

METABOLICKÉ, SYSTÉMOVÉ A LOKÁLNÍ ASPEKTY HOJENÍ RAN

prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Klinika gerontologická a metabolická, LF UK, Hradec Králové

Hojení ran je komplexním procesem, na němž se podílejí jak systémové, tak lokální vlivy. Nezbytnou podmínkou je dostatečná zásoba substrátů pro regenerační procesy, a to buď ve formě dostatečných zásob, nebo nutriční výživy. Mezi speciální nutriční substráty patří arginin, glutamin, antioxidanty vitaminy a zinek. Regenerační procesy jsou potlačovány během systémové zánětlivé reakce, zhoršené hojení je však způsobeno i psychickým stresem. Lokální podmínky vhodné k hojení znamenají především vlhké prostředí zajištěné vhodným makromolekulárním pozadím. Překvapivě vynikající výsledky na poli hojení ran jsme dosáhli s kombinací hyaluronan-jodid-jód (Hyiodine®). Uvedená látka nejen zajistila dokonalé podmínky pro hojení ran, ale zřejmě hojivé procesy i aktivně stimulovala. Klíčová slova: rány, regenerace, hojení ran, výživa, kyselina hyaluronová, Hyiodine®.

METABOLIC, SYSTEMIC AND LOCAL ASPECTS OF WOUND HEALING

Wound healing is a complex process with participation of both systemic and local factors. A sufficient supply of substrates for regeneration processes is a necessary condition, in either form of sufficient stock or nutritional reserves. Special nutritional substrates are arginine, glutamine, antioxidant vitamins and zinc. Regeneration processes are suppressed during systemic inflammatory response, poor healing could be caused by mental stress. Local conditions favourable for healing require especially moistened environment secured by suitable macromolecular background. We reached surprisingly outstanding results in the field of wound healing with combination of hyaluronan-iodide-iodine (Hyiodine®). The substance not only secured perfect conditions for wound healing, but also healing processes actively stimulated.

Key words: wound, regeneration, wound healing, supply, hyaluronic acid, Hyiodine®.

Interní Med. 2006; 4: 182–184

Tkářová regenerace a hojení ran patří mezi základní děje, které zajišťují přežití mnohobuněčných organismů. U některých z nich dochází ke kompletní regeneraci (vzpomeňme na nezmara zeleného), u některých živočichů i u některých obratlovců dochází k úplné regeneraci ztracené končetiny (mlok, ještěrka). Regenerace některých orgánů jsou vyvinuty i u člověka. Např. k jaterní regeneraci u něho dojde během několika měsíců a schopnost jaterní regenerace byla zřejmě i podkladem pro Homérův epos o Prométheovi. U člověka je proces regenerace do značné míry záhadný a ne zcela probádaný. Během regenerace totiž nejde pouze o to, jak zajistit ztrátu části tkáně, ale rovněž o to, jak zabránit nežádoucímu buněčnému dělení, které může vést ke vzniku nádorového bujení. Je podivuhodné, že především hojení ran probíhá velmi efektivně s poměrně malými následky na funkci orgánů.

Proces hojení ran je možno rozdělit do několika základních fází:

1. **koagulační** – při níž dochází k zástavě krvácení, a to jak za účasti krevních destiček, tak za pomoci koagulačních faktorů
2. **zánětlivá** – během této fáze dochází k infiltraci rány makrofágy a neutrofilními granulocyty. Uvedené buňky mají za úkol nejen ohraničit vnitřní prostředí organismu od zevních vlivů (např. invaze bakterií), ale současně mají vliv na hojení rány. Některé faktory uvolněné z makro-

fágů přímo stimulují růst a dělení fibroblastů. Jde zejména o fibroblastové růstové faktory a vaskulární růstové faktory. Zdrojem růstových faktorů jsou i krevní destičky (PDGF). Během zánětlivé fáze se na hojení začínají podílet i systémové růstové faktory (IGF - 1). Již během této zánětlivé fáze je možno sledovat reepitelizaci defektu novými keratinocyty.

3. následuje fáze **reepitalizace a neovaskularizace** – v této fázi dochází zejména k tvorbě granulační tkáně. Granulační tkáň je tvořena zejména fibroblasty a nově se tvořícími kapilárami. V této fázi rovněž dochází k tvorbě mimobuněčné hmoty, která obsahuje fibrin, fibronectin, hyaluronovou kyselinu a první vlákna kolagenu.
4. **remodelace** – v této fázi dochází ke zvýšené tvorbě kolagenních vláken a vzniku primární jizvy. Tato zprvu silně vaskularizovaná tkáň tvoří vystouplou jizvu.
5. **kontrakce rány** – při níž dochází rovněž k dokonalé interakci buněk a mimobuněčné matrix. V této době (ke které dochází zpravidla ve 2. až 3. týdnu hojení rány) dochází ve fibroblastech k vytvoření mikrofilament, která zajišťují kontrakci rány. Následuje remodelace kolagenu. Na této fázi se podílí i řada metaloproteináz.

Nová rána má pouze 20 % pevnosti za 3 týdny po zahájení procesu hojení. Toto je třeba si uvědomit zejména při léčbě defektů na dolních končetinách,

kteří jsou spojeny s cévní insuficiencí a / nebo s pravostranným srdečním selháváním. Zhojená kůže se může v tento okamžik trhat vlivem zvýšeného intersticiálního tlaku a fáze hojení se může zastavit. Ani po půl roce nemusí být každá rána pevná.

Proces hojení ran je velmi komplexní a může jej nezávisle na sobě negativně ovlivnit mnoho faktorů. Jde zejména o systémové a lokální vlivy.

Systémové faktory

Jde především o vlivy, které jsou uvedeny v následujícím přehledu:

- infekce rány
- systémové infekce
- ischemické poškození (arteriální okluze nebo venózní nedostatečnost)
- porucha imunitních funkcí
- porucha funkce makrofágů
- porucha funkce granulocytů
- systémová onemocnění (např. diabetes mellitus, zánětlivá onemocnění pojiva, imunodeficience, selhání jater, ledvin nebo závažné poruchy plic a srdce).

Na procesu hojení ran se negativně podílí i psychický stres. Je známou skutečností, že v době válečných vítězství se rány hojily lépe než v době porážek.

Objektivizace vlivu psychického stresu na hojení rány je popsána zejména u zvířat, u nichž např. imobilizační stres zhoršoval hojení ran.

Objektivních prací získaných u lidí je podstatně méně (závažné etické problémy)

V tomto smyslu je velmi zajímavá práce Kiecolt-Glaser a spol., kteří popsali zhoršené hojení rány vlivem stresu. V této studii bylo zjištěno, že pečovatelé o těžce nemocné příbuzné měli prodlouženou dobu

hojení experimentální rány ve srovnání s kontrolní skupinou. Negativní dopad psychického stresu na hojení ran byl pozorován i některými dalšími autory (viz přehled literatury).

Ze systémových reakcí ovlivňuje hojení ran velmi negativně zejména systémová zánětlivá reakce. V tomto případě dochází k celkově katabolickému ladění organismu a rána se hojí velmi neefektivně. Zpravidla dochází k demarkaci vnitřního prostředí od prostředí zevního buněčnými elementy (makrofágy, polymorfonukleáry) i tkáňovým detritem. Většinou nedochází k dobré tvorbě granulační tkáně a deficientní jsou fáze remodelace a kontrakce. Pevnost rány je prakticky nulová. Tuto skutečnost by si mě-

li uvědomovat především chirurgové, kteří se často pokoušejí provádět střevní anastomózy u septických pacientů.

Výživa je dalším faktorem, který ovlivňuje hojení ran. Během hojení ran dochází k přesunu substrátů mezi jednotlivými tkáněmi – nejčastěji mezi tkání svalovou, hojící se ranou nebo regenerujícím orgánem. V případě podvýživy tak chybí substráty pro tkáňovou regeneraci a proces hojení se prodlužuje nebo i zastaví. Může dokonce dojít k situaci, kdy i malá ranka se zvětšuje. O tom svědčí i práce, které prokazují, že podvyživení pacienti jsou více náchylní k dekubitům, i některé studie, které popisují pozitivní vliv speciálních výživ na hojení ran. Zde je však nut-

Obrázek 1. Rozsáhlý defekt na bérce vzniklý po úrazu u nemocné léčené antikoagulací (je patrný rozpad chirurgické sutury, nekróza kůže a hematoma)



Obrázek 2. Stav po 30 dnech léčby preparátem Hyiodine



Obrázek 3. Rozpadlá sternotomie po aortokoronárním bypassu u diabetičky



Obrázek 4. Stav po 6 měsících léčby preparátem Hyiodine®



Obrázek 5. Rozsáhlý defekt na plantě pravé dolní končetiny s píštělemi u diabetika



Obrázek 6. Stav po 3 měsících léčby preparátem Hyiodine®



Obrázek 7. Defekt na pravé noze u diabetika



Obrázek 8. Stav po 80 dnech léčby Hyiodinem®



Obrázek 9. Rozsáhlý defekt stěny břišní po komplikované cholecystektomii u 80letého muže



Obrázek 10. Stav po nekrektomii a 7 dnech léčby Hyiodinem®



Obrázek 11. Výsledný stav po 75 dnech léčby



no zdůraznit, že intervenční studie dosud nedospěly do fáze obecného doporučení. To souvisí s tím, že prospektivní a randomizované studie v tomto smyslu dosud chybí. Situace je složitá také proto, že případné studie jsou z etického hlediska poměrně složité proveditelné.

Většina prací studujících vliv výživy či specifických substrátů na orgánové regenerace byla provedena u nemocných s rozsáhlými popáleninami nebo u jedinců s dekubity. V případě popálenin se zdá být pozitivní vliv argininu, jehož účinek je vysvětlován na několika úrovních:

- zdroj NO
- zdroj polyaminů nutných k buněčnému dělení
- stimulace sekrece růstového hormonu
- arginin slouží jako zdroj pro tvorbu glutaminu, tedy aminokyseliny, která má pozitivní vliv na buněčné dělení.

Podobný vliv měl i ornitil – alfa ketoglutanát; ten je vysvětlován podobně jako vliv argininu a glutaminu (algináty).

Ze stopových prvků je prostudován především zinek. Je součástí více než 400 enzymů a jeho nedostatek výrazně zhoršuje hojivé procesy v organismu. Z uvedeného důvodu je zinek přidáván do některých preparátů, které hojení ran zlepšují. Rovněž některé antioxidační vitaminy (zejména vitamin E a vitamin C) mají pozitivní vliv na tkáňové regenerační procesy. V případě vitaminu C nejde však pouze o vliv antioxidační, ale i o jeho účinek na tvorbu kolagenních vláken.

Lokální faktory

Pro hojení ran je nevhodnější vlhké prostředí, které umožňuje přirozenou aktivaci tkáňových enzymů a růstových působků podílejících se jak na regenerační fázi hojení, tak i na fázi remodelační. V tomto smyslu se v současné době již stává výjimkou použití mastných obvazů na rozsáhlé rány. Jsou spíše využívány hydrofilní materiály, jako je karboxycelulóza nebo jiné polysacharidy (algináty). Nevýhodou těchto látek je však jejich nízká degradabilita a jejich ukládání v tkáních a buňkách (zejména buňky monocyto-makrofágového systému).

Lokální růstové faktory se zdály být poměrně nadějnou metodou stimulace orgánové regenerace. Využíván byl především PDGF (destičkový růstový faktor), ale i různé faktory stimulující tvorbu cév, granulační tkáně či epitelu. Využití těchto lokálních faktorů však v současné době nepředstavuje z klinického hlediska příliš velký prospěch. Faktory jsou

jednak velmi záhy degradovány, jednak je třeba pro úspěšný proces tkáňové regenerace poměrně komplexní souhra všech faktorů.

Snaha o využití kyseliny hyaluronové trvá již více než 10 let. Její koncentrace totiž nápadně stoupá v místě orgánové regenerace, což souvisí s tzv. bezjizevnatým hojením ran u plodů a novorozenců. Kyselina hyaluronová sama může vytvářet vhodné prostředí pro regenerační procesy. Nevýhodou čisté kyseliny hyaluronové byla však její poměrně vysoká degradabilita tkáňovými hyaluronidázami. Navíc je kyselina hyaluronová poměrně vhodným substrátem pro bakteriální hyaluronidázy, a tedy živným prostředím pro růst bakterií. To bylo zřejmě příčinou toho, proč využití hyaluronanu neshledalo většího rozšíření. Naproti tomu se řada firem pokoušela o vytváření obtížně degradovatelných polymerů hyaluronové kyseliny či jejích esterů. Polymery kyseliny hyaluronové jsou například využívány i pro kultivaci keratinocytů a fibroblastů za účelem konstrukce umělé kůže.

Před 5 lety jsme začali pracovat na komplexu kyselina hyaluronová-jód-jodid. Tento komplex měl antiadhezivní účinek – bandáž nasycená tímto komplexem nepřisychala ani k velkým chirurgickým ranám. Překvapivě však bylo naše zjištění, že uvedený komplex zlepšoval hojení rozsáhlých ran. Jeho využití mělo pozitivní vliv na hojení ran nejrozličnější etiologie.

Šlo zejména o: (viz obrazová příloha)

- subakutní chirurgické rány
- rozpadlé rány po nitrobršních operacích
- dehiscenční sternotomie
- rány komplikované krvácením (bércový hematom)
- diabetické defekty – zejména defekty bez známek makroangiopatie
- bércové vředy
- dekubity.

Komplex hyaluronan-jodid-jód byl rovněž úspěšně využit při léčbě abscesových dutin. Uvedené pozitivní zkušenosti nás vedly k rozsáhlému výzkumu v oblasti hyaluronanu a regeneračních procesů, který je řešen v rámci výzkumného záměru MŠMT. Věříme, že v budoucnu budeme schopni podstatnou mírou přispět k pochopení účinku makromolekuly na hojení ran.

Poděkování: Uvedená práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠMT 0021620820.

prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.
Klinika gerontologie a metabolismu
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: pustik@lfhk.cuni.cz

Literatura

1. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD. A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. *J Theoret Biol* 1986; 11: 219–234.
2. Iacono JA, Ehrlich HP, Keefer KA, Krummel TM. Hyaluronan induces scarless repair in mouse limb organ culture. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 564–567.
3. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, Stern M, Harrison MR, Stern R. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* 1991; 213: 292–296.
4. Chen JWY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 79–89.
5. Pajulo OT, Pulkki KJ, Lertola KK, Alanen MS, Reunanen MS, Virtanen RV, Mattila-Vuori AI, Vilijanto JA. Hyaluronic acid in incision wound fluid: a clinical study with the Cellstick device in children. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 200–204.
6. Jacob A, Faddis BT, Chole RA. MeroGel hyaluronic acid sinonasal implants: osteogenic implications. *Laryngoscope* 2002; 112: 37–42.
7. Kvam BJ, Fragonas E, Degraffi A. Oxygen-derived free radical (ODFR) action on hyaluronan (HA), on two HA ester derivatives, and on the metabolism of articular chondrocytes. *Exp. Cell Res* 1995; 218: 79–86.
8. Greco RM, Iacono JA, Ehrlich HP. Hyaluronic acid stimulates human fibroblast proliferation within a collagen matrix. *J Cell Physiol* 1998; 177: 465–473.
9. Takahashi K, Takeuchi J, Takahashi T, Miyauchi S, Horie K, Uchiyama Y. Effects of sodium hyaluronate on epithelial healing of the vesical mucosa and vesical fibrosis in rabbits with acetic acid induced cystitis. *J Urol* 2001; 166: 710–713.
10. Ishima M, Wada Y, Sonoda M, Harada Y, Katsumi A, Moriya H. Effects of hyaluronan on the healing of rabbit meniscus injured in the peripheral region. *J Orthop Sci* 2000; 5: 579–584.
11. Demling RH, DeSanti L. Involuntary weight loss and the nonhealing wound: the role of anabolic agents. *Adv Wound Care*. 1999 Jan-Feb; 12 (1 Suppl): 1–14; quiz 15–6. Review. PMID: 10326335.
12. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet*. 1995 Nov 4; 346 (8984): 1194–1196. PMID: 7475659.
13. Thompson C, Fuhrman MP. Nutrients and wound healing: still searching for the magic bullet. *Nutr Clin Pract*. 2005 Jun; 20 (3): 331–347. Review. PMID: 16207672.
14. Patel GK. The role of nutrition in the management of lower extremity wounds. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005 Mar; 4 (1): 12–22. Review. PMID: 15860449.
15. Harris CL, Fraser C. Malnutrition in the institutionalized elderly: the effects on wound healing. *Ostomy Wound Manage*. 2004 Oct; 50 (10): 54–63. Review. Erratum in: *Ostomy Wound Manage*. 2004 Nov; 50 (11): 10. PMID: 15509882.
16. Mathus-Vliegen EM. Old age, malnutrition, and pressure sores: an ill-fated alliance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Apr; 59 (4): 355–360. Review. PMID: 15071079.