

HOJENÍ RAN ZA PATOLOGICKÝCH PODMÍNEK

MUDr. Martin Wald

Chirurgická klinika UK, 2. LF a FN Motol

Článek se zabývá problematikou hojení ran. V první části stručně popisuje fyziologii hojení, ve druhé části pak nejčastější lokální a systémové příčiny poruch hojení ran. Jejich znalost je předpokladem správné diferenciální diagnózy, a to nejen při již vzniklé poruše hojení, nýbrž i pro její optimální a účinnou prevenci (chirurgické výkony u rizikových pacientů). Ve třetí části zmiňuje farmakologickou podporu hojení s důrazem na použití léků ze skupiny systémové enzymoterapie.

Klíčová slova: hojení rány, systémové poruchy, farmakologická podpora, systémové enzymoterapie.

WOUND HEALING UNDER PATHOLOGICAL CONDITIONS

The article concerns about healing of wounds. In the first part, a physiology of healing is described, whereas in the second part, most frequent local and systemic causes of wound healing impairments are mentioned. Their knowledge is necessary for a correct differential diagnosis not only in case of already developed healing impairment, but also enables an optimal and effective prevention (surgical interventions in risk patients). In the third part, a pharmacological support of healing is described. Systemic enzyme therapy and its options are stressed.

Key words: wound healing, systemic impairments, pharmacological support, systemic enzyme therapy.

Úvod

Zvyšující se počet úrazů, prodlužující se lidský věk a nárůst polymorbidit jsou hlavními příčinami toho, že se v našich ambulancích zvyšuje počet nemocných s nejrůznějšími typy ran. Ty, které byly primárně ošetřeny suturou, nevyžadují větší ošetrovatelskou péči (hojí se per primam intentionem). Rány, které z nějakého důvodu nebyly či nesměly být ošetřeny primární suturou (například podezření na infekci v ráně) (obrázek 1) nebo byly infikovány, mají hojení prodlouženo (hojí se per secundam intentionem) (obrázek 2). Některé rány mohou být v důsledku infekční komplikace příčinou život ohrožujících stavů (sepsy, tetanus apod.). V neposlední řadě často vidáme nehojící se chronické defekty, které vyžadují především trpělivou ošetrovatelskou péči (16) (obrázek 3, 4).

Zkušenosti spojené s hojením rány si lidstvo předává ústní i psanou formou již několik tisíc let. Ještě v 19. století bylo hojení rány provázené komplikací spíše pravidlem. Dramatický zlom v přístupu k ošetření a hojení rány nastal zavedením antiseptiky v témže století. Problematika hojení rány stojí trvale v popředí zájmu i v dnešní době, neboť porušení kožního krytu znamená ztrátu základní ochranné bariéry proti agresi zevního prostředí a ztrátu integrity organismu jako celku.

V posledních letech díky prohloubení našich znalostí o hojení rány se výrazně změnil zejména způsob lokálního ošetření chronických ran. Fyziologie hojení rány je dnes studována na molekulárně biologické úrovni. Jsou poznávány složité regulační mechanismy hojení, vztahy mezi jednotlivými buňkami a růstovými faktory účastnicími se hojení. To vše je bezesporu pravda a zcela jistě se nám díky tomu daří zkracovat dobu hojení i počet nezhojených kožních defektů. *Otázkou však je, do jaké míry se změnil náš postoj a přístup k hojení rány z hlediska její etiopatogeneze a z hlediska patofyziologické příčiny poruchy hojení.* Zda, zejména u špatně se hojících ran, nezapomínáme pod rouškou velice kvalitního lokálního ošetření rány

na to, že vlastní příčina poruchy hojení může být a obvykle i u špatně hojících se ran bývá jinde než jen v samotném místě rány.

Aspekt systémového původu poruchy hojení může být zejména u chronických ran podceňován, čímž dojde nejen k neadekvátnímu prodloužení hojení rány, a tím ke snížení kvality života nemocného, ale i k výraznému zvýšení nákladů na zhojení rány. Nezanedbatelný je jak negativní dopad dlouhodobého celkového používání antibiotik s nárůstem rezistence, tak i poruchy hojení způsobené samotným antibiotikem aplikovaným lokálně (alergizace, poruchy proliferace a epitelizace apod.) (12).

I k tak zdánlivě banálnímu a samozřejmému procesu, jakým se hojení rány může zdát, musíme od samého počátku přistupovat velmi zodpovědně s důrazem na znalost etiopatogeneze rány, respektive patofyziologie poruchy jejího hojení. Pouze takovým způsobem můžeme předejít závažným, někdy i život ohrožujícím komplikacím, které mohou vzniknout z primárně jednoduchého poranění.

Definice a etiologie

Za ránu považujeme každé porušení souvislosti kůže, sliznice nebo povrchu některého orgánu vzniklé působením zevních faktorů. Ty mohou být původu mechanického, termického, chemického a radiačního (5, 10).

Již toto učebnicové dělení podle etiologie je velmi mechanistické a do značné míry odvádí naši pozornost od celkových příčin, které se mohly výrazným způsobem spolupodílet nebo být skutečnou příčinou vzniku rány. Příkladem může být bércový vřed vznikající na podkladě žilní insuficience nebo poranění pergamenovitě tenké kůže při dlouhodobé kortikoterapii, kde mechanický původ vzniku rány bývá zcela zanedbatelný.

Úspěch léčby zejména nehojící se nebo chronické rány často závisí na včasné odhalení systémových příčin poruchy hojení. Jsou-li přítomny, pak jejich eliminace již sama vede k zahojení chronického kožního defektu.

Obrázek 1. Infekce v ráně



Obrázek 2. Rána po laparotomii hojící se per secundam int.



Obrázek 3. Hojící se defekty při ICHS DK



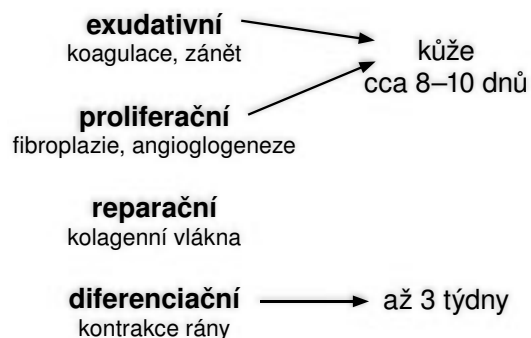
Obrázek 4. Defekt po amputaci palce DK při DM



Obrázek 5. Otok proximálně od bércevého vředu v důsledku chybné bandáže



Schéma 1. Fáze hojení rány



Fáze hojení rány (schéma 1)

I. Fáze exudativní (koagulace, zánět)

Je úvodní fází hojení. Po poranění nastupuje proces koagulace s adhezí, agregací a degranulací. Je aktivována řada působků a růstových faktorů, které připravují okolí poraněné tkáně k její reparaci. Prvotní krátkodobá vazokonstrikce (nezbytná k zástavě krvácení) je vystřídána vazodilatací s extravasací krevní plazmy. Na aktivovaný cévní endotel

adherují leukocyty, které prostupují do mezibuněčného prostředí. Vzniká otok vedoucí k ischemii. Pokles O_2 a vzestup CO_2 a laktátu je vyvolán též zvyšujícími se metabolickými nároky. Zejména zvyšující se hladina laktátu aktivuje makrofágy, které uvolňují celou řadu cytokinů, chemotaktických

látek a růstových faktorů. Laktát též podporuje angiogenezi. Především pod taktovkou makrofágů probíhá závěr této fáze hojení.

II. Proliferační fáze (kolagenová, granulační)

Pro tuto fázi hojení rány je charakteristická vysoká replikace fibroblastů a angiogeneze. Fibroblasty zejména v okrajích rány produkují kolagen a proteoglykany, které se mění ve vysokomolekulární látky, které „slepují“ okraje rány a následně zajišťují i její pevnost. Lokální nedostatek energie, chemotaktanty uvolňované z přítomných trombocytů a následně makrofágů a vysoká hladina laktátu a fibrinu je zodpovědná za novotvorbu cév. U primárně uzavřených ran se pučící kapiláry spojují s kapilárami na opačné straně rány. U otevřených ran přerůstají kapiláry do granulační tkáně.

III. Reparační fáze (jizvení, epitelizace)

Kolem 10. dne po poranění je provizorní fibrózní tkáň postupně nahrazována kolagenovými vlákny, která jsou produkována fibroblasty. Z kolagenových monomerů postupně vznikají polymery, které však ještě nemají definitivní uspořádání. Tímto procesem je postupně nahrazována primitivní matrix v ráně, která má pouze limitovanou pevnost. Již s určitým časovým předstihem dochází z bazálních keratinocytů k reepitelizaci rány. Důležitým zdrojem buněk jsou ostrůvky kolem zachovalých kožních adnex. Pokud byly při poranění zničeny, probíhá epitelizace pouze z okrajů rány. Nové buňky vznikají z nepostižených epitelových buněk, migrují přes ně do ještě nezhojené oblasti rány a zde se ukotvují. Pro replikaci a migraci epitelových buněk je nezbytná celá řada růstových faktorů.

IV. Diferenční fáze

Konečná fáze hojení, která může trvat i několik měsíců a jejímž výsledkem je pevná, epitelizovaná a retrahovaná rána. Dochází k přestavbě primárních nahodile uspořádaných polymerizovaných kolagenních vláken ve svazky orientované již podle mechanického zatížení rány. Retrakce rány je zajištěna kontrakcí membrány fibroblastů, které se ve zrající jizvě fixují do kolagenní sítě.

V případě nekomplikovaného průběhu platí zhruba takovéto schéma hojení (9, 13). Za patologických podmínek se však výrazně mění. Prodlužuje se doba, za kterou určitá fáze hojení proběhne a mimoto proces hojení do určité fáze nemusí vůbec dojít (chronické rány). Tuto skutečnost je třeba zohlednit například při odstraňování stehů po chirurgických výkonech, při zátěži břišní stěny po operacích kýl, po operacích v dutině břišní včetně miniinvasivních výkonů (laparoskopie apod.). Platí to však i pro všechny ostatní rány, které primárně byly ošetřeny suturou.

Příčiny poruchy hojení

Porucha hojení rány může mít příčinu jednak v samotném místě rány a jejím bezprostředním okolí, nebo může být příčina v onemocnění jiných systémů (4, 5).

Lokální příčiny poruchy hojení

- infekce v ráně
- otok
- ischemie
- hematoma
- píštěl
- nedostatek klidu (včetně častých převazů)
- nevhodný způsob ošetření
- dříve poškozená tkáň (jizevnatá, fibrotizovaná, ozářená)
- napětí okrajů rány
- cizí těleso v ráně
- nadměrná fibrotizace (hypertrofická jizva nebo keloid).

Systémové příčiny poruch hojení

- cévní poruchy (ateroskleróza, žilní insuficience, poruchy lymfatické drenáže, přetrvávající vazokonstrikce)
- metabolické poruchy (diabetes mellitus, dehydratace, malnutrice, obezita apod.)
- nádorová onemocnění (včetně chemo- a radioterapie)
- kardiopulmonální subkompenzace (poruchy arteriální perfuze – ischemie, měštnání ve velkém oběhu – periferní otoky)
- hematologické poruchy (poruchy hemokoagulace, anémie, nedostatek nebo nadbytek neutrofilních granulocytů)
- abnormální zánětlivá odpověď (poruchy cytokinové sítě, růstových faktorů, buněčné adhezivity apod.)
- chronická infekční onemocnění (AIDS, tuberkulóza, syfilis, sepse apod.)
- nedostatek vitamínu C (je nezbytný pro syntézu kolagenu)
- farmakologické příčiny (imunosupresiva, kortikoidy celkově, chemoterapie apod.)
- vysoký věk.

S nárůstem polymorbidity

- klesá intenzita příčiny potřebná ke vzniku rány
- klesá lokální i celková schopnost organismu dosáhnout plného zhojení
- stoupá riziko lokálních i celkových komplikací.

Farmakologická podpora hojení rány

Prvým předpokladem úspěšného hojení rány je eliminace všech příčin, které mohou hojení prodlužovat nebo komplikovat. Může se jednat o zcela banální zásady, jejichž nedodržení však může být zdrojem závažných sekundárních komplikací: správné primární ošetření, asepse, klid, elevace, bandáž (u končetinových poranění, zejména na dolních končetinách) apod.

Za klasický příklad z každodenní praxe slouží nedostačující bandáž dolní končetiny u poranění bérce (obrázek 5). Edém, který i při zcela funkčním žilním a lymfatickém systému je vždy ve větší či menší míře přítomen, vede k ischemii, sekundární lokální imunodepresi a následně k infekci i takové rány, která byla správně primárně ošetřena.

Schéma 2. Zánět a jeho ovlivnění proteázami (SET = systémová enzymoterapie)

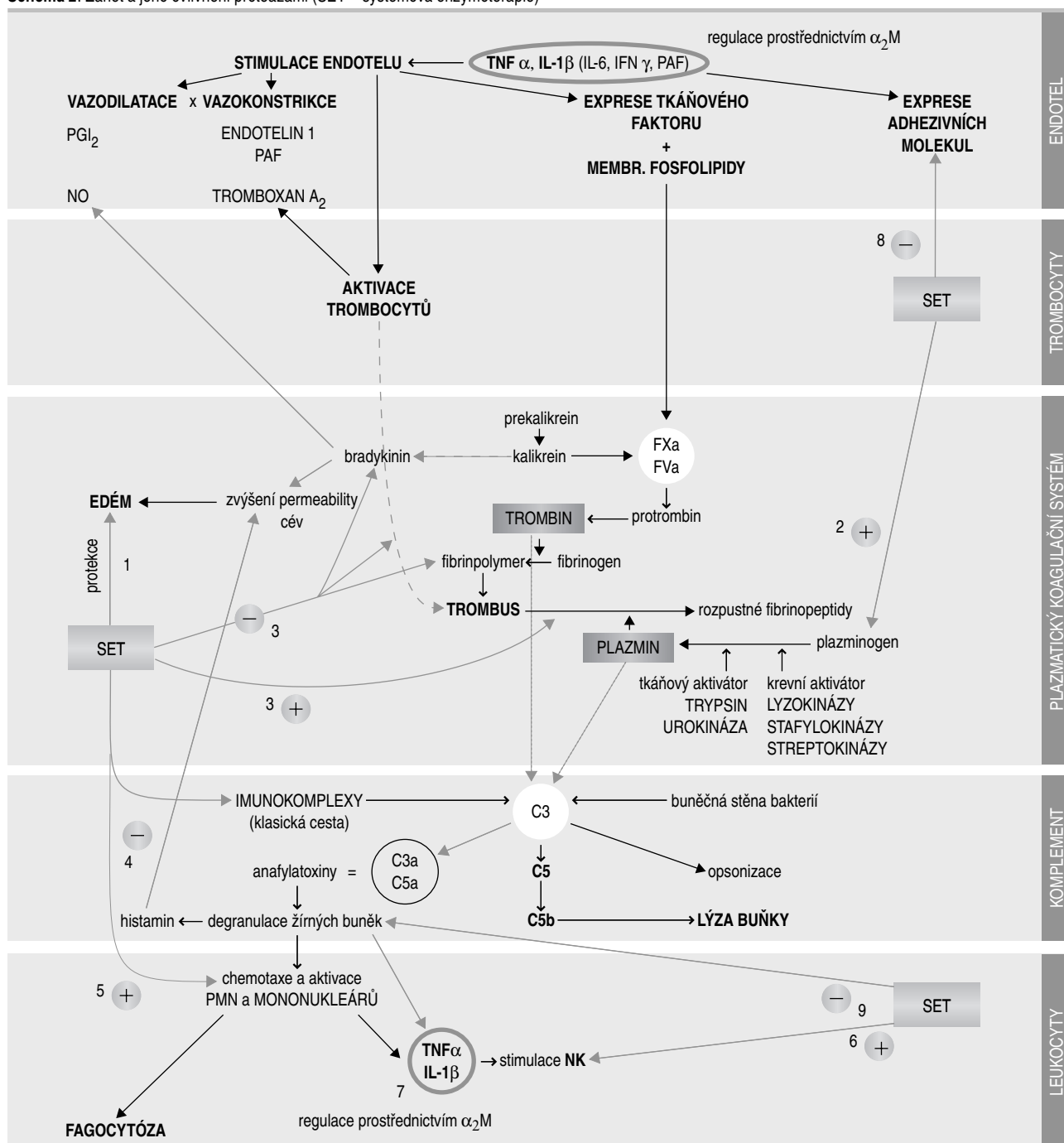


Schéma volně podle: Weiss C et Jelkmann W. (1990); Chapel H. et Haeney M. (1984).

Číselná legenda ke schématu:

1. Protiedémový účinek trypsinu, chymotrypsinu a bromelainu a edém protektivní účinek papainu
2. Zvýšení plazmatické koncentrace plazminogenu
3. Snížení tvorby fibrinu a zvýšení odbourávání již vzniklých trombů
4. Zvýšení clearance IK, ztráta schopnosti IK aktivovat komplementovou kaskádu
5. Vzestup produkce cytokinů mononukleární
6. Stimulace NK buněk
7. Snížení exprese adhezních molekul
8. Snížení plazmatické hladiny alfa-2-makroglobulinu
9. Inhibice degranulace mastocytů

SET=systémová enzymoterapie; α₂M=alfa 2-makroglobulin; TNF=tumor nekrotizující faktor; IL=interleukin; PGI=prostaglandin I; PAF=faktor aktivující destičky; NO=oxid dusnatý; C=komplement; PMN=polymorfonukleár

V danou chvíli není rozhodující, zda se jedná o otok způsobený traumatem s lokálním poškozením mikrocirkulace nebo o otok v důsledku žilní či lymfatické insuficience nebo v důsledku pravostranné srdeční nedostatečnosti. Eliminace lokálních i systémových příčin poruch hojení by měla být samozřejmostí ať již za pomoci fyzikálních metod (elevace, bandáž, dlaha, manuální lymfodrenáž) nebo medikamentózně.

Z hlediska farmakologické podpory hojení rány se v poslední době stále více uplatňuje **systémová enzymoterapie**. Použití proteolytických enzymů k lokálnímu ošetření rány je standardním terapeutickým postupem – tzv. nekrevavá nekrektomie (Iruoxol, Fibrolan, Wobenzym ung.). Celkově podané proteolytické enzymy (Wobenzym tbl., Phlogenzym tbl.) mají z hlediska hojení rány poměrně komplexní efekt (8). Výrazně redukuje otok, zlepšují lymfatickou a žilní drenáž v oblasti rány a zlepšují reologické vlastnosti tělních tekutin (2, 3, 14, 17). Tím dochází ke zlepšení mikrocirkulace. V případě souběžně podávaných antibiotik zlepši jejich penetraci do tkáně (6). Pravděpodobně daleko významnější v procesu hojení je však efekt perorálně podaných proteolytických enzymů v molekulární úrov-

ni **optimalizace zánětlivé reakce** (schéma 2) a **regulace cytokinové sítě**, zejména snížení hladiny cytokinu TGF-beta (1, 11). Jak ukazují výsledky některých experimentálních prací, minimalizace jizevnatých změn včetně vzniku keloidní jizvy závisí mimo jiné na optimálně probíhající zánětlivé fázi hojení rány a na snížení hladiny cytokinu TGF-beta, který je zodpovědný mimo jiné za proliferaci fibroblastů s následnou fibrotizací (7, 15).

Závěr

Hojení rány je velmi komplexní proces, na kterém se podílí organizmus jako celek. Z tohoto důvodu je tedy zřejmé, že výsledek našeho snažení neodvisí pouze od lokálního ošetřování rány, ale též od kompenzace poruch jiných systémů. Proto je nezbytné nutné se před zahájením léčby jakékoli rány zamyslet nad patofyziologickou příčinou poruchy hojení z hlediska celkového stavu pacienta. Pouze dokonalá diferenciálně diagnostická rozvaha, pečlivá ošetrovatelská péče a smysluplná farmakologická podpora může eliminovat a nebo alespoň snížit riziko komplikace hojení akutní rány a v případě chronické rány přinést její úspěšné zhojení.

Literatura

1. Desser L, Herbacek I, Zavadova E, and Mohr T. Conversion of α 2Macroglobulin (α 2M) to the fast-form by Wobenzym® interrupts the autocrine loop of TGF β production in melanoma cells. The European Journal of Cancer 1999; 4: 1526.
2. Ernst E. Oral therapy with proteolytic enzymes: Effects on hemorheological parameters. Perfusion 1994; 12: 440–441.
3. Heinz R. Erste Erfahrungen in der Therapie diabetischer Angiopathien mit dem hydrolytischen Enzympräparat Wobenzym®. Arzt und Praxis 1996; 745: 3–6.
4. Hofstädter F. Pathologie der Wundheilung. Chirurg 1995; 66: 174–181.
5. Lawrence WW, et al. Současná chirurgická diagnostika a léčba. Grada Publishing 1998.
6. Luerti M, Vignali ML. Influence of Bromelain on Penetration of Antibiotics in Uterus, Salpinx and Ovary. Drugs exptl clin res 1978; 1: 45–48.
7. Mast BA, Diegelman RF, Krummel TM, Cohen IK. Scarless wound healing in the mammalian fetus. Surg Gynecol Obstet 1992; 174: 441.
8. Muselmann E, Weissenbacher ER, Goetz A, Braun P, Weinmeyer W, Buschmans E, Fruth C. Enzyme therapy for the prevention of episiotomy pain. International Journal of Feto-Maternal Medicine 1993; Vol. 6, Suppl. 3.
9. Müller M, et al. Chirurgie pro studium a praxi. Goldstein & Goldstein, Praha 1997.
10. Nečas E, et al. Obecná patologická fyziologie. Karolinum 2000.
11. Nouza K, Olejár T, Nouza M. Proteases in the control and modulation of immunity. Klinická imunologie a alergologie 1999; 3: 22–27.
12. O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, et al. Systemic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. British Journal of Surgery 2001; 1: 4–21.
13. Resl V. Hojení chronických ran. Grada Publishing 1997.
14. Saradeth T, Quittan M, Ghanewm AH, Ernst E. Improvement in blood fluidity characteristics via Phlogenzym. Perfusion 1995: 196–198.
15. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Centro of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transformin growth factor beta. Lancet 1992; 339: 213.
16. Schwemmler K, Linder R. Prinzipien der primären und sekundären Wundversorgung. Chirurg 1995; 66: 182–187.
17. Wald M. Sekundární lymfedém po onkochirurgické terapii. Interní medicína pro praxi 2002; 5: 210–214.