

# Przeszczepy skóry pośredniej grubości oraz techniki wspomagające jako metody leczenia chirurgicznego ran przewlekłych u pacjentów z chorobami naczyniowymi

Split thickness skin grafts and adjunctive therapies as the methods of surgical treatment of chronic wounds in patients with vascular diseases

Piotr Stabryła,<sup>1</sup> Bogusław Antoszewski,<sup>1</sup> Mirosław Dziekiewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej USK nr 1 w Łodzi; kierownik: dr hab. n. med. Bogusław Antoszewski

<sup>2</sup> Klinika Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: płk dr hab. n. med. Mirosław Dziekiewicz

**Streszczenie.** Gojenie ran jest wieloetapowym i dynamicznym procesem naprawczym tkanek obejmującym trzy fazy: zapalną, wytwórczą i dojrzwania blizny. Istnieje wiele czynników – zarówno ogólnoustrojowych, jak i miejscowych – uniemożliwiających prawidłowy proces gojenia, dając przewlekły charakter rany. W praktyce klinicznej można zaobserwować zwiększającą się liczbę pacjentów z chorobami naczyń, u których występują rany przewlekłe. U tych chorych można zastosować szerokie spektrum terapeutyczne – zarówno metody zachowawcze, jak i chirurgiczne. W świetle aktualnych badań dostrzegalny jest ciągły rozwój sposobów leczenia ran przewlekłych. W artykule zostały opisane metody wykonywania przeszczepów skóry pośredniej grubości oraz techniki wspomagające leczenie.

**Słowa kluczowe:** rana przewlekła, przeszczep skóry pośredniej grubości, leczenie chirurgiczne, gojenie rany, choroby naczyniowe

**Abstract.** Wound healing is a multistage and dynamic process of tissue repair including three phases: inflammation, proliferation and remodeling of scar. There are many factors both systemic and local, preventing normal wound healing, resulting in chronic wounds. In clinical practice, there is an increasing amount of vascular disease patients with chronic wounds. In these patients, we can use a wide therapeutic spectrum, both conservative and surgical treatment. According to the current researches, there is a continuous development of treatments for chronic wounds. This article describes split thickness skin grafting methods and treatment supporting techniques.

**Key words:** chronic wound, split thickness skin graft, surgical treatment, wound healing, vascular diseases

Nadesłano: 9.06.2018. Przyjęto do druku: 10.12.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2019; 97 (1): 71–75

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

#### Adres do korespondencji

lek. Piotr Stabryła  
Oddział Kliniczny Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej  
i Estetycznej USK nr 1 w Łodzi  
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź  
e-mail: piotrstabryla@onet.eu

## Proces gojenia ran

Gojenie ran jest wieloetapowym procesem naprawczym, obejmującym natychmiastowe reakcje zapalne,

odbudowę i remodeling tkanek narażonych na uraz [1,2]. Zachodzą podczas niego złożone zjawiska chemiczne i fizyczne z udziałem aktywnych biologicznie czynników, prowadzące ostatecznie do wytworzenia blizny. Proces

gojenia ran składa się z trzech kolejnych, częściowo nakładających się na siebie, etapów [3,4]. Bezpośrednio po urazie następuje faza zapalna, zapoczątkowana przerwaniem ciągłości naczyń krwionośnych i wynaczynieniem krwi [5]. W początkowym okresie istotną rolę odgrywają płytki krwi, produkujące m.in. czynniki wzrostu. Etap ten związany jest także z migracją neutrofilów i makrofagów. Kolejnym etapem gojenia jest faza proliferacyjna, polegająca na syntezie włókien kolagenowych, wzmocnieniu oraz neowaskularyzacji blizny [6]. W tej fazie rozpoczyna się reepitelializacja, odbywająca się skokowo co 12–18 godzin, która prowadzi, przy prawidłowym gojeniu, do tworzenia nowego naskórka z szybkością około 2 mm tkanki na dobę. Ostatnim etapem jest faza przebudowy, polegająca na remodelingu włókien kolagenowych. Włókna kolagenowe typu III przekształcane są w kolagen typu I aż do momentu uzyskania stanu równowagi charakterystycznego dla zdrowej skóry. Następnie dochodzi do przebudowy rany, polegającej na tworzeniu krzyżowych połączeń kolagenu. Następuje degradacja nadmiaru kolagenu, zmniejszenie gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie zawartości glikozaminoglikanów. Faza ta determinuje ostateczny wygląd blizny, której formę i funkcję można ocenić najwcześniej po 6–12 miesiącach. Podstawowymi celami leczenia ran są:

- zahamowanie krwawienia,
- odtworzenie ciągłości tkanek,
- stworzenie odpowiednich warunków gojenia,
- wytworzenie dobrej funkcji bez przykurczów bliznowatych,
- uzyskanie optymalnego wyniku estetycznego [7,8].

### Charakterystyka ran przewlekłych

Wiele teorii stara się wyjaśnić mechanizm nieprawidłowego gojenia ran na poziomie molekularnym. Jedną z nich mówi o braku bądź też nieprawidłowej postaci fibronektyny w macierzy rany [9]. Długotrwałe utrzymywanie się czynnika, który doprowadził do powstania rany przewlekłej, znacznie opóźnia, a czasami wręcz uniemożliwia jej ostateczne wygojenie. Nadaje to jej przewlekły charakter, w którym różne etapy fizjologicznego procesu gojenia współistnieją z przewlekłym czynnikiem chorobowym. Wskaźnik częstości występowania ran przewlekłych stale wzrasta ze względu na proces starzenia się społeczeństwa i zwiększenie częstości współwystępowania chorób naczyniowych. Istotny wpływ na częstość występowania przewlekłych owrzodzeń naczyniopochodnych (głównie goleni) ma również czynnik genetyczny.

Ze względu na współistnienie wielu czynników miejscowych oraz ogólnych zakłócających prawidłowy przebieg gojenia rany, zagadnienie nabiera większego

znaczenia. Do czynników ogólnoustrojowych wpływających niekorzystnie na gojenie rany zalicza się:

- stan odżywienia (stężenie albumin we krwi),
- niedobory żelaza i witamin z grupy A, C, E oraz kwasu foliowego,
- niedobory mikroelementów,
- otyłość,
- przewlekłe zakażenia,
- cukrzycę,
- choroby nowotworowe i autoimmunologiczne,
- przewlekłą farmakoterapię (sterydy, cytostatyki, immunosupresję),
- nikotynizm,
- stan po napromienianiu [10].

Do czynników miejscowych zalicza się:

- lokalizację rany,
- ukrwienie okolicy rany,
- obecność tkanek martwiczych zdewitalizowanych lub ciał obcych w ranie,
- obecność krwiaka w ranie,
- zakażenie,
- obrzęk śródtkankowy.

Istotne są także czynniki zewnętrzne, takie jak temperatura i wilgotność otoczenia. Wiadomo również, że nasilenie procesów regeneracyjnych znacznie słabnie z wiekiem [11].

### Etiologia i charakterystyka ran przewlekłych u pacjentów z chorobami naczyniowymi

W praktyce klinicznej można zaobserwować zwiększającą się liczbę pacjentów z chorobami naczyń, u których występują rany przewlekłe. Ze względu na współistnienie wielu czynników miejscowych oraz ogólnych uniemożliwiających prawidłowy przebieg gojenia rany problem nabiera coraz większego znaczenia.

Do najczęstszych przyczyn powstania naczyniopochodnych ran przewlekłych należą: owrzodzenia żyłne i rany niedokrwienne goleni, zespół stopy cukrzycowej oraz rany o etiologii mieszanej (żylna-niedokrwienna).

Najczęściej spotykane są trudno gojące się owrzodzenia o etiologii żyłnej w obrębie goleni [12]. Uważa się, że owrzodzenia żyłne mogą stanowić nawet 90% wszystkich owrzodzeń goleni [13]. Owrzodzenia żyłne najczęściej zlokalizowane są w dystalnej części kończyny dolnej nad kostką przyśrodkową.

Owrzodzenia trudno poddające się leczeniu mogą wykazywać tendencję do szerzenia się, obejmując nawet całą obwód kończyny. Dodatkowo na kończynie dolnej współistnieją inne specyficzne objawy dla przewlekłej choroby żyłnej: teleangiektazje, żylaki, obrzęki, przebarwienia, stwardnienia i zmiany troficzne [14,15].

Drugą przyczyną ran przewlekłych u chorych z chorobami naczyniowymi jest niedokrwienie goleni. Owrzodzenia o etiologii niedokrwiennej usytuowane są najczęściej dystalnie na kończynie dolnej nad elementami kostnymi (przyśrodkowy brzeg pięty, brzeg stopy, grzbietowa strona palców). Obraz kończyny przewlekle niedokrwionej jest specyficzny: występują zaniki mięśniowe, zaniki przydatków skóry oraz suchość, bledność i ochłodzenie skóry.

Kolejną przyczyną ran przewlekłych są zmiany naczyniowe w przebiegu cukrzycy. Umieszczenie owrzodzeń w przebiegu cukrzycy jest podobne jak ran przewlekłych o etiologii niedokrwiennej. Dodatkowo zmiany na skórze rozwijają się w okolicach miejsc ucisku na stopie oraz w przestrzeniach między palcami [16].

U chorych z chorobami naczyniowymi można zastosować szerokie spektrum terapeutyczne – zarówno metody zachowawcze, jak i chirurgiczne. W świetle aktualnych badań dostrzegalny jest ciągły rozwój metod leczenia ran przewlekłych. Prawidłowe ustalenie etiologii ran przewlekłych stanowi podstawę dalszego postępowania. Ważną rolę w procesie diagnostyczno-terapeutycznym odgrywa uporządkowany wywiad chorobowy, szczegółowe badanie kliniczne, pomiar wskaźnika kostka/ramię oraz badania dodatkowe, takie jak USG duplex-Doppler czy tomografia komputerowa [17].

Owrzodzenia goleni mogą być pojedyncze lub mnogie i mogą wykazywać różnorodny poziom zaawansowania klinicznego – od powierzchniowych, do zmian obejmujących całą obwód goleni.

Rana najczęściej drąży w głąb, nie przekraczając powięzi. Może dochodzić w niej do wydzielania treści surowicznej lub ropnej.

U pacjentów z chorobami naczyniowymi, u których występują rany przewlekłe, istotne jest leczenie przyczynowe [17]. Skutecznym sposobem leczenia zachowawczego jest kompresjoterapia zarówno czynna, jak i bierna u chorych z owrzodzeniami powstałymi w przebiegu niewydolności żyłnej. Polega ona na stosowaniu ucisku o zróżnicowanej długości i sile, dostosowanych do poszczególnych faz czynnościowych pompy mięśniowej goleni. Forma ucisku dobierana jest indywidualnie, co znacznie poprawia przepływ w krążeniu żylnym, dając odpowiednie parametry hemodynamiczne do wygojenia owrzodzenia [18]. Jeżeli istnieją wskazania do kompresjoterapii, powinna ona być stosowana również po wygojeniu rany jako profilaktyka wtórna [19,20]. W leczeniu stosuje się również różne formy fizjoterapii, takie jak masaż ręczny, pneumatyczny i biomechaniczny. Należy uświadomić pacjentom konieczność zmiany stylu życia poprzez: zwiększenie aktywności fizycznej, uzyskanie prawidłowej masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu i przyjmowanie podczas odpoczynku pozycji ułatwiających odpływ krwi żyłnej z kończyn dolnych [17]. W farmakoterapii stosuje się leki flebotropowe,

przeciwbólowe, przeciwzapalne i poprawiające właściwości reologiczne krwi oraz leki przeciwzakrzepowe według wskazań [21-25]. Leczenie owrzodzenia powinno być wspomagane celowaną antybiotykoterapią zgodnie z wynikiem posiewu. U niektórych pacjentów konieczne może się okazać wprowadzenie dodatkowego leczenia żywieniowego. Niewydolność powierzchownego układu żylnego obok przewlekłej niewydolności żył głębokich jest odpowiedzialna za powstanie owrzodzeń żylnych goleni. W związku z powyższym w leczeniu operacyjnym owrzodzeń żylnych wskazane jest zamknięcie niewydolnych perforatorów z usunięciem niewydolnych żył powierzchownych.

### Leczenie chirurgiczne owrzodzeń kończyny dolnej: przygotowanie rany i przeszczepy skóry pośredniej grubości

Pacjent z niegojącym się owrzodzeniem żylnym powinien zostać poddany leczeniu przez zespół wielospecjalistyczny. Oprócz przyczynowego leczenia operacyjnego zastosowanego przez chirurga naczyniowego istotną rolę chirurgicznego opracowania powierzchniowych warstw rany [26,27]. Wytyczne Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran w sprawie gojenia owrzodzenia żylnego zalecają stosowanie strategii TIME: T – *tissue debridment* (opracowanie tkanek), I – *infection and inflammation control* (kontrola zakażenia rany i zapalenia), M – *moisture balance* (utrzymanie optymalnej wilgotności rany), E – *epidermization stimulation, edges* (pobudzenie naskórkowanie, brzegi rany) [28]. Najbardziej efektywne jest oczyszczanie autolityczne rany za pomocą wilgotnych opatrunków, a także oczyszczanie biologiczne za pomocą larw z gatunku *Lucilia sericata*. W przypadku wieloletnich niegojących owrzodzeń w ponad połowie pokrytych martwicą lub włóknikiem należy chirurgicznie oczyścić ranę.

Do oczyszczania tkanek można zastosować ultradźwięki lub oczyszczenie hydrochirurgiczne (Versa-Jet). Istotnym elementem postępowania miejscowego jest każdorazowe usunięcie suchego włókniaka z brzegów rany. Reepitelializacja rozpoczyna się najczęściej od brzegów, z których proliferujące keratynocyty przemieszczają się dośrodkowo. W niektórych ranach przewlekłych naskórek może napęczać z pojedynczej wyspy skórnej lub przy dużej intensywności gojenia z wielu wysp pełnowartościowego naskórka, tworzącego się na całej powierzchni rany. Szczególną uwagę należy zwrócić na pielęgnację skóry wokół owrzodzenia. Ranę ziarninującą i prawidłowo naskórkującą należy opatrzyć opatrunkiem w formie hydrokoloidu, błon poliuretanowych lub hydrożeli czy opatrunków złożonych przeznaczonych do ran płaskich [29,30].

Złożone leczenie chirurgiczne oprócz zmiany warunków hemodynamicznych w układzie żylnym kończyn dolnych i usunięcia martwych tkanek z wycięciem dopowięziowym ziarniny ma na celu transplantację przeszczepu w miejsce ubytku spowodowanego owrzodzeniem. Wykazano, że wykonanie przeszczepu skóry pośredniej grubości skraca czas leczenia i zmniejsza częstość występowania nawrotów owrzodzeń. Wolny przeszczep skóry pośredniej grubości obejmuje naskórek oraz podnaskórkową warstwę skóry właściwej od 0,25 mm do 0,46 mm [31]. Najczęściej stosuje się przeszczepy pośredniej grubości, pobrane z miejsca dawczego za pomocą dermatomu elektrycznego. Zwykle miejscem dawczym jest przednio-przyśrodkowa lub boczna część uda. Na miejsce dawcze pozostawia się siatkę zawierającą parafinę, chlorheksydynę i gazę. W wielu przypadkach ze względu na dużą rozległość rany należy naciąć pobraną skórę w dermatomie siatkowym w proporcjach najczęściej 1:1,5 lub 1:3. Następnie uzyskany przeszczep należy przyszyć na oczyszczone miejsce biorcze. Po położeniu siatki z jodopowidonem zakłada się opatrunek. W przypadku owrzodzenia penetrującego istotne jest pozostawienie okostnej, aby uzyskać korzystne warunki do wgojenia przeszczepu. Przeszczep wgaja się w następujących etapach: faza imbibicji – odżywianie przeszczepu następuje za pomocą osmozy przez 24–48 godzin, faza inoskulacji – etap powstawania przypadkowych połączeń między kapilarami przeszczepu a podłoża, faza rewaskularyzacji – właściwe unaczynienie przeszczepu w 7.–10. dobie po operacji. W kolejnych dobach po zabiegu ocenia się ilość wysięku z rany, nie zdejmując opatrunku. Ważna jest także kontrola zakażenia rany. Opatrunek jest zdejmowany z rany przeszczepu w 5. dobie po zabiegu. Zdjęcie opatrunku nie jest końcem leczenia, ważna jest dalsza pielęgnacja przeszczepu oraz natłuszczanie skóry wokół miejsca dawczego. Opatrunek z miejsca dawczego zdejmowany jest po 10 dniach, z zaleceniem natłuszczania blizny. Istotne jest przestrzeganie zasad zmian opatrunków oraz staranność postępowania, co ma dla wgojenia przeszczepu równie istotne znaczenie, jak poprawne technicznie jego wykonanie. Ważna jest także edukacja pacjenta. Chorego należy poinformować o reżimie łóżkowym, polegającym na ewakuacji ustabilizowanej kończyny w pierwszych dniach po operacji, nie zapominając o profilaktyce przeciwzakrzepowej. Uważa się, że podawanie heparyn drobnocząsteczkowych istotnie zwiększa skuteczność wgojenia przeszczepu [32].

Zastosowanie terapii podciśnieniowej wpływa korzystnie na wgajanie przeszczepów skórnych [33,34]. Mechanizm działania terapii podciśnieniowej polega na dostarczeniu tlenu do tkanek, zwiększeniu podziałów komórek, wpływie na angiogenezę i miejscowym pobudzeniu czynników wzrostu.

Stosowanie tlenowej terapii hiperbarycznej HBO również wspomaga wgajanie przeszczepów skórnych [35]. Użycie tlenu o zwiększonym stężeniu zmniejsza stan zapalny w ranie, działa przeciwbólowo i bakterio-bójczo, a dodatkowo wpływa korzystnie na angiogenezę. Tlen w nadciśnieniu pobudza fibroblasty do produkcji kolagenu, elastyny i macierzy pozakomórkowej.

W ranach przewlekłych w celu przygotowania podłoża do przeszczepu skóry można zastosować miejscowo osocze bogatopłytkowe (*platelet rich plasma* – PRP) [36]. Terapia ta znajduje zastosowanie zwłaszcza u pacjentów z ranami niereagującymi na opatrunki uciskowe i terapię podciśnieniową. Osocze bogatopłytkowe jest koncentratem płytek krwi otrzymanym w procesie wirowania krwi pacjenta [37]. Pozytywny wpływ na gojenie ran mają czynniki wzrostu uwalniane przez trombocyty: izomery PDGF ( $\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta$ ,  $\alpha\beta$ ), TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, VEGF oraz białka odpowiedzialne za adhezję komórkową: fibryna, fibronektyna i witronektyna [38,39].

## Podsumowanie

W przypadku ran przewlekłych konieczne jest zastosowanie agresywnego leczenia w celu jak najszybszego wygojenia. Wykazano przewagę pierwotnego wykonywania przeszczepów skóry nad klasycznym leczeniem zachowawczym [40]. Leczenie przewlekłych owrzodzeń żylnych należy prowadzić zgodnie ze strategią TIME i WBP, uwzględniając opracowanie chirurgiczne tkanek, kontrolę zakażenia rany i proces zapalny, utrzymanie optymalnej wilgotności rany oraz pobudzenie naskórkowania. Wybór metody leczniczej musi być poprzedzony dokładną diagnostyką, a zespół wielospecjalistyczny musi mieć do dyspozycji szeroki wachlarz możliwości terapeutycznych (od metod zachowawczych po leczenie operacyjne) i technik wspierających. Przeszczepy skóry pośredniej grubości pozwalają na znacznie szybsze gojenie owrzodzenia w stosunku do naturalnego procesu epitelializacji, rozpoczynającego się od brzegów owrzodzenia [13].

Wykazano, że wykonanie przeszczepu skóry pośredniej grubości po opracowaniu chirurgicznym skraca czas leczenia i zmniejsza częstość występowania nawrotów owrzodzeń przewlekłych [41]. Udowodniono korzystny wpływ przygotowania podłoża przed transplantacją skóry przez stosowanie hiperbarycznej terapii tlenowej, opatrunków podciśnieniowych, terapii uciskowej, środków siarczanowych heparyny i terapii PRP [42]. Efektem leczenia powinien być jak najszybszy proces epitelializacji, pozwalający uniknąć infekcji oraz zapewniający pacjentowi optymalną jakość życia. W leczeniu powinien uczestniczyć wielospecjalistyczny zespół lekarski, pielęgniarski i rehabilitacyjny, istotna jest także edukacja pacjenta [43,44].

## Piśmiennictwo

- Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*, 2008; 453: 314–321
- Skórkowska-Telichowska K, Bugajska-Prusak A, Pluciński P, et al. Fiziologia i patologia przewlekle niegojących się owrzodzeń oraz sposoby ich miejscowego leczenia w świetle współczesnej wiedzy medycznej. *Derm Prakt*, 2009; 5: 15–29
- Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*, 2014; 6: 265–266
- James SE, Booth S, Gilbert P, et al. Clinical approaches to skin regeneration. In: Santin M, ed. *Strategies in regenerative medicine: integrating biology with materials design*. Springer 2009: 161–165
- Sun BK, Siperashvili Z, Khavari PA. Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds. *Science*, 2014; 346: 941–945
- Singer AJ, Clark RA. Mechanism of disease: cutaneous wound healing. *N Eng J Med*, 1999; 341 (10): 738–746
- Marshall CD, Hu MS, Leavitt T, et al. Cutaneous scarring: basic science, current treatments, and future directions. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2018; 7 (2): 29–45
- Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg*, 2003; 30 (1): 1–12
- Bonnefoy A, Legrand C. Proteolysis of subendothelial adhesive glycoproteins (fibronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor) by plasmin, leukocyte cathepsin G, and elastase. *Thromb Res*, 2000; 98 (4): 323–332
- MacKay DJ, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev*, 2003; 8 (4): 359–377
- Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*, 2010; 89 (3): 219–229
- Nelson EA, Bell-Syer SE. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: 9
- Ramelet AA, Monti M. Owrzodzenie goleni. In: Ramelet AA, Monti M, eds. *Flebologia. Przewodnik*. Via Medica, Gdańsk 2003: 145
- O'Donnell Jr TF, Passman MA, Marston WA, et al. Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*, 2014; 60: 3–59
- Barron GS, Jacob SE, Kirsner RS. Dermatologic complications of chronic venous disease: medical management and beyond. *Ann Vasc Surg*, 2007; 21: 652–662
- Korzon-Burakowska A. Zespół stopy cukrzycowej 20. – patogeniza i praktyczne aspekty postępowania. *Choroby Serca i Naczynia*, 2007; 4 (2): 93–98
- Alavi A, Sibbald RG, Phillips TJ, et al. What's new: Management of venous leg ulcers: Treating venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74: 643–664
- Partsch H. Compression therapy: clinical and experimental evidence. *Vasc Dis*, 2012; 5 (4): 416–422
- Markova A, Mostow EN. US skin disease assessment: Ulcer and wound care. *Dermatol Clin*, 2012; 30: 107–111
- Mosti G. Compression and venous surgery for venous leg ulcers. *Clin Plast Surg*, 2012; 39: 269–280
- Woo KY, Abbott LK, Librach L. Evidence-based approach to manage persistent wound-related pain. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2013; 7L: 86–94
- O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, et al. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 12
- Morton LM, Phillips TJ. Wound healing update. *Semin Cutan Med Surg*, 2012; 31: 33–37
- Roztocil K, Stvrtinova V, Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol*, 2003; 22: 24–31
- Serra R, Buffone G, Molinari V, et al. Low molecular weight heparin improves healing of chronic venous ulcers especially in the elderly. *Int Wound J*, 2015; 12: 150–153
- Lebrun E, Kirsner RS. Frequent debridement for healing of chronic wounds. *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 1059
- Wilcox JR, Carter MJ, Covington S. Frequency of debridements and time to heal: a retrospective cohort study of 312744 wounds. *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 1050–1058
- Falanga V. Wound bed preparation: science applied to practice. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound bed preparation in practice. MEP Ltd., London 2004: 2–5
- Vaneau M, Chaby G, Guillot B, et al. Consensus panel recommendations for chronic and acute wound dressings. *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1291–1294
- Chaby G, Senet P, Vaneau M, et al. Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review. *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1297–1304
- Kaczmarek S. Chirurgiczne leczenie owrzodzeń żylnych podudzi. In: Kledecki Z, ed. *Zeszyty Naukowe Kaliskiego Towarzystwa Lekarskiego*. Edytor, Kalisz 2006; 12: 23–35
- Serra R, Buffone G, de Franciscis A, et al. Skin grafting followed by low-molecular-weight heparin long-term therapy in chronic venous leg ulcers. *Ann Vasc Surg*, 2012; 26: 190–197
- Braakenburg A, Obdeijn MC, Feitz R, et al. The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg*, 2006; 118: 390–397
- Ross RE, Aflaki P, Gendics C, Lantis JC. Complex lower extremity wounds treated with skin grafts and NPWT: a retrospective review. *J Wound Care*, 2011; 20: 492–425
- Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. *PM R*, 2009; 1: 471–489
- Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med*, 2010; 83: 1–9
- de Leon JM, Driver VR, Fylling CP, et al. The clinical relevance of treating chronic wounds with an enhanced near-physiological concentration of platelet-rich plasma gel. *Adv Skin Wound Care*, 2011; 24: 357–368
- Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 5
- Park KY, Kim IS, Yeo IK, et al. Treatment of refractory venous stasis ulcers with autologous platelet-rich plasma and light-emitting diodes: a pilot study. *J Dermatolog Treat*, 2013; 24: 332–335
- Salomé GM, de Almeida SA, Ferreira LM. Evaluation in pain in patients with venous ulcers after skin grafting. *J Tiss Viab*, 2014; 23: 115–120
- Jankunas V. An analysis of the effectiveness of skin grafting to treat chronic venous leg ulcers. *Wounds*, 2007; 19: 128–137
- Everts PA, Warbout M, de Veth D, et al. Use of epidermal skin grafts in chronic wounds: a case series. *Int Wound J*, 2017; 14 (6): 1213–1218
- Kirsner RS, Bernstein B, Bhatia A, et al. Clinical experience and best practices using epidermal skin grafts on wounds. *Wounds*, 2015; 27: 282–292
- Kapp S, Miller C, Santamaria N. The quality of life of people who have chronic wounds and who self-treat. *J Clin Nurs*, 2018; 27: 182–192