

FIZJOLOGIA I PATOLOGIA PRZEWLEKLE NIEGOJĄCYCH SIĘ OWRZODZEŃ ORAZ SPOSOBY ICH MIEJSCOWEGO LECZENIA W ŚWIETLE WSPÓŁCZESNEJ WIEDZY MEDYCZNEJ

The physiology and pathology of chronic wounds and its local treatment according to current medical knowledge

Katarzyna **Skórkowska-Telichowska**¹
Ada **Bugajska-Prusak**²
Piotr **Pluciński**²
Zbigniew **Rybak**³
Jan **Szopa**⁴

¹ Oddział Endokrynologii, Klinika Chorób Wewnętrznych,
4 Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

² Kliniczny Oddział Dermatologiczno-Wenerologiczny,
4 Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

³ Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej we Wrocławiu

⁴ Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego

Streszczenie

W pierwszej części pracy wyszczególniono rodzaje ran przewlekłych najczęściej występujących w praktyce klinicznej w kontekście ich etiopatogenezy, kliniki oraz epidemiologii. Następnie szeroko omówiono zagadnienia fizjologii i patologii gojenia ran w aspekcie makroskopowym i molekularnym, zgodnie z najnowszymi doniesieniami z literatury w tym zakresie. W końcowej części zawarto aktualnie dostępną wiedzę na temat miejscowego leczenia owrzodzeń wraz z omówieniem poszczególnych typów opatrunków, ich zalet i wad oraz dopasowania opatrunku do różnych rodzajów ran.

W artykule zostały ujęte wyniki najnowszych badań z zakresu dermatologii oraz najnowsze osiągnięcia w dziedzinie leczenia miejscowego ran przewlekłych.

WSTĘP

Ranami przewlekłymi z definicji określa się rany gojące się w czasie przekraczającym 8 tygodni, pomimo optymalnego leczenia miejscowego [1, 2]. Należą do nich: owrzodzenia żyłne, rany niedokrwienne (najczęściej pochodzenia miażdżycowego), zespół stopy cukrzycowej oraz odleżyny (owrzodzenia troficzne). Do rzadziej spotykanych w praktyce klinicznej ran przewlekłych należą: rany immunologiczne, hematologiczne, ropne zgorzelinowe zapalenie skóry (*pyoderma gangrenosum*), owrzodzenia nowotworowe oraz rany towarzyszące wrodzonym malfomacjom naczyniowym. Przewlekłe niegojące się owrzodzenia są istotnym problemem w praktyce klinicznej. Przedłużające się gojenie i trudne metody zaopatrywania ran, jak również cierpienie chorych stanowią duże wyzwanie dla współczesnej medycyny [3].

NAJCZĘSTSZE RODZAJE RAN PRZEWLEKŁYCH

Owrzodzenia żyłne goleni

Stanowią powikłanie przewlekłej niewydolności żyłnej, nieleczonych żylaków kończyn dolnych oraz zakrzepicy żył powierzchownych i głębokich kończyn dolnych [4-6]. Podłożem około 80% ran przewlekłych kończyn dolnych jest przewlekła niewydolność żylna.

Owrzodzenia o etiologii żyłnej najczęściej lokalizują się w 1/3 dystalnej części kończyny dolnej, przeważnie nad kostką przyśrodkową, choć zakażenia i urazy mogą zmieniać lokalizację zmian. Nielezione wykazują tendencję do szerzenia się, tak by w skrajnych przypadkach objąć cały obwód goleni. W 1994 roku *American Venous Forum* wprowadziło zunifikowany opis klasyfikacji przewlekłych nieprawidłowości w obrębie układu żylnego, który znalazł

Słowa kluczowe:

przewlekłe rany, owrzodzenia żyłne, stopa cukrzycowa, owrzodzenia niedokrwienne, odleżyny, opatrunki na rany

Abstract

An article consisted with three parts. The first part reminds the most frequently observed in clinical practice types of chronic wounds, in context of their etiopathogenesis, clinic and epidemiology. Than there are widely described issues of physiology and pathology of wound healing in both: macroscopic and molecular aspects, according to up-to-date data. The third part includes knowledge about persistent wound care using local treatment with description of several types of dressings, its advantages and disadvantages.

The present article includes results of newest experiments in dermatology field about molecular aspects of difficult to heal wound's pathology and new achievements in local treatment of this kind of wound.

Key words:

chronic wounds, venous ulcers, diabetic foot, ischemic ulcer, pressure ulcer, wound dressings

szerokie praktyczne zastosowanie: CEAP [C (*clinical*) – klasyfikacja kliniczna, E (*etiology*) – klasyfikacja etiologiczna, A (*anatomy*) – klasyfikacja anatomiczna, P (*pathophysiology*) – klasyfikacja patofizjologiczna]. Pełna klasyfikacja CEAP służy głównie do badań naukowych, w codziennej praktyce jest stosowana jej wersja uproszczona lub ograniczona jedynie do klasyfikacji klinicznej (tab. I) [7].

Szacuje się, że w Polsce przewlekła niewydolność żylna występuje u 47% kobiet i 37% mężczyzn zgłaszających się do lekarza [6, 8]. Czynne owrzodzenia żyłne goleni, nieco częstsze u kobiet, występują u około 0,3% dorosłej populacji krajów wysoko uprzemysłowionych. Owrzodzenia czynne i zagojone (blizny po owrzodzeniach) występują łącznie u około 1% populacji (również w tych przypadkach stwierdza się częstsze występowanie patologii u kobiet). Zgodnie z danymi epidemiologicznymi dotyczącymi Polski czynne owrzodzenia żyłne występują u około 0,5% populacji dorosłych, zaś czynne lub zagojone owrzodzenia u 1,5% [6, 9].

Owrzodzenia w przebiegu miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych

Miażdżycza naczyń obwodowych prowadzi do postępującego zwężenia tętnic i niedokrwienia w obszarze zaopatrywanym przez zwężone i/lub niedrożne naczynia, powodując powstanie rozległych zmian martwiczych obwodowych części kończyn dolnych.

Zmiany miażdżycowe lokalizują się u około 30% chorych w jednej lub obu tętnicach biodrowych albo w dolnym odcinku aorty brzusznej, zwłaszcza w okolicy jej rozwidlenia. Jest to tzw. niedrożność aortalno-biodrowa [10]. Niedrożność udowo-podkolanowa – najczęstsza lokalizacja miażdżycy zarostowej – występuje u ponad 60% wszystkich przypadków. Zwykle zmiany rozpoczynają się w obwodowym odcinku tętnicy

udowej powierzchownej, na końcu kanału przywodzicieli (kanału Huntera), gdzie ściętno mięśnia przywodziciela wielkiego przylega mocno do naczynia. Następnie zmiany miażdżycowe narastają dośrodkowo, zajmując dalsze odcinki tętnicy udowej powierzchownej, aż do miejsca odejścia tętnicy głębokiej uda. Niedrożność tętnic poniżej kolana spowodowana miażdżycą zdarza się wyjątkowo. Jedną z klasyfikacji przewlekłego niedokrwienia tętniczego jest kliniczna klasyfikacja Fountaine'a (tab. II) [11, 12].

Owrzodzenia o etiologii tętniczej najczęściej lokalizują się dystalnie nad wyniosłościami kostnymi – przyśrodkowy brzeg pięty, brzeg stopy, grzbietowa strona palców; uraz może lokalizować owrzodzenia proksymalnie.

Brak wiarygodnych badań epidemiologicznych w Polsce nie pozwala na dokładne ustalenie liczby osób dotkniętych miażdżycą tętnic kończyn dolnych. Szacunkowo określa się, że około 30 tysięcy osób co roku zgłasza się do lekarza z powodu miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych, a liczba ta stale wzrasta. Około połowa chorych powyżej 55. roku życia z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych nie zgłasza żadnych objawów. Około 40% chorych podaje objawy związane z chromaniem przestankowym, a 10% osób cierpi z powodu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych (czego wyrazem są martwica tkanek oraz bolesne owrzodzenia) [8].

Owrzodzenia w zespole stopy cukrzycowej

U chorych na cukrzycę obserwuje się różne zmiany patologiczne dotyczące kończyn dolnych i stóp związane z patologią unaczynienia (makroangiopatia i mikroangiopatia) oraz unerwienia kończyny (skóry, mięśni, stawów i kości), które często prowadzą do powstania owrzodzeń, infekcji oraz destrukcji głębokich tkanek [13].

Makroangiopatia cukrzycowa, czyli zmiany naczyniowe występujące u chorych na cukrzycę, polegają na wczesnym (często przed 50. rokiem życia) i nasilonym rozwoju – głównie dużych i niestabilnych blaszek bogatych w złogi tłuszczowe – w tętnicach mięśniowych dużego lub średniego kalibru [14].

Makroangiopatia cukrzycowa w odróżnieniu od miażdżycy najczęściej dotyczy tętnic poniżej kolana i małych tętnic stopy oraz tętnicy głębokiej uda. Ma ona charakter wieloodcinkowy, rozsiany, zwykle szybko postępuje i powoduje znacznie nasilone powikłania niedokrwienne i martwicze, prowadzące do zespołu stopy cukrzycowej [15, 16].

Adres do korespondencji:

Katarzyna Skórkowska-Telichowska
Klinika Chorób Wewnętrznych, Oddział
Endokrynologii 4 WSKzP,
ul. Rudolfa Weigla 5, 50-981 Wrocław
e-mail: cathcor@poczta.onet.pl

U chorych na cukrzycę występuje również tzw. miażdżycy typu Mönckeberga, polegająca na zwyrodnieniowym uwapnieniu błony środkowej tętnic w następstwie zaniku mięśni gładkich i rozplemu włókien kolagenowych [10]. W procesie uszkodzenia naczyń w przebiegu cukrzycy biorą udział dodatkowe różnorodne mechanizmy wynikające z hiperglikemii, głównie nasilenie nieenzymatycznej glikacji białek: glikacja kolagenu ścian naczyniowych, prowadząca do zwiększonej sztywności naczyń i pogrubienia ich ścian; glikacja błon komórkowych erytrocytów i płytek krwi, powodująca ich zwiększoną skłonność do agregacji; glikacja czynników krzepnięcia, np. antytrombiny, powodująca wzrost aktywności prozakrzepowej oraz fibryny, przez co staje się ona odporniejsza na fibrynolizę; zwiększona z powodu hiperglikemii synteza triglicerydów. Hiperglikemia wydaje się być również przyczyną zwiększenia przepuszczalności i kurczliwości naczyń oraz zmian w aktywności czynników wzrostowych i szeregu cytokin.

Na rozwój *mikroangiopatii* cukrzycowej mają wpływ: zaburzenie stanu równowagi oksydoredukcyjnej ustroju, powodujące generację wolnych rodników, które przyczyniają się do wzrostu stężenia oksydowanych LDL i bezpośrednio oraz pośrednio przez generowanie oksydowanych produktów działają toksycznie. Końcowe produkty glikacji białek (*advanced glycosylation end-products* – AGE) [17] i pozostałe wymienione, zależne od hiperglikemii zmiany w ustroju doprowadzają do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, zwiększenia przepuszczalności ścian naczyń, zmniejszenia ich elastyczności, nieprawidłowej odpowiedzi wazodylatacyjnej na tlenek azotu i predyspozycji prozakrzepowej.

Neuropatia cukrzycowa powstaje w wyniku czynnościowego oraz anatomicznego uszkodzenia czuciowego (zmniejszenie lub utrata czucia bólu, temperatury, dotyku, wibracji), ruchowego (upośledzenie napięcia mięśni stopy, zaniki mięśniowe) oraz autonomicznego (zaburzenia regulacji przepływu krwi przez stopę) unerwienia tkanek stopy [16, 18, 19].

Lokalizacja owrzodzeń jest identyczna jak zmian troficznych o etiologii miażdżycowej oraz dodatkowo zmiany troficzne powstają w okolicach punktów ucisku na stopie – okolica głów kości śródstopia, przestrzenie między palcami, pogranicze palucha i podeszwy (często powstają pod modzelem).

Pod koniec XX wieku liczba chorych na cukrzycę wynosiła 150 milionów. Do końca 2025 r. według szacunków WHO na świecie na cukrzycę zachoruje ponad 300 milionów ludzi.

Tabela 1. Klasyfikacja przewlekłej niewydolności żyłnej CEAP

Table 1. CEAP classification of chronic venous disorders

C – klasyfikacja kliniczna	0 – zmiany niewidoczne i niewyczuwalne 1 – teleangiektazje i żyłki siatkowate 2 – żyłaki 3 – obrzęki 4 – zmiany skórne (przebarwienia, wyprysk, <i>lipodermatosclerosis</i>) 5 – wygojone owrzodzenia 6 – czynne owrzodzenia C5 – objawowe CA – bez objawów
E – klasyfikacja etiologiczna	Ec – zespoły wrodzone Ep – pierwotne zmiany o nieznanym przyczynie Es – wtórne zmiany o znanej przyczynie (zakrzepowe, pourazowe)
A – klasyfikacja anatomiczna	As – żyły powierzchowne 1 – teleangiektazje i żyły siatkowate 2 – żyła odpiszczelowa powyżej kolana 3 – żyła odpiszczelowa poniżej kolana 4 – żyła odstrzałkowa 5 – inne żyły powierzchowne AD – żyły głębokie 6 – żyła główna dolna 7 – żyła biodrowa wspólna 8 – żyła biodrowa wewnętrzna 9 – żyła biodrowa zewnętrzna 10 – żyły miednicy (jądrowa, jajnikowa, więzadła szerokiego i in.) 11 – żyła udowa wspólna 12 – żyła udowa głęboka 13 – żyła udowa powierzchowna 14 – żyła podkolanowa 15 – żyły głębokie podudzia (piszczelowe przednie, piszczelowe tylne, strzałkowe) 16 – żyły mięśniowe Ap – żyły przesywające (perforatory) 17 – żyły przesywające uda 18 – żyły przesywające podudzia
P – klasyfikacja patofizjologiczna	PR – refluks Po – niedrożność PR, o – refluks i niedrożność

Ryzyko powstania owrzodzenia w ciągu całego życia chorego na cukrzycę wynosi 12-25%, a prawdopodobieństwo amputacji u pacjentów z cukrzycą jest 30-40 razy wyższe niż u osób bez cukrzycy. Większość przypadków amputacji poprzedza obecność owrzodzenia. W krajach rozwiniętych zespół stopy cukrzycowej stanowi najczęstszą przyczynę nieurazowej utraty kończyny [20].

Odleżyny

Odleżyny to rany przewlekłe, rozwijające się na tle niedokrwienia jako skutek działania ucisku, tarcia i sił ścinających. Odleżyny najczęściej występują u osób obłożnie chorych i nieprzytomnych, dotyczą pacjentów po urazach wielonarządowych, z porażeniami kończyn, po

Tabela II. Zmodyfikowana klasyfikacja przewlekłego niedokrwienia kończyn wg Fontaine'a

Table II. Modified chronic arterial insufficiency of lower limbs according to Fontaine

Okres I	Bezobjawowy/ skąpoobjawowy, wskaźnik k/r* < 0,9 (zwykle od 0,89 do 0,7)	Dolegliwości słabo wyrażone i niespecyficzne (drgnięcia i mrowienia kończyn, zwiększona wrażliwość na zimno, większa nużliwość) zazwyczaj są lekceważone przez pacjentów, zwykle w tym okresie choroba jest wykrywana przez potwierdzenie braku tętna w kończynach pacjenta, który zgłosił się do lekarza z powodu innych dolegliwości
Okres II**	Bólów wysiłkowych (chromania przestankowego), wskaźnik k/r od 0,69 do 0,41	Chromanie przestankowe jest specyficznym rodzajem bólu, który powstaje z powodu niedoboru tlenu w pracujących mięśniach, charakteryzuje się on regularnością (występuje po wykonaniu określonej liczby kroków), zmusza chorego do przerywania wysiłku, po odpoczynku chory może kontynuować wysiłek
Okres IIa	Chromania przestankowego (< 200 m)	Dystans, który chory przechodzi do wystąpienia bólu, wynosi powyżej 200 m
Okres IIb	Chromania przestankowego (> 200 m)	Dystans, który chory przechodzi do wystąpienia bólu, wynosi poniżej 200 m
Okres III	Bólów spoczynkowych, wskaźnik k/r od 0,4 do 0,2	Początkowo bóle są jedynie nocne, z czasem z narastającym deficytem ukrwienia rozciągają się na całą dobę; największa ich intensywność występuje w obwodowych częściach kończyn, tj. w palcach i stopach
Okres IV	Martwicy i/lub owrzodzeń niedokrwieniowych, wskaźnik k/r < 0,2	Martwicy i owrzodzeniom towarzyszą bóle spoczynkowe o dużym nasileniu, najczęściej wymagające stosowania narkotycznych środków przeciwbólowych

* Wskaźnik kostka/ramię – iloraz ciśnień skurczowych mierzonych na tętnicach kończyn po tej samej stronie, najczęściej na tętnicy piszczelowej tylnej i tętnicy ramiennej, pomiar dokonywany przy użyciu metody Dopplera. U osób zdrowych wskaźnik kostka/ramię wynosi od 1,0 do 1,2.

** Podział arbitralny

przebytych udarach mózgowych, z zaawansowanymi naczyniopochodnymi zmianami organicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Wówczas długotrwały i ciągły ucisk przekraczający wartość ciśnienia włósczkowego przyczynia się do rozwoju owrzodzeń odleżynowych.

Największe nasilenie zmian w obrębie słabszej fizjologicznie wyściółki sprzyja występowaniu odleżyn w typowych miejscach, gdzie występy kostne znajdują się blisko powłok skóry i zwiększają ciśnienie ucisku (głównie w okolicy kości krzyżowej, kości ogonowej, pośladków, na piętach lub biodrach, w stanach ciężkich nawet na ramionach, kostkach, kolanach) [21, 22].

Dane na temat częstości występowania odleżyn różnią się w zależności od rodzaju ośrodka medycznego i leczonych chorych. Szczególnie często występują u chorych przebywających w domu lub zakładzie opiekuńczo-leczniczym – u 7-23%, na oddziałach neurologicznych – u 12%, na oddziałach rehabilitacyjnych – u 6% oraz u 14-18% chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową [23].

FIZJOLOGIA GOJENIA RAN

Gojenie ran jest procesem złożonym i dynamicznym, w którym zwyczajowo wyróżnia się trzy nieostro odgraniczone od siebie w czasie fazy:

1. Oczyszczania (zapalenie, zakażenie, tkanki martwicze, złogi włóknika);
2. Proliferacji (tworzenie ziarniny, epitelializacja, neowaskularyzacja);
3. Obkurczania rany i wytworzenia blizny (synteza oraz uporządkowanie kolagenu) [5, 24-28].

Faza oczyszczania

■ Mechanizm makroskopowy

Uraz tkanek powoduje przerwanie naczyń krwionośnych i wycieknięcie krwi. Natychmiastowa odpowiedź uszkodzonych tkanek polega na powstaniu skrzepu i miejscowego skurczu naczyń krwionośnych. Faza ta manifestuje się typowymi objawami stanu zapalnego: ociepleniem, obrzękiem, zaczerwienieniem oraz bólem [24, 29, 30].

■ Mechanizm mikroskopowy

W początkowym etapie gojenia rany podstawową rolę odgrywają płytki krwi. Wchodzą one w kontakt z wewnątrznaczyniowym kolagenem i tkankowymi czynnikami o charakterze prokoagulacyjnym, uwalnianymi z uszkodzonych tkanek. To powoduje adhezję płytek krwi do uszkodzonych tkanek oraz inicjuje kaskadę ich aktywacji i agregacji. Pobudzone płytki krwi uwalniają z ziarnistości alfa zmagazynowane w nich substancje indukujące krzepnięcie, takie jak m.in. czynnik von Willebranda (vWF), fibrynogen, fibronektyna i trombospondyna. Ułatwiają one formowanie czopu hemostatycznego zapewniającego hemostazę i tworzącego tymczasową macierz zewnątrzkomórkową. Płytki krwi wydzielają również czynniki wzrostu, jak płytkowy czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor* – PDGF), transformujący czynnik wzrostu alfa i beta (*transforming growth factor alfa, beta* – TGF-alfa, beta), będące chemoatraktantami dla komórek mięśniowych gładkich i fibroblastów. PDGF odgrywa kluczową rolę we wszystkich stadiach prawidłowego gojenia ran, jest silnym aktywatorem komórek mezenchymalnych, stymuluje chemotaksję i proliferację monocytów oraz makrofagów, a także fibroblastów *in vitro*, wpływa na ekspresję

nowych genów w wyżej wymienionych komórkach, których udział jest niezbędny w procesie gojenia ran. PDGF i inne produkowane w ranie czynniki wzrostu wydają się głównymi regulatorami obecności pozakomórkowej macierzy w gojących się ranach, a więc podłoża, dzięki któremu możliwe jest współdziałanie poszczególnych elementów biorących udział w gojeniu rany.

Stan zapalny rozpoczyna się, gdy do rany po płytkach krwi napływają leukocyty pod wpływem chemoatraktantów, do których należą fibrynopeptydy, produkty degradacji fibryny, czynnik aktywujący płytki (*platelet-activating factor* – PAF), leukotrien B₄, czynnik płytkowy 4 (*platelet factor 4* – PF₄), PDGF oraz ekspresja integryn CD11/CD18 na komórkach śródbłonna naczyniowego. Jako pierwsze napływają neutrofile. Poprzez uwalnianie elastazy i kolagenazy mogą penetrować w głąb czopu, ułatwiając również wnikanie do niego drobnych naczyń krwionośnych. Neutrofile oczyszczają owrzodzenie z bakterii i martwych oraz uszkodzonych komórek i fragmentów tkanek dwiema drogami: poprzez endocytozę (mają właściwości fagocytarne) oraz uwalnianie enzymów lizosomalnych. Gdy rozpoczyna się napływ monocytów, zmniejsza się infiltracja neutrofilii. Przyleganie monocytów do białek macierzy zewnątrzkomórkowej indukuje wydzielanie między innymi czynnika stymulującego kolonie (*colony stimulating factor 1* – CSF-1, *CSF-1* pobudza makrofagi do wydzielania cytokin i proteaz, zwiększając ich zdolność do walki z czynnikami zakaźnymi), czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor alfa* – TNF-alfa), PDGF, TGF-alfa i beta, interleukiny 1 (IL-1), insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) [24, 29, 31-34].

Faza proliferacji

■ Mechanizm makroskopowy

Nowy zrąb zaczyna naciekać obszar rany. Liczne nowe kapilary przyczyniają się do specyficznego, ziarnistego wyglądu owrzodzenia.

■ Mechanizm mikroskopowy

■ Tworzenie ziarniny:

Przyleganie monocytów do białek macierzy zewnątrzkomórkowej indukuje wydzielanie CSF-1, TNF-alfa, PDGF, TGF-alfa i -beta, IL-1, IGF-1. W ranie monocyty ulegają przemianie fenotypowej w makrofagi, które kontynuują

niszczenie drobnoustrojów i oczyszczanie rany, wspomagane przez sekrecję cytokin: TNF-alfa, IL-1, HLA-DR (*human leukocyte antigen-D related*). Makrofagi, poza oczyszczaniem owrzodzenia, uwalniają cytokiny przyciągające fibroblasty z otoczenia rany i stymulują ich proliferację. Do tych cytokin należą PDGF, czynnik wzrostu fibroblastów (FGF – *fibroblast growth factor*), TGF-beta. W tym etapie gojenia rany opisywano udział także innych komórek zapalnych, jak limfocyty, komórki plazmatyczne i mastocyty. Wspomagają one gojenie, np. przez produkcję interleukiny 4 (IL-4) oraz stymulują fibroblasty do produkcji kolagenu [32, 35].

■ Epitelializacja

Bardzo ważne jest dla gojenia rany, aby reepitelializacja przebiegła szybko; z jednej strony chroni ona wnętrze rany przed szkodliwymi czynnikami z zewnątrz (zakażeniem, zanieczyszczeniem), z drugiej strony minimalizuje utratę wody z rany. Reepitelializacja odbywa się przez podział epidermalnych komórek macierzystych zlokalizowanych w nieuszkodzonym, sąsiadującym z raną naskórku. Komórki macierzyste znajdują się w mieszkach włosowych okolicy rany. Powstałe keratynocyty zaczynają przemieszczać się do rany. W tym czasie zachodzi wiele zmian genotypowych w komórkach napełniającego na owrzodzenie nabłonka, które m.in. umożliwiają jego przemieszczanie się. Ekspresja receptorów integrynowych na jego powierzchni pozwala na interakcje z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej.

Komórki potomne przesuwają się z obwodowej części rany do jej środka. Proces ten odbywa się skokowo (żabimi skokami) co 12-18 godzin i prowadzi przy niezaburzonym gojeniu do tworzenia nowych komórek z szybkością około 2 mm tkanki na dobę. Dopiero po całkowitym pokryciu powierzchni rany pojedynczą warstwą nabłonka, keratynocyty proliferują, a następnie różnicują się w poszczególne elementy naskórka. Tempo rozrostu, intensywne w początkowym etapie epitelizacji, zmniejsza się w miarę zbliżania komórek z przeciwległych brzegów rany i rozciąga na kolejny etap gojenia [24, 30, 31].

■ Neowaskularyzacja

Nowo tworzące się naczynia krwionośne dostarczają tlen oraz składniki odżywcze niezbędne do intensywnego metabolizmu komórek biorących udział w gojeniu rany. Proces ten wydaje się bardzo złożony i w dalszym ciągu nie został do końca poznany. Jego indukcję przypisuje się: czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego

(*vascular endothelial growth factor* – VEGF), TGF-beta, angiogeninie, angiotropinie 1 oraz trombospondynie [24, 30, 31].

Faza obkurczania rany oraz wytworzenie blizny

■ Mechanizm makroskopowy

Następuje przekształcenie żywoczerwonej ziarniny w bladą tkankę zawierającą dużą liczbę włókien kolagenowych. Rana ulega obkurczeniu, jej powierzchnia się zmniejsza, w całości zostaje pokryta cienką warstwą nabłonka. Po zakończeniu przebudowy prawidłowo zagojona rana traci cechy blizny przerostowej, ulega zmniejszeniu, ścięczeniu i zblednięciu.

■ Mechanizm mikroskopowy

Fibroblasty stymulowane przez cytokiny uwalniane z makrofagów naciekają obszar rany. Fibroblasty uwalniają własne proteazy, umożliwiające im migrację w skrzeplinie. Produkują też duże ilości fibronektyny (FN) i kwasu hialuronowego (HA) o decydującym znaczeniu dla dalszego gojenia rany oraz kolagen typu I i III. Te składniki formują nową macierz w miejscu degradowanej macierzy fibrynowej, rekrutują i stymulują kolejne fibroblasty na drodze auto- i parakrynej. FN obecna w skrzeplinie, współdziałając z integrynami na powierzchni fibroblastów, ułatwia im migrację, szczególnie dotyczącą komórek z otoczenia rany, co umożliwia infiltrację rany, uformowanie tkanki ziarninowej i podłoża do dalszego gojenia rany. W rzeczywistości opisywane w piśmiennictwie około 3-dniowe opóźnienie, zanim fibroblasty zaczną naciekać skrzep fibrynowy, to czas potrzebny fibroblastom, by uaktywnić błonowe receptory wiążące fibronektynę [36-40]. Kwas hialuronowy jest syntetyzowany przez większość komórek organizmu, jednak w ranie – głównie przez fibroblasty. Znane są co najmniej trzy mechanizmy, dzięki którym kwas hialuronowy ułatwia migrację komórek w tkance ziarninowej. Pierwszy to ułatwienie reakcji adhezji i dysadhezji pomiędzy komórkami i zewnątrzkomórkową macierzą. Wysokie stężenia kwasu hialuronowego w macierzy osłabiają adhezję komórek i ułatwiają migrację. Druga to fakt, że kwas hialuronowy tworzy pory w zwartej strukturze macierzy zewnątrzkomórkowej, co również wpływa na zwiększenie inwazji komórek w głąb *matrix* oraz ich proliferacji. Ostatnia to obecność receptorów na powierzchni

komórek (są to CD 44 i RHAMM – *receptor for hyaluronan-mediated motility*, czyli receptor odpowiedzialny za ruchliwość wywołaną hialuronianem). Są to cząsteczki wiążące kwas hialuronowy, które ułatwiają interakcje pomiędzy napływającymi komórkami a macierzą. CD44 bierze udział, poza rolą w adhezji komórek do macierzy i ich migracją, w wiązaniu kwasu hialuronowego przez komórki i degradowaniu go [41-43]. Poza wpływem na fibroblasty kwas hialuronowy współpracuje z komórkami śródbłonna, odgrywa więc istotną rolę w angiogenezie (uważa się, że również za pośrednictwem integryn CD44 i RHAMM) [44, 45]. Wysokie stężenia kwasu hialuronowego o wysokiej masie cząsteczkowej (> 100 µg/ml) hamują angiogenezę, podczas gdy produkty jego degradacji pobudzają ją [46, 47].

W chwili gdy obficie wyprodukowana macierz kolagenowa zostanie zdeponowana, fibroblasty przestają produkować kolagen, ziarnina jest zastępowana przez względnie bezkomórkową tkankę włóknistą. Nowo powstałe włókna, dotąd ułożone chaotycznie, ulegają organizacji w bardziej regularną strukturę. Włókna kolagenu III przekształcane są w kolagen I aż do chwili uzyskania równowagi charakterystycznej dla zdrowej skóry (I:III 4:1). Fibroblasty same ustawiają się w promieniowej osi owróżnienia i łączą się ze sobą oraz z podłożem poprzez integryny i ciasne złącza (*tight junctions*). Włókna aktywne tworzą się wzdłuż długiej osi fibroblastów. Następnie fibroblasty przekształcają się w miofibroblasty i nabywają zdolność do kurczenia, zmniejszając obszar rany, po czym na drodze programowanej śmierci komórek pozostałe w ranie makrofagi i miofibroblasty są usuwane. Nowy naskórek jest pozbawiony mieszków włosowych, gruczołów i melanocytów, nie pełni zatem funkcji fizjologicznych. Zapewnia jednak odporność rany na rozciąganie i rozerwanie, a wytrzymałość ta zwiększa się podczas zachodzących w fazie bliznowacenia procesów modelowania i naprawy. Nigdy jednak nie osiąga wytrzymałości zdrowej skóry (uznaje się, że ma 70% wytrzymałości zdrowej skóry) [24, 30].

PATOLOGIA GOJENIA RAN

Istnieje wiele opisanych czynników, które wpływają negatywnie na gojenie ran.

Do czynników fizycznych zalicza się czynniki środowiskowe: temperaturę (idealne warunki do gojenia ran to ok. 30°C), obniżenie

temperatury poniżej 12°C powoduje utratę wytrzymałości blizny na rozciąganie. Do prawidłowego gojenia ran optymalne jest wysokie stężenie tlenu. Z uwagi na uszkodzenie naczyń spowodowane urazem rana zawiera niższe stężenie tlenu niż otaczające ją zdrowe tkanki. Niskie stężenie tlenu upośledza syntezę białek i zmniejsza aktywność fibroblastów, opóźniając gojenie ran. Niedotlenienie rany może być spowodowane wieloma czynnikami ogólnoustrojowymi i schorzeniami, np. hipowolemią, przewlekłą zaawansowaną niewydolnością układu oddechowego, układu sercowo-naczyniowego, zaawansowanymi procesami rozrostowymi, szczególnie krwi, niedokrwistością oraz miejscowymi: obecnością martwicy, ciasnymi bandażami.

Endogenne czynniki o dobrze udokumentowanym wpływie na gojenie ran to m.in. hipoproteinemia spowalniająca gojenie ran, tylko gdy całkowite stężenie białka w organizmie < 2,0 g/dl, ponieważ gojenie ran w dużej mierze zależy od zdolności organizmu do syntezy białek, niedożywienie zaś może na nie wpływać niekorzystnie. Przewlekła niewydolność nerek i wątroby mogą upośledzać gojenie ran poprzez zwolnienie wytwarzania ziarniny i wpływ na syntezę złej jakości kolagenu. Cukrzyca, podobnie jak otyłość, upośledza gojenie ran. Otyłość utrudnia gojenie ran przez obecność obfitej podskórnej tkanki tłuszczowej powodującej destabilizację pierwotnej macierzy, która stanowi podłoże do interakcji komórek biorących udział w gojeniu ran. Wśród czynników endogennych istotne są również stany nadkrzepliwości, które, powodując zatorowość w mikrokrążeniu skóry, prowadzą do miejscowego niedokrwienia. Konsekwencją niedokrwienia jest martwica skóry, która klinicznie objawia się powstaniem owrzodzenia.

Opisane dotychczas czynniki egzogenne obejmują głównie substancje chemiczne, jak kortyzol (glikokortykosteroidy hamują angiogenezę, proliferację fibroblastów i reepitelializację). Witamina E zwalnia produkcję kolagenu, a te niekorzystne efekty mogą być odwracalne przez witaminę A. Dodatkowo witamina A nie poprawia gojenia ran przy braku witaminy E i kortyzolu. Brak witaminy C upośledza hydroksylację proliny i lizyny w kolagenie, przez co traci on stabilność, brak cynku upośledza proliferację fibroblastów i epitelium, jednak z drugiej strony zbyt duże stężenie cynku hamuje funkcje makrofagów i przez to utrudnia gojenie ran. Leki cytotoksyczne mogą opóźniać gojenie ran (głównie cyklofosfamid i melfalan) poprzez wpływ na blokowanie syntezy DNA. Napromienianie

promieniami rentgena upośledza gojenie ran, szczególnie przy napromienianiu 7 dni przed powstaniem rany, natomiast 7 dni po jej powstaniu – nie ma wpływu na procesy gojenia.

W przebiegu wielu patologicznych stanów ustroju gojenie ran jest powikłane, a mechanizmy powstałych zaburzeń często nie są ostatecznie poznane. Istnieją doniesienia o upośledzeniu gojenia ran przez przewlekły nikotynizm [48, 49].

W **fazie oczyszczania** upośledzeniu ulegają kompleksowe, nieswoiste reakcje obronne organizmu, mające na celu usunięcie szkodliwych czynników, oczyszczenie rany i przygotowanie do procesów proliferacji. W fazie tej niekontrolowany stan zapalny i infekcje, działając bezpośrednio i przez tworzenie nadmiernego wysięku, dezaktywują czynniki wzrostu, cytokiny i białka (również enzymatyczne) inicjujące formowanie ziarniny oraz destabilizują macierz zewnątrzkomórkową.

W **fazie proliferacji** w przebiegu masywnego nacieku pobudzonych komórek zapalnych dochodzi do utraty kontroli nad syntezą i wydzielaniem enzymów proteolitycznych, wolnych rodników oraz miejscowo toksycznie działających cytokin. W warunkach prawidłowych są one pod stałą i ścisłą kontrolą. W przewlekłych ranach zaobserwowano obniżone stężenie tkankowego inhibitora metaloproteinaz, zwiększone stężenie żelatynaz, metaloproteaz i kolagenaz, które mają zdolność niszczenia białek macierzy i czynników wzrostu. Wiele teorii stara się wyjaśnić mechanizm upośledzenia gojenia ran na poziomie molekularnym, jedną z nich jest nieobecność fibronektyny (FN) w macierzy rany, brak tej glikoproteiny zaobserwowano w trudno gojących się owrzodzeniach. Jest ona niezbędna, by fibroblasty pojawiły się w ranie i rozpoczęły prawidłowo przebiegający proces gojenia [50]. Dodatkowe obserwacje potwierdziły brak prawidłowej fibronektyny, o dużej masie cząsteczkowej w wysięku przewlekłych owrzodzeń, ale zawierał on fragmenty tej glikoproteiny [51]. Obserwacje te zostały również potwierdzone przez innych badaczy. Wydaje się, że przyczyną degradacji natywnej FN jest specyficzne środowisko obecne w przewlekłych owrzodzeniach (duża zawartość proteaz). Makromolekuły FN są degradowane przez enzymy proteolityczne, takie jak proteazy serynowe, do których należy neutrofilowa elastaza, ponadto białka, które w prawidłowych warunkach chronią FN (jak alfa 1-trypsyna, inhibitory proteaz serynowych), zostają również degradowane [51-56]. Wydaje się jednak, że przyczyny degradacji fibronektyny mogą być bardziej skomplikowane

niż jedynie zaburzenia enzymatyczne i są w nie zaangażowane inne, rozliczne czynniki i enzymy zidentyfikowane w wielu pracach jako potencjalnie odpowiedzialne za utrudnienia w gojeniu ran [53, 54, 57]. W efekcie dochodzi do niszczenia własnych tkanek gospodarza i powiększania się owrzodzenia, rozpadu macierzy będącej podłożem interakcji międzykomórkowych, powstawania nalotów złożonych z bogatobiałkowego wysięku, martwych komórek, bakterii, grzybów, elementów macierzy i włókniaka, nierzadko ropy, co skutkuje brakiem migracji keratynocytów do wnętrza rany. Wydzielanie cytokin o kluczowej dla procesu gojenia ran roli, jak PDGF, jest uniemożliwione przy braku obecnych makrofagów. Podobnie TGF-beta i PAF. To z kolei zaburza **fazę zmniejszania rany i tworzenia blizny**. Bez odpowiedniego leczenia owrzodzenia utrzymują się przez wiele miesięcy, a nawet lat [24, 29, 58].

LECZENIE

Leczenie rany przewlekłej to przywrócenie równowagi czynnikom warunkującym proces gojenia się rany. Powinno być kompleksowe i zorganizowane oraz oparte na współpracy lekarza z chorym.

Kompleksowa opieka nad chorym z niegojącym się owrzodzeniem obejmuje [4]:

- diagnostykę rany,
- leczenie przyczynowe, ukierunkowane na chorobę zasadniczą (wyrównanie metaboliczne cukrzycy, zapobieganie skutkom przewlekłej niewydolności żylniej, spowalnianie postępu miażdżycy itd.), odstawienie leków utrudniających gojenie ran, jeśli stan chorego na to pozwala (patrz powyżej):

- leczenie zachowawcze, np. kompresoterapia, laseroterapia, korekcja czynników ryzyka, edukacja,
- farmakoterapia, np. leczenie przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwwkrzepliwie, antybiotykoterapia,
- leczenie inwazyjne, np. udrażnianie naczyń, likwidacja refluksu żylnego,
- eliminację pozostałych czynników opóźniających gojenie rany,
- leczenie miejscowe:
 - mechaniczne usuwanie tkanek martwiczych, oczyszczanie owrzodzenia, oczyszczanie enzymatyczne,
 - w wybranych przypadkach zakażenia inwazyjnego kontrola bakteriologiczna i leczenie zakażeń zgodnie z posiewem i antybiogramem,
 - stosowanie opatrunków aktywnych biologicznie, przeszczepów skórnych i skórno-mięśniowych,
- leczenie ogólne, systemowe (leczenie nadkrzepliwości, systemowa antybiotykoterapia, leczenie procesu zapalnego, hamowanie reakcji immunologicznych, stosowanie leków rozszerzających naczynia, poprawiających reologię, uzupełnianie niedoborów białkowych, witamin i mikroelementów),
- systematyczną ocenę postępów gojenia oraz ewentualną modyfikację zaleceń,
- edukację pacjenta i jego rodziny.

Leczenie miejscowe – cele

▪ Faza oczyszczenia

Faza ta polega na mechanicznym usunięciu martwiczych tkanek oraz warstwy zanieczyszczeń, ciał obcych i resztek uszkodzonych, nadkażonych tkanek z owrzodzenia, a często również z brzegów rany w celu uzyskania lepszego ukrwienia. W przypadku powstania ropni – otwarcie i sączkowanie zmian. Po oczyszczeniu rany i jej brzegów ważnym elementem pozostaje zapewnienie optymalnych warunków dla przebiegu procesów biochemicznych oraz funkcji komórek biorących udział w regeneracji, takich jak: umiarkowanie wilgotne środowisko, prawidłowa wymiana gazowa, właściwa temperatura i pH oraz aktywne wykrywanie i agresywne leczenie zakażeń.

Tabela III. Opatrunki proponowane w poszczególnych fazach gojenia ran

Table III. Dressings proposed in different fazes of healing

Faza gojenia owrzodzenia	Oczyszczanie	Ziarninowanie	Epitelializacja
Opatrunek polecany	0. alginianowe	0. alginianowe	0. typu <i>hydrofibre</i>
	Dekstranomery	0. hydrokolidowe	0. hydrokolidowe
	0. typu <i>hydrofibre</i>	0. hydrożelowe	0. hydrożelowe
	0. hydrożelowe	0. Iniane*	0. Iniane*
	0. Iniane*	0. poliuretanowo-piankowe	0. półprzepuszczalne
	0. poliuretanowo-piankowe	0. typu TenderWet	
	0. typu TenderWet		
	0. z dodatkiem srebra		
	0. z substancjami enzymatycznymi		

■ Faza proliferacji

Ważnym elementem leczenia miejscowego owrzodzenia jest zapewnienie wzrastającej tkance odpowiedniej wilgotności, ponieważ wysychanie rany powoduje obumieranie komórek i wyraźne opóźnianie procesu gojenia. Jednocześnie konieczne jest wiązanie nadmiaru wysięku, aby zapobiec maceracji brzegów rany. Bardzo wrażliwą ziarninę i nabłonek należy chronić przed urazem. Istotny na tym etapie jest odpowiedni dostęp tlenu do rany. Niektórzy autorzy podkreślają rolę antyoksydantów (witamina C) w poprawie gojenia ran.

■ Faza obkurczenia i tworzenia blizny

Podobnie jak ziarnina, nowa, młoda tkanka nabłonkowa wymaga odpowiedniego wilgotnego środowiska i optymalnych warunków fizycznych (temperatura, pH, dostęp tlenu), niezbędnych do migracji komórek. Ranę należy chronić przed działaniem szkodliwych czynników zewnętrznych.

Współczesne możliwości leczenia miejscowe go to:

- 1) Wybór właściwego opatrunku w zależności od lokalizacji, charakteru, głębokości i rozległości uszkodzenia tkanek, intensywności wysięku, obecności zakażenia, fazy gojenia oraz stanu skóry (normalna, wrażliwa) [28, 59, 60].
- 2) Strategia T.I.M.E. opracowana przez *European Wound Management Association* odwołująca się do wzmacniania naturalnych mechanizmów gojenia, wiąże się z wykluczeniem agresywnych i hamujących proliferację działań terapeutycznych i pielęgnacyjnych:
 - T (*tissue management*) – oczyszczanie rany,
 - I (*infection* lub *inflammation*) – dekolonizacja lub hamowanie infekcji,
 - M (*moisture imbalance*) – nawilżanie,
 - E (*edge of the wound, Epithelium*) – wspomaganie naskórkowania.

Przed rozpoczęciem postępowania z raną wskazana jest odpowiednia higiena (obmycie rany, rozpuszczenie biofilmu i oczyszczenie z martwiczych resztek organicznych).

Leczenie miejscowe – cechy idealnego opatrunku [5, 28]:

- zapewnia fizyczną ciągłość rany,
- aktywnie oczyszcza ranę,

- pochłania nadmiar wysięku,
- chroni przed infekcją i czynnikami zewnętrznymi,
- zapewnia prawidłowe pH, termoregulację, wymianę gazową, wilgotne środowisko,
- współdziała z procesami gojenia rany,
- nie powoduje reakcji odrzucenia (supresji ziarniny, wytwarzania włókniaka),
- nie wywołuje alergii,
- jest łatwy w nakładaniu i usuwaniu, a podczas tych czynności nie uszkadza brzegów owrzodzenia; prosty schemat stosowania.

Leczenie miejscowe – przewodnik po aktualnie dostępnych w Polsce opatrunkach

■ Opatrunki tradycyjne

Jałowe i niejłowe kompresy ze 100% gazy bawełnianej (Sterilux ES) lub z włókniny (Medi-comp) są miękkie, o dużej chłonności, dobrze przepuszczają powietrze. Są przeznaczone do ogólnego zaopatrywania ran. Obecnie, z powodu braku aktywności biologicznej, najlepiej sprawdzają się jako opatrunek wtórny, do przytrzymywania opatrunków aktywnych.

■ Opatrunki aktywne

Już w 1962 roku Winter opublikował pracę, w której wykazał, że wilgotne środowisko opatrunku aktywnego dwukrotnie przyspiesza proces gojenia w porównaniu z tradycyjnym opatrunkiem wysuszającym powierzchnię, który powoduje tworzenie się strupa i rozrywanie włókien kolagenu w ranie. Wilgotne środowisko wspomaga migrację komórek i tym samym szybszą epitelializację [28, 61]. Od tego czasu rozpoczął się lawinowy wzrost produkcji różnego rodzaju aktywnych opatrunków.

■ Opatrunki złożone

Łączą one zalety poszczególnych wyżej wymienionych wymienionych w celu uzyskania jak najlepszego efektu gojenia (Fibrakol, Promogan, Versiva, Combiderm, Medisorb C).

■ Opatrunki oparte na metodach inżynierii genetycznej [5, 62, 64]

■ Opatrunki lniane

Unikatowe – w ich stworzeniu wykorzystano najnowsze osiągnięcia inżynierii genetycznej.

Tabela IV. Opatrunki aktywne [4, 5, 22, 28, 59, 60, 62, 63]

Table IV. Active dressings

0. – opatrunki, *opatrunki Iniane – pierwsze wprowadzone na polski rynek opatrunki bioaktywne, powstałe przy użyciu najnowszych osiągnięć inżynierii genetycznej.

Opatrunki zawierające alginiany	Skład	Sole sodowe i wapniowe kwasu alginowego, otrzymywanego z wodorostów morskich
	Działanie	<ul style="list-style-type: none"> ■ alginian wapnia jest nierozpuszczalny w wodzie, dzięki obecności jonów sodu w wysięku z owrzodzenia, następuje wymiana jonów i powstaje alginian sodu, który przekształca się w hydrofilowy żel, który oczyszcza owrzodzenie i zapobiega wysuszeniu, utrzymując w nim wilgotne środowisko ■ przyspieszają powstawanie ziarniny i epitelizację ■ niektóre z nich mają właściwości hemostatyczne, ponieważ jony wapnia uwalniane do rany powodują aktywację płytek i przyspieszają hemostazę ■ wiążą drobnoustroje i resztki martwiczych tkanek, zamykając je w strukturze żelu, separując od dna owrzodzenia
	Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> ■ rany z dużym wysiękiem – owrzodzenia podudzi, odleżyny, przetoki ■ wilgotne owrzodzenia pokryte masami włókna, również zakażone ■ przewlekłe rany głębokie i szczelinowe ■ powierzchowne owrzodzenia ziarninujące i w fazie oczyszczania, z dużym i średnim wysiękiem <p><i>Dodatkowe informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ nie zapewniają optymalnej termoregulacji ■ na rany głębokie należy stosować ostrożnie, gdyż mogą nadmiernie stymulować fibroblasty, wydłużając proces gojenia
Przykłady	Kaltostat, Sorbalgon	
Dekstranomery	Skład	Ziarna polisacharydów o właściwościach hydrofilnych
	Działanie	<ul style="list-style-type: none"> ■ pochłaniają nadmiar wysięku, zapobiegając również maceracji brzegów owrzodzenia ■ utrzymują optymalną wilgotność ■ wspomagają oczyszczanie
	Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> ■ owrzodzenia o dużym i średnim wysięku ■ owrzodzenia zainfekowane, wymagające oczyszczenia, z przykrym zapachem <p><i>Dodatkowe informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ wymagają stosowania opatrunków zabezpieczających
Przykłady	Debrisan, Acudex, Iodosorb	
Opatrunki hydrokoloidowe	Skład	Zbudowane z cząsteczek karboksymetylocelulozy, żelatyny i pektyny, które tworzą charakterystyczną formę opatrunku w postaci samoprzylepnego żelu
	Działanie	<ul style="list-style-type: none"> ■ w reakcji z wysiękiem wchłanianym przez wewnętrzną warstwę opatrunku zwiększa ona swoją objętość, stając się miękkim żelem, który wypełnia owrzodzenie, tworząc wilgotny mikroklimat ■ obniżają pH wewnątrz owrzodzenia, przez co hamują rozwój drobnoustrojów ■ utrzymują optymalną wilgotność i temperaturę ■ aktywują angiogenezę i ziarninowanie ■ warstwa wierzchnia stanowi barierę dla zanieczyszczeń, bakterii, wilgoci (można brać w nich prysznic) ■ przy współistnieniu kompresji wykazują działanie fibrynolityczne poprzez aktywację tkankowego plazminogenu ■ zmiany opatrunku są bezbolesne i bezurazowe
	Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> ■ rany przewlekłe o małym lub średnim wysięku (owrzodzenia podudzi, odleżyny, stopa cukrzycowa, oparzenia, otarcia naskórka) <p><i>Dodatkowe informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ nie powinny być stosowane na owrzodzenia zainfekowane lub z tkankami martwiczymi ■ opatrunki dostępne w postaci past i pudru są wskazane w leczeniu ran głębokich i przetok
Przykłady	Comfeel, Granuflex, Hydrasorb, Hydrocoll, Tegasorb	
Opatrunki typu hydrofibre	Skład	Karboksymetyloceluloza w formie taśmy lub płytki
	Działanie	<ul style="list-style-type: none"> ■ po wchłonięciu wysięku tworzą żel dokładnie wypełniający dno owrzodzenia ■ pochłaniają i zatrzymują wysięk wraz z bakteriami wewnątrz struktury opatrunku, izolując je od wnętrza owrzodzenia ■ obniżają pH owrzodzenia, przez co hamują rozwój drobnoustrojów ■ zapobiegają maceracji i podrażnieniu skóry wokół owrzodzenia ■ tworzą wilgotne środowisko w owrzodzeniu ■ aktywują angiogenezę oraz wykazują działanie fibrynolityczne
	Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> ■ owrzodzenia skolonizowane przez bakterie, zaniedbane, zagrożone infekcją oraz z dużą i średnią ilością wysięku <p><i>Dodatkowe informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ opatrunek może być stosowany do wnętrza ran głębokich ■ opatrunek należy pokryć mocującym opatrunkiem wtórnym
Przykłady	Aquacel	

Warto podkreślić również, że są polskim odkryciem z 2008 roku – ich głównym składnikiem jest rodzime tworzywo (oxylen) – jest to len, któ-

rego włókna są wzbogacone w antyoksydanty. Działanie opatrunków wiąże się z:

- utrzymaniem optymalnej wilgotności owrzodzenia i pochłanianiem nadmiaru

Tabela IV. Opatrunki aktywne [4, 5, 22, 28, 59, 60, 62, 63]**Table IV.** Active dressings

Opatrunki hydrożelowe	Skład	Nierozpuszczalne polimery metakrylatów z grupami hydrofilowymi pochłaniające wodę, polimery mogą być syntetyczne lub półsyntetyczne i dodatkowo mogą zawierać hydroksymetylocelulozę, glikol propylenowy, pektyny, alginiany
	Działanie	<ul style="list-style-type: none"> ■ oczyszczają owrzodzenia z tkanek martwiczych i drobnoustrojów przez zatrzymanie ich w strukturze żelu oraz dzięki zapoczątkowaniu procesu autolizy ■ dzięki dużej zawartości wody w strukturze stwarzają wilgotne środowisko wewnątrz owrzodzenia, stymulujące powstawanie nowej tkanki oraz migrację komórek naskórka ■ zmniejszają bolesność związaną z obecnością owrzodzeń poprzez ochłodzenie miejsca nałożenia (np. NU Gel)
	Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> ■ owrzodzenia suche, pokryte włóknikiem i tkankami martwiczymi ■ owrzodzenia o dużej powierzchni, nawet przy umiarkowanej i znacznej ilości wydzieliny ■ rany głębokie, przetoki z dużym wysiękiem ■ rany powierzchniowe, ziarninujące z małym wysiękiem <p><i>Dodatkowe informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ opatrunki w formie żelu nakłada się bezpośrednio na ranę, chroniąc dodatkowo opatrunkiem pierwotnym, okluzyjnym lub kompresem włókninowym
	Przykłady	AguaGel, Granugel, Hydrosorb, IntraSite Gel, Nu-Gel, Purilon
Opatrunki poliuretanowo-piankowe	Skład	Hydrofilna poliuretanowa pianka o nierównej powierzchni (struktura porów) lub polidimetylosiloksan
	Działanie	<ul style="list-style-type: none"> ■ jedna strona opatrunku została opracowana termicznie i dlatego możliwe jest absorbowanie płynu na zasadzie naczyń włosowatych ■ utrzymują wilgotne środowisko wewnątrz owrzodzenia ■ zapewniają korzystne warunki do stymulacji autolizy i angiogenezy ■ bardzo dobre działanie termoregulacyjne
	Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> ■ owrzodzenia w końcowym etapie fazy oczyszczania lub ziarninujące z dużym bądź średnim wysiękiem, nieobjęte zakażeniem ■ rany powierzchniowe, wskazane użycie w przypadku skóry wrażliwej lub uszkodzonej <p><i>Dodatkowe informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ mogą stymulować powstawanie wybujałej ziarniny w owrzodzeniach o małym wysięku ■ można stosować wraz z terapią uciskową w przypadku owrzodzeń żylnych, odpowiednie do oparzeń do stopnia 2a ■ nie należy łączyć ze środkami dezynfekującymi
	Przykłady	Allevyn, Biatain, Lyofoam, PermaFoam, Tielle
Opatrunki półprzepuszczalne	Skład	Cienkie warstwy poliuretanu pokryte warstwą akrylową, tworzące opatrunek o gładkiej powierzchni, przypominającej błonę filmową (hydrofilm)
	Działanie	<ul style="list-style-type: none"> ■ zabezpieczają przed wtórnym zakażeniem i mechanicznym podrażnieniem owrzodzenia ■ są przepuszczalne dla tlenu i wody, ale nie dla innych płynów, nie zakłócają swobodnego oddychania skóry ■ zapewniają wilgotne środowisko owrzodzenia
	Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> ■ chirurgia – rany pooperacyjne, mocowanie kaniuli, cewników i ich ochrona ■ owrzodzenia prawie zagojone w fazie naskórkowania z małym wysiękiem ■ stanowią ochronę przed wtórnym zakażeniem i mechanicznym podrażnieniem suchych, pierwotnie gojących się ran ■ stany po przeszczepach skóry ■ stosowane jako opatrunki wtórne w połączeniu z alginianami i hydrożelami <p><i>Dodatkowe informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ nie należy stosować w owrzodzeniach zakażonych, z tkankami martwiczymi, z dużym wysiękiem, krwawiących i o nierównych, rozległych powierzchniach ■ są wodoodporne, co umożliwia codzienną higienę ciała
	Przykłady	Bioclusiv, Cutifilm, Hydrofilm, OpSite, Tegaderm,
Opatrunki typu TenderWet	Skład	Absorbent (poliakrylan o wysokim stopniu chłonności) oraz roztwór Ringera (Na, K, Ca) uwalniany do rany
	Działanie	<ul style="list-style-type: none"> ■ nie zawiera czynnych substancji, wymaga aktywacji roztworem Ringera przed aplikacją na owrzodzenie ■ umożliwia samoregulację wchłaniania ilości wysięku ■ drobnoustroje, tkanka martwicza i toksyny są w sposób ciągły wymywane z owrzodzenia, pobudzone są procesy autolizy, a jednocześnie stale jest utrzymane wilgotne środowisko ■ elektrolity: sód, potas i wapń przyczyniają się do wzrostu komórek w fazie ziarninowania
	Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> ■ owrzodzenia przewlekłe ze średnio nasilonym i obfitym wysiękiem ■ owrzodzenia zakażone i pokryte tkanką martwiczą, wymagające oczyszczania ■ owrzodzenia w początkowej fazie ziarninowania

wysięku dzięki właściwościom higroskopijnym włókien lnianych,

- ograniczaniem stanu zapalnego w ranie poprzez obecność kwasu fenolowego i flawonoidów, którymi włókna lniane są wzbogacone i które są wymywane z opatrunku w wilgotnym środowisku do rany,

- obecnością w opatrunku nienasyconych kwasów tłuszczowych, które dyfundując do otoczenia owrzodzenia, powodują wzmocnienie integralności błon plazmatycznych fibroblastów,
- obecnością lignanów, które pobudzają proliferację fibroblastów z otoczenia

owrzodzenia i ich napężanie na ranę (pobudzenie ziarninowania i naskórkowania),

- zabezpieczeniem przed mechanicznym podrażnieniem gojących się owrzodzeń,
- oczyszczeniem owrzodzeń z elementów martwiczych i zanieczyszczeń, które przesuwając się ponad opatrunek, są izolowane od rany,
- zapobieganiem maceracji sąsiedztwa rany.

Wskazaniami do stosowania są owrzodzenia przewlekłe o małym, średnim i dużym wysięku, z miernie nasilonymi klinicznymi cechami zakażenia (owrzodzenia podudzi, odleżyny, stopa cukrzycowa).

■ Dodatkowe informacje

- Jednym z etapów leczenia opatrunkami lnianymi jest zastosowanie na ranę opatrunków z lnu z aplikacją emulsji lnianej oraz wyłoków lnianych wzbogaconych w antyoksydanty w stosunku do samego lnu [65].

Pozostałe opatrunki są zbudowane ze składników macierzy pozakomórkowej, czynników wzrostu, cytokin oraz hodowli własnych keratynocytów, które potencjalnie mogą przyspieszać proces gojenia. Poszczególne rodzaje opatrunków różnią się między sobą składem i są na różnym etapie badań klinicznych. Mogą być odpowiednikiem tylko warstwy naskórka lub także skóry właściwej, imitując całą grubość skóry. Wśród nich wyróżnia się bezkomórkowe i jedno- lub dwuwarstwowe substytuty skóry.

■ Bezkomórkowe substytuty skóry

- *AlloDerm* – zbudowany z kolagenowej substancji pozakomórkowej, otrzymanej ze skóry pobranej ze zwłok.
- *Biobrane* – zbudowany z nylonowej siatki pokrytej świńskim kolagenem typu I, ułożonej warstwowo na silikonowej błonie.
- *Integra* – warstwa imitująca skórę właściwą, składa się z porowatej macierzy utworzonej z krzyżujących się włókien kolagenowych bydlęcego ścięgna, a warstwa imitująca naskórek jest utworzona z silikonu.
- *Dermagraft* – zbudowany z niezdolnych do przeżycia ludzkich fibroblastów zawieszonych w macierzy kolagenowej.

■ Jedno- lub dwuwarstwowe substytuty skóry

- *Epicel* – jednowarstwowy naskórkowy przeszczep autologiczny, wyhodowany z niewielkiej biopsji skóry pobranej od pacjenta.
- *Apligraf* – jest dwuwarstwowym substytutem skóry, zawierającym żywe ludz-

kie fibroblasty i keratynocyty otrzymane z napletka noworodków.

■ Opatrunki przeciwbakteryjne [63]

■ Opatrunki zawierające srebro [66]

Srebro ma właściwości antyseptyczne, pozwalające niszczyć drobnoustroje, jednak nie pozostaje obojętne dla zdrowych komórek człowieka. Istnieją jednak produkty opatrunkowe łączące właściwości bakteriobójcze z niską cytotoksycznością w stosunku do tkanek gospodarza.

Jony srebra wchodzą w reakcję z błoną komórkową drobnoustrojów, następnie przenikają do wnętrza komórki i łączą się z kwasami nukleinowymi oraz, działając jak katalizator, zmieniają aktywność enzymów niezbędnych do namnażania się, co powoduje, że mikroorganizmy giną w ciągu kilku minut. Spektrum działania srebra jest szerokie. Obejmuje bakterie Gram-ujemne oraz Gram-dodatnie (włączając w nie szczepy gronkowca złocistego opornego na metycylinę (MRSA – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*).

Atrauman Ag – poliamidowa siatka hydrofobowa, stanowiąca nośnik opatrunku, pokryta płaszczem ze srebra metalicznego (trwale związane ze sobą). Siatka poliamidowa impregnowana jest dodatkowo rozpuszczalną w wodzie maścią sporządzoną z triglicerydów (neutralna, nie zawiera wazeliny). Pielęgnuje ona brzegi rany, zapewnia ich elastyczność, zapobiega maceracji naskórka oraz przeciwdziała przylepianiu się opatrunku do rany. Cała struktura charakteryzuje się wysokim stopniem przepuszczalności dla powietrza i pary wodnej, a także dla wydzieliny z owrzodzenia. Wydzielina wraz z martwymi bakteriami jest przepuszczana do wtórnego opatrunku chłonnego. Ważną praktyczną cechą opatrunku jest możliwość jego kombinacji ze wszystkimi opatrunkami chłonnymi jako opatrunkami wtórnymi.

Biatain-Ag – opatrunek piankowy zawierający równomiernie rozmieszczony kompleks srebra. Opatrunek chroni przed bakteriami oraz wilgocią z zewnątrz, umożliwiając jednocześnie wymianę gazową, zapewnia absorpcję bakterii zarówno żywych, jak i martwych.

Aquacel Ag – to opatrunek łączący właściwości produktu typu *hydrofibre* oraz antybakteryjnych srebra. Zalecany do ran zakażonych oraz o wysokim ryzyku wystąpienia infekcji.

■ Opatrunki zawierające jod

Inadine – opatrunek nieprzywierający z jodyną powidonową, działającą na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, zarodniki beztlenowe, drożdżaki, grzyby i pierwotniaki. Nie

stwierdzono powstawania oporności nabytej ani krzyżowej podczas stosowania tego opatrunku. Zalecany głównie w leczeniu powierzchownych, zainfekowanych owrzodzeń.

Iodosorb – połączenie opatrunku aktywnego dekstranomeru, zbudowanego z polisacharydów o właściwościach hydrofilnych, impregnowanego środkiem o szerokim spektrum działania bakteriobójczego, jakim jest kadeksomer jodu.

■ **Miód Manuka**

W opatrunku wykorzystywane są fizyczne właściwości miodu. Zapewnia on barierę zapobiegającą przenikaniu bakterii do owrzodzenia. Wykazuje także osmolarność prowokującą produkcję płynu przez tkanki rany, co tworzy wilgotne środowisko, potrzebne do prawidłowego gojenia się ran. Bioaktywność miodu (zawiera oksydazę glukozy, uaktywniającą się przy jego rozrzedzaniu) i jego osmolarność powodują oczyszczenie rany z martwych komórek i włókniaka, zamykających dostęp tlenu i tworzących doskonałe podłoże do rozmnażania się bakterii. Glukoza dostarczona w miodzie do rany zwiększa aktywność fagocytów usuwających bakterie. Istnieją doniesienia, że cukier zawarty w miodzie wspomaga zanik nieprzyjemnych zapachów, gdyż bakterie wolą żywić się glukozą niż aminokwasami i wówczas wydzielają kwas mlekowy zamiast brzydko pachnącej aminy czy merkaptanów (*Medihoney*, *Apinate*).

■ **Środki enzymatyczne**

Są to preparaty zawierające enzymy proteolityczne: kolagenazy i peptydazy, których głównym zadaniem jest trawienie tkanek martwych, utrudniających proces gojenia ran. Co jednak istotne, nie działają na komórki żywe. Stosowane są zwykle jako cienka warstwa pod jeden z opatrunków aktywnych (*Fibrolan*, *Iru-xol-Mono*).

LECZENIE MIEJSCOWE RAN PRZEWLEKŁYCH – DANE Z PIŚMIENICTWA NAUKOWEGO

Liczba publikacji naukowych poświęconych wybranemu tematowi pozostaje zazwyczaj w prostej korelacji z jego ważnością. Wyszukiwanie danych dotyczących leczenia przewlekłych ran oparto na strategii obejmującej przeglądanie dostępnych czasopism, elektronicznych baz danych wraz z bibliografią z lat 2008-1999, doniesień z konferencji naukowych, kontaktów z firmami produkującymi opatrunki oraz pochodzących od nich niepublikowanych danych.

Podjęta strategia wyszukiwania ujawniła 17 739 artykułów dotyczących stosowania różnych typów opatrunków, z tego 1684 spełniało kryteria włączenia do analizy (brano pod uwagę owrzodzenia przewlekłe o etiologii cytowanej w artykule oraz badania randomizowane, z podwójnie ślełą próbą, trwające minimum 12 tygodni i spełniające kryteria EBM, brak konfliktu interesów). Najwięcej badań dotyczyło owrzodzeń o etiologii żylniej (716) i odleżyn (732), mniej stopy cukrzycowej (133 badania) oraz owrzodzeń na tle miażdżycy (103). Najlepiej przebadany okazał się wpływ opatrunków hydrokoloidowych (633 badania), poliuretanowo-piankowych (502 badania), zawierających alginiany (424 badania) i opatrunków hydrożelowych (239 badań). W latach 2002-2008 opublikowano 4 duże metaanalizy, których celem była ocena sposobów leczenia ran przewlekłych za pomocą różnych typów opatrunków i porównanie ich efektywności [67-70]. Wszystkie wymienione bioaktywne opatrunki są bezpieczne w stosowaniu miejscowym, natomiast efekt działania na rany przewlekłe opatrunków bioaktywnych w stosunku do opatrunków tradycyjnych jest dużo silniejszy (przyspieszenie gojenia ran, łatwiejsze i trwające krócej oczyszczenie ran, szybsze zmniejszenie ich powierzchni), różnice pomiędzy opatrunkami bioaktywnymi zwykle były niewielkie.

*Praca dotowana przez
Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego*

1. Mattson P.C.: Patophysiology: concept of altered heal states. Lippincott Philadelphia 1999, 174-175.
2. Maśliński S., Ryżewski J.: Patofizjologia. PZWL, Warszawa 2002.
3. Brem H., Stojadinovic O., Diegelmann R.F., Entero H., Lee B., Pastar I. i wsp.: Molecular Markers in Patients with Chronic Wounds to Guide Surgical Debridement. *Mol Med* 2007, 13 (1-2), 30-39.
4. Szewczyk M., Jawień A., Cwajda J., Cierzniaowska K.: Miejscowe leczenie owrzodzeń żylnych – zasady wyboru opatrunków (Local treatment of venous leg ulcers-principles of dressing choice). *Klinika zakażeń szpitalnych*. *Zakażenia* 2005, 1, 80-88.
5. Żmudzińska M., Czarnecka-Operacz M.: Leczenie żylnych owrzodzeń podudzi – nowoczesne opatrunki (Management of venous leg ulcers – modern wound dressings). *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2006, 3, 143-148.
6. Jawień A., Grzela T., Ochwat A.: Prevalence of chronic venous insufficiency (CVI) in men and women of Poland. Multicenter cross-sectional study of 40095 patients. *Phlebology* 2003, 3 (18), 110-122.
7. Jawień A., Szewczyk M.T.: Owrozdzenia żylnie goleni. *Twoje zdrowie Sp. z o.o., Warszawa* 2005.
8. Szczeklik A.: Choroby wewnętrzne, tom I. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005.
9. Jawień A., Grzela T.: Epidemiologia przewlekłej niewydolności żylniej. *Przewodnik lekarza* 2004, 8, 29-32.
10. Svetlova N.V., Litvitski P.F., Kogan A.K.: Changes in generation of superoxide anion-radical by phagocytic and other cells of atherosclerotic plaques at different stages of human atherosclerosis. *Patol Fiziol Ekip Ter* 2003, (2), 8-11.
11. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G. i wsp.: TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007 (45), 5-67.
12. Fontaine R., Kim M., Kieny R.: Surgical treatment of peripheral circulation disorders. *Helv Chir Acta* 1954, 21 (5-6), 499-533.
13. Tatoń J. *Powikłania cukrzycy*. PZWL, Warszawa 1995.
14. Tatoń J., Czech A., Bernas M. *Kardiadiabetologia*. Via Medica, Gdańsk 2002.
15. Dos Santos V.P., da Silveira D.R., Caffaro R.A.: Risk factors for primary major amputation in diabetic patients. *Sao Paulo Med J* 2006, 124 (2), 66-70.
16. Anichini R., Zecchini F., Cerretini I., Meucci G., Fusilli D., Alviggi L. i wsp.: Improvement of diabetic foot care after the Implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot: results of 5-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007, 75 (2), 153-158.
17. Peppas M., Uribarri J., Vlassara H.: Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clinical Diabetes* 2003, 21, 186-187.
18. Bláha M., Krejssek J., Bláha V., Andrys J., Vokurková D., Malý J. i wsp.: Selectins and monocyte chemotactic peptide as the markers of atherosclerosis activity. *Physiol Res* 2004, 53 (3), 273-8.
19. Kher N., Marsh J.D.: Pathobiology of atherosclerosis – a brief review. *Semin Thromb Hemost* 2004, 30 (6), 665-72.
20. Korzon-Burakowska A.: Zespół stopy cukrzycowej – patogeneza i praktyczne aspekty postępowania. *Choroby Serca i Naczyń* 2007, 4 (2), 93-98.
21. Sopata M.: Profilaktyka i leczenie odleżyn. *Puls Medycyny* 2007, 12 (155).
22. Sopata M., Łuczak J.: Profilaktyka i leczenie odleżyn (cz. 1) Prevention and treatment of pressure ulcers (part 1). *Zakażenia. Klinika zakażeń szpitalnych* 2003 (4), 81-88.
23. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne, tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2006.
24. Nowak L., Olejek A.: Biologiczno-molekularne aspekty leczenia ran pooperacyjnych. (Biological and molecular aspects of wound healing). *Ginekologia praktyczna* 2004, 6, 26-30.
25. Clark R.A., Ashcroft G.S., Spencer M.J., Larjava H., Ferguson M.W.: Re-epithelialization of normal human excisional wounds is associated with a switch from $\alpha 5 \beta 1$ to $\alpha 5 \beta 1$ integrins. *Br J Dermatol* 1996, 135, 46-51.
26. Clark R.A., Lanigan J.M., DellaPelle P., Manseau E., Dvorak H.F., Colvin R.B.: Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialisation. *J Invest Dermatol* 1982, 79 (5), 264-9.
27. Inkinen K.: Connective tissue formation in wound healing – an experimental study. Academic Dissertation, Fourth Department of Surgery, Helsinki University Central Hospital and Division of Biochemistry Department of Biosciences, University of Helsinki, Helsinki 2003.
28. Petkow L., Górkiewicz-Petkow A.: Nowoczesne opatrunki w leczeniu przewlekłych ran i owrzodzeń podudzi ze szczególnym uwzględnieniem opatrunków hydrokoloidowych. (Modern dressings in the therapy of chronic wounds and leg ulcers with special prevalence of hydrocolloid dressing). *Przegląd Flebologiczny* 2002, 10 (4), 101-105.
29. Dąbrowiecki S.: Fizjologia i patofizjologia procesu gojenia ran. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003, 2 (4), 283.
30. Szewczyk M.: Leczenie zachowawcze owrzodzeń żylnych goleni. (Treatment for chronic venous insufficiency (CVI) related leg ulcers). *Zakażenia. Klinika zakażeń szpitalnych* 2004, (2), 94-98.
31. Singer A.J., Clark R.A.: Mechanism of disease: cutaneous wound healing. *N Eng J Med* 1999, 341 (10), 738-746.
32. Pierce G.F., Mustoe T.A., Altrock B.W., Deuel T.F., Thomason A.: Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem* 1991, 45 (4), 319-326.
33. Clark R.A.F., Singer A.J. *Wound Repair: Basic biology to tissue engineering*. In „Principles of Tissue Engineering”. Academic Press 2000, 857-878.
34. Cohen I.K., Diegelmann R.F., Lindblad W.J.: *Wound Healing; Biochemical and Clinical Aspects*. W.B. Saunders, Philadelphia 1992.
35. Sasaki A., Mueller R.V., Xi G., Sipe R., Buck D., Hollinger J.: Mast cells: an unexpected finding in the modulation of cutaneous wound repair by charged beads. *Plast Reconstr Surg* 2003, 111 (4), 1446-1453.
36. Clark R.A.F.: Fibrin and wound healing. *Ann NY Acad Sci* 2001, 936, 355-367.
37. Clark R.A.F.: Wound repair: Overview and general considerations. In „The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair” Plenum Press, New York 1996, 3-50.
38. Gailit J., Xu J., Bueller H., Clark R.A.F.: Platelet-derived growth factor and inflammatory cytokines have differential effects on the expression of integrins alpha 1 beta 1 and alpha 5 beta 1 by human dermal fibroblasts in vitro. *J Cell Physiol* 1996, 169 (2), 281-9.
39. Clark R.A.F., An J., Greiling D., Khan A., Gailit J., and Schwarzbauer J.: Fibroblast migration on fibronectin requires three distinct molecular domains. *Journal of Investigative Dermatology* 2003, 121, 695-705.
40. Clark R.A.F., McCoy G.A., Folkvord J.M., McPherson J.M.: TGF-beta 1 stimulates cultured human fibroblasts to proliferate and produce tissue-like fibroplasia: a fi-

- bronectin matrix-dependent event. *J Cell Physiol* 1997, 170 (1), 69-80.
41. Clark R.A.F., Ashcroft G.S., Spencer M.J., Larjava H., Ferguson M.W.: Re-epithelialization of normal human excisional wounds is associated with a switch from alpha v beta 5 to alpha v beta 6 integrins. *Br J Dermatol* 1996, 135 (1), 46-51.
 42. Lewis C.A., Townsend P.A., Isacke C.M.: Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase mediates the phosphorylation of CD44 required for cell migration on hyaluronan. *Biochem J* 2001, 357 (3), 843-850.
 43. Oliferenko S., Kaverina I., Small J.V., Huber L.A.: Hyaluronic acid (HA) binding to CD44 activates Rac1 and induces lamellipodia outgrowth. *J Cell Biol* 2000, 148 (6), 1159-64.
 44. Ziebell M., Prestwich G.: Interactions of peptide mimics of hyaluronic acid with the receptor for hyaluronan mediated motility (RHAMM). *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 2004, 18 (10), 597-614.
 45. Lugli A., Zlobec I., Günthert U., Mino P., Baker K., Tornillo L., Terracciano L., Jass J.R.: Overexpression of the receptor for hyaluronic acid mediated motility is an independent adverse prognostic factor in colorectal cancer. *Modern Pathology* 2006 (19), 1302-1309.
 46. Rahmanian M., Heldin P.: Testicular hyaluronidase induces tubular structures of endothelial cells grown in three-dimensional collagen gel through a CD44-mediated mechanism. *Int J Cancer* 2002, 97 (5), 601-607.
 47. Savani R.C., Cao G., Pooler P.M., Zaman A., Zhou Z., DeLisser H.M.: Differential involvement of the hyaluronan (HA) receptors CD44 and receptor for HA-mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis. *J Biol Chem* 2001, 276 (39), 36770-36778.
 48. MacKay D.J., Miller A.L.: Nutritional Support for Wound Healing. *Alternative Medicine Review* 2003, 8 (4), 359-377.
 49. Towler J.: Cigarette smoking and its effects on wound healing. *J Wound Care* 2000, 9 (3), 100-104.
 50. Herrick S.E., Sloan P., McGurk M., Freak L., McCollum C.N., Ferguson M.W.: Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol* 1992, 141 (5), 1085-1095.
 51. Wysocki A., Grinnell F.: Fibronectin profiles in normal and chronic wound fluid. *Laboratory Investigation* 1990, 63 (6), 825-831.
 52. Wysocki A.B., Staiano-Coico L., Grinnell F.: Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 1993, 101 (1), 64-68.
 53. Rao C.N., Ladin D.A., Liu Y.Y., Chilukuri K., Hou X.X., Woodley D.T.: Alpha 1-antitrypsin is degraded and non-functional in chronic wounds but intact and functional in acute wounds: the inhibitor protects fibronectin from degradation by chronic wound fluid enzymes. *J Inv Derm* 1995, 105 (4), 572-578.
 54. Grinnell F., Zhu M.: Fibronectin degradation in chronic wounds depends on the relative levels of elastase, alpha 1-proteinase inhibitor, and alpha 2-macroglobulin. *J Inv Derm* 1996, 106, 335-341.
 55. Grinnell F., Zhu M.: Identification of neutrophil elastase as the proteinase in burn wound fluid responsible for degradation of fibronectin. *J Inv Derm* 1994, 103, 155-161.
 56. Grinnell F., Ho C.H., Wysocki A.: Degradation of fibronectin and vitronectin in chronic wound fluid: analysis by cell blotting, immunoblotting, and cell adhesion assays. *J Inv Derm* 1992, 98, 410-416.
 57. 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.
 58. Cromak D.T., Porras-Reyes B., Mustoe T.A.: Current concepts in wound healing: growth factor and macrophage interaction. *J Trauma* 1990, 30 (12), 129-133.
 59. Thomas S.: *Wound management and dressings*. The Pharmaceutical Press. London 1990, 25-73.
 60. Williams C.: Treating a patient's venous ulcer with a foamed gel dressing. *J Wound Care* 1993, 2, 264-265.
 61. Winter G.D.: Formation of the scab and the rate of epithelialization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962, 193, 293-294.
 62. Petkow L., Górkiewicz-Petkow A.: Nowoczesne opatrunki w leczeniu przewlekłych ran i owrzodzeń podudzi ze szczególnym uwzględnieniem opatrunków hydrokoloidowych. *Przegląd Flebologiczny* 2002, 10 (4), 101-105.
 63. Carville K.: Which dressing should I use? It all depends on the „TIMING”. *Australian Family Physician* 2006, 35 (7), 486-489.
 64. Cavorsi J.P.: Venous ulcers of the lower extremities: current and newer management techniques. *Top Geriatr Rehabil* 2000, 16 (2), 24-34.
 65. Skórkowska-Telichowska K. Dane niepublikowane.
 66. Lo S.F., Chang C.J., Hu W.Y., Hayter M., Chang Y.T.: The effectiveness of silver-releasing dressings in the management of non-healing chronic wounds: a meta-analysis. *J Clin Nurs* 2009, 18 (5), 716-728.
 67. Jull A.B., Rodgers A., Walker N.: Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, 4, Art. No.: CD005083.
 68. Palfreyman S.S.J., Nelson E.A., Lochiel R., Michaels J.A.: Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, 3, Art. No.: CD001103.
 69. Edwards J. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, 4, Art. No.: CD003556.
 70. Palfreyman S., Nelson E.A., Michaels J.A.: Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007, 335, 244.