

ЈЗУ Клиничка болница - Штип
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТ "ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ" - ШТИП



Докторска дисертација

**Прогностички фактори во третманот на
венски улкуси на долните екстремитети кај
пациенти со Хронична венска
инсуфициенција**

Ментор: Проф. Д-р Елизабета Зисовска

Автор: м-р Д-р Мирела Василева

Штип, 2021

На луѓето кои му дадоа смисла на мојот живот

мојот сопруг Симон, и

нашите синови Марио и Стефан

Благодарност

На почетокот би сакала да ја искажам мојата благодарност до менторот, проф. д-р Елизабета Зисовска, за континуираната поддршка во изработката на оваа научноистражувачка студија, проф. д-р Александар Анчевски кој ме удостои со своето менторство и ми претставува голема чест да биде дел од мојата докторска дисертација бидејќи од него за прв пат слушнав за убавините на дерматологијата.

На почитуваните членови на рецензентската комисија: проф. д-р Милка Здравковска, проф. д-р Миленка Благоевска им изразувам благодарност за конструктивните сугестии, разбирање и интерес, кои помогнаа во конечната обработка на оваа докторска теза.

Особено голема благодарност сакам да изразам на проф. д-р Андреј Петров, доц. д-р Весна Бришкоска Бошковски и прим. Д-р. Стојка Василева за несебичната помош и подадена рака, совети и насоки кои помогнаа да се развијам како истражувач, но и како дерматолог.

Воедно би сакала да се заблагодарам на целото мое семејство за нивната поддршка во текот на целиот процес на изведување и пишување на оваа докторска дисертација и воопшто во животот.

СОДРЖИНА

1. Абстракт	6
2. Абстракт на англиски јазик	8
3. Вовед	10
- Историски преглед	10
- Кардиоваскуларен систем	14
- Анатомија на венски систем	14
- Физиологија на венски систем	19
- Хронична венска инсуфициенција	20
- Епидемиологија	20
- Етиологија	21
- Ризик фактори	22
- Клиничка слика	22
- Дијагноза	25
- Третман	26
- Заздравување на рана	31
- Заздравување на венски улкуси	34
4. Актуелност на проблемот	35
5. Предмет и цел на истражувањето	36
6. Хипотези	37
7. Материјал и методи	38

8. Варијабели	40
9. Фази во истражувањето	41
10. Резултати	43
- Компаративна анализа за здравување до 12 недели и 12 и повеќе недели	44
- Компаративна анализа за здравување до 4, до 12 и 12 и повеќе недели	64
11. Дискусија	93
12. Заклучок	103
13. Прилози	106
14. Користена литература	112

1.АБСТРАКТ

Вовед: Хроничната венска инсуфициенција е заболување на периферниот венски систем кое се карактеризира со покачен венски притисок, варикозитети и промени на кожата. Во нашата земја ХВИ е присутна кај 50% од возрасните жени и 30% од возрасните мажи, а се почесто може да се сретне и кај младата популација. Главна карактеристика е хроничитетот и прогресивната состојба. Основен патофизиолошки процес кај ХВИ е венската хипертензија. Во клиничката слика се разликуваат 6 стадиуми. Венозниот улкус се јавува како последен напреднат стадиум на ХВИ која долго време перзистирала. Улкусите може да се плитки или длабоки па дури и до коската, болни, широки со неправилна форма со назабени и остри рабови или тврди калозни, дното може да е жолтеникаво-кафеаво со фибрински налепи и гној или пак покриено со хеморагично-некротични маси. Често е присутна богата бактериска флора која не ретко е резистентна на локална антибиотска терапија. Улкусот бара секојдневен третман и хоспитализација на подолг временски период.

Цели на студијата: Основна цел на истражувањето е да се дефинираат демографските и клиничките прогностички фактори и нивното влијание врз терапијата на венските улкуси на долните екстремитети, да се утврди влијанието на коморбидитетите како прогностички фактори за процена на терапевтскиот исход кај венозните улкуси.

Материјал и методи - Студијата е проспективна, кохортна студија во која се опфатени сите пациенти со дијагноза на Хронична венска инсуфициенција со развиен венски улкус на долни екстремитети, хоспитализирани и амбулантски третирани. Пациентите се поделени во две групи: пациенти со целосно затворање на улкусот до 12 недели, и пациенти со хроничен улкус со одложено санирање за повеќе од 12 недели. Пациентите се следени во тек на целата терапија. Овие групи се споредувани врз основа на нивните демографски карактеристики,

коморбидитети, клинички манифестации и резултатите од доплер на долните екстремитети. Сите пациенти се исто третирани.

Резултати – Од добиените резултати како важни прогностички фактори во третманот на венските улкуси се утврдија неколку коморбидитети како Тромбофлебит ($p=0.0079$) и Периферна артериска оклузивна болест($p=0.00097$). Возраста на пациентите е исто така важен индикатор при исходот на болеста, односно повозрасните пациенти од 65 години почесто имаат одложен тип на заздравување во споредба со пациентите до 50 години ($p=0.026$), големината на улкусот односно улкуси поголеми од 2цм заздравуваат почесто за повеќе од 12 недели ($p=0.0012$), едемот на подколеницата од различна природа ($p=0.0017$) и околината на раната која е еритемиедематозна и липодерматосклерозна ($p=0.000031$) значајно го зголемуваат времетраењето на венскиот улкус. Како важен индикатор кој укажува на очекувано одложено заздравување на улкусот е секундарната бактериска колонизација ($p<0.0001$). Побрзото започнување со дерматолошки третман влијае врз крајниот исход од болеста и овие улкуси затвораат почесто за пократко од 12 недели, за разлика од почетокот на третманот кој е одложен за повеќе од 2 недели ($p=0.0036$).

Клучни зборови –венски улкус,прогностички фактори, хронична венска слабост, предиктивен модел.

ABSTRACT

Introduction: Chronic venous insufficiency is a disease of the peripheral venous system characterized by elevated venous pressure, varicose veins, and skin changes. In our country, HVI is present in 50% of adult women and 30% of adult men, and it can be found more and more often in the young population. The main feature is the chronicity and the progressive state. The underlying pathophysiological process of HVI is venous hypertension. There are 6 stages in the clinical picture. Venous ulcer occurs as the last advanced stage of HVI that has persisted for a long time. The inclusions may be shallow or deep to the bone, painful, broadly irregular in shape with serrated and sharp edges or hard calluses, the bottom may be yellowish-brown with fibrin patches and pus or covered with haemorrhagic-necrotic masses. A rich bacterial flora is often present that is often resistant to topical antibiotic therapy. The ulcer requires daily treatment and hospitalization for a long period of time.

Objectives of the study: The main objective of the research is to define the demographic and clinical prognostic factors and their impact on the treatment of venous ulcers of the lower extremities, to determine the impact of comorbidities as prognostic factors for assessing the therapeutic outcome of venous ulcers.

Material and methods - The study is a prospective, cohort study that includes all patients diagnosed with Chronic Venous Insufficiency with developed venous ulcer of the lower extremities, hospitalized and outpatient. Patients are divided into two groups: patients with complete ulcer closure for up to 12 weeks, and patients with chronic ulcer with delayed healing for more than 12 weeks. Patients are monitored throughout therapy. These groups are compared based on their demographic characteristics, comorbidities, clinical manifestations, and lower extremity Doppler results. All patients are treated the same.

Results - From the obtained results as important prognostic factors in the treatment of venous ulcers were identified several comorbidities such as Thrombophlebitis ($p = 0.0079$) and Peripheral arterial occlusive disease ($p = 0.00097$). The age of the patients

is also an important indicator of the outcome of the disease, ie older patients 65 years more often have a delayed type of healing compared to patients up to 50 years ($p = 0.026$), ulcer size or ulcers larger than 2 cm heal more often for more at 12 weeks ($p = 0.0012$), edema of the lower leg of various natures ($p = 0.0017$) and the area around the wound that is erythematous and lipodermatosclerotic ($p = 0.000031$) significantly increase the duration of the venous ulcer. Secondary bacterial colonization ($p < 0.0001$) is an important indicator of expected delayed ulcer healing. A faster start of dermatological treatment affects the final outcome of the disease and these ulcers close more often in less than 12 weeks, as opposed to the start of treatment which is delayed for more than 2 weeks ($p = 0.0036$).

Keywords - venous ulcer, prognostic factors, chronic venous weakness, predictive pattern.

3.ВОВЕД

Хроничната венска инсуфициенција е заболување на периферниот венски систем кое се карактеризира со покачен венски притисок, варикозитети и промени на кожата. Главна карактеристика е хроничитетот и прогресивната состојба.

Етиологијата на болеста опфаќа васкуларни и екстраваскуларни фактори. Под васкуларните фактори се подразбира абнормалната функција на валвуларниот систем која може да настане како резултат на посттромботична инсуфициенција или агенезија, аплазија и хипоплазија, како и карактеристиките на венскиот ѕид каде може да постои вродена слабост или ензимски дефект во создавањето на колаген. Екстраваскуларните фактори се однесуваат на мускулната пумпа на стапалата, подколениците и надколениците односно нивната ефикасност, невромускулната функција и мобилноста на зглобовите.

Основен патофизиолошки процес кај ХВИ е венската хипертензија. Поради нарушено одведување на крвта и создавање на стаза, или покачување на венскиот отпор поради опструкција, венската хипертензија ќе доведе до микроциркулаторни абнормалности кои се однесуваат на морфолошките и физиолошките карактеристики на микроциркулацијата.

Историски преглед

Анатомијата на вените долги години ја опишувале повеќе лекари и анатомичари, меѓутоа во 1579 година во Падова градбата на вените и венските залистоци прв пат јавно била презентирани од страна на Фабрициус аб Аквапенденте.(1) Венските валвули се едни од најделикатните структури во човековиот организам, а нивната нефункционалност може да доведе до широко распространети нарушувања како тромбоза, проширени вени или хронична венска инсуфициенција.



Слика 1. Фабрициус аб

Аквапенденте

Венските валвули за прв пат се споменати во медицинска публикација во 1545 година при описот на “apophyses membranarum” во вените на црниот дроб. Потоа при дисекција на кадавери јавно се презентирани од страна на Луситанус и Канано, а Јасак Силвиус за прв пат ги опишува вените на долните екстремитети во 1555.(1,59) Во тоа време постоел голем скептицизам околу анатомските карактеристики на вените, па затоа нивното постоење е јавно презентирано дури во 1579 година од страна на Аквапенденте, иако години наназад се укажувало за градбата на вените. Првите цртежи од венските валвули се објавени во 1585 година од страна на Саломон Алберти, а нивната функција е конечно претпоставена од страна на Вилијам Харви кој бил ученик на Фабрициус аб Аквапенденте. Некои истражувања укажуваат на тоа дека венските залистоци и самата анатомија на вените е опишувана и откриена уште во далечната 1530 година од страна на Естиен и Канано, но 64 години подоцна е датата која е официјална.(1,59)

Целосната функција на вените е разбрана дури во 1628 година, со откривањето на циркулацијата на крвта од страна на Вилијам Харви.(1,59)

De dissectione partium corporis
humani libri tres, à Carolo Stephano, doctore Medico, editi. Vnà cum figuris, & incisionum declarationibus, à Stephano Riverio Chirurgo cõpositis.

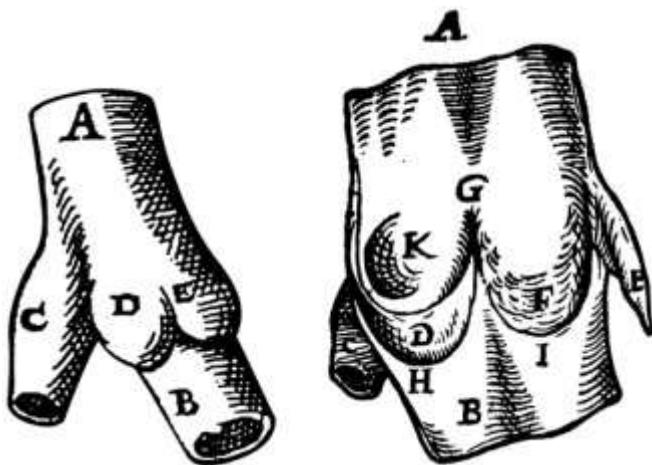


Cum privilegio.

PARISIIS.
Apud Simonem Colinezum.

1545.

Слика 2. De Dissectione Partium Corporis Humani Libri Tres од 1539(објавена 1545) година во која за прв пат се опишани венските залистоци од Чарлс Естиен



Слика 3. Првите цртежи од анатомија на вените нацртани од Саломон Алберти во 1585 година

Со откритието на Харви за циркулацијата на крвта интересот околу истражувањата на ова поле брзо се зголемил. Во 1846 година за прв пат е демонстриран сафенскиот рефлукс како резултат на оштетени венски залистоци, и за прв пат е предложена венска лигатура. Во 1887 година се поврзани намалениот број на венски валвули во вените на нозете и развојот на варикозните вени. Во овој период е започнато да се користи и денес познатиот Тренделенбургов тест со кој се испитува оштетувањето на венските залистоци. На почетокот на 20 век за прв пат се опишува врската помеѓу валвуларната дисфункција, проширените вени и венските улкуси на долните екстремитети. (59)

Во 1937 година, Едвардс и Едвардс ги опишале штетните ефекти на тромбофлебитисот врз венскиот залисток и неговите последици во развојот на проширени вени и хроничната венска инсуфициенција. (59)

Во наредните години па се до денес се работи на пронаоѓање на нови методи за валвуларна и венска реконструкција, а со тоа подобрување на венскиот крвоток и конечно решавање на хроничната венска инсуфициенција која е една од најчестите патологии на денешницата.

Кардиоваскуларен систем

Кардиоваскуларниот систем е составен од срцето и крвните садови. Крвните садови низ кои крвта циркулира се вените и артериите. Артериите се оние кои го снабдуваат организмот со чиста крв под висок притисок, па затоа и нивните сидови се подобро развиени. Вените се крвните садови кои ја враќаат искористената крв назад до срцето. Најголемиот дел од крвта се наоѓа во вените, односно околу 39% од целокупниот крвен волумен се наоѓа во големите вени и венски резервоари, а 25% се наоѓа во малите вени, венули и венски синуси, остатокот од крвниот волумен е во срцето и артериите, артериолите и капиларите.(1)

Анатомија на вените на нозете

Вените од нозете ја враќаат крвта назад до срцето преку површните или суперфицијални вени и длабоките вени кои меѓусебно се поврзани со т.н комуникантни вени или перфорантни вени. Најзначајните површни вени се v.Saphena magna која е најдолга вена во човековото тело и се движи започнувајќи од внатрешниот крај на дорзалниот венски лак по предната страна од медијалниот малеолус нагоре по медијалната страна на екстремитетот влевајќи се во феморалната вена (v.Femoralis), v.Saphena parva се движи како продолжеток на дорзалниот венски лак на стапалото зад латералниот малеолус нагоре низ задниот дел од подколеницата до поплитеалната јама каде се влева во поплитеаната вена (v.Poplitea).

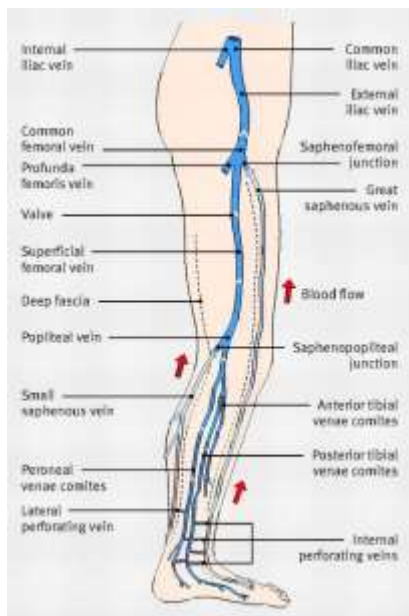
Двете вени се поврзани меѓусебно преку дорзалниот венски плексус, преку бројни колатерали, а со длабокиот венски ситем се поврзани преку перфорантните вени.

Големата сафенска вена како свои притоки ги прима поголемиот број од поткожни вени на ногата, долниот дел од абдоменот и дел од површните вени од половите органи. Во подколеницата во нејзе се влеваат r.anterior v.saphenae magnaе и r.posterior v. saphenae magnaе.

Во пределот на надколеницата во големата сафенска вена се влеваат следниве притоки: v. Saphena accesoria medialis et lateralis, v.Epigastica superficialis, v.Pudenda externa, v.Circumflexa femoris medialis et lateralis, v.Circumflexa femoris ilium superficialis.

Најголем број од анастомозите помеѓу големата сафенска вена и длабоките вени е во пределот на стапалото и подколеницата преку vv.perforantes.

Во малата сафенска вена се влеваат површните вени од стапалото, петата, задниот дел на подколеницата и коленото. За v.Saphena parva е карактеристично тоа што кај поголемиот дел од луѓето се влева во поплитеалната вена, но кај една четвртина таа воопшто не се поврзува со оваа вена, односно се влева во површинските вени на надколеницата или пак директно во големата сафенска вена. Кај многу мал процент од луѓето може да се влева и во длабоките вени на потколеницата.



Слика 4. Венски систем на долни екстремитети

Освен v.Saphena magna и v.Saphena parva, површниот венски систем на долните екстремитети го сочинуваат и vv.laterales superficialis. Овие вени се поврзуваат карактеристично во форма на буквата X, на латералната страна од коленото.

Длабоките вени на долните екстремитети секогаш ги следат длабоките артерии. Комуникацијата на длабоките вени помеѓу себе и помеѓу вените од површниот венски систем е со помош на анастомози. Најголемите вени на долните екстремитети се бедрената вена (v.Femoralis) , поплитеалната вена (v.Poplitea) кои ги следат анатомски истоимените длабоки артерии, другите крвни садови од нозете се распоредени така што покрај секоја артерија има по две вени, така е кај venae dorsalis pedis, venae plantares lateralis, venae plantares medialis, venae digitales dorsalis од стапалото и vv.tibiales anteriores et posteriores, vv.peroneae s.fibulares од потколелото.

Бедрената вена настанува од поплитеалната вена и продолжува анатомски да ја следи бедрената артерија па се до местото на влевање во нејзе на v.Femoralis profunda и v.Saphena magna, бедрената вена понатаму продолжува како v.Iliaca externa..

Перфорантните вени се оние вени кои се одговорни за комуникацијата помеѓу површинскиот и длабокиот венски систем кои помеѓу себе се одвоени со фасција која комуникантните вени ја пробиваат. Валкулите во перфорантните вени се поставени на тој начин што се дозволува протокот на крвта да е само еднонасочен односно од површинскиот кон длабокиот венски систем. Постојат неколку вида на перфорантни вени и тоа *директни* кои ги поврзуваат големите и главни венски стебла преминувајќи ја длабоката фасција, *индиректни* кои ги поврзуваат површинските големи вени со длабоките вени од потколелото, *мешовити* комуникантни вени кои се наоѓаат само во регијата на потколелото, не се постојани и ги имаат особините на претходните два вида на перфорантни вени, и последниот вид на *атипични* комуникантни вени кои самостојно дренираат делови од кожата на нозете директно во длабоките вени, тие можат да се најдат во поплитеалната јама и надколеницата.

Според топографијата може да се поделат на комуникантни вени на стапалото, скокниот зглоб, потколелото и бедрото.

Некои од перфорантните вени имаат големо клиничко значење поради што се именувани како Cockett, Boyd,Dodd. Cockett-овите перфорантни вени ја поврзуваат задната тибјална вена со задниот венозен лак од стапалото. Boyd-овите и Dodd-овите перфорантни вени ја поврзуваат големата сафенска вена со длабоките вени на ниво на внатрешната страна на коленото.

Во сидот на венските крвни садови се наоѓаат специфични делови односно т.н. залистоци кои вршат поделба на венското стебло на помали делови со што се намалува хидростатскиот притисок кој што се создава врз сидот на вените. Освен физичката поделба на венското стебло, залистоците вршат и друга многу значајна функција, а тоа е овозможување на еднонасочно движење на крвта односно од периферните крвни садови кон срцето. Во одредени случаи како што е недоволен број на залистоци или нивни патолошки промени се случува тие да ја загубат целосно својата функција, што е најчесто случај со површинскиот венски систем. Во случај на губење на функцијата на залистоците, дел од крвта која треба да се движи кон срцето се враќа назад со што се создава зголемен притисок врз венскиот сид што води до отоци, стазни промени и варикозитети.

Најголемите венски садови кај човекот v.Cava superior и v.Cava inferior не содржат залистоци, додека вените со мал и среден дијаметар имаат најголем број на залистоци.



Слика 5. Венски залистоци

Венските залистоци може да бидат бикуспидални или трикуспидални, а секој куспис е составен од мазни мускулни влакна и тенок слој на колагени влакна и покрив од ендотелни клетки. Местото на припојувањето на кусписот со сидот на вената е подебело поради поголемиот број на мускулни влакна, а еластичните влакна слични на оние од lamina elastica interna се наоѓаат по целата должина на кусписот. Должината на кусписите е многу поголема од онаа на дијаметарот на вената со што се овозможува комплетно затворање на луменот и складно налегнување на дел од едниот куспис врз другиот поради специфичната форма на перниче на нивните врвови. Бројот на залистоци во вените е различен, v.Saphena magna има од 7 до 15 залистоци, v.saphena parva има од 8 до 10 залистоци, v.femoralis од 1 до 6 залистоци, а v.poplitea од 1 до 3 залистоци.(1)

Вените на нозете се вени со средна големина, чиј дијаметар се движи од 7 до 9мм. Сидот на овие крвни садови е составен од 3 слоја надворешен (tunica adventitia) , внатрешен (tunica media) и надворешен слој (tuica intima). Овие слоеви немаат јасна граница помеѓу себе и не се доволно развиени поради што оваа градба не ја дава потребната цврстина како кај артериите, па кога не се полни со крв тие колабираат.

Инервацијата на вените е преку нервни влакна кои ја обвиткуваат надворешната страна на вената и продираат до средниот мускулен слој од сидот на крвниот сад.Секое мускулно влакно е инервирано од посебно нервно влакно. Овие нервни влакна потекнуваат од симпатичниот нервен систем.

Мали крвни садови кои се самостојно одвојуваат ги исхрануваат сидовите на крвниот сад, разгранувајќи се во богата капиларна мрежа ја овозможуваат артерио-венската циркулација во венските сидови. Ваков вид на крвни садови (vasa vasorum) имаат сите вени со дијаметар поголем од 1мм.

Венските залистоци се исхрануваат преку венската крв која циркулира во луменот на вените, како и преку vasa vasorum.

Физиологија на вените на нозете

Главната улога на вените е да ја носат крвта до срцето, откако претходно била испумпана од истото кон аортата. Притисокот на крвта која срцето ја испумпува во аортата е највисоко и во просек изнесува околу 100 mmHg, понатаму крвта преминува во другите помали крвни садови од циркулацијата со што притисокот опаѓа, со намалување на притисокот во крвните садови пропорционално расте отпорот во нив, кој е највисок во артериолите. Притисокот во моментот кога крвта пристигнува до венскиот систем е околу 10 mmHg за до крајната дестинација т.е десната предкомора да постигне притисок од 0 mmHg. Со многу мал притисок и многу висок отпор, вените ја вршат својата функција. При одредени состојби нормалниот низок притисок во вените може да се зголеми и да достигне до 15-20 mmHg кај вените во абдоменот, тоа може да се случи при бременост, тумор или течност во stomачната празнина. Како одговор на зголемениот притисок во поголемите вени доаѓа до зголемување на притисокот и на периферните вени т.е во вените на нозете со што ќе се овозможи нивно полесно функционирање. (33,211)

Хидростатскиот притисок е многу важен за нормалното функционирање на циркулаторниот систем, со негова помош се овозможува крвта од стапалата да се движи кон срцето и покрај влијанието на спротивните сили од земјаната тежа. Вредноста на хидростатскиот притисок во нозете е определена од одалеченоста на стапалата од десната предкомора на срцето, а разликата на притисокот во нив е означена како градиент. Здравите залистоци исто атака имаат улога во одржувањето на хидростатскиот притисок во вените помал од 90 mmHg. (33,211)

Движењето на крвта од нозето кон срцето е условено и од мускулната пумпа т.е венската пумпа, со движењето на нозете се активираат мускулите кои ги потиснуваат вените како и околните ткива и со тоа се дозволува истиснување на крвта кон срцето. Функционирањето на оваа мускулна пумпа секако дека зависи и од развиеноста на мускулите, бројот на залистоците во вените и капацитетот на самите вени. При мирување мускулната пумпа исто така мирува, во тој случај

хидростатскиот притисок во нозете може да се зголеми, ова ја објаснува појавата на отоци во подколениците за време на долго стоење или седење.

Венскиот тонус е исто така многу значаен дел во регулацијата на крвниот проток. Сидот на вените е потенок и поеластичен за разлика од сидот кај артериите, со тоа вените може да се растегнат и да го зголемат својот тонус и притоа да задржат поголеми количини крв во својот лумен. Вените во кои е присутен низок притисок поради константното ширење на луменот и тенките сидови не се способни да го задржат нормалниот лумен со што колабираат. Венскиот тонус е всушност одреден од степенот на контракција на мазната мускулатура во венските сидови. Освен мазната мускулатура во одржувањето на тонусот влијаат и нервните завршетоци кои се наоѓаат исто така во венските сидови, простангландините кои се јавуваат како антагонисти на нервните завршетоци.

како резултат на слабост во длабоките вени). (33,211)

Хронична венска инсуфициенција (ХВИ)

Хроничната венска инсуфициенција претставува заболување на венскиот систем кое се јавува како резултат на оштетени венски залистоци и со или без присутна венска опструкција. При ХВИ поради покачен венски притисок доаѓа до застој, проширување на луменот на крвниот сад и појава на воспалителни и трофички промени.(33)

Епидемиологија

Преваленцата на хроничната венска инсуфициенција е околу 2% на ниво целата светска популација.(2,4) Варикозните вени се поврзуваат со модерниот начин на живот и развиените земји, додека во некои од земјите во Азија и Африка преваленцата на ХВИ е многу мала. Жените страдаат многу почесто од ХВИ во споредба со мажите, а причината за тоа се хормоните и бременоста.(2,4) Се смета дека трошоците за лекување на овие пациенти изнесуваат околу 2,5% од вкупниот годишен здравствен буџет во западните земји.(211)

Етиологија

Основна причина за појава на ХВИ е периферната венска хипертензија.(34,65,211) Појава на валвуларна инкомпетентност и венска опструкција ќе доведе до појава на венски рефлукс и конечно оштетување на луменот на крвниот сад и протокот на крв. Венската хипертензија може да биде индицирана и од намалена функција на мускулно скелетниот систем на ниво на подколеница, поради обезност или намалена мобилност на скочниот зглоб. Во овој случај најчесто се јавува оток во делот на скочниот зглоб, капиларна дилатација и депозиција на еритроцити, протеини и други флуиди кои ќе предизвикаат инфламација и појава на пигментација. (33,211)

Етиологијата за појава на ХВИ може да е примарна или секундарна, при примарната причина постои намален број на венски валвули или пак нивно целосно отсуство, вродена слабост на венските сидови и генетска предиспозиција за развој на варикозни вени. Генетската позадина за оваа комплексна болест ја претставуваат генетските полиморфизми поврзани со хиперхомоцистенемија, абнормалности во коагулацијата, генетски фактори вклучени во венска тромбоза што доведува до секундарна ХВИ. Неколку студии ја поврзуваат ХВИ со хромозомот 16q24, што може да биде причина за поврзаноста со FOXC2 генетска мутација. (163)

При секундарните причини се вбројуваат стекнатите причини како појава на опструкција односно појава на тромб во венскиот лумен, и стекната инсуфициенција на венскиот систем во нозете.(14,17) Пациентите кои имале длабока венска тромбоза се со зголемени шанси за околу 80% да развијат постромботичен синдром во наредните неколку години.(211) Појавата на венска хипертензија ќе доведе до ткивен едем, појава на инфламаторни процеси и ткивна хипоксија кои понатаму се одговорни за другите симптоми како кожна пигментација, задебелување на кожата и појава на венски улкуси.(14,17,211)

Ризик фактори за појава на ХВИ

Жените се почесто зафатени од појавата на проширени вени, се смета дека главен фактор кој придонесува за тоа се бременоста и хормоните, односно повисоките вредности на естроген.(14,17) Една третина од бремените жени ќе развијат варикозни вени уште за време на првата бременост, а бројот е поголем при втора или трета бременост. (4,211) Освен вените на долните екстремитети кај овие жени може да страдаат и вените во вагиналната, перинеалната и вулварната регија, но за среќа кај поголемиот број од нив по породувањето настанува регресија на промените. Начинот на живот е исто така многу значаен ризик фактор, пушењето, недоволната физичка активност, работното место кое е поврзано со долготрајно стоене во место или седење каде што нозете се во висечка позиција значително придонесуваат за појава на венска хипертензија која ќе трае подолго време се до појавата на ХВИ.(14,17) Повредите може да доведат до засегање на крвните садови и стаза во истите. Слабоста на десната срцева комора исто така може да доведе до појава на венска хипертензија. Тромбоза на длабоки и површни вени се исто така ризик фактор за развивање на венска инсуфициенција. Дебелината како и бременоста може да влијае врз притисокот врз венските крвни садови и да доведе до појава на болеста.(34,65,211)

Клиничка слика

ХВИ одговара на класа 4-6 од скалата на CEAP (Porter and Moneta 1995) класификацијата, иако може да вклучи и карактеристики од класа 3 на истата класификација.(54) CEAP претставува меѓународна класификација според која се класифицира степенот на болеста, а се покажала доста практична за клиничка употреба.

C – клинички манифестации (симптоматска, асимптоматска, степен од 0-6)

E – етиологија (примарна, секундарна, конгенитална)

A – анатомски промени (површна, длабока, перфораторна)

P - патолошки пореметувања (рефлукс, опструкција на лумен или комбинација од двете)

Според класификацијата постојат 6 класи на клинички знаци на хроничните венски заболувања на нозете.

CEAP (Porter and Moneta 1995) класификација

0 – без видливи или палпабилни знаци за венско заболување

- 1- Телеангиектазии, ретикуларни вени, малеоларни капиларни мрежи
- 2- Варикозни вени
- 3- Едем без кожни промени
- 4- Кожни промени како пигментација, венски дерматит, липодерматосклероза
- 5- Кожни промени (претходно наведени) и излечен венски улкус
- 6- Кожни промени (претходно наведени) и активен венски улкус

Карактеристични клинички знаци за ХВИ се присуство на перималеоларно и периплантарни телеангиектазии (*corona phlebectatica paraplantaris*), едем, стазен дерматитис, пигментација, хиподермитис, липодерматосклероза, бела атрофија на кожата, хиперкератоза и венозен улкус. Пациентите може да имаат само неколку клинички манифестации на болеста, а може да се присутни и сите горенаведени промени. (2,4,34,65,211)



Слика 6. corona phlebectatica

Промените како перималеоларни и периплантарни телеангиектазии се многу често среќаваат кај пациентите кога не е присутен ниту една друга видлива

промена карактеристична за ХВИ. Тие се првиот знак кој укажува дека нешто се случува во венската циркулација, но за жал многу често не им се придава значење од страна на лекарите и болеста продолжува да прогредира. Оток е уште еден ран знак за проблеми со венската циркулација, тој најчесто ни укажува на тоа дека лимфатичниот систем не е способен во целост да ја собере целокупната насобрана интерстициелна течност. Овој едем се јавува при долго стоење во место или при положба во која нозете висат надолу подолг период. Стазниот дерматит се јавува во субакутна или хронична форма со појава на интензивен јадеж, а поретко во вид на нумуларен дерматит со хиперкератотични плаки. Промените се локализирани врз местото на инкомпетентниот перфоратор или варикозните вени. Кожата на овие места е посензитивна од здравата кожа, многу полесно може да се оштети или да реагира на локални агенси или алергени.

Хроничната инфламација ќе доведе до екстравазација на еритроцитите и нивна деструкција што ќе создаде депозити на хемосидерин и ќе ја стимулира меланогенезата а тоа ќе резултира со појава на пигментација. На места на подколеницата се појавуваат пурпурични промени кои по некое време стануваат жолто-кафеави. Овие промени се најчести околу скочниот зглоб и на места на инсуфициентни перфоратори. Создавањето на еден вид псеудоеризипел е исто така често видлива промена, оваа неинфективна инфламација е проследена со болка и црвенило, а хистопатолошката слика одговара на еризипел односно присутни се едем, задебелен ѕид на крвните садови и лимфоцитарен инфилтрат. Системските симптоми карактеристични за еризипел не се присутни. Овој хиподерматит понатаму може да прогредира до липодерматосклероза. Липодерматосклерозата е дермо-хиподермичен процес на фиброза и хиперпигментација. Опфатени се кожата, поткожното ткиво се до површните фасции. Кожата е хиперпигментирана, тврда и не е подвижна, може да ја зафати целата подколеница, а ногата наликува на “ превртено шише од шампањ” или уште познато како “пиано нога”. Склеротичните промени се одрзуваат врз мускулната пумпа која не е способна да ја врши својата функција врз циркулаторниот систем, со што едемот во стапалото се зголемува. При

константен едем на подколеницата и стапалото, кожата реагира со задебелување, а понекогаш и формирање на верукозни или папиломатозни промени.



Слика 7

А. Пигметирани подколеници, стазен дерматит и почеток на липодерматосклероза.

Б. Стазен дерматит, параплантарни телеангиектазии

Дијагноза

Пациентите со ХВИ многу често се јавуваат на преглед во поодмината фаза на болеста. За поставување на дијагнозата е потребно детална анамнеза, физикален преглед и употреба на софистицирани методи кои може да бидат инванзивни и неинванзивни.(2, 48,178,211) Првиот пристап е земањето на детална анамнеза во која пациентот дава податок за тоа дали постои заболување на вените во блиската фамилија, дали зема орални контрацептиви, бремености, хируршки зафати на абдомен, дали пуши цигари, претходни повреди на екстремитетите и имобилизација на истите, дали е користено антикоагулантна терапија и дали страдал од тромбоза. (2,48,178) Физикалниот преглед се состои од инспекција, палпација и клинички тестови. Со инспекцијата ги детектираме видливите промени на долните екстремитети, дали постојат варикозни вени, стазен дерматит, пигментација или други промени карактеристични за ХВИ. Со палпацијата ја установуваме температурата на промената, степенот на едем,

болните промени и затегната кожа при постоење на тромбофлебит, индурацијата на липодерматосклерозата.(2) Клиничките методи кои лекарот може да ги употреби при првиот преглед се т.н тест на допир или тест на бранови, со кој брзо се добива информација за состојбата на површниот валвуларен систем. Пациентот е во исправена положба а лекарот притиска на површната вена дистално со еден прст, и потоа на истата таа вена проксимално од првиот допир притиска исто така со еден прст.(211) При нормални услови валвулите успеваат да го превенираат рефлуксот, но при состојба на валвуларна инсуфициенција ќе се почувствува бран на прстот кој е дистално поставен. Доколку при допирање на една вена се почувствува бран во друга блиска вена тоа значи дека постои конекција помеѓу двете вени. Во минатото се употребувале и познатите Тренделенбургов тест и Perthes-ов тест, кои даваат брза информација за состојбата, меѓутоа целосното базирање на овие тестови е недоволно и неопходна е и потврда на истото со други техники и методи, па затоа повеќе овие тестови не се во употреба.(18,211)

Неинванзивна метода која е многу корисна е Color doppler сонографијата. Се употребуваат и плетозмографијата и Duplex скенирање како неинванзивни методи.(48,178) Од инванзивните методи се употребува контрасна флебографија, компјутерско томографска флебографија и слично. Како златен стандард денес се употребува колор доплер сонографијата која ни дава комплетни информации за анатомската и физиолошката состојба на вените. За класификација на степенот на заболувањето се користи претходно споменатата CEAP (Porter and Moneta 1995) класификација. (54,211)

Третман

Третманот вклучува конзервативен менаџмент, механичка обработка, медикаментозна и хируршка терапија.(2,14,211) Целите на третманот се да се превенира прогресија на состојбата, да се редуцира едемот, болките и другите непријатности и симптоми, а кај пациентите во напреднат стадиум на ХВИ да се подобри и забрза заздравувањето на улцерациите и да се превенира рекурентност на состојбата. Можностите се бројни, меѓутоа ефикасноста на секоја

од нив е варијабилна. Во конзервативниот третман е вклучена компресионата терапија која е стандардна терапија при венски заболувања. Венските улкуси многу побрзо заздравуваат со употреба на компресивна терапија, а методите вклучуваат нееластична, еластична и интермитентна пневматска компресија. Компресивната терапија помага при намалување на отокот, подобрување на венскиот рефлукс, го забрзува заздравувањето на венските улкуси и ја ублажува болката. По санирањето на улкусот, употребата на компресивна терапија го намалува ризикот од повторување. Негативните страни на употребата на компресивна терапија се значително помали во споредба од придобивките, во нив се вклучени можноста од појава на контактен дерматит, тешкотии при употреба на компресија и физичко ограничување доколку станува збор за пообезна личност. Контраиндикации за примена на компресивна терапија се значајни артериски заболувања и некомпензирана срцева слабост.

Нееластичната компресија обезбедува висок работен притисок за време на мускулната контракција, меѓутоа нема притисок додека лицето е во мирување. Најчесто употребувана нееластична компресивна терапија е влажен завој импрегниран со цинк оксид кој се стврдува по нанесувањето. Поради својата нееластичност овој завој може да не одговара на големината на ногата и да биде доста непријатен за носење. Исто така овој завој бара и многу честа промена поради акумулација на ексудат од улкусот и непријатната миризба која е предизвикана од него. Сепак како многу поефикасна метода се смета употребата на еластична компресија. Овој тип на компресија е во согласност со големината на нозете и нуди постојана компресија и за време на активност, како и во време на мирување. Се користат еластични компресивни чорапи или еластични завои. Најефективни и со најголем степен на компресија се еластичните компресивни чорапи, кои се смета дека имаат најголем притисок на глуждот кој постепено се намалува кон колелото и бутот. Овие чорапи е потребно да се менуваат на секои 6 месеци бидејќи им се намалува компресивноста со редовното миене. Притисокот треба да биде најмалку 20 до 30 mm Hg, или од 30 до 44 mm Hg.(211)

Еластичните завои се користат како алтернатива при недостаток на еластични чорапи. Се смета дека повеќеслојните завои се поефикасни од еднослојните. Како недостаток на повеќеслојните компресивни завои се смета тоа што бараат квалификувана примена од стручно лице, зависно од дренажата.

Интермитентната пневматска компресија се состои од пумпа што испорачува воздух до ногавици на надувување што ги опфаќаат екстремитетите и на тој начин обезбедувајќи компресија. Овој тип на компресивна терапија бара имобилизација на пациентот и е доста скапа, па затоа помалку се применува во пракса, и е резервирана исклучиво за хоспитализирани пациенти кои може да ја толерираат.

Освен компресивната терапија, се препорачува и елевација на ногата над ниво на срцето, со цел намалување на отокот и подобрување на микроциркулацијата со што ќе се обезбеди поефикасна испорака на кислород и забрзување на заздравувањето на улкусот кај пациенти во напреден стадиум на ХВИ.

Дресингот на раните се користи со цел побрзо заздравување на улкусите, намалување на можноста за појава на суперинфекција на раната и да се спречи прилепување на завојот од компресивната терапија за улкусот. Се користат различни хидроколоидни преврски, пени, хидрогелови, пасти и неадхерентни преврски.(29)

Мета-анализа на 42 рандомизирани контролирани испитувања (РКТ) со вкупно повеќе од 1.000 пациенти не покажа значителна разлика меѓу видовите на употребени преврски.(144)

Според ова изборот на преврска најчесто е одреден според финансиите, начинот на употреба и мислењето на лекарот.

Медикаментозната терапија се состои од употреба на Пентоксифилин, Аспирин, Диосмин, антибиотици и антисептици.

Пентоксифилин е инхибитор на агрегацијата на тромбоцитите, што ја намалува вискозноста на крвта и ја подобрува микроциркулацијата. Пентоксифилин (400 мг три пати на ден) се покажува како ефикасен дополнителен третман за венски

улкуси во комбинација со компресивна терапија.(83,149) Пентоксифилинот може да се користи и кај пациенти кои не толерираат компресивна терапија. Најчести несакани ефекти од овој лек се гастроинтестиналните, односно пациентите се жалат на гадење, повраќање, дијареа и губење на апетит. (85)

Диосминот ја намалува инфламацијата и има улога во враќањето на нормалната функција на вените. Исто така може да делува и како антиоксиданс. При ХВИ најчесто го дозираме по 1г дневно. Како несакани ефекти од употребата на овој лек може да се јават стомачна болка, дијареа, црвенило на кожата, главоболка и проблеми со крвниот притисок. Сепак овие ефекти се многу ретки.

Аспиринот познат и како ацетилсалицилна киселина преставува нестероиден антиинфламаторен лек кој делува и како аналгетик. Во комбинација со компресивна терапија го намалува времето потребно за заздравување на улкусот и ја намалува неговата големина.(119) Додавање на аспирин 300мг еднаш дневно заедно со компресивни завои се препорачува во третманот на венски улкуси се додека не постојат контраиндикации за неговата употреба.(119)

Многу чест наод кај венските улкуси е секундарната бактериска колонизација, која води до лошо зараснување на раните. Сепак досега не се пронајдени некои докази кои го оправдуваат рутинското употребување на антибиотици во третманот на венски улкуси, но се поддржува употребата на локални антисептици.(137)

Оралните антибиотици се препорачуваат за лекување на венски улкуси само во случаи на сомневање за целулитис. (110,175)

Хипербарната кислородна комора има антиинфламаторни и антибактериски ефекти, иако се користи при артериска инсуфициенција и дијабетско стапало, во некои случаи на венски улкус може да даде поволни резултати. Сепак податоци за поддршка на нејзина употреба за венски улкуси се ограничени.(86,88,90,103)

Генерално, акутните улкуси (со времетраење од три месеци или помалку) имаат 71-80% шанса за заздравување, додека хроничните улкуси имаат само 22% шанси

за заздравување по шестмесечно лекување.(132) Кај пациентите кои се резистентни на конзервативни терапии во предвид треба да се земе хируршката обработка на венските улкуси. Дебридманот на раните долго време се користи за подобрување на состојбата и полесно заздравување. При процедурата може да се користи кирета или ножица, за остар дебридман, или пак истиот да биде ензимски, механички, автолитичен или биолошки со употреба на ларви кој е најретко користен тип на обработка на улкуси. Постојат неколку студии кои го проценуваат ефектот на хируршката обработка и отстранувањето на некротичното ткиво од улкусите врз неговото заздравување. (1,38,51,116,149,161,164,169,173,174)

Повеќето рани со некротично ткиво треба да се проценат за артериска инсуфициенција бидејќи венските улкуси ретко имаат потреба од многу дебридман.(85)

Хируршките зафати се употребуваат со цел да се намали венскиот рефлукс и да се забрза заздравувањето на улкусот.(19) Хируршките опции при третман на ХВИ вклучуваат аблација на сафенската вена, третман на опструкција на илијачната вена со стентирање, отстранување на нефункционални површни вени со флебектомија, склеротерапија или ласерска терапија на вени.

Најчесто применувана процедура е површинско отстранување на вените, од која се очекува повторна појава на улкусот за 1 година кај 16% од третираните пациенти.(19)

Во развојот на венските улцери улога имаат перфорантните вени кои ги поврзсваат длабоките со површните венски системи на долните екстремитети. Хирургијата долго време била насочена кон лигирање на овие вени, прво со отворена техника на лигирање која е следена од бројни компликации и веќе скоро и да не се работи, и минимално инванзивната техника субфасцинална ендоскопска перфораторна вена. Ендоскопската метода се изведува со два мали засека во проксималниот медијален дел преку кој се навлегува и се идентификуваат перфораторите кои се засечуваат и делат. По завршувањето на

оваа постапка ногата е во компресивни завои 5 дена. Оваа метода има висока стапка на лекување од околу 88%. (19)

Како хируршка процедура може да се употреби и кожниот графтинг, кој е резервиран само за пациенти со улкуси со големи димензии или кај рефракторни венски улкуси. Се изведува со употреба на автограф, односно кожа земена од друга локација кај истиот пациент. Графтингот може да се изведе и со алографт односно кожа земена од друго лице, или пак вештачка кожа т.е еквивалент на човечка кожа. Сепак најуспешно е калемењето со автографт, меѓутоа за употреба на оваа метода особено е важно да биде решен проблемот со венската инсуфициенција, бидејќи самиот процес нема да е успешен и ќе биде присутен постојан едем што е вообичаен симптом при ХВИ. (116,149)

Нема докази кои покажуваат супериорност на хирургијата над другите терапевски можности, сепак проценката за можна хируршка интервенција лекарот треба да ја направи рано. (173)

Заздравување на рани

Раната претставува нарушен интегритет на ткивото каде што доаѓа до поделба на крвните садови и директна изложеност на екстрацелуларната матрица на тромбоцитите.(33)

Нормалното заздравување на рани може да се објасни во неколку фази, кои се дефинирани според клеточните популации и биохемиските карактеристики. Фазите во заздравувањето на раните се а. Хемостаза и воспаление, б. Пролоферација, в. Созревање и ремоделирање. За успешно воспоставување на интегритет на ткивото, потребно е сите овие фази да бидат исполнети. (43)

Прво се појавува воспалението кое иницира испуштање на хемотаксични фактори од самото место, при што се случува хемостаза. Изложеноста на субендотелниот колаген на тромбоцитите води до нивна агрегација, дегранулација и активирање на коагулационата каскада. Ослободените тромбоцитни гранули испуштаат голем број на рани активни супстанции како на пример тромбоцитниот фактор на раст

(PDGF), трансформирачкиот бета фактор на раст (TGF β), факторот за активирање на тромбоцити, фибронектинот и серотонинот.(43) Фибринскиот згрутник има за цел постигнување на хемостаза и поддршка на воспалителните клетки како полиморфонуклеарите неутрофилите и моноцитите во раната. Првите клетки кои ќе стигнат во раната се полиморфонуклеарите и ќе го достигнат својот врв за 24-48 часа. Зголемената васкуларна пермеабилност како и локалното ослободување на простагландини и присуството на хемотаксични супстанции како интерлеукини и фактор на туморска некроза алфа, тромбоцитен фактор 4 и бактериските производи ги стимулираат неутрофилите да мигрираат во оваа околина. (33)

Неутрофилите фагоцитираат бактерии и ткивни остатоци. Полиморфонуклеарите се главен извор на цитокини, ги произведуваат протеазите како колагеназата кои учествуваат во матрицата и деградација на супстанцата во раната фаза на заздравување на раните. (75,76,77,78,108,109,150)

Макрофагите се клетки добиени од моноцити, кои ја напаѓаат раната и остануваат присутни во неа додека заздравувањето целосно не заврши. Најважната улога им е активирање и регрутирање на други клетки и фагоцитоза за дебриденција на раните. Макрофагите учествуваат и го регулираат ангиогенезата и таложеење и ремоделирање на матрицата. (75,76,77,78,108,109,150)

Т лимфоцитите се исто така присутни, и тие играат активна улога во моделирање на околината на раната. Овие клетки вршат намалување на регулациониот ефект врз синтезата на фибробласт-колаген преку клеточно поврзаниот интерферон.

Присуството и улогата на мастоцитите во воспалението иако ретко се опишувани во студии на хронични рани, сепак некои од нив покажуваат дека тие играат улога во нормалното заздравување. (73,127,128,133,195)

Втората фаза на пролиферација трае од 4 до 12 дена. Континуитетот на ткивото е повторно воспоставен, фибробластите и ендотелијалните клетки се последната клеточна популација за инфилтрирање. Фибробластите кои се присутни во раната синтетизираат повеќе колаген, за разлика од фибробластите кои се наоѓаат во

здрава средина. Ендотелијалните клетки се одговорни за формирањето на нови капилари т.е ангиогенезата. (33)

Третата фаза на созревање и ремоделирање се однесува на реорганизација на претходно синтетизиран колаген. Колагенот се разложува со матрични металопротеинази, а содржината на колаген на нето раната е резултат на балансот на колагенолизата и синтезата на колаген, каде што во овој случај оди во корист на синтезата. Фибронектинот и колаген тип 3 го сочинуваат раното матрично скеле, а гликозаминогликаните и протеогликаните го претставуваат наредното ниво на матрицата, за да конечната матрица биде составена од колаген тип 1. Количината на колаген во раната достигнува особено високо ниво и останува така во наредните неколку месеци. Ремоделирањето на лузните трае од 6 до 12 месеци и постепено резултира со зрела аваскуларна и ацелуларна лузна. (39,42,76,133,181)

Откако интегритетот и јачината на ткивото ќе биде повторно воспоставена, на ред е да се воспостави надворешната бариера. (33) Оваа фаза на епителизација се состои од пролиферација и миграција на епителни клетки во близина на раната. Овој процес започнува еден ден по добивањето на раната и се карактеризира со задебелување на епидермисот на раната. Граничните базални клетки на работ од раната ја губат својата цврстина и приврзаност кон дермисот, се зголемуваат и мигрираат низ површината на раната. Фиксните базални клетки во близина на зоната на раната минуваат низ фаза на брза митотична поделба и тие се поместуваат и редат една врз друга, додека не се покрие кожниот дефект. Откако ќе се покрие дефектот тие го губат срамнетиот изглед и ја зголемуваат нивната митотична активност. Поставувањето на епителот се обновува, а површинскиот слој на крајот кератинизира. Времето на реепителизација зависи од големината и длабочината на дефектот. (33)

Сите рани се подложни на одредена контракција.(19) Миофибробластот е клетката која е одговорна за контракцијата која започнува веднаш по повредата. Движењето на клетките со истовремена реорганизација на цитоскелетон е одговорна за контракцијата. Оние рани кои немаат хируршки приближни рабови

површината на раната со оваа акција ќе се намали, а тоа ќе резултира со појава на контрактура. (19,43)

Заздравување на венски улкуси

Венските улкуси и нивниот третман претставуваат значителен предизвик за здравствениот систем. Многу од пациентите со венски улкуси ќе одговорат позитивно на стандардната терапија, меѓутоа постои еден дел од нив кој ќе побара повеќе грижа, испитувања и видови на третмани додека се доведе до конечно затворање на раната. Важно е рано да се препознаат оние улкуси кои ќе имаат подолг и потежок тек. Постојат повеќе алгоритми кои го помагаат овој процес на рано препознавање, сите тие се базираат на неколку карактеристики на улкусот, тоа е локализацијата и промените во околината на улкусот за време на третманот, сепак докажано е дека од пресудно значење е искуството и знаењето на лекарот кој ја прави проценката. (52,68,118,119)

Се смета дека со правилна проценка на овој пристап можно е рано да се идентификуваат потенцијалните нереагирачки рани на стандардна терапија со точност од околу 75%. (63,91,121,122)

Сепак околу проценката на заздравувањето на улкусите треба да се земат во предвид повеќе параметри како постоењето и на други патологии (дијабет, артериска инсуфициенција) кои може да имаат влијание врз исходот на третманот.

Постои потенцијал да се развие алтернативна методологија за проценка со примери собрани од биомаркери за површината на раната и нејзината околина, фактори кои може да бидат поврзани со последователен исход на заздравување. Податоците собрани може да се користат за докажување на бројни хипотези околу проблемите со тешко зараснувачките улкуси, и конечно развој на модел кој опишува кој фактор на кој начин може да биде вклучен во процесот на заздравување. Доколку се постигне, идентификацијата на овие клучни фактори може да се развијат нови биоактивни терапии и аналитички алатки за предвидување и следење на резултатот од заздравувањето. (107)

4. АКТУЕЛНОСТ НА ПРОБЛЕМОТ

Проблемот со проширените вени на нозете одамна го измачува човештвото, а се смета дека се појавил уште пред 1,5 до 2 милиони години како резултат на човековата еволуција, односно со вертикализација на телото и одењето во исправена положба што наметнува потреба од приспособување на нови анатомски и физиолошки услови.(211) Со менувањето на положбата на телото од хоризонтална во вертикална протококот на крвта низ нозете се зголемува од 8% на 23%. Воспоставувањето на нови физички и хемодинамски услови во крвните садови на нозете се главни фактори за појавата на проширени вени.(3,4)

Хроничната венска инсуфициенција денес е многу честа појава и спаѓа во групата на заболувања кои се сметаат за најмасовни. Честотата на ХВИ е доста контраверзна според повеќе студии каде што се изнесени различни податоци, па така може да се каже дека е присутна кај 5-30% од населението зависно за кој дел од светот станува збор. Во нашата земја ХВИ е присутна кај 50% од возрасните жени и 30% од возрасните мажи, а се почесто може да се сретне и кај младата популација.(3,4,69,101) Во Република Македонија се смета дека 10-15% од населението страда од проширени вени.(211)

Денес во западните развиени земји се посветува значително внимание на ова заболување и се издвојуваат огромни средства од здравствените буџети за третман и превенција на ХВИ.

Во нашата земја не можат да се пронајдат детални и прецизни податоци за застапеноста на проширените вени и нивните компликации, ниту пак за трошоците околу нивното лекување. Според проценките, повеќе од 35% од работоспособното население во Р.Македонија има циркулаторни проблеми, од кои 30% се со венска а 5% со артериска патологија.(211)

Трошоците околу третманот на ХВИ претставува значително финансиско оптоварување на фондот за здравствено осигурување, осигурителни компании, а

најмногу на семејниот буџет доколку се земе во предвид начинот на третман во кој поголемиот дел од лековите на избор не се на позитивната листа на фондот за здравствено осигурување. Овие лица освен со здравствени проблеми се соочуваат и со значително намалување на квалитетот на животот, земајќи ги во предвид проблемите од естетска природа поради измениот изглед на кожата на долните екстремитети, потребата од преврски и долгата хоспитализација во последниот стадиум на ХВИ каде се присутни венски улкуси, потребата од постојано носење на компресивни завои или еластични чорапи.

Последните неколку децении е постигнат значителен развој во полето на флебологијата, подобrena е дијагностиката, а исто така и терапијата, меѓутоа бројот на пациенти постојано расте.

Бидејќи станува збор за прогресивна состојба, освен на терапијата потребно е да се има посериозен пристап и кон превенцијата особено кон превенирањето на прогресијата на веќе постоечката ХВИ во понапреднати стадиуми.

5.ПРЕДМЕТ И ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Основна цел на истражувањето ќе биде утврдување на прогностичките фактори и нивното влијание врз одложување или забрзување на процесот на гранулација и затворање на раната.

- Да се утврди влијанието на коморбидитетите врз заздравувањето на венскиот улкус.
- Да се утврди влијанието на возраста врз заздравувањето на венскиот улкус.
- Да се утврди влијанието на локализацијата на промената врз заздравувањето на венскиот улкус.
- Да се утврди влијанието на околината на промената (еритем, еритем и едем, липодерматосклероза) врз заздравувањето на венскиот улкус.

- Да се утврди влијанието на димензијата на улкусот врз заздравувањето.

-Да се утврди влијанието на секундарната бактериска инфекција врз заздравувањето на венскиот улкус.

-Да се утврди влијанието на присутниот едем на подколеницата (од било која причина) врз заздравувањето на венскиот улкус.

- Да се утврди влијанието на болестите на зависност врз заздравувањето на венскиот улкус.

6.ХИПОТЕЗИ

X- Утврдувањето на прогностичките фактори во третманот на венските улкуси може значајно да влијае во времетраењето на болеста.

X1- Коморбидитетите се значаен прогностички фактор во исходот од терапијата кај венските улкуси.

X2- Возраста е значаен прогностички фактор во исходот од терапијата кај венските улкуси

X3- Локализацијата е значаен прогностички фактор во исходот од терапијата кај венските улкуси

X4- Околината на улкусот е значаен прогностички фактор во исходот од терапијата кај венските улкуси

X5- Димензијата на улкусот е значаен прогностички фактор во исходот од терапијата кај венските улкуси

X6- Секундарната бактериска колонизација влијае врз времетраењето на улкусот.

X7- Болестите на зависност се значаен прогностички фактор во исходот од терапијата кај венските улкуси

7.МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Во истражувањето се вклучени 122 пациенти со развиен венозен улкус на долните екстремитети, а од нив 105 го завршија целосно. Од 122 пациенти, 17 не го завршија истражувањето до крај, тоа беа пациенти кои не се јавија на контрола и за кои нема податоци околу зараснувањето на венскиот улкус, интравенски зависници со кои нема добра комуникација и пациент кој ненадејно почина. Испитаниците се лица со дијагностицирана Хронична венска инсуфициенција, кои се прегледани или хоспитализирани во ЈЗУ “Клиничка болница” Штип и ГОБ “8ми Септември” во Скопје. Секој пациент беше подложен на стандардна терапија која се состои од компресивна терапија, венотоници и механичка обработка и дресинг на улкусот. Во истражувањето беше вклучен ултразвучен доплер на долните екстремитети, со помош на Ехо-апарат се одредува проодноста на вените и артериите, нивната големина, сидови, опструкција. Се проценува артериската и венската циркулација, присуството на сафено-феморален рефлукс, присуството на реактивни лимфни жлезди. На првиот клинички преглед е одредена големината на улкусот, времетраење на промената пред посета на дерматолог, промените во околината на улкусот и е пополнет личен прашалник за пол,возраст и целни минати заболувања. Секој пациент е детално прегледан, а податоците за коморбидитетите се искористени од постара медицинска документација.

Според повеќе студии изработени на слична тематика се докажува значајноста на промената на околината на раната која влијае врз заздравувањето за околу 3 до 4 недели (126,142), па затоа очекувано е дека при идеални услови е можно да дојде до целосно затворање на улкусот за 4 недели кое е брзо затворање. За нормален период во кој треба да се затвори венскиот улкус е сметан периодот до 12 недели односно 3 месеци, тоа е период кој исто така најчесто е земан како параметар за нормално време за епителизација на улкусот според повеќе трудови (20,61,160,166), временскиот период поголем од 12 недели е сметан за одложено време на затворање на улкусот кој има најголеми шанси од рецидиви (20,61,113,160). Како фактори кои влијаат на времетраењето на улкусот е сметан сафено-феморалниот рефлукс, должината на улкусот и големината на истиот.

Сафено-феморалниот рефлукс е одредуван со помош на ултразвучен доплер. Должината на улкусот е мерена кај секој пациент, а е поделена на улкуси помали од 2 цм и улкуси поголеми од 2 цм, според повеќе опсежни студии (61,95) каде е направена истата проценка, а решението за оваа поделба е поради почестите посети од пациенти со големина на улкусот околу 2 цм. Времетраењето на улкусот пред посета на дерматолог и ординирање на терапија е докажан предиктивен фактор за финалниот исход во скоро сите студии на оваа тема (20,61,113,160,166). Во нашето истражување времетраењето е одредувано според искуството со пациенти и навиките на луѓето од нашето општество. Овој параметар го поделивме на времетраење на улкусот пред третман помалку од 2 недели и повеќе од 2 недели. Околината на улкусот исто така е сметана за важен и неизоставен дел од студијата, а ареата која е присутна кај пациенти со венски улкуси е еритематозна, еритемоедематозна и липодерматосклерозна. Фактори кои исто така е проценето дека може да влијаат на времетраењето на третманот на венскиот улкус се и возраста на пациентот, полот, болестите на зависност и придружните коморбидитети. Од коморбидитетите кои се споменуваат низ светската литература, а се вклучени во нашата студија се Диабетес мелитус, Тромбофлебит(33,61,160) Периферна артериска оклузивна болест (120,61) и Хипертензија(61,160). Овие коморбидитети се вклучени и поради поврзаноста со оштетувањата на крвните садови и директно влијаат врз текот и клиничката слика на Хроничната венска инсуфициенција.

Како важен фактор е и постоењето на секундарно загадување на раната(126,160), па затоа пациентите се поделени на пациенти со знаци за секундарна бактериска инфекција и пациенти без видливи знаци на инфекција. Кај дел од пациентите секундарната бактериска колонизација беше докажана со земан брис од улкусот и лабораториски анализи, додека кај дел од нив кои имаа карактеристична клиничка слика на постоење на секундарна бактериска колонизација како болка, одор, гноен исцедок и целулит беа направени само лабораториски анализи кои укажуваа на постоење на инфекција.

Добиените информации од пациентите се зачувани во Microsoft Excel, а потоа статистички се обработени со цел да се анализираат односите помеѓу клиничките и лабораториските податоци на пациентите, а потоа е направена описна анализа врз основа на добиените резултати.

Инклузиони критериуми

Пациентите кои се испитувани се на возраст над 18 години, со клиничка дијагноза хронична венска инсуфициенција и венски улкус на долен екстремитет. Секој испитаник треба да биде способен да потпише информирана согласност.

Ексклузиони критериуми

Инфекции на кожата во склоп на неутропенија, инфективни компликации на тешки повреди на меките ткива и улкус на долен екстремитет од друго потекло. Како исклучувачки критериум е сместена и неможност или одбивањето да се потпише информирана согласност.

Потребните податоци за сите регрутирани пациенти се добиени преку преглед/интервју и од медицинската документација/историја на пациентот. Структурирана тест листа е користена за да се внесат и анализираат сите податоци кои се однесуваат на – демографски и антропометриски податоци, коморбидитети и резултати добиени од направените анализи.

8. ВАРИЈАБИЛИ ВО ИСТРАЖУВАЊЕТО

Независни варијабели во ова истражување се лица со дијагностицирана хронична венска инсуфициенција.

Зависни варијабели во ова истражување се венски рефлукс, големината на улкусот, околината на венскиот улкус, времетраењето на промената пред третманот, присутната секундарна бактериска инфекција, коморбидитетите, болестите на зависност и возраста на пациентот.

9. ФАЗИ ВО ИСТРАЖУВАЊЕТО

Во првата фаза се собираа податоци од пациентите . Втората фаза се однесува на сумирање на резултатите и потоа следеше премин на нивна квалитативна и квантитативна обработка . Во третата фаза е пишување на финален извештај .

Методологија на изведување

А. Клинички преглед на пациентот. .

- Детална анамнеза на пациентот (интервју) која вклучува социо - демографски податоци на пациентот, текот на болеста, минати болести (акцент на актуелни или минати коморбидни состојби).

- Дерматолошки статус – регистрирана е локализацијата на венскиот улкус - десна, лева потколеница, медијално или латерално, големината на улкусот над 2цм или под 2цм, околината на улкусот и присутниот едем од било која природа. Клинички е регистрирано дали постои присуство на везикуло-були, кутани хеморагии во облик на петехии или ехимози, регионална лимфаденопатија.

Б. Имиџинг методи – Ехо – доплер на долни екстремитети

Г. Секој пациент откако ги исполни инклузионите критериуми, од истражувачот е запознат со студијата и со информираната согласност.

Д. Сите податоци се внесени во специјално претходно изработена тест листа и обработени табеларно и во графикони со статистичка анализа.

Параметри кои се регистрирани за сите вклучени пациенти:

Пол, возраст, афицирана регија (анатомска), околина и големина на промена, времетраење на улкусот.

Добиени резултати од имиџинг анализи.

Во однос на социјална анамнеза - пушење, интравенски зависник од наркотици, алкохолизам.

Посебно внимание е обратено на локалните и општи фактори на ризик: периферна артериска болест, дијабетес мелитус, длабока или површна венска тромбоза, оток на долните екстремитети од било која причина и присуство на сафено-феморален рефлукс.

Статистичка анализа

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov тест беше користен за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

Статистичките карактеристики на категоријските варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви, додека квантитативни варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности.

Статистичката сигнификантност на интергрупните разлики беше тестирана со Chi-square test, Student t-test, Analysis of Variance.

Логистичка регресиона анализа беше користена за да се утврдат независните предиктори за одложено заздравување на веенскиот улкус.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

10 .РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето партиципираа 105 испитаници, пациенти со дијагностицирана хронична венска инсуфициенција и развиен венозен улкус на долни екстремитети.

Половата структура на пациентите ја сочинуваа 45(42.9%) машки пациенти и 60(57.1%) пациенти од женски пол.

Пациентите беа на возраст од 32 до 87 години, просечната возраст беше 62.1 ± 13 години. Со застапеност од 47(44.8%), доминираа пациенти на 65-годишна возраст и постари.

Кај 80(76.2%) пациенти времетраењето на улкусот пред дерматолошкиот третман било повеќе од 2 недели; 47(44.8%) пациенти имаа улкус со димензии поголеми од 2 цм. (табела 1)

Табела 1. Карактеристики на испитаниците

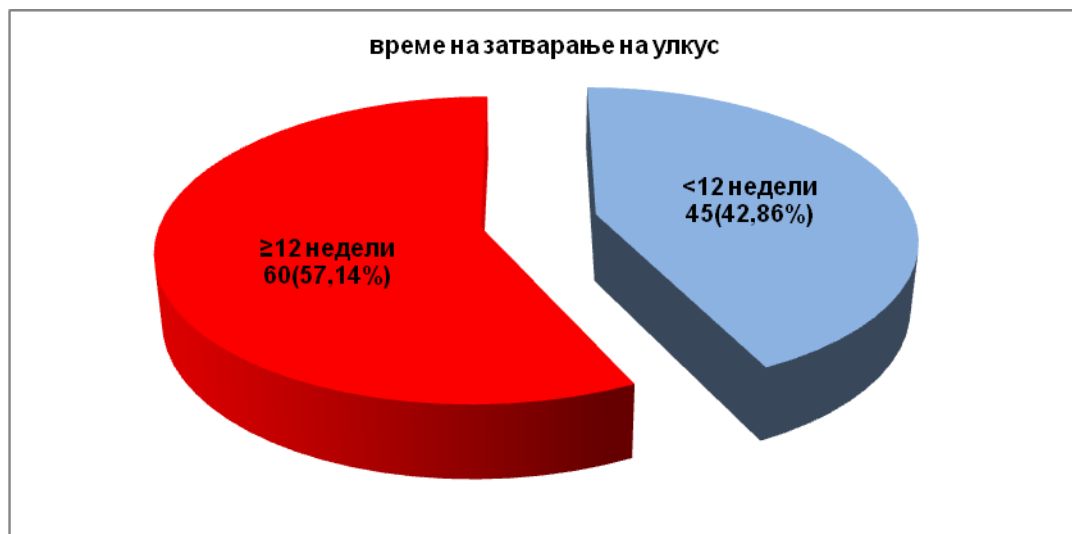
варијабла	n (%)
пол	
машки	45 (42.86)
женски	60 (57.14)
возраст (mean \pm SD) (min – max)	(62.1 \pm 13.03) (32 – 87)
возрасни групи (години)	
<50	19 (18.1)
50 – 65	39 (37.14)
>65	47 (44.76)
големина на улкус	
под 2цм	58 (55.24)
над 2цм	47 (44.76)
времетраење на третман	

повеќе од 2 недели	80 (76.19)
помалку од 2 недели	25 (23.81)

КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА – ЗАЗДРАВУВАЊЕ ДО 12 НЕДЕЛИ И 12 НЕДЕЛИ И ПОДОЛГО

Во оваа група на пациенти, 45(42.9%) имаа нормално заздравување на улкусот, односно времето на затварање на улкусот беше пократко од 12 недели од почетокот на терапијата, останатите 60(57.1%) имаа одложено зараснување, односно времето на затварање на улкусот беше 12 недели и подолго.

Слика 8. Дистрибуција на пациенти со нормално и одложено заздравување на улкусот



Половата дистрибуција на пациентите со нормално и одложено заздравување на вескиот улкус не се разликуваше сигнификантно ($p=0.61$).

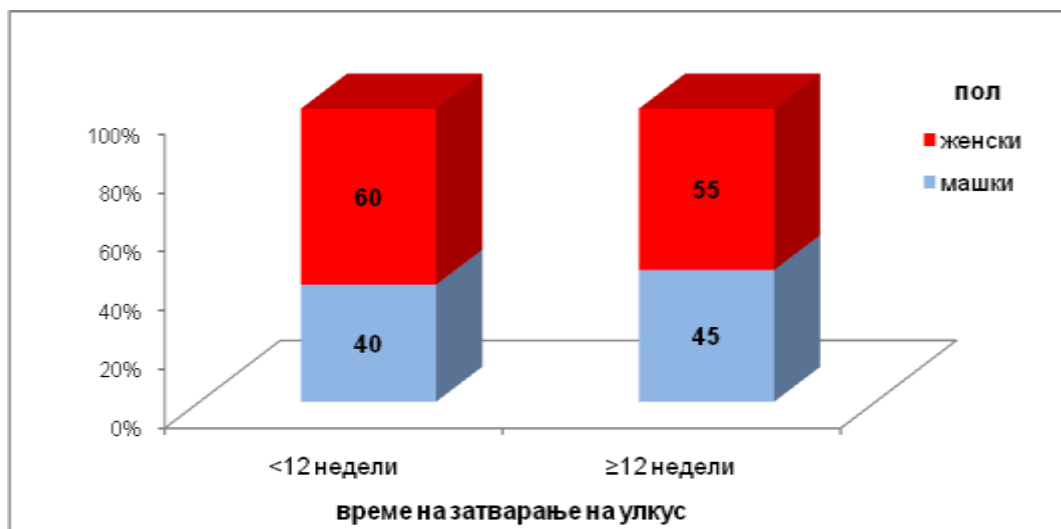
Во двете групи почесто беа застапени пациенти од женски пол – 27(60%) пациенти кај кои венскиот улкус се затворил за помалку од 12 недели, и 33(55%) кај кои венскиот улкус се затворил за 12 недели или повеќе, беа пациенти од женски пол. (табела 2, слика 2)

Табела 2. Нормално и одложено заздравување на улкусот – полова дистрибуција

Пол	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
машки	45	18 (40)	27 (45)	X ² =0.26 p=0.61 ns
женски	60	27 (60)	33 (55)	

X² (Pearson Chi-square)

Слика 9. Графички приказ на женски и машки пациенти со нормално и одложено заздравување на улкусот



Просечната возраст на пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот беше 59.6 ± 13.7 и 64.0 ± 12.2 години, соодветно. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во просечната возраст на пациентите, меѓу

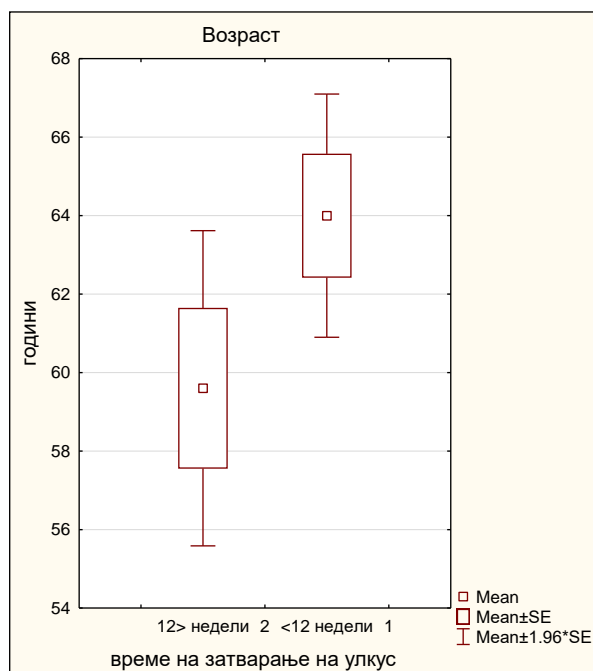
групите со затворен улкус до 12 недели и 12 недели и подолго ($p=0.087$). (табела 3, слика 3)

Табела 3. Нормално и одложено заздравување на улкусот – просечна возраст

Време на затварање на улкус	n	Дескриптивна статистика (возраст)		p-level
		mean \pm SD	min - max	
<12 недели	45	59.6 \pm 13.7	32 – 87	t=1.73
\geq 12 недели	60	64.0 \pm 12.2	33 – 85	p=0.087 ns

t(Student t-test)

Слика 10. Графички приказ на просечна возраст на пациентите нормално и одложено заздравување на улкусот



Времетраењето на заздравувањето на венскиот улкус сигнификантно се разликуваше кај пациентите помлади од 50 години, од 50 до 65 години, и на 65

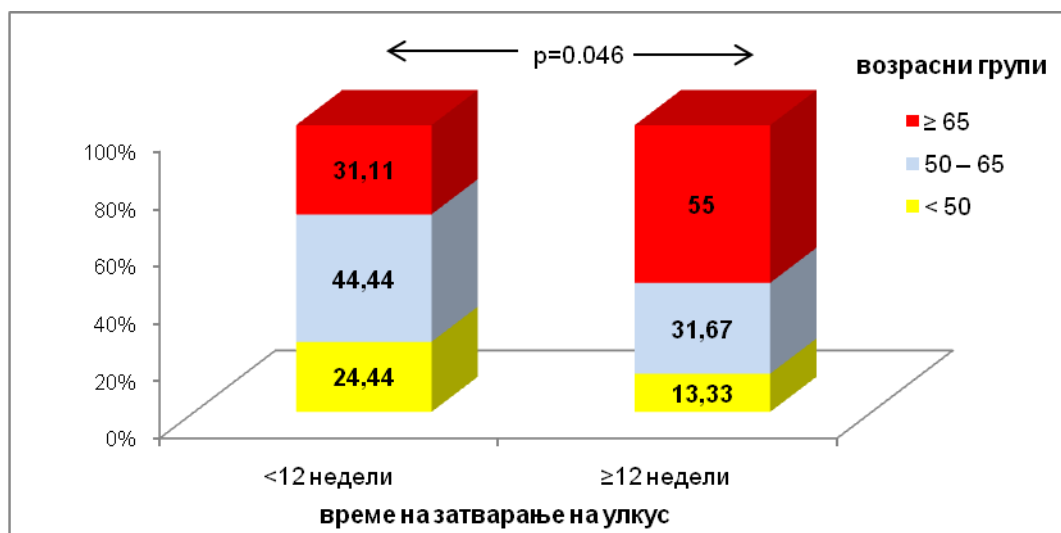
години и постари ($p=0.046$). На возраст помлади од 50 години и од 50 до 65 години, почесто беа пациентите со време на затварање на венскиот улкус пократко од 12 недели – 11(24.4%) vs 8(13.3%), и, 20(44.4%)vs 19(31.7%), соодветно. Време на затварање на улкусот за 12 недели и повеќе почесто имаа пациентите на 65-годишна возраст и постари – 33(55%) vs 14(31.1%).(табела 4, слика 4)

Табела 4. Нормално и одложено здравување на улкусот – возрастна дистрибуција

Возрасни групи (години)	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
< 50	19	11 (24.44)	8 (13.33)	$X^2=6.16$ *p=0.046 sig
50 – 65	39	20 (44.44)	19 (31.67)	
≥ 65	47	14 (31.11)	33 (55)	

X^2 (Pearson Chi-square) * $p<0.05$

Слика 11. Графички приказ на возраст на пациентите со нормално и одложено здравување на улкусот



Активни пушачи беа 15(33.3%) пациенти од групата со време на затварање на улкусот до 12 недели, и 18(30%) пациенти од групата со време на затварање на улкусот 12 недели и подолго, односно слична застапеност на пушачи и непушачи беше регистрирана во двете групи ($p=0.72$). (табела 2, слика 5)

Табела 5. Нормално и одложено заздравување на улкусот – пушачки статус

Цигари	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
да	33	15 (33.33)	18 (30)	$X^2=0.13$
не	72	30 (66.67)	42 (70)	$p=0.72$ ns

X^2 (Pearson Chi-square)

Пациентите со анамнеза за консумирање алкохол почесто имаа одложено заздравување на венскиот улкус. Од еден пациент со заздравување на улкусот пократко од 12 недели, а од 7(11.7%) пациенти со заздравување на улкусот за време од 12 недели или подолго, беше добиен податок дека консумираат алкохол. Сепак, разликата во дистрибуција на пациенти кои пијат/не пијат алкохол, меѓу групите со нормално и одложено заздравување на улкусот не беше доволна за статистичка сигнификантност ($p=0.0071$). (табела 6, слика 5)

Табела 6. Нормално и одложено заздравување на улкусот – алкохолен статус

Алкохол	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
да	8	1 (2.22)	7 (11.67)	$X^2=3.26$
не	97	44 (97.78)	53 (88.33)	$p=0.071$ ns

X^2 (Pearson Chi-square)

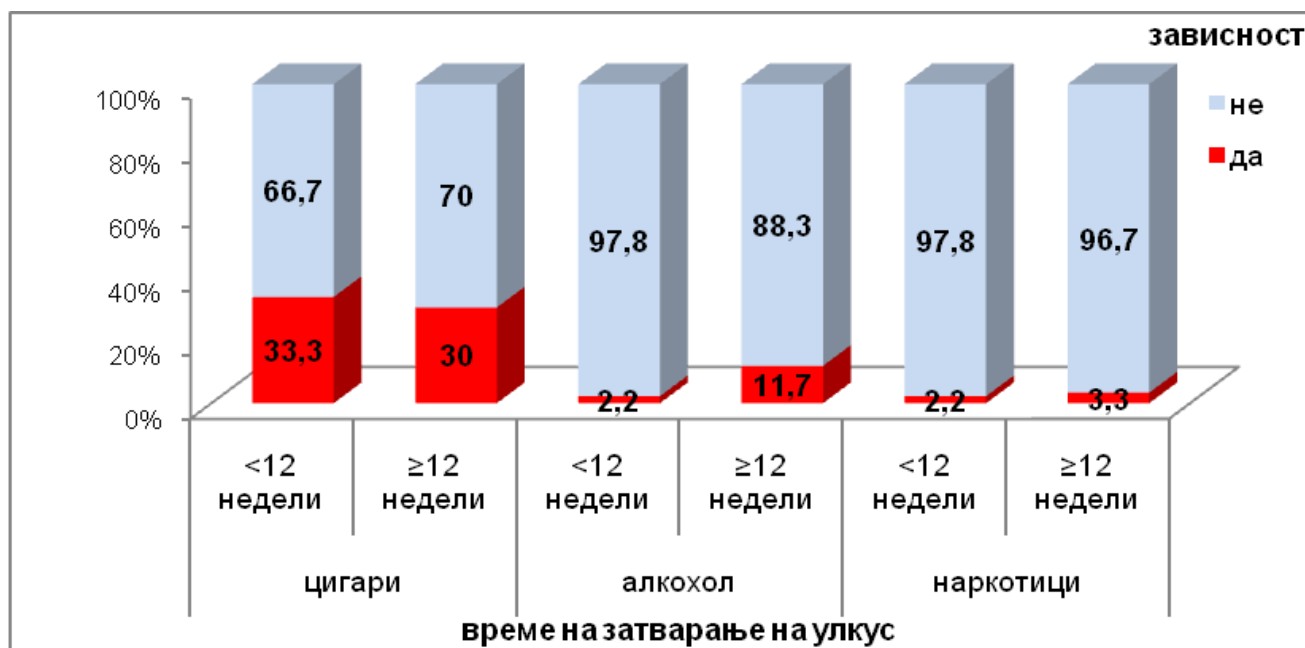
Интравенски зависници од наркотици беа само еден пациент со нормално, и 2 пациенти со одложено заздравување на венскиот улкус ($p=0.73$). (табела 7, слика 5)

Табела 7. Нормално и одложено заздравување на улкусот – наркотици

Наркотици	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
да	3	1 (2.22)	2 (3.33)	$\chi^2=0.11$ $p=0.73$ ns
не	102	44 (97.78)	58 (96.67)	

χ^2 (Pearson Chi-square)

Слика 12. Графички приказ на зачестеност на зависности на пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот



Висок притисок (ХТА) почесто имаа пациентите со време на затварање на улкусот од 12 недели и подолго, споредено со пациентите со време на затварање на

улкусот пократко од 12 недели, но без статистичка сигнификантност – 44(73.3%) vs 27(60%), $p=0.15$. (табела 8,слиока 6)

Табела 8. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според ХТА

ХТА	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
да	71	27 (60)	44 (73.33)	$X^2=2.09$ $p=0.15$ ns
не	34	18 (40)	16 (26.67)	

X^2 (Pearson Chi-square)

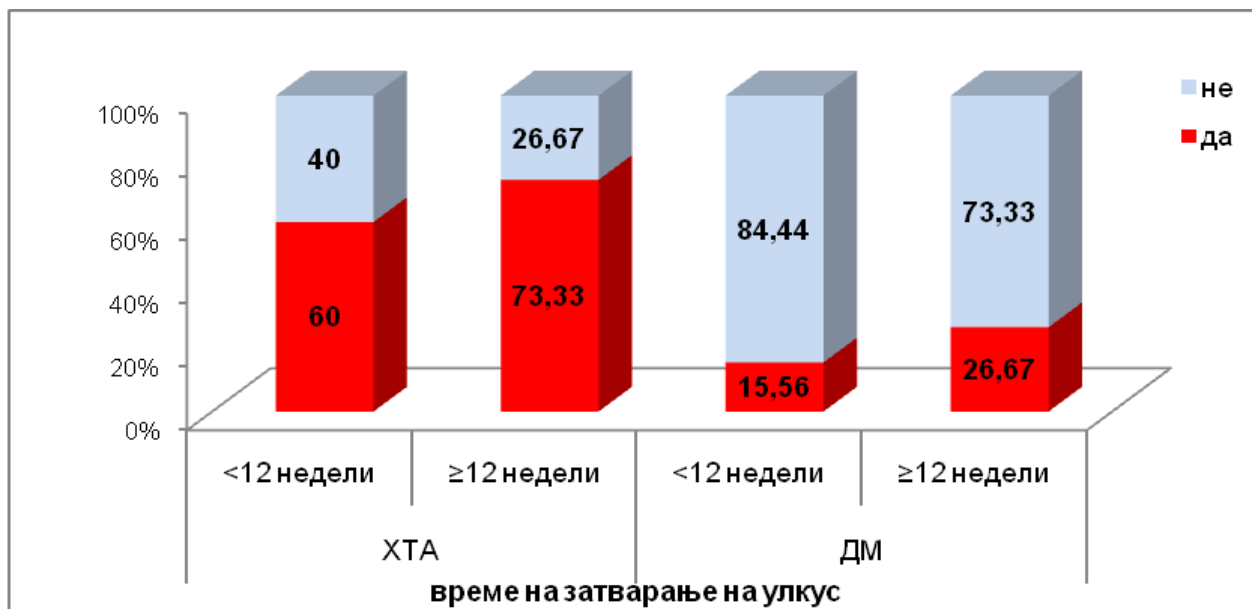
Дијабетичарите со венозен улкус на долни екстремитети почесто имаа одложено заздравување на улкусот, но статистичка сигнификантност во дистрибуција на пациенти со и без дијабетес, меѓу групите со време на затварање на улкус до 12 недели и 12 недели и подолго не беше потврдена ($p=0.17$); 16(26.7%)пациенти со одложено заздравување на улкусот, и 7(15.6%) со нормално заздравување има Дијабетес Мелитус (ДМ). (табела 9, слика 6)

Табела 9. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според ДМ

ДМ	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
да	23	7 (15.56)	16 (26.67)	$X^2=1.86$ $p=0.17$ ns
не	82	38 (84.44)	44 (73.33)	

X^2 (Pearson Chi-square)

Слика 13. Графички приказ на зачестеност на ХТА и ДМ кај пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот



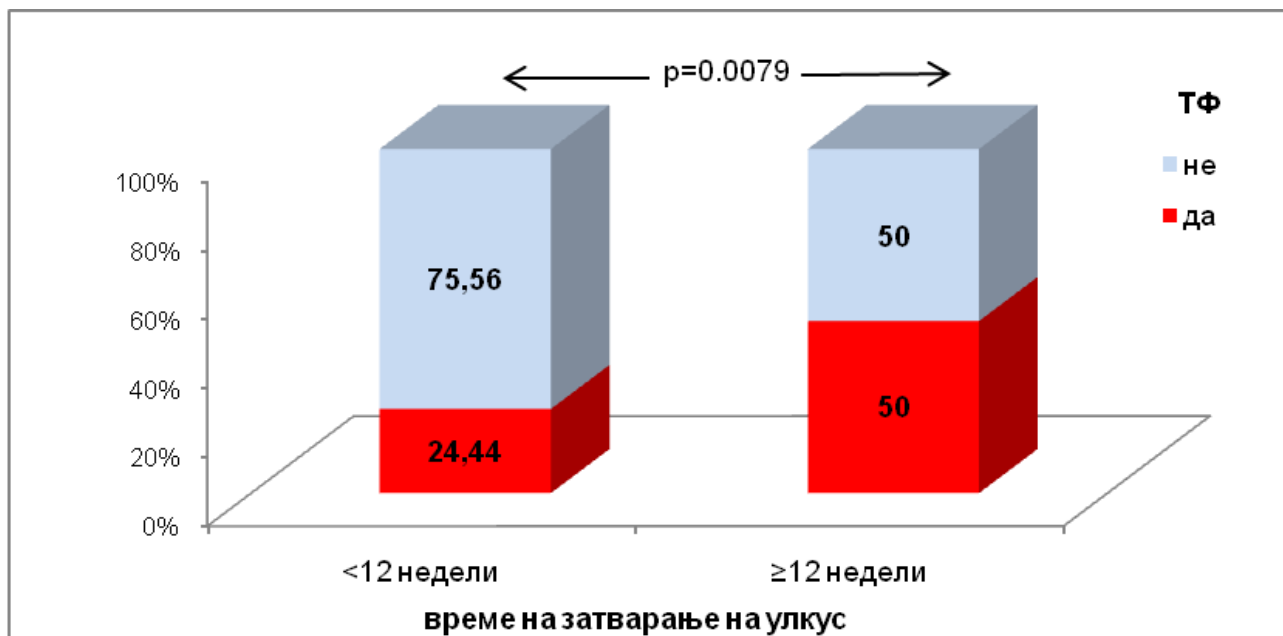
Статистичка сигнификантна разлика се потврди во дистрибуција на пациенти со и без Тромбофлебит (ТФ), а во зависност од времето на затварање на улкусот, анализирано како време пократко од 12 недели, или 12 недели и подолго ($p=0.0079$). Тромбофлебит беше дијагностициран кај 30(50%) пациенти со одложено заздравување, наспроти 11(24.4%) пациенти со нормално заздравување на венскиот улкус. (табела 10, слика 7)

Табела 10. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според ТФ

ТФ	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
да	41	11 (24.44)	30 (50)	$X^2=7.06$ **p=0.0079 sig
не	64	34 (75.56)	30 (50)	

X^2 (Pearson Chi-square) ** $p<0.01$

Слика 14. Графички приказ на зачестеност на ТФ кај пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот



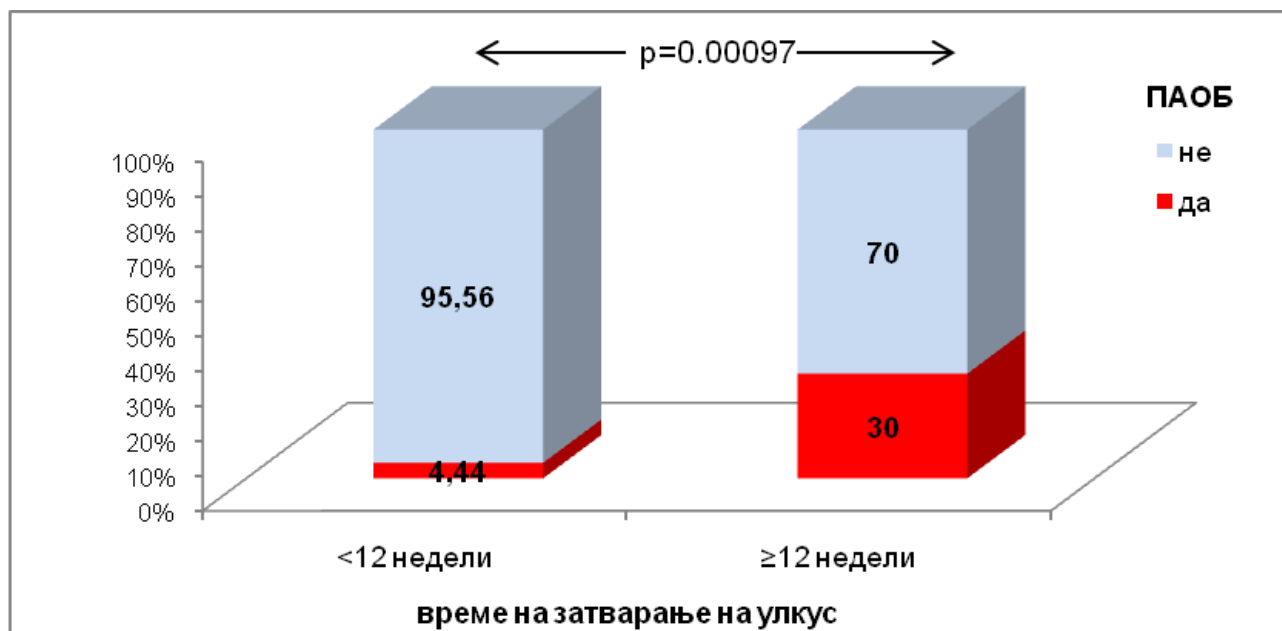
Периферна артериска оклузивна болест (ПАОБ) значајно почесто имаа пациентите со одложено заздравување наспроти пациентите со нормално заздравување на венозниот улкус – 18 (30%) vs 2(4.4%). Тестираната разлика во дистрибуција на пациенти со и без ПАОБ меѓу групите со заздравување пократко од 12 недели или 12 недели и подолго, беше статистички сигнификантна за $p=0.00097$. (табела 11, слика 8)

Табела 11. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според ПАОБ

ПАОБ	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
да	20	2 (4.44)	18 (30)	$X^2=10.89$ ***$p=0.00097$ sig
не	85	43 (95.56)	42 (70)	

X^2 (Pearson Chi-square) *** $p<0.0001$

Слика 15. Графички приказ на зачестеност на ПАОБ кај пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот



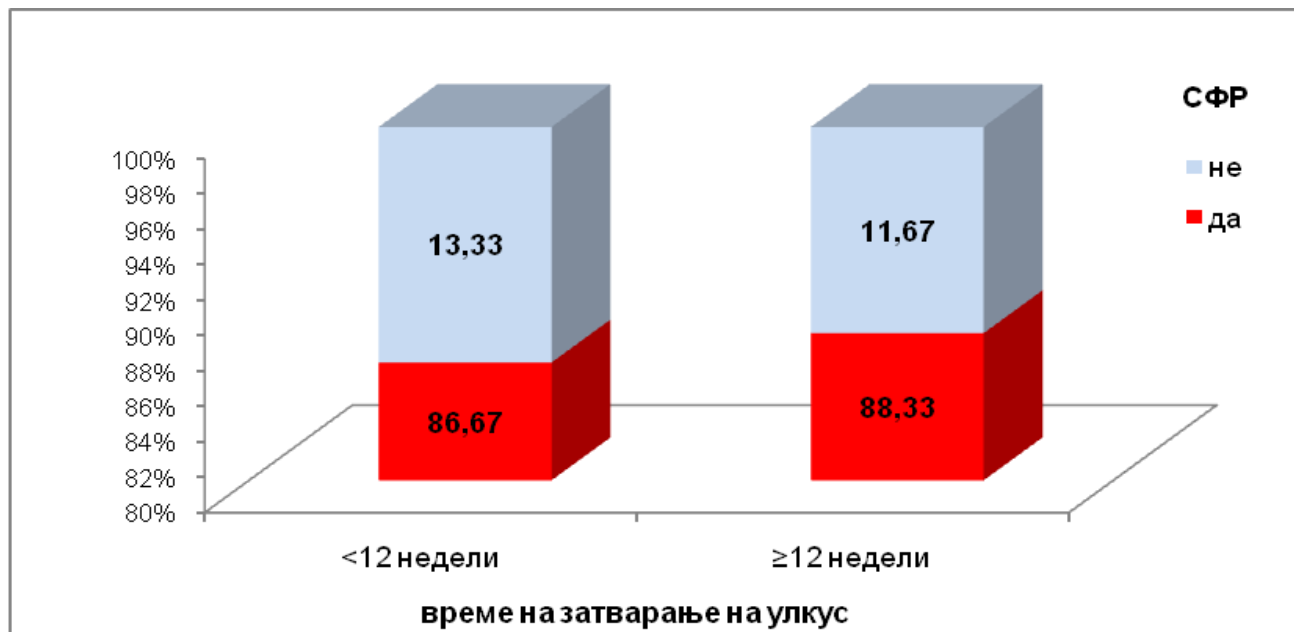
Слична преваленца на сафено-феморален рефлукс (СФР) беше регистрирана кај пациентите со одложено и нормално заздравување на улкусот – 88.3% vs 86.7%. Не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациенти со и без сафено-феморален рефлукс, меѓу групите со заздравување на улкусот пократко од 12 недели или 12 недели и подолго ($p=0.79$). (табела 12, слика 9)

Табела 12. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според СФР

СФР	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
да	92	39 (86.67)	53 (88.33)	$X^2=0.066$ $p=0.79$ ns
не	13	6 (13.33)	7 (11.67)	

X^2 (Pearson Chi-square)

Слика 16. Графички приказ на зачестеност на СФР кај пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот



Во табела прикажани се комбинациите на придружни болести, во групите пациенти со време на затварање на улкусот од 12 недели или подолго, и време на затварање пократко од 12 недели. (табела 13)

Табела 13. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според најчести коморбидитети

Коморбидитети кои се среќаваат кај пациентите	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
ХТА+ДМ	1	1 (2.22)	0	X ² =1.35 p=0.25 ns
ХТА+ТФ	1	0	1 (1.67)	X ² =0.76 p=0.38 ns

ХТА+СФР	21	12 (26.67)	9 (15)	$X^2=2.19$ $p=0.14$ ns
ХТА+ДМ+ТФ	2	0	2 (3.33)	$X^2=1.53$ $p=0.22$ ns
ХТА+ТФ+СФР	14	5 (11.36)	9 (15)	$X^2=0.29$ $p=0.59$ ns
ХТА+ТФ+СФР+ПАОБ	4	0	4 (6.67)	$X^2=3.12$ $p=0.08$ ns
ХТА+ДМ+ПАОБ+СФР	1	0	1 (1.67)	$X^2=0.76$ $p=0.38$ ns
ДМ+ТФ+СФР	1	0	1 (1.67)	$X^2=0.76$ $p=0.38$ ns
ХТА+ДМ+СФР	8	4 (8.89)	4 (6.67)	$X^2=1.8$ $p=0.67$ ns
ДМ+ПАОБ+СФР	3	0	3 (5.0)	$X^2=2.3$ $p=0.13$ ns
ТФ+СФР	9	4 (8.89)	5 (8.33)	$X^2=0.01$ $p=0.92$ ns
ХТА+СФР+ПАОБ	10	2 (4.44)	8 (13.33)	$X^2=2.36$ $p=0.12$ ns
ХТА+ДМ+ТФ+СФР	6	2 (4.44)	4 (6.67)	$X^2=0.24$ $p=0.63$ ns
ТФ+ПАОБ+СФР	2	0	2 (3.33)	$X^2=1.5$ $p=0.22$ ns

p(Pearson Chi-square)

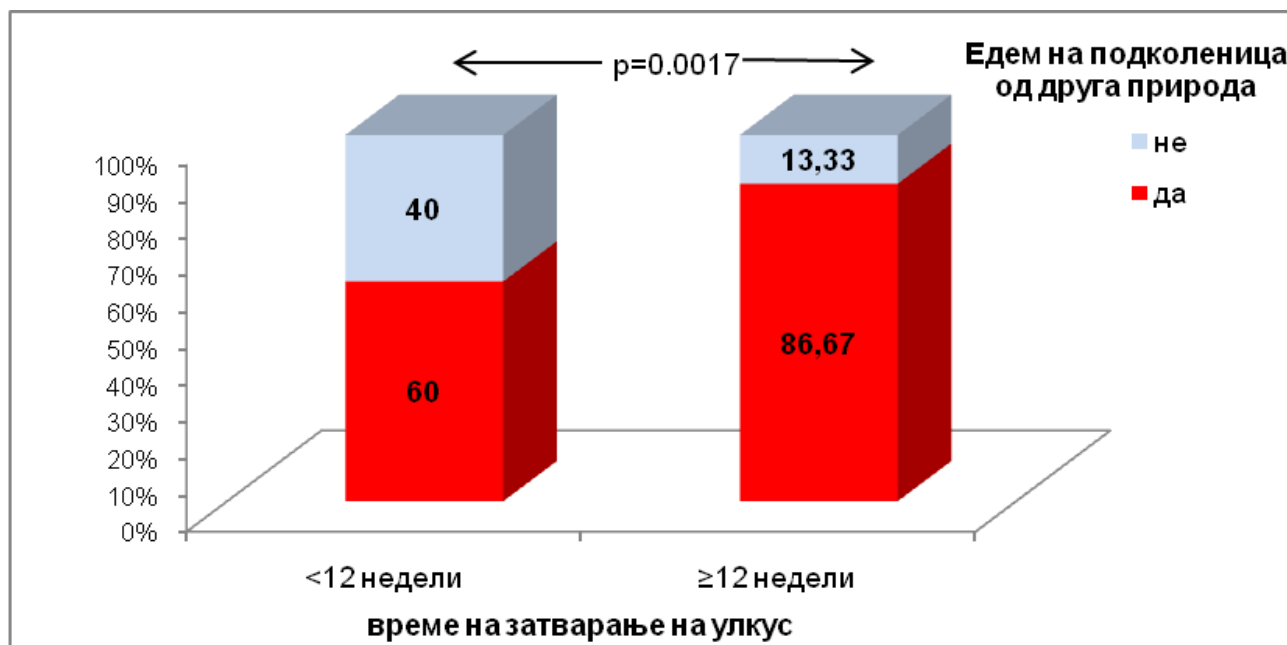
Пациентите со време на затварање на улкусот за 12 недели или подолго, сигнификантно почесто од пациентите со време на затварање пократко од 12 недели, имаа едем на подколеница од друга природа – 52(86.7%) vs 27(60%), $p=0.0017$. (табела 14, слика 10)

Табела 14. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според едем на подколеница од друга природа

Едем на подколеница од друга природа	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
да	79	27 (60)	52 (86.67)	X ² =9.81 **p=0.0017 sig
не	26	18 (40)	8 (13.33)	

X² (Pearson Chi-square) **p<0.01

Слика 17. Графички приказ на зачестеност на едем на подколеница кај пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот



За $p < 0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста на секундарна бактериска инфекција меѓу пациентите со одложено и нормално заздравување на улкуси. Значајно почесто наод на секундарна бактериска колонизација беше регистриран кај пациентите со одложено заздравување, односно кај пациентите кај кои улкусот не се затворил до 12 недели од почетокот

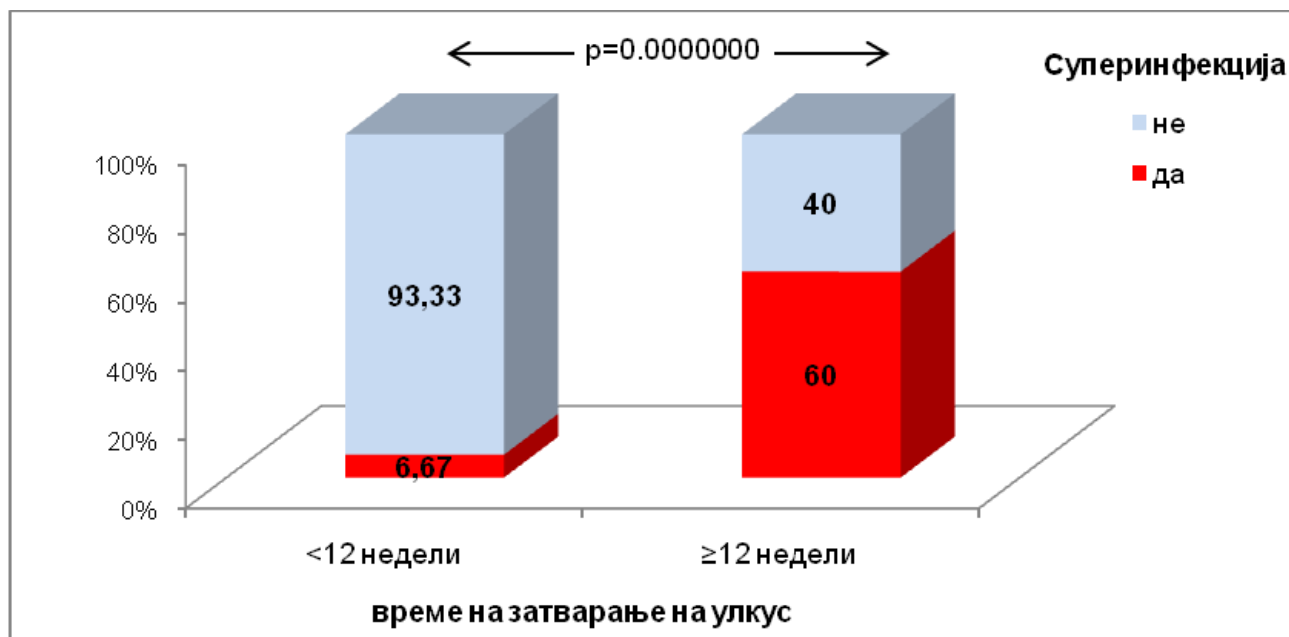
на третманот; 36(60%) пациенти од групата со одложено заздравување, а само 3(6.7%) пациенти од групата со нормално заздравување имаа секундарна бактериска инфекција. (табела 15, слика 11)

Табела 15. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според секундарна бактериска колонизација

Суперинфекција	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
да	39	3 (6.67)	36 (60)	X ² =31.33 ***p=0.000000 sig
не	66	42 (93.33)	24 (40)	

X²(Pearson Chi-square) ***p<0.0001

Слика 18. Графички приказ на зачестеност на секундарна бактериска колонизација кај пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот



Кај 13(36.1%) пациенти со одложено затварање на улкусот беше добиен позитивен наод на земениот брис од рана. Во табела прикажана е структурата на изолираните причинители за секундарна бактериска инфекција.

Табела 16. Микробиолошки наод

Наод од брис на рана	време на затварање на улкус
	≥12 недели n (%)
да	13 (36.11)
не	23 (63.39)
E.coli	2 (3.33)
MRSA	1 (1.67)
Klebsiela+P.aeruginosa	1 (1.67)
S.aureus	4 (6.67)
S.coagulaza	1 (1.67)
P.aeruginosa	2 (3.33)
P.mirabilis	1 (1.67)
P.aeruginosa + E.coli	1 (1.67)

Инфекција утврдена според клиничката слика и лабораторискиот наод беше регистрирана кај 23(38.3%) пациенти кај кои улкусот се затворил за 12 недели или подолго, и кај само 2(4.4%) пациенти кај кои улкусот се затворил за пократко од 12 недели. Почестиот наод на клинички и лабораториски дијагностицирана секундарна бактериска инфекција кај пациентите со одложено заздравување на венскиот улкус беше потврден и статистички, со сигнификантност од $p=0.000055$. (табела 17, слика 12)

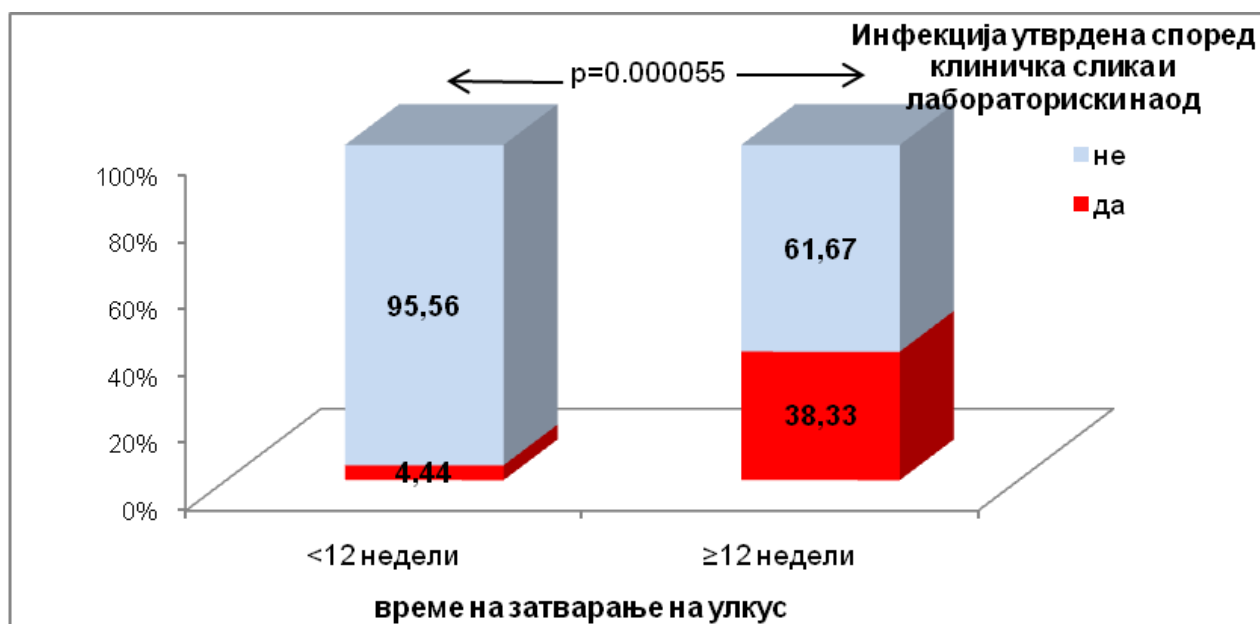
Табела 17. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според клинички и лабораториски потврдена инфекција

Инфекција	утврдена	време на затварање на улкус	p-level
-----------	----------	-----------------------------	---------

според клиничка слика и лабораториски наод	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
да	25	2 (4.44)	23 (38.33)	X ² =16.28 ***p=0.000055 sig
не	80	43 (95.56)	37 (61.67)	

X² (Pearson Chi-square) ***p<0.0001

Слика 19. Графички приказ на зачестеност на клинички и лабораториски потврдена инфекција кај пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот



Времето на затварање на улкусот сигнификантно корелираше со времетраењето на улкусот пред третманот (p=0.0036). Повеќе од 2 недели нетретиран улкус имаше кај 52(86.7%) пациенти со одложено заздравување на улкусот, и кај 28(62.2%)пациенти со нормално заздравување. (табела 18, слика 13)

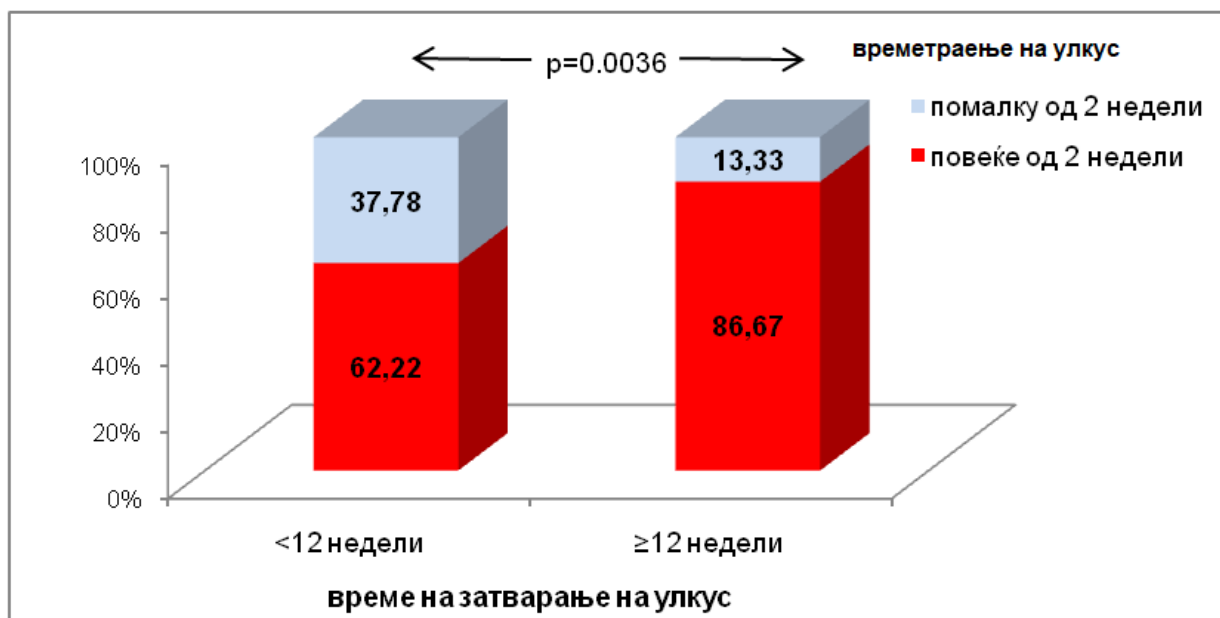
Табела 18. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според должина на траење на улкусот пред третман

Време траење на	време на затварање на улкус	p-level
-----------------	-----------------------------	---------

третман	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
повеќе од 2 недели	80	28 (62.22)	52 (86.67)	X ² =8.47 **p=0.0036 sig
помалку од 2 недели	25	17 (37.78)	8 (13.33)	

X² (Pearson Chi-square)

Слика 20. Графички приказ на должина на траење на улкус пред третман на пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот



Големината на венскиот улкус имаше сигнификантно влијание на времето на негово затварање ($p=0.0012$), при што, улкусите поголеми од 2 цм значајно почесто од улкусите помали од 2 цм заздравуваа за 12 недели или подолго. Во групата со одложено и нормално заздравување, улкус поголем од 2 цм имаа 35(58.3%) и 12(26.7%) пациенти, соодветно. (табела 19, слика 14)

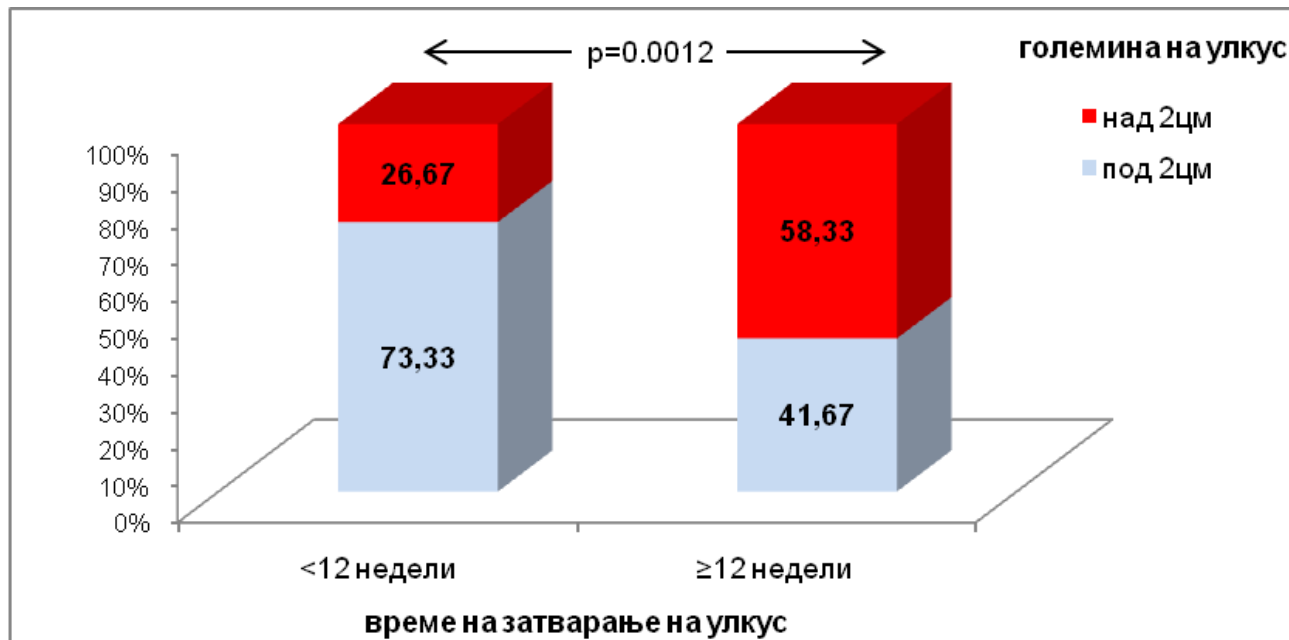
Табела 19. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според големина на улкус

Големина на улкус	на	време на затварање на улкус		p-level
		n	<12 недели n (%)	

под 2цм	58	33 (73.33)	25 (41.67)	X ² =10.43 **p=0.0012 sig
над 2цм	47	12 (26.67)	35 (58.33)	

X² (Pearson Chi-square)

Слика 21. Графички приказ на големина на улкус кај пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот



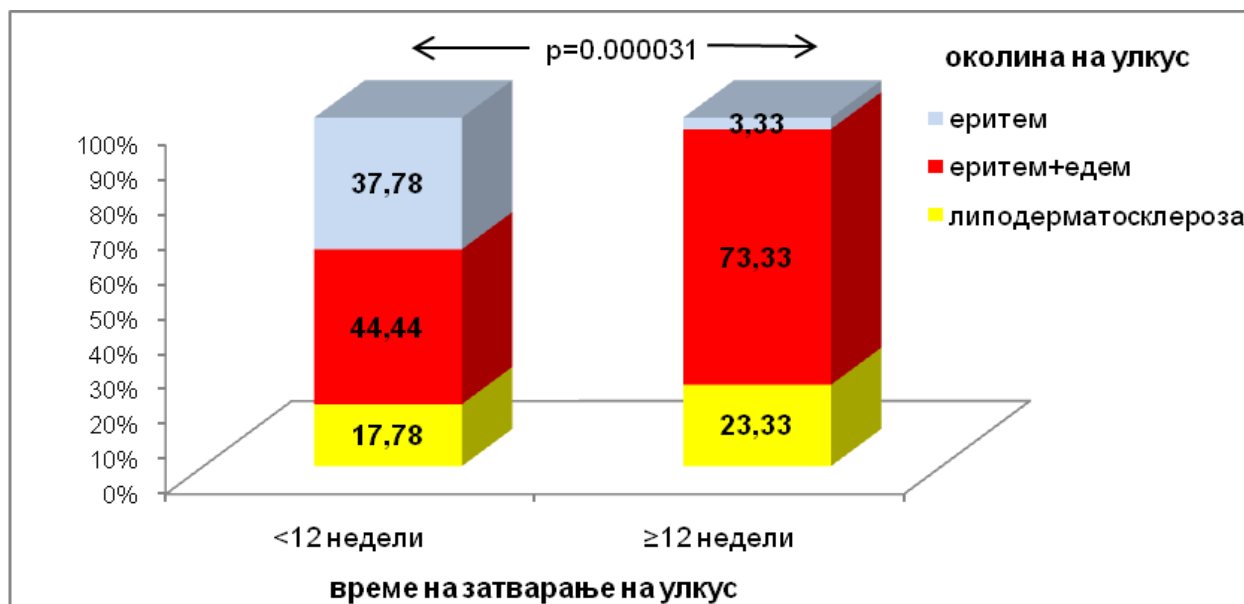
Околината на улкусот беше сигнификантно различно променета кај пациентите со одложено и нормално заздравување на венскиот улкус ($p=0.000031$). Само еритематозна беше околината на улкусот кај 2(3.3%) пациенти со време на затварање на улкусот за 12 недели или подолго, и кај 17(37.8%) пациенти со време на затварање на улкусот за помалку од 12 недели. Еритематозна и едематозна околина беше најдена кај 44(73.3%) пациенти со време на затварање на улкусот за 12 недели или подолго, и кај 20(44.4%) пациенти со време на затварање на улкусот за помалку од 12 недели. Липодерматосклероза беше најдена кај 14(23.3%) пациенти со време на затварање на улкусот за 12 недели или подолго, и кај 8(17.8%) пациенти со време на затварање на улкусот за помалку од 12 недели. (табела 20, слика 15)

Табела 20. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според изглед на околина на улкус

Околина на улкус	време на затварање на улкус			p-level
	n	<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
еритем	19	17 (37.78)	2 (3.33)	X ² =20.8 ***p=0.000031 sig
еритем+едем	64	20 (44.44)	44 (73.33)	
липодерматосклероза	22	8 (17.78)	14 (23.33)	

X² (Pearson Chi-square) ***p<0.0001

Слика 22. Графички приказ на промени на околината на улкусот кај пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот



Локализацијата на улкусот немаше сигнификантно влијание на времето на затварање на улкусот, анализирано како пократко од 12 недели, и 12 недели или подолго (p=0.57). Во групата со одложено заздравување, подеднаков број на пациенти имаа венозен улкус на десен и лев екстремитет, додека во групата со нормално заздравување, кај 20(44.4%) пациенти улкусот беше локализиран на

десен екстремитет, кај 25(55.6%) локализацијата на улкусот беше на лев екстремитет. (табела 21)

Табела 21. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според локализација на улкус

Локализација на улкус	n	време на затварање на улкус		p-level
		<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
десенекстремитет	50	20 (44.44)	30 (50)	X ² =3.18 p=0.57 ns
левекстремитет	55	25 (55.56)	30 (50)	

X² (Pearson Chi-square)

Медијална и латерална локализација на улкусот имаше слична застапеност кај пациентите, а во зависност од времето на затварање на улкусот (p=0.61). Пациентите со одложено и нормално заздравување на улкусот почесто имаа латерално локализиран улкус на долните екстремитети – 33(55%) и 27(60%) пациенти, соодветно. (табела 22)

Табела 22. Нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според локализација на улкус

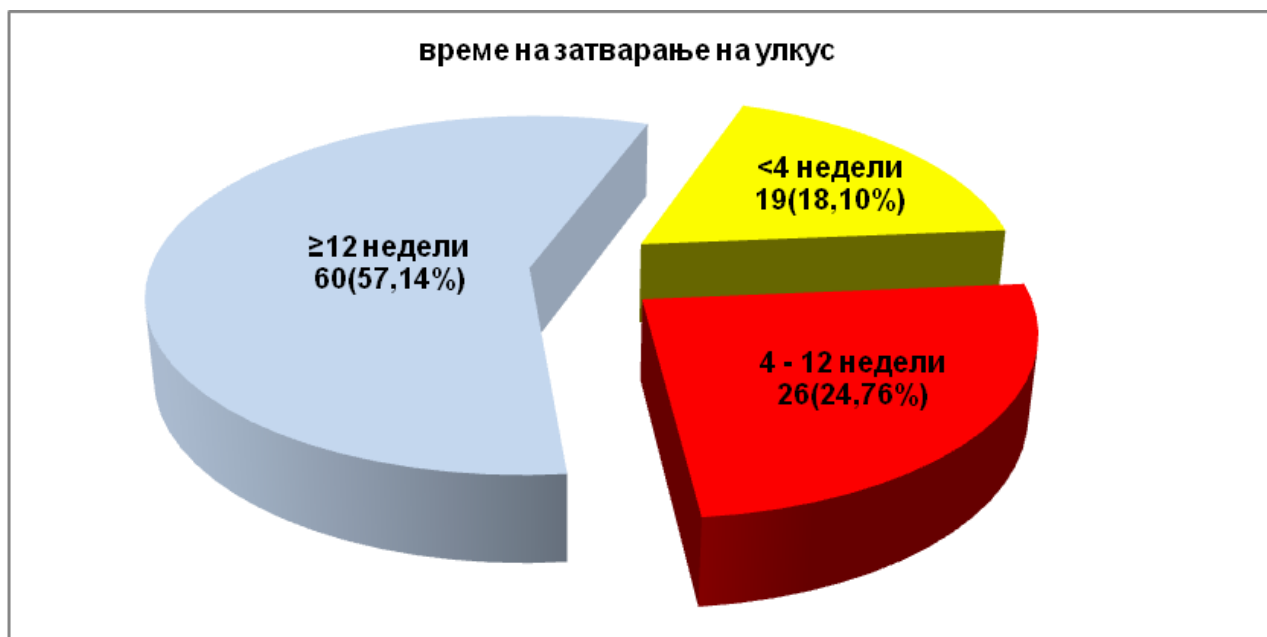
Локализација на улкус	n	време на затварање на улкус		p-level
		<12 недели n (%)	≥12 недели n (%)	
медијално	45	18 (40)	27 (45)	X ² =0.26 p=0.61 ns
латерално	60	27 (60)	33 (55)	

X² (Pearson Chi-square)

КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА – ЗАЗДРАВУВАЊЕ ДО 4 НЕДЕЛИ, 4-12 НЕДЕЛИ, И 12 НЕДЕЛИ И ПОДОЛГО

Во оваа група на пациенти, 19(18.1%) имаа брзо заздравување на улкусот, односно времето на затварање на улкусот беше пократко од 4 недели од почетокот на терапијата, 26(24.8%) пациенти имаа нормално заздравување, односно времето на затварање на улкусот беше од 4 до 12 недели, останатите 60(57.1%) пациенти имаа одложено заздравување, односно времето на затварање на улкусот беше 12 недели и подолго. (слика 16)

Слика 23. Дистрибуција на пациенти со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



Пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот беа хомогени во однос на половата структура, односно меѓугрупните разлики во дистрибуцијата на пациенти според нивниот пол статистички беа несигнификантни ($p=0.32$, $p=0.3$,

$p=0.92$, соодветно за разликите меѓу групите со брзо и нормално заздравување, брзо и одложено заздравување, и нормално и одложено заздравување).

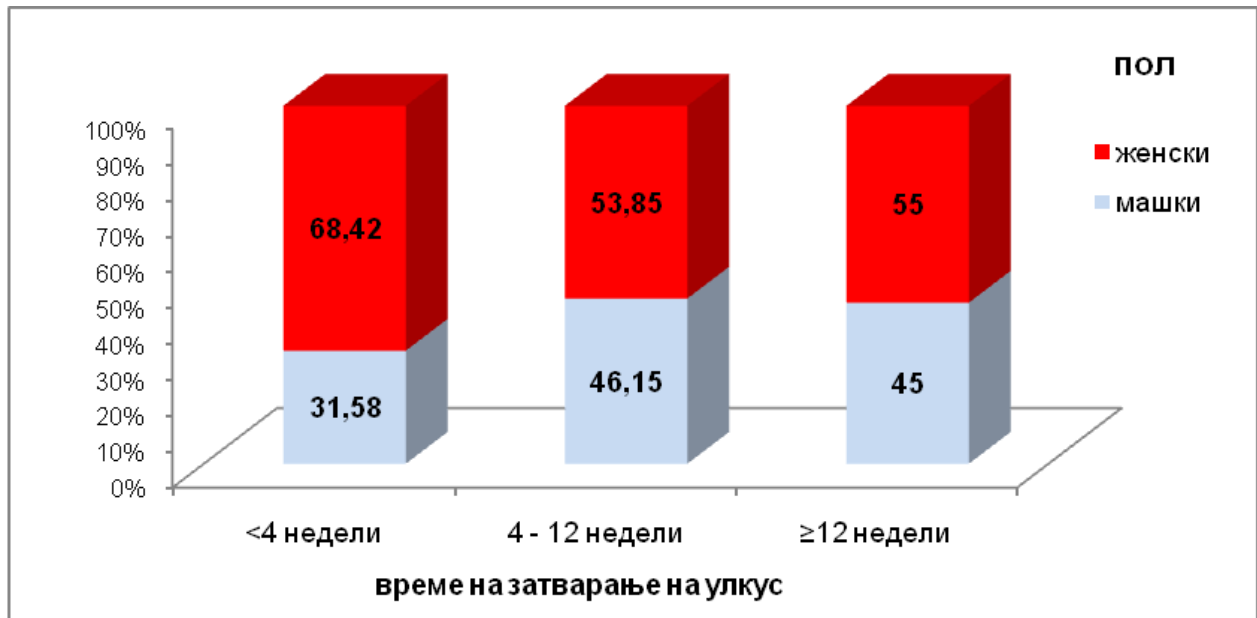
Во трите групи почесто беа застапени пациенти од женски пол – 13(68.4%) пациенти кај кои венскиот улкус се затворил за помалку од 4 недели, 14(53.85%) пациенти кај кои венскиот улкус се затворил за од 4 до 12 недели, и 33(55%) пациенти кај кои венскиот улкус се затворил за 12 недели или повеќе, беа пациенти од женски пол. (табела 23, слика 17)

Табела 23. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – полова дистрибуција

Пол	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
машки	45	6 (31.58)	12(46.15)	27 (45)	I vs II $X^2=0.97$ $p=0.32$ ns
женски	60	13 (68.42)	14 (53.85)	33 (55)	I vs III $X^2=1.07$ $p=0.3$ ns II vs III $X^2=0.01$ $p=0.92$ ns

X^2 (Pearson Chi-square)

Слика 24. Графички приказ на женски и машки пациенти со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



Пациентите со најдолго време на затварање на улкусот беа во просек најстари (64.0 ± 12.2), следено од пациентите кај кои улкусот се затворил за време од 4 до 12 недели (60.8 ± 14.2), и пациентите со време на затварање на улкусот пократко од 4 недели (58.0 ± 13.3).

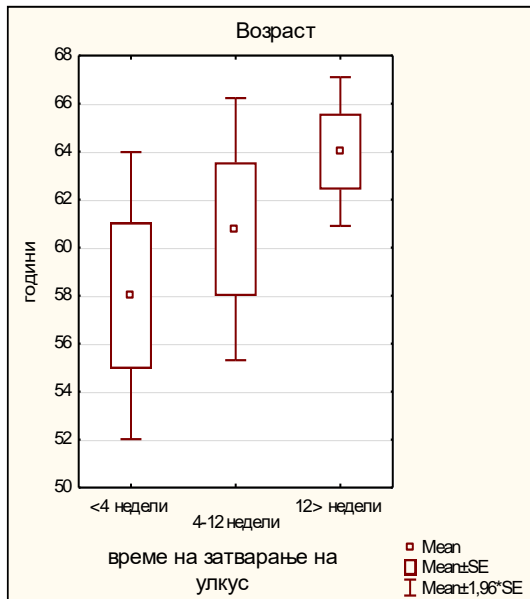
Разликата во просечната возраст меѓу групите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот статистички не се потврди како сигнификантна ($p=0.18$). (табела 24, слика 18)

Табела 24. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – просечна возраст

Време на затварање на улкус	на	дескриптивна статистика (возраст)			p-level
		n	mean \pm SD	min - max	
<4 недели	на	19	58.0 ± 13.3	34 – 85	F=1.74 p=0.18 ns
4 - 12 недели		26	60.8 ± 14.2	32 – 87	
≥12 недели		60	64.0 ± 12.2	33 – 85	

F (Analysis of Variance)

Слика 25. Графички приказ на просечна возраст на пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



Пациентите со брзо и нормално заздравување на улкусот најчесто беа на возраст од 50 до 65 години – 9(47.4%) и 11(42.3%), соодветно, додека пациентите со одложено заздравување најчесто беа на возраст од 65 години и постари. Статистичка сигнификантна разлика во возрасната дистрибуција се потврди меѓу групите со брзо и одложено заздравување на венскиот улкус ($p=0.026$). (табела 25, слика 19)

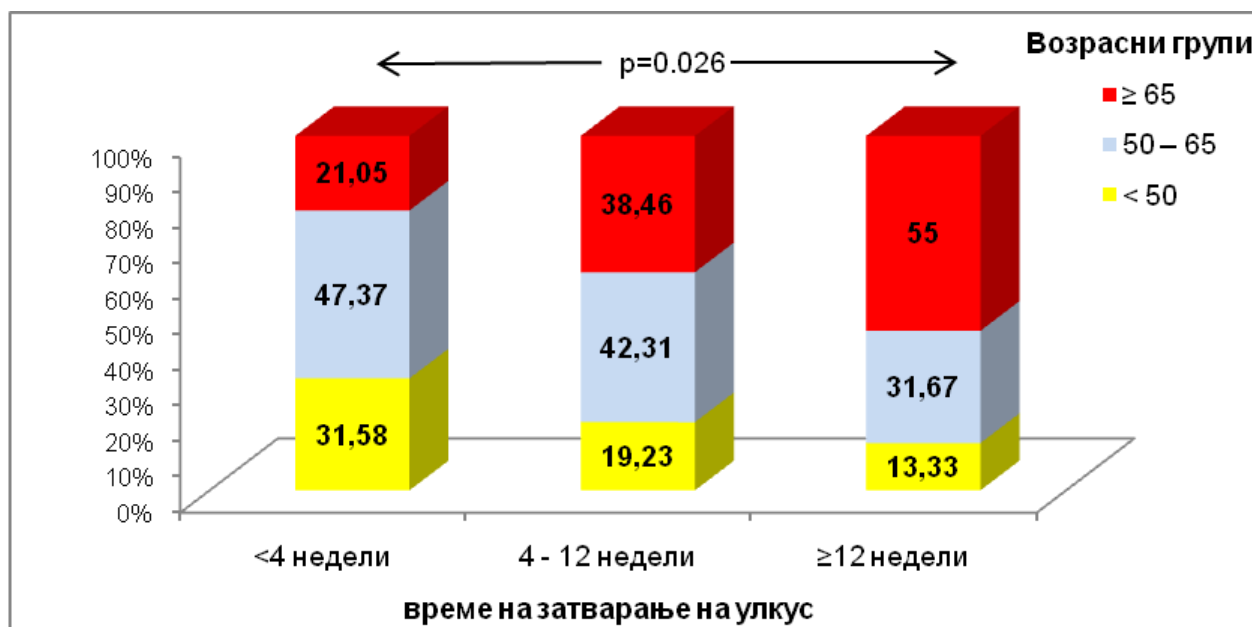
Табела 25. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – возрасна дистрибуција

Возрасни групи (години)	време на затварање на улкус			p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	

< 50	19	6 (31.58)	5 (19.23)	8 (13.33)	I vs II $X^2=1.8$ $p=0.4$ ns I vs III $X^2=7.3$ * $p=0.026$ sig II vs III $X^2=2.0$ $p=0.37$ ns
50 – 65	39	9 (47.37)	11 (42.31)	19 (31.67)	
≥ 65	47	4 (21.05)	10 (38.46)	33 (55)	

X^2 (Pearson Chi-square) * $p<0.05$

Слика 26. Графички приказ на возраст на пациентите со брзо, нормално и одложено здравување на улкусот



Пациентите кои се изјаснија дека се пушачи беа застапени со 6(31.65) во групата со време на затварање на улкусот пократко од 4 недели, 9(34.6%) во групата со време на затварање на улкусот меѓу 4 и 12 недели, и со 18(30%) во групата со време на затварање на улкусот подолго од 12 недели.

Тестираната разлика во дистрибуција на пациенти пушачи/непушачи, а во зависност од времето на затварање на улкусот, анализирано како пократко од 4 недели, 4-12 недели, и 12 недели или подолго, статистички беше несигнификантна ($p>0.05$). (табела 26, слика 20)

Табела 26. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – пушачки статус

Цигари	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
да	33	6 (31.58)	9 (34.62)	18 (30)	I vs II $X^2=0.05$ p=0.83 ns
не	72	13 (68.42)	17 (65.38)	42 (70)	I vs III $X^2=0.02$ p=0.89 ns II vs III $X^2=0.18$ p=0.67 ns

X^2 (Pearson Chi-square)

Консумираат алкохол 7(11.7%) пациенти со одложено заздравување на улкусот, 1 пациент од групата со нормално заздравување на улкусот, немаше пациенти од групата со брзо затварање на улкусот кои консумираат алкохол. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациенти кои пијат/не пијат алкохол, меѓу групите со брзо и нормално заздравување ($p=0.39$), меѓу групите со брзо и одложено заздравување ($p=0.12$), и меѓу групите со нормално и одложено заздравување ($p=0.25$). (табела 27, слика 20)

Табела 27. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – алкохолен статус

Алкохол	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
Да	8	0	1 (3.85)	7 (11.67)	I vs II $X^2=0.75$ p=0.39 ns

Не	97	19 (100)	25 (96.15)	53 (88.33)	I vs III $X^2=2.4$ $p=0.12$ ns II vs III $X^2=1.3$ $p=0.25$ ns
----	----	----------	------------	------------	---

X^2 (Pearson Chi-square)

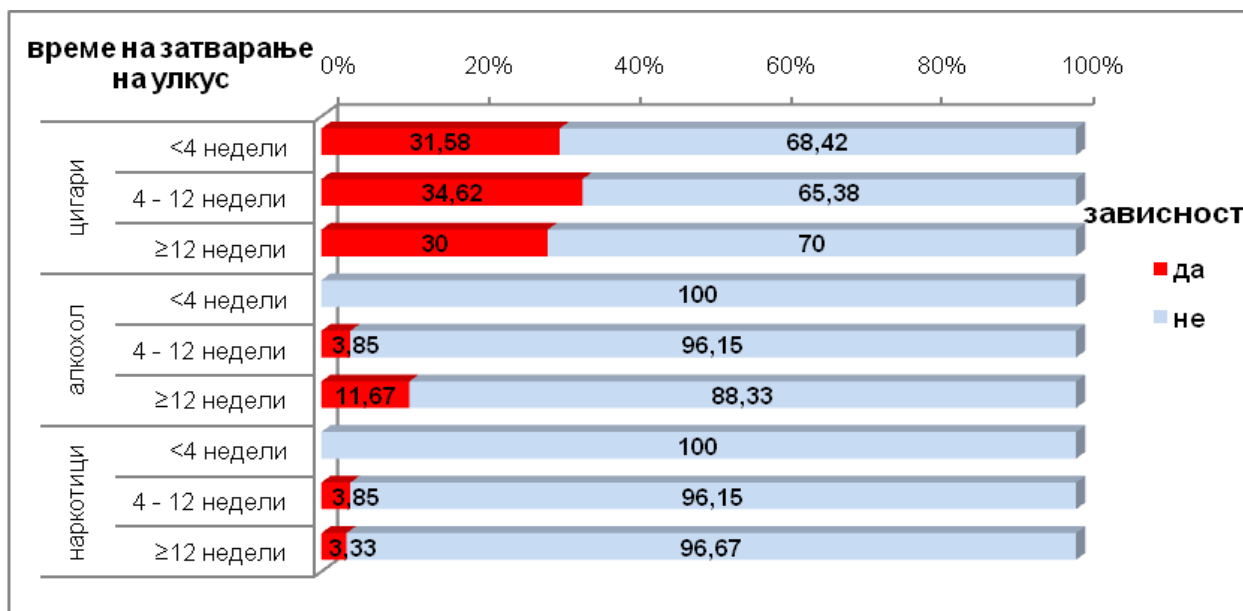
Интравенски зависници од наркотици беа само еден пациент со нормално, и 2 пациенти со одложено заздравување на венскиот улкус. (табела 28, слика 20)

Табела 28. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – наркотици

Наркотици	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
Да	3	0	1 (3.85)	2 (3.33)	I vs II $X^2=0.7$ $p=0.39$ ns
Не	102	19 (100)	25 (96.15)	58 (96.67)	I vs III $X^2=0.6$ $p=0.42$ ns II vs III $X^2=0.12$ $p=0.73$ ns

X^2 (Pearson Chi-square)

Слика 27. Графички приказ на зачестеност на зависности на пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



Висок притисок имаа најчесто пациентите со најдолго заздравување на улкусот, односно со време на негово затварање од 12 недели или подолго – 44(73.3%), следено од пациентите со време на затварање на улкусот помеѓу 4 и 12 недели – 16(61.5%), и пократко од 4 недели – 11(57.9%). Статистичката анализа покажа дека пациентите со и без висок притисок имаа несигнификантно различно време на заздравување на улкусот, односно, за $p > 0.05$ статистичка несигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациенти со и без хипертензија меѓу пациентите со брзо и нормално заздравување, меѓу пациентите со брзо и одложено заздравување, и меѓу пациентите со нормално и одложено заздравување. (табела 29)

Табела 29. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според ХТА

ХТА	време на затварање на улкус			p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	

да	71	11 (57.89)	16 (61.54)	44 (73.33)	I vs II $X^2=0.06$ $p=0.81$ ns I vs III $X^2=1.6$ $p=0.2$ ns
не	34	8 (42.11)	10 (38.46)	16 (26.67)	II vs III $X^2=1.2$ $p=0.27$ ns

X^2 (Pearson Chi-square)

Согласно резултатите во табела 30, со историја на Дијабетес беа 5(26.3%) пациенти кај кои венозниот улкус се затворил пред 4 недели од почетокот на терапијата, 2(7.7%) пациенти кај кои затварањето настанало меѓу 4 и 12 недели, и најмногу, 16(26.7%) пациенти кај кои затварањето на улкусот се случило за 12 недели или подолго.

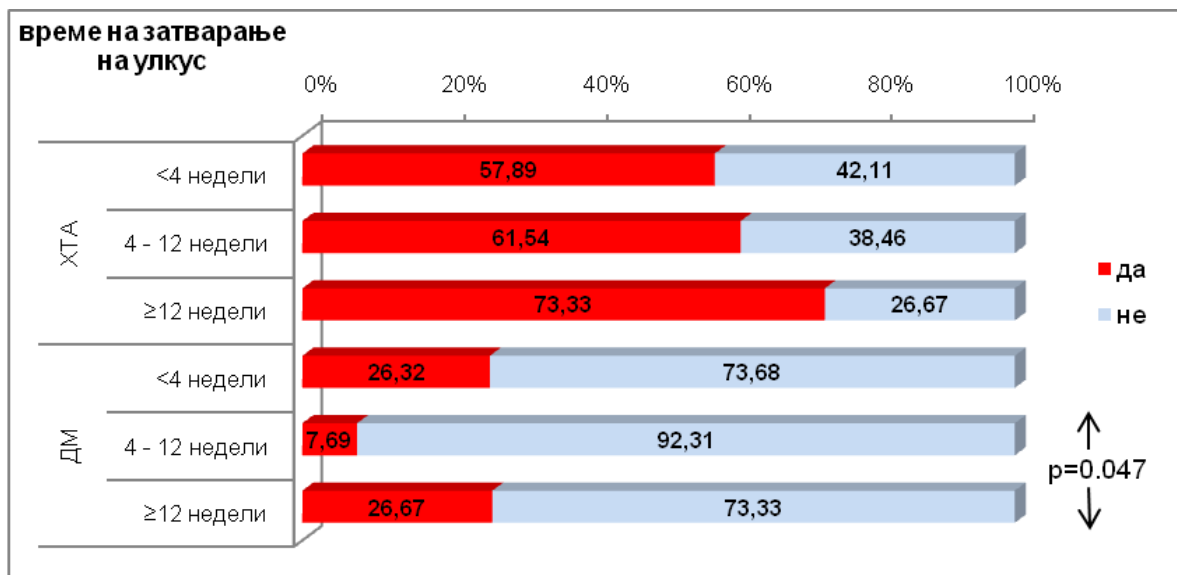
Споредбата на трите групи во однос на зачестеноста на Дијабетес мелитус беше статистички сигнификантна само меѓу групите со нормално и одложено заздравување ($p=0.047$), и се должи на значајно почесто регистрирање на пациенти со Дијабетес мелитус во групата со време на затварање на улкусот од 12 недели или подолго, во однос на групата со време на затварање на улкусот меѓу 4 и 12 недели. (табела 30, слика 21)

Табела 30. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според ДМ

ДМ	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
да	23	5 (26.32)	2 (7.69)	16 (26.67)	I vs II $X^2=2.9$ $p=0.09$ ns
не	82	14 (73.68)	24 (92.31)	44 (73.33)	I vs III $X^2=0.01$ $p=0.97$ ns II vs III $X^2=3.9$ * $p=0.047$ sig

X^2 (Pearson Chi-square)

Слика 28. Графички приказ на зачестеност на ХТА и ДМ кај пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



Статистичка несигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациенти со и без Тромбофлебит, меѓу групите со брзо и нормално заздравување ($p=0.06$), и меѓу групите со нормално и одложено заздравување ($p=0.19$), додека разликата меѓу групите со брзо и одложено заздравување беше статистички сигнификантна – 2(10.5%) vs 30(50%); ($p=0.002$). Тромбофлебит значајно почесто беше дијагностициран кај пациентите со затварање на улкусот во временски период од 12 недели или подолго, наспроти пациентите со затварање на улкусот во временски период помалку од 4 недели по почетокот на терапијата. (табела 31, слика 22)

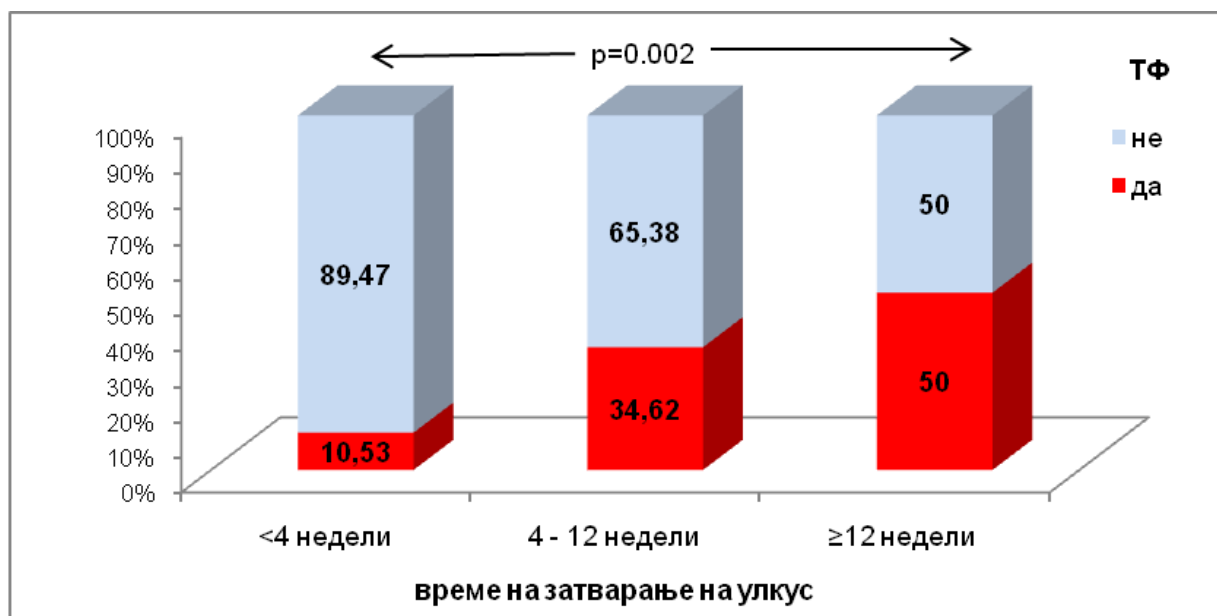
Табела 31. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според ТФ

ТФ	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
да	41	2 (10.53)	9 (34.62)	30 (50)	I vs II $X^2=3.4$ $p=0.06$ ns

не	64	17 (89.47)	17 (65.38)	30 (50)	I vs III $X^2=9.3$ ** $p=0.002$ sig
					II vs III $X^2=1.7$ $p=0.19$ ns

X^2 (Pearson Chi-square) ** $p<0.01$

Слика 29. Графички приказ на зачестеност на ТФ кај пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



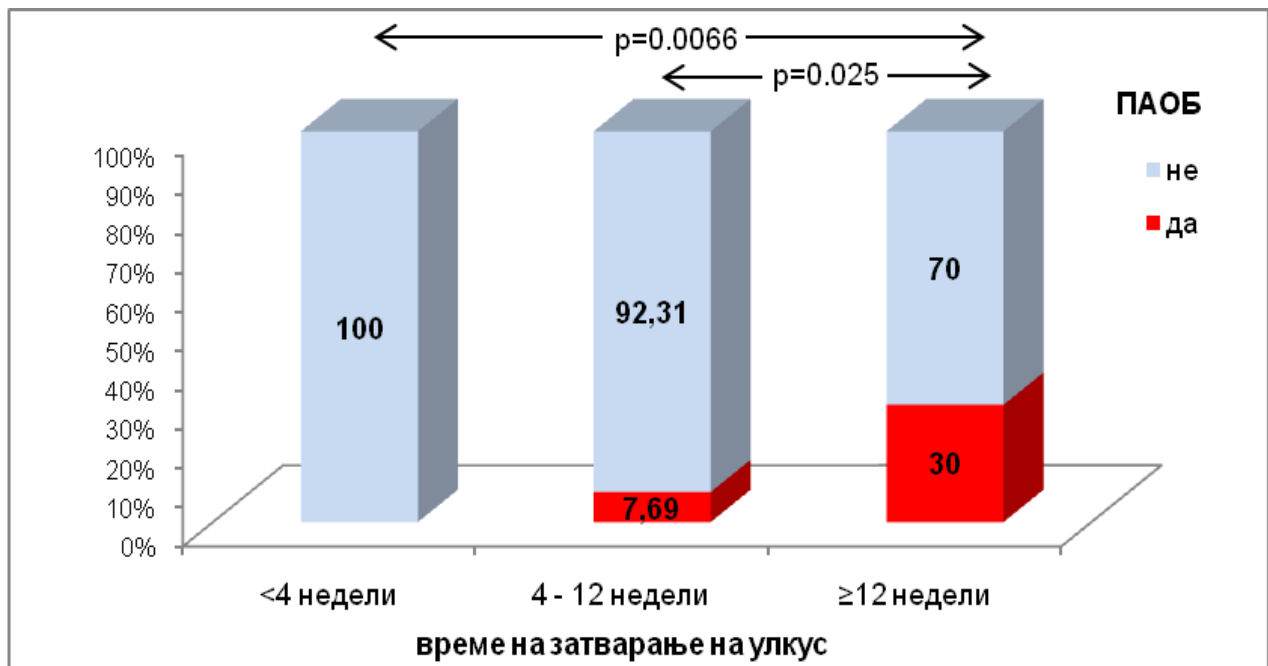
Периферна артериска оклузивна болест имаа 2(7.7%) пациенти кај кои времето на затварање на улкусот траеше меѓу 4 и 12 недели, и 18(30%) пациенти кај кои улкусот затворил за 12 недели или подолго. Пациентите со време на затварање на улкусот пократко од 4 недели немаа ПАОБ. Тестираната разлика во дистрибуција на пациенти со и без ПАОБ се потврди како статистички сигнификантна меѓу групите со брзо и одложено заздравување на венскиот улкус ($p=0.0066$), и меѓу групите со нормално и одложено заздравување ($p=0.025$). ПАОБ значајно почесто имаа пациентите со одложено заздравување на венскиот улкус, споредено со пациентите со брзо и нормално заздравување. (табела 32, слика 23)

Табела 32. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според ПАОБ

ПАОБ	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
да	20	0	2 (7.69)	18 (30)	I vs II $X^2=1.5$ $p=0.22$ ns
не	85	19 (100)	24 (92.31)	42 (70)	I vs III $X^2=7.4$ ** $p=0.0066$ sig II vs III $X^2=5.1$ * $p=0.025$ sig

X^2 (Pearson Chi-square) * $p<0.05$ ** $p<0.01$

Слика 30. Графички приказ на зачестеност на ПАОБ кај пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



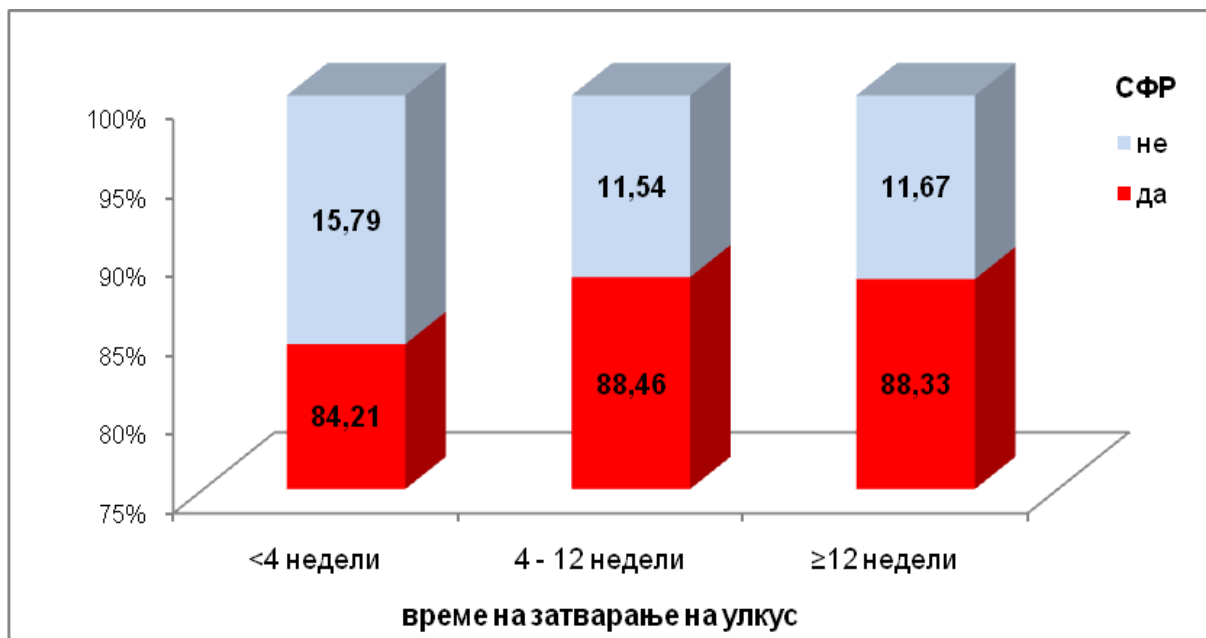
Присутството на сафено-феморален рефлукс немаше сигнификантно влијание на времетраењето на заздравувањето на венскот улкус, односно, сите меѓугрупни разлики беа статистички несигнификантни ($p > 0.05$). Дијагноза на сафено-феморален рефлукс беше поставена кај 16 (84.2%) пациенти со време на затварање на улкусот пократко од 4 недели, 23 (88.5%) пациенти со време на затварање на улкусот меѓу 4 и 12 недели, и 53 (88.3%) пациенти кај времето на затварање на улкусот беше 12 недели или подолго. (табела 33, слика 24)

Табела 33. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според СФР

СФР	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
да	92	16 (84.21)	23 (88.46)	53 (88.33)	I vs II $X^2=0.2$ $p=0.68$ ns I vs III $X^2=0.2$ $p=0.64$ ns
не	13	3 (15.79)	3 (11.54)	7 (11.67)	II vs III $X^2=0.01$ $p=0.98$ ns

X^2 (Pearson Chi-square)

Слика 31. Графички приказ на зачестеност на СФР кај пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



Во табела прикажани се комбинациите на придружни болести, во групите пациенти со време на затварање на улкусот од 12 недели или подолго, и време на затварање пократко од 12 недели. (табела 34)

Табела 34. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според најчести коморбидитети

коморбидитети кои се среќаваат кај пациентите	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
ХТА+ДМ	1	1 (5.26)	0	0	
ХТА+ТФ	1	0	0	1 (1.67)	
ХТА+СФР	21	4 (21.05)	8 (30.77)	9 (15)	I vs II $X^2=0.5$ p=0.47 ns I vs III p=0.501 ns II vs III $X^2=2.8$ p=0.091

					ns
ХТА+ДМ+ТФ	2	0	0	2 (3.33)	
ХТА+ТФ+СФР	14	1 (5.26)	4 (16)	9 (15)	I vs II p=0.37 ns I vs III p=0.44 ns II vs III p=1.0 ns
ХТА+ТФ+СФР+ПА ОБ	4	0	0	4 (6.67)	
ХТА+ДМ+ПАОБ+С ФР	1	0	0	1 (1.67)	
ДМ+ТФ+СФР	1	0	0	1 (1.67)	
ХТА+ДМ+СФР	8	3 (15.79)	1 (3.85)	4 (6.67)	I vs II p=0.37 ns I vs III p=0.44 ns II vs III $\chi^2=0.01$ p=0.91 ns
ДМ+ПАОБ+СФР	3	0	0	3 (5)	
ТФ+СФР	9	0	4 (15.38)	5 (8.33)	I vs II p=0.13 ns I vs III p=0.33 ns II vs III p=0.44 ns
ХТА+СФР+ПАОБ	10	0	2 (7.69)	8 (13.33)	I vs II p=0.501 ns I vs III p=0.19 ns II vs III p=0.72 ns
ХТА+ДМ+ТФ+СФР	6	1 (5.26)	1 (3.85)	4 (6.67)	I vs II p=1.0 ns I vs III p=1.0 ns II vs III p=1.0 ns
ТФ+ПАОБ+СФР	2	0	0	2 (3.33)	

p(Fisher two-tailed)

Пациентите со време на затварање на улкусот за 12 недели или подолго, сигнификантно почесто од пациентите со време на затварање пократко од 4

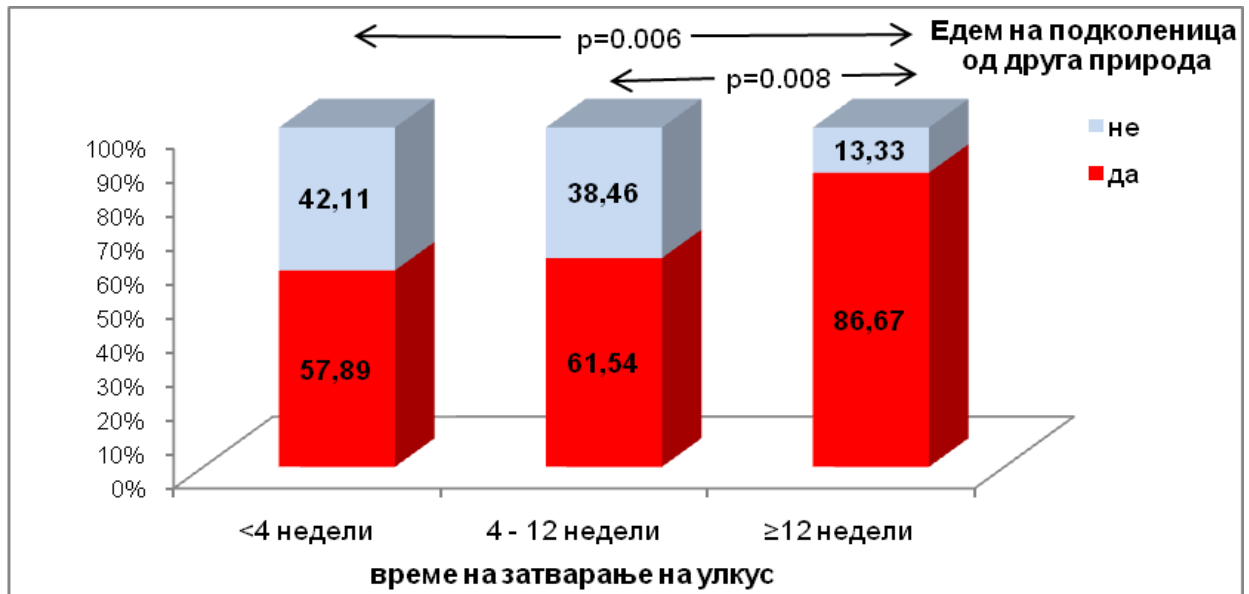
недели, и пациентите со време на затварање меѓу 4 и 12 недели имаа едем на подколеница од друга природа – 52(86.7%) vs 11(57.9%), $p=0.006$, и 52(86.7%) vs 16(61.5%), $p=0.008$, соодветно. Зачестеноста на едем на подколеница од друга природа меѓу пациентите со време на затварање на улкусот пократко од 4 недели, и пациентите со време на затварање меѓу 4 и 12 статистички не беше сигнификантна – 11(57.9%) vs 16(61.5%), $p=0.81$. (табела 35, слика 25)

Табела 35. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според едем на подколеница од друга природа

Едем на подколеница од друга природа	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
да	79	11 (57.89)	16 (61.54)	52 (86.67)	I vs II $X^2=0.06$ $p=0.81$ ns I vs III $X^2=7.4$ ** $p=0.006$
не	26	8 (42.11)	10 (38.46)	8 (13.33)	sig II vs III $X^2=6.9$ ** $p=0.008$ sig

X^2 (Pearson Chi-square) ** $p<0.01$

Слика 32. Графички приказ на зачестеност на едем на подколеница од друга природа кај пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



Кај повеќе од половина пациенти од групата со време на затварање на улкусот 12 недели или подолго, односно кај 36(60%) беше дијагностицирана секундарна бактериска инфекција, наспроти само 1(5.3%) пациенти од групата со време на затварање на улкусот пократко од 4 недели, 2(7.7%) пациенти од групата со време на затварање на улкусот меѓу 4 и 12 недели.

Статистичката сигнификантна разлика во зачестеноста на секундарна бактериска инфекција меѓу пациентите со брзо и одложено заздравување на улкусот беше потврдена за вредност на $p=0.00003$, а за вредност на $p<0.0001$ меѓу пациентите со нормално и одложено заздравување. (табела 36, слика 26)

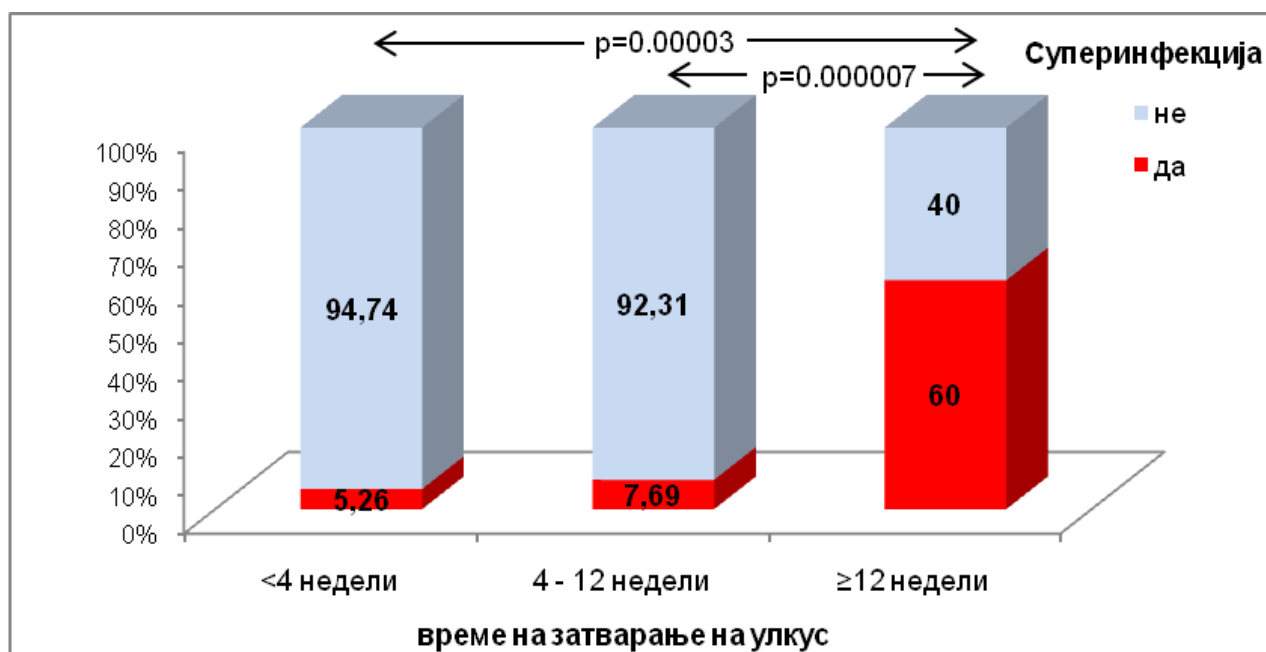
Табела 36. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според секундарна бактериска колонизација

Супер инфекциј а	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
да	39	1 (5.26)	2 (7.69)	36 (60)	I vs II $X^2=0.1$ $p=0.75$ ns
не	66	18	24 (92.31)	24 (40)	I vs III $X^2=17.4$ *** $p=0.00003$

		(94.74)			sig
					II vs III X ² =20.1
					***p=0.000007 sig

X² (Pearson Chi-square) ***p<0.0001

Слика 33. Графички приказ на зачестеност на секундарна бактериска колонизација кај пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



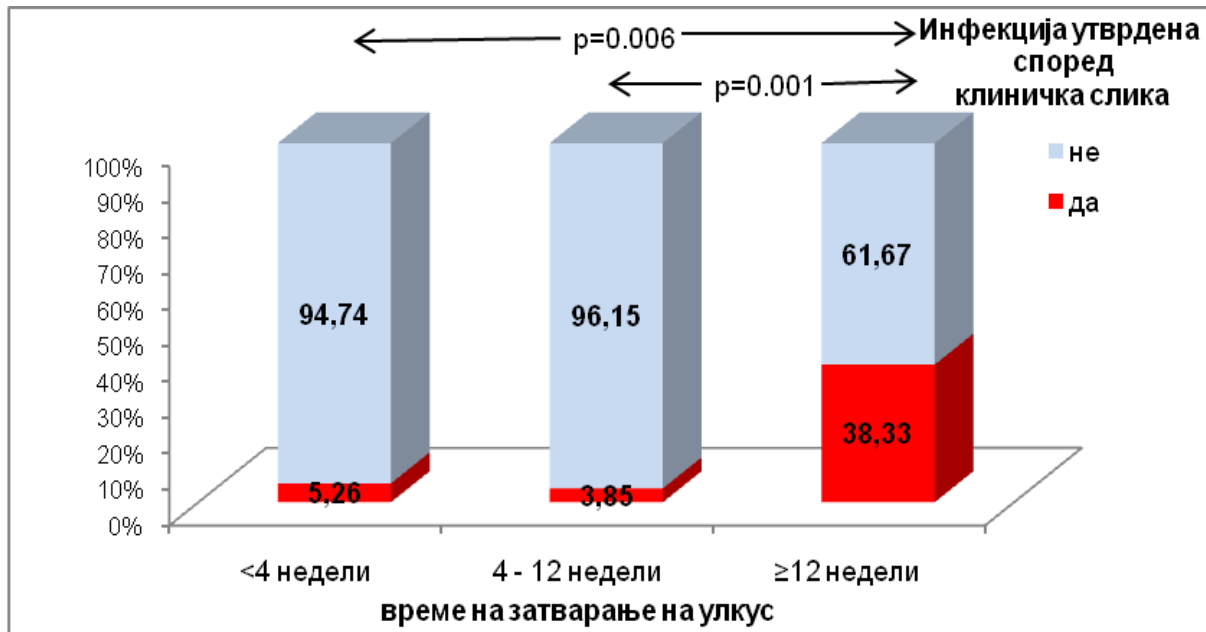
Инфекција утврдена според клиничката слика и лабораторискиот наод беше регистрирана кај 23(38.3%) пациенти кај кои улкусот се затворил за 12 недели или подолго, кај само 1(4.4%) пациенти кај кои улкусот се затворил за пократко од 4 недели, и кај 1(3.85%) пациенти кај кои улкусот се затворил од 4 до 12 недели. Почестиот наод на клинички и лабораториски дијагностицирана секундарна бактериска инфекција кај пациентите со одложено заздравување на венскиот улкус, наспроти пациентите со брзо и нормално заздравување, беше потврден и статистички, со сигнификантност од $p=0.006$ и $p=0.001$, соодветно. (табела 37, слика 27)

Табела 37. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според клинички и лабораториски потврдена инфекција

Инфекција утврдена според клиничка слика и лаборатори ја	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
да	25	1 (5.26)	1 (3.85)	23 (38.33)	I vs II $X^2=0.05$ p=0.8 ns
не	80	18 (94.74)	25 (96.15)	37 (61.67)	I vs III $X^2=7.5$ **p=0.006 sig II vs III $X^2=10.7$ **p=0.001 sig

X^2 (Pearson Chi-square) **p<0.01

Слика 34. Графички приказ на зачестеност на клинички и лабораториски потврдена инфекција кај пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



Повеќе од 2 недели траел улкусот пред да се пристапи кон дерматолошки третман најчесто кај пациентите со одложено заздравување на истиот – 52(86.7%), следено од пациентите со нормално – 19(73.1%) и со брзо заздравување – 9(47.4%). Како статистички сигнификантна се потврди разликата во дистрибуција на пациенти со улкус кој траел подолго и пократко од 2 недели пред третманот, меѓу групите со брзо и одложено затварање на улкусот ($p=0.0004$), додека разликата меѓу групите со брзо и нормално, и меѓу групите со нормално и одложено затварање на улкусот статистички беше незначајна ($p=0.08$ и $p=0.13$, соодветно). Пациентите со одложено заздравување на венозниот улкус значајно почесто од пациентите со брзо заздравување не барале медицинска помош за улкусот повеќе од 2 недели. (табела 38, слика 28)

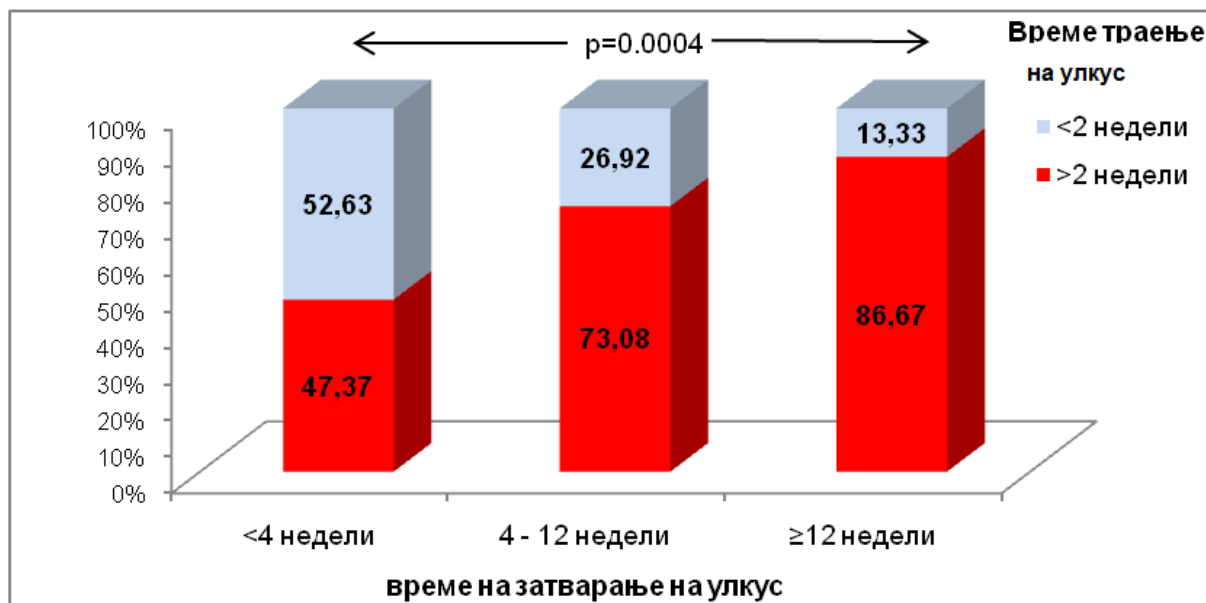
Табела 38. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според должина на лекување

Време траење на третман	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели	II 4 - 12	III >12	

		n (%)	недели n (%)	недели n (%)	
>2 недели	80	9 (47.37)	19 (73.08)	52 (86.67)	I vs II $X^2=3.1$ $p=0.08$ ns
<2 недели	25	10 (52.63)	7 (26.92)	8 (13.33)	I vs III $X^2=12.7$ *** $p=0.0004$ sig II vs III $X^2=2.3$ $p=0.13$ ns

X^2 (Pearson Chi-square) *** $p<0.0001$

Слика 35. Графички приказ на времетраење на улкусот пред третман на пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



Пациентите со време на затварање на улкусот пократко од 4 недели, од 4 до 12 недели, и 12 недели или подолго, имаа различна големина на улкусот, но како статистичка сигнификантна се потврди споредбата меѓу групите со брзо и одложено заздравување ($p=0.0012$), и меѓу групите со нормално и одложено заздравување ($p=0.043$); венозен улкус поголем од 2cm беше измерен најчесто кај пациентите со одложено заздравување на улкусот – 35(58.3%), поретко кај

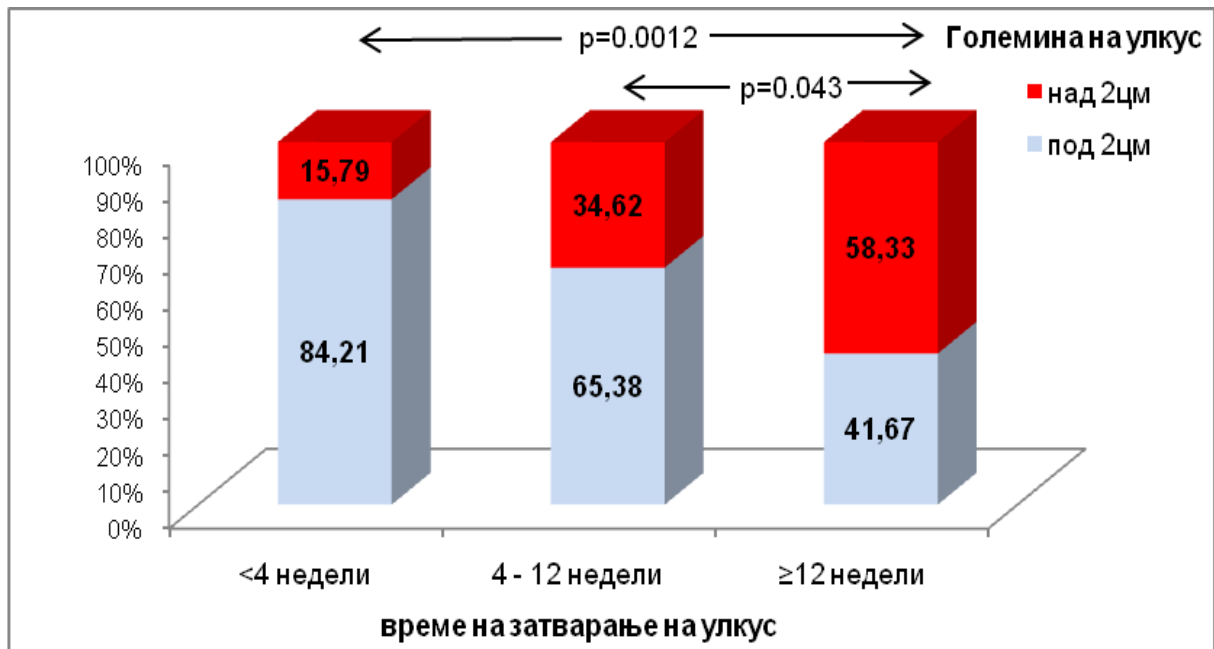
пациентите со нормално заздравување – 9(34.6%), најретко кај пациентите со брзо заздравување на улкусот - 3(15.8%). (табела 39, слика 29)

Табела 39. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според големина на улкус

Големина на улкус	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
под 2цм	58	16 (84.21)	17 (65.38)	25 (41.67)	I vs II $X^2=1.9$ p=0.16 ns
над 2цм	47	3 (15.79)	9 (34.62)	35 (58.33)	I vs III $X^2=10.5$ **p=0.0012 sig II vs III $X^2=4.1$ *p=0.043 sig

X^2 (Pearson Chi-square) *p<0.05 **p<0.01

Слика 36. Графички приказ на големина на улкус кај пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



Кај 7(36.8%) пациенти со брзо заздравување на улкусот, 10(38.5%) пациенти со нормално заздравување, и кај 2(3.3%) пациенти со одложено заздравување,околината на улкусот беше еритематозна;еритематозна и едематозна околина беше најдена кај 9(47.4%) пациенти со брзо затварање на улкусот, 11(42.3%) пациенти со нормално и кај 44(73.3%) пациенти со одложено заздравување на улкусот; липодерматосклероза беше најдена кај 3(15,8%%) пациенти со брзо, 5(19.2%) пациенти со нормално и 14(23.3%) пациенти со одложено заздравување на улкусот.

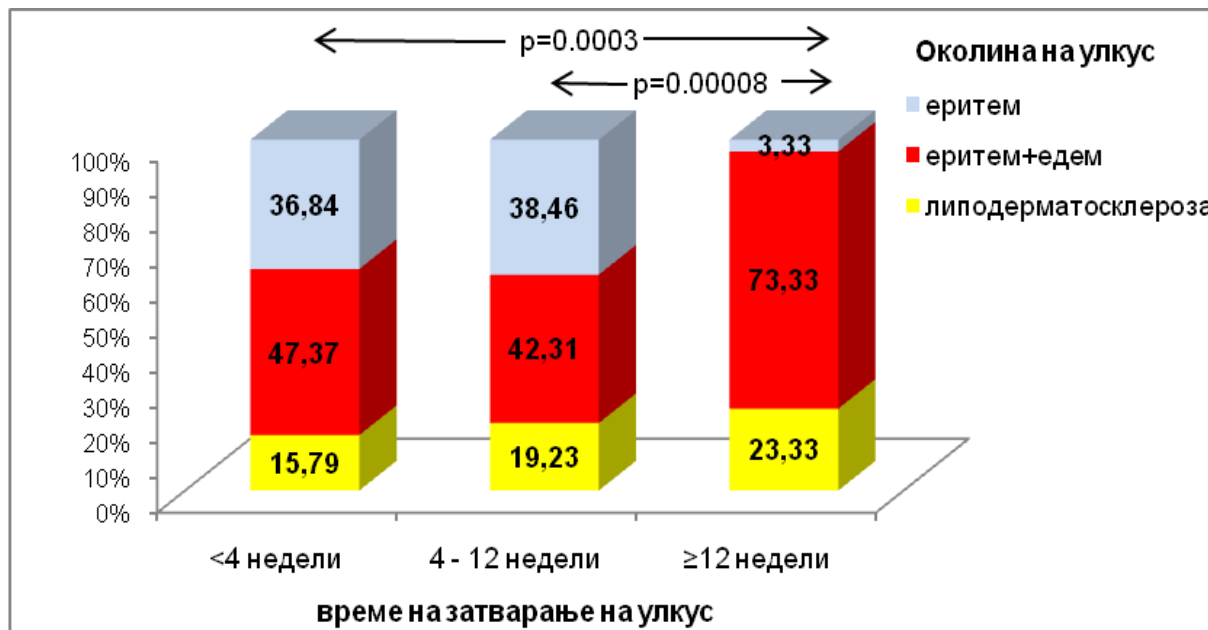
Резултатите од статистичката анализа покажаа дека околината на улкусот беше сигнификантно различно променета кај пациентите со време на затварање на улкусот пократко од 4 недели споредено со пациентите со време на затварање од 12 недели или подолго ($p=0.0003$), и кај пациентите со време на затварање на улкусот меѓу 4 и 12 недели споредено со пациентите со време на затварање од 12 недели или подолго ($p=0.00008$). (табела 40, слика 30)

Табела 40. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според изглед на околина на улкус

Околина на улкус	време на затварање на улкус			p-level	
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)		III >12 недели n (%)
еритем	19	7 (36.84)	10 (38.46)	2 (3.33)	I vs II $\chi^2=0.14$ p=0.93 ns
еритем+едем	64	9 (47.37)	11 (42.31)	44 (73.33)	I vs III $\chi^2=16.5$ ***p=0.0003 sig
липодерматосклероза	22	3 (15.79)	5 (19.23)	14 (23.33)	II vs III $\chi^2=18.9$ ***p=0.00008 sig

χ^2 (Pearson Chi-square)

Слика 37. Графички приказ на промени на околината на улкусот кај пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот



Венозниот улкус кај пациентите со време на затварање на улкусот пократко од 4 недели, и кај пациентите со време на затварање на улкусот меѓу 4 и 12 недели почесто беше локализиран на левиот екстремитет – 11(57.9%) и 14(53.85%), соодветно. Кај пациентите кај кои улкусот се затворил за 12 недели или подолго, локализацијата на улкусот на десен и лев екстремитет беше подеднакво застапена. Сите меѓугрупни компарации во однос на локализацијата на улкусот на десен или лев екстремитет статистички беа несигнификантни, односно незначајни ($p>0.05$). (табела 41)

Табела 41. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според локализација на улкус

Локализација на улкус	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
Десен екстремитет	50	8 (42.11)	12 (46.15)	30 (50)	I vs II $X^2=0.07$ $p=0.79$ ns
Лев екстремитет	55	11 (57.89)	14 (53.85)	30 (50)	I vs III $X^2=0.4$ $p=0.55$ ns II vs III $X^2=0.1$ $p=0.74$ ns

X^2 (Pearson Chi-square)

Пациентите со брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот имаа слична медијална или латерална локализација на венозниот улкус (за $p=0.81$, $p=0.82$ и $p=0.6$, соодветно беше статистички незначајна разликата меѓу пациентите со брзо и нормално заздравување, меѓу пациентите со брзо и одложено заздравување, и меѓу пациентите со нормално и одложено заздравување на улкусот).

Латерална локализација на улкусот беше почест наод кај пациентите од трите групи во однос на времето на затварање на улкусот – 11(57.9%) пациенти со брзо, 16(61.5%) пациенти со нормално и 33(55%) пациенти со одложено заздравување. (табела 42)

Табела 42. Брзо, нормално и одложено заздравување на улкусот – дистрибуција според локализација на улкус

Локализација на улкус	време на затварање на улкус				p-level
	n	I <4 недели n (%)	II 4 - 12 недели n (%)	III >12 недели n (%)	
медијално	45	8 (42.11)	10 (38.46)	27 (45)	I vs II $X^2=0.1$ p=0.81 ns
латерално	60	11 (57.89)	16 (61.54)	33 (55)	I vs III $X^2=0.1$ p=0.82 ns II vs III $X^2=0.3$ p=0.6 ns

X^2 (Pearson Chi-square)

Во табела прикажани се резултатите од униваријантната и мултиваријантна логистичка регресиона анализа, за да се утврдат варијаблите сигнификантно асоцирани со одложено заздравување на венозен улкус. Варијаблите кои во униваријантната анализа се покажаа како сигнификантни (возрасни групи, ТФ, ПАОБ, едем на подколеница од друга етиологија, секундарна бактериска инфекција, времетраење на улкусот пред третман, големина и околина на улкус), беа ставени во модел на мултиваријантна анализа, која присуството на ТФ, ПАОБ и суперинфекција ги детерминираше како состојби сигнификантно асоцирани со одложено затварање на улкусот.

Пациентите со тромбофлебит имаат за 27.6 пати поголема шанса од пациентите без ТФ за одложено заздравување на улкусот (OR=27.587 95% CI 3.176 – 39.64).

Пациентите со периферната артериска оклузивна болест споредено со пациентите без ПАОБ имаат за 43 пати поголема шанса за одложено здравување (OR=43.3 95% CI 2.735 – 65.539).

Присутната секундарна бактериска инфекција ја зголемува шансата за одложено здравување на венскиотулкус за 70.7 пати (OR=70.691 95% CI 4.084 – 122.76).
(табела 43)

Табела 43. Бинарна логистичка регресиона анализа

	Униваријантна				Мултиваријантна			
	p	exp (B)	95% CI for Exp (B)		p	exp (B)	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Возраст	0.089	1.027	0.996	1.059				
Возрасни групи реф. 50год.								
50-65 години	0.636	1.306	0.432	3.949				
>65 години	*0.037	3.241	1.074	9.782				
Пол реф. жени								
Мажи	0.609	1.227	0.560	2.688				
Цигари	0.716	0.857	0.374	1.966				
Алкохол	0.106	5.811	0.688	49.052				
Наркотици	0.737	1.517	1.33	17.273				
ХТА	0.151	1.833	0.802	4.190				
ДМ	0.178	1.974	0.735	5.305				
ТФ	**0.009	3.091	1.324	7.214	**0.003	27.587	3.176	39.64
ПАОБ	**0.004	9.214	2.012	42.193	**0.007	43.300	2.735	65.539
СФП	0.798	1.165	0.363	3.739				
Едем на								

подколеница од друга природа	**0.00 3	4.333	1.670	11.247				
Секундарна бактериска инфекција	***0.0 00	21.00	5.838	75.539	**0.003	70.691	4.084	122.76
СБИ (клиничка слика и лабораторија)	**0.00 1	13.365	2.952	60.515				
Време на третман реф.>од две недели < 2 недели	**0.00 5	0.253	0.097	0.660				
Големина на улкус реф.<2цм >2цм	**0.00 2	3.850	1.668	8.888				
Околина на улкус реф.еритем еритем + едем липодерматосклеро за	***0.0 00 **0.00 2	18.700 14.875	3.939 2.708	88.775 81.695				
Локализација на улкус реф. десен екстремит	0.573	0.800	0.368	1.738				
Локализација на улкус реф.медијално латерално	0.609	0.815	0.372	1.784				
ХТА+СФР	0.144	0.485	0.184	1.279				

ХТА+ТФ+СФР	0.592	1.376	0.427	4.435				
ХТА+ДМ+СФР	0.672	0.732	0.173	3.100				
ТФ+СФР	0.920	0.932	0.235	3.688				
ХТА+СФР+ПАОБ	0.143	3.308	0.667	16.404				
ХТА+ДМ+ТФ+СФР	0.630	1.536	0.269	8.778				

p<0.01 *p<0.0001

Статистичка анализа

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov тест беше користен за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

Статистичките карактеристики на категориските варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви, додека квантитативни варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности.

Статистичката сигнификантност на интергрупните разлики беше тестирана со Chi-square test, Student t-test, Analysis of Variance.

Логистичка регресиона анализа беше користена за да се утврдат независните предиктори за одложено заздравување на веенскиот улкус.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

11.ДИСКУСИЈА

Хроничната венска инсуфициенција претставува заболување на венските крвни садови предизвикана од зголемен венски притисок. Ова заболување е се почесто во светот, а претставува значаен проблем поради неговата прогресивна природа. Многу почесто се забележува кај жените и кај постарите лица, додека кај лицата со генетска предиспозиција може да се јави уште во помлада возраст.(2) Во нашата студија доминираа жените со 57.1% во сите возрастни групи. Како главни причини за почестата појава на венските заболувања кај жените се сметаат бременостите и хормонскиот фактор.(4) На почетокот пациентите се јавуваат за преглед поради естетски причини, и не го сфаќаат проблемот сериозно се додека не дојде до прогресија на болеста во повисок стадиум. Последниот стадиум од ХВИ се среќава кај помал број на пациенти, а се карактеризира со појава на венски улкуси. Венските улкуси бараат хоспитализација, секојдневен третман, го отежнуваат нормалното функционирање, бараат големо внимание како од лекарот така и од пациентот, често рецидивираат и заздравуваат со лузни или пигментации. Во секојдневната клиничка пракса особено е значајно да може да се утврди типот на улкусот и она што може да се очекува од третманот, зависно од карактеристиките на улкусот и присутните коморбидитети, навика и индивидуални карактеристики на пациентот. Според тоа може навремено да се реагира со соодветна терапија, поагресивна или не, и да се вклучи интердисциплинарен пристап за решавање на коморбидитетите кои имаат најголемо влијание врз нашиот третман. На оваа тема се направени бројни студии во кои се докажува значењето на прогностичките фактори кон терапевтскиот пристап. (16,17,34,65,121,126,160)

Првиот пристап кон третманот на венски улкус е компресивната терапија и локалниот дресинг на раната, меѓутоа голем дел од улкусите не реагираат на стандардната терапија или им е потребен поагресивен пристап како хируршки третман со склерозација или кожен графтинг. Времето на третман за да се дојде до конечниот пристап може да биде доста долго, со што значително се влијае на

квалитетот на животот на пациентот, извршувањето на секојдневните обврски, зголемени финансиски трошоци и хоспитализацијата. Сето ова време може да се скрати доколку навремено се идентификуваат прогностичките фактори кои укажуваат на улкус кој ќе има одложено заздравување, и со тоа уште на самиот почеток на третманот ќе се има поинаков пристап. (126)

Во оваа студија беа опфатени 105 пациенти со дијагностицирана ХВИ во последниот стадиум од заболувањето, односно со присутен активен венски улкус. Од испитаниците најмногу со 44.8%, доминираа пациенти на 65-годишна возраст и постари.

Од сите 105 испитаници 60 (57.1%) имаа одложено заздравување на венскиот улкус, или заздравување кое траело подолго од 12 недели. Кај 18.1% од испитаниците е забележано брзо затворање на улкусот, односно пократко од 4 недели, додека кај 24.8% од испитаниците е забележано заздравување на улкусот во период од 4 до 12 недели.

Како значаен прогностички индикатор за крајниот исход од третманот се смета времетраењето на улкусот пред терапијата и неговата околина.(126) Во нашата студија 76.2% од испитаниците се јавиле на преглед и започнале со дерматолошки третман по повеќе од две недели од појавувањето на улкусот. Големината на улкусот за поголема од 2 цм е детектирана кај 44.8% од испитаниците во студијата.

Се смета дека затворањето на венскиот улкус се одвива побрзо кај пациенти со помал улкус (<2цм), помало времетраење на улкусот пред третманот, без присутен Тромбофлебит и пациенти на помлада возраст. (160)

Времетраењето на венскиот улкус и неговата големина, како и состојбата на артериската и венската циркулација особено постоењето на Тромбофлебит се покажале како значаен прогностички фактор при времетраењето на улкусите и пристапот кон третманот и при една студија на Оксфорд. (65) Обезноста е многу тесно поврзана со венските заболувања, меѓутоа не е пронајдена поврзаност

помеѓу зголемениот индекс на телесна маса и појавата на улцерациите, со што не се смета за индикатор при третманот на венските улцерации.(65)

Во нашата студија обезноста не е ставена како фактор кој може да влијае врз времетраењето на венскиот улкус и терапискиот пристап, меѓутоа повеќе од половина од пациентите кои се јавуваат на преглед со дијагностицирана Хронична венска инсуфициенција се со покачена телесна маса.

Возраста на пациентите не се покажа како сигнификантна при прогнозирањето на терапевтскиот успех, иако во нашата студија најголем број од пациентите односно 55% со одложено заздравување на венските рани се над 65 годишна возраст. Овој податок корелира со податоците од другите студии низ светот. (16,17,34,65,160) Единствено значајна разлика беше направена помеѓу пациентите од најмладата група до 50 годишна возраст 24.4% каде почесто беше забележано затворање на улкусот за пократок временски период, во споредба со највозрасната група од над 65 години каде затворањето на улкусот за помалку од 12 недели беше забележано само кај 13.3%. Пациентите до 50 годишна возраст беа застапени со 47.4% во групата со брзо затворање на улкусот, односно за време помалку од 4 недели, додека само со 13.33% во групата на одложено заздравување.

Хипертензијата не се покажа како важен фактор при прогнозата на третманот на венскиот улкус, иако помеѓу нашите испитаници беше најчест коморбидитет со застапеност од 67,6% од испитаниците.

Периферната артериска оклузивна болест се покажа како важен индикатор при епителизацијата на венските рани. Од испитаниците 19% односно 20 пациенти беа со дијагностицирана Периферна артериска оклузивна болест, од кои 18 се со одложено заздравување на венскиот улкус. Ниту еден пациент со дијагностицирана Периферна артериска оклузивна болест не беше забележан во групата од брзо затворање на улкусот до 4 недели од почетокот на третманот. Употребата на Пентоксифилин кај овие пациенти се покажала разумна и со висок степен за забрзување на процесот на заздравување на венските улкуси.(85)

Хипербарната комора со која се зголемува циркулацијата на периферните делови од телото и се подобрува оксигенацијата, исто така дава одлични резултати кај пациентите со ПАОБ и хронични рани на долните екстремитети забрзувајќи го заздравувањето на раните и значително намалувајќи ги шансите од ампутација.(88) Во нашата студија е потврдена значајноста на присутната Периферна артериска оклузија при заздравувањето на улкусите, со тоа што постои сигнификантна разлика во времетраењето на третманот кај пациентите со присутно заболување, за разлика од оние кои имаат нормална артериска циркулација. Ова ни укажува на важноста од истовремено третирање на заболувањата, и рано преземање на терапевтски мерки за решавање на циркулаторните проблеми.

Како важен маркер при времетраењето на процесот на епителизација на раните на долни екстремитети се покажа и Тромбофлебитот. Во нашата студија 50% од пациентите со одложено затворање на улкусот се со дијагностициран Тромбофлебит. Само 2ца пациенти со дијагностициран Тромбофлебит се забележани во групата од брзо затворање на улкусот до 4 недели, а 9 пациенти се со затворен улкус за време од 4 до 12 недели. Пациентите со историја за длабока венска тромбоза имаат помали шанси од брзо заздравување на улкусот и развиваат улкуси со поголеми димензии, сето тоа се должи на оштетувањата кои тромбозата ги остава на сидовите на крвниот сад. (65)

Сепак, релацијата помеѓу Тромбофлебитот и времетраењето на венскиот улкус е доста оскудно опишана и недоволно потврдена низ литературата. Во нашата студија е докажана поврзаноста на постоењето на тромбофлебит со одложеното заздравување на венскиот улкус.

Присутниот Дијабетес мелитус не се покажа како важен прогностички фактор при одложеното заздравување на венските улкуси. Од пациентите со одложено заздравување на венскиот улкус 15.6% беа дијагностицирани со Дијабетес мелитус. Одложеното заздравување на рани кај дијабетичарите се смета дека настанува како резултат на депозитите од екстрацелуларниот матрикс и присутниот богат целуларен инфилтрат.(111) Дијабетот е поврзан со ендотелна

дисфункција, а со тоа почеста појава на Периферна артериска оклузивна болест и абнормална локална целуларна и цитокинска активност што води до дефектно и одложено затворање на раните.(90)

Во студија направена 1995 година се отфрла поврзаноста на одложеното заздравување на венските улкуси како резултат на ДМ.(65) Во некои понови студии е докажано одложеното заздравување на венските улкуси кај дијабетичарите кое се должи на повеќе фактори.(90,111) Во нашата студија од 23 пациенти со дијагностициран ДМ кај 16 е забележано одложено заздравување, кај 5 пациенти е присутно брзо затворање на улкусот односно пократко од 4 недели и само 2ца пациенти со затворање на улкусот во период од 4 до 12 недели.

Најголем број од испитаниците 92 (87,6%) се со ултрасонографски докажан сафено-феморален рефлукс, меѓутоа оваа патологија во нашата студија се покажа како небитен фактор, при прогнозата од терапискиот исход на венските рани.

Повеќето пациенти имаа комбинација од повеќе коморбидитети, а најчесто беа застапени Хипертензијата со сафено-феморален рефлукс која е регистрирана кај 21 испитаник, потоа Хипертензијата во комбинација на сафено-феморален рефлукс и Тромбофлебит со застапеност кај 14 испитаника и Хипертензија со сафено-феморален рефлукс и Периферна артериска оклузивна болест која беше забележана кај 10 пациенти. Комбинацијата на коморбидитети како Хипертензија со сафено-феморален рефлукс и Периферна артериска оклузивна болест беше застапена со 13.33% од пациентите со одложено заздравување на венскиот улкус односно со времетраење поголемо од 12 недели, а комбинацијата од Хипертензија, Тромбофлебит и сафено-феморален рефлукс со 15%. Како комбинација од коморбидитети со најголема застапеност од 26.67% во групата со целосно затворање на улкусот до 12 недели беше групата од Хипертензија и сафено-феморален рефлукс.

Постоењето на едем на подколеницата исто така се потврди како значаен прогностички фактор при времетраењето на терапијата и заздравувањето на

венските улкуси на долните екстремитети во нашата студија, со што кај 86.7% од пациентите со одложено заздравување беше детектирано и едем на долниот екстремитет. Едемот беше од различна природа, меѓутоа помеѓу нашите пациенти доминираше отокот на подколеница предизвикан од кардиоваскуларна природа и од секундарна бактериска инфекција, беа присутни и неколку пациенти со нарушена лимфна дренажа. Поради затегнатоста на кожата едемот тежнее кон зголемување на рабовите на веќе постоечката улцерација. Компресивната терапија го ублажува едемот, меѓутоа неопходен е и друг терапевтски пристап со користење на диуретици, почеста елевација на ногата и најважно решавање на проблемот кој води до него. При преглед на пациент со венски улкус и присутен едем во подколеницата потребно е да се обрати внимание на етиологијата на постоечкиот едем и според тоа да се прилагоди терапевтскиот пристап, имајќи во предвид дека ова претставува важен прогностички фактор во понатамошниот третман и исход на улкусот.

Едемот беше присутен и кај пациентите со потврдена секундарна бактериска инфекција. Кај дел од овие пациенти бактеријата беше микробиолошки и лабораториски потврдена, додека кај дел од нив дијагнозата беше само поставена врз база на лабораториските наоди и клиничкиот преглед каде што е установено присуство на целулит, болка, гноен исцедок и одор. Во лабораторискиот наод доминираа покачени леукоцитни вредности, покачен ЦРП, седиментација, а кај дел и покачен антистрептолизински титар. Кај сите пациенти е направено Ехо доплер на долните екстремитети, со што е детектирано и присуство на реактивни лимфни жлезди.

До сега дел од студиите ја негираат поврзаноста на присутните бактерии во улкусот со неговото заздравување, осврнувајќи се на фактот дека е нормално улкусот да содржи богата микрофлора.(160) Според друга студија од венскиот улкус се изолирани 69 видови на бактерии, а од еден исти улкус многу често се изолираат повеќе специеси, од кои најчесто се среќава *Staphylococcus aureus* кај околу 88% од испитаниците. (73) Според оваа студија дел од бактериските специеси не покажуваат клинички знаци за присутна бактерија и не ја

комплицираат клиничката слика, додека други бактерии се попатоцени и даваат побурна реакција. Сепак оваа студија е направена кај 58 испитаници од кои сите улкуси биле колонизирани со бактериска микрофлора, додека друга студија направена на 100 пациенти од страна на професор Халберт докажува дека само 82 пациенти имале бактериска колонизација на улкусот и ја докажува релацијата помеѓу зголемената димензија на улкусот и одложеното заздравување поради присуството на бактериите.(73) Сепак одложеното заздравување на улкусот се смета за присутно доколку дојде до зголемување на бактериската колонизација и појава на целулитис, што претставува индивидуална карактеристика. (73) Како најчести бактерии кои предизвикуваат зголемување на димензиите на улкусот и одложен терапевтски одговор се сметаат *S.pyogenes*, *S.aureus* (само кај одредени индивидуи),*P.aeruginosa* и *E.faecalis*.(73)

Во нашата студија докажана е секундарна бактериска колонизација кај 39 пациенти или 37,14% од испитаниците,а беа потврдени неколку специеси *E.coli*, *MRSA*, *Klebsiela*, *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *S.coagulaza*, *P.mirabilis*. Присуството на овие соеви беше проследено со карактеристична клиничка слика, а нивното постоење се покажа како значаен прогностички фактор за терапевтскиот одговор на венскиот улкус. Од групата на пациенти со одложено заздравување на улкусот 60% се со докажана секундарна бактериска колонизација. Најчест патоген меѓу нашите испитаници беше *S.aureus*. Конечниот резултат од заздравувањето на овие рани беше формирање на хиперпигментиран цикатрикс.

Како значаен прогностички фактор се покажува во голем број на студии и времето на започнување на третман на улкусот. (121,142) Времетраењето на нетретираниот улкус пак корелира со зголемени димензии на улкусот и појава на суперинфекција. Во нашата студија е докажано дека постои сигнификантна разлика во времето на јавување на дерматолог и отпочнување со третманот при заздравувањето и терапевтскиот одговор на улкусот, односно 86.7% од пациентите со одложено заздравување на улкусот започнале со третман подолго од 2 недели од појава на променета. Кај 13.33% од пациентите со одложено

заздравување е забележано навремено јавување и отпочнување со терапија, односно за помалку од 2 недели од појавата на промената во подколеницата.

Она што најмногу од студиите направени на оваа тема го потврдуваат и истакнуваат како важен индикатор е околината и големината на венскиот улкус. Големината на венскиот улкус влијае врз брзината на терапевтскиот одговор и времето за затворање на раната.(118,121,126,160) Во нашата студија исто така е докажано значајна разлика во времетраењето на венските улкуси зависно од нивната големина, односно улкусите кои се обележани како поголеми од 2цм почесто имаа одложен тип на заздравување со третман подолго од 12 недели и тоа со присутност во оваа група од 58.33% односно 35 пациенти, додека во групата на брзо заздравување до 4 недели беа присутни само 3ца (15.79%) пациенти со улкус поголем од 2 цм, а во групата на заздравување од 4 до 12 недели беа присутни 9 (34.62%) пациенти.. Улкусите со големина помала од 2 цм беа застапени со 41.67% во групата на одложено заздравување, а со 73.33% во групата на нормално затворање на улкусот во период пократок од 12 недели.

Околината на улкусот е обележана како еритемна, еритемо-едематозна и липодерматосклерозна, и во однос на овие процеси е забележана разлика во заздравувањето на венските улкуси. Улкусите чија околина беше еритемо-едематозна беа најбројни 64 пациенти и покажаа тенденција кон одложен тип на заздравување 73.3%, а улкусите кои се наоѓаа на липодерматосклерозна основа беа застапени во групата на одложен тип на заздравување со 23.3%. Улкусите кои се карактеризираа единствено со еритем во околината покажуваат тенденција кон нормално време на затворање односно помалку од 12 недели, и беа со застапеност во оваа група од 37.8%.

Во однос на локализацијата на венските улкуси лев или десен екстремитет и латерално или медијално не е утврдено значајна разлика, а истото не е евидентирано ниту во некоја поопсежна студија во светот. Во нашата студија кај 50 (47,61%) пациенти улкусот беше локализиран на десен екстремитет,а кај 55 (52,38%) пациенти улкусот беше на лев екстремитет. Локализацијата во однос латерално и медијално имаше слична дистрибуција со што кај 45 испитаника

улкусот беше локализиран медијално, а кај 60 испитаника улкусот беше локализиран латерално.

Од болестите на зависност во нашата студија единствено значајна разлика во заздравувањето на улкусот има кај лицата кои дадоа податок за секојдневно конзумирање на алкохол, меѓутоа станува збор за многу мала група од 13 пациенти кај кои доминира одложениот тип на заздравување т.е подолго од 12 недели. Интравенски зависници од наркотици беа вклучени повеќе, меѓутоа само Зца ја завршија студија кај кои доминира одложениот тип на заздравување на венските улкуси. Кај сите тројца пациенти на ултрасонографски преглед е регистрирано големо иреверзибилно оштетување на венските крвни садови, со рефлукс од висок степен и бројни постромботски процеси. Кај пациентите кои дадоа податок дека се активни пушачи не беше евидентирана статистички значајна разлика во времетраењето на венскиот улкус и брзината на тераписки одговор.

Резултатите кои се добиени од нашата студија корелираат со резултати добиени од повеќе студии низ светот кои ја докажуваат поврзаноста на времетраењето на венскиот улкус со некои коморбидитети, околината на улкусот, големината и времетраењето на периодот без терапија.

Според студија од 2016 година работена во Романија (166) со 83 испитаника со активни венски улкуси, како сигнификантни прогностички фактори се липодерматосклероза во околината на улкусот, времетраењето на улкусот пред третманот и присутната артериска оклузивна болест, што корелира со резултатите од нашата студија. Како важни предиктивни фактори во оваа студија се докажани и длабочината на раната, параметар кој не е вклучен во нашето истражување. Не беше пронајдена статистичка значајност во времетраењето на затворањето на венскиот улкус кај пациенти со Тромбофлебит во студијата од Романија, што не беше случај во нашето истражување каде Тромбофлебитот е важен прогностички фактор.

Друга студија од 1994 година (61) работена со 168 пациенти со активен венски улкус на долните екстремитети докажува постоење на релација помеѓу одложеното заздравување на улкусите за повеќе од 12 недели кај пациенти со големината на улцерацијата и времетраењето на раната пред почетокот на третманот. Овие резултати се поклопуваат со она кое е докажано при нашето истражување. Дополнително во оваа студија се испитувани и социоекономските фактори со што е докажано дека кај пациентите од пониска социјална класа и оние кои се самци заздравувањето на венскиот улкус се одвива во одложен период односно за повеќе од 12 недели. Исто така кај оваа група на пациенти се почести и веќе докажаните прогностички фактори како поголема димензија и подолг временски период без третман на раната.

Во опсежна студија (118) работена во 2004 година од страна на професор Дејвид Марголис истакнат дерматолог од универзитетот во Пенсилванија, со 20 000 пациенти со Хронична венска инсуфициенција и активен венски улкус е докажано дека е возможно да се создаде предиктивен модел со кој уште при првиот преглед може да се предвиди исходот и времетраењето на третманот. Овде како најважни фактори се докажани големината, времетраењето пред третманот и околината на улкусот. И овие резултати се совпаѓаат со резултатите од нашето истражување.

Во друга студија (120) работена во 1999 година со 252 пациенти со дијагностицирана Хронична венска инсуфициенција и активен венски улкус се докажуваат големината на улкусот и артериската оклузија како важни предиктивни фактори при третманот. Овие резултати се совпаѓаат со добиените од нашето истражување, меѓутоа се разликуваат со резултатите добиени во врска со времетраењето на улкусот пред третманот, фактор кој според нашите резултати е значаен, а во оваа студија целосно се отфрла. Во ова истражување е докажана и неопходноста од компресивна терапија кај овие пациенти.

Во 1992 година е работена студија (160) во Велика Британија со 200 пациенти со активни венски улкуси, каде како важни прогностички фактори се докажани големината на раната, околината и времетраењето на промената пред третманот, Тромбофлебитот и возраста на пациентот. Сите добиени резултати се совпаѓаат

со резултатите кои се добиени во нашето истражување, освен резултатите кои се презентирани во оваа студија во врска со секундарна бактериска колонизација која ја сметаат за несигнификантна при третманот на венскиот улкус, додека во нашата студија е докажано спротивното.

Во 2005 година е работено обсервационо истражување (151) кое вклучува 151 лекар кои работеле со венски улкуси и кои ги следеле истите од 3 до 6 недели. Како прогностички фактори во третманот овде се покажале големината на улкусот, времетраењето пред третманот и постоењето на Периферна артериска оклузивна болест. Овие резултати се совпаѓаат со резултатите од нашето истражување. Обезноста исто така била од интерес во оваа студија и е докажана нејзината поврзаност со одложеното заздравување на венските рани. Во истражувањето учествувале 330 пациенти.

Бројни фактори се сметаат за важни околу заздравувањето на улкусите, меѓутоа во студијата се вклучени само оние кои се тесно поврзани со болестите на вените. Терапевтскиот пристап беше стандарден и ист кај сите пациенти, меѓутоа со оваа студија се докажува дека со правилна проценка на прогностичките индикатори, терапевтскиот пристап е потребно да се промени уште на почетокот.

12.ЗАКЛУЧОК

Резултатите од нашата студија корелираат со резултатите добиени од повеќе студии во светот. Докажана е важноста на раното препознавање на прогностичките индикатори за терапевтскиот одговор и времетраењето на венскиот улкус. Како важни предиктивни фактори се покажаа возраста над 65 години ($p=0.026$), постоењето на коморбидитети како Тромбофлебит ($p=0.0079$) и Периферна артериска оклузивна болест ($p=0.00097$), секундарната бактериска колонизација ($p<0.0001$), димензиите на улкусот поголеми од 2цм ($p=0.0012$), стазниот дерматит и липодерматосклерозата ($p=0.000031$), едемот од било која природа ($p=0.0017$), како и одложеното време за отпочнување со третман ($p=0.0036$). Ова укажува на потребата од информирање на пациентите за природата на болеста уште на почетокот од дијагностицирањето на Хроничната венска инсуфициенција и важноста за редовни контроли и терапија. Пациентите кои покажуваат присуство на повеќе фактори на одложено заздравување се кандидати за поагресивна терапија уште на самото јавување на преглед и имаат потреба од мултидисциплинарен пристап, особено пациентите со Периферна артериска оклузивна болест и нерегулиран Дијабетес мелитус. Кај дел од овие пациенти е потребен хируршки дебридман или васкуларна интервенција. Одложеното заздравување на раните го доведува до прашање и квалитетот на животот на овие пациенти, со оглед на потребата од долготрајните хоспитализации и неможноста нормално да се обавуваат секојдневните обврски. Пациентите се засегнати и од финансиски аспект, имајќи ги во предвид трошоците за третманот и секојдневните преврски. Овие социо-економски проблеми може да се минимизираат со постоење на прогностички модел со кој уште на почетокот ќе се идентификуваат факторите кои влијаат на текот на третманот на улкусите и раното воспоставување на правилна терапија, а со тоа и порано ќе добиеме задоволителен терапевтски одговор на раната. Од раната идентификација на прогностичките фактори при заздравувањето на венскиот улкус големи се и клиничките придобивки. Со навременото предупредување за очекуваниот слаб

одговор на стандардниот третман ќе има и навремена модификација и прилагодување на истиот спрема потребите на пациентот. Раната проценка на пациентот и улкусот треба да претставува основа за правилно третирање на хроничните рани од типот на венските улкуси. Рани и правилни проценки на ризик факторите за одложено заздравување и исходот од третманот може да обезбеди само искусен клиничар. Затоа е потребно да се создаде алгоритам за помалку искусните лекари заснован на овие прогностички фактори со цел рана правилна проценка. Освен првичната проценка потребно е постојано следење на раните и нивниот одговор на препишаната терапија. Се следи околината на раната, нејзината големина и можноста од појава на компликации кои може да го нарушат нормалниот тек на епителизација. Сите претходно набројани фактори кои се покажаа како значајни во предикцијата на исходот од третманот се мерливи и лесно се изведуваат и во амбулантски услови, со што е овозможено резултатите од нив да се искористат при правилно одредување на третманот.

Придонесот од студијата се однесува и на пациентите и на лекарите. Направено е истражување кое ги опфаќа индикаторите многу поопсежно од студиите претходно, и целосно се обработени сите сфери на засегање кои може да имаат било каков импакт врз времетраењето на епителизацијата на венските улкуси. Со рано одредување на прогностичките фактори во клиничката пракса се олеснува изборот на правилен третман кај венските рани и скратено е времето на лекување. За пациентите е важно дека кај дел од нив е скратена потребата од хоспитализација и лекување, се намалуваат шансите од појава на рецидивни улкуси, намалени се финансиските трошоци околу третманот на улкусот и подобрен е квалитетот на живот на пациентите.

13.ПРИЛОЗИ

ТЕСТ ЛИСТА

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ ВО ТЕРАПИЈАТА НА ВЕНСКИ УЛКУС НА ДОЛНИ ЕКСТРЕМИТЕТИ

ИНСТИТУЦИЈА : ЈЗУ Клиничка болница Штип

ГЛАВЕН ИСТРАЖУВАЧ: Др Мирела Василева

Иницијали на субјектот: ___ ___ ___

Број на субјектот: ___ ___ ___

Убеден сум дека информациите доставени во оваа тест листа се целосни и точни.
Потврдувам дека студијата е спроведена во согласност со протоколот и сите
измени на протоколот и дека информирана согласност е добиена пред студијата

Потпис на истражувачот: _____

Дата на потпишување: ___ / ___ / ___

Скрининг на субјектот / Демографски податоци

Име и презиме на субјектот

Телефон за контакт _____

Пол Машки Женски

Возраст до 50год од 50 – 65год над 65год

Скрининг на субјектот/Социјална анамнеза

Актуелен пушеч ДА НЕ Просечен број на цигари дневно: ____

Пушач ____ месеци/години

Бивш пушач

Дата на прекин на пушењето: ____ / ____ / ____

Просечен број на цигари дневно кога бил активен пушач: ____

Дали субјектот конзумира алкохол? ДА НЕ

Ако одговорот е ДА одреди просечен број на единици неделно ____

Дали субјектот некојпат бил зависник од наркотици ДА НЕ

1. Актуелен И.В. зависник колку долго е зависник ____ месеци/години

2. Бивш И.В. зависник колку долго е зависник ____ месеци/години

Дата на прекин на интравенско користење на наркотици ____ / ____ / ____

КЛИНИЧКИ ИСЛЕДУВАЊА

Скрининг на субјектот/ Медицинска историја

(Дијагнози од значење за истражувањето)

Хипертензија ДА НЕ

Дијабетес мелитус тип1/2 ДА НЕ

Воспаление на вени ДА НЕ

Скрининг на субјектот/ Доплер на долни екстремитети

Хронична венска болест ДА НЕ

Периферна артериска оклузивна болест ДА НЕ

Сафено-феморален рефлукс ДА НЕ

Оток на долни екстремитети од секаква причина ДА НЕ

Скрининг на субјектот/ Клинички преглед

Клинички преглед на засегнатиот долен екстремитет?

Времетраење на улкус помалку од 2 недели повеќе од 2 недели

Екстремитет десен лев

Локација на улкус латерално медијално

Големина на улкус _____ под 2 цм над 2 цм

Кутани промени во околина на улкус еритем
еритем + едем
липодерматосклероза

Скрининг на субјектот / Инклузиони критериуми

Сите следни критериуми МОРА да бидат одговорени потврдно за да партиципантот биде вклучен во истражувањето

1. Возраст на и над 18 години Да Не
2. Да биде способен да потпише Информирана согласност Да Не
3. Со клиничка дијагноза на венски улкус на долен екстремитет Да Не

Скрининг на субјектот / Ексклузиони критериуми

- Инфекции на кожата во склоп на неутропенија, инфективни компликации на тешки повреди на меките ткива
- Улкус на долен екстремитет од друго потекло (артериски, повреда...)
- Немоžност или одбива да потпише информирана согласност

Конечен исход на студијата

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ___ / ___ / _____

Број на субјектот: _____

Субјектот го заврши истражувањето? ДА НЕ

Дата на завршување :

Ако не е комплетирана наведи последна дата на посета:

Наведи причина за некомплетирање: (може да се наведе само една причина

0 Значително не соработување на субјектот

0 Несакан настан поради лек

0 Неуспех на терапијата

0 Повлечена е согласноста

0 друга (специфицирај) _____

ГРУПА НА КОЈА ПРИПАЃА ПАЦИЕНТОТ НА КРАЈОТ НА СТУДИЈАТА:

ГРУПА 1 (затворен улкус за 4недели по почеток на терапија)

ГРУПА 2 (затворен улкус за помалку од 12недели по почеток на терапија)

ГРУПА 3 (затворен улкус за повеќе од 12 недели по почеток на терапија)

Изјава на инвестигаторот: Ги прегледав податоците внесени во оваа тест листа и потврдувам дека истите се комплетни и точни

Истражувач (Име и презиме): _____

Потпис на истражувачот?

Дата на потпис:

14.КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Ab Aquapendente F. *Le De Venarum Ostiolis de Jrome Fabrice d'Aquapendente*: L. Pariente, Paris (1981)
2. Abbade LP, Lastória S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol.* (2005);44(6):449–456.
3. Abd-El-Aleem SA, Ferguson MW, Appleton I, Bhowmick A, McCollum CN, Ireland GW. Expression of cyclooxygenase isoforms in normal human skin and chronic venous ulcers. *J Pathol* (2001);195:616–23.
4. Abramson JH, Hopp C., Epstein LM : The epidemiology of varicose veins. A survey of Western Jerusalem *J Epidemiol Community Health* 35:213-217, 1981.
5. Abu-Own A, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Effect of leg elevation on the skin microcirculation in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 1994;20(5):705–710.
6. Agren MS. Gelatinase activity during wound healing. *Br J Dermatol* (1994);131:634–40
7. Ahmed G. Hegazi, Faiz M. Al Guthami, Mohamed H. Basiouny, Ahmed F.M. Al Gethami, Topical Saudi Arabia Talh honey (*Acacia nilotica*) on surgical wound healing activity, *Highlights in BioScience*, 10.36462/H.BioSci.20220, (2020).
8. Alberti S, *De valvulis membraneis quorundam vasorum, etc, Tres orationes*, In officina typographica Catharinae Gerlachiae, Nürnberg, Germany (1585)
9. Allen AJ, Wright DD, McCollum CN, et al : Impaired postural vasoconstriction: A contributory cause of edema in patients with chronic venous insufficiency *Phlebology* 3:163-168, 1988.
10. Annette B. Wysocki, Sandhya K. Bhalla-Regev, Philip M. Tierno, Marla Stevens-Riley, Ryan-Claire Wiygul, Proteolytic Activity by Multiple Bacterial Species Isolated From Chronic Venous Leg Ulcers Degrades Matrix Substrates, *Biological Research For Nursing*, 10.1177/1099800412464683, 15, 4, (407-415), (2012).
11. Asif Ahmed, Joshua Boateng, Treatment of Mixed Infections in Wounds, Therapeutic Dressings and Wound Healing Applications, 10.1002/9781119433316, (91-113), (2020).

12. Aziz Z, Cullum N, Flemming K. Electromagnetic therapy for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD002933.
13. Baker SR, Stacey MC, Jopp-McKay AG, Hoskin SG, Thompson PJ, Epidemiology of chronic venous ulcers, *British Journal of Surgery*, Volume 78, Issue 7, July 1991, Pages 864–867,
14. Ballard JL , Bergan JJ : Risk factors in chronic venous insufficiency In: Chronic Venous Insufficiency: Diagnosis and Treatment, chapter 2 , ed. by Ballard JL, Bergan JJ. London: Springer Verlag, 2000, pp 9-15.
15. Balslev E, Thomsen HK, Danielsen L, Sheller J, Garred P. The terminal complement complex is generated in chronic leg ulcers in the absence of protectin (CD59). *APMIS* 1999;107:997–1004.
16. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9424):1854–1859
17. Barwell JR, Ghauri ASK, Taylor M et al. Risk factors for healing and recurrence of chronic venous leg ulcers. *Phlebology* 2000; 15: 49–52.
18. Bauer G, Venous thrombosis: early diagnosis with aid of phlebography and abortive treatment with heparin, *Arch Surg*, 43 (1941), p. 463
19. BC Brodie, Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery: Longmans, Green, London (1846)
20. Bergqvist D, Lindholm C, Nelzén O. Chronic leg ulcers: the impact of venous disease. *J Vasc Surg.* 1999;29(4):752–755.
21. Berry DP, Harding KG, Stanton MR, Jasani B, Ehrlich P. Human wound contraction: collagen organization, fibroblasts, and myofibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:124–31.
22. Bilancini S, Lucchi M, Tucci S, Eleuteri P. Functional lymphatic alterations in patients suffering from lipedema. *Angiology* 1995; 46: 3– 9.
23. Bowler P. The anaerobic and aerobic microbiology of wounds: a review. *Wounds* 1998;10:170–8.
24. Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of infected and noninfected leg ulcers. *Int J Dermatol* 1999;38:573–8.

25. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches toward management. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:244–69
26. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, et al: The epidemiology of varicose veins—the Framingham study *Am J Prev Med* 4:96-101, 1988.
27. Brauer WJ, Weissleder H. Methodik und Ergebnisse der Funktionslymphszintigraphie: Erfahrungen bei 924 Patienten. *Phlebologie* 2002; 5: 118– 25.
28. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. Third Ed. Springer-Verlag. Berlin 2008
29. Briggs M, Nelson EA. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001177
30. Bullen EC, Longaker MT, Updike DL, Benton R, Ladin D, Hou Z, Howard EW. Tissue inhibitor of metalloproteases-1 is decreased and activated gelatinases are increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1995;104:236–40.
31. Burkhardt HM, Fath SW, Dalsing MC, Sawchuk AP, Cikrit DF, et al., Experimental repair of venous valvular insufficiency using a cryopreserved venous valve allograft aided by a distal arteriovenous fistula, *J Vasc Surg*, 26 (1997), pp. 817-822
32. Burkitt DP: Varicose veins, deep vein thrombosis and hemorrhoids: Epidemiology and suggested aetiology *Br Med J* 2:556-561, 1972.
33. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6584):1389–1391.
34. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6485):1855–1856.
35. Campisi J. The role of cellular senescence in skin aging. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1998;3:1–5.
36. Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumor necrosis factor- α . *Eur J Biochem* 1991;202:3–14.
37. Carrel A, Guthrie CC, Uniterminal and bilateral venous transplantation, *Surg Gynecol Obstet*, 2 (1906), pp. 266-286

38. Chen J-H, Stoeber K, Kingsbury S, Ozanne SE, Williams GH, Hales CN. Loss of proliferative capacity and induction of senescence in oxidatively stressed human fibroblasts. *J Biol Chem* 2004;47:49439–46.
39. Choulant JL, Frank M, Garrison FH, History and bibliography of anatomic illustration in its relation to anatomic science and the graphic arts: The University of Chicago Press, Chicago (1920), pp. 150-155 169-99, 289-91
40. Clark RA, Folkvord JM, Wertz RL. Fibronectin, as well as other extracellular matrix proteins, mediate human keratinocyte adherence. *J Invest Dermatol* 1985;84:378–83.
41. Claudy AL, Mirshahi M, Soria C, Soria J. Detection of undegraded fibrin and tumor necrosis factor- α in venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:623–7.
42. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 1995;49:711–45.
43. Cowin AJ, Hatzirodos N, Holding CA, Dunaiski V, Harries RH, Rayner TE, Fitridge R, Cooter RD, Schultz GS, Belford DA. Effect of healing on the expression of transforming growth factor β (s) and their receptors in chronic venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2001;117:1282–9.
44. Cullen B. Wound monitoring. International Patent Publication No WO 03/040406, 2003.
45. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression bandages and stockings for venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000265.
46. Davies A, Lachmann PJ. Membrane defence against complement lysis: the structure and biological properties of CD59. *Immunol Res* 1993;12:258–75.
47. de Araujo T, Valencia I, Federman DG, Kirsner RS. Managing the patient with venous ulcers. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):326–334.
48. Douglas WS, Simpson NB. Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration. Report of a multidisciplinary workshop. British Association of Dermatologists and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *Br J Dermatol*. 1995;132(3):446–452.
49. Drinkwater SL, Burnand KG, Ding R, Smith A. Increased but ineffectual angiogenic drive in nonhealing venous leg ulcers. *J Vasc Surg* 2003;38:1106–12.

50. Dumont P, Balbeur L, Remacle J, Toussaint O. Appearance of biomarkers of in vitro ageing after successive stimulation of WI-38 fibroblasts with IL-1alpha and TNF-alpha: senescence associated beta-galactosidase activity and morphotype transition. *J Anat* 2000;197:529–37.
51. Dumville JC, Worthy G, Bland JM, et al., for the VenUS II team. Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;338:b773.
52. Dyson M, Young S, Pendle CL, Webster DF, Lang SM. Comparison of the effects of moist and dry conditions on dermal repair. *J Invest Dermatol* 1998;91:435–9.
53. Edwards EA, Edwards JE. The effect of thrombophlebitis on the venous valve. *Surg Gynecol Obstet*, 65 (1937), pp. 310-320
54. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al., for the American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004;40(6):1248–1252.
55. Estienne C, *De dissectione partium corporis humani libri tres: apud Simonem Colineum*, Paris (1545), pp. 182-186 356-7
56. Etufugh CN, Phillips TJ. Venous ulcers. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):121–130.
57. Falabella AF, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V. The safety and efficacy of a proteolytic ointment in the treatment of chronic ulcers of the lower extremity. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(5 pt 1):737–740.
58. Falanga V, Margolis D, Alvarez O, et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Human Skin Equivalent Investigators Group. *Arch Dermatol*. 1998;134(3):293–300.
59. Falloppio G. *Observationes de venis, observatio quarta. Opera omnia, apud haeredes Andreae Wecheli*, Frankfurt (1584), pp. 596-600
60. Ferrara F, Meli F, Raimondi F, et al. The treatment of venous leg ulcers: a new therapeutic use of iloprost. *Ann Surg*. 2007;246(5):860–865.
61. Franks PJ, Bosanquet N, Connolly M, Oldroyd MI, Moffatt CJ, Greenhalgh RM, McCollum CN. Venous ulcer healing: effect of socioeconomic factors in London. *J Epidemiol Community Health*. 1995 Aug;49(4):385-8. doi: 10.1136/jech.49.4.385. PMID: 7650461; PMCID: PMC1060126.

62. Flanagan M. Wound measurement: can it help us to monitor progression to healing? *J Wound Care* 2003;12:189–94.
63. Fletcher A, Cullum N, Sheldon TA. A systematic review of compression treatment for venous leg ulcers. *BMJ*. 1997;315(7108):576–580.
64. Foster WD. Pathology as a profession in Great Britain. London: Royal College of Pathologists, 1981.
65. Franks PJ, Moffatt CJ, Connolly M, Bosanquet N, Oldroyd MI, Greenhalgh RM, McCollum CN. Factors associated with healing leg ulceration with high compression. *Age Ageing* 1995;24:407–10.
66. Garg PK, Biggs ML, Carnethon M, Ix JH, Criqui MH, Britton KA, Djoussé L, Sutton-Tyrrell K, Newman AB, Cushman M, Mukamal KJ. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study. *Hypertension* 2014; 63: 413– 9.
67. Gartner MH, Shearer JD, Bereiter DF, Mills CD, Caldwell MD. Wound fluid amino acid concentrations regulate the effect of epidermal growth factor on fibroblast replication. *Surgery* 1991;110:448–55.
68. Gradon J, Adamson C. Infections of pressure ulcers: management and controversies. *Infect Dis Clin Pract* 1995;1:11–6.
69. Graham ID, Harrison MB, Nelson EA, Lorimer K, Fisher A. Prevalence of lower limb ulceration: a systemic review of prevalence studies. *Adv Skin Wound Care* 2003; 16: 305– 6.
70. Grinnell F, Ho CH, Wysocki A. Degradation of fibronectin and vitronectin in chronic wound fluid: analysis by cell blotting, immunoblotting, and cell adhesion assays. *J Invest Dermatol* 1992;98:410–6.
71. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–52.

72. Hahn J, Junger M, Friedrich B, Zuder D, Steins A, Hahn M, Klyszcz T. Cutaneous inflammation limited to the region of the ulcer in chronic venous insufficiency. *VASA* 1997;26:277–81.
73. Hansson C, Hoborn J, Moller A, Swanbeck G. The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection. Repeated culture using a validated standardised microbiological technique. *Acta Derm Venereol* 1995;75:24–30.
74. Harris IR, Yee KC, Walters CE, Cunliffe WJ, Kearney JN, Wood EJ, Ingham E. Cytokine and protease levels in healing and non-healing chronic venous leg ulcers. *Exp Dermatol* 1995;4:342–9
75. Herouy Y, Trefzer D, Hellstern MO, Stark GB, Vanscheidt W, Schopf E, Norgauer J. Plasminogen activation in venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 2000;143:930–6.
76. Herrick SE, Sloan P, McGurk M, Freak L, McCollum CN, Ferguson MW. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol* 1992;141:1085–95.
77. Higley HR, Ksander GA, Gerhardt CO, Falanga V. Extravasation of macromolecules and possible trapping of transforming growth factor-beta in venous ulceration. *Br J Dermatol* 1995;132:79–85.
78. Huttunen M, Aalto ML, Harvima RJ, Horsmanheimo M, Harvima IT. Alterations in mast cells showing tryptase and chymase activity in epithelialization and chronic wounds. *Exp Dermatol* 2000;9:258–65.
79. Ibbotson SH, Layton AM, Davies JA et al. The effect of aspirin on haemostatic activity in the treatment of chronic venous leg ulceration. *Br J Dermatol* 1995; 132: 422–6.
80. Iglesias CP, Birks Y, Nelson EA, Scanlon E, Cullum NA. Quality of life of people with venous leg ulcers: a comparison of the discriminative and responsive characteristics of two generic and a disease specific instrument. *Qual Life Res.* 2005;14:1705-18.
81. Isenberg JS. Additional follow-up with microvascular transfer in the treatment of chronic venous stasis ulcers. *J Reconstr Microsurg* 2001; 17: 603–5.
82. Jalkanen M, Haapanen T, Lyytikainen AM, Larjava H. Wound fluids mediate granulation tissue growth phases. *Cell Biol Int Rep* 1983;7:745–53.

83. James TJ, Hughes MA, Cherry GW, Taylor RP. Evidence of oxidative stress in chronic venous ulcers. *Wound Repair Regen* 2003;11:172–6.
84. Jones JE, Nelson EA. Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD001737.
85. Jull A, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers: a systematic review. *Lancet*. 2002;359(9317):1550–1554.
86. Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol* 2000;142:960–4.
87. Kikta MJ, Schuler JJ, Meyer JP, et al. A prospective, randomized trial of Unna's boots versus hydroactive dressing in the treatment of venous stasis ulcers. *J Vasc Surg*. 1988;7(3):478–483.
88. Kranke P, Bennett M, Roedel-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004123.
89. Labropoulos, N, Patel, PJ, Tiongson, JE, Pryor, L, Leon, LR, Tassiopoulos, AK. Patterns of venous reflux and obstruction in patients with skin damage due to chronic venous disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2007;41(1):33–40.
90. Laing, T, Hanson, R, Chan, F, Bouchier-Hayes, D. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of impaired diabetic wound healing: a novel therapeutic target? *Med Hypotheses*. 2007;69(5):1029–1031.
91. Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJ. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet*. 1994;344(8916):164–165.
92. Läuchli S, Bayard I, Hafner J, Hunziker T, Mayer D, French L. Healing times and the need for hospitalization for leg ulcers of different etiologies. *Hautarzt* 2013; 64: 917– 22
93. Laura Bolton, Peripheral arterial disease: Scoping review of patient-centred outcomes, *International Wound Journal*, 10.1111/iwj.13232, 16, 6, (1521-1532), (2019).
94. Laurikka, JO, Sisto, T, Tarkka, MR, Auvinen, O, Hakama, M. Risk indicators for varicose veins in forty - to sixty – year olds in the Tampere varicose vein study. *World J Surg*. 2002;26(6):648–651.

95. Liu, X., Zheng, G., Ye, B., Chen, W., Xie, H., & Zhang, T. (2019). Factors related to the size of venous leg ulcers: A cross-sectional study. *Medicine*, 98(5), e14389. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014389>
96. Leach MJ, Pincombe J, Foster G. Using horsechestnut seed extract in the treatment of venous leg ulcers: a cost–benefit analysis. *Ostomy Wound Manage*. 2006;52:68–70. 72–4, 76–8.
97. Leal FJ, Couto RC, Pitta GBB, et al. Tradução e adaptação cultural do Questionário Aberdeen para Veias Varicosas. *J Vasc Bras*. 2012;11(1):34–42. doi: 10.1590/S1677-54492012000100007.
98. Leal FJ, Couto RC, Pitta GBB. Validação no Brasil de Questionário de Qualidade de Vida na Doença Venosa Crônica (Questionário Aberdeen para Veias Varicosas no Brasil/AVVQ-Brasil) *J Vasc Bras*. 2015;14(3):241–247. doi: 10.1590/1677-5449.0025.
99. Leanne Atkin, Zofia Bućko, Elena Conde Montero, Keith Cutting, Christine Moffatt, Astrid Probst, Marco Romanelli, Gregory S Schultz, William Tettelbach, Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds, *Journal of Wound Care*, 10.12968/jowc.2019.28.Sup3a.S1, 23, Sup3a, (S1-S50), (2019).
100. Leticia Vallejo, Jean Achterberg, Uso de una matriz autóloga en el tratamiento de úlceras de pie diabético, con espectroscopia de infrarrojo cercano y medidor de pH dérmico, *Journal of Wound Care*, 10.12968/jowc.2020.29.LatAm_sup_3.24, 29, LatAm sup 3, (24-31), (2020).
101. Levy E. , Los F. , Chevalier H., et al : The 1999 French venous disease survey: Epidemiology, management, and patient profiles *Angiology*52:195-199, 2001
102. Li YQ, Doyle JW, Roth TP, Dunn RM, Lawrence WT. IL-10 and GM-CSF expression and the presence of antigen-presenting cells in chronic venous ulcers. *J Surg Res* 1998;79:128–35.
103. Linblad WJ. How sophisticated do we need to be. *Wound Repair Regen* 1999;7:329.
104. Lindholm C, Bjellerup M, Christensen OB, Zederfeldt B. Quality of life in chronic leg ulcer patients. An assessment according to the Nottingham Health Profile. *Acta Derm Venereol*. 1993;73(6):440-443.

105. Lionis, C, Erevnidou, K, Antonakis, N, Argyriadou, S, Vlachonikolis, I, Katsamouris, A. Chronic venous insufficiency. a common health problem in general practice in Greece. *Int Angiol.* 2002;21(1):86–92.
106. Liza G. Ovington, Battling Bacteria in Wound Care, *Home HealthCare Nurse: The Journal for the Home Care and Hospice Professional*, 10.1097/00004045-200110000-00013, 19, 10, (622-630), (2001).
107. Liza G. Ovington, Hanging Wet-to-Dry Dressings Out to Dry, *Advances in Skin & Wound Care*, 10.1097/00129334-200203000-00009, 15, 2, (79-84), (2002).
108. Lloret P, Redondo P, Cabrera J, Sierra A. Treatment of venous leg ulcers with ultrasound-guided foam sclerotherapy: healing, long-term recurrence and quality of life evaluation. *Wound Repair Regen.* 2015;23(3):369–378. doi: 10.1111/wrr.12288.
109. Lok C, Paul C, Amblard P, et al. EMLA cream as a topical anesthetic for the repeated mechanical debridement of venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(2 pt 1):208–213.
110. Lookingbill DP, Miller SH, Knowles RC. Bacteriology of chronic leg ulcers. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1765–8 [RCT].
111. Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, BosJD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998;111:850–7.
112. Lopez A, Phillips T. Venous ulcers. *Wounds.* 1998;10(5):149–157.
113. Luc Téot, Margot Guillot-Masanovic, Pierre Miquel, François Truchetet, Sylvie Meaume, Anne Domp Martin, Jean Charles Kerihuel, Chloé Trial, Christine Faure, Clinical impact of negative-pressure wound therapy: A 1,126-patient observational prospective study, *Wound Repair and Regeneration*, 10.1111/wrr.12179, 22, 3, (341-350), (2014).
114. Luciana Patrícia Fernandes Abbade, Hélio Amante Miot, Leg Ulcers and Lymphedema, *Dermatology in Public Health Environments*, 10.1007/978-3-319-33919-1, (1349-1368), (2018).

115. Luk PP, Sinha SN, Lord R. Upregulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in faster-healing chronic leg ulcers. *J Wound Care* 2005;14:373–5, 378–81.
116. Makivaara, LA, Ahti, TM, Luukkaala, T, Hakama, M, Laurikka, JO. The risk of congestive heart failure is increased in persons with varicose veins. *Int Angiol.* 2009;28(6):452–457.
117. Mani R. Science of measurements in wound healing. *Wound Repair Regen* 1999;7:330–4.
118. Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system. *Wound Repair Regen* 2004;12:163–8.
119. Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Which venous leg ulcers will heal with limb compression bandages? *Am J Med.* 2000;109(1):15–19
120. *Marston WA, Carlin RE, Passman MA, Farber MA* i wsp: Healing rates and cost efficacy of outpatient compression treatment for leg ulcers associated with venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1999 ; 30: 491-8.
121. *Maume S, Couilliet D, Vin F*: Prognostic factors for venous ulcer healing in a non-selected population of ambulatory patients. *J Wound Care* 2005; 14: 31-4.
122. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch Intern Med.* 1998;158(12):1357–1364.
123. Mendez MV, Stanley A, Park HY, Shon K, Phillips T, Menzoian JO. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg* 1998;28:876–83.
124. *Moffatt CJ, Franks PJ, Oldroyd M* i wsp: Community clinics for leg ulcers and impact on healing. *BMJ* 1993; 306: 205.
125. *Moffatt CJ*: Prevention of venous ulcer recurrence. *Scope Phlebology Lymphology* 1997; 4: 10-5.
126. Moore K, McCallion R, Searle RJ, Stacey MC, Harding KG. Prediction and monitoring of the therapeutic response of chronic dermal wounds. *Int Wound J* 2006;3:89–96.

127. Moore K, Ruge F, Harding KG. T-lymphocytes and the lack of activated macrophages in woundmargin biopsies from chronic leg ulcers. *Br J Dermatol* 1997;137:188–94.
128. Moseley R, Hilton JR, Waddington RJ, Harding KG, Stephens P, Thomas DW. Comparison of oxidativestress biomarker profiles between acute andchronic wound environments. *Wound RepairRegen* 2004;12:419–29.
129. Nelson EA, Bell-Syer SE, Cullum NA. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002303.
130. Nelson EA, Mani R, Vowden K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD001899.
131. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;13(5):500–508.
132. Nemeth AJ, Eaglstein WH, Falanga V. Clinical parameters and transcutaneous oxygen measure-ments for the prognosis of venous ulcers. *J AmAcad Dermatol* 1989;20:186–90.
133. Norgauer J, Hildenbrand T, Idzko M, Panther E, Bandemir E, Hartmann M, Vanscheidt W, Herouy Y. Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and membrane-typematrix metalloproteinases in venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 2002;147:1180–6.
134. O'Connor-McCourt MD, Wakefield LM. Latenttransforming growth factor-beta in serum. A specific complex with alpha 2-macroglobulin. *J Biol Chem* 1987;262:14090–9.
135. O'Brien JF, Grace PF, Perry IJ, Burke PE. Prevalence and aetiology of leg ulcers in Ireland. *Ir J Med Sci* 2000; 169: 110– 2.
136. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD003557
137. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1): CD000265.
138. O'Meara S, Tierney J, Cullum N, et al. Four layer bandage compared with short stretch bandage for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis of

- randomised controlled trials with data from individual patients. *BMJ*. 2009;338:b1344.
139. Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis [published correction appears in *BMJ*. 2007;335(7617)]. *BMJ*. 2007;335(7613):244
 140. Phillips TJ, al-Amoudi HO, Leverkus M, Park HY. Effect of chronic wound fluid on fibroblasts. *JWound Care* 1998;7:527–32.
 141. Phillips TJ, Dover JS. Leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(6 pt 1):965–987
 142. Phillips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V. Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4):627–630
 143. Queral LA, Criado FJ, Lilly MP et al. The role of sclerotherapy as an adjunct to Unna's boot for treating venous ulcers: a prospective study. *J Vasc Surg* 1990; 11: 572–5.
 144. Raffetto JD, Mendez MV, Phillips TJ, Park HY, Menzoian JO. The effect of passage number on fibroblast cellular senescence in patients with chronic venous insufficiency with and without ulcer. *Am J Surg* 1999;178:107–12.
 145. Raju S, Neglén P. Clinical practice. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2319–2327.
 146. Ravaghi H, Flemming K, Cullum N, Olyaei Manesh A. Electromagnetic therapy for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD002933.
 147. Rhys John Morris, Bethan Sarah Ridgway, John Patrick Woodcock, The use of intermittent pneumatic compression of the thigh to affect arterial and venous blood flow proximal to a chronic wound site, *International Wound Journal*, 10.1111/iwj.13418, 17, 5, (1483-1489), (2020)
 148. Robson MC, Cooper DM, Aslam R, et al. Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006;14(6):649–662.
 149. Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, Payne WG. Maintenance of wound bacterial balance. *Am JSurg* 1999;178:399–402.
 150. Rosner K, Ross C, Karlsmark T, Petersen AA, Gottrup F, Vejlsgaard GL. Immunohistochemical characterization of the cutaneous cellular infiltrate in different areas of chronic leg ulcers. *APMIS* 1995;103:293–9.

151. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology* 1997;48:67–9.
152. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology*. 1997;48(1):67–69.
153. Samson RH, Showalter DP. Stockings and the prevention of recurrent venous ulcers. *Dermatol Surg*. 1996;22(4):373–376.
154. Scriven JM, Hartshorne T, Bell PR, Naylor AR, London NJ. Single-visit venous ulcer assessment clinic: the first year. *Br J Surg*. 1997;84(3):334–336.
155. Seaman S. Dressing selection in chronic wound management. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2002;92(1):24–33.
156. Serralta VW, Harrison-Belestra C, Cazzaniga AL i wsp.: Lifestyles of bacteria in wounds: presence of biofilms? *Wounds* 2001; 13: 29-34.
157. Simka M, Majewski E: The social and economic burden of venous leg ulcers. Focus on the role of micronized purified flavonoid fraction adjuvant therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 573-81.
158. Simka M: Kliniczne i socjoekonomiczne problemy związane z leczeniem owrzodzeń żylnych podudzi w Polsce. *Pol Przegl Chir* 2004; 76: 1036-43.
159. Simon D: Approaches to venous leg ulcer care within the community: compression, pinch skin graft and simple venous surgery. *Ostomy Wound Manag* 1996; 42: 34-40
160. Skene AI, Smith JM, Dore CJ i wsp: Venous leg ulcer: a prognostic index to predict time to healing. *BMJ* 1992; 305: 1119-21.
161. Soares MO, Iglesias CP, Bland JM, et al., for the VenUS II team. Cost effectiveness analysis of larval therapy for leg ulcers. *BMJ*. 2009;338:b825.
162. Stacey MC, Mata SD. Lower levels of PAI-2 may contribute to impaired healing in venous ulcers – a preliminary study. *Cardiovasc Surg* 2000;8:381–5.
163. Serra R, Buffone G, de Franciscis A, Mastrangelo D, Molinari V, Montemurro R, de Franciscis S. A genetic study of chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*. 2012 Jul;26(5):636-42. doi: 10.1016/j.avsg.2011.11.036. PMID: 22664280.
164. Stanley A, Osler T. Senescence and the healing rates of venous ulcers. *J Vasc Surg* 2001;33:1206–1

165. Stewart AJ, Leaper DJ. Treatment of chronic ulcers in the community: a comparison of Scherinsorb and Iodosorb. *Phlebology*. 1987;2:115–121.
166. Sirbi AG, PROGNOSTIC FACTORS IN VENOUS ULCER HEALING, UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CRAIOVA, Craiova, Romania, (2016)
167. Taheri SA, Elias SM, Yacobucci GN, Heffner R, Lazar L. Indications and results of vein valve transplantation. *J Cardiovasc Surg*, 27 (1986), pp. 163-168
168. Tallman P, Muscare E, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V. Initial rate of healing predicts complete healing of venous ulcers. *Arch Dermatol*. 1997;133(10):1231–1234.
169. Tarlton JF, Bailey AJ, Crawford E, Jones D, Moore K, Harding KD. Prognostic value of markers of collagen remodeling in venous ulcers. *Wound Repair Regen* 1999;7:347–55
170. *Taylor RJ, Taylor AD, Smyth JV* : Using an artificial neural network to predict healing times and risk factors for venous leg ulcers. *J Wound Care* 2002; 11: 101-5.
171. Tenbrook JA Jr, Iafrati MD, O'donnell TF Jr, et al. Systematic review of outcomes after surgical management of venous disease incorporating subfascial endoscopic perforator surgery. *J Vasc Surg*. 2004;39(3):583–589
172. Tierney MJ, Tamada JA, Potts RO, Jovanovic L, Garg S. Clinical evaluation of the GlucoWatch biographer: a continual, non-invasive glucose monitor for patients with diabetes. *Biosens Bioelectron* 2001;16:621–9.
173. Tognazzo S, Gemmati D, Palazzo A, Catozzi L, Carandina S, Legnaro A, et al. Prognostic role of factor XIII gene variants in nonhealing venous leg ulcers. *J Vasc Surg* 2006;44:815-9.
174. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, Murphy G, Schultz G. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999;7:442–52.
175. Trengove NJ, Stacey MC, McGeachie DF, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care* 1996;5:277–80.

176. Ubbink DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD001898.
177. Vaalamo M, Weckroth M, Puolakkainen P, Kere J, Saarinen P, Lauharanta J, Saarialho-Kere UK. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP-1 expression in chronic and normally healing human cutaneous wounds. *Br J Dermatol* 1996;135: 52–9.
178. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):401–421
179. Van Hecke A, Grypdonck M, Defloor T. Guidelines for the management of venous leg ulcers: a gap analysis. *J Eval Clin Pract*. 2008 In process citation.
180. van Rijswijk L, Multi-Center Leg Ulcer Study Group. Full-thickness leg ulcers: patient demographics and predictors of healing. *J Fam Prac* 1993; 36: 625–32.
181. Vanschendt W, Sibbald RG, Eager CA. Comparing a foam composite to a hydrocellular foam dressing in the management of venous leg ulcers: a controlled clinical study. *Ostomy/Wound Manage* 2004; 50: 42–55.
182. Vasseliso M, Guaitro E. A comparative study of some anti-inflammatory drugs in wound healing in the rat. *Experientia* 1973; 29: 1250–1
183. Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos, Danielle Sellmer, Marley Maciel Elias Massulo, Inter rater reliability of Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) in patients with chronic leg ulcers, *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 10.1590/S0104-11692007000300005, 15, 3, (391-396), (2007).
184. Vinciguerra G, Belcaro G, Cesarone MR, et al. Cramps and muscular pain: prevention with pycnogenol in normal subjects, venous patients, athletes, claudicants and in diabetic microangiopathy. *Angiology*. 2006;57:331–9.
185. Vlajinac, HD, Radak, Dj, Marinkovic, JM, Maksimovic, MZ. Risk factors for chronic venous disease. *Phlebology*. 2012;27(8):416–422.
186. Volenec FJ, Clark GM, Manni MM et al. Burn wound biopsy bacterial quantification: a statistical analysis. *Am J Surg* 1979; 138: 695–8.
187. von Haller A, E Hintzsche, G Morgagni, von Haller A und Giambattista Morgagni: Briefwechsel (1745–1768). Bern

188. von Haller A. *Elementa physiologicae corporis humani*. I-II. Sumptibus Marci-Michael Bousquet. Lausannae, Switzerland (1757)
189. Vranckx JJ, Slama J, Preuss S et al. Wet wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 1680–7.
190. Wallace HJ, Stacey MC. Levels of tumor necrosisfactor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors in chronic venous leg ulcers– correlations to healing status. *J Invest Dermatol* 1998;110:292–6.
191. Weller K, Foitzik K, Paus R, Syska W, Maurer M. Mast cells are required for normal healing of skinwounds in mice. *FASEB J* 2006;20:2366–8.
192. Wenk J, Foitzik A, Achterberg V, Sabiwalsky A, Dissemond J, Meewes C, Reitz A, Brenneisen P, Wlaschek M, Meyer-Ingold W, Scharffetter-Kochanek K. Selective pick-up of increased iron by deferoxamine-coupled cellulose abrogates theiron-driven induction of matrix-degrading metal-loproteinase 1 and lipid peroxidation in human dermal fibroblasts in vitro: a new dressing concept. *J Invest Dermatol* 2001;116:833–9.
193. Weyl A, Vanscheidt W, Weiss JM, Peschen M, Schopf E, Simon J. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin and their ligands VLA-4 and LFA-1 in chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:418–23.
194. Wilkinson EA, Hawke CI. Does oral zinc aid the healing of chronic leg ulcers? A systematic literature review. *Arch Dermatol*. 1998;134(12):1556–1560
195. Wipke-Tevis DD, Stotts NA. Nutritional risk, status, and intake of individuals with venous ulcers: a pilot study. *J Vasc Nurs* 1996;14: 27–33.
196. Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2005;13:452–61.
197. Wysocki AB, Kusakabe AO, Chang S, Tuan TL. Temporal expression of urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and gelatinase-B in chronic wound fluid switches from a chronic to acute wound profile with progression to healing. *Wound Repair Regen* 1999;7:154–65.
198. Wysocki AB, Staniano-Coico L, Grinell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 64-8.

199. Xiaoxuan Hu, Fuxing Hu, Yongbo Xu, Jinyuan Tang, Haibo Chu, Yuxu Zhong, Disequilibrium in MMPs and the tissue inhibitor of metalloproteinases in different segments of the varicose great saphenous vein wall, *International Angiology*, 10.23736/S0392-9590.19.04144-0, 38, 3, (2019).
200. Xu G, Liu B, Sun Y, et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *BMJ*. 2018;362:k1497. doi:10.1136/bmj.k1497
201. Yager DR, Chen SM, Ward SI: Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Repair Regen* 1997; 5: 23-32.
202. Yang D, Vandongen YK, Stacey MC. Effect of exercise on calf muscle pump function in patients with chronic venous disease. *Br J Surg*. 1999;86:338–341.
203. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res*. 2012;35(7):695-701. doi:10.1038/hr.2012.26.
204. Yeoh-Ellerton S, Stacey MC. Iron and 8-isoprostane levels in acute and chronic wounds. *J Invest Dermatol* 2003;121:918–25.52 James TJ, Hughes MA, Cherry GW, Taylor RP. Simple biochemical markers to assess chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000;8:264–9.
205. Yunfei Chen, Wei Peng, Joseph D. Raffetto, Raouf A. Khalil, Matrix Metalloproteinases in Remodeling of Lower Extremity Veins and Chronic Venous Disease, *Matrix Metalloproteinases and Tissue Remodeling in Health and Disease: Cardiovascular Remodeling*, 10.1016/bs.pmbts.2017.02.003, (267-299), (2017).
206. Zahariev, T, Anastassov, V, Girov, K. Prevalence of primary chronic venous disease: the Bulgarian experience. *Int Angiol*. 2009;28(4):303–310
207. Zamboni P, Cisno C, Marchetti F et al. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs. compression treatment: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 313–8.
208. Zamboni P, Gemmati D. Clinical implications of gene polymorphisms in venous leg ulcer: A model in tissue injury and reparative process. *Thromb Haemost* 2007;98:131-7.

209. Zenilman J, Valle MF, Malas MB, et al. Chronic Venous Ulcers: A Comparative Effectiveness Review of Treatment Modalities. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD); 2013.
210. Zijue Wang, Yunzi Chen, Shengqian Zhu, Xinyao Chen, Jingyan Guan, Yao Yao, Xinhui Wang, Ye Li, Feng Lu, Jianhua Gao, Ziqing Dong, The effects of macrophage-mediated inflammatory response to the donor site on long-term retention of a fat graft in the recipient site in a mice model, *Journal of Cellular Physiology*, 10.1002/jcp.29816, 235, 12, (10012-10023), (2020).
211. Баламовски М. Ортаковска С. Проширени вени и нивни компликации. Гевгелија.2011