BIOMEDICÍNSKÉ CENTRUM

LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI
UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Patofyziologie hojení ran

EVROPSKÁ UNIE
EVROPSKÝ FOND PRO REGIONÁLNÍ ROZVOJ
INVESTICE DO VAŠÍ BUDOUCNOSTI
OP Výzkum a vývoj pro inovace

Klasifikace ran

Klasifikačních systémů může být více. Důležitá jsou například tato hlediska:

1)Hledisko klinické - každý typ rány potřebuje jiné ošetření

2)Hledisko forenzní - značné množství ran vzniká v důsledku trestné činnosti

3) Hledisko preventivně bezpečnostní – značné množství ran vzniká v důsledku nedodržení pravidel bezpečnosti (při práci, sportu aj.)

Z pohledu klinického je možné rány dělit podle:

1)rychlosti hojení
2)způsobu hojení
3)etiologie

Klasifikace ran

1) Podle rychlosti hojení

A. akutní
B. chronické

Ulcus cruris, neboli bércový vřed.
Typický představitel chronické rány

Klasifikace ran

2) Podle způsobu hojení

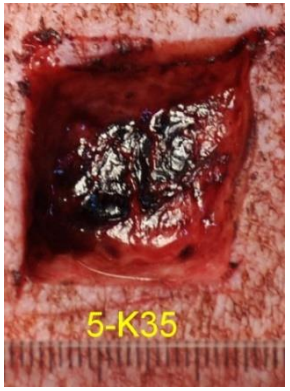
A. Rány hojící se napoprvé, bez komplikací, nebol-li *per primam intentionem* – rány čisté, neinfikované, většinou s hladkými okraji.

Asi 10 dnů stará řezná rána ošetřena suturou a zhojená *per primam intentionem*

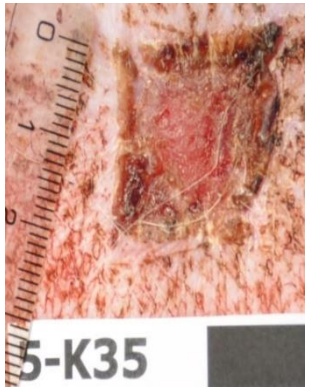
Klasifikace ran

2) Podle způsobu hojení

B. Rány hojící se napodruhé nebol-li *per secundam intentionem* – rány infikované a/nebo široce zející. Vlastnímu hojení předchází akutní zánět a až poté je (při zdárném průběhu hojení) defekt postupně odspodu vyplňován granulační tkání.



Experimentální rána u prasete 3 dny po poranění



Stejná rána u prasete o 10 dnů později

C. Rány hojící se napotřetí neboli *per tertiam intentionem* – zpravidla hluboké rány, které nebyly zpočátku uzavřeny suturou (např. byly otevřeny k débridementu) a které se nechají hojit *per secundam intentionem*. Následně je (např. z estetických důvodů) proces hojení cíleně narušen a rána je ošetřena suturou, vložením kožního štěpu atp.

Klasifikace ran

3) Podle etiologie

A) Rány vzniklé působením vnějších faktorů mechanických, fyzikálních i chemických

B) Rány vzniklé v důsledku patologických změn či působením vnějších faktorů na patologicky změněnou tkáň (diabetické rány, bércové vředy atd.)

Klasifikace ran

3) Podle etiologie

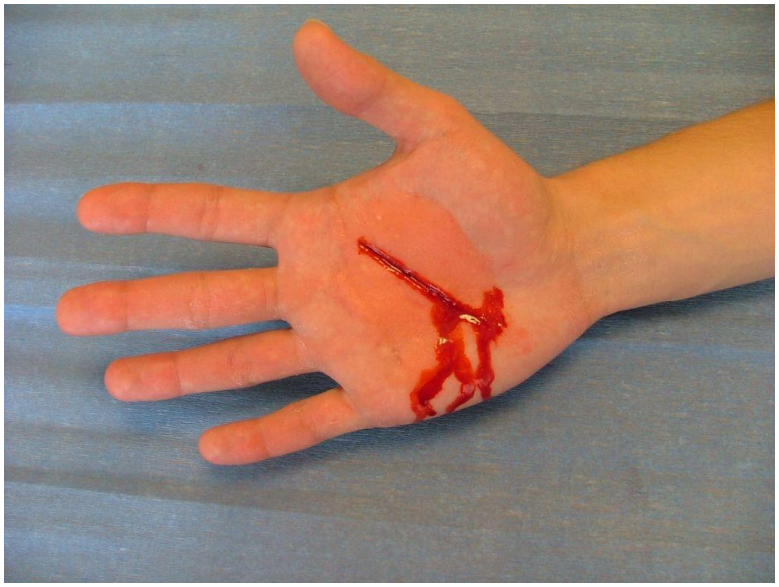
Stručný přehled ran způsobených vnějšími faktory

Mechanické	Termické	Chemické	Radiační
řezná	popálenina	poleptání	Poškození UV zářením
bodná	omrzlina		Poškození γ - zářením
sečná			
tržná			
tržně-zhmožděná			
průstřel			
odřenina			
kousnutí			
pooperační rána			

Klasifikace ran

I. Řezná rána (*incisio*)

Příčinou je poranění ostrou hranou (nůž, plech, střep..)
Charakter rány: krvácení z ostrých okrajů a poškozených cév, minimální nebo žádné ztráty tkáně; dle rozsahu ale mohou nastat ztráty krve a šokové příznaky
Ošetření závisí na rozsahu poranění a zasažených strukturách. Nejzávažnější komplikací je poranění velkých cév - okamžitě zastavit krvácení, tlaková bandáž. Po vyčištění (odstranění střepů, nečistot..) ránu uzavřít přiblížením okrajů. Dle rozsahu poranění je toto nutné dosáhnout sešitím.
Hojení při nekomplikovaném průběhu probíhá zpravidla *per primam intentionem*



Klasifikace ran

II. Bodná rána (*vulnus punctum*)

Příčinou je vražení delšího ostrého předmětu do tkáně (nůž, hřeb, střep, bodná zbraň..)
Charakter rány: minimální nebo žádné ztráty tkáně; bodná rána zpravidla masivně nekrvácí (nižší pravděpodobnost zásahu větších cév). Dle lokalizace a hloubky ale může dojít k zasažení životně důležitých orgánů
Ošetření závisí na rozsahu a zejména hloubce poranění a zasažených strukturách. Nejzávažnější komplikací je uvíznutí tělesa v ráně – zásadně nevytahovat! Omytí rány je možné čistou vodou, desinfikujeme pouze okraje rány. V případě potřeby zasaženou část těla znehybníme.
Hojení bodných ran zpravidla nebývá komplikované. Vyšší riziko onemocnění tetanem !!

Klasifikace ran

III. Sečná rána (*vulnus sectum*)

Příčiny: Sečná rána vzniká dopadem ostrého předmětu (sekera, sečná zbraň, ostrý plech apod.) na povrch těla.
Charakter rány: velmi podobná řezné ráně, má ale spíše klínovitý tvar, hlubší, možná ztráta tkáně.
Ošetření a Hojení závisí na rozsahu a zejména hloubce poranění a zasažených strukturách, kterými může být např. kost, včetně lebky. Jinak obdobný postup jako u ran řezných

Klasifikace ran

IV. Tržná rána (*vulnus lacerum*)

Příčinou je roztržení tkáně vlivem tahu. Dle působení sil může být čistě tržná nebo tržně-zhmožděná
Charakter rány: podobná řezným a sečným ránám, ale okraje jsou vlnité, tvar rány nepravidelný. Zpravidla nebývají hluboké
Ošetření spočívá hlavně v sešití.
Hojení tržných ran bývá komplikovanější než u řezných a podle rozsahu ztrát tkáně se hojí i *per secundam*. Komplikací může být infekce

Klasifikace ran

V. Průstřel (*vulnus sclopetarium*)

Příčinou je vniknutí projektilu (projektilový průstřel) nebo střepiny (střepinový průstřel). Specifickou kategorií je pak postřelení brokovnicí.
Rozlišujeme: Průstřel – projektil vniknul do těla a vytvořil 2 otvory: vstřel a výstřel spojené střelným kanálem
Zástřel – projektil zůstal v těle
Postřel – povrchové nebo nehluboké zranění způsobené projektilem („škrábnutí kulkou“)
Ošetření: téměř vždy nutný chirurgický zákrok**.** Průstřely krvácejí méně, o to vyšší je však riziko vnitřního krvácení
Hojení průstřelů bývá komplikované. Rány jsou téměř vždy kontaminované (baktérie, olej z hlavně, střelný prach, kovové částečky apod.). Vlivem značné kinetické energie dochází k mechanickému působení na vnitřní orgány. Při zdárném průběhu se vstřel i výstřel hojí jizvou.

Klasifikace ran

VI. Odřenina (*abrasio*)

Příčinou je působení hrubého materiálu na povrch kůže
Charakter rány: Odřeniny jsou plošné mělké rány zasahující epidermis, případně i část dermis. Jsou provázeny ztrátou tkáně, méně krvácejí (porušena bývá jen kapilární síť), velmi bolí, zvláště pokud jsou provázeny zhmožděním. Často jsou částicově kontaminované (škvára, prach, písek..)
Ošetření: téměř vždy nutné mechanické vyčištění rány (riziko traumatické tetováže!). Vhodné je ošetření vlhkým krytím.
Hojení odřenin bývá při správném ošetření rány bez komplikací. I když je nutná obnova epidermis na značné ploše, často se hojí bezjizevně

Klasifikace ran

VII. Kousnutí (*Vulnus morsum*)

Příčinou je kousnutí zvířetem nebo člověkem
Charakter rány: odvíjí se od síly stisku a způsobu vedení útoku: nejčastěji jde o ránu zhmožděnou, bodnou či tržnou, může být provázeno ztrátou tkáně. Velmi bolestivé
Ošetření: kousnutí je téměř vždy silně kontaminovaná rána a je proto nutná důkladná toaleta rány. Rány se (pokud nejde o delší tržnou ránu) zpravidla nesešívají a nechávají se hojit *per secundam* jizvou.
Hojení kousnutí bývá téměř vždy komplikované a jde o jedny z nejhůře se hojících ran

Klasifikace ran

VIII. Popálenina

Popáleniny patří k nejzávažnějším poraněním. Vznikají působením vysokých teplot a podle rozsahu poškození tkáně se rozlišují 4 stupně:

I. stupeň : kůže je zarudlá, bez otoků, hojí se v řádu dnů, poškozená kůže se odloupává, hojí se plně, bez následků

II. stupeň: dle zasažených vrstev rozlišujeme podstupně: IIa – zasažena jen epidermis a svrchní část dermis, vzniká tenkostěnný puchýř. IIb: zasažena retikulární vrstva dermis, vyšší riziko zjizvění. Hojí se v řádech týdnů

Popálenina II. stupně,
Stav po hodině

Popálenina II. stupně,
Stav po 24 hodinách

Popálenina II. stupně,
Stav po 48 hodinách

Klasifikace ran

VIII. Popálenina

III. stupeň : kůže je bílá, nebolestivá, neboť nervová zakončení jsou zničena. Tkáň je ireverzibilně poškozena, při menším rozsahu se může zhojit kontrakcí, větší plochy vyžadují vložení kožního štěpu.

IV. stupeň: tkáň je zuhelnatělá (kůže je zcela zničena)

Klasifikace ran

VIX. Omrzlina

Poškození tkáně vlivem expozice nízkým teplotám. Riziko nejen v zimním období, ale i při manipulaci se suchým ledem či zkapalněnými plyny ! Nejohroženější části těla jsou prsty, ušní boltce, případně i nos

Příznaky a dělení omrzlin :
1. stupeň - kůže je voskově bílá či nafialovělá, chladná a necitlivá. Postižený má v místě pocit svírání, při oteplování palčivě píchá. Takto vypadá na místě nehody každá omrzlina!
2. stupeň - kůže je bílá až žlutá, mohou se tvořit puchýře, je přechodným stadiem mezi vratným poškozením při první stupni a nevratným poškozením při třetím stupni. V místě omrznutí dochází ke ztrátě citlivosti.
3. stupeň - tvrdá "vosková" kůže, nebolestivá ložiska, po několika dnech gangréna.

Klasifikace ran

X. Poleptání

Velmi závažná, mnohdy devastující či smrtelná poranění, často válečná (bojové chemické látky jako například Lewisit nebo Yperit byly pro tento účel vyvinuty!)

Poleptání způsobují i koncentrované kyseliny (HCl, H_2SO_4, HNO_3..) nebo hydroxidy (KOH, NaOH). Těžká poleptání způsobuje např. fenol

Tyto rány se obvykle špatně a dlouho hojí, zanechávají jizvy. Základem ošetření je důkladné odstranění zbytků leptající látky (neutralizace, výplach vodou)

Ruka poleptaná Yperitem

Klasifikace ran

XI. Poškození UV zářením

Často je nazývané jako spálení od sluníčka (projevy jsou velmi podobné popáleninám I. stupně, případně IIa), ale převažuje radiační poškození tkáně UV zářením

Riziko záleží na fototypu člověka: riziková skupina je fototyp I a II (světlá kůže, modré/zelené oči, rezavé či blond vlasy), která vždy reaguje zarudnutím kůže.

Trvalé následky: poruchy pigmentace (depigmentace i pigmentové skvrny) případně i jizvy. Poškození tkáně UV zářením vede k vysokému riziku vzniku melanomu.

Úvod

Co je rána? – jakékoliv poškození tkáně, které vede k narušení její anatomické struktury a ztrátě funkce.

Rozsah může být od prostého poškození integrity epitelu kůže až po poškození hlubších struktur jako jsou šlachy, svaly, cévy, nervy, parenchymatózní orgány, případně i kosti.

Hojení – vysoce organizovaný proces zahrnující buněčné, humorální a molekulární mechanismy, který (za optimálních podmínek) vede k obnově původní struktury a funkce.

Uzavření kožních lézí může probíhat buď **regenerací** nebo **hojením**. Regenerace kůže (bezjizevné zhojení) je plná obnova poškozené tkáně, zatímco hojením rozumíme specifické uzavření kožních lézí fibrotickou tkání - jizvou.

Kožní regenerace se vyskytuje jen u některých zvířat (axolotl, bodlinatka); můžeme se s ním ale setkat i u člověka – u plodů (tzv. bezjizevné fetální hojení).

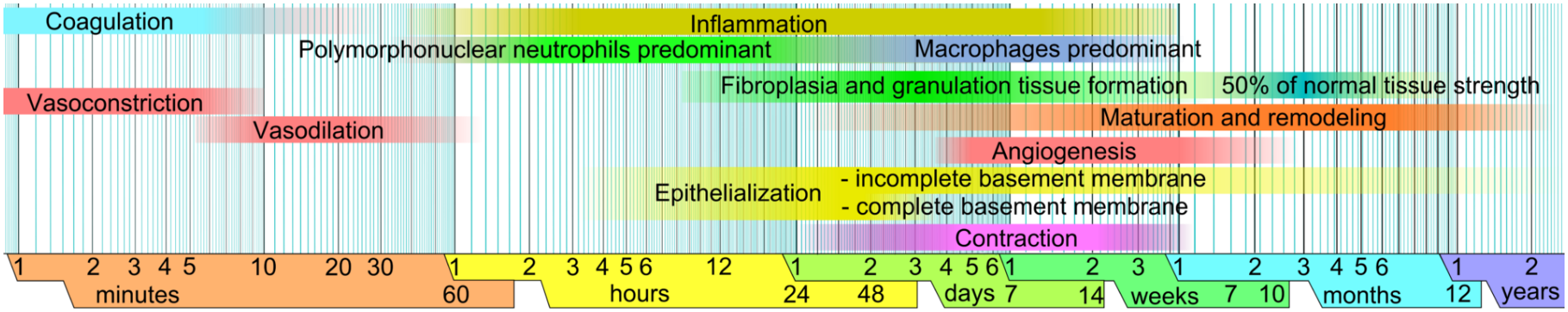
Bodlinatka

Axolotl

Úvod

Celý proces hojení ran můžeme rozdělit do 4 fází, které se v čase vzájemně překrývají:

1) Hemostáza a koagulace
2) Zánět
3) Proliferace
4) Maturace



Hemostáza a koagulace

vasokonstrikce (5 - 10 min) je spuštěna trombocyty a její hlavní funkce je zabránění krevních ztrát .

Vasokonstrikce je následována **vasodilatací,** která je provázená lokální hyperémií (zarudnutím) a edémem bezprostředního okolí rány

Spuštění koagulační kaskády za účasti koagulačních faktorů:

- z poraněné kůže
- z trombocytů aktivovaných po expozici kolagenu.

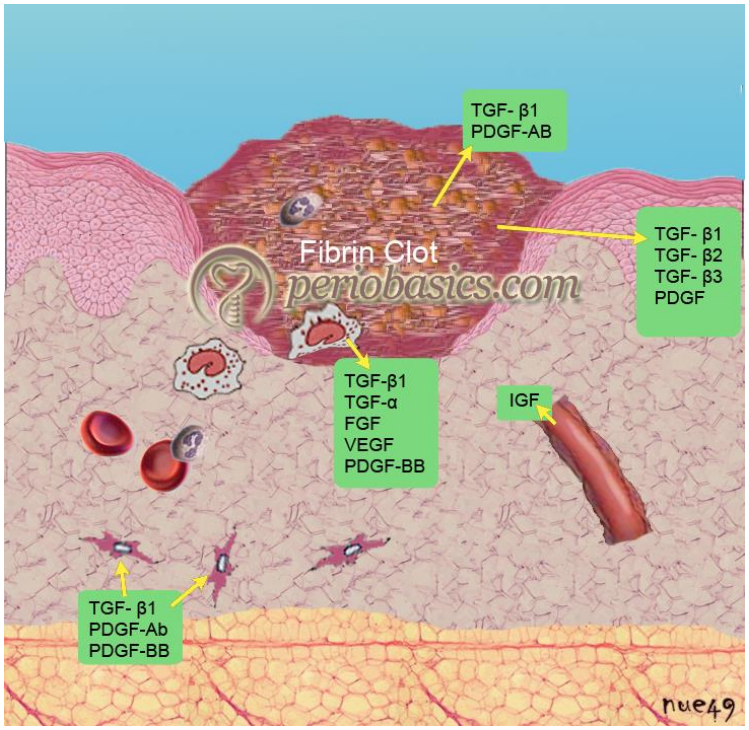
Krevní koagulum = molekuly fibrinu, fibronectin, vitronectin a thrombospondiny, které tvoří dočasnou matrix sloužící jako scaffold pro migraci leukocytů, keratinocytů, fibroblastů a endoteliálních buněk, a rovněž sloužící jako rezervoár růstových faktorů.

- Spuštění zánětlivých procesů a aktivace buněk a faktorů účastnících se procesu hojení.

Hemostáza a koagulace

Trombocyty a leukocyty uvolňují cytokiny a růstové faktory , jejichž funkce jsou:

- Aktivace zánětové odpovědi (IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α)
- Stimulace syntézy kolagenu (FGF-2, IGF-1, TGF-β)
- Aktivace transformace fibroblastů v myofibroblasty (TGF- β)
- Spuštění angiogeneze (FGF-2, VEGF-A, HIF-1, TGF- β) and
- Podpora reepitelizace (EGF, FGF-2, IGF-1, TGF- β).



Zánět

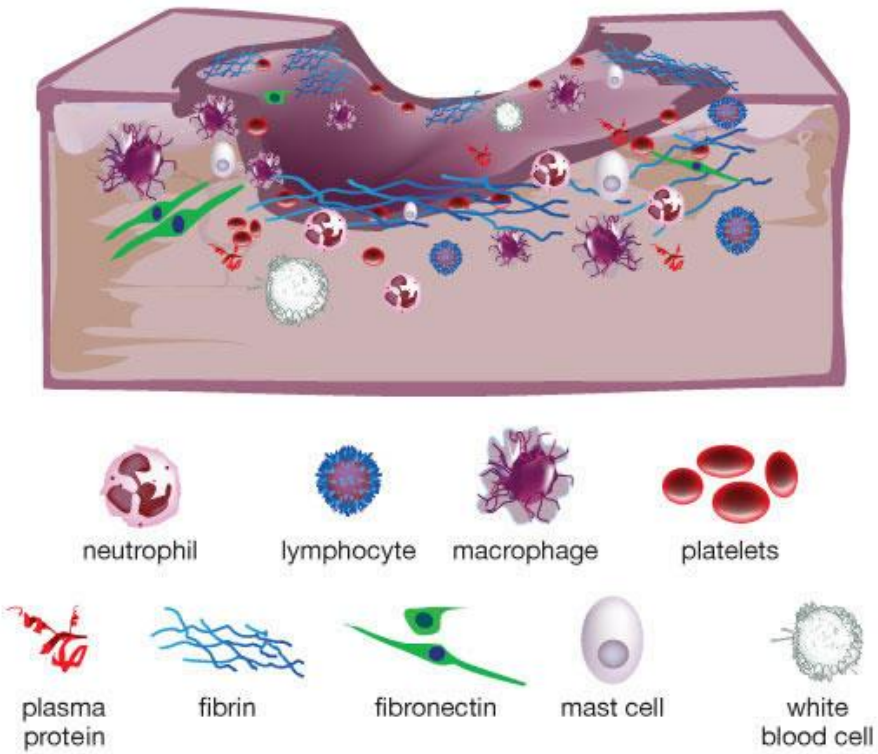
Zánět – fáze nezbytná pro vyčištění rány od mikrobiálních patogenů, zbytků poškozené tkáně a nečistot ze zevního prostředí

Má 3 hlavní fáze:

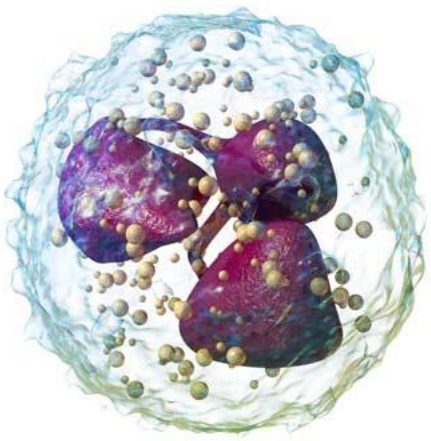
1) do místa poranění jsou atrahovány neutrofily

2) infiltrace monocytů a jejich diferenciace v makrofágy

3) Infiltrace lymfocytů



Zánět

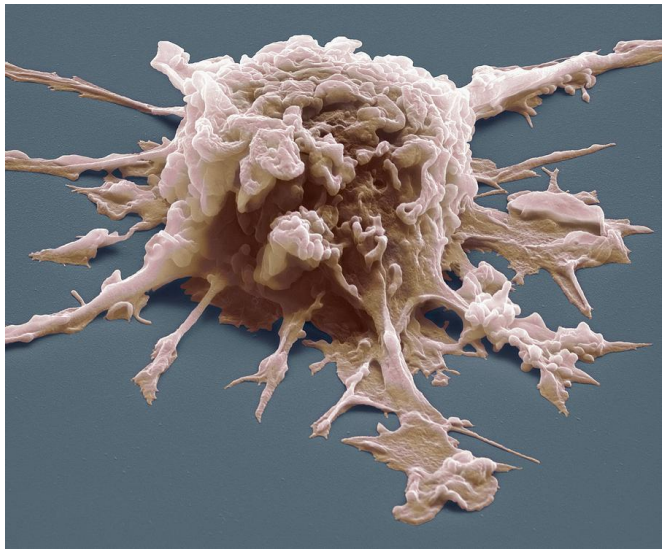


Úloha neutrofilů

-Fagocytóza, sekrece proteáz (elastáza, cathepsin G, proteináza 3..) a antimikrobiálních peptidů (kationické peptidy) - likvidace baktérií, degradace nekrotické tkáně a produkce chemo-atraktantů pro ostatní buňky účastnících se zánětové fáze.

-Neutrofily rovněž uvolňují mediátory (TNF-α, IL-1β a IL-6), které zesilují zánětlivou odpověď a stimulují VEGF a IL-8, které se podílejí na obnově poškozené tkáně.

Úloha makrofágů



-V místě poranění se makrofágy objevují zpravidla 3. den.

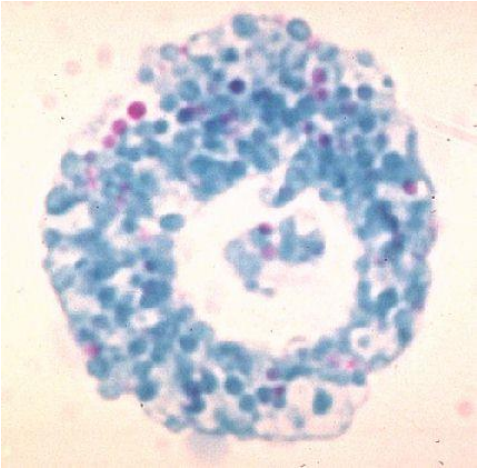
-fagocytóza patogenů, poškozených buněk a zbytků tkání

-sekrece růstových faktorů, chemokinů a cytokinů (TGF- α ,TGF-β, FGF, PDGF and VEGF), které podporují buněčnou proliferaci a syntézu extracelulární matrix

Zánět

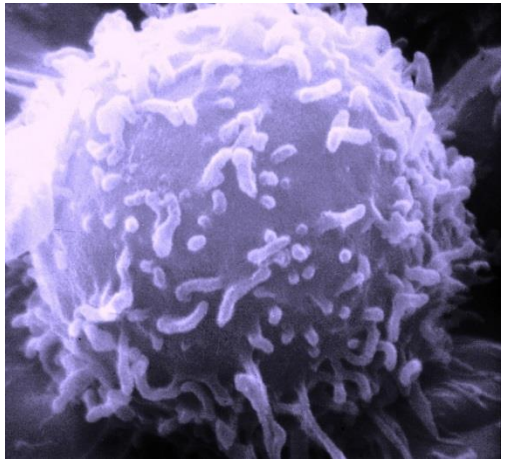
Role mastocytů

- Mastocyty mají zásadní roli v aktivaci vaskulární odpovědi (nezávisle na neuronální stimulaci): uvolnění histaminu, prostaglandinů a leukotrienů => vazodilatace a zvýšení propustnosti cév.
- IgE- zprostředkovaná zánětlivá odpověď => degranulace mastocytů a uvolnění jejich obsahu – histaminu a zánětlivých mediátorů => angioedém až anafylaktický šok.



Role lymfocytů

- Lymfocyty – poslední imunitní buňky v ráně
- Atrahovány 72 h po vzniku poranění a aktivovány zejména interleukinem-1 (IL-1), komponentami komplementu a degradačními produkty IgG.
- IL-1 má zásadní roli v regulaci kolagenáz – přímý vliv na remodelaci kolagenu, produkci komponent ECM a též jejich degradaci.



Průběh zánětové fáze zásadním způsobem ovlivňuje následný průběh hojení!

Proliferace

Zatímco předchozí fáze hemostáza a zánět byly klíčové pro stabilizaci situace v ráně, v průběhu proliferační fáze již dochází k výstavbě nové tkáně.

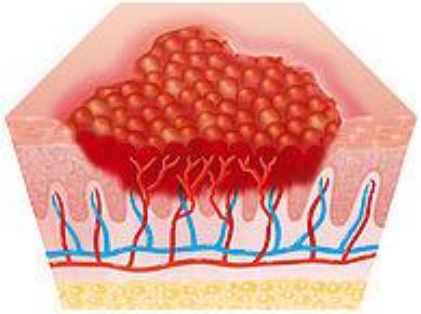
Proliferace zahrnuje 3 vzájemně se prolínající procesy:

1. **granulace** – proliferace fibroblastů, jejich migrace do fibrinového koagula, produkce kolagenu a dalších komponent extracelulární matrix => granulační tkáň.

2. **angiogeneze** – tvorba nové cévní sítě (pučením zachovaných cév při okrajích rány).

3. **reepitelizace** – obnova intaktní epidermis

Proliferace



Granulace

Fibroblasty z okrajů rány proliferují a cca kolem 4. dne od poranění začnou migrovat do provizorní fibrinové matrix.

Vznikající granulační tkáň je charakterizována vysokou hustotou fibroblastů, granulocytů, makrofágů, kapilár a volně uspořádanými kolagenovými vlákny.

Převažujícími buňkami jsou **fibroblasty**, jejichž hlavní funkcí je **produkce kolagenu a ECM** (fibronektin, proteoglykany, glykosaminoglykany).

Granulační tkáň má charakteristický vzhled – je červená (díky bohaté vaskularizaci) a má granulózní strukturu (nově syntetizovaná matrix vykazuje nízký stupeň organizovanosti).

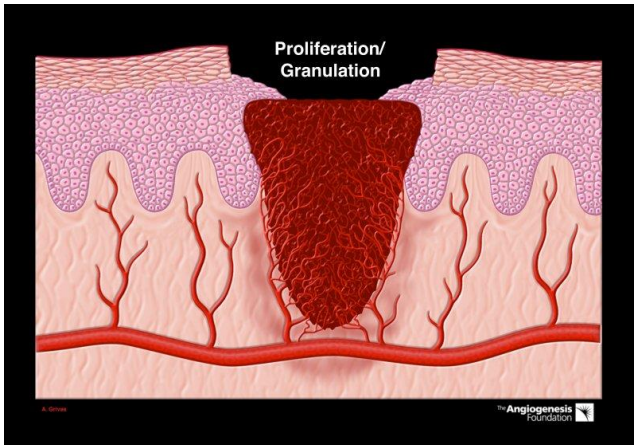
Tvorba ECM poskytuje oporu (scaffold) pro buněčnou adhezi a zásadním způsobem ovlivňuje růst, migraci a diferenciaci buněk.

Proliferace

Angiogeneze

Obnova cévního zásobení kůže – kaskáda buněčných, humorálních i molekulárních procesů majících za cíl napojit oblast hojícího se defektu na přívod živin a kyslíku.

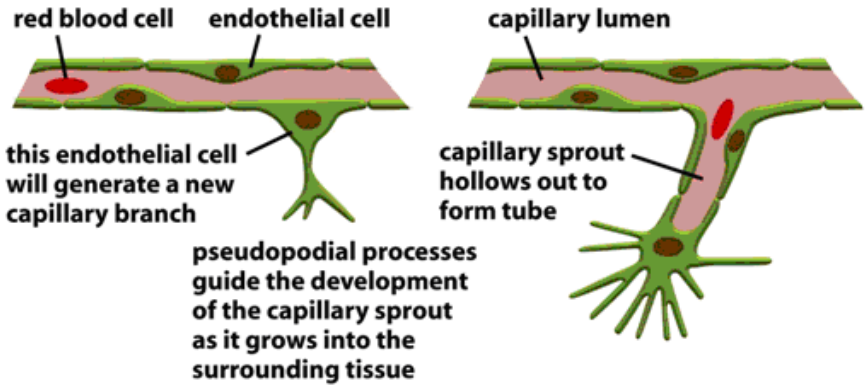
Angiogeneze je spuštěna růstovými faktory: VEGF, PDGF, bFGF..



Proliferace a růst entoteliálních buněk je výrazně stimulována hypoxickými podmínkami!

Proliferace

Angiogeneze



má 4 hlavní fáze:

1. Růstové faktory se váží na receptory endoteliálních buněk zachovaných cév – aktivace signálních kaskád

2. Aktivované endotelilální buňky produkují proteolytické enzymy degradující bazální lamina. Endoteliální buňky jsou tak schopné proliferovat a migrovat do prostoru rány (pučení). Správná orientace endotelových buněk je umožněna adhezí molekul, zejména integrinů.

3. Do prostoru, kam nové cévy prorůstají, endoteliální buňky rovněž uvolňují proteolytické enzymy (matrix metaloproteinázy), které lyzují okolní tkáň a vytvářejí prostor pro endotelilální proliferaci.

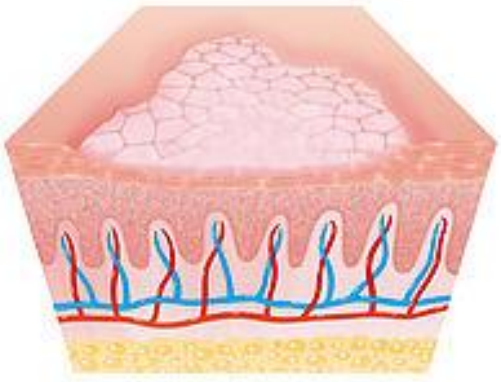
4. Diferenciace novotvořených cév v tepénky a žilky

Na začátku jsou cévy uspořádány radiálně (*sola cutis se reficientis*). S tím, jak se rána postupně uzavírá, vnitřní kruh mizí a vytváří se cévní zásobení s podobnou architekturou jakou má intaktní kůže.

Proliferace

Reepithelizace

- Migrace keratinocytů z okrajů rány začíná již během několika hodin po poranění.
- V místě defektu se nejprve formuje tenká vrstva (1 vrstva buněk). Keratinocyty při okrajích rány vykazují značnou mitotickou aktivitu.
- Buňky migrují a překrývají provizorní matrix.
- Po ukončení migrace je formována nová bazální membrána.



Maturace

- vývoj nového epitelu a formace a zrání jizvy

- Ztluštění kolagenových vláken, snížení zastoupení fibronektinu a hyaluronanu, zvýšení pevnosti v tahu.
- Původně uložená kolagenová vlákna jsou neorganizovaná; nová kolagenová matrix již vykazuje vyšší stupeň organizace, která se dále zvyšuje v průběhu remodelace.
- Pojivová tkáň v bezprostředním okolí rány a na její spodině způsobuje kontrakci rány. Tento proces je regulován řadou faktorů, z nichž hlavní jsou PDGF, TGF-β a FGF.

S postupujícím časem se snižuje buněčnost novotvořené tkáně a fibroblasty a makrofágy podstupují apoptózu. Zastavuje se i růst kapilár, snižuje se krevní průtok a klesá i metabolická aktivita. Výsledkem je plně vyzrálá jizva s nízkým počtem buněk a cév, která vyniká vysokou pevností v tahu.

Patofyziologie granulace

Hypogranulace – je důsledkem nedostatečné stimulace buněk. Tkáň je tvořena pomalu a v malém množství. Hlavními příčinami jsou diabetes, cévní onemocnění, infekce, senescence, malnutrice aj. Velmi častou příčinou je i použití nevhodného krytí rány a neodborná samoléčba!

Hypogranulace

Hypergranulace – vznikající granulační tkáň je světle červená nebo tmavě růžová, často s velkým množstvím křehkých kapilár. Nadměrně granulující tkáň tvoří nepravidelné clustery, je vyvýšená nad okolní terén rány, povrch granulace je lesklý a velmi náchylný k traumatizaci. Zpravidla bývá povrch vlhčí a měkký na dotek.

Hlavní příčiny hypergranulace:
- Trvalá iritace a traumatizace postiženého místa, případně i působení tlaku
- Masivní zánět, vysoká mikrobiální zátěž (kriticky kolonizované a infikované rány),
- Nevhodné použití negativního tlaku (zejména kombinace s pěnovými kryty ran o velké porozitě materiálu)

Hypergranulace

Nadměrnou stimulaci granulace může způsobit i nízká hladina kyslíku a vysoká vlhkost v ráně!

Patofyziologie vzniku jizev

U dospělého člověka se všechny plnoprofilové kožní rány hojí jizvou. Pokud proces hojení probíhá fyziologicky, pak se výsledná novotvořená tkáň z >80% podobá původní kůži. Typická jizva neobsahuje vlasové folikuly a potní žlázy.

Rozlišujeme 3 hlavní typy jizev:

1) **hypertrofická** – **zvýšená syntéza kolagenu** – velké množství kolagenu uloženého v jizvě jí dává typický vzhled – jizva vystupuje nad terén okolní kůže.

2) **keloidní** – pevná elastická léze – nejčastěji fibrózní noduly, často s typicky lesklým povrchem. Jejich barva může být od růžové až po tmavě hnědou. Tvoří se jizva, která je - v závislosti na stupni vyzrálosti- složená především z neorientovaných vláken kolagenu III (zpočátku) nebo kolagenu I (v pozdější fázi) a glykosaminoglykany. Bývá důsledkem **nadměrné proliferace granulační tkáně** (kolagen III) v místě poranění. Později je nahrazen kolagenem I. Příčiny dosud nejsou zcela poznané, předpokládá se porucha tvorby konexinů a následně i gap junctions, a poruchy mezibuněčné signalizace => fibroblasty postupují apoptózu později.

3) **hypotrofická** – nejčastější příčinou je infekce rány: patogeny (*Staphylococci, Streptococci, Propionibacterium acnes*..) produkují enzymy degradující ECM v dermis (proteázy, hyaluronan-lyázy). Dermis ztrácí svou původní stavbu a místo zůstává po zhojení pod úrovní terénu okolní tkáně.

Patofyziologie vzniku jizev

Hypertrofické jizvy

Keloidní jizvy

Hypotrofické jizvy po akné

Patofyziologie vzniku jizev

Klíčové patofyziologické mechanismy nadměrného zjizvení jsou:

-TGFβ1 a TGFβ2 - vliv na proliferační fázi hojení; SMAD a Wnt–dependentní signální kaskády (Naopak, TGFβ3 je receptorový antagonista a zjizvení redukuje!).

-IL-6 a IL-8 – prozánětlivé cytokiny exprimované bezprostředně po poranění; atrahují a aktivují imunitní buňky, podpora zjizvení (IL-10, protizánětlivý cytokin redukuje zjizvení; inhibuje infiltraci neutrofilů a makrofágů do místa poranění a tlumí expresi prozánětlivých cytokinů).

-Homeobox13 - transkripční faktor; není přítomen v bezjizevném fetálním hojení; podporuje fibroplasii.

-Wnt signální kaskáda – příčina agresivní fibromatózy; hypertrofické a keloidní jizvy vykazují nadměrnou aktivaci Wnt kaskády.

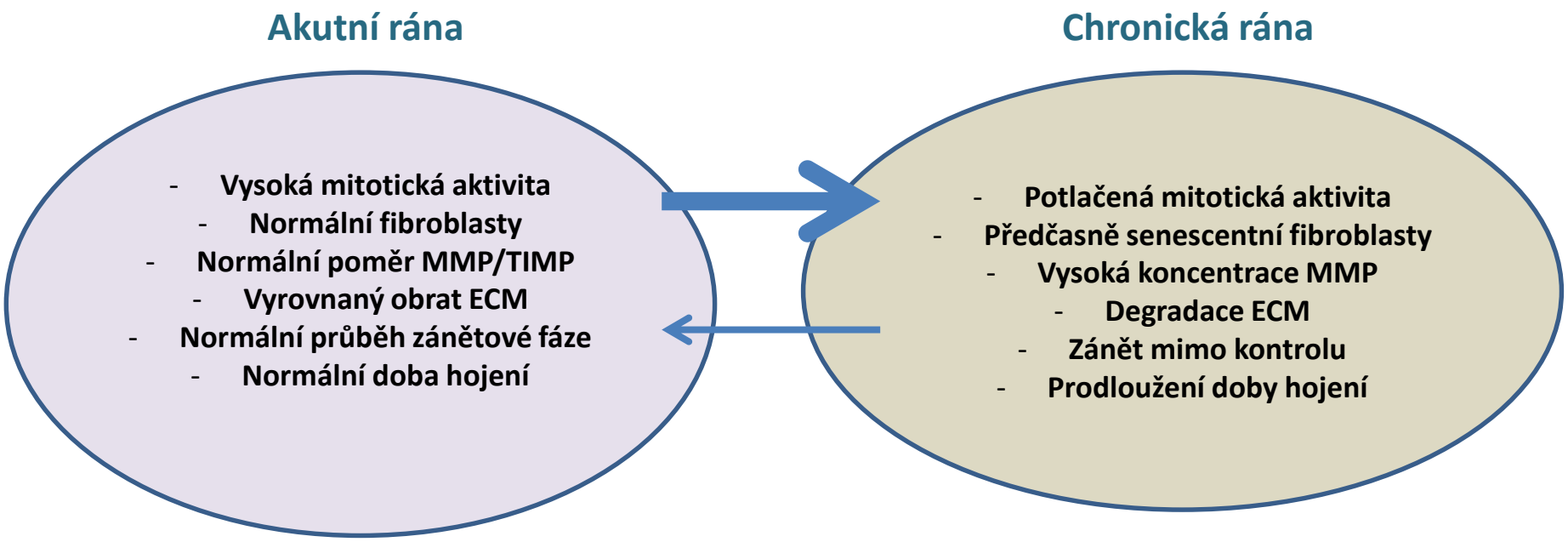
-PDGF - je uvolňován makrofágy během proliferační fáze hojení a stimuluje fibroblasty k tvorbě kolagenu III a exocytóze osteopontinu; rovněž nadměrně exprimován v hypertrofických jizvách a keloidech.

-Osteopontin – extracelulární glykoprotein podporující fibroplasii; v ECM propojuje integriny buněčných povrchů s kolagenem = > podporuje adhezi a migraci buněk; snížení syntézy osteopontinu redukuje počty fibroblastů a zánětlivých buněk (potlačení jejich migrace, podpora apoptózy).

Patofyziologe hojení chronických ran

Jako chronickou ránu označujeme sekundárně se hojící ránu, která i přes adekvátní terapii nevykazuje po dobu 6–9 týdnů tendenci k hojení. Tato definice vznikla na základě konsensu odborníků pracujících ve výboru České společnosti pro léčbu rány.

Většina chronických ran stagnuje v zánětové fázi!



Patofyziologe hojení chronických ran

MMP nejsou v rovnováze s odpovídajícím množstvím TIMP:

- Abnormální poměr mezi degradačními a protektivními enzymy v chronických ránách lze řešit použitím krytů na bázi kolagenu, který slouží jako „náhradní“ substrát pro MMP:

Pěnové krytí na bázi atelokolagenu:

Patofyziologe hojení chronických ran

1) Diabetické rány
2) Tlakové léze – dekubity
3) Bércové vředy
4) Infikované rány

Patofyziologe hojení diabetických ran

Diabetický vřed – nejčastější diabetická léze:

Patofyziologe hojení diabetických ran

Patogeneze diabetických ulcerací

Podílejí se 2 hlavní příčiny:

1) Periferní neuropatie
2) Ischémie v důsledku periferní vaskulární nemoci

Patofyziologe hojení diabetických ran

Role neuropatie

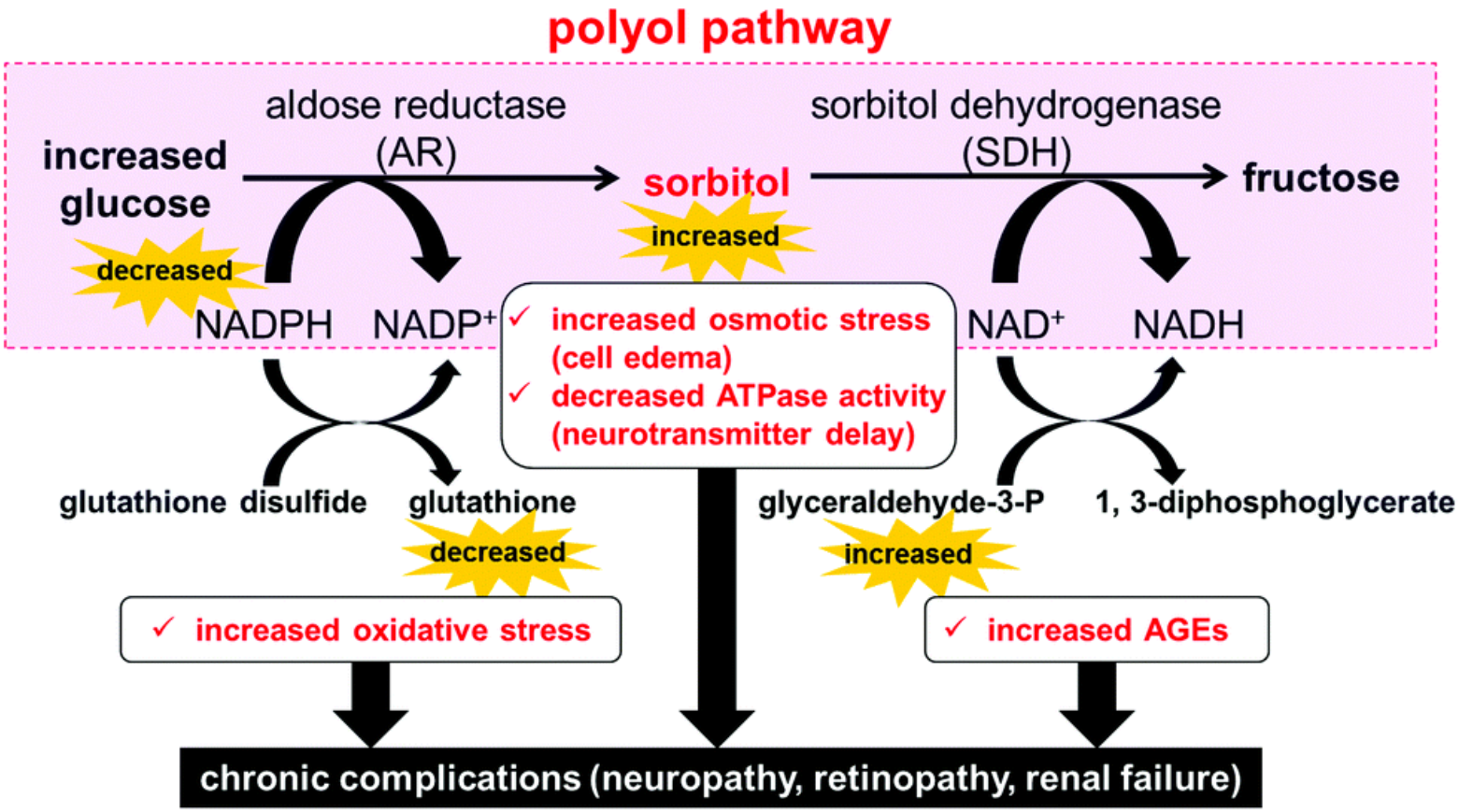
-Příčina více než 60% diabetických ulcerací dolních končetin
-Důsledek metabolických alterací souvisejících s patologicky zvýšenou glykémií – zejména polyolové metabolické dráhy:

Hyperglykémie zvyšuje aktivitu **aldózo - reduktázy** a **sorbitol dehydrogenázy**. To vede v neuronech ke konverzi intracelulární glukózy na **sorbitol** a **fruktózu**.

Akumulace sorbitolu a fruktózy v buňkách vede ke snížení syntézy **myoinositolu,** který je nezbytný pro normální vedení nervového vzruchu

Konverze glukózy v sorbitol a fruktózu rovněž vyčerpává zásobu NADP, který je nezbytný pro detoxifikaci od ROS a pro syntézu vasodilatačního NO
⇒zvýšení oxidačního stresu v neuronech => poškození neuronů, nekróza, ztráta inervace
⇒zvýšení vasokonstrikce a ischémie

Patofyziologe hojení diabetických ran



Patofyziologe hojení diabetických ran

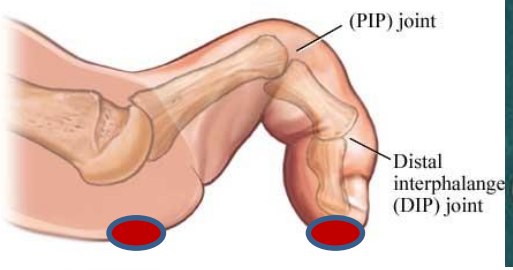
Role neuropatie

Periferní neuropatie vede ke ztrátě citu v dolních končetinách!

- Pacienti jsou často neschopni detekovat vznik poranění => mnoho ran zůstává zkraje bez povšimnutí a stav se zhoršuje, protože jsou nadále vystaveny traumatizaci!

- Poruchy inervace svalů DK následně mnohdy vedou k rozvoji deformit (kladívkový prst, drápový prst, Charcotova artropatie, aj.):

Kladívkový prst



Drápový prst

Charcotova artropatie

Patofyziologe hojení diabetických ran

Role vaskulární nemoci

- Příčina více než 50% diabetických ulcerací DK

Důsledek hyperglykémie a následných metabolických změn v endotelilálních buňkách a v buňkách hladké svaloviny periferních artérií:

- Nedostatek endotelem produkovaných vazodilatátorů => vazokonstrikce

- Zvýšená hladina tromboxanu A (vazokostriktor a antagonista agregace trombocytů) => zvýšení rizika hyperkoagulace plazmy

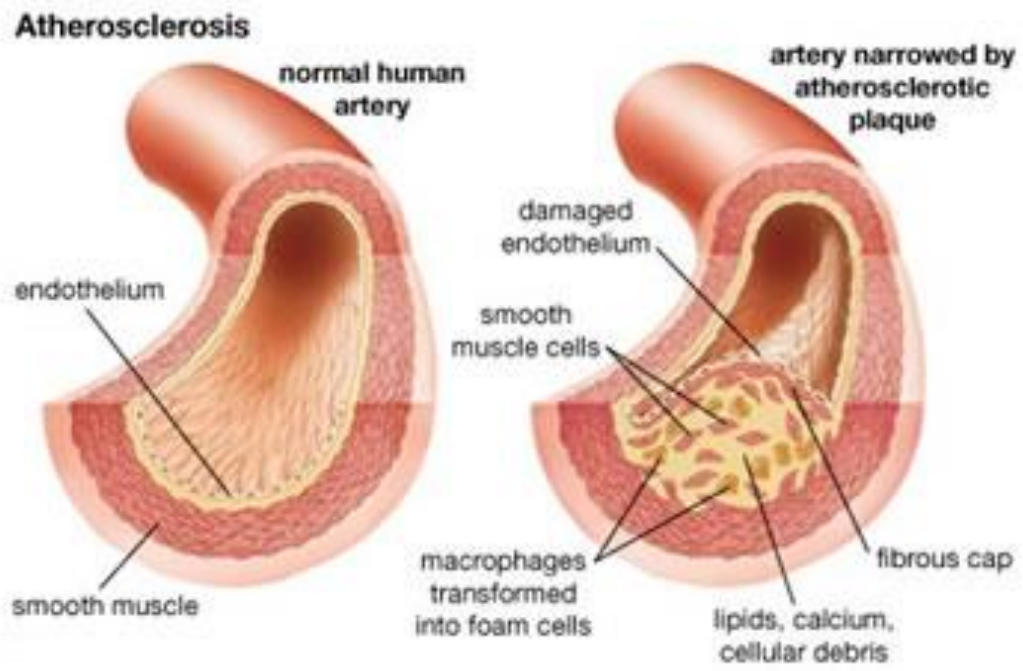
- Alterace ve vaskulární extracelulární matrix => stenóza arteriálního lumina

Patofyziologe hojení diabetických ran

Role vaskulární nemoci

Stav periférních artérií je nadále komplikován dalšími faktory:

- kouření
- hypertenze
- hyperlipidémie



Patofyziologie tlakových lézí

Tlakové léze — poranění kůže a hlubších struktur vyvolané delším působením tlaku. Tyto léze se vyvíjejí nejčastěji na kůži pokrývající povrch kosti – paty, kotníky, kyčle, kostrč..

Rizikovou skupinou jsou pacienti s omezenou pohyblivostí, kteří trvale či po dlouhou dobu nemohou měnit polohu ležení

Hlavním patofyziologickým mechanismem je **ischemizace** utlačované části těla:

-Zvýšení permeability kapilár, zejména pokud působení tlaku ustane
-Zvýšení intersticiálního edému
-Obstrukce lymfatické i cévní cirkulace
-Okluze cév => hypoxie, ischemie a nekróza tkání.

Tlakové léze mohou vzniknout velmi náhle a jsou obtížně léčitelné.

Nejčastějším typem tlakové léze je proleženina (decubitus)

decubitus

Patofyziologie tlakových lézí

Pro klinickou praxi se ujalo hodnocení tlakových lézí podle standardizovaných stupnic (NPUAP, Torancova stupnice aj.):

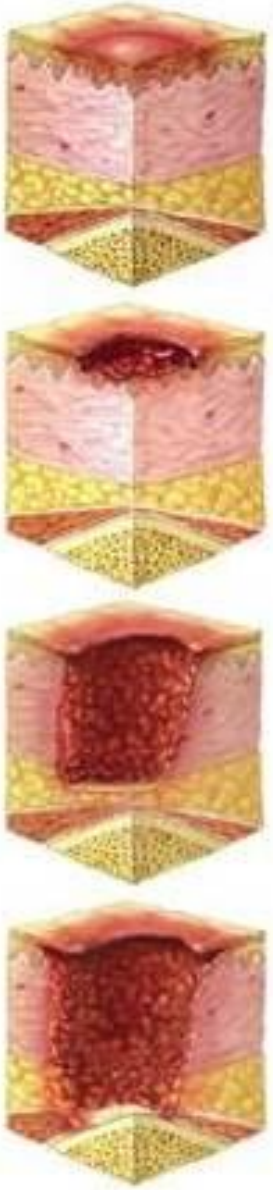
- 1. stádium: překrvení se zblednutím (kůže je zarudlá, ale nedochází k poruše mikrocirkulace);

- 2. stádium: neblednoucí překrvení (kůže postiženého místa je zarudlá a mírně vystouplá, může dojít k povrchovému poškození kůže);

- 3. stádium: zvředovatění kůže (ulcerace postupuje přes celou dermis až na rozhraní subkutánní fascie);

- 4. stádium: zvředovatění subkutánní fascie (vřed je rozšířen do podkoží, dochází k postižení svalů, které jsou oteklé a zanícené);

- 5. stádium: nekróza svalu (odumření svalové tkáně spojené s infekcí – nekrotická tkáň je rozbředlá, hnilobně páchne, zbytky tkáně mají žlutozelenou barvu).



Patofyziologie bércových vředů

U bércových vředů rozlišujeme etiologii:

1. žilní
2. arteriální

… nebo i smíšenou

Žilní ulcerace

- Léze nejčastěji na mediální straně bérce, nad kotníkem
- Léze mělké, povrchové
- Mohou být jak menší, tak i rozsáhlé, ovšem okraje nejsou nikdy ohraničené, tak že by léze měla kruhový tvar!
- Téměř vždy jsou žilní ulcerace provázeny edémem
- Rány téměř vždy exudují!
- Mohou zapáchat
- Obvykle nebolí při chůzi, avšak pacienti často udávají bolest při stání. Jakmile začnou opět chodit, bolest zpravidla ustupuje

Arteriální ulcerace

-Léze nejčasteji na prstech nohy, mezi prsty, na laterální straně hlezna
-Většinou jde o pravidelné, kruhové léze s ohraničenými okraji
-Edém může i nemusí být přítomen
-Dolní končetiny často bývají chladné na dotek, kůže je světle lesklá, napnutá a tenká, často není přítomné ochlupení
-Omezená drenáž
-Bez zápachu (rány spíše suché, neexudující)
-Při chůzi může být pociťována bolest (kulhání)
-Slabě hmatný až nehmatný puls v DK

Patofyziologie bércových vředů

Žilní ulcerace

Arteriální ulcerace

Patofyziologie bércových vředů

Žilní ulcerace – otevřené léze v oblasti mezi hlezenním a kolenním kloubem provázející žilní nemoc. Jsou nejčastější příčinou ulcerací DK (60 – 80%). Ve věkové kategorii nad 65 let se prevalence pohybuje okolo 4%. Přibližně 33 – 60% těchto ran je chronických s perzistencí nad 6 měsíců.

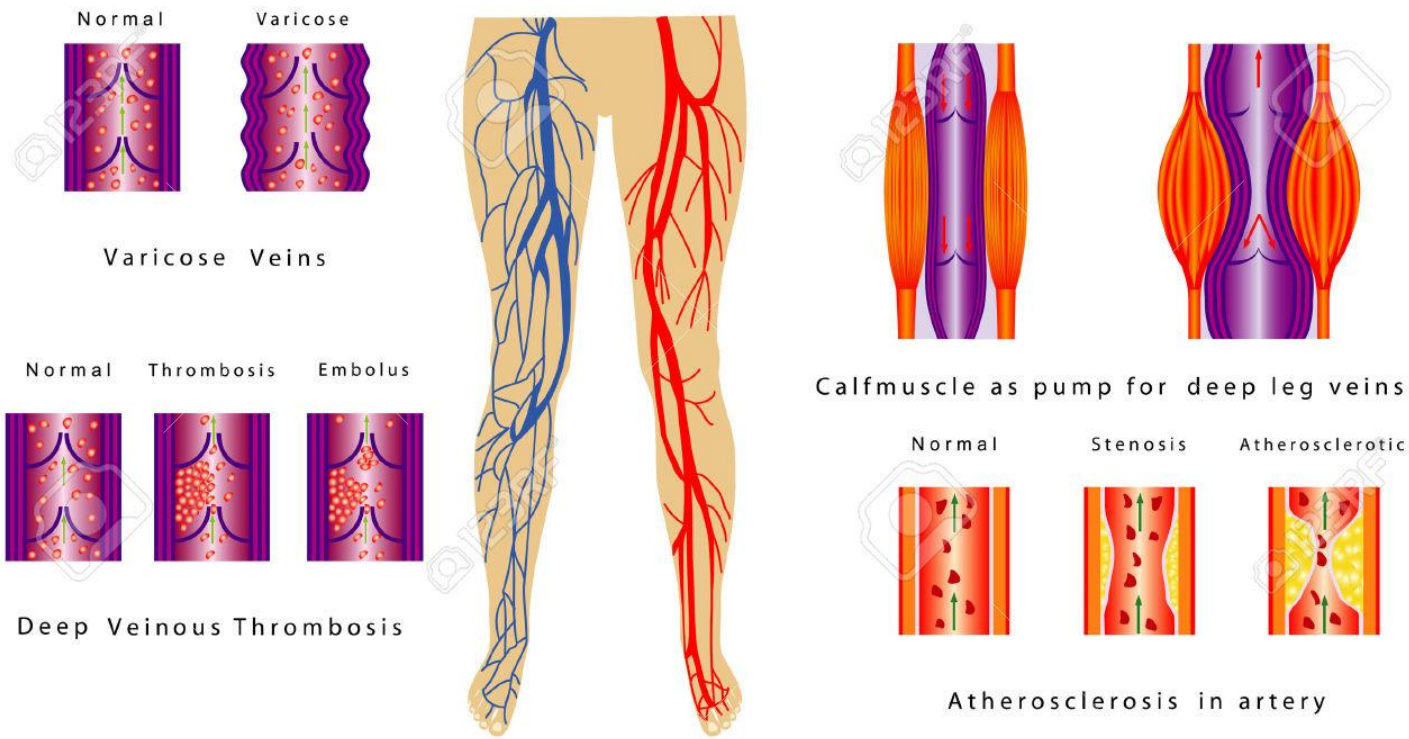
Nejvýznamnější patofyziologické mechanismy:

- Žilní hypertenze
- Zvýšené ukládání fibrinu v perivaskulárním prostoru (tzv. teorie „perikapilární fibrinové manžety“)
- Zánět – tzv. „Inflammatory trap theory“
- Poruchy v regulaci cytokinů

Patofyziologie žilních bércových vředů

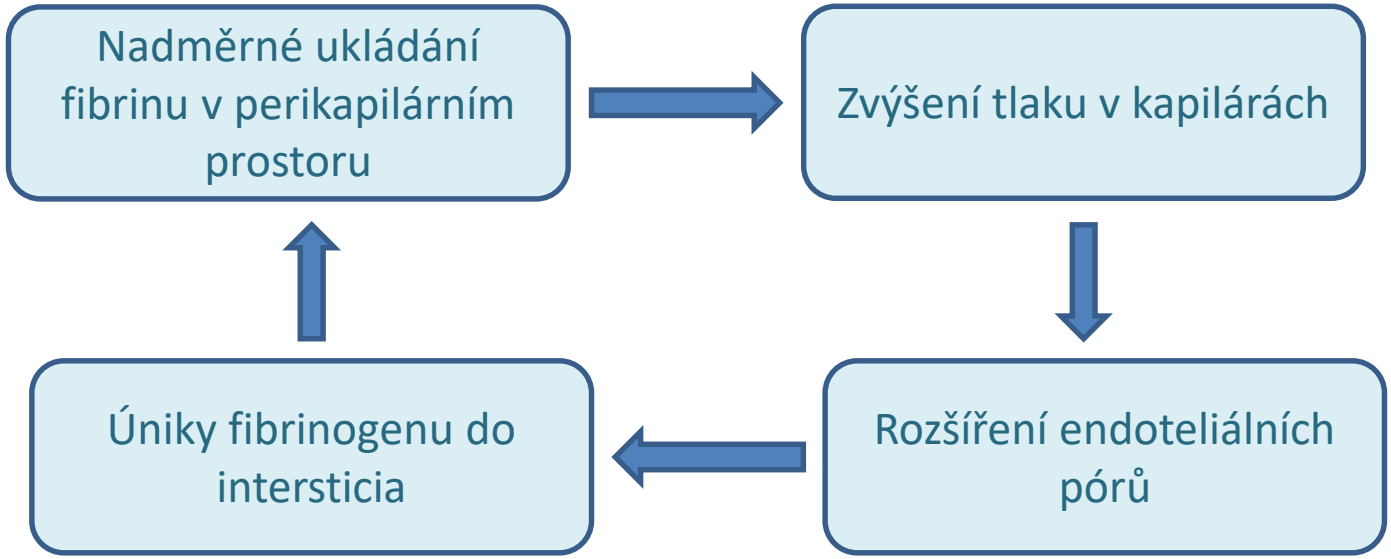
Žilní hypertenze

flebotrombóza, nedostatečná funkce perforátorů (*venae perforantes*), insuficience povrchových i hlubokých žil, arteriovenózní píštěle, insuficience lýtkové žilní pumpy => zvýšení tlaku v distálních vénách - žilní hypertenze.



Patofyziologie žilních bércových vředů

Zvýšené ukládání fibrinu v perikapilárním prostoru (tzv. teorie* „perikapilární fibrinové manžety“)



Fibrinová manžeta svírající kapiláry v dermální vrstvě až 20x snižuje prostup kyslíku* => hypoxie, zhoršení hojení. Fibrin může sloužit i jako matrix pro formování kolagenu v perikapilárním prostoru.

* Bariérová funkce fibrinu pro kyslík je ovšem některými autory zpochybňována

Patofyziologie žilních bércových vředů

„Inflammatory trap theory“

Růstové faktory a imunitní buňky, které „uvízly“ ve fibrinové manžetě jsou zdrojem nekontrolované zánětové reakce v postižené oblasti => rána vykazuje zánětlivý profil a hojení stagnuje.

Leukocyty uzavřené v kapilárách uvolňují **proteolytické enzymy** a **reaktivní formy kyslíku**, které poškozují endotel. Takto poškozené kapiláry mají **zvýšenou permeabilitu** pro různé makromolekuly, vč. fibrinogenu. Okluze způsobená leukocyty rovněž přispívá k hypoxii postižené tkáně a reperfuznímu poškození.

Patofyziologie žilních bércových vředů

Poruchy regulace cytokinů

Dalšími faktory způsobujícími chronicitu vředů jsou poruchy regulace různých prozánětlivých cytokinů, růstových faktorů a enzymů: TNF-α, TGF-β a matrix metaloproteináz

Další známé faktory

Podílet se dále mohou: trombofilie, deficience antitrombinu, přítomnost antifosfolipidových protilátek, deficit proteinu C a S, hyperhomocysteinémie aj.

Patofyziologie arteriálních bércových vředů

Arteriální ulcerace jsou důsledkem **redukce arteriálního průtoku v DK**. Nejčastěji jsou postiženy střední a velké artérie.

Arteriální uzávěr se na kůži v postižené oblasti projeví **hypoxií** a následně **nekrózou**; a po jejím odloučení se objeví ulcerace

Dalšími příčinami mohou být: diabetes, Buergerova nemoc, vaskulitida, pyoderma gangrenosum, talasemie aj.

Patofyziologie infikovaných ran

Většina ran obsahuje mikroorganismy a přesto se hojí dobře.

Nicméně, za určitých okolností se mikroorganismy (hlavně baktérie) pomnoží, invadují zasaženou tkáň, kterou poškozují => zpomalení hojení, případně i systémová infekce.

Potenciál baktérií způsobit v ráně infekci je ovlivněn mnoha faktory:

- **Odolnost hostitele** – schopnost imunitního systému likvidovat bakteriální buňky
- **Množství baktérií** – čím je bakteriální nálož vyšší, tím vyšší je pravděpodobnost rozvoje infekce
- Záleží i na konkrétních **baktériích**, které rány infikují:
    - Některé baktérie mají vyšší virulenci – schopnost vyvolat infekci
    - Jinak benigní baktérie se mohou stát patogeny, jsou-li ve větším množství přeneseny do ran (např. infekce fekální mikroflórou).

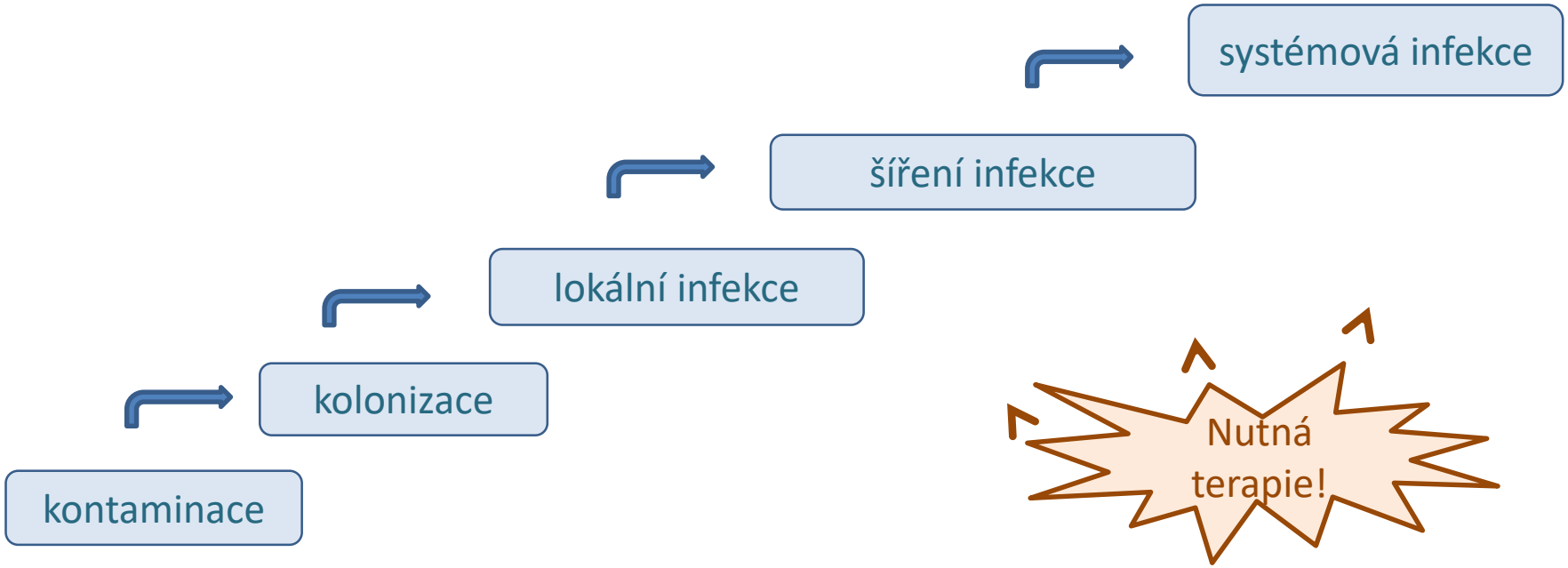
Patofyziologie infikovaných ran

Přítomnost baktérií v ráně může vést ke:

kontaminaci – nedochází k přemnožení baktérií a přítomnost baktérií nezpůsobuje klinický problém

kolonizaci - baktérie se množí, ale tkáně nejsou poškozené

Infekci – baktérie se množí, hojení je narušeno a tkáně rány jsou poškozeny (lokální infekce). Baktérie se dále mohou šířit do tkání v bezprostředním okolí rány (šíření infekce) nebo mohou způsobit systémové onemocnění (systémová infekce).



Patofyziologie infikovaných ran

Nejčastějšími patogeny ran jsou aerobní nebo fakultativní patogeny jako *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, a beta-hemolytické streptokoky

Další významné ránové patogeny jsou: *Staphylococcus epidermidis , Escherichia coli, a Enterococcus faecalis …*

Z ostatních m.o. jsou to pak zejména kvasinky *Candida*

Biofilm

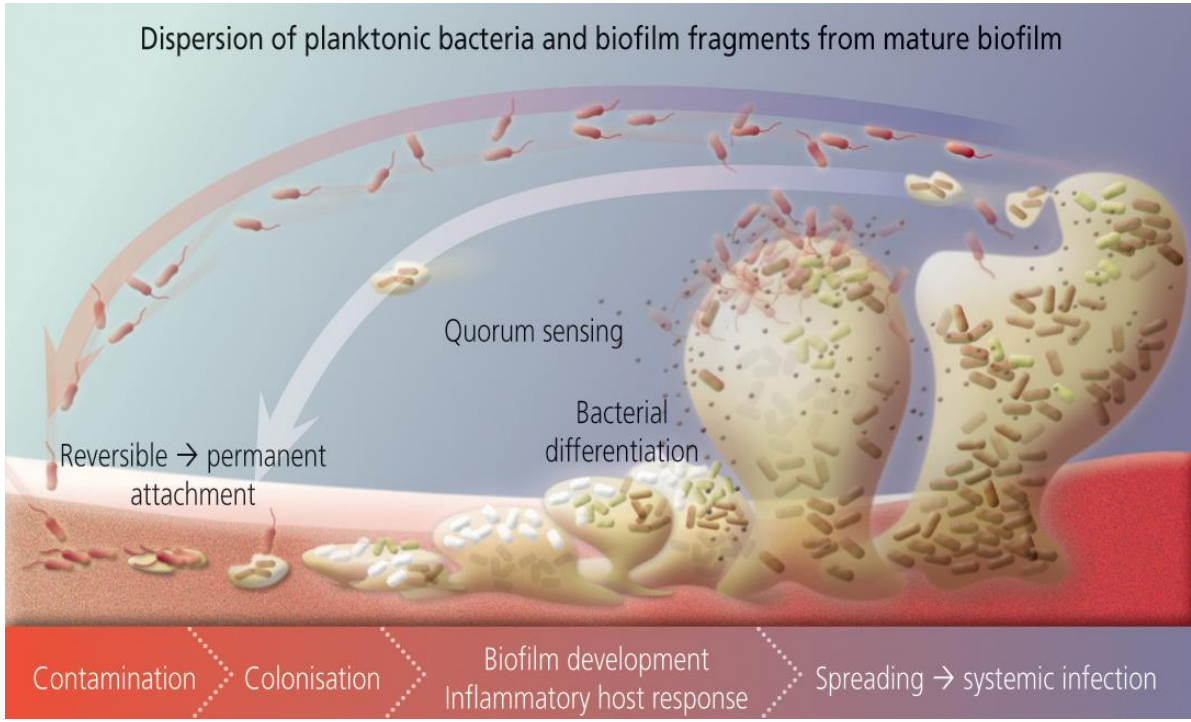
Konsorcium baktérií (případně i dalších m.o.) uzavřené v hydratované polymerní matrix (EPS). Ta je tvořena jak komponenty hostitele (fibrin), tak i produkty baktérií (polysacharidy). Matrix poskytuje mikrobiálním buňkám optimální prostředí pro existenci v symbióze.
Mikroorganismy ve formě biofilmu jsou výrazně lépe chráněny před faktory vnějšího prostředí., včetně působení desinfekčních prostředků a aplikací antibiotik!

Patofyziologie infikovaných ran

Biofilm

Hlavní fáze vývoje biofilmu:

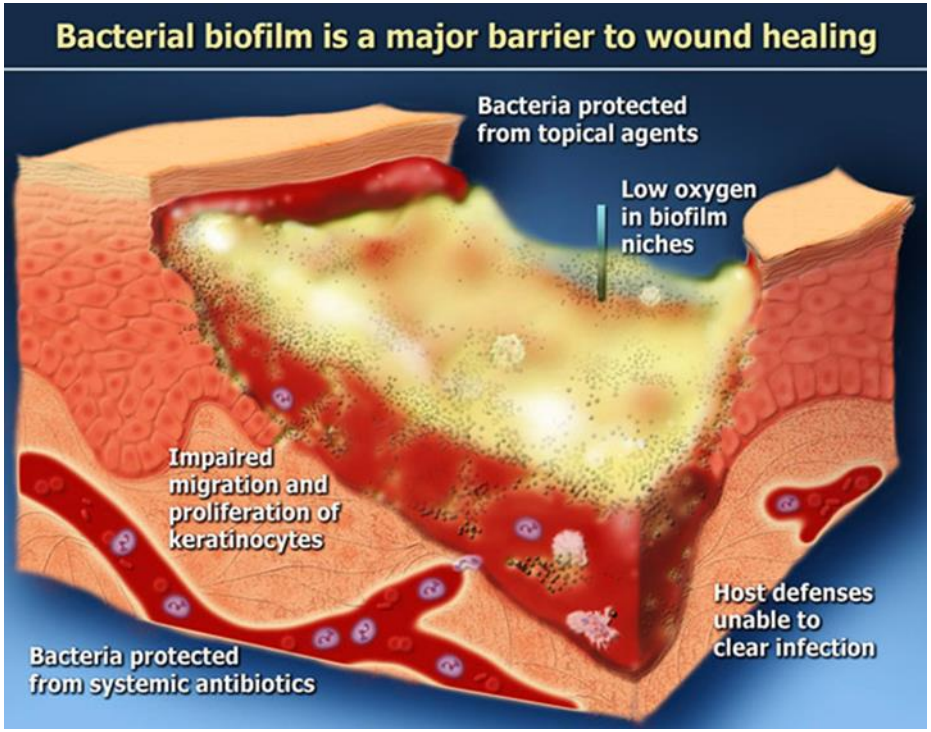
-Baktérie ulpí na povrchu rány
-Produkují extracelulární polysacharidy - EPS, které tvoří základní strukturu biofilmu
-Baktérie se množí a produkují další látky, které umožňují vzájemnou komunikaci – *quorum sensing*



Pokud je množství substrátu limitující, zralý biofilm uvolňuje určité množství baktérií, které mohou kolonizovat další místa.

Patofyziologie infikovaných ran

V infikovaných ránách je signifikantně **nižší diverzita** baktérií => normální kožní mikroflóra má klíčovou ochrannou funkci proti kolonizaci a přemnožení oportunních a patogenních mikroroganismů!



Silně infikované rány **perzistují v zánětové fázi**. Navíc, živé baktérie a jejich toxiny spouštějí **zánětlivou reakci** => poškození tkání, které může vést ke vzniku abscesů, celulitidy, osteomyelitidy až ztrátě končetin

Většina ránových patogenů jsou producenti velmi účinných enzymů degradujících pojivové tkáně (proteázy, hyaluronan-lyázy) a ničících imunitní buňky (leukocidiny).

Patofyziologie infikovaných ran

Terapeutické strategie by tak vždy měly mít za hlavní cíl eradikaci biofilmu!:

Antimikrobiální terapie

- Lokální aplikace antibiotik – proti biofilmu prakticky neúčinné
- Antiseptika – výrazně nižší účinnost než proti planktonickým baktériím, ale použitelná (nejúčinnější je jód, superoxidy, stříbro, oktenidin, chlorhexidin…)

Débridement – mechanické odstranění biofilmu a kontaminovaných a nekrotických tkání

- Chirurgicky – débridement pomocí ostrých chirurgických nástrojů
- Enzymatický – enzymolýza kontaminovaných tkání
- Larvy Bzučivky zelené – velmi účinné, minimální traumatizace pacienta, prakticky bezbolestné
- Ultrazvuk

Součástí převazu infikované rány by mělo být krytí zabraňující další obnově biofilmu v ráně!

chirurgický (ostrý) débridement

Débridement pomocí larev

V případě potřeby jsem Vám k dispozici:

Pavel Klein, Ph.D.
Centrální uživatelské zařízení pokusných zvířat
Ústav patologické fyziologie

E-mail: pavel.klein@lfp.cuni.cz

Phone: +420 775 224 887