раната, който позволява промените на клиничните параметри да бъдат цифровизирани и таблично групирани за прогноза на крайния резултат от лечение.
4. Изследвани и оценени са специфичните показатели на проблемните кожни рани през целия период на тъканна регенерация чрез утвърдените точкови скали и е систематизирано прогнозното време за лечение.
5. Извършен е подробен статистически анализ на получените клинични резултати доказващ ефективността на усъвършенстваната методика.
6. Задълбочено, систематично и критично са оценени постигнатите резултати от приложението на обогатена тромбоцитна плазма.
7. Предложени са съвременни, собствени профилактичен и терапевтичен алгоритми за лечение на проблемни кожни рани.
8. Това проспективно проучване за проследени пациенти с проблемни кожни рани е най-голямото в света, съобразно достъпните ни литературни източници.

VIII. НАУЧНИ ТРУДОВЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ

1. Sokolov Ts., Valentinov B., Andonov J., Angelov S., Kosev P. Platelet-rich plasma (PRP) and its application in the treatment of chronic and hard-to-heal skin wounds. A review. J of IMAB 2015 Oct-Dec;21(4):982-986.
2. Sokolov Ts., A. Manukova, V. Kovachev, M. Kovachev. Treatment of Problematic Skin Wounds Based on the Platelet-Rich Plasma Method. Our own Algorithms for Application. *Journal of IMAB*.2020;26(4):3436-3442.
3. Sokolov Ts., A. Manukova. Research of Medical Factors and Reasons for Healing Failure of Problematic Skin Wounds Treated with Platelet-Rich Plasma. *Journal of IMAB*.2020 Oct-Dec;26(4),3463-3468.

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. **Соколов Ц.**, Косев П., Валентинов Б., Андонов Й. Приложение на PRP (обогатена тромбоцитна плазма) при трудно зарастващи рани. XX юбилейни дни на БОТА, Трявна 25-27 септември 2014
2. **Sokolov T.** Application of platelet-rich plasma (PRP) in hard-to-heal and chronic skin wounds' treatment. 17th ESSKA Congress, Barcelona, 4–7 May 2016
3. **Sokolov Ts.**, Valentinov B., Kosev P., Filipov V. Results of platelet-rich plasma application on problematic skin wounds. XIII National Congress of BOTA. София, 29 септември - 02 октомври 2016
4. **Sokolov Ts.**, Andonov J., Boyan Valentinov B., Kosev P., Manukova A. Statistical dependencies of the results from problematic skin wounds treatment with activated platelet-rich plasma. XIV National Congress of BOTA. Варна, 03 октомври - 06 октомври 2019
5. **Соколов Цв.**, А. Манукова. Приложение на метода на обогатена тромбоцитна плазма в иновативна софтуерна система при лечение на проблемни кожни рани. В: XXIV Конференция БОТА, 2-4 октомври 2020, Пловдив, 2020

Научно-изследователски проекти по дисертацията

Участие в научно-изследователски проект на русенски университет: участва във Фонд „Научни изследвания“ и разработването на алгоритми за профилактика и лечение на проблемни кожни рани по проект 2020–ФОЗЗГ–02 „Разработване на алгоритми за диагностика и терапия на проблемни кожни рани по метода обогатена тромбоцитна плазма“ с ръководители проф. д-р Иваничка Сербезова и доц. д-р Анелия Манукова.

IX. ПРИЛОЖЕНИЯ

Клинични случаи

Представени са няколко клинични случая от проследените пациенти от ЕГ с ПКР, включващи примери от трите групи – ОКР, трудно зарастващи и ХКР, лекувани по метода на ОТП. Всички пациенти от показаният снимков материал имат пълно ранево зарастване.

Мъж, 42 г. Конквасация на долен крайник, ф-ра мал. мед., РСОМ, остра кожна рана	
	
Начало	Начало
	
1 седмица	4 седмица

Мъж, 45 г.

Чуждо тяло, флегмон, трудно зарастваща кожна рана



Начало



2 седмица



4 седмица



8 седмица

Жена, 17 г.

Хемангиома р. Ахили, дехисценцио вулнерис, остра кожна рана



Начало



4 седмица



8 седмица



12 седмица

Мъж, 40г.

Травматична артротомия на глезен, остра кожна рана



Начало



4 седмица



12 седмица



16 седмица

Мъж, 67 г.

Травматична лезия на Ахил. сухожилие, дехисценцио вулнерис,
трудно зарастваща рана



Начало



4 седмица



8 седмица



20 седмица

Жена, 72 г.

Травматична рана, флеботромбоза на подбедрицата, хронична кожна рана



Начало



4 седмица



16 седмица



24 седмица

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ

Декларирам, че при работата си по дисетационния труд съм спазил всички етични и законови рамки и всички проучвания и разработки използвани в дисертацията са проведени съгласно принципите заложи в Декларацията от Хелзинки.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси, свързан с работата си по дисертацията.

Декларирам, че настоящият дисертационен труд е авторски и при разработване не са ползвани в нарушение на авторски права, чужди публикации и разработки. Авторските права на дисертацията са изцяло на автора.

Съгласен съм, дисертацията ми да бъде предоставяна при поискване съгласно правилата за достъп до информация.

Дисертацията не съдържа информация за физически или юридически лица, представляваща лични данни; търговска тайна или поверителна информация, различна от тази, която е обществено достояние. Проучванията са проведени анонимно.