

Peter **BUKOVČAN**

HOJENIE RÁN



UNIVERZITA KOMENSKÉHO BRATISLAVA, LEKÁRSKA FAKULTA

HOJENIE RÁN

© MUDr. Peter Bukovčan, PhD.

Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, 2019

Klinika popálenín a rekonštrukčnej chirurgie LFUK a UN Bratislava

Recenzent

doc. MUDr. Marek Čambal, PhD.

Rozsah strán 92; 5,89 AH

1. vydanie

Vyšlo ako elektronická publikácia

Za odbornú a jazykovú stránku zodpovedá autor.

Vydavateľ: Univerzita Komenského v Bratislave, 2019

ISBN 978-80-223-4793-8

OBSAH

ÚVOD	4
1 TEÓRIA HOJENIA RÁN	5
1.1 Typy hojenia rán	5
1.2 Fyziológia hojenia rán	6
1.2.1 Koagulácia a inflamácia	7
1.2.2 Angiogenéza	9
1.2.3 Fibroplázia	11
1.2.4 Depozícia matrix	12
1.2.5 Epitelizácia	12
1.2.6 Kontrakcia	14
1.2.7 Remodelácia	15
1.3 Rastové faktory, ich receptory a cytokíny v hojení rán	16
1.4 Fetálne hojenie rán	21
2 EXCESÍVNE HOJENIE RÁN	22
3 FAKTORY OVPLYVŇUJÚCE HOJENIE RÁN	29
3.1 Lokálne faktory	30
3.1.1 Oxygenácia	30
3.1.2 Infekcia	31
3.1.3 Lokalizácia rany/pohyb/tlak	32
3.1.4 Charakter spodiny rany a jej okrajov	33
3.2 Systémové faktory	33
3.2.1 Vek	33
3.2.2 Pridružené ochorenia	34
3.2.2.1 Diabetes mellitus.....	34
3.2.2.2 Periférne arteriálne ochorenie	35
3.2.2.3 Chronická venózna insuficiencia	38
3.2.3 Stres	38
3.2.4 Medikácie	39
3.2.5 Rádioterapia	41

3.2.6	Výživa/Obezita.....	42
3.2.7	Fajčenie	45
3.2.8	Abusus alkoholu	45
4	NEADEKVÁTNE HOJENIE (Nehojace sa rany)	46
4.1	Ulcus cruris venosum	47
4.2	Ulcus cruris arteriosum	49
4.3	Diabetická ulcerácia	51
4.4	Dekubity	52
4.5	Chronická posttraumatická/pooperačná rana.....	56
4.6	Atypické rany	56
5	VYŠETRENIE A LIEČBA PACIENTA S NEHOJACOU SA RANOU.....	59
5.1	Základné princípy liečby nehojajúcich sa (chronických rán)	60
5.1.1	Odstránenie devitalizovaného tkaniva (débridement)	61
5.1.2	Kontrola infekcie	65
5.1.3	Manažment exsudátu (výber optimálneho krytia rany)	70
5.1.4	Podpora epitelizácie	73
6	ZOZNAM TABULIEK	75
7	ZOZNAM OBRÁZKOV	75
8	LITERATÚRA	76
9	OBRAZOVÁ PRÍLOHA	88

ÚVOD

Hojenie rán predstavuje komplexný proces, ktorého cieľom je reepitelizácia kože so znovonadobudnutím jej bariérovej funkcie. Postnatálne hojenie rán je kombináciou regenerácie a reparácie a zahŕňa v sebe mechanizmy, ktoré si pre svoj správny priebeh vyžadujú koordinovanú súčinnosť mnohých celulárnych aktivít (fagocytóza, chemotaxia, mitogenéza, syntéza kolagénu a zložiek extracelulárnej matrix). Do procesu hojenia sa v časovej následnosti zapájajú a vzájomne spolupôsobia celulárne a humorálne mediátory pozostávajúce zo zápalových buniek (neutrofily, lymfocyty, heparinocyty, monocyty a makrofágy), reparačných buniek (fibroblasty, myofibroblasty a fibrocyty), epiteliálnych buniek (keratinocyty) a rozpustných proteínov (cytokíny, chemocytokíny, enzýmy a rastové faktory). V niektorých prípadoch sa bunkové procesy prispievajúce k reparácii stanú neregulované, čo môže viesť k tvorbe hypertrofických alebo keloidných jaziev. V iných prípadoch abnormality v procese reparácie môžu viesť k nedostatočnému priebehu procesu hojenia s tvorbou chronických nehojajúcich sa rán. Z uvedeného vyplýva, že proces hojenia rán je komplexný, vstupujú do neho rôzne mechanizmy ktorých poruchy majú závažné dôsledky na rýchlosť a/alebo kvalitu hojenia. Vedomosti o procesoch hojenia nás vedú ku znalostiam, pomocou ktorých je možné do procesov hojenia aktívne vstupovať na rôznych úrovniach a tým ovplyvňovať výsledok v zmysle naplnenia základného cieľa - docieľiť hojenie v čo najlepšej kvalite a najkratšom možnom čase.

Zámerom učebného textu je priblížiť čitateľovi teoretické základy rozšírené o nové poznatky o procesoch hojenia rán a ich poruchách. Zároveň je však ambíciou autora poukázať na a demonštrovať dôležitosť prepojenia teoretických poznatkov s klinickou praxou, ak sú správne interpretované. Navyše, vzhľadom na multifaktoriálne príčiny porúch procesov hojenia je úmyslom autora zdôrazniť multidisciplinárny prístup ktorý je častokrát potrebný na správnu diagnostiku a liečbu.

1. TEÓRIA HOJENIA RÁN

1.1 Typy hojenia rán

Existujú štyri základné chirurgické typy hojenia rán: primárne, odložené primárne, sekundárne a hojenie povrchových rán.

Primárne hojenie

Nastáva ak je rana uzatvorená v priebehu hodín od jej vzniku. Okraje rany sú k sebe priblížené a fixované pomocou stehov alebo iných mechanických prostriedkov.

Odložené primárne hojenie

Pri odloženom primárnom hojení sú kontaminované alebo slabo demarkované rany ponechané otvorené na zabránenie rozvoja ranovej infekcie. Uzáver rany je realizovaný po spolupôsobení miestnych obranných mechanizmov pri débridemente rany po troch až štyroch dňoch, kedy je pozorovaný návrat lokálnych fagocytujúcich buniek a postupný začiatok angiogenézy. Pokiaľ sa prejaví infekcia, rana je ponechaná otvorená a pri správnom ošetrovaní sa bude hojiť per secundam.

Sekundárne hojenie

Sekundárne hojenie znamená hojenie otvorenej rany pomocou tvorby granulačného tkaniva, kontrakcie a epitelizácie. Plocha rany sa postupne znižuje účinkom kontrakcie. Hlavnú úlohu pravdepodobne zohrávajú myofibroblasty prítomné v kontrahujúcich sa ranách, obsahujúce aktínové mikrofilamenty. Bunky sa v rane objavujú približne tretí deň po poranení a postupne zvyšujú svoj počet na maximum medzi desiatym a dvadsiatym prvým dňom. Existuje priama korelácia medzi počtom myofibroblastov a rozsahom ranovej kontrakcie. Epitelizácia začína až keď granulačné tkanivo spodiny rany dosiahne úroveň bazálnej membrány epidermy.

Hojenie povrchových rán

Z klinického hľadiska sa jedná o rôzne exkoriácie, popáleniny I. a IIa. stupňa, ale aj rany spôsobené odberom kožných autotransplantátov v čiastočnej hrúbke kože (Obr. 1). Ich jednotiacim prvkom je fakt, že nepostihujú celú hrúbku kože, ale len epidermu alebo aj povrchové časti dermy. Dĺžka a kvalita hojenia je závislá od hĺbky postihnutia. Pri popáleninách I.stupňa alebo pri povrchových ranách kde je postihnutá len epiderma je

bazálna vrstva epidermy zachovaná. K epitelizácii dochádza v priebehu troch až štyroch dní proliferáciou keratinocytov zo stratum basale. U plôch kde postihnutie zasahuje aj dermu musí byť epiderma obnovená zo zachovaných adnexálnych štruktúr. Kožné adnexy (vlasové folikuly, potné žľazy a mazové žľazy) sú vystlané epiteliálnymi bunkami. Keratinocyty zo stratum basale na okrajoch rany a tiež adnexálne epiteliálne bunky sú stimulované rastovými faktormi, potom migrujú smerom k povrchu rany. Keď epiteliálne bunky migrujú z kožných adnexov, objavujú sa ako belavé bodky na červenej spodine rany. Rany s najväčšou koncentráciou kožných adnexov sa hoja najrýchlejšie. Preto sa povrchové rany skalpu hoja v priebehu 4-5 dní, zatiaľ čo povrchové rany v oblasti tela bez adnexálnych štruktúr, napr. plošky nôh sa hoja pomalšie. Pri hojení povrchových rán je depozícia kolagénu minimálna a ranová kontrakcia chýba.

Z hľadiska kvality výsledného stavu sú rozoznávané dva druhy hojenia:

Regenerácia – tzv. hojenie ad integrum, kedy dochádza ku úplnej obnove tvaru a funkcie

Reparácia – výsledkom je jazva, čo znamená neúplnú obnovu tvaru a funkcie

Príkladom regenerácie je epitelizácia proliferáciou keratinocytov mitotickým procesom zo zachovanej stratum basale, kedy sa novovytvorená epiderma ničím nelíši od pôvodnej. Ďalším príkladom je tzv. fetálne hojenie, opísané v príslušnej kapitole. Procesy reparácie však pri hojení rán jednoznačne prevažujú.

1.2 Fyziológia hojenia rán

Proces hojenia rán je sekvenciou navzájom sa prekrývajúcich celulárnych a humorálnych aktivít, ktoré sa nevyskytujú náhodne. Tvoria starostlivo regulovanú a reprodukovateľnú sekvenciu dejov, ktoré korelujú s prítomnosťou rozličných typov buniek v rane. Podľa klasickej teórie (Mathes, 1987) je hojenie rán rozdelené do štyroch štádií:

1. **Inflamácia** so začiatkom bezprostredne po poranení. Princípom je vytvorenie akútnej zápalovej odpovede
2. **Migrácia** ktorej funkčnými prioritami sú: odstránenie devitalizovaného tkaniva, ochrana pred bakteriálnou infekciou a navodenie procesov vedúcich ku hojeniu

prostredníctvom buniek (neutrofily, lymfocyty, makrofágy, fibroblasty) migrujúcich do miesta poranenia a uvoľňujúcich rôzne mediátory regulujúce funkcie buniek a riadny priebeh procesu hojenia

3. **Proliferácia** - dochádza ku neovaskularizácii, proliferácii fibroblastov, depozícii matrixu (hyluronan a kolagén), vytváraniu granulačného tkaniva a postupnej epitelizácii
4. **Maturácia** tzv. dozrievanie jazvy, kedy dochádza ku remodelácii jazvy v zmysle nadobudnutia najlepšej odolnosti voči tenzným silám.

Keďže je proces hojenia sled navzájom prepojených dejov ktoré nie je možné od seba oddeliť ostrou hranicou kvôli ich vzájomnému prekryvaniu z časového i funkčného hľadiska, je vyššie uvedené delenie len schématické. Preto je proces hojenia rán opisovaný (Hunt, 1990) pomocou komponentov procesu hojenia rán, v ktorých sú jednotlivé mechanizmy uvádzané podrobnejšie:

- Koagulácia a inflamácia
- Angiogenéza
- Fibroplázia
- Depozícia matrixu
- Epitelizácia
- Kontrakcia
- Remodelácia

Tieto komponenty sú zoradené chronologicky ako na seba plynule nadväzujú

1.2.1 Koagulácia a inflamácia

Koagulácia

Poranenie tkaniva je charakterizované narušením integrity kožného krytu a v ňom lokalizovanej cievnej sieti v rozličnej hĺbke, čo vyvoláva krvácanie. Trombocyty za normálnych okolností voľne cirkulujúce v krvi pri endoteliálnom poranení začnú adherovať v mieste poranenia a iniciujú koagulačnú kaskádu. Aktivované trombocyty sprostredkovávajú tieto funkcie degranuláciou s uvoľnením serotonínu, ADP, tromboxanu A₂, fibrinogénu, fibronektínu, von Willebrandovho faktoru a trombospondínu. Aktivované

trombocyty degranulujú a tým uvoľňujú trombocytárne rastové faktory PDGF (platelet derived growth factor), EGF (epidermal growth factor), TGF- α a TGF- β (transforming growth factor) do prostredia rany. Tieto rastové faktory stimulujú fibroblasty k produkcii kolagénu, proteoglykanov a glykozaminoglykanov, ktoré prispievajú ku tvorbe matrix a fibrínovej zátky. Kľúčovým krokom v tejto etape je práve vytvorenie fibrínovej zátky, ktorá uzavrie poranené cievy prostredníctvom agregácie trombocytov a následne slúži ku vytvoreniu matrix do ktorej môžu migrovať bunky produkujúce zložky ECM (extracelulárnej matrix). V priebehu záverečných krokov koagulačnej kaskády trombín nachádzajúci sa na povrchu trombocytov štiepi rozpustný fibrínový polypeptid na monoméry fibrínu, ktoré formujú nerozpustné fibrínové polyméry tvoriace fibrínovú matrix. Štruktúra fibrínovej matrix podmieňuje jej biologické schopnosti a kvalitu hojenia. Je charakterizovaná pojmami ako porozita, permeabilita, priemer vlákna a vetvenie. Slúži ako matrica do ktorej sa upevňujú infiltrujúce bunky produkujúce zložky extracelulárnej matrix. Mnohé typy buniek, napr. leukocyty, endoteliálne bunky, fibroblasty a bunky hladkého svalu sa viažu na fibrínovú matrix buď pomocou ich intergínových receptorov, alebo adhéznych molekúl. Týmto spôsobom slúži fibrínová matrix ako depot pre propagáciu prípadne potlačenie lokálnych zápalových procesov, vrastanie nových ciev, migráciu fibroblastov a ich proliferáciu. Pre hemostázu a formáciu matrix je dôležité vytvorenie fibrínovej zátky, pre úspešný výsledok hojenia je však rovnako dôležité jej následné odstránenie. Fibrinolytický systém narúša fibrínovú zátku prostredníctvom aktivity plazmínu a určitých druhov matrixových metaloproteináz, ktoré štiepia fibrín na rozpustné degradačné produkty. Plazmín je aktivovaný z inaktívneho prekursoru pomocou dvoch aktivátorov - tkanivového a urokinázového. Ich prítomnosť v plazme reguluje tvorbu plazmínu a teda aj rozsah odstránenia fibrínovej zátky.

Inflamácia

Zápalový proces - inflamácia sa začína aktiváciou komplementu a iniciáciou klasickej molekulárnej kaskády, ktorá vedie k infiltrácii rany neutrofilnými leukocytmi v priebehu 24-48 hodín po vzniku rany (štádium včasnej inflamácie). Sú priťahované do miesta rany chemotaxiou látok uvoľňovaných poškodeným tkanivom, krvnými doštičkami, leukocytmi, baktériami a produktmi zápalu, množstvom pôsobkov ako C5a zložka komplementu, rastový faktor TGF- β , formyl methionyl peptidy a lipopolysacharidy produkované baktériami. V priebehu krátkeho času leukocyty adherujú k endoteliálnym

bunkám v priľahlých krvných cievach procesom nazývaným „marginácia” a začínajú aktívne prechádzať cez steny ciev procesom nazývaným „diapedéza”, ktorá nastáva prechodom buď priamo cez endoteliálne bunky alebo medzi ich spojeniami (Cook-Mills et al., 2005). Hlavnou úlohou leukocytov je odstrániť baktérie a cudzorodé látky z rany, čím leukocyty napomáhajú ochrane pred infekciou rany. V ďalšom štádiu tzv. pozdnej inflamácie dochádza ku aktivácii makrofágov, ktoré pri hojení rán regulujú proces reparácie, keďže nedostatok cirkulujúcich monocytov a tkanivových makrofágov spôsobuje závažné narušenie procesov hojenia s oneskorenou proliferáciou fibroblastov, neadekvátnou angiogenézou a nedostatočnou fibropláziou (Adzick, 1992). Cirkulujúce monocyty prechádzajúce cez stenu cievy do prostredia rany sa stávajú makrofágmi. V období 48-72 hodín po poranení majú makrofágy v rane najväčší podiel zastúpenia. Procesom chemotaxie sú priťahované do prostredia rany komplementom, zložkami fibrínovej zátky, fragmentami IgG a cytokínmi (ako leukotrién B₄, doštičkový faktor IV, PDGF a TGF- β). Makrofágy fungujú ako fagocytujúce bunky a tiež ako primárny producent rastových faktorov zodpovedných za produkciu a proliferáciu extracelulárnej matrix fibroblastami, proliferáciu buniek hladkého svala a proliferáciu endoteliálnych buniek, dôsledkom čoho dochádza ku angiogenéze. Posledné bunky vstupujúce do rany vo fáze inflamácie sú lymfocyty (>72 hodín po poranení). Ich migráciu do rany vyvolávajú IL-1, IgG a produkty komplementu. IL-1 má vplyv na reguláciu kolagenázy a môže tak zohrávať kľúčovú úlohu pri remodelácii kolagénu a extracelulárnej matrix. Lymfocyty sa rozdeľujú do kategórií podľa ich štádia zrelosti a funkcie. T-lymfocyty sú ďalej delené na helperické, supresorové a cytotoxické. Helperické T-lymfocyty produkujú cytokíny ktoré aktivujú B-lymfocyty a makrofágy, supresorové regulujú imunitnú odpoveď po odstránení iniciačného podnetu a cytotoxické likvidujú vírusmi infikované a malígne bunky. Supresorové T-lymfocyty majú v procese hojenia rán inhibičnú funkciu - spomaliť procesy inflamácie a proliferácie keď proces hojenia postupuje k maturácii (Park, 2004) a tým snád' preventívne pôsobiť proti chronickej inflamácii a/alebo formácii keloidných jaziev.

1.2.2 Angiogenéza

K ďalším základným krokom v hojení rán je vytváranie nových krvných ciev v granulačnom tkanive. Neovaskularizácia zahŕňa vaskulogenézu a angiogenézu. Pod vaskulogenézou rozumieme tvorbu nových ciev. Objav progenitorových endoteliálnych

buniek (EPC) v kostnej dreni u dospelých potvrdil, že tieto bunky sú schopné diferenciácie v tkanive a priamo súvisia s procesom vaskulogenézy (Tepper, 2005). Angiogenéza predstavuje proliferáciu a migráciu príľahlých zreých endoteliálnych buniek. Preto je začlenená do proliferatívnej fázy hojenia rán. Mnohé podnety pre iniciáciu neovaskularizácie sú tvorené už v priebehu inflamačného štádia hojenia. Hypoxia v prostredí rany stimuluje vaskulogenézu, angiogenézu, proliferáciu fibroblastov a depozíciu kolagénu. Na tkanivovú hypoxiu reagujú makrofágy produkciou iNOS (inducible nitric oxide synthase), TNF- α (tumor necrosis factor) a IL-6 (Albina, 1995), ktoré aktivujú produkciu NO (oxid dusnatý – Nitric oxide). NO produkovaný aj enzýmom eNOS - (endoteliálna NO-syntáza) má vplyv na mobilizáciu a uvoľňovanie EPC z kostnej drene do hypoxického prostredia rany, čo je mediované chemokínom SDF-1 (Stromal cell-derived factor 1) (Ceradini, 2004). Pri vaskulogenéze zohrávajú úlohu aj iné chemotaktické faktory zo susediacich buniek a matrix. Zrelé príľahlé endoteliálne bunky začínajú formovať pseudopódiá smerom do rany, vylučujú kolagenázu a migrujú do perivaskulárnych priestorov už na druhý deň po poranení. Po migrácii endotelové bunky v dôsledku ich kontaktu s fibronektínom, heparínom a rastovými faktormi vylučovanými prostredníctvom extracelulárnej matrix (Li, 2003) začínajú proliferovať a rozvíjať tubulárne štruktúry. Primárnymi angiogénnymi rastovými faktormi sú VEGF (vascular endothelial growth factor), angiopoetíny, FGF (fibroblast growth factor) a TGF- β . VEGF je produkovaný fibroblastmi, endoteliálnymi bunkami, keratinocytmi, mastocytmi a makrofágami. Pre endotelové bunky je účinným mitogénom, indukuje proliferáciu, migráciu, „pučanie“. Má vplyv na zvýšenie množstva ich integrínových receptorov. Angiopoetíny (Ang-1 - Ang-4), majú tiež za úlohu navodiť kontakt endoteliálnych buniek so susediacimi bunkami a tak zabezpečiť stabilitu ciev. FGF indukuje migráciu endoteliálnych buniek prostredníctvom zvýšenej sekrécie urokinázového plazmínového aktivátora (uPA) so stimuláciou proteázovej aktivity vo včasných fázach hojenia, čo uľahčuje migráciu endoteliálnych buniek cez fibrínovú matrix. TGF- β okrem priamych účinkov na endoteliálne bunky v zmysle stimulácie migrácie, diferenciácie, formácie tubulov, aktivácie integrínových receptorov a depozície extracelulárnej matrix má aj nepriame účinky ako doplnkový efekt k angiogenéze prostredníctvom stimulácie fibroblastov a zápalových buniek ku produkcii VEGF, PDGF a FGF (Sanchez-Elsner, 2001). Rastové faktory, cytokíny a chemotaktické látky (solubilné mediátory) sú

sekvestrované v extracelulárnej matrix ktorá je s postupujúcim rastom ciev remodelovaná sekréciou proteáz, čo má za následok postupné uvoľňovanie solubilných mediátorov. ECM predstavuje matricu v ktorej sa nové cievy vyvíjajú a prítomnosť fibronektínu, kolagénu, tenascínu a laminínu v prostredí matrice vytvára väzbové miesta pre aktivované integríny prítomné na povrchu endoteliálnych buniek (Feng, 1999).

1.2.3 Fibroplázia

Piaty deň po poranení dochádza ku migrácii fibroblastov do rany kde stimulované pomocou PDGF, TGF- β a fibrínu proliferujú, odhaľujú svoje integrínové receptory a pokračujú v migrácii do rany. Tu začínajú fibroblasty produkovať zložky extracelulárnej matrix. Prienik fibroblastov do extracelulárnej matrix je realizovaný z dvoch zdrojov: migráciou z priľahlej intaktnej dermy, alebo z fibrocytov - subpopulácie leukocytárnych progenitorových buniek derivovaných z kostnej drene, ktoré rýchlo prenikajú do miest poranenia extravazáciou a diferencujú sa na fibroblasty (Abe, 2001). Fibroblasty pochádzajúce z fibrocytov sa nachádzajú v ranách v plnej hrúbke kože vo väčšom množstve a diferencujú sa na myofibroblasty vo väčšej miere ako dermálne fibroblasty (Metz, 2003). Fibroblasty sú priťahované do prostredia rany prostredníctvom PDGF, silného chemoatraktantu a mitogénu pre fibroblasty, vylučovaného doštičkami a makrofágmi. Migrácia fibroblastov je sprostredkovaná väzbami povrchových integrínov na adhézne molekuly buniek v ECM. Vo včasných fázach reparácie viažu fibronektín a tiež kolagén a proteoglykany vylučované fibroblastmi. Fibroblasty sú schopné remodelovať ECM prostredníctvom produkcie a sekrécie množstva proteáz, ku ktorým patria matrixové metaloproteinázy (MMP) a ich tkanivové inhibítory (TIMP), sepráza, a urokinázový plazmínový aktivátor (uPA). Sekrécia uPA fibroblastmi aktivuje MMP a asistuje pri degradácii fibrínu a fibronektínu v provizórnej matrix. Rôzne metaloproteinázy produkované fibroblastmi majú selektívny proteolytický účinok na komponenty extracelulárnej matrix, avšak ich expresia a aktivácia je prísne regulovaná tkanivovými inhibítormi metaloproteináz, chemotaktickými signálmi a molekulárnym zložením extracelulárnej matrix (Steffensen, 2001). Aktivita proteáz determinuje smer a intenzitu migrácie endoteliálnych buniek, fibroblastov a keratinocytov v priebehu reparácie. Zloženie matrix zas ovplyvňuje aktivitu proteáz. Po príchode do provizórnej matrix začínajú fibroblasty proliferovať, čo stimulujú rastové faktory PDGF, FGF, EGF a tiež

hypoxické prostredie v centre rany. Pri formovaní ciev neovaskularizáciou hypoxický stimul proliferácie fibroblastov v rane postupne klesá.

1.2.4 Depozícia matrix

V procese depozície matrix zohrávajú kľúčovú úlohu fibroblasty. Molekulárne komponenty matrix zahŕňujú kolagén, elastín, proteoglykány a glykozaminoglykány (GAG). Silným stimulátorom produkcie kolagénu je TGF- β , ktorý stimuluje produkciu kolagénu typu I a III v rane, čím sa formuje nová matrix. Typ III je predominantnou formou kolagénu vo včasne vygranulovanom tkanive - objavuje sa v druhom dni a maximum sekrécie pretrváva 5-7 dní. Syntéza kolagénu priebehu v bunkách a pokračuje sekréciou prokolagénu, trojzávitnice ktorá musí byť spracovaná proteázami v extracelulárnom prostredí aby bol vytvorený nerozpustný vlákňitý kolagén. Vlákňitý kolagén je hlavným proteínom dodávajúcim extracelulárnej matrix pevnosť a štruktúru. Priemer vlákna kolagénu typu III predstavuje asi 30% priemeru vlákna kolagénu typu I, čo znamená menšiu pevnosť nezrelej matrix, avšak v priebehu procesu maturácie je hlavne syntetizovaný kolagén typu I, ktorý postupne nahrádza kolagén typu III (Burgeson, 1987). Pružnosť a rozťažnosť dodáva matrix elastín ktorý obklopuje kolagénové vlákna. Retikulín tvorí jemne vlákňitú sieťovinovú štruktúru, do ktorej je možná ďalšia depozícia vlákien kolagénu. Okrem vlákňitých štruktúr ECM, sú fibroblastami vylučované amorfné, viskózne substancie zložené z proteoglykanov a GAG, ktoré matrix dodávajú formu, poddajnosť a integritu. Existujú štyri základné typy GAG ktoré sú zahrnuté v štruktúre tkanív a podieľajú sa na hojení rán: chondroitín sulfát, heparan sulfát, keratan sulfát a kyselina hyaluronová (HA). HA je lineárny polysacharid zložený z disacharidových jednotiek. V rane sa objavuje skôr ako ostatné tri GAG. Je pravdepodobné, že GAG zabezpečujú viskoelastické vlastnosti normálneho spojivového tkaniva.

1.2.5 Epitelizácia

Pokrytie rany keratinocyty predstavuje konečné fázy reparácie. Vytvorením rany dochádza ku strate vzájomného kontaktu bazálnych buniek, čo dáva signál keratinocytom ku migrácii. Keratinocyty zo stratum basale na okrajoch rany a tiež adnexálne epiteliálne bunky sú stimulované, aby migrovali smerom k povrchu rany. V priebehu 24 hodín po poranení začínajú fibroblasty vylučovať rastový faktor keratinocytov KGF-1 a KGF-2

a interleukín IL-6, ktoré spolu s EGF a TGF- α , stimulujú migráciu, proliferáciu a diferenciáciu keratinocytov (Jimenez, 1999). Iné rastové faktory a cytokíny popri iných vplyvoch na hojenie rán priamo alebo nepriamo stimulujú rast keratinocytov (TGF- β , IL-1). Ak keratinocyty prídu do styku s istými špecifickými proteínmi nachádzajúcimi sa v rane (fibrín, fibronektín, kolagén typ I), tiež dochádza ku stimulácii ich migrácie. Keratinocyty z okrajov rany a z kožných adnexov migrujú cez vitálnu a vlhkú spodinu rany podstatne rýchlejšie. Pri vzájomnom kontakte sa bunky začnú diferencovať a vytvoria všetky vrstvy epidermy.

Keratinocyty migrujú z bazálnej a suprabazálnej vrstvy keratinocytov priľahlej neporanenej epidermy. Bunky sú na bazálnu membránu pripojené hemidezmozómami a navzájom k sebe dezmozómami. Aby bola možná migrácia, dochádza ku reorganizácii týchto junkčných spojení ich odpojením, stiahnutím a internalizáciou do perinukleárných oblastí. Následne keratinocyty prekonávajú zmenu svojho tvaru z typického kolumnárneho usporiadania na oploštelé, elongované bunky s výstupkami (lamelipodia) a membránovými tvarovými nepravidlosťami na tzv. vedúcich okrajoch. V cytoplazme keratinocytov sa formujú aktínové mikrofilamenty, ktoré podmieňujú pohyb keratinocytov v zmysle aktívnej migrácie smerom do rany. Keratinocyty sa pohybujú v dôsledku interakcií s proteínmi extracelulárnej matrix (fibronektín, vitronektín, kolagény typu I) prostredníctvom špecifických integrínových mediátorov. Keratinocyty v oblasti rany produkujú najmenej sedem rôznych integrínov - bunkových receptorov pre extracelulárnu matrix, ktoré spolu kontrolujú základné autotónne bunkové funkcie smerujúce k adekvátnej epitelizácii vrátane migrácie, proliferácie, prežívania a tvorby bazálnej membrány. Integríny sú bunkové povrchové receptory pre epidermálnu adhéziu k bazálnej membráne v neporanenej koži a k provizórnej ECM v poranenej koži. Z chemického hľadiska sa jedná o heterodimerické glykoproteíny pozostávajúce z α a β podjednotiek, kombináciou ktorých vznikajú integríny so špecifickými väzobnými vlastnosťami. V posledných rokoch bolo dokázané, že niektoré z integrínov dokážu parakrinnými signálmi stimulovať iné typy buniek aktívnych v procesoch inflamácie, angiogenézy či kontrakcie. Dôležitým zistením je fakt, že abnormálna expresia integrínov alebo zmena ich funkcie prispieva k patologickým procesom v hojení rán (hypertrofické jazvy pri excesívnej produkcii resp. predĺžené hojenie typické pre chronické rany pri ich zníženej produkcii) (DiPersio, 2016). Porozumenie vzájomnej koordinácii funkcií integrínov v epiderme a tiež

pochopenie ktoré z ich funkcií sú poškodené pri patologických ranách tak môže napomáhať determinácii správneho cieleného postupu na dosiahnutie maximálneho liečebného efektu.

1.2.6 Kontrakcia

Niektoré fibroblasty v granulačnom tkanive sa diferencujú na myofibroblasty. Sú to bunky s intracelulárnymi aktínovými mikrofilamentami s kontraktílnymi vlastnosťami (Desmoulière, 2005). Premena fibroblastov na plne diferencované myofibroblasty prebieha v dvoch krokoch. Prechodná forma - protomyofibroblast nadobúda kontraktilitu následkom mechanických tenzných síl v ECM (Tomasek, 2002). Tieto tenzné sily začínajú vznikať pri migrácii fibroblastov, keď sa kolagénne vlákna a fibroblasty orientujú paralelne k lôžku rany. Protomyofibroblasty sú stimulované transformovať sa na myofibroblasty účinkom TGF- β 1, ktorý je po fáze inflamácie vylučovaný do rany krvnými doštičkami, makrofágmi, fibroblastami, keratinocytmí a poranenými epiteliálnymi bunkami (Vaughan, 2000). Diferenciácia myofibroblastov je teda regulovaná bunkovými produktami a zároveň extracelulárnymi komponentami matrix. Zatiaľ čo vlákna protomyofibroblastov obsahujú len β a γ -cytoplazmatické aktíny, u diferencovaných myofibroblastov je prítomný α -SMA (smooth muscle actin), ktorý sa veľkou mierou podieľa na väčšej kontraktilite diferencovaných fibroblastov oproti protomyofibroblastom. Izometrický ťah vyvíjaný myofibroblastami je regulovaný iným spôsobom, ako je to v prípade kontrakcie buniek hladkého svalu. Zatiaľ čo kontrakcia hladkých svalových buniek je závislá od kalciových iónov a je vratná, kontrakcia myofibroblastov je regulovaná inhibíciou myozín fosfatázy a je nevratná (Katoh, 2001). Diferenciáciu myofibroblastov a produkciu α -SMA utlmuje sekrécia IL-1 keratinocytmí a tiež sekrécia interferónu γ T-lymfocytami. Obidva tieto stimuly sa objavujú v neskorších fázach hojenia rán (Shephard, 2004). Keratinocyty sa podieľajú na regulácii miery ranovej kontrakcie. V symbiotickom vzťahu keratinocyty uvoľňovaním TGF- β zvyšujú diferencovanosť fibroblastov na myofibroblasty, interleukín IL-1 zase inhibuje expresiu α -SMA, čo vplýva na znižovanie kontrakcie myofibroblastov (Werner, 2007).

Správna reparácia spojivového tkaniva vyžaduje rekonštrukciu jeho podpornej funkcie s čím súvisí znovuvytvorenie jeho adkevátnej tenznej sily. Myofibroblasty produjúce α - SMA nielenže zabezpečujú kontrakciu, ale tiež produkujú zvýšené hladiny

komponentov ECM a matrix degradujúcich proteáz. Interakcia medzi fibroblastami a ECM tak zohráva dôležitú úlohu pri výsledných mechanických vlastnostiach spojivového tkaniva. Dosiaľ nie celkom vyriešeným problémom je mechanizmus výskytu a pretrvávania myofibroblastov v patologických stavoch, akými sú tvorba hypertrofických jaziev a fibróza. Obzvlášť pri hypertrofických jazvách po hlbokých popáleninách (Obr. 2) sú myofibroblasty produkujúce α - SMA veľmi početne zastúpené a podieľajú sa na formácii jazvovitých kontraktúr. Možnou príčinou je inhibícia apoptózy týchto buniek, ktorá za normálnych okolností prebieha v terminálnej fáze hojenia rán.

1.2.7 Remodelácia

Remodelácia ako finálna fáza hojenia rán pozostáva zo zrenia a reorganizácie kolagénu. V týchto procesoch zohrávajú veľkú úlohu fibroblasty, rastové faktory, matrixové metaloproteinázy (MMP) a ich inhibitory (TIMP). Na začiatku sa nezrelý kolagén ukladá náhodným spôsobom, ale neskôr prostredníctvom selektívnej degradácie, sekrécie a reorganizácie štruktúry dochádza k jeho remodelácii. Ako už bolo uvedené v časti o depozícii matrix, vo včasne vygranulovanom tkanive je predominantnou formou kolagénu typ III. V procese remodelácie je postupne syntetizovaný kolagén typu I, ktorý nahrádza kolagén typu III. Tento proces je mediovaný prostredníctvom MMP, ktoré sú vylučované makrofágmi, fibroblastmi a endoteliálnymi bunkami (Page-McCaw, 2007). Postupnou náhradou kolagénu typu III kolagénom typu I dochádza ku zvyšovaniu pevnosti hojacej sa rany. Na začiatku fázy remodelácie má rana len 20% svojej pôvodnej pevnosti, pričom na konci prvého roka po poranení dosahuje pevnosť 70-80% neporanenej kože. Pri tenzných silách vyvíjaných na nezrelú jazvu v priebehu funkčných aktivít dochádza ku reorganizácii kolagénových vlákien z náhodného na funkčné usporiadanie. Syntéza a tiež degradácia komponentov matrix je kontrolovaná sekréciou proteáz (MMP, TIMP) ktorú vyvažuje depozícia kolagénu a iných matrixových proteínov stimulovaná rastovými faktormi. Množstvo a organizácia extracelulárnej matrix sú teda podmienené dynamickou rovnováhou medzi jej syntézou, depozíciou a degradáciou. MMP patria do skupiny štruktúrne príbuzných enzýmov, ktoré majú schopnosť degradovať skoro všetky komponenty ECM. Podľa substrátovej špecificity patria medzi ne kolagenázy, gelatinázy, stromelyzíny a MMP membránového typu. Vo včasných fázach remodelácie je zvýšená produkcia MMP-2, MMP-7 a TIMP-2, čo je koordinované so zníženou produkciou MMP-1,

MMP-9 a TIMP-1 (Soo, 2000). Rastové faktory a cytokíny činné v procese regulácie proteáz a ich inhibítorov sú TGF- β , PDGF a IL-1. Depozícia kolagénu fibroblastmi narastá do 21.dňa po poranení a následne začína klesať. Vaskularita tkanív sa v priebehu procesu remodelácie tiež začína znižovať. Zvýšená hustota kapilár ktorá vznikla v súvislosti s neovaskularizáciou pri raste granulačného tkaniva sa postupne znižuje vďaka pôsobeniu antiangiogénnych mediátorov, ku ktorým patrí trombospondín-1 (DiPietro, 1996). Klinickým prejavom vyššie uvedeného je postupná zmena farby jazvy z ružovočervenej na bledú v terminálnych štádiách maturácie. Vyzreté epidermálne jazvy neobsahujú vlasové folikuly a potné žľazy, pravdepodobne pre chýbanie populácií kmeňových buniek pre tieto štruktúry v regenerovanej derme (Moore, 2006). Okrem epidermálnych buniek je zrelá jazva relatívne acelulárna, jej epidermálny kryt je tenký. Potom ako bunky a mediátory hojenia rán dokončia svoje úlohy buď podľahnú apoptóze ako je tomu v prípade myofibroblastov, alebo migrujú von z jazvy aby sa pripravili na svoje pôsobenie v iných oblastiach v prípade potreby, ako je to u zápalových buniek.

1.3 Rastové faktory, ich receptory a cytokíny v hojení rán

Ako naznačuje ich názov, hlavnou funkciou rastových faktorov je podpora rastu buniek a tkanív, stimulujú tiež aj pohyb, migráciu a diferenciáciu buniek, niektoré z nich ovplyvňujú procesy týkajúce sa akumulácie ECM a remodelácie. Rastové faktory tak prostredníctvom svojho pôsobenia ovplyvňujú hojenie rán v celom jeho priebehu. Jedná sa o proteíny o hmotnosti 4 000-60 000 Daltonov vylučované bunkami. Rastové faktory ovplyvňujú bunkové funkcie viacerými rozdielnymi mechanizmami:

- **endokrinne** (sú vyprodukované a potom cirkuláciou transportované na vzdialené miesto, kde pôsobia)
- **parakrinne** (sú produkované bunkami susediacimi s bunkami na ktoré pôsobia)
- **autokrinne** (sú produkované aj vylučované bunkou v ktorej pôsobia)
- **intrakrinne** (sú produkované bunkou v ktorej pôsobia).

Najčastejšou formou pôsobenia je autokrinný a parakrinný mechanizmus. Väzbou na špecifické bunkové membránové receptory odovzdávajú rastové faktory bunkám biochemické informácie, ktoré sú prenášané intracelulárne. Intracelulárne signály sa dostávajú k DNK v bunkovom jadre, kde potom transkripcia vedie k produkcii cieľových proteínov. Tie isté rastové faktory môžu pôsobiť na rozličné procesy stimulačne a na iné

inhibične. Viaceré spolu môžu mať synergické a/alebo antagonistické mechanizmy pôsobenia. Bunka môže produkovať viaceré rastové faktory podľa druhov receptorov prítomných na jej membráne a teda regulovať rôzne procesy.

Rastové faktory sú často pomenované podľa bunky ktorá ich produkuje, resp. podľa ich prvej funkcie, ktorá bola pri konkrétnom rastovom faktore objavená. Tieto názvy však nemôžu vystihnúť komplexnosť pôsobenia týchto látok na mnohých úrovniach procesu hojenia. Pre lepšie porozumenie je preto potrebné ich mechanizmy účinkov a pôsobení aspoň u niektorých z nich opísať jednotlivo. Pojem “cytokíny” označuje skupinu malých proteínových signálnych molekúl, ktoré sú vylučované predovšetkým tzv. zápalovými bunkami. Snáď k najznámejším cytokínom patria interleukíny - leukocytárne intercelulárne signálne molekuly, aj keď okrem nich existuje množstvo iných cytokínov ktoré po spojení s ich receptormi indukujú pohyb, diferenciáciu alebo aj smrť buniek. Pre názornosť sú niektoré rastové faktory a cytokíny spolu s ich hlavnými funkciami uvedené v tabuľke 1 (str. 21).

Epidermal growth factor (EGF)

Jedná sa o polypeptid ktorý bol prvýkrát izolovaný z myších slinných žliaz. Bol tiež nájdený v rozličných tkanivách, uvoľňuje sa v priebehu degranulácie trombocytov (viď 1.2.1 Koagulácia a inflamácia). Najväčší počet receptorov pre EGF majú epiteliálne bunky, aj keď receptory sa nachádzajú aj v endoteliálnych bunkách, fibroblastoch a bunkách hladkej svaloviny. EGF je chemotaktický pre epiteliálne bunky, endotelové bunky a fibroblasty a pôsobí ako ich mitogénny stimulant. Stimuluje tiež angiogézu a aktivitu kolagenázy. Z opísaných účinkov EGF vyplýva, že pôsobí vo viacerých komponentoch hojenia rán tak, ako to bolo pri nich opísané v predošlej kapitole.

Platelet derived growth factor (PDGF)

PDGF je lokalizovaný na α -granulách trombocytov. Jedná sa o glykoproteín zložený z izoforiem A a B, ktoré zdieľajú 56%-nú podobnosť. Molekuly PDGF existujú vo forme dimérov AA, AB a BB, ktoré sú selektívne rozpoznávané dvomi druhmi receptorov pre PDGF. Genetický kód bol lokalizovaný na chromozómoch 7 a 22. PDGF aktivuje expresiu TGF- β , stimuluje chemotaxiu, mitogézu fibroblastov a buniek hladkého svalu, syntézu kolagénu, aktivitu kolagenázy. Iniciuje tiež angiogézu, aj keď epitelové a endotelové bunky nemajú receptory pre PDGF (Adzick, 1992). Na základe znalostí o vlastnostiach

a účinkoch rastových faktorov ktoré sú syntetizované a uvoľňované trombocytmi boli pripravené komerčne dostupné produkty z krvných doštičiek. Rekombinantný PDGF-BB je produkt, ktorý sa použil pri hojení defektov na nohách u diabetikov s preukázateľným skrátením času hojenia týchto defektov. Steed, (2006) uvádza signifikantný rozdiel v počte zahojených pacientov s diabetickou nohou oproti placebo a tiež 30%-né skrátenie doby liečby. PDGF je tiež spojený s patologickými javmi. Tejto molekule je prisudzovaný účinok na patologický rast buniek hladkého svalu u ciev pri ateroskleróze. Jeden z dvoch peptidových reťazcov PDGF (reťazec B) je blízko príbuzný vírusovému onkogénu (v-sis).

Fibroblast growth factor (FGF)

Náleží do skupiny proteínov, ktoré interagujú z viacerými receptormi na rôznych typoch buniek. FGF-1 a FGF-2 majú schopnosť stimulovať rast endoteliálnych buniek a inváziu kapilárnych buniek., čiže majú angiogénny efekt. Endoteliálne bunky tiež produkujú FGF. Aj keď najväčšiu senzitivitu na FGF majú endoteliálne bunky, väčšina foriem FGF má rastový efekt na viaceré druhy buniek. FGF stimuluje tiež syntézu kolagénu a matrix, kontrakciu a remodeláciu rany. Dve formy FGF, FGF-7 a FGF-10 sú označované ako KGF-1(keratinocyte-growth factor-1) a KGF-2. Tieto formy vďaka špecifickým receptorom prítomným na povrchu epitelových buniek stimulujú ich proliferáciu a diferenciáciu. KGF majú parakrinný mechanizmus pôsobenia, sú produkované dermálnymi fibroblastami. Je popisovaný terapeutický účinok KGF-2 pri liečbe orálnej mukozitídy, vedľajšieho účinku rádioterapie hlavy a krku cisplatinou a fluorouracilom a tiež chemoterapie.

Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Podobne ako FGF patrí do skupiny tzv. angiogénnych faktorov. Do skupiny VEGF patria VEGF-A až VEGF-D. K nim patrí aj rastový faktor placenty. VEGF stimuluje rast a tiež migráciu endotelových buniek. Je veľmi potentným stimulantom rastu nových mikrokapilár. Používa sa aj jeho pomenovanie “faktor vaskulárnej permeability”, ktoré vystihuje schopnosť VEGF zvyšovať kapilárnu permeabilitu s následným prienikom plazmy do tkanivového interstícia. VEGF je považovaný za prostriedok na stimuláciu revaskularizácie ischemických končatín a srdcového svalu (Vartanian, 2007). V súčasnosti sa veľká pozornosť venuje výskumu kmeňových buniek na podporu terapeutickej angiogenézy a hojenia rán (Maďarič, 2011, King, 2014).

Transforming growth factor- β (TGF- β)

Patrí do skupiny proteínov, ktoré existujú v troch izoformách (β -1,2,3). TGF- β existuje ako homodimér s molekulovou hmotnosťou 25 000 Daltonov a bol izolovaný skoro zo všetkých typov tkanív. Vo vysokých koncentráciách bol objavený v α -granulách trombocytov, odkiaľ je uvoľňovaný už pri poranení. Má autokrinný mechanizmus účinku, čiže má schopnosť regulácie vlastnej produkcie. TGF- β má dve hlavné úlohy:

1) je silným inhibítorom imunitnej reaktivity, dokáže modulovať imunitný systém, napr. pri supresorových T lymfocytoch s podielom na supresii aj diferenciácii (Schmidt-Weber, 2004)

2) zohráva významnú úlohu pri formácii matrix a remodelácii tkaniva. TGF- β priamo alebo nepriamo indukuje expresiu kolagénu, elastínu, fibronektínu a niektorých proteoglykánov, pri čom potláča expresiu degradačných enzýmov spojivového tkaniva ako sú kolagenáza a príbuzné MMP. Stimuluje tiež monocyty k vylučovaniu iných rastových faktorov (FGF, PDGF, TNF- α , IL-1). Je chemotaktický pre makrofágy a stimuluje chemotaxiu a proliferáciu fibroblastov. Viaceré výskumy poukázali na zvýšenú koncentráciu TGF- β 1 v hypertrofických a keloidných jazvách, kde podporuje proliferáciu a diferenciáciu dermálnych fibroblastov, aj keď detailný mechanizmus účinku TGF- β 1 pri tvorbe keloidov nie je doteraz veľmi jasný. Predpokladá sa, že podporuje formáciu keloidných jaziev zvýšením exprese MicroRNA-21 v humánnych keloidných fibroblastoch. Zároveň zvyšuje expresiu a aktivity MMP-2 a MMP-9 vo fibroblastoch keloidov. (Liu, 2016). Tieto poznatky poskytujú teoretické východiská pre klinickú liečbu excesívnych kožných jaziev. Podávanie TGF- β sa v klinických štúdiách osvedčilo na akceleráciu procesov reparácie. Nedávne výskumy naznačujú, že izoforma TGF- β 3 na rozdiel od TGF- β 2 a TGF- β 1 môže mať jedinečnú biologickú aktivitu, ktorá môže viesť ku zníženému dermálnemu jazveniu (Lichtman, 2016).

Interleukin-1 (IL-1)

IL-1 je opisovaný ako stimulátor proliferácie lymfocytov. Je produkovaný makrofágmi ale aj inými typmi buniek. Je chemotaktický pre keratinocyty, neutrofile, monocyty a lymfocyty, ale nie pre fibroblasty. Stimuluje proliferáciu fibroblastov, syntézu kolagénu a aktivitu kolagenázy a hyaluronidázy, z čoho vyplýva vplyv IL-1 na remodeláciu matrix. Inhibuje proliferáciu vaskulárnych endotelových buniek.

Tumor necrosis factor- α (TNF- α)

TNF- α produkujú makrofágy stimulované prostredníctvom TGF- β . Je mitogénny pre fibroblasty a stimuluje syntézu kolagénu a kolagenázy. Tiež stimuluje angiogenézu.

Aj keď výskumom a klinickými štúdiami nadobudnuté vedomosti o zložení a všetkých mechanizmoch účinku rastových faktorov a cytokínov tvoria teoretický základ pre ich postupné uplatňovanie v klinickej praxi v snahe pozitívne ovplyvniť hojenie rán v rôznych etapách jeho priebehu, je klinické použitie jedného izolovaného rastového faktoru obmedzené pre rôznorosť prostredia rany, ovplyvňovaného súčasne mnohými signálmi.

Názov	Skratka	Zdroj produkcie	Opis funkcie
Vascular endothelial growth factor	VEGF	Endoteliálne bunky	Podpora angiogenézy
Platelet derived growth factor	PDGF	Trombocyty, makrofágy, endoteliálne bunky	Chemotaxia a stimulácia makrofágov a fibroblastov, zvýšenie syntézy kolagénu
Epidermal growth factor	EGF	Keratinocyty, makrofágy	Stimulácia sekrécie kolagenázy fibroblastami na remodeláciu matrix, podpora epitelizácie, angiogenézy
Transforming growth factor beta	TGF- β	Trombocyty, makrofágy, T a B lymfocyty, hepatocyty, placenta	Podpora migrácie leukocytov a fibroblastov, syntézy ECM, angiogenézy, inhibícia proteáz
Fibroblast growth factor	FGF	Makrofágy, mastocyty, endotelové bunky, T lymfocyty	Podpora angiogenézy, migrácie keratinocytov a fibroblastov, stimulácia migrácie a rastu endotelových buniek
Keratinocytes growth factor	KGF	Fibroblasty	Kontrola rastu a maturácie keratinocytov, indukcia epiteliálnej sekrécie iných rastových faktorov
Granulocyte-macrophage colony stimulating factor	GM-CSF	Makrofágy, fibroblasty, endotelové bunky, lymfocyty	↑ proliferácie, maturácie, prežívania granulocytov a makrofágov, indukcia granulopoézy
Interferón alpha	IFN- α	Makrofágy, B a T lymfocyty, fibroblasty, epitelové bunky	Aktivácia makrofágov, inhibícia proliferácie fibroblastov
Tumor necrosis factor alpha	TNF- α	Makrofágy, B a T lymfocyty, NK bunky	Regulácia marginácie a cytotoxicity polymorfonukleárov (PMN), indukcia syntézy kolagénu
Interleukín 1	IL-1	Makrofágy, keratinocyty, endotelové bunky, lymfocyty, fibroblasty, osteoblasty	↑ chemotaxie PMN, fibroblastov, keratinocytov, ↑ aktivácie PMN
Interleukín 4	IL-4	T lymfocyty, bazofily, mastocyty, stromálne bunky kostnej drene	↑ proliferácie fibroblastov, indukcia syntézy kolagénu a proteoglykanov
Interleukín 8	IL-8	Monocyty, neutrofily, fibroblasty, endotelové bunky, keratinocyty, T lymfocyty	Aktivácia chemotaxie PMN a makrofágov, indukcia marginácie a maturácie keratinocytov

Endothelial nitric oxide synthase	eNOS	Endotelové bunky, neuróny	Syntéza oxidu dusnatého (NO) v endotelových bunkách
Inducible nitric oxide synthase	iNOS	Neutrofily, endotelové bunky	Syntéza NO makrofágmi a keratinocyty v stratum basale

Tab. 1: Rastové faktory, cytokíny a iné biologicky aktívne molekuly v procese hojenia rán (Thorne et al., 2014)

1.4. Fetálne hojenie rán

Na tomto mieste je potrebné spomenúť hojenie v priebehu intruterinného vývoja ktoré patrí k fyziologickému hojeniu rán, avšak na rozdiel od hojenia postnatálneho má svoje špecifiká (Adzick, 1992). Výsledkom hojenia rán v prenatalnom období je tkanivo bez jazvy, epiderma a derma sú regenerované do rovnakého zloženia a kvality ako pred poranením, usporiadanie dermálneho kolagénu je retikulárne a nezmenené oproti neporanenej derme. Tiež vlasové folikuly a potné žľazy sú novovytvorené. Viaceré štúdie dokázali zreteľné rozdiely medzi fetálnym a adultným hojením. Nie je však celkom jasné, či tieto rozdiely zapríčiňujú fetálne bunky, prostredie rany, alebo kombinácia oboch. Fetálna koža je kontinuálne v kontakte so sterilnou plodovou vodou bohatou na rastové faktory a zložky ECM, napr. fibronektín a kyselinu hyaluronovú. Tkanivová oxygenácia je prenatalne nižšia ako postnatálne. Vo fetálnych ranách je nízke zastúpenie granulocytov, ktoré nie úplne reagujú na chemotaktické podnety, je prítomná nižšia zápalová odpoveď ako u dospelých jedincov. Keďže inflamácia je dôležitým komponentom hojenia rán postnatálne, môže byť tento rozdiel dôležitý. Inflamácia v hojení rán u starších plodov a novorodencov postupne naberá na intenzite. ECM u plodu obsahuje väčšie množstvo kyseliny hyalurónovej (HA), ktorá sa už v skorých fázach hojenia rán objavuje aj u dospelých jedincov, ale jej sústavná depozícia je špecifická pre fetálne hojenie a môže poskytovať signály pre podporu hojenia skôr regeneráciou ako reparáciou. U “dospelého” hojenia je po úvodnej depozícii HA produkovaná hyaluronidáza, ktorá odstraňuje HA. HA je potom nahradená kolagénom. U fetálneho hojenia k týmto procesom nedochádza, HA je prítomná v ECM vo zvýšenej miere a dlhodobo (Longaker, 1991). Kolagén ktorý sa ukladá v derme má vysoko organizovanú štruktúru. Vo fetálnych ranách je tiež zvýšená produkcia fibronektínu. Tiež plodová voda bola predmetom výskumu v súvislosti s fetálnym hojením bez jaziev. Obsahuje vysokú koncentráciu HA, čím môže byť čiastočne vysvetlené zvýšené množstvo HA v ECM, keďže plodová voda je v permanentnom kontakte s prostredím rany u plodu. Významnú úlohu vo fetálnom hojení rán zohrávajú rastové

faktory. Na rozdiel od rán postnatálne boli vo fetálnych ranách zistené zvýšené hodnoty TGF- β 3 (viď kapitolu 1.3 o TGF- β), ktorému sa pripisuje účinok na fetálne hojenie bez jaziev (Penn, 2012).

Hojenie rán bez jaziev vo fetálnom období stále nie je úplne objasnené. Ďalšie výskumy mechanizmov hojenia majú veľký význam, keďže môžu viesť k novým terapeutickým prístupom podporujúcim hojenie bez jaziev postnatálne.

Patobiológia hojenia rán

Pri fyziologickom hojení rán majú procesy syntézy a degradácie presnú postupnosť a sú vo vzájomnej rovnováhe, ktorá je regulovaná množstvom celulárnych a humorálnych mediátorov tak, ako je uvedené v predošlých častiach. Patologické hojenie rán je charakterizované poruchou tejto rovnováhy, ktorá je vyjadrená dvomi formami. Excesívnym hojením a neadekvátnym hojením.

Ďalšia kapitola tejto časti je zameraná na problematiku excesívneho hojenia rán, nasledovať bude charakteristika faktorov ovplyvňujúcich hojenie rán z hľadiska lokálneho a systémového a ďalšia časť je venovaná charakteristike porúch hojenia rán v zmysle neadekvátneho hojenia.

2. Excesívne hojenie rán

Tzv. excesívne (nadmerné) hojenie predstavuje stav, kedy dochádza ku nerovnováhe medzi procesmi kolagenosyntézy a degradácie, pričom nadmerne prevažujú procesy syntézy a/alebo sú nedostatočné procesy degradácie. Príkladom sú hypertrofické jazvy a keloidy. **Hypertrofické jazvy** sú elevované voči svojmu okoliu, pričom však **nepresahujú hranice pôvodnej jazvy**, vyskytuje sa abnormálna ranová kontrakcia. Abnormality sú často aj v pigmentácii (zvýšenej alebo zníženej). Môžu spôsobovať výrazné svrbenie. Začínajú sa vyvíjať už v priebehu týždňov po zahojení a vo väčšine prípadov sa v prvých mesiacoch zväčšujú. Hypertrofické jazvy sú viac vaskularizované. Obsahujú viac T lymfocytov, makrofágov, mastocytov a tiež fibroblastov resp. myofibroblastov s prítomnosťou α -SMA (viď podkapitolu 1.2.6 Kontrakcia). V keloidných jazvách sa zvýšená prítomnosť α -SMA nevyskytuje. Na rozdiel od hypertrofických jaziev **keloidy prekračujú hranice pôvodnej jazvy**. Je opisovaný spontánny vznik keloidov aj s

väčším časovým odstupom po drobných bodných ranách alebo po primárnych sutúrach čistých incízií, často aj po minimálnych podnetoch, napr. vakcinácia. Častá je pozitívna rodinná anamnéza. Keloidy sa častejšie vyskytujú u negroidnej časti ľudskej populácie.

Rany, ktoré krížia línie voľnej štiepiteľnosti kože v lokalizáciách ako presternálne, v deltoidálnej oblasti na ušnom lalôčku a podobne majú sklon k hypertrofii. Iné anatomické oblasti ako očné viečko, dlaň, ploska nohy sú menej náchylné k ich tvorbe. Častým výskytom hypertrofických jaziev aj väčšieho rozsahu sú stavy po hlbokých popáleninách v súvislosti s autotransplantáciou kože (Obr. 2a), alebo pri hojení hlbokých dermálnych popálenín ktoré trvá dlhšie ako 14dní. Ak hypertrofické jazvy prebiehajú cez kĺby v ich pozdĺžnej osi, patologickou kontrakciou jaziev pri hypertrofii vznikajú kontraktúry ktoré obmedzujú pohyblivosť kĺbu/kĺbov, ktorými jazva prechádza (Obr. 2b).

Hypetrofické jazvy na rozdiel od normálnej plochej jazvy obsahujú špirálovite usporiadané zhluky kolagénu typu III, viac fibronektínu a kyseliny hyalúronovej, pričom prítomnosť týchto zložiek je charakteristická tiež pre včasné fázy fyziologického hojenia. Zvýšený výskyt myofibroblastov v hypertrofických jazvách je znakom oneskorenia nástupu apoptózy v hojacej sa rane, čo môže zodpovedať za hypercelularitu prítomnú v týchto jazvách. Na oneskorenie apoptózy má vplyv TGF- β (konkrétne TGF- β 1) ktorý je syntetizovaný fibroblastami kultivovanými z hypertrofickej jazvy vo väčšej miere, ako fibroblastmi v normálnej jazve (Wang, 2000). Viaceré výskumy poukázali na zvýšenú koncentráciu TGF- β 1 v hypertrofických a keloidných jazvách, kde podporuje proliferáciu a diferenciáciu dermálnych fibroblastov, aj keď detailný mechanizmus účinku TGF- β 1 pri tvorbe hypertrofických jaziev nie je doteraz veľmi jasný. Predpokladá sa, že formáciu jaziev podporuje zvýšením expresie MicroRNA-21 v humánných jazvových fibroblastoch a zvýšením expresie a aktivity MMP-2 a MMP-9 (Liu, 2016) (viď kapitolu 1.2.7 Remodelácia). Nedávne výskumy naznačujú, že izoforma TGF- β 3 na rozdiel od TGF- β 2 a TGF- β 1 môže mať jedinečnú biologickú aktivitu, ktorá môže viesť ku zníženému dermálnemu jazveniu (Lichtman, 2016) (viď kapitolu 1.4 Fetálne hojenie rán). Pozitívny efekt na zníženie hypertrofických jaziev a keloidov je pripisovaný aj interferénom (IFN). Sú to prirodzene sa vyskytujúce cytokíny, ktoré boli detegované ako proteíny vytvárané organizmom v rámci odpovede na vírusovú infekciu. Existujú dve hlavné triedy interferónov: typ I zahrňujúci IFN- α a IFN- β produkované leukocytami a fibroblastami a typ II (IFN- γ) produkovaný aktivovanými T-lymfocytami. Pôsobením interferónov na

fibroblasty in vitro dochádza ku inhibícii bunkovej proliferácie a redukcii expresie kolagénu typu I a III, fibronektínu a TGF- β . IFN- α 2b ale nie IFN- γ tiež indukuje expresiu kolagenázy, čo môže mať vplyv na liečbu fibroproliferatívnych ochorení, kde je prítomné zvýšené množstvo kolagénu. Interferóny dokážu modifikovať správanie fibroblastov, otázkou však zostáva, či ich znížené hladiny zohrávajú úlohu v patogenéze excesívneho hojenia.

Hypertrofické jazvy sú teda zložené z hypercelulárneho neorganizovaného spojivového tkaniva s pomerne hrubou vrstvou epidermy. Kolagén sa nachádza skôr v špirálach a uzloch ako v hrubých vláknoch a zväzkoch prebiehajúcich paralelne s povrchom tak ako je to charakteristické pre “normálnu” dermu. Dezorganizácia kolagénu a vysoký obsah glykozaminoglykanov sú príčinou zníženej elasticity a zvýšeného turgoru tkaniva jazvy. Hypercellularita charakteristická pre hypertrofické jazvy vyplýva pravdepodobne z blokovania indukcie apoptózy, ktorá za fyziologického hojenia sprevádza maturáciu jazvy, čo je dôsledkom narušených/pozmenených profilov cytokínov a signálov z extracelulárnej matrix. Abnormality v extracelulárnej matrix môžu byť výsledkom selekcie a stimulácie takých subpopulácií fibroblastov ktoré syntetizujú zvýšené množstvá a spôsobujú proporcionálne narušené pomery špecifických typov kolagénov a proteoglykanov na jednej strane, na druhej strane v nedostatočnej miere produkujú proteolytické enzýmy (kolagenáza), ktoré sú za normálnych okolností zodpovedné za fázu remodelácie v procese hojenia rán.

Keďže hodnotenie kvality a vzhľadu jaziev je subjektívne, boli vytvorené **hodnotiace škály a meracie zariadenia**, ktorými je možné parametre hypertrofických jaziev objektivizovať. Pri jazvách sa hodnotia parametre ako poddajnosť, pevnosť, farba, stupeň prekrvenia, hrúbka, trojrozmerná topografia. Na hodnotenie poddajnosti sa používa kutometer, ktorý meria viskoelastické vlastnosti kože analýzou jej vertikálnej deformácie pri aplikácii podtlaku. Na hodnotenie farby sa používajú prístroje používajúce spektrofotometrickú analýzu (Chromameter, DermaSpektrometer, Mexameter). Na meranie hrúbky sa využívajú ultrazvukové metódy. Prekrvenie je hodnotené laser dopplerovským zobrazovaním perfúzie pomocou metód LDF (Laser Doppler Flowmetry) a LASCA (Laser Doppler Speckle Contrast Analysis). Trojrozmerná topografia prináša schopnosť presne zobrazit' povrch jaziev s vysokým rozlíšením a reprodukovateľnosťou, čím je možné porovnávať a tým sledovať efekt príslušnej liečby.

Okrem uvedených metód existujú aj hodnotiace škály, ktoré pomocou hodnotiaceho skóre objektivizujú subjektívne pozorovania a zároveň umožňujú porovnávať kvalitu jazvy s odstupom času. K najznámejším patrí Vancouver Scar Scale (Sullivan, 1990) používaná pri hodnotení popáleninových jaziev, ktorá je znázornená v tabuľke 2.

Pigmentácia	Normálna	0
	Hypopigmentácia	1
	Hyperpigmentácia	2
Prekrvenie	Normálne	0
	Ružová	1
	Červená	2
	Purpurová	3
Poddajnosť	Normálna	0
	Pružná	1
	Výbavná – ustupujúca tlaku	2
	Pevná – nepružná, neustupujúca tlaku	3
	Pásová – jazvovité tkanivo blednúce s roztiahnutím jazvy	4
	Kontraktúra – permanentné skrátenie jazvy s deformitou alebo distorziou	5
Výška	Normálna (plochá)	0
	0-2 mm	1
	2-5 mm	2
	> 5 mm	3

Tab. 2: Vancouver Scar Scale. Maximálny súčet (13 bodov) ktorý je možno dosiahnuť bodovým hodnotením štyroch kategórií uvedených v tabuľke znamená najťažší stupeň jazvenia. Zdroj: podľa Sullivan et al., 1990

Aj keď všeobecne efektívna metóda liečby hypertrofických jaziev a keloidov neexistuje, na základe nadobudnutých poznatkov existujú terapeutické možnosti, ktorými je možné výslednú jazvu ovplyvniť. K liečebným metódam patrí okluzívna a kompresívna liečba, chirurgická excízia, intralezionálne podávanie kortikosteroidov, rádioterapia, kryoterapia, terapia laserom, interferón, penicilamín, kyselina retinová, dextran sulfát, antineoplastické látky (Fluorouracil, Imiquimod, Takrolím, Sirolím, Tamoxifén), botulotoxín. Medzi novšie metódy patria inhibítory VEGF (bevacizumab), fototerapia, TGF- β izoméry, TNF- α inhibítory, rekombinantný humánný EGF (rhEGF), stále viac do popredia sa dostáva použitie mezenchymálnych kmeňových buniek z autológneho tukového tkaniva pacienta.

K **okluzívnej liečbe** patria silikónový gél, silikónové a nesilikónové (hydrogélové)

platničky. Aplikujú sa priamo na hypertrofickú/keloidnú jazvu, používajú sa aj pri prevencii vzniku hypertrofických jaziev po excíziách/incíziách, resp. na jazvy po popáleninách. Ich pozitívny efekt spočíva skôr v kombinácii oklúzie a hydratácie ako v samotnom efekte silikónu. V štúdií porovnávajúcej výsledky 9 klinických štúdií bol vo všetkých z nich zistený štatisticky signifikantný rozdiel medzi skupinou pacientov liečených silikónovými platničkami s väčšou efektivitou silikónových platničiek a gélu na prevenciu keloidov a hypertrofických jaziev oproti skupine pacientov bez liečby (Hsu, 2017). **Kompresívna liečba** predstavuje aplikáciu tlaku. Patria sem bandáže, elastické adhezívne bandáže, kompresívne návleky (používané napr. pri hypertrofických jazvách po popálení, v závislosti od rozsahu a plochy jaziev aj celotelové), kompresívne nášnice na vyvíjanie tlaku na keloidné jazvy na ušných boltcoch, tlakové masáže jaziev. Bola preukázaná redukcia kohezivity kolagénových vlákien v hypertrofických jazvách ošetrovaných pôsobením mechanického tlaku. Zvýšenie rigidity ECM účinkom pôsobenia mechanického tlaku vedie ku zvýšenej aktivite mechanoreceptorov, ktoré indukujú apoptózu buniek. Tiež je znížená migrácia, proliferácia a diferenciácia buniek, čiže účinok kompresie inhibuje diferenciáciu a proliferáciu fibroblastov in vivo (Peyton, 2005). Aby bola liečba kompresívnymi návlekmi úspešná, je potrebné ju aplikovať takmer 24hodín denne počas obdobia 6 mesiacov až 2 roky.

Intraleziálna aplikácia kortikosteroidov znamená ich aplikáciu priamo do hypertrofickej jazvy. Ich účinok spočíva v redukcii syntézy kolagénu, proliferácie fibroblastov, produkcie zápalových mediátorov a v narušení syntézy glykozaminoglykanov. Najčastejšie sa používa triamcinolon-acetonid, pričom jednorázová dávka u dospelých nesmie presiahnuť 120mg (pri léziách do 2cm² 20-40mg, do 6cm² 40-80mg). Táto dávka sa môže podávať maximálne šesťkrát vždy s odstupom 4-6 týždňov. Liečba je indikovaná u hypertrofických jaziev na trupe a končatinách s plochou do 15cm². Liečba sa môže kombinovať s excíziou jazvy. Aplikácia kortikosteroidov má popisovanú 31%-100%-nú úspešnosť, k nevýhodám však patrí riziko vzniku atrofie, depigmentácie, či teleangiektázie v miestach po aplikácii.

Rádioterapia sa používa na ovplyvňovanie rezistentných hypertrofických jaziev a keloidov u pacientov vo vyššom veku, často v kombinácii s chirurgickou excíziou jazvy. Ionizujúce žiarenie inhibuje proliferáciu fibroblastov a syntézu kolagénu a indukuje apoptózu proliferujúcich buniek. Je popisované použitie v dávke 15-30 Gy (Gray)

v 6 sedeniach (McGoldrick, 2017). Úspešnosť je uvádzaná v 25-88% prípadov, avšak jedná sa o retrospektívne klinické štúdie s nejednotnou interpretáciou výsledkov a rozdielnou dĺžkou dlhodobého sledovania.

Chirurgická excízia sa používa v prípadoch keď sú jazvy konzervatívnymi spôsobmi liečby ťažko alebo vôbec neovplyvniteľné. Chirurgická excízia sa v indikovaných prípadoch kombinuje s podávaním kortikosteroidov a s inými uvedenými metódami. V rámci chirurgickej excízie resp. chirurgickej korekcie hypertrofických jaziev s funkčnými obmedzeniami sa používa celé spektrum plastickochirurgických operačných zákrokov, čo je však už nad rámec tohto učebného textu.

Kryoterapia resp. použitie tekutého dusíku ovplyvňuje mikrocirkuláciu jazvy a spôsobuje jej poškodenie tvorbou intracelulárnych kryštálov, čo vedie ku anoxii. V jednom až troch opakovaniach sa aplikuje na 10-30 sekúnd. Liečba sa môže opakovať každých 20-30 dní. Kryoterapia môže spôsobovať bolesť a depigmentáciu u niektorých pacientov, jej použitie je popisované u keloidov nereagujúcich na terapiu kortikosteroidmi. Aplikovanou metódou je podávanie tekutého dusíka ihlou na lumbálnu punkciu zavedenú intraleziálne v pozdĺžnej osi keloidu s vypichnutím na opačnej strane. Cez ihlu bol potom podávaný tekutý dusík počas 20-30 sekúnd v 2 cykloch v 5-10 sedeniach (Gupta, 2001). **Terapia laserom** s vlnovou dĺžkou 585nm (pulsed dye laser) vyvoláva fototermolýzu s výslednou mikrovaskulárnou trombózou. Bolo pozorované, že jazvy po ošetrení boli menej začervenalé, viac poddajné a menej hypertrofické. V súčasnosti sa do popredia dostáva liečba Nd:YAG laserom (neodýmium-yttrium-aluminium-garnet laser) s vlnovou dĺžkou 1064nm, pri ktorej boli popisované štatisticky významné zlepšenia po liečbe (Koike, 2014).

Mechanizmus účinku **interferónov** na hypertrofické jazvy a keloidy bol už opísaný v tejto kapitole vyššie. Interferón injikovaný do línie sutury po excízii keloidnej jazvy môže pôsobiť preventívne proti jej rekurencii. Berman a Flores (2001) popisovali klinickú štúdiu so 124 pacientami so štatisticky významným poklesom rekurencií keloidov pri pooperačnom podaní IFN α -2b (18%) v porovnaní s kontrolnou skupinou liečenou len excíziou jaziev (51,1%). Tento efekt bol popisovaný aj v klinických štúdiách, ktoré publikovali Wang (2007) a Lee (2008), v niektorých iných sa však tento účinok IFN α -2b nepotvrdil (Davison, 2006). Tiež humánný rekombinantný IFN- γ bol podávaný 7 pacientom, kde Pittet (1994) opísal ústup jaziev u 6 zo 7 pacientov, po 16 týždňoch bola

návratnosť v oveľa menšej miere u 4 zo 7 pacientov.

Ďalšia metóda vychádzala z poznatku, že **izoforma TGF-beta3** môže zabrániť tvorbe hypertrofických jaziev (viď kapitolu 1.4 Fetálne hojenie). Produkt s názvom avotermin (Juvista, Renovo, Manchester, Veľká Británia) bol derivovaný z humánneho rekombinatného TGF-β3. Bol podrobený intenzívnemu klinickému výskumu. So (2011) v svojej klinickej štúdii 60 pacientov popisoval signifikantné zlepšenie vzhľadu hypertrofických jaziev po ich excízii a intradermálnom podaní avoterminu do okrajov rán oproti skupine pacientov s placebom. Napriek úspešným fázam I a II klinického výskumu sa po fáze III klinického výskumu ďalej nepokračovalo, keďže vo fáze III neboli dosiahnuté očakávané výsledky, avotermin pri podávaní v širšom meradle nepriniesol signifikantný benefit pre týchto pacientov.

Rekombinatný humánny EGF (rhEGF) znižuje expresiu TGF-β1, tlmí depozíciu kolagénu. Z hľadiska klinickej praxe je jeho podávanie zriedkavé, v klinickej štúdii realizovanej na 10 pacientoch bol zistený zlepšený vzhľad, zmenšenie hypertrofie u týchto pacientov v porovnaní s kontrolnou skupinou (Shin, 2015).

Relatívne novým trendom pri liečbe hypertrofických jaziev je využitie **kmeňových buniek autológneho tukového tkaniva** (Adipose Derived Stem Cells – ADSC). Princípom je odber autológneho tukového tkaniva metódou liposukcie, spracovanie lipoaspirátu a jeho aplikácia injekciou subdermálne technikou ktorú popísal Coleman (1995). Táto liečba preukázala redukciu bolestivosti, zlepšenie farby, poddajnosti a kontúry jaziev. Predpokladá sa, že za tieto výsledky zodpovedajú ADSC. Aj keď presný mechanizmus ich účinku nie je ešte úplne objektivizovaný, Spiekman (2014) svojím výskumom preukázala, že ADSC inhibujú nežiadúcu diferenciáciu fibroblastov indukovanú TGF-β. ADSC ktoré obsahuje tukové tkanivo však majú oveľa väčšie spektrum využitia v rámci ovplyvňovania hojenia u nehojajúcich sa rán (Záhorec et al. 2015), dermálnej rejuvenizácie a tkanivového inžinierstva. Z uvedeného veľkého množstva metód vyplýva, že liečba resp. ovplyvňovanie kvality hypertrofických jaziev a keloidov je rôznorodá. K základným metódam patrí kompresívna a okluzívna liečba, aplikácia kortikosteroidov, liečebná rehabilitácia, resp. súčasná kombinácia rôznych metód vrátane chirurgickej excízie.

Okrem samotnej liečby veľmi dôležitú úlohu zohráva prevencia výskytu jaziev. Dodržiavanie klinických zásad pri ošetrovaní rán môže napomôcť zníženiu pravdepodobnosti ich výskytu:

Pri ošetrovaní rany je dôležité zachovávať zásady asepsy a antisepsy, aby sa znížilo riziko vzniku infekčných komplikácií (infekcia rany, dehiscencia rany s hojením per secundam), keďže infekcia rany a s tým súvisiaca prolongovaná zápalová odpoveď môže mať vplyv na vznik jazvovitej hypertrofie. V tejto súvislosti patrí k základným zásadám ošetrovania rán aj používanie topických antibakteriálnych prostriedkov, ktorým bude neskôr venovaná samostatná kapitola.

V prípade elektívneho operačného zákroku je potrebné tam kde je to možné viesť incízie v líniiach voľnej štiepiteľnosti kože (Langerove línie), čo poskytuje 2 výhody:

- výsledná jazva je umiestnená paralelne či v priebehu kožných rias čo môže jazvu kamuflovať

- toto umiestnenie vyvíja najmenšiu tenziu (napätie) okrajov rany po ich suture, keďže nadmerné napätie okrajov rany po suture je jedným z predisponujúcich faktorov vzniku hypertrofie jazvy. Preto je pri suture či adaptácii resp. podmínovaní okrajov rany potrebná jemná manipulácia s tkanivami, ktoré nie je vhodné nadmerne mechanicky namáhať nadmerným ťahom resp. tlakom.

Na suturu kože resp. podkožia je najvhodnejšie používať atraumatický šicí materiál. Pri otvorených ranách je hlavnou zásadou doceliť bezpečný uzáver rany v čo najkratšom čase. Čím dlhšie je rana ponechaná otvorená, tým dlhšie pôsobia bakteriálne stimuly a pretrvávajú snaha „chrániť“ organizmus zápalovou odpoveďou, tým častejšie dochádza ku vzniku hypertrofických jaziev. Ak je rana uzatvorená suturou, kožným autotransplantátom alebo lalokom, je indukovaná apoptóza fibroblastov a iných zápalových buniek. Indukciu apoptózy zápalových buniek navodzujú aj migrujúce keratinocyty (Kane, 2000), čo je výhodné aj pri hojení povrchových rán (povrchové popáleniny II.stupňa, povrchové exkoriácie, rany po odbere kožných autotransplantátov v čiastočnej hrúbke kože).

3. Faktory ovplyvňujúce hojenie rán

Rýchlosť a kvalita hojenia závisí nielen od fyziologických procesov, ale je ovplyvňovaná mnohými faktormi, ktoré môžu interferovať s jednou alebo viacerými fázami fyziologického hojenia, čo môže vyvolať narušené či sťažené hojenie rán. Faktory ktoré priamo vplývajú na ranu samotnú nazývame lokálnymi faktormi, zatiaľ čo faktory

týkajúce sa celkového zdravotného stavu nazývame faktormi systémovými. Mnohé z týchto faktorov sú navzájom prepojené; systémové faktory sa sekundárne prejavia “lokálnym” efektom negatívne ovplyvňujúcim proces hojenia. Naopak, eliminácia resp. zmiernenie účinku lokálnych či systémových faktorov môže mať za následok pozitívne ovplyvnenie procesov hojenia rán. Preto je v diagnostike a následne v liečbe potrebné venovať pozornosť všetkým faktorom, ktoré môžu s ranou súvisieť.

3.1. Lokálne faktory

3.1.1 Oxygenácia

Kyslík je dôležitý pre metabolizmus buniek a samozrejme pre prakticky všetky procesy hojenia rán. Má vplyv na ochranu rany pred infekciou, podieľa sa na indukcii angiogenézy, zvýšení diferenciácie keratinocytov, migrácie a reepitelizácie, na zvýšení proliferácie fibroblastov a syntéze kolagénu. V dôsledku narušenia priebehu ciev a pri vysokej spotrebe kyslíka metabolicky aktívnymi bunkami vo včasných fázach hojenia je prostredie rany hypoxické. U akútnych rán dočasná hypoxia slúži ako signál, ktorý indukuje produkciu rastových faktorov a cytokínov (PDGF, TGF- β , VEGF, TNF- α , endotelin1) makrofágmi, keratinocyty a fibroblastami so všetkými dôsledkami v zmysle chemotaxie, migrácie, proliferácie a angiogenézy (Rodriguez, 2008). Ak v ranách znížená hladina kyslíka pretrváva dlhodobo, dochádza ku poruchám hojenia. Príčiny môžu spočívať práve v niektorých systémových faktoroch vplyvujúcich na znížené prekrvenie tkanív a teda aj rany (vysoký vek, diabetes mellitus, cievne ochorenia) a na dlhodobo zníženú oxygenáciu, čo je charakteristické pre nehojace sa (chronické) rany. V týchto ranách dosahuje tlak kyslíka meraný transkutánne hodnotu 5-10mmHg, zatiaľ čo za fyziologických okolností sa tento tlak pohybuje v rozmedzí 30-50mmHg (Tandara a Mustoe, 2004). Ku zníženiu oxygenácie tkanív však dochádza aj pri hypovolemickom šoku vyskytujúcom sa pri traumách resp. stavoch pri rozsiahlom krvácaní, kedy ako dôsledok hypoperfúzie a zníženia množstva kyslíka v tkanivách a teda aj v oblasti rany môže dôjsť k jej ischémii a postupnej nekróze. Osobitnou formou je popáleninový šok, pri ktorom na podklade poruchy permeability kapilár dochádza k úniku plazmy do intersticiálneho priestoru, čím dochádza ku hypovolémii a zníženiu dodávky kyslíka orgánom a tkanivám. Pri oneskorenej/neadekvátnej tekutinovej resuscitácii môže okrem systémových negatívnych dôsledkov dôjsť aj ku negatívnym lokálnym dôsledkom (konverzia-prehĺbenie

popálenín IIa a IIb na popáleniny III.stupňa) s dôsledkom komplikácií a predĺženia hojenia rán.

3.1.2. Infekcia

Každá rana je kontaminovaná mikroorganizmami. Za fyziologických okolností existuje rovnováha medzi množstvom baktérií prítomných v rane a schopnosťou organizmu svojím imunitným mechanizmom zvládnuť túto bakteriálnu záťaž. V prípadoch že obranné mechanizmy organizmu nie sú dostatočné, resp. sú rôznymi okolnosťami pozmenené či znížené, môže sa z bakteriálnej kontaminácie rozvinúť bakteriálna kolonizácia s pomnožením mikroorganizmov do takej miery, že môže vzniknúť infekcia rany. Kontaminácia je prienik nereplikujúcich sa mikroorganizmov do rany. Kolonizácia je definovaná ako mikrobiálna multiplikácia v alebo na rane bez zrejmej imunitnej reakcie hostiteľa, bez poškodenia okolitého tkaniva. Infekcia je definovaná ako stav, kedy patogénne mikroorganizmy v rane presiahnu počet 10^5 na 1gram tkaniva. Progresia od kolonizácie k infekcii však nezávisí len od počtu baktérií a úrovne imunitnej odpovede organizmu, ale aj od iných príčin. Všetky môžu pôsobiť samostatne alebo vo vzájomnej kombinácii a sú zhrnuté nasledovne:

- zníženie obranyschopnosti organizmu v dôsledku pridružených ochorení pacienta
- počet, druh, patogenita, virulencia a synergické pôsobenie mikroorganizmov
- typ a charakter samotnej rany (mechanizmus a rozsah úrazu, stupeň a druh znečistenia rany pri poranení, rozmery rany, stupeň postihnutia hlbokých štruktúr (svaly, kosti, cievy, nervy), prítomnosť nekrotického tkaniva, fistúl, chobotov, prítomnosť cudzích telies
- kvalita ošetrovania rany (nedostatočná dezinfekcia, nedodržiavanie zásad aseptiky a antisepsy, nekvalitná revízia/debridement rany s možným ponechaním cudzieho telesá/znečistených a devitalizovaných tkanív v rane, nepoužívanie topických antimikrobiálnych prostriedkov pri ošetrovaní/preväze rany, sutura rany pod prílišným napätím ktoré môže viesť k ischémii okrajov a dehiscencii rany)
- nespolupráca resp. nedodržiavanie liečebného režimu zo strany pacienta

Aj keď je infekcia definovaná počtom baktérií na 1gram tkaniva, v klinickej praxi je len zriedka možné realizovať kvantitatívnu biopsiu na vyšetrenie tkaniva na presné stanovenie počtu mikroorganizmov. Výsledky výterov z rán na kultivačné vyšetrenie typov

mikroorganizmov a ich citlivosti na antibiotiká sú spravidla k dispozícii až o niekoľko dní. Preto je dôležité pri diagnostike sa orientovať na klinické prejavy infekcie rany: dolor (bolestivosť rany a jej okolia), tumor (opuch), calor (zvýšená teplota), rubor (začervenanie), functio laesa (poškodená funkcia), môže byť prítomný séropurulentný/purulentný exsudát, zápach z rany. Pri infekcii rany je v okolí rany prítomný erytém, opuch a lymfangoitída. Regionálne lymfatické uzliny môžu byť zväčšené a palpačne tuhé a bolestivé. Bolesť (niekedy pulzujúca) a pocity "trhania" v rane a okolí naznačujú prítomnosť kolekcie hnisu. Palpačne môže byť zistená fluktuácia alebo krepitus, čo môže naznačovať vytvorenie abscesu. Na základe uvedeného je možné infekciu klinicky definovať ako inváziu a multiplikáciu mikroorganizmov v tkanive vyvolávajúcu zápalovú odpoveď (systémovú alebo lokálnu) s lokálnymi príznakmi zápalu, deštrukcie tkaniva, febrilitami. Diagnóza infekcie sa teda opiera predovšetkým o klinické príznaky (viď aj Obr. 3a,b), aj keď aj laboratórne a v prípade potreby aj zobrazovacie vyšetrenia sú samozrejme potrebné. Pri infekcii môže nastať flegmóna mäkkých tkanív okolia rany, infekčné komplikácie sa môžu prejaviť vznikom nekrózy tkaniva, tvorbou abscesov, píšťal (fistúl), osteomyelitídou pri postihnutí kostného tkaniva. Infekčné komplikácie môžu vyústiť až do septického stavu. **Lokálna infekcia** je charakterizovaná prítomnosťou mikroorganizmov vyvolávajúcou lokálne tkanivové reakcie. Zatiaľ čo inflamácia je jedným z komponentov hojenia rán v rámci fyziologického procesu hojenia, prolongácia zápalu v podobe zvýšenej koncentrácie a dlhodobého pôsobenia prozápalových cytokínov IL-1 a TNF-alfa môže vyústiť do porúch hojenia rán s možným vytvorením nehojacej sa chronickej rany. Prolongovaný zápal vyvoláva aj zvýšenú koncentráciu MMP a zníženú inhibíciu proteáz. Tento posun v rovnováhe medzi syntézou a degradáciou v prospech degradácie proteínov zapríčiňuje aj pomerne rýchlu degradáciu rastových faktorov, čo je charakteristické pre nehojace sa rany.

3.1.3. Lokalizácia rany/pohyb/tlak

Rany s čistou spodinou s rovnými okrajmi nachádzajúce sa v lokalizáciách s dobrou perfúziou sa hoja bez reakcie. Je logické, že rozsiahle stratové poranenia (avulzné poranenia), rozsiahle hlboké popáleniny a rany v lokalitách s menším prekrvením sa budú hojiť dlhšie resp. je potrebné väčšie a rozsiahlejšie terapeutické pôsobenie. Ak sa rana nachádza v oblasti ktorá je vystavená pôsobeniu pohybu resp. tlaku, je po jej ošetrení potrebné danú časť tela imobilizovať resp. zabezpečiť kľudový režim (na hornej končatine

záves resp. dlaha, na stupaji a distálnych častí predkolenia dlaha resp. obmedzenie/zákaz chôdze, pri rane na gluteách nesedieť, na chrbte nevystavovať pôsobeniu tlaku - neležať na chrbte a pod.). Ak sú isté lokality exponované nadmernému tlaku pôsobiacemu nadmerný čas, môžu v týchto lokalitách vznikáť rany/ulcerácie ako je to v prípade preležanín (dekubitov). Nadmerný tlak (tesná topánka, kameň v topánke) môže spôsobiť ulcerácie na stupajách alebo prstoch na nohách u diabetikov.

3.1.4. Charakter spodiny rany a jej okrajov – podiel nekrotického tkaniva, povaha nekróz, druh povlaku, obnaženie hlbokých štruktúr (svaly, šlachy, kosti, cievy, nervy), stupeň znečistenia rany, prítomnosť a kvalita/množstvo exsudátu, stav okrajov rany, podmínovania, fistuly, choboty – tieto lokálne faktory svojou prítomnosťou tiež negatívne ovplyvňujú rýchlosť a kvalitu hojenia rán.

3.2. Systémové faktory

3.2.1. Vek

Vysoký vek prispieva aj k zníženej mobilite, zmyslovému vnímaniu, reakčnému času, čo zvyšuje pravdepodobnosť vzniku úrazov. Kvôli tomu sú títo pacienti zaradení do skupiny s vyšším rizikom úrazu/vzniku rán. Medzi rizikové skupiny zaraďujeme však aj deti do troch rokov veku. Koža pacientov s vysokým vekom aj v dobrom celkovom zdravotnom stave má oproti mladším jedincom charakteristické zmeny. Je prítomná dermálna atrofia, zmenšený počet kožných adnexov, stenšenie vrstvy podkožia, znížený turgor kože. To všetko prispieva k zvýšenej fragilitě kože a menšej odolnosti voči mechanickým ale aj termickým vplyvom (hlbšie popáleniny/zvýšená tendencia k prehlbovaniu - konverzii rany). U všetkých komponentov hojenia rán boli zaznamenané zmeny v súvislosti s vysokým vekom. Týka sa to zvýšenej agregácie trombocytov, zníženej sekrécie zápalových mediátorov a rastových faktorov, oneskorenej prítomnosti makrofágov a lymfocytov, poškodenej funkcie makrofágov, oneskorenej angiogenézy, depozície kolagénu, reepitelizácie a remodelácie a zníženia pevnosti zahojenej rany (Gosain a DiPietro, 2004). Uvedené fakty sa popri iných faktoroch podieľajú na častejšom výskyte nehojajúcich sa (chronických) rán v tejto skupine pacientov.

Výskumy preukázali, že v poruchách hojenia rán u pacientov s vysokým vekom zohrávajú úlohu pohlavné hormóny. Bol popísaný pozitívny účinok estrogénov na hojenie rán reguláciou génov vplývajúcich na inflamáciu, produkciu matrix, regeneráciu, inhibíciu

proteáz (Hardman, 2008). Preto znížená hladina estrogénov hlavne u pacientov s vysokým vekom tiež vedie jednak ku poruchám hojenia akútnych rán, ale aj k vyššiemu výskytu nehojajúcich sa rán.

3.2.2. Pridružené ochorenia

Neliečené resp. zanedbané chronické ochorenia môžu mať negatívne dôsledky na proces hojenia akútnych či chronických rán. Súčasne s liečbou rany by mala prebiehať adekvátne systémová liečba pridružených ochorení. Preto je nesmierne dôležité, aby sa ošetrojúci lekár zameriaval nielen na pacientovu ranu, ale aj na jeho osobnú anamnézu, dôkladné fyzikálne vyšetrenie a potrebné laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia na správne stanovenie diagnózy a zistenie príčiny/príčin poruchy hojenia. Chronických ochorení je veľké množstvo, preto budú podrobnejšie opísané vzhľadom na obmedzený priestor diabetes mellitus, periférne arteriálne ochorenie a chronická venózna insuficiencia.

3.2.2.1. Diabetes mellitus

Postihuje celosvetovo stovky miliónov ľudí. Diabetici sú vystavení riziku vzniku diabetických nehojajúcich sa/chronických ulcerácií na dolných končatinách (nohách), ktoré sa odhadom vyskytujú u 15% všetkých diabetikov a ktoré sú najčastejšou príčinou amputácií u týchto pacientov (Brem a Tomic-Canic, 2007). Amputácie dolných končatín v rôznych úrovniach sa podľa literárnych zdrojov vykonávajú ročne u 0,2-4% všetkých pacientov s diabetes mellitus (Muller, 2011). Preto sa u pacientov s diabetes mellitus s prítomnosťou nehojacej sa (chronickej) rany na dolnej končatine zaviedol pojem diabetická noha. U väčšiny diabetických pacientov je príčinou vzniku nehojacej sa chronickej rany na dolných končatinách periférna cievna ischemia na podklade diabetickej mikro a makroangiopatie a periférna neuropatia, resp. kombinácia oboch príčin. Z toho vyplýva aj klasifikácia týchto rán na:

- neuropatické
- ischemické
- neuroischemické

Periférna neuropatia predisponuje pacientov k vzniku týchto rán efektom na senzorické, motorické i autonómne nervstvo:

- strata protektívnej citlivosti pacientov so senzorickou neuropatiou ich činí viac zraniteľnými voči fyzikálnym, chemickým a termickým úrazom

- motorická neuropatia môže spôsobovať deformity nohy (ako tzv. kladivkovité / pazúrové) prsty s expozíciou kĺbov abnormálnemu tlaku, čo môže vyústiť k vzniku ulcerácií (napr. v mieste metatarzofalangeálnych kĺbov)

- autonómna neuropatia je združená so suchou kožou, čo môže súvisieť so vznikom fisúr, ragád, kalusov na podklade ktorých môžu vzniknúť ulcerácie

Ischémia u diabetických pacientov vzniká na podklade diabetickej mikro a makroangiopatie. **Makroangiopatia** negatívne zasahuje makrocirkuláciu na podklade aterosklerózy infrapopliteálne na úrovni distálne od arteriálnej trifurkácie (a.tibialis anterior a posterior, a.fibularis) (Danese, 2006). Pacienti s diabetes mellitus majú dvakrát častejší výskyt periférnej arteriálnej choroby ako nediabetici. Je to tiež rozhodujúci rizikový faktor amputácií na dolných končatinách u diabetických pacientov. Diabetickí pacienti s periférnym arteriálnym ochorením majú signifikantne vyšší podiel amputácií v 5-ročnom časovom odstupe od vzniku ulcerácie v porovnaní s diabetikmi bez periférneho arteriálneho ochorenia (Moulik, 2003) a je u nich signifikantne vyššie riziko rozvoja infekcie (Lavery, 2006).

Mikroangiopatia (dysfunkcia malých ciev) však môže sama o sebe prispievať k problémovému hojeniu diabetických ulcerácií na dolných končatinách u neuroischemických ulcerácií, ktoré sa vyskytujú najčastejšie.

U všetkých diabetických pacientov je prítomná aj endoteliálna dysfunkcia. Neadekvátne uvoľňovanie oxidu dusnatého a zvýšený podiel voľných kyslíkových radikálov má potenciál na oslabenie účinku mediátorov endoteliálnej reparácie - cirkulujúcich endoteliálnych progenitorových buniek (EPC) (Cubbon, 2009). Vysoké hladiny MMP sú v ranových exsudátoch u chronických rán diabetických pacientov 60-násobne vyššie ako u akútnych rán, čo podporuje deštrukciu tkanív a inhibuje fyziologické reparačné procesy. Tiež nedostatočný veno-arteriálny reflux vedie k pretrvávajúcim opuchom a k prehlbovaniu nedostatočnej mikrocirkulácie potrebnej na hojenie.

3.2.2.2. Periférne artériové ochorenie je pojem označujúci skupinu ochorení, ktoré v konečnom dôsledku vedú ku redukcii krvného prietoku končatinami. Je jedným z hlavných ochorení komplikujúcich hojenie rán. Môže byť prítomné samostatne, alebo v kombinácii s inými chorobnými stavmi. Vtedy je často obtiažne určiť primárnu príčinu. Na príklad pacient diabetik s nehojacou sa ranou na nohe môže mať okrem diabetickej mikro a makroangiopatie a diabetickej neuropatie súčasne ischemickú chorobu dolných končatín.

Odhadovaná prevalencia u pacientov viac ako 55 ročných je 10-25% so stúpajúcou tendenciou s rastúcim vekom, avšak 70-80% z týchto pacientov je asymptomatických (Norman, 2004). Symptómy sa začínajú prejavovať, ak je arteriálny lumen zúžený na 50% svojho pôvodného prievitu, niektorí pacienti však ostávajú asymptomatickí aj po prekročení tejto hranice, čo môže vysvetľovať prekrvenie tzv. kolaterálnym obehom, resp. zvýšeným prekrvením spojками obchádzajúcimi ischémiou postihnutý obeh. Zúženie môže byť zapríčinené aterosklerózou, primárnymi alebo sekundárnymi zápalovými stavmi, trombusom, alebo kombináciou uvedených príčin. **Tkanivovú ischémiu** ako dôsledok zníženia prekrvenia je však potrebné vnímať nielen v súvislosti s príčinou jej vzniku ale aj vzhľadom na rýchlosť vzniku. **Akútny vznik ischémie** je spôsobený trombózou, embolizáciou, alebo sekundárnym uzáverom v dôsledku nadmerného tlaku (kompartment syndróm). Jedná sa o **urgentné stavy**, ktoré si vyžadujú včasnú terapeutickú intervenciu. Aj po odstránení vyvolávajúcej akútnej príčiny sa môžu vyvinúť následky týchto stavov v zmysle devitalizácie/nekrotizácie istých častí tkanív, kde ischémia „stihla“ spôsobiť ireverzibilné zmeny. V tomto teréne vznikajú často aj rozsiahle rany, z ktorých sa vzhľadom na komplikovanosť a pomerne dlhé obdobie liečby môžu vyvinúť nehojace sa (chronické) rany. Naproti tomu, „chronické“ príčiny ischémie ako obliterujúca ateroskleróza a iné sa môžu klinicky prejavovať až v priebehu niekoľkých rokov. Okrem rozdelenia na akútne a chronické príčiny je z didaktických dôvodov vhodné rozdelenie podľa vyvolávajúcich príčin (aj keď sa tieto príčiny môžu vzájomne prelínať) na:

- **okluzívne** (obliterujúca ateroskleróza, arteriálna trombóza/embólia, kompartment syndróm)
- **inflamačné** (vaskulitídy - polyarteritis nodosa, Takayashuova bezpulzová arteritída, trombangiitis obliterans (Bürgerova choroba)
- **vazomotorické** (Raynaudov fenomén, akrocyanóza, erytromegália)

Dôsledkom oslabenej makrocirkulácie býva podstatne znížená mikrocirkulácia hoci opačne to vždy neplatí, čiže z dostatočného prietoku krvi hlavnými artériami nemusí vždy vyplývať adekvátne úroveň mikrocirkulácie. Ak aj pacient má dobre hmatné periférne pulzácie na dolnej končatine, ale zároveň má rozsiahlu lipodermatosklerózu v okolí venózneho vredu predkolenia, bude mikrocirkulácia v okolí vredu oslabená aj napriek dobre plneným periférnym pulzáciám a tkanivová perfúzia v rane a jej okolí nebude

dostatočná. V týchto prípadoch sa doporučuje okrem dôkladného fyzikálneho vyšetrenia pacienta použiť transkutánne monitorovanie parciálneho tlaku tkanivového kyslíka (TcPO₂), ktoré je založené na polarografickom princípe detekcie difundujúceho kyslíka z kapilárneho riečiska do povrchových vrstiev kože prostredníctvom sondy umiestnenej a fixovanej na povrch kože. Hodnoty TcPO₂ pod 30mmHg sú považované za hypoxické a svedčia o nedostatočnej tkanivovej oxygenácii spôsobujúcej poruchy hojenia rán (Padberg, 1996), hodnoty pod 20mmHg sa vyskytujú pri kritickej končatinovej ischemii. Pri správnej diagnostike je však v prvom rade dôležité opierať sa o anamnestické údaje a dôkladné fyzikálne vyšetrenie tak, ako bude uvedené v kapitole o vyšetrení pacienta s ranou. Až na základe dôkladného fyzikálneho vyšetrenia pacienta je možné zvažovať ďalšie špeciálne vyšetrenia (Doppler, CT, MRI).

Liečba musí byť vždy vedená na lokálnej a v závislosti od vyvolávajúcej príčiny/príčin aj na systémovej úrovni. Medikamentózna liečba spočíva jednak v redukcii hypertenzie a hypercholesterolémie ktoré súvisia s ischemickou chorobou dolných končatín, jednak v snahe o zlepšenie krvného prúdu ischemickou končatinou. V prípade okluzívnych príčin periférneho arteriálneho ochorenia je prioritou znovuoobnovenie dostatočného krvného prietoku čo možno najrýchlejším a najefektívnejším spôsobom. **Neinvazívne terapeutické intervencie** môžu v indikovaných prípadoch priamo ovplyvniť zlepšenie perfúzie pomocou tzv. **endovaskulárnej liečby**. Jedná sa o minimálne invazívne metódy ktoré v indikovaných prípadoch umožňujú liečiť zúženia, alebo aj úplné uzávery tepien zavedením špeciálnych katétrov, prostredníctvom ktorých je možné miesto postihnuté stenózou či uzáverom rozšíriť alebo vystužiť špeciálnou výstužou (stentom). Vykonáva sa v lokálnej anestézii, pri progresii ochorenia je ju možné opakovať. V rukách erudovaného intervenčného rádiológa má táto liečba pomerne nízke riziko komplikácií a vysokú úspešnosť. V prípade že cievne postihnutie je natoľko závažné, že neinvazívne metódy by nepriniesli želaný efekt, **v indikovaných prípadoch** do úvahy prichádzajú **chirurgické metódy** liečby. Spočívajú v realizácii operácie, kedy sa nepriechnuté či kriticky zúžené miesta “premostia” našitou cievnu protézou alebo autológnu vena saphena magna, čím sa vykoná “obchádzka” (by pass).

Pred obnovením adekvátneho krvného prietoku by mala byť rana chránená a starostlivo sledovaná z hľadiska príznakov infekcie, tiež sa nedoporučuje vykonávať debridement, lebo by v dôsledku poruchy perfúzie mohol viesť ku vytvoreniu ešte väčšej

nehojacej sa rany.

3.2.2.3 Chronická venózna insuficiencia (CHVI)

Žilová nedostatočnosť dolných končatín je podkladom pre vznik nehojaceho sa (chronického) venózneho vredu/vredov lokalizovaných najčastejšie na predkoleniach (ulcus cruris venosum). CHVI vzniká najčastejšie ako následok venózne trombózy/tromboflebitídy a získanej či vrodenej nefunkčnosti žilových chlopní hlbokého žilového systému, alebo pri insuficiencii venózných perforátorov. Z etiologického hľadiska sú príčiny vedúce ku vzniku CHVI multifaktoriálne. Sú to:

- **príčiny spôsobujúce spomalenie krvného prúdu** Ich prejavom sú žilové varixy. Primárne sa môžu vyskytovať na základe vrodenej menejcennosti žilových chlopní, podpornými faktormi môžu byť gravidita alebo obezita. Sekundárne vznikajú následkom opakovaných zápalov hlbokého žilového systému, čo spôsobuje stenózu resp. obštrukciu istých úsekov venózneho systému. Krv postihnutý úsek obteká dilatovanými kolaterálami, postupne dochádza ku rozvoju venózne stázy a refluxu. Rýchlosť krvného prúdu je zmenená aj pri polyglobúlii a polycytémii.

- **poruchy cievnej steny** Povrchová vrstva endotelu má elektronegatívne vlastnosti, ktoré bránia adherencii krvných elementov. Endotel vytvára prostacyklín (PGI₂) s antiagregačnými a vazodilatačnými účinkami. Poškodený endotel však vytvára podmienky pre kontakt krvných elementov so subendoteliálnym kolagénom, ktorý stimuluje koaguláciu.
- **poruchy hemokoagulácie** Patria sem hyperkoagulačné stavy pri zvýšenej aktivite plazmatických koagulačných faktorov alebo pri zníženej fibrinolytickej aktivite plazmy

K podporným predisponujúcim faktorom vzniku trombóz/tromboflebitíd a následnej CHVI patria aj dlhodobá imobilizácia, úrazy, operačné výkony, podávanie intravenózných infúzií/liekov, invazívne vyšetrovacie metódy (katetrizácia). Z patologických stavov to môžu byť malígne ochorenia, pri ktorých je zvýšené riziko vzniku trombóz. Tiež je popisovaný vplyv hormonálnych kontraceptív na zvýšený výskyt trombóz.

3.2.3. Stres

Klinické štúdie preukázali negatívny vplyv stresu na hojenie rán. Stres redukuje hladiny prozápalových cytokínov IL-1 β , IL-6, TNF- α . Tiež redukuje expresiu IL-1 α a IL-

8, ktoré sú chemoatraktanty dôležité pre fázu inflamácie pri hojení rán. Produkcia glukokortikoidov je zvýšená, čo ovplyvňuje imunitné bunky útlmom ich diferenciácie a proliferácie, redukciou génovej transkripcie a tiež redukciou expresie bunkových adhézných molekúl potrebných pri migrácii imunitných buniek. Glukokortikoid kortizol má protizápalový efekt - narúša imunitné odpovede sprostredkované helperickými T lymfocytmi (podtyp Th1), ktoré sú významným zdrojom cytokínov s proinflamačnými stimulmi (hlavne interferón γ) zodpovedných za kontinuálne autoimúnne odpovede i likvidáciu intracelulárnych parazitov. Psychologický stres poškodzuje fyziologické procesy celulárnej imunity v rane, čím sa oddŕaluje proces hojenia rany (Godbout a Glaser, 2006). Stresory (faktory vyvolávajúce stres) môžu viesť k negatívnym emocionálnym stavom úzkosti a obáv s negatívnymi dôsledkami na endokrinný a imunitný systém. Najmä u pacientov s chronickými, ale aj akútnymi ranami je prehlbovanie stresu pri prebiehajúcej liečbe jedným z faktorov, ktorý môže proces hojenia komplikovať. Preto ošetrojúci lekári a ostatní zdravotnícki pracovníci môžu aj svojimi osobnostnými vkladmi napomôcť ku získaniu dôvery pacienta a tým pozitívne ovplyvniť hojenie/liečbu.

3.2.4. Medikácie

Mnohé lieky ktoré sú podávané v rámci liečby rozličných ochorení majú okrem pozitívnych účinkov pri liečbe daných ochorení aj potenciálne negatívny účinok v zmysle narušenia procesov hojenia rán. Medzi medikácie tohto druhu patria systémovo podávané steroidy, nesteroidné protizápalové lieky, chemoterapeutiká a imunosupresíva. K nim je možné pripojiť perorálne antikoagulanty (warfarin), ktoré pri ich nadmernom užívaní môžu spôsobiť v kombinácii s úrazom (aj pri drobnom poranení pacienta resp. pri páde/traume hlavne dolných končatín) krvácania s tvorbou rozsiahlych hematómov v podkožnom či menej často aj v subfasciálnom priestore, čo sekundárne spôsobuje prekážku procesom hojenia rán (Bukovčan, 2017).

Systémovo podávané steroidy (Prednizon) pri reumatizme, autoimúnnych či iných systémových ochoreniach sa používajú ako protizápalové lieky, ktoré však zároveň majú efekt na narušenie procesov hojenia rán v zmysle narušenia procesu inflamácie, zníženia proliferácie fibroblastov a syntézy kolagénu. Proces rastu granulácií je spomalený a neúplný, prítomná je porucha kontrakcie rany. Preto ak je to možné, v spolupráci s príslušným špecialistom je pri liečbe rán (hlavne chronických) potrebné redukovať dávku systémovo podávaných steroidov. Okrem negatívneho efektu na procesy reparácie

podávanie kortikosteroidov môže zvyšovať riziko infekcie rany.

Okrem systémového podávania kortikosteroidov existuje aj ich lokálna aplikácia vo forme masti (Triamcinolon E) na rany (topická aplikácia) s hypergranuláciami. Topická aplikácia v precízne indikovaných prípadoch sa ukázala byť prospešná, keďže tlmí rast hypergranulácií a tým umožňuje postup epitelizácie z okrajov rany. Tento postup pozitívne ovplyvňujúci proces hojenia sa používa pri dohovávaní zvyškových defektov s hypergranuláciami, ktoré nie sú príliš rozsiahle a majú potenciál k hojeniu (Bukovčan, 2018). Pri aplikácii je potrebné dodržiavať terapeutické zásady a podávanie regulovať v závislosti od vývoja lokálneho nálezu.

Nesteroidné protizápalové lieky môžu mať podľa experimentálnych klinických štúdií negatívny dopad na hojenie rán redukciou zápalovej odpovede, znížením počtu fibroblastov, oddialením angiogenézy a epitelizácie vďaka antiproliferatívnemu efektu. Z klinického hľadiska sa doporučuje podávanie u pacientov po akútnom poranení resp. v pooperačnom období pre antiflogistický a analgetický efekt. Ak je však hojenie narušené čo je relevantné pre pacientov s chronickými ranami, je potrebné zvážiť ich možný negatívny efekt na fibroblasty (Krischak, 2007).

Imunosupresíva sa v súčasnosti často používajú pri liečbe rakoviny, chorôb spojivového tkaniva, hematologických ochoreniach, sú súčasťou liečby po orgánových transplantáciách. Keďže majú efekt na delenie buniek, môžu byť poškodené procesy hojenia rán.

Chemoterapeutiká účinkujú útlmom celulárneho metabolizmu, bunkového delenia a angiogenézy a tým majú efekt na inhibíciu hojenia rán. Keďže tieto lieky podobne ako imunosupresíva oslabujú aj imunitný systém pacienta, zvyšuje sa náchylnosť pacientov k infekcii rán. V prípade elektívnych operačných zákrokov u pacientov s chemoterapiou by bolo potrebné zvážiť načasovanie zákroku. Lawrence, 1986 popisuje v experimentálnej štúdii na zvieratách pri podávaní Adriamycínu 6 týždňov predoperačne a v priebehu 3 týždňov po operácii zhoršenie hojenia rán. Novšie chemoterapeutiká sú inhibítormi angiogenézy (napr. bevacizumab neutralizujúci VEGF). Tieto lieky podávané s tradičnými chemoterapeutikami obmedzujú prekrvenie tumorov, čím redukujú schopnosť ich rastu. Gordon, 2009 v literárnom prehľade popísal výskyt dehiscencií rán, ekchymóz, krvácaní a infekcií rán u pacientov užívajúcich bevacizumab. Keďže sa tradičné chemoterapeutiká a novšie inhibítory angiogenézy podávajú v kombinácii, je obtiažne odlíšiť ktoré

komplikácie presne vyvolávajú. Podľa literárnych zdrojov sa doporučuje vykonávať operačné zákroky viac ako 6 týždňov po vysadení liečby a pokračovať v nej 4 týždne po zákroku.

Warfarin je jedným z najznámejších perorálnych antikoagulancií, ktoré sú súčasťou liečby u mnohých ochorení (fibrilácia predsiení a iné). Napriek výhodnému liečebnému účinku na tieto ochorenia môžu byť pacienti užívajúci warfarin postihnutí poúrazovými komplikáciami v zmysle krvácania s tvorbou rozsiahlych hematómov, ktoré môžu nastať aj po drobných pádoch/úrazoch hlavne dolných končatín a sekundárne spôsobiť nekrózu tkaniva v plnej hrúbke kože, v dôsledku čoho býva potrebné chirurgické riešenie. Liečba však býva komplikovaná a pomerne dlhá.

3.2.5. Rádioterapia

Ionizujúce žiarenie ako terapeutická modalita je založená na cielenom zasiahnutí tkaniva ktoré sa má terapeuticky ovplyvniť a ktoré má absorbovať energiu vyvolávajúcu ionizáciu elektrónov s ich prechodom do vyššej energetickej hladiny okolo jadra. Energia sa uvoľňuje keď sa elektróny “vracajú” na ich predošlú, viac stálu energetickú hladinu a spôsobuje celulárne poškodenia vitálnych štruktúr vrátane DNA. V niektorých prípadoch je možné pozorovať včasnú zápalovú reakciu po pôsobení radiačného žiarenia v zmysle erytému, opuchu, lokálneho zvýšenia teploty tkaniva. V závislosti od dávky žiarenia môže byť prítomná aj deskvamácia, buly, až drobné ulcerácie, ktoré sa hoja po ukončení liečby. Odložené/neskoré efekty sú pozorovateľné približne 6 mesiacov po rádioterapii, ktoré sú však už nevratné - zmeny v kožnej pigmentácii, zvýšená fibróza, dysfunkcia mazových žliaz, strata vlasových folikulov, teleangiektázie a nekróza kože. Hypoxická, tenká, suchá epiderma má nižšiu pevnosť v ťahu. Tým je epiderma viac náchylná na tvorbu drobných trhlín, ktoré vedú k infekcii a tvorbe ulcerácií. Tento proces viac oddŕaľuje proces hojenia ožiareného tkaniva (Mendelsohn, 2002). Spojivové tkanivo a v postihnutom tkanive sa nachádzajúce cievne štruktúry sú tiež postihnuté. Aj samotné načasovanie rádioterapie v kombinácii s chirurgickou liečbou je z hľadiska možných komplikácií hojenia rán dôležité.

3.2.6. Výživa/Obezita

Výživa zohráva v procese hojenia rán významnú úlohu. Či sa jedná o celkové energetické straty alebo o deficit špecifickej nutričnej zložky (uhl'ovodíky, bielkoviny, mastné kyseliny, vitamíny, minerály), bez adekvátnej výživy môže byť hojenie narušené alebo predĺžené. Zlepšenie stavu výživy doplnením chýbajúcich zložiek umožňuje organizmu akcelerovať proces hojenia. **Uhl'ovodíky** (glukóza) patria ku hlavným zdrojom potrebným pre tvorbu celulárnej ATP, ktorá poskytuje energiu pre angiogézu a depozíciu nových tkanív (Arnold a Barbul, 2006). Sú kľúčovými zložkami glykoproteínov, významnými faktormi pri aktivite enzýmov hexokinázy a citrátsyntázy dôležitých pri procesoch reparácie. Laktát ako metabolický produkt glukózy je okrem významu ako zdroja energie dôležitý pre stimuláciu syntézy kolagénu fibroblastami. Jeho zvýšená koncentrácia v rane je potrebná na uvoľnenie faktorov angiogézy z makrofágov. **Proteíny/aminokyseliny** patria ku najdôležitejším nutričným zložkám významným pre hojenie rán. Ich nedostatok dokáže zapríčiniť poruchu tvorby kapilár, zníženie proliferácie fibroblastov, syntézy proteoglykanov a kolagénu aj poruchy remodelácie rany. Tiež majú vplyv na imunitný systém dôsledkom čoho je znížená schopnosť fagocytózy leukocytov a zvýšená náchylnosť organizmu k infekcii. Kolagén je hlavnou bielkovinovou zložkou spojivového tkaniva, je primárne zložený z aminokyselín glycínu, prolínu a hydroxyprolínu. Na syntézu kolagénu je potrebná hydroxylácia lyzínu a prolínu a tiež prítomnosť kofaktorov ako dvojmocné ióny železa a vitamín C. (Campos, 2008). **Arginín** je semi-esenciálna aminokyselina. Kvôli jeho početným funkciám v procese hojenia sa v súčasnosti venuje tejto aminokyseline zvýšená pozornosť. V tabuľke 3 sú uvedené jeho najdôležitejšie účinky (Demling, 2009). Arginín spolu s molekulárnym kyslíkom a kofaktormi je substrátom pre tvorbu NO prostredníctvom všetkých troch izoform NOS (iNOS, eNOS, nNOS) (viď aj kapitolu 1.2.2 Angiogéza). Arginín ako prekurzor prolínu je potrebný pre podporu depozície kolagénu, angiogézu a tiež pre kontrakciu rany. Pri stresových situáciách ako aj pri traume alebo infekcii rany sa zvyšujú metabolické požiadavky organizmu na arginín. Jeho suplementácia sa ukázala byť efektívnou adjuvantnou liečbou pre hojenie rán (Campos, 2008).

Prekurzor prolínu v kolagéne
Prekurzor NO (oxidu dusnatého)
Zvýšenie produkcie hydroxyprolínu
Stimulácia uvoľňovania inzulínu a IGF (insulin-like growth factor)
Lokálna imunostimulácia lymfocytov

Tab. 3: Účinky arginínu (Demling, 2009)

Glutamín je hlavným metabolickým zdrojom energie pre proliferáciu fibroblastov, lymfocytov, epiteliálnych buniek a makrofágov. Koncentrácie glutamínu v sére sú redukované po rozsiahlych chirurgických zákrokoch, pri traume, sepe. Suplementácia glutamínu je prospešná na vyrovnanie dusíkovej bilancie a znížené imunosupresie. Má významnú úlohu pri stimulácii zápalovej odpovede vo včasných fázach hojenia rán (Arnold, 2006). **Tuky** tvoria rôznorodú skupinu molekúl, medzi ktoré patria mastné kyseliny a všetky ich metabolické deriváty. Ich hlavnou úlohou je poskytovanie dostatočného množstva energie pre ranu (nasýtené mastné kyseliny). Zároveň sú zdrojom voľných mastných kyselín dôležitých pre celulárne funkcie v rane, ranovú inflamáciu a proliferáciu. Lipidové zložky sú zodpovedné za rast tkanív aj za produkciu kolagénu a extracelulárnej matrix. Polynenasýtené mastné kyseliny sú používané pri stavbe bunkovej membrány. Oxidatívny stres typický pre inflamovanú ranu môže viesť ku poškodeniu bunkovej membrány procesom nazývaným peroxidácia lipidov, čo môže poškodiť funkcie buniek v rane. Tukové tkanivo vylučuje množstvo bioaktívnych substancií, ktoré sú súhrnne nazývané adipokíny. Sú to niektoré cytokíny, chemokíny, a hormónom podobné faktory ako leptín, adiponektín a rezistín. Adipokíny majú významný vplyv na imunitnú a zápalovú odpoveď (Wozniak, 2009). Je zrejmé, že adekvátne množstvo tuku dodané v potrave alebo mobilizované zo zásob aktivitou lipázy je dôležité pre hojenie akútnych i chronických rán. Nadmerné množstvo tuku pri obezite však okrem iného (ateroskleróza, ischemická choroba srdca, diabetes mellitus typ II, hypertenzná choroba, rakovina, dyslipidémia, respiračné problémy etc.) môže zapríčiniť poškodenie funkcie periférnych mononukleárov, pokles proliferácie lymfocytov a pokles hladín periférnych cytokínov s negatívnymi dôsledkami pre proces hojenia rán. Je dokázané, že redukciou hmotnosti dochádza aj ku zlepšeniu týchto zmenených funkcií (Fontana, 2007). Liečba obezity je

teda potrebná nielen pre redukciu hmotnosti a zlepšenie komorbidít spojených s obezitou, ale má priamy vplyv na hojenie rán. **Minerály, stopové prvky a vitamíny** sú pre optimálne hojenie rán rovnako dôležité ako ostatné zložky výživy. **Zinok** je kofaktorom pre DNA aj RNA polymerázu a pre mnohé iné enzymatické reakcie v organizme. Má priamy vplyv na procesy epitelizácie, proliferácie fibroblastov, fagocytózy a baktericídnej aktivity bielych krviniek. **Železo** je dôležité nielen ako súčasť molekúl hemu pri tvorbe hemoglobínu a s tým súvisiacou transportnou funkciou pre kyslík, ale je dôležitým kofaktorom pri premene hydroxyprolínu na prolín pri pocese vyzrievanie kolagénu. **Med'** je potrebným kofaktorom pre aktivitu antioxidantov na kontrolu oxidatívneho stresu (kofaktor cytochrómoxidázy, superoxiddismutázy) a tiež pre sieťovanie kolagénu a elastínu. **Mangán** je zložkou viacerých enzýmov Krebsovho cyklu, je súčasťou metabolismu bielkovín, aktivuje lipoproteínovú lipázu, je kofaktorom pre aktivitu metaloproteináz v rane. **Selén** je potrebný pre činnosť glutatiónového systému v organizme, s glutatiónom ako hlavným cytoplazmatickým antioxidantom. Antioxidanty zohrávajú v manažmente inflamáciou navodeného oxidatívneho stresu kľúčovú úlohu a sú teda dôležité pri ochrane buniek v priebehu procesu hojenia rán. **Vitamíny C, A a E** vykazujú antioxidačný a protizápalový efekt. Dôsledkom nedostatku vitamínu C je znížená syntéza kolagénu, znížená proliferácia fibroblastov, znížená angiogenéza, zvýšená fragilita kapilár a tiež poškodenie imunitnej odpovede so znížením odolnosti organizmu voči infekcii (Arnold, 2006). Podobne vitamín A okrem uvedených vlastností moduluje celulárnu proliferáciu a diferenciáciu a znižuje degradáciu extracelulárnej matrix. Vitamín E má kvôli antioxidačným účinkom vplyv na udržanie integrity bunkových membrán. V tejto súvislosti má jeho podávanie význam na zvýšenie ochrany pred oxidatívnym stresom, čo má vplyv na skrátenie procesu hojenia rán (Barbosa, 2009). Aj keď je jeho topická aplikácia vo forme krému spomínaná v súvislosti so zlepšením vzhľadu jaziev po chirurgických zákrokoch, Baumann v roku 1999 uvádza, že topická aplikácia vitamínu E v žiadnom ohľade nenapomáha kozmetickému vzhľadu jaziev a skôr vedie ku vzniku kontaktných dermatitíd. **Vitamíny B komplexu** (Tiamín, Riboflavín, Niacin, B6, B12) a tiež ostatné vitamíny majú samozrejme taktiež mnohé podporné účinky v procese hojenia. Z vyššie popísaných účinkov jednotlivých zložiek výživy vyplýva ich dôležitosť v procesoch hojenia. Je potrebné si uvedomiť, že požiadavky organizmu pri liečbe akútnych alebo chronických rán sú komplexné a že len adekvátne a vyvážená suplementácia

jednotlivých zložiek môže mať priaznivý účinok na proces hojenia.

3.2.7. Fajčenie

Okrem všeobecne známych škodlivých účinkov fajčenia (zvýšené riziko výskytu srdcovocievnych, chronických pľúcnych a nádorových ochorení) sú známe aj jeho negatívne účinky na hojenie rán. Z veľkého množstva látok prítomných v cigaretovom dyme sú v tejto súvislosti najviac spomínané nikotín (vazokonstrikčný efekt so znížením prietoku krvi tkanivami), oxid uhoľnatý (zníženie frakcie oxygenovaného hemoglobínu v krvi) a kyanovodík (narušenie celulárneho metabolizmu kyslíka). Vo fáze inflamácie fajčenie poškodzuje celulárnu migráciu so znížením počtu monocytov a makrofágov v rane a redukciou baktericídnej aktivity. Je narušená funkcia lymfocytov, cytotoxicita NK buniek (natural killer) a produkcia IL-1. V iných fázach hojenia je znížená migrácia a proliferácia fibroblastov, menšia kontrakcia rany, pokles produkcie extracelulárnej matrix, dysbalancia proteáz, spomalená epiteliálna migrácia (Ahn, 2008). U pacientov fajčiarov je zvýšený výskyt pooperačných komplikácií (infekcia, dehiscencia rany alebo anastomózy, nekróza rany alebo laloka, epidermolýza, oslabenie tenznej sily v rane). Aj v plastickej a rekonštrukčnej chirurgii je nutné zodpovedne zvážiť riziko vzniku komplikácií u pacientov fajčiarov ktorí sa majú podrobiť estetickým či rekonštrukčným zákrokom. Ukončenie/ prerušenie fajčenia vedie ku zlepšenej reparácii a redukcii rizika infekcie rany (Sørensen, 2003). Preto je u pacientov podrobujúcich sa elektívnym operačným zákrokom vhodné prestať fajčiť v niektorých prípadoch aj v období 6 týždňov pred operáciou a následne v pooperačnom období. U pacientov s ťažkosťami v súvislosti s prerušením fajčenia by mohla byť výhodná aplikácia transdermálnych nikotínových náplastí. V klinickej štúdii (Sørensen, 2006) bol preukázaný ich výhodný efekt u pacientov v zmysle zvýšenia produkcie kolagénu typu I v rane.

3.2.8. Abusus alkoholu

Nadmerné požívanie alkoholu akútne či chronické má vplyv na poškodenie mechanizmov obrany organizmu (Szabo, 2009) a je rizikovým faktorom pre vznik infekcie v rane (Trevejo-Nunez, 2015). Okrem uvedeného alkohol negatívne ovplyvňuje proliferatívnu fázu hojenia rán. Vedie k narušeniu angiogenézy, produkcie kolagénu, reepitelizácie a uzáveru rán. Tiež je narušená produkcia kolagénu a rovnováha proteáz v rane. Najvýznamnejšou je porucha angiogenézy s poklesom exprese receptorov pre

VEGF v endoteliálnych bunkách. V dôsledku zníženej vaskularizácie tak dochádza ku zvýšeniu tkanivovej hypoxie a oxidatívneho stresu. (Radek, 2005, 2008). Jednorázovo požitie vyššie dávky alkoholu teda vedú k narušeniu procesu hojenia rán na podklade poškodenia mechanizmov včasnej zápalovej odpovede, angiogenézy, produkcie kolagénu a narušením rovnováhy proteáz v rane. Z klinického hľadiska na pacientov s anamnézou akútneho či chronického užívania nadmerných dávok alkoholu v porovnaní s pacientami bez anamnézy abusu alkoholu pripadá vyšší počet a dlhšia doba hospitalizácií, vyššie riziko komplikácií v kombinácii s úrazmi/polytraumou (pneumónia, krvácanie, syndróm odňatia), vyšší počet príjmov na jednotky intenzívnej starostlivosti, väčšie množstvo pooperačných komplikácií, vyššia mortalita (Trevejo-Nuñez, 2015).

4. Neadekvátne hojenie - nehojace sa rany

Príkladom neadekvátneho hojenia je tzv. nehojaca sa (chronická) rana. Je to **rana ktorá v priebehu 6 týždňov nenadobudne funkčnú a štrukturálnu integritu** včasným a primeraným spôsobom reparácie. Uvedená definícia udáva presné časové ohraničenie (časové hľadisko), neopisuje však znaky charakteristické pre narušené celulárne a molekulárne mechanizmy reparácie (funkčné hľadisko). Pri chronických ranách je prítomná hyperproliferácia epidermy okrajov rany s poruchou migrácie keratinocytov, pretrvávajúca inflamácia, prítomnosť bakteriálnej kontaminácie/infekcie a formácia biofilmu. Aj keď je v rane zvýšená koncentrácia zápalových buniek (neutrofily, makrofágy), nie všetky sú plne funkčné. Tieto bunky secerňujú zápal podporujúce cytokíny, ktoré synergicky zvyšujú koncentráciu proteáz (napr. MMP), zatiaľ čo miera syntézy inhibítorov MMP (TIMP) je redukovaná. Nekontrolované množstvo proteáz narúša základné mechanizmy reparácie; v porovnaní s fyziologickými procesmi hojenia je tiež narušená angiogenéza, znížená migrácia a aktivácia kmeňových buniek a znížená remodelácia extracelulárnej matrix. Procesy hojenia rán tak nemôžu pokračovať pre perzistenciu zápalu a chýbanie mediátorov stimulujúcich hojenie. Súčasne sa toxické produkty vzniknuté v dôsledku rozpadu tkanív a baktérií dostávajú do okolia rany, čo spolupôsobí pri ďalšom zániku tkanív a „udržiava“ chronicitu rany. Vo všeobecnosti je teda možné zhrnúť **charakteristické znaky typické pre chronickú ranu** nasledovne:

- hyperproliferácia epidermy s poruchou migrácie keratinocytov
- zvýšená celulárna infiltrácia so zápalovými bunkami s narušenou funkciou
- redukcia angiogenézy, redukcia migrácie a aktivácie kmeňových buniek
- prítomnosť bakteriálnej kolonizácie/kontaminácie/infekcie s tvorbou biofilmu
- zvýšená koncentrácia proteáz s narušením reparácie

V princípe sa každá rana môže stať chronickou, preto je z klinického hľadiska najlepšie klasifikovať ich podľa vyvolávajúcej príčiny. Cievna nedostatočnosť, diabetes mellitus a lokálny efekt tlaku na tkanivá patria ku najčastejším príčinám vzniku nehojajúcich sa rán. K nim však pristupujú všetky v predošlej časti uvedené lokálne i systémové faktory vrátane narušeného nutričného či imunitného statusu, pokročilého veku a mnohých pridružených ochorení. Chronické rany môžu kedykoľvek vzniknúť aj z rany akútnej, napríklad pôsobením perzistujúcej infekcie, v dôsledku neadekvátneho primárneho ošetrovania, pri hojení komplikovanom serómom, hematómom, dehiscenciou, nekrózou a pod. Ďalšie kapitoly budú venované jednotlivým druhom nehojajúcich sa (chronických) rán.

4.1. Ulcus cruris venosum

Najviac nehojajúcich sa rán sa vyskytuje na dolných končatinách. Najčastejšou formou vredu predkolenia (ulcus cruris) je ulcus cruris venosum, ktorý predstavuje najťažšiu formu chronickej venózneho insuficiencie (Mazuch, 2013) (viď aj 3.2.2.3). Existujú však aj vredy, na vzniku ktorých sa okrem chronickej venózneho insuficiencie podieľa aj arteriálna insuficiencia (ulcus cruris mixtum), podľa rôznych klinických štúdií tvoria 15-30% pacientov s ulcus cruris (Hedayati, 2015, Marston, 2011). Aktívne či zahojené venózne vredy predkolenia sa vyskytujú približne u 1% bežnej populácie (Bergan, 2006), častejšie u pacientov s vyšším vekom, aj keď výskyt nie je viazaný len na vek. Bolo dokázané, že u pacientov s venóznymi ulceráciami je tlak venózneho krvi v dolných končatinách zvýšený aj pri ich pohybe, zatiaľ čo za fyziologických okolností tlak venózneho krvi v dôsledku správne fungujúcej svalovej pumpy lýtkových svalov a správnej funkcie žilových chlopní v dolných končatinách klesá.

Aj keď je vo všeobecnosti akceptované, že venózne ulcerácie pri chronickej venózneho insuficiencii vznikajú na podklade venózneho stázy, existuje viacero teórií pokúšajúcich sa vysvetliť ich vznik. Zvýšeným únikom plazmatických proteínov (a z nich hlavne fibrínu) cez steny kapilár v dôsledku venózneho hypertenzie dochádza k

perikapilárnej akumulácii fibrínu. Podľa tejto teórie tzv. fibrínovej zátky nahromadený fibrín bráni difúzii kyslíku do podkožného tkaniva a kože. Podľa inej teórie tzv. vychytávania leukocytov dochádza v dôsledku venózne hypertenzie k narušeniu tlakového gradientu medzi arteriolami a venulami, čo vedie k hromadeniu leukocytov v postkapilárnych venulách. Aktivované biele krvinky môžu uvoľňovať voľné radikály a enzýmy s deštruktívnym účinkom na kožu a podkožné tkanivo.

Ulcus cruris venosum je z klinického hľadiska potrebné chápať ako proces, ktorého súčasťou sú navzájom sa prekrývajúce štádiá. Preulceratívne štádium je stav kedy ešte nedochádza k vytvoreniu otvorenej rany, aj keď už existujú predisponujúce faktory ktoré pri ich pretrvávaní môžu ulceráciu vyvolať. V tomto štádiu je prítomná zvýšená proliferácia fibrózneho tkaniva. Pri pretrvávaní resp. narastaní intenzity proliferácie dochádza k lipodermatoskleróze - indurácie kože. V akútnej inflamačnej fáze môže byť mylne považovaná za bakteriálnu celulitídu (Coleridge-Smith, 1993). Ďalším prejavom môže byť hemosideróza ktorá sa vyskytuje, ak červené krvinky unikajúce z kapilár uviaznu v perikapilárnom tkanive, čo zapríčiňuje uvoľňovanie pigmentu hemosiderínu z hemoglobínu. Ulceratívne štádium nastáva pri narušení rovnováhy medzi fibróznou proliferáciou tkaniva a jeho poškodzovaním v prospech tkanivového poškodenia. Vďaka dlhodobjšiemu pretrvávaní tejto nerovnováhy má ulcus cruris venosum chronický charakter (Chen, 2007).

Veľmi častou lokalizáciou venózneho vredu predkolenia je distálne predkolenie (resp. perimaleolárne) z mediálnej strany aj keď sa môže vyskytovať aj v iných lokalitách predkolenia. V extrémnych prípadoch môže byť až cirkulárny, prípadne prítomný na oboch predkoleniach. Okraje vredu sú nepravidelné, dobre ohraničené, erytematózne. Okolité koža býva hyperpigmentovaná (hemosiderín). Spodina rany je obvykle tvorená hypergranuláciami, s fibrínovým povlakom. Venózne vredy sú v porovnaní s vredmi pri ulcus cruris arteriosum viac plytké, menej bolestivé. Pri priebehu so zvýšenou exsudáciou spodiny rany má koža v okolí rany vlhký vzhľad, niekedy pripomínajúci exém. Venózne vredy predkolenia sa rozvíjajú postupne a môžu byť prítomné aj roky, s rozlične dlhými epizódami ich zahojenia či čiastočného zmenšenia. Opakované epizódy infekcií a celulitídy často končia poškodením lymfatického systému a následným lymfedémom. Diagnostika ulcus cruris venosum sa opiera o klinické prejavy, zahŕňa dôkladnú anamnézu, fyzikálne a zobrazovacie vyšetrenia s vyšetrením funkčnosti žilového ale aj

tepnového systému. V rámci diferenciálnej diagnostiky do úvahy prichádza ulcus cruris arteriosum, vaskulitída, vzácnejšie bazocelulárny resp. spinocelulárny karcinóm.

Liečba venózneho vredu predkolenia ako pri iných nehojajúcich sa ranách musí byť kauzálna (ovplyvňovanie príčiny vzniku) aj symptomatická (zmierňovanie resp. odstránenie následkov vzniku). Aby bolo možné docieľiť hojenie, je z kauzálneho hľadiska potrebné obnovenie rovnováhy medzi depozíciou a deštrukciou tkaniva a zo symptomatického hľadiska zlepšenie prostredia chronickej rany. Na splnenie uvedeného je potrebný komplexný prístup, ktorý zahŕňa manažment ranového exsudátu vrátane lokálnej liečby (bude spomenutá v samostatnej kapitole), opuchu tkaniva dolnej končatiny, medikamentózna liečba a tiež zváženie indikácií chirurgickej intervencie na venóznom systéme. Okrem uvedeného patrí ku základom manažmentu venózneho vredu predkolenia kompresívna liečba. Na kompresívnu liečbu sa používajú bandáže, ktoré sa rozlišujú podľa elasticity. Tzv. krátkoťažné bandáže sú tak nazývané pre ich relatívne nízku elasticitu a rozťažnosť, ktoré umožňujú pomerne pevnú aplikáciu bez spôsobovania nadmerného tlaku. Mnohé krátkoťažné bandáže sú tiež pevné čo pomáha bandáži odolávať objemovým zmenám končatín aj počas cvičenia s bandážovanými končatinami. Krátkoťažné bandáže po ich aplikácii na končatinu majú pomerne nízky tlak na končatinu v pokoji, ale zvyšujúci sa tlak na tkanivo počas pohybovej aktivity bandážovanej končatiny, čo významným spôsobom ovplyvňuje znižovanie opuchu a zlepšuje venóznú hemodynamiku (Trent, 2005). Pred aplikáciou kompresívnej liečby je veľmi dôležité presvedčiť sa cievny vyšetrením, či sa na vzniku vredu predkolenia nepodieľa aj arteriálna insuficiencia a teda či je arteriálne cievne zásobenie končatiny dostatočné na toleranciu kompresie.

4.2. Ulcus cruris arteriosum

Je dôsledkom periférneho arteriálneho ochorenia dolných končatín, ktoré je detailnejšie rozoberané v podkapitole 3.2.2.2. Nasledujúca časť je venovaná klinickým prejavom ulcus cruris arteriosum, fyzikálnemu vyšetreniu pacienta a rôznym testom, ktoré môžu poskytnúť hodnotné klinické informácie o závažnosti arteriálnej insuficiencie.

Arteriálne vredy sú prevažne lokalizované na plochách vystavovaných drobným traumám (predná hrana tibiae, laterálna časť stupaje nohy, distálne články prstov). Môžu byť lokalizované aj na miestach vystavených tlaku u pacientov s neuropatiou alebo u

imobilných či ležiacich pacientov napr. na päťach a laterálnych členkoch. V dôsledku nedostatku kyslíka pri poruche perfúzie majú rany suchší, bledší vzhľad, okraje bývajú ostro ohraničené. Spodina rany býva tvorená nekrózou, suchou escharou, u rán so spodinou tvorenou granuláciami sú tieto bledé, atonické, s minimálnou tendenciou k epitelizácii. Arteriálne vredy mávajú rozličnú plochu a hĺbku, vo všeobecnosti však siahajú hlbšie ako venózne vredy. Nekróza v celej hrúbke kože nezriedkavo postihuje podkožné tkanivo s expozíciou šliach, ligament alebo aj kostí. V okolí môže byť prítomný erytém alebo celulitída, čo môžu byť prejavy lokálnej infekcie, diferenciálne diagnosticky treba zvážiť aj dermatitídu resp. kontaktnú alergiu na topické prostriedky.

Môže byť prítomná suchá alebo vlhká gangréna. **Suchá gangréna** je dôsledkom úplnej ischémie, ktorá vedie až ku mumifikácii príslušnej časti, napr. palec na nohe. Okraje tvoria presnú hranicu medzi vitálnym a avitálnym tkanivom (demarkácia). Znamky infekcie nemusia byť prítomné. **Vlhká gangréna** je ischémia v kombinácii s infekciou tkaniva. Z rany sa šíri zápach, prítomná je putridná sekrécia spod nekrózy, tkanivá v okolí rany sú opuchnuté a začervenalé, línia demarkácie je neostrá, resp. neprítomná.

Výšetrenie sa má okrem dôkladnej anamnézy začínať fyzikálnym vyšetrením. *Aspexiou* končatín so zreteľom na trofické zmeny (napr. suchý, lesklý povrch, fisúry v plantárnych oblastiach, stav trofiky nechtov). Pri elevácii končatiny môže plantárna časť nohy viditeľne zblednúť, keďže arteriálny perfúzný tlak nie je schopný prekonať gravitáciu. *Palpáciou* je potrebné zistiť periférne pulzácie. Dôležité nie je len zistiť ich kvalitu, ale aj prípadné stranové rozdiely medzi končatinami. Palpáciou sa vyšetrujú pulzácie nad a.iliaca, femoralis, poplitea, dorsalis pedis, tibialis posterior. Tiež teplota kože vyšetrená palpáciou môže byť nižšia, s gradientom od akrálnych ku proximálnym častiam končatiny, resp. so stranovým rozdielom. *Skúška kapilárneho návratu* poskytuje informáciu o priechodnosti drobných artérií. Ľahké stlačenie každého prsta na nohe počas 2-3 sekúnd vyvolá výbled, ktorý by mal zmiznúť v priebehu 2-3 sekúnd a malo by sa obnoviť pôvodné zafarbenie kože. Ak výbled pretrváva dlhšie ako 2-3 sekundy, je kapilárny návrat oslabený, čo svedčí o poruche prekrvenia. Pre ischemickú chorobu dolných končatín sú tiež typické klaudikácie - bolesti v lýtkových svaloch vyvolané svalovými kŕčmi, ktoré nútia pacienta prerušiť chôdzu a zastaviť sa. Ak sú pulzácie slabo hmatné, nehmatné, alebo ak existujú stranové rozdiely v pulzáciách medzi končatinami, je

potrebné realizovať ultrazvukové vyšetrenia, z ktorých základným je **Dopplerovské vyšetrenie** s možnosťou lokalizovať miesto predpokladanej stenózy či obliterácie za ktorým je prietok krvi redukovaný. Týmto vyšetrením je možné stanoviť aj **ABI (ankle-brachial index)**, čo je pomerná hodnota medzi systolickým tlakom nameranom na členku a na ramene. U zdravých jedincov je hodnota ABI 1,0 a viac. So znižujúcou sa hodnotou ABI narastá závažnosť ischémie, pričom hodnoty pod 0,5 predstavujú ťažký stupeň, kedy je vzhľadom na nízku perfúziu tkanív otázna aj možnosť realizácie debridementu pre hrozbu prehlbovania nekróz a rozvoja infekcie. Vyšetrenie ABI je limitované u pacientov s dlhotrvajúcim diabetom s kalcifikovanými, nekomprimovateľnými tepnami, kedy môže byť ABI falošne pozitívne. K **neinvazívnym vyšetreniam** patrí aj **duplexná ultrasonografia**, farebná duplexná sonografia. **CT-angiografia** a **MR-angiografia** patria medzi **semiinvazívne metódy**, keďže pre vyšetrenia je potrebná intraarteriálna aplikácia kontrastnej látky. Tieto vyšetrenia však majú pri ich správnej indikácii vysokú výpovednú hodnotu a ich výsledky sú pre stanovenie terapeutického plánu často nesmierne dôležité.

4.3. Diabetická ulcerácia

Vzniká v súvislosti so základným ochorením diabetes mellitus. Etiológia a patogenéza je uvedená v príslušnej kapitole o systémových faktoroch hojenia rán (3.2.2.1).

Ako pri každom pacientovi, tak aj pacienti s diabetickou ulceráciou by mali mať dôkladne odobranú anamnézu vrátane údajov o medikáciách, pridružených ochoreniach a navyše aj o aktuálnom stave ochorenia diabetu. Je potrebné tiež vziať do úvahy anamnézu vzniku ulcerácie, predošlé ulcerácie či amputácie a všetky symptómy, ktoré by svedčili o neuropatii alebo periférnom arteriálnom ochorení. U pacientov s diabetickou nohou ale aj u pacientov s nehojacou sa ranou inej etiológie je potrebné vyšetriť citlivosť a tiež prekrvenie danej oblasti. Citlivosť na taktilné podnety a tlak sa zisťuje plantárne na aspoň troch miestach (palec, nad I. a nad V. metatarzom, prípadne malíček). Vyšetrenie prekrvenia sa opiera o rovnaké zásady aké sú uvedené v predošlej časti o ulcus cruris arteriosum. Tiež je potrebné si všimnúť kostné deformity, ktoré môžu byť podkladom pre vznik diabetického vredu. Z laboratórnych vyšetrení okrem základných odberov vrátane vyšetrenia hodnôt glykémie samostatne a aj v glykemickom profile je dôležité presvedčiť sa o kompenzácii diabetu vyšetrením glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c} - hemoglobín A_{1c}), ktorý odzrkadľuje priemerné hladiny glykémie v krvnej plazme v priebehu

predchádzajúcich 8-12 týždňov. Môže byť vyšetrený kedykoľvek aj bez toho, aby bol pacient nalačno. HbA1c je formou hemoglobínu, ktorý je kovalentne viazaný na glukózu. Vzniká neenzymatickou glykáciou pri kontakte hemoglobínu s plazmatickou glukózou. Udáva sa v percentách, pričom fyziologické rozmedzie je 4,6 - 6,4% (vyskytuje sa u nediabetikov alebo u pacientov diabetikov s optimálnou terapiou). Vysoké hodnoty HbA1c svedčia o dlhodobejšej dekompenzácii/subkompenzácii diabetu, ktorá prispieva ku rozvoju diabetickej ulcerácie a pri jej neriešení či ďalšom pretrvávaní sa výraznou mierou podieľa na terapeutickom neúspechu pri ďalšej liečbe.

Diabeticke ulcerácie sú najčastejšie výsledkom spolupôsobenia dvoch alebo viacerých rizikových faktorov ako periférna neuropatia, periférna arteriálna choroba, deformity (rezultujúce napr. z neuropatických štrukturálnych zmien) a tiež externá trauma (tesná topánka, cudzie teleso v topánke, obarenie nohy pri skúšaní teploty vody vo vani nohou, kontaktná popálenina na nohe, poranenie nohy). Negatívny dôsledok poranenia nôh u diabetickej pacientov vyplýva z ich zvýšenej náchylnosti k infekcii kvôli nedostatočnej mikrocirkulácii, poškodenej funkcii leukocytov, v niektorých prípadoch poruche výživy kvôli diétnym obmedzeniam a zníženiu optimálneho fungovania imunitného systému. Preto aj drobné poranenia môžu pre pacienta pri ich zanedbaní znamenať infekčné komplikácie v zmysle tvorby abscesu, rozvoja flegmóny, osteomyelitídy, prípadne s prechodom až k diabetickej gangréne (viď aj Obr. 3).

Vzhľadom k vyššie uvedenému by k základným princípom liečby mali patriť:

- optimálna kontrola diabetu
- efektívna lokálna liečba
- kontrola infekcie
- zabránenie pôsobenia tlaku (kontrola topánok pred obutím /tesnosť, cudzie teleso/, nosenie vhodnej resp. špeciálnej obuvi, denná vizuálna kontrola nôh)
- navrátenie/náprava cirkulácie krvi

4.4. Dekubity (preležaniny)

S rastúcou dobou prežívania ľudskej populácie rastie nielen počet pacientov s chronickými ochoreniami ale aj počet pacientov s poškodením kožnej citlivosti a poruchami mobility. Jednou zo závažných komplikácií narušenej citlivosti na taktilné/algické podnety

a/alebo zníženej či úplne obmedzenej mobility je rozvoj dekubitov. Sú to rany vznikajúce z poškodenia kože a/alebo podkožných tkanív lokalizované najčastejšie nad prominenciami kostí ako dôsledok účinku mechanických síl (tlak na tkanivo, trenie), lokálnej inflamácie a ischémie tkaniva.

Z patofyziologického hľadiska účinok tlaku vyvoláva deformáciu tkanív čo podmieňuje deformáciu cytoskeletu, ktorý je komplexnou proteínovou maticou podporujúcou štruktúru bunky zvnútra. Deformácie na bunkovej úrovni znamenajú stratu integrity plazmatickej membrány s narušením bunkovej homeostázy s následnou apoptózou buniek (Gefen, 2016). Vo včasných fázach celulárneho poškodenia malého množstva buniek vylučujú tieto bunky chemokíny - signály inflamácie, ktoré priťahujú imunitné bunky (neutrofily, makrofágy, T-lymfocyty) k miestu postihnutia. Aj keď tento mechanizmus patrí k základným mechanizmom reparácie celulárneho poškodenia, zároveň potenciálne prispieva k progresii tkanivového poškodenia. Zápalové chemokíny podmieňujú dilatáciu kapilár so zvýšením permeability ich stien priľahlých k miestam poškodenia, čo umožňuje migráciu leukocytov k miestam celulárneho poškodenia a zároveň únik plazmy a jej akumuláciu v miestach poškodenia s tvorbou lokálneho edému a postupným zvyšovaním intersticiálneho tlaku. Keďže tlak podložky zvonku a/alebo tlak kostných prominencií zvnútra na tkanivo pretrváva, je priestor na rozloženie/presun intersticiálneho edému limitovaný, čo vedie k vytvoreniu tkanivového poškodenia. V snahe o uvoľnenie tlaku z edému sú následne vylučované reaktívne kyslíkové a dusíkové radikály na degradáciu ECM (extracelulárna matrix), čo ďalej prehĺbuje úroveň tkanivového poškodenia. Tento efekt postupne nabera na intenzite a pretrvávajúca tkanivová deformácia spôsobuje postupne stále väčšie bunkové a tkanivové poškodenie, čo podmieňuje ďalšiu inflamáciu. Kombinácia deformačných síl a inflamácie s rozvojom intersticiálneho edému a progresívnym poškodzovaním tkanív má za následok narastajúcu obštrukciu kapilár a poškodenie krvného prietoku poškodeným tkanivom. K primárnemu priamemu deformačnému poškodeniu a sekundárnemu zápalovému poškodeniu tak pristupuje aj ischemické poškodenie tkaniva.

Tieto zmeny môžu nastať už v priebehu dvoch hodín. V prípade väčšieho účinku tkanivovej deformácie (tlak zodpovedajúci približne štvornásobku hodnoty diastolického tlaku) môže k poškodeniu dôjsť aj v kratšom časovom intervale do jednej hodiny (Gefen,

2008).

Z klinického hľadiska sú interakcie medzi tkanivom pacienta, ktorý sa plochou opiera o podložku a samotnou podložkou ovplyvnené rozsahom plochy kontaktu tela s podložkou, typom (pevnosťou, štruktúrou, tvarom) podložky, typom kontaktu tkaniva s podložkou (mechanický tlak a/alebo nadmerné trenie), expozičným časom, zložením tkaniva pacienta (hrúbka tuhosť kože a podkožného tkanina, tvar/ostrosť kostených povrchov), hmotnosťou pacienta (obezita). Okrem uvedených vplyvov je dôležitý celkový stav pacienta (stav hydratácie, nutricie - kachexia, výskyt porúch obehu, šokových stavov, metabolického rozvratu, lokálnej/celkovej infekcie), úroveň motorickej aj senzitívnej inervácie danej oblasti tela a tiež prítomnosť chemických vplyvov (moč, pot, stolica), ktoré svojím agresívnym pôsobením môžu znížiť kvalitu kožného krytu v oblastiach pôsobenia tlaku a/alebo trenia.

Z uvedeného vyplýva, že vznik a vývoj poškodenia je nielen tkanivovo špecifický a ovplyvňovaný lokálnymi faktormi, ale aj špecifický vzhľadom na celkový stav pacienta kde zohrávajú úlohu mnohé systémové faktory.

Podľa druhu a intenzity pôsobenia lokálnych a systémových faktorov závisí stupeň poškodenia tkanív: od povrchového poškodenia tkaniva až po rozsiahlu deštrukciu tkanív siahajúcich až na kosti.

Dekubity sú klasifikované podľa nasledovných štádií:

- a) **štádium I.:** Erytém - intaktná koža so začervenaním lokalizovaným väčšinou nad kostnými prominenciami
- b) **štádium II.:** Poškodenie v čiastočnej hrúbke kože - povrchová rana s ružovou alebo červenou spodinou bez povlaku, môže byť prítomný neporušený/porušený pľuzgier vyplnený seróznou tekutinou.
- c) **štádium III.:** Poškodenie kože v celej hrúbke - na spodine rany je prítomný podkožný tuk, nie však kosť, šľacha či sval. Môže byť prítomný povlak či podmínovanie okrajov. Štádium III. môže mať vzhľadom na lokalizáciu rozličnú hĺbku. Nad členkom či na záhlaví či kolene kde nie je veľké množstvo podkožného tkaniva môže byť plytký. V lokalitách s väčším množstvom podkožného tkaniva môže siahť do veľkej hĺbky.

d) **štádium IV.:** Poškodenie v celej hrúbke kože s exponovanou kosťou, šľachou či svalom často s podmiňovaním či tunelovaním, môže zasahovať do kapsuly kĺbu a podmieniť vznik osteomyelitídy, na povrchu môže byť povlak alebo čiastočne krytý nekrózou. V tomto štádiu, ako aj v štádiu III. je zvýšené riziko vzniku septických komplikácií.

e) **Nedetekovateľné štádium** - Poškodenie kože v plnej hrúbke s povrchom na celej ploche krytým povlakom (žltým, sivým, zeleným alebo hnedým) a/alebo escharou, čo znemožňuje zistiť skutočnú hĺbku postihnutia

f) **Suspektné postihnutie hlbokých štruktúr s neznámou hĺbkou** - purpurovo až gaštanovo sfarbená intaktná koža alebo pľuzgier naplnený sanguinolentným obsahom.

Z terapeutického hľadiska je dôležité preventívne pôsobiť proti riziku vzniku dekubitov aktívnym vyhľadávaním a identifikáciou rizík. Preto je u každého hospitalizovaného pacienta dôležité vstupné vyšetrenie hneď pri prijíme pacienta. Na stanovenie rizika slúžia skórovacie nástroje napr. Waterlow skóre (Waterlow, 1985), ktoré zahrňuje 9 klinických kategórií: pohlavie, BMI, mobilitu, kontinenciu, medikácie, typ kože, stav výživy, neurologický deficit a dĺžku pobytu na operačnej sále (ak bol pacient operovaný). Každá z kategórií má určité rozmedzie bodov. Po ich stanovení a sčítaní sú pacienti vyhodnotení ako pacienti so žiadnym rizikom, s rizikom, s vysokým alebo veľmi vysokým rizikom, podľa čoho potom prebieha výber preventívnych opatrení. Následne je potrebný výber vhodných polohovacích prostriedkov, určenie polohovacieho režimu s použitím polohovacích a ošetrovacích pomôcok, ale aj úprava celkového stavu pacienta (hydratácia, nutricia), pravidelná vizuálna kontrola rizikových oblastí najmenej trikrát denne, vykonávanie hygieny kože v rizikových oblastiach. Preventívne opatrenia sa však týkajú aj pacientov nehospitalizovaných, napr. paraplegikov pohybujúcich sa na sedacích vozíkoch, kde sedenie na vozíku bez kvalitnej sedacej podložky a dlhý pobyt v sedacej polohe bez uvoľnenia tlaku priamo súvisí so vznikom dekubitov v sedacej oblasti. Medzi polohovacie pomôcky patria rozličné typy podložiek ktoré majú znížiť tlak vyvíjaný na časti tela pacienta. Patria medzi ne molitanové matrace, vrapové matracové podložky, podložky s polystyrénovými guľôčkami, matrace s tvarovou pamäťou rozličnej hrúbky, matrace so striedavým nafukovaním a vzduchovo-pieskové lôžka ktoré zohrievaním silikónového prachu pomocou teplého vzduchu kompresorom spôsobujú jeho vírenie, fluidizačný efekt a nadľahčovanie pacienta. Napriek používaniu rôznych typov matracov je podľa

používaného typu potrebné aj pravidelné striedavé polohovanie pacienta v dvojhodinových intervaloch. V minulosti používané molitanové kolieska na podkladanie päty, záhlavia alebo iných častí tela dokážu spôsobiť vznik dekubitu, preto by mali byť nahradené vhodnejšími prostriedkami. Ak už dekubit vznikol, je potrebné okrem používania polohovacích pomôcok a polohovania resp. rehabilitácie a starostlivosti o celkový stav pacienta (obeh, metabolický stav, výživa) potrebné aj lokálne ošetrovanie rany konzervatívne alebo aj chirurgické.

4.5. Chronická posttraumatická/pooperačná rana

Vzniká následkom nedostatočného primárneho ošetrovania úrazu alebo následkom komplikácií v priebehu liečby vrátane účinku mnohých lokálnych a systémových faktorov. Typickými príčinami chronického priebehu hojenia môžu byť kontúzie mäkkých tkanív s rozsiahlymi hematómami, décollement (stratové poranenie kože, podkožia ktoré môžu siahať na fasciu, svaly, kĺby alebo až na kosti), nekrózy kože, osteitída, infekcie po rôznych implantátoch, endoprotézach, osteosyntetických materiáloch, infekcie kĺbov alebo hlboké infekcie mäkkých tkanív, rany po fasciotómiách pre kompartment syndróm rôznej etiológie (akútna končatinová ischémia, zlomeniny dlhých kostí s nakrvácaním do subfasciálneho priestoru). Problematickými sú rany spôsobené otvorenými zlomeninami, kedy môže dôjsť ku infekcii mäkkých častí tkanív aj kostného tkaniva, často s komplikovaným priebehom. V závislosti na stave rany zistenom pri vyšetrení pacienta a vyšetrení rany je potrebné postupovať komplexne, berúc do úvahy všetky priame i nepriame súvislosti so vznikom a pretrvávaním chronickej rany. Keďže v mnohých prípadoch sú tieto rany komplikované obnažením hlbokých štruktúr s rozličným stupňom bakteriálnej kolonizácie/kontaminácie/infekcie, je potrebné postupovať od dekontaminácie rany, cez debridement až k voľbe a použitiu optimálnej techniky/kombinácie techník vedúcich k uzáveru rany.

4.6. Atypické rany

Atypické rany zahŕňujú široké spektrum stavov a diagnóz zapríčinených inflamáciou, infekciou, malignitou, chronickými ochoreniami alebo genetickými poruchami. Za takéto rany považujeme rany s nezvyklými vlastnosťami a lokalizáciou ktoré sa nedarí vyliečiť napriek intenzívnej snahe. Je pravdepodobné, že väčšina týchto rán

nie je dodiagnostikovaná resp. sa pri diferenciálnej diagnostike na tieto typy rán nepomýšľa. S prolongáciou diagnostiky súvisí aj predĺženie hojenia s nižšou kvalitou života pacienta. Správna diagnostika založená len na vyšetrení pacienta a rany je v týchto prípadoch veľmi obtiažna a preto býva často doplnená o bioptické vyšetrenie. Práve histopatologické zhodnotenie bioptickej vzorky tkaniva rany tvorí podklad pre správnu diagnostiku rán ktoré by v rámci diferenciálnej diagnostiky mohli byť považované za atypické. Pre pomerne veľký počet druhov týchto rán uvádzam ich základné rozdelenie.

Zápalová etiológia

Medzi atypické rany zápalovej etiológie patria **vaskulitídy**, ktoré predstavujú rôznorodú skupinu ochorení pri ktorých je vedúcim príznakom zápal cievnej steny (Štvrtinová, 2015). Ide o postihnutie arteriol, venúl, kapilár či ciev väčšieho priesvitu, ktoré môžu viesť až k nekróze lokalizovanej na miestach poškodeného cievneho zásobenia. Z klinického hľadiska je vzhlad závislý od rozmerov/priesvitu poškodených ciev. Poškodenie ciev superficiálneho plexu kože môže mať vzhlad sieťovito erytematózny (livedo reticularis), zatiaľ čo postihnutie väčších a hlbších ciev sa môže prejavovať ako ulceratívna purpura a nekróza. Kožné prejavy vaskulitíd môžu byť zároveň združené s vaskulitídou v rôznych koncových orgánoch (renálny, pulmonálny, centrálny nervový systém, gastrointestinálny trakt). Medzi tzv. primárne vaskulitídy patria Takayashuova bezpulzová arteritída, obrovskobunková arteritída, polyarteritis nodosa, Kawasakiho choroba, Wegenerova granulomatóza, Bűrgerova choroba (thrombangiitis obliterans), Behcetova choroba. Existuje pomerne veľký počet týchto ochorení, ktoré sú klasifikované podľa veľkosti priesvitu postihnutých ciev, podľa druhu systémového ochorenia resp. druhu orgánu s ktorým sú spojené a pod. (Jenette et al., 2012).

K inflamatórnym ulceratívnym ochoreniam patrí aj pyoderma gangraenosum, lichen ruber planus, ulceratívna necrobiosis lipoidica, ulceratívna sarkoidóza.

Vaskulopatie

Atypické rany na podklade vaskulopatií sú dôsledkom oklúzie malých až stredných ciev v dôsledku porúch koagulácie. Cieva môže byť upchatá trombom alebo embolom vznikajúcim účinkom protilátok namierených proti účinku regulátorov zrážanlivosti.

K atypickým ranám - ulceráciám na poklade vaskulopatie patrí kryofibrinogenémia, kryoglobulinémia, antifosfolipidový syndróm, ulcerácie pri kosáčikovitej anémii.

Infekčné ochorenia

Atypické rany vznikajúce na podklade infekčných ochorení môžu byť spôsobené rôznymi druhmi bakteriálnych, vírusových, mykotických i protozoárnych organizmov. Etiologický agens je niekedy závislý aj od geografickej lokality, keďže niektoré z nich sú viazané na konkrétnu oblasť. Tiež zamestnanie prípadne niektoré záľuby pacienta pri ktorých môže byť exponovaný rôznym typom organizmov zohrávajú dôležitú úlohu. Ďalším faktorom môže byť oslabený imunitný systém pacienta. Medzi infekcie spôsobujúce rany patria atypická mykobakteriálna infekcia, atypická kvasinková infekcia, chromoblastomycóza, mycetóm, sporotrichóza, infekcia spôsobená rodom *Vibrio vulnificus*, infekcia spôsobená Herpes vírusom.

Nekrotizujúca fasciitída (NF) je závažná bakteriálna infekcia, ktorá sa rýchlo šíri s následným spôsobením nekrózy kože, podkožného tkaniva a fascie. Toto ochorenie má vysokú morbiditu a mortalitu ak ostane neriešené resp. ak je riešenie oneskorené (Trent, 2002). Pacienti u ktorých sa ochorenie môže vyskytovať sú väčšinou imunokompromitovaní (onkologickí pacienti ale aj pacienti s dlhodobou dekompenzovaným diabetes mellitus), ochorenie sa u nich môže rozvinúť aj z drobných poranení. Môže byť vyvolaná polymikrobiálnou infekciou z aeróbych aj anaeróbných baktérií, ale aj streptokokovou infekciou (*Streptococcus pyogenes*) s alebo bez stafylokokovej infekcie.

Atypické rany vyvolané metabolickými poruchami

Medzi rany tejto etiológie patrí kalcifylaxia. Býva pozorovaná v konečnej fáze chronickej renálnej insuficiencie u chronicky hemodialyzovaných pacientov. U týchto pacientov sa vyvíja sekundárna hyperparatyreóza, ktorá vedie ku ukladaniu kalcia v koži, podkožnom tkanive a cievach a spôsobuje odumieranie tkanív. Prejavy na koži začínajú ako erytematózne škvrny, ktoré sú lokalizované na rozličných častiach tela, často symetricky, ktoré postupne prechádzajú do nekrózy až gangrény. Na periférii týchto škvŕn môžu byť prítomné vezikuly a hemoragické buly.

Atypické rany podmienené neopláziou

Chronické nehojace sa rany sa pri ich veľmi dlhom pretrvávaní môžu transformovať na malignity, často spinocelulárny karcinóm. Primárne malignity zase v niektorých prípadoch môžu exulcerovať, ako napríklad rozsiahle bazocelulárne karcinómy. Určité rany môžu byť združené s malignitou, napríklad chronické rany vzniknuté na podklade vaskulitídy či pyoderma gangraenosum. Príkladom malígnej transformácie nehojacej sa rany je

Marjorlinov vred, pod ktorým sa rozumie predovšetkým malígna transformácia nehojacej sa popáleninovej rany, ale aj jazvy po excízii hlbkej popáleniny a autotransplantácie kože. Môže vzniknúť v období niekoľkých aj viac (niekoľko desiatok) rokov uplynulých od samotného zákroku. Etiológia malígnej degenerácie nie je celkom známa, predpokladá sa abnormalita v procese hojenia rán zapríčinená stálou iritáciou rany, chronická expozícia nepriaznivému vonkajšiemu prostrediu a opakované poranenie v miestach pôvodnej rany. Liečba spočíva v chirurgickej excízii s histologickým vyšetrením a v použití vhodnej techniky na uzavretie rany po obdržaní histologického vyšetrenia excízie.

Atypické rany sú vo všeobecnosti výsledkom pôsobenia základných ochorení a preto je dôležité vykonať správnu diagnostiku a následne liečiť primárne ochorenia podmienujúce vznik rany. Diagnostika je však vzhľadom na rozmanitosť prejavov a početnosť ochorení veľmi obtiažna z diferenciálnej diagnostických dôvodov. Preto si vo väčšine prípadov komplexnosť diagnostiky a liečby atypických rán vyžaduje rozsiahle skúsenosti a multidisciplinárny prístup.

5. Vyšetrenie a liečba pacienta s nehojacou sa ranou

Pacienti s nehojacou sa ranou by mali byť vyšetrení a liečení komplexne. Filozofiou tohto komplexného prístupu je snaha o liečenie celého pacienta a nielen rany samotnej, čo nazývame holistickým prístupom (European Wound Management Association - EWMA, 2008). Pri vyšetrení je potrebné odobrať podrobnú pacientovu anamnézu vrátane druhov a dávok užívaných medikácií, zistiť pridružené ochorenia pacienta, identifikovať všetky lokálne a systémové faktory ktoré sa môžu podieľať na vzniku a pretrvávaní nehojacej sa rany vrátane nutričného statusu, kompenzácie diabetu (ak je prítomný), perfúzie a citlivosti rany a jej okolia. Pacient môže mať nediagnostikovaný resp. neliečený diabetes mellitus, periférne arteriálne ochorenie, chronickú venóznú insuficienciu či iné ochorenia. Preto je potrebné aktívne pátrať po možných pridružených ochoreniach a pacienta vyšetriť aj spôsobmi ako je vyššie uvedené pri jednotlivých typoch nehojajících sa rán. Mnohokrát sa až pri odoberaní anamnézy vrátane subjektívnych ťažkostí a objektívnych prejavov u pacienta pri vyšetrení rany a ďalších následných zobrazovacích a laboratórnych vyšetreniach objavia skutočnosti, ktoré objasnia skutočné príčiny vzniku nehojacej sa rany. Pri vyšetrení samotnej rany je dôležité si všímať (viď aj Obr. 4a,b,c):

- lokalizáciu rany a jej rozmery (pozdĺžny, priečny, šikmý rozmer v centimetroch)
- charakter okrajov (rovné, pravidelné, nepravidelné, valovité, podmínované)
- charakter okolia rany (erytém, opuch, indurácia, palpačná citlivosť/bolestivosť na taktilné podnety)
- spodinu rany (farba, povlak, nekróza, granulačné tkanivo, exponované kostné tkanivo), podmíňovanie okrajov, prítomnosť fistúl, chobotov
- množstvo, charakter a farba exsudátu (serózný, purulentný, sanguinolentný)
- zápach z rany

Dôležité je aktívne pátrať po známkach lokálnej infekcie a vyšetrenie rany opakovať v pravidelných intervaloch (pri hospitalizovaných pacientoch pri každom prevaze, pri ambulantných pacientoch podľa klinického stavu viackrát alebo aspoň raz týždenne).

V rámci vstupného vyšetrenia je potrebné odobrať výter z rany detoxikačným tampónom, ktorým sa zároveň môžu vyšetrit' okraje rany a zistiť, či sú okraje rany podmíňované resp. v akom rozsahu a do akej hĺbky podmíňovania siahajú a v ktorých častiach rany. Súčasťou vyšetrenia je vedenie dokumentácie, kde je okrem celkového stavu pacienta potrebné uviesť na základe horeuvedených kritérií presný lokálny nález. Po vyšetrení rany môžu byť potrebné laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia - Rtg vyšetrenie pri afekcii kostného tkaniva, pri kostných deformitách alebo pri podozrení na osteomyelitídu, fistulografia na verifikáciu priebehu fistúl a iné zobrazovacie vyšetrenia už popísané pri jednotlivých typoch nehojajúcich sa rán.

5.1. Základné princípy liečby nehojajúcich sa (chronických) rán

Základným cieľom liečby každého pacienta s ranou je docieľiť jej zahojenie v čo najkratšom čase a v najlepšej kvalite optimálne voleným terapeutickým pôsobením. V prípade pacientov s nehojacou sa ranou sa na príčine jej vzniku a aj na výslednom stave podieľajú mnohé z uvedených lokálnych a systémových faktorov osobitne alebo aj v kombinácií. Preto je potrebné odhaliť tieto faktory, odstrániť resp. zmierniť ich pôsobenie a navodiť tak podmienky pre účinný efekt lokálnej liečby.

Pod lokálnou liečbou rozumieme liečebné pôsobenie na ranu konzervatívne i chirurgické, zamerané na redukciiu bakteriálnej kolonizácie, odstránenie všetkých devitalizovaných častí zo spodiny rany a korekciiu abnormálnych procesov hojenia vrátane použitia optimálnej chirurgickej techniky uzáveru rany (ak je to potrebné) s úmyslom navodiť a uľahčiť priebeh procesov hojenia rany. Z tohto hľadiska je dôležitý koncept ovplyvňovania spodiny rany prostredníctvom štyroch zložiek, názvy ktorých tvoria v anglosaskej terminológii akronym TIME (European Wound Management Association - EWMA Position document, 2004):

T issue	- odstránenie devitalizovaného tkaniva (débridement)
I nfection/Inflammation	- kontrola infekcie
M oisture balance	- menežment ranového exsudátu
E pithelial (edge) advancement	- podpora epitelizácie

Jednotlivé zložky však od seba nie sú oddelené; v priebehu procesu liečby sa prekrývajú, môžu prebiehať súčasne, v priebehu liečby sa rôzne z nich dostávajú do popredia v rozličnej intenzite alebo sa vzájomne dopĺňajú (napr. debridementom sa nielen odstráni devitalizované tkanivo, ale sa znižuje aj osídlenie rany patogénnymi mikroorganizmami, čo má vplyv na liečbu infekcie resp. zníženie rizika jej vzniku) (viď aj Obr. 3). Keďže jednotlivé zložky majú vplyv na rôzne patofyziologické mechanizmy, môžu sa dynamicky meniť a používať vzhľadom na aktuálny klinický stav pacienta/rany.

5.1.1. Odstránenie devitalizovaného tkaniva (débridement)

Odstránenie devitalizovaného/nekrotického tkaniva zo spodiny nehojacej sa rany má viacero výhodných účinkov. Odstráni sa avaskulárne tkanivo, baktérie a bunky ktoré bránia procesu hojenia, čo prispieva ku navodeniu prostredia stimulujúceho rast granulačného tkaniva.

U akútnych rán nie je obvyklá prítomnosť nekrotického tkaniva, preto je débridement zameraný na odstránenie cudzorodého materiálu a tkaniva ktoré už je alebo má potenciál stať sa devitalizovaným. Pri väčšine akútnych rán je postačujúce vykonať debridement raz na rozdiel od chronických rán a niektorých akútnych rán (napr. rany komplikované rozsiahlou stratou tkanív resp. príliš znečistené cudzorodým materiálom), kedy je potrebné realizovať débridement opakovane. Existuje množstvo metód na realizáciu débridementu

(chirurgický/ostrý, mechanický, autolytický, larválna terapia, chemický, enzymatický, fyzikálne metódy - hydrochirurgia, ultrazvuk a pod.). V zásade je tieto metódy možné rozdeliť na metódy chirurgické a konzervatívne. Pri výbere najvhodnejšej metódy je potrebné brať do úvahy efektivitu metódy a jej dostupnosť, toleranciu pacienta, lokálny nález a celkový zdravotný stav, skúsenosti poskytovateľa, liečebné náklady.

Chirurgický/ostrý débridement je jedným z najdôležitejších nástrojov na zníženie bakteriálnej kontaminácie/kolonizácie/lokálnej infekcie rán a navodenie procesu hojenia. Výhody chirurgického débridementu spočívajú v:

- odstránení nekrotického tkaniva, povlaku
- znížení pôsobenia tlaku
- získaní prehľadu o skutočných rozmeroch rany a štruktúrach nachádzajúcich sa pod nekrotickým tkanivom
- zlepšení drenáže ranového exsudátu (sekrétov a/alebo hnisu)
- zlepšení účinnosti topických prostriedkov aplikovaných na ranu
- stimulácii procesov hojenia

Chirurgický/ostrý débridement je invazívny zákrok, ktorý môže byť radikálny a preto je vo väčšine prípadov realizovaný na operačnej sále pri dodržiavaní zásad asepisy a antisepisy. Ošetrojúci lekár by mal mať potrebné vybavenie, ovládať anatómiu, rozlišovanie jednotlivých typov tkanív, ovládať chirurgické techniky vrátane schopnosti zastaviť krvácanie ak nastane a preukázať vysokú úroveň klinického rozhodovania pri posudzovaní efektivity, limitácií a bezpečnosti ostrého débridementu. Débridement by mal byť vykonaný do úrovne vitálneho tkaniva. Po odstránení devitalizovaných tkanív resp. po explorácii a vyčistení podmínovaní a chobotov sa rozmery rany môžu podstatne zväčšiť (Obr. 6b). Z týchto dôvodov sú možnosti chirurgického débridementu bez anestézie obmedzené len na menšie zákroky, resp. na odstránenie len slabo adherujúcich častí nekrotického tkaniva. Chirurgický débridement je nutné zvážiť u pacientov s poruchami perfúzie danej lokality. Pacienti u ktorých je potrebné obnoviť/zlepšiť perfúziu oblasti rany a jej okolia rekanalizáciou ciev alebo revaskularizáciou by pri chirurgickom débridemente síce mali odstránené devitalizované tkanivá, avšak kvôli poruche perfúzie by spodina rany a aj jej okolie opäť zněkrotizovali. Tiež pacienti s poruchami koagulácie alebo pri užívaní antikoagulancií v terapeutickej dávke sú kontraindikovaní. Relatívnou kontraindikáciou je

napr. suchá eschara na päťách, ktorá tvorí ochrannú bariéru, pokiaľ eschara a/alebo jej okolie nevykazuje príznaky infekcie. Pri débridemente suchej echary na päťách by pre veľmi tenkú vrstvu podkožného tkaniva mohlo dôjsť ku expozícii periostu alebo kostného tkaniva päťových kostí.

Aj keď je chirurgický/ostrý débridement považovaný za najefektívnejší, existujú aj iné tzv. nechirurgické (konzervatívne) metódy débridementu, ktoré môžu byť v špecifických prípadoch resp. pri nemožnosti realizácie chirurgického débridementu, prípadne ako doplnok ku chirurgickému débridementu účinné.

Mechanický débridement je priame pôsobenie mechanických síl na devitalizované tkanivo. Jedná sa o použitie mäkkej abrázie tampónom alebo gázou na neadherujúce, vlhké devitalizované tkanivo, použitie pravidelného vymieňania vlhkého krytia aplikovaného na zmiešané plochy s povlakmi a granulačným tkanivom, kde vlhké krytie postupne do seba inkorporuje časti devitalizovaného tkaniva, použitie hydroterapie (napr. sprchovanie na odstránenie adherujúcich krúst a debris zo spodiny rany), z novších metód v rámci hydroterapie existuje využitie vodného prúdu pod tlakom a pulzná laváž s odsávaním). K mechanickému débridementu patrí aj lokálnym podtlakom asistovaná liečba (NPWT) alebo NPWT s instiláciou – aplikáciou lokálneho podtlaku s preplachovaním rany so súčasným odsávaním roztoku zmiešaného so sekrétmi z rany (NPWTi), pri ktorých sa však najlepších liečebných výsledkov dosahuje v prípade, že nadväzujú na chirurgický/ostrý débridement (Obr. 6c).

Autolytický débridement je využitie autolýzy - procesu, pri ktorom pôsobia enzýmy prítomné v rane na odlúčenie nekrotického tkaniva. V prostredí vytvorenom pomocou krytí zadržujúcich vlhkosť (napr. hydrogély, hydrokoloidy alebo transparentné filmy) aplikovaných na ranu dochádza pôsobením proteolytických a kolagénolytických enzýmov uvoľňovaných z fagocytárnych buniek ku rozkladu devitalizovaného tkaniva. Táto metóda je však pomerne zdĺhavá a pri jej realizácii je potrebné pacienta sledovať kvôli príznakom infekcie. Práve pri prítomnosti príznakov lokálnej infekcie je uvedený spôsob liečby kontraindikovaný. Nepoužíva sa tiež pri suchých nekrózach. Používa sa v prípadoch, keď pacienti nie sú schopní tolerovať iné, radikálnejšie formy débridementu ako aj pri domácej ošetrovateľskej starostlivosti, kde môžu byť ošetrovatelia inštruovaní o spôsoboch aplikácie tejto liečby.

Chemický débridement (*chemická nekrolýza*) je použitie chemických látok na odstránenie nekrotického tkaniva. Používa sa pri demarkovaných nekrózach na ktoré sa nanáša kyselina acetylsalicylová v 40% koncentrácii vo vazelínovom základe, alebo kyselina benzoová v 40% koncentrácii vo vazelínovom základe (Obr. 5a,b). Tieto masti je nutné nanášať prísne len na nekrotické tkanivo, aby sa zabránilo macerácii okolitej zdravej kože. Majú svoje využitie pri odstraňovaní nekróz po popálení ktoré však musia byť staršie ako 5 dní. Opakovaním nanášaním pri preväzoch dochádza postupne ku odlúčeniu nekróz, pod ktorými je obvykle prítomné granulačné tkanivo (Obr. 5c). Táto metóda môže byť použitá aj na nekrózy tvoriace povrch dekubitov alebo iných rán, je však vyhradená pre použitie na menšie plochy. Na väčšie plochy hlbokých popálenín (viac ako 10% celkového telesného povrchu) sa nepoužíva pre možnú systémovú toxicitu, alebo pre hrozbu lokálnej infekcie až septického stavu pri rozsiahlych plochách nekróz, kedy je potrebné prikročiť skôr ku chirurgickému débridementu. K chemickému débridementu môžeme priradiť aj tzv. osmotický debridement, kedy sa používajú osmoticky aktívne látky. Do tejto skupiny patria prípravky na báze včelieho medu, ktoré sa aplikujú vo forme gélu, impregnovaného tylu alebo impregnovaného alginátového krytu.

Enzymatický débridement využíva pôsobenie rôznych druhov enzýmov aplikovaných priamo na povrch rany. Patria sem kolagenázy (selektívne natrávia kolagén, ktorý spája devitalizované tkanivo s vitálnou spodinou rany), fibrinolýziny (inaktivujú fibrinogén a pomáhajú dilatovať kapiláry na spodine rany zlepšujúc tak zápalovú odpoveď) a proteolytické enzýmy ako papain-urea (podmieňujú denaturáciu proteínov čo napomáha natráveniu fibrínu na spodine rany). Táto metóda je v porovnaní s chirurgickým débridementom pomerne zdĺhavá a nákladná. Pri aplikácii na hrubú nekrózu v celej hrúbke kože je účinok nedostatočný. Pred aplikáciou enzýmov najčastejšie vo forme gélov je potrebné plochu navlhčiť fyziologickým roztokom, prípadne plochu po aplikáciu enzýmu kryť navlhčeným gázovým krytím, aby sa vlhkosť udržala. Kontraindikáciou je súčasné používanie topických prostriedkov s obsahom iónov ťažkých kovov (napr. striebra) a detergentov (peroxid vodíka), ktoré môžu enzýmy inaktivovať.

Špecifickou formou enzymatického débridementu je vysoko efektívne použitie enzýmu z výťažku ananásových stopiek, ktorý je pripravovaný v lyofilizovanej forme. Po premiešaní s gélovou substanciou dochádza ku aktivácii enzýmu. Aktívna látka vo forme

gél je nanášaná na hlboké popáleniny IIb-III.stupňa, na ktoré enzým pôsobí vysoko selektívne a odlučuje (rozpúšťa) len devitalizované tkanivo. Táto metóda sa zatiaľ využíva len pri akútnych popáleninách, výskum však pokračuje s perspektívou liečebného použitia na débridement aj chronických rán.

Larválna terapia je využitie živých, medicínskych lariiev muchy *Lucilia sericata*, ktoré sú aplikované na povrch devitalizovaného tkaniva (Čambal, 2013). Larvy selektívne požívajú nekrotické tkanivo a vylučujú proteolytické enzýmy, ktoré ďalej rozkladajú nekrotické tkanivo. Tomuto tzv. biologickému débridementu je prisudzovaný aj antibakteriálny účinok zmenou mikroprostredia rany a pH rany, najmä na kmene *Streptococcus A* a *B*, *Staphylococcus aureus*, s nižšou aktivitou proti *Pseudomonas aeruginosa* a bez inhibičných účinkov na kmene *Enterococcus* alebo gramnegatívne baktérie *E.coli* či *Proteus* (Thomas, 1999). Pri použití larválneho débridementu nie sú uvádzané žiadne alergické reakcie či toxické účinky, aj keď je spomínané svrbenie alebo jemný dyskomfort pociťovaný pacientami. Aj táto metóda je v porovnaní s chirurgickým débridementom pomalšia, aj keď účinná. Jej použitie je popisované v súvislosti s débridementom rán spôsobených Pyoderma gangraenosum, kde je chirurgický débridement kontraindikovaný (Rozin, 2004).

5.1.2. Kontrola infekcie

Všetky otvorené rany sú osídlené baktériami a sú považované za bakteriálne kontaminované. Stav kedy sa baktérie začnú množiť do tej miery, že dochádza ku narušeniu procesov hojenia nazývame kritickou kolonizáciou. V prípade, že dochádza ku invázii replikujúcich sa baktérií do okolitých tkanív a hlbších častí rany, jedná sa o infekciu rany (viď aj podkapitolu 3.1.2). Väčšina chronických rán je osídlená viacerými druhmi mikroorganizmov. Ako najčastejšie sa vyskytujúce patogény zapríčiňujúce zťažené hojenie rán a infekciu sú uvádzané *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* a *beta-hemolytické streptokoky*. Niektoré kombinácie druhov baktérií môžu vytvoriť synergický efekt čo má za následok, že inak nevirulentné kmene môžu spôsobovať poškodenie organizmu. Komplexné polymikrobiálne osídlenie ktoré sa vyvinie v prostredí chronickej rany nazývame pojmom *biofilm*. Nie je voľným okom viditeľný, a nedá sa zistiť ani rutinným výterom z rany. Baktérie vytvárajú biofilm pomocou polymerických substancií. Táto matrix pôsobí ako protektívna bariéra, ktorú je ťažké prekonať aj antimikrobiálnymi

prostriedkami. Mikrobiálne interakcie môžu mať zvýšený patogénny efekt ktorý teda nezávisí len od ich množstva, ale aj od typu a patogenity (schopnosť infikovať), virulencie (stupeň patogenity) a tiež od druhu interakcií s pacientovým organizmom, čo určuje výsledný vplyv na nehojacú sa ranu. Ďalšou zložkou súvisiacou s infekciou rany je rezistencia pacientovho organizmu, čiže schopnosť organizmu vystupňovať imunitnú reakciu aby odolal bakteriálnej invázii a poškodeniu. Rezistencia môže byť ovplyvnená množstvom lokálnych a systémových faktorov. Tlmenie či odstránenie účinku týchto faktorov spolu s débridementom, topickými antibakteriálnymi prostriedkami, a ostatnými terapeutickými zásahmi (pri ich indikácii) má priamy vplyv na zníženie rizika vzniku hroziacej resp. na odstránení alebo zmiernení klinických dôsledkov vzniknutej infekcie rany (viď aj Obr. 3d,e).

Infikované rany je nutné ošetrovať za aseptických podmienok. V prípade uzavretých infikovaných rán je potrebné ich otvoriť, realizovať chirurgický débridement a vhodnou drenážou zabezpečiť odvádzanie ranového exsudátu. U infikovaných sekundárne sa hojajúcich posttraumatických rán alebo infikovaných chronických ulcerácií stojí tiež v popredí chirurgický débridement. Nekrózy, povlaky a devitalizované tkanivá musia byť odstránené, kapsy a choboty vyčistené a široko otvorené. Týmto opatreniami sa zároveň zabezpečí zlepšenie perfúzie tkanív a zvýšenie dodávky kyslíka, čo je nevyhnutné pre správnu funkciu lokálnych mechanizmov imunitného systému. Výhodným doplnkom ku chirurgickému débridementu pri liečbe infikovaných rán je v indikovaných prípadoch lokálnym podtlakom asistovaná liečba (NPWT), pri správnom používaní ktorej dochádza ku redukcii počtu baktérií a zníženiu koncentrácie proteolytických enzýmov, derivácii ranového exsudátu, stimulácii angiogenézy a aj ku účinku fyzikálnych síl (podtlak) v zmysle približovania okrajov rany a uzatvárania rôznych podmínovaní a chobotov (viď Obr. 6a-d). Pri kontrole infekcie zohráva okrem uvedeného úlohu aj systémová terapia antibiotikami, ktoré je možné podávať ihneď pri diagnostikovaní infekcie (zásadou je začať so základnými antibiotikami a nepoužívať hneď antibiotiká vyšších radov) a po obdržaní výsledku kultivačného vyšetrenia terapiu korigovať vzhľadom ku citlivosti kultiváciou zistených bakteriálnych kmeňov na konkrétne antibiotiká. Pri vysokých febrilitách nad 39°C je potrebné vykonať odber krvi na hemokultúru. Systémové podávanie antibiotík pri infekcii rany však musí prebiehať spoločne s celkovou a intenzívnou lokálnou liečbou, vrátane použitia topických antibakteriálnych prostriedkov.

Topické antimikrobiálne prostriedky (ďalej topické prostriedky) sú látky s antimikrobiálnymi účinkami, ktoré sú aplikované priamo na ranu (topická aplikácia). Sú vo forme roztokov, masť, alebo inkorporované/impregnované v rôznych obvazových materiáloch. Sú v kontakte s ranou a ranovým exsudátom. Ich účinok spočíva v redukcii počtu baktérii v rane, vo vytváraní homogénnejšej bakteriálnej flóry so znížením výskytu viacerých druhov mikroorganizmov (menej druhov mikroorganizmov prítomných v rane). Spolu s ostatnými zložkami obväzu rany tvoria bariéru proti ďalšej kontaminácii z vonkajšieho prostredia. Pri priamom kontakte s devitalizovaným tkanivom sú schopné pôsobiť lokálne na ranu. Keďže devitalizované tkanivo je avaskulárne, predstavuje ideálnu živnú pôdu pre rast mikroorganizmov. Do avaskulárneho tkaniva, na rozdiel od topických prostriedkov nie sú schopné preniknúť ani systémovo podávané antibiotiká. Preto je použitie topických prostriedkov osamote alebo v kombinácii so systémovou liečbou z hľadiska prevencie/kontroly/liečby ranovej infekcie veľmi dôležité. Medzi topické antimikrobiálne prostriedky patria:

Striebro

Striebro sa medicínne používalo už pred mnohými storočiami. Má dokázanú antimikrobiálnu aktivitu. Striebro je biologicky aktívne, keď sa nachádza v rozpustnej forme. Buď vo forme iónu Ag^+ (napr. sulfadiazín strieborný, dusičnan strieborný alebo iné zlúčeniny iónového striebra), alebo vo forme Ag^0 prítomnom v nanokryštalickej forme. Voľný kation striebra blokuje bunkové dýchanie mikroorganizmov a narušuje funkciu ich bunkových membrán. Viaže sa na a denaturuje bakteriálnu DNA a RNA a tým inhibuje bunkovú replikáciu. Výhodou striebra v nanokryštalickej forme je jeho postupné a sústavné dlhodobjšie uvoľňovanie v nižších koncentráciách do postredia rany, kde sa viaže na chloridy z ranového exsudátu. Okrem "tradičných" prostriedkov vo forme krémov či roztokov je striebro v súvislosti s pokrokom v oblasti polymérov, impregnačných technológií a nanotechnológií súčasťou mnohých typov obvazových materiálov (filmy, peny, algináty, hydrovlákna, gély, gázy, tyly, kompozity, prostriedky s nanokryštalickým striebrom). Príkladmi niektorých prostriedkov s obsahom striebra sú:

Dermazin[®] (Sandoz) - krém bielej farby na báze sulfonamidov a striebra (sulfadiazín strieborný). Má dobrý účinok na gramnegatívne baktérie. Využíva sa aj pri topickej liečbe popálenín.

Ialugen Plus[®] (IBSA) - topický prostriedok vo forme krému aj impregnovaného tylu na báze kyseliny hyaluronovej urýchľujúcej hojenie v kombinácii so sulfadiazínanom strieborným.

AgNO₃ sol. 0,5% - roztok pripravovaný magistraliter sa aplikuje vo forme obkladov tak, aby bola gáza ktorá je ním impregnovaná stále vlhká.

Aquacel Ag+Extra[®] (ConvaTec) - je vláknitou formou hydrokoloidu (karboxymetylcelulóza) s vysokou absorbnou vlastnosťou, ktorý sa pri kontakte s exsudátom mení v pevný kompaktný gél zadržiavajúci exsudát.

Atrauman Ag[®] (Hartmann) - krytie s obsahom nanočastíc striebra, ktoré je impregnované masťou na báze triglyceridov. Striebro je uvoľňované do rany pri kontakte s ranovým exsudátom postupne počas 7dní, má teda dlhší účinok. Vďaka impregnácii masťou sa neprilepí na povrch rany, pri jeho ostraňovaní sa netraumatizuje spodina rany. Tiež okolitá zdravá koža je chránená pred maceráciou. Používa sa tiež ako kontaktná vrstva pri lokálnym podtlakom asistovanej liečbe, kde sa využívajú aj jeho antibakteriálne vlastnosti. (Bukovčan, 2016).

Acticoat[®] (Smith&Nephew) - flexibilné porézne krytie s nanokryštálmi striebra sa od bežného striebra líši svojou veľkou povrchovou plochou. Je určené k použitiu na stredne hlboké i hlboké infikované rany a rany vystavené riziku infekcie. Dobré pôsobí vo vlhkom prostredí, preto by jeho povrch mal byť zvlhčovaný.

Polyhexametylén Biguanid (PHMB)

Jedná sa o syntetickú, biocídnu látku ktorá sa svojím zložením podobá prirodzene sa vyskytujúcim molekulám produkovaným zápalovými bunkami na ochranu pred infekciou (Chindera, 2016). Je súčasťou obvazových krytov, gélov, dezinfekčných roztokov, roztokov na čistenie kontaktných šošoviek. PHMB ako súčasť rôznych typov kontaktných vrstiev obvazových materiálov tvorí bariéru pred kontamináciou z vonkajšieho prostredia a zároveň má baktericídnu aktivitu na baktérie ktoré sú absorbované do obväzu. PHMB sa používa aj ako súčasť špongií, ktoré sa aplikujú ako kontaktná vrstva pri lokálnom podtlakom asistovanej liečbe.

Jód

Jód má široké spektrum antimikrobiálnej aktivity a pôsobí viacerými spôsobmi na bunkovú stenu a jadro uľahčujúc poškodenie mikroorganizmov. Povidone-iodine je stabilnou chemickou zlúčeninou polyvinylpyrolidonu (povidone) a jódu. Roztok *Betadine*[®] (Molnlycke) má široké využitie pri dezinfekcii kože v rámci prípravy operačného poľa. Môže sa aplikovať na rany vo forme obkladov, avšak pri aplikácii na ranu by sa mal vymieňať častejšie keďže na rane zasychá, čo spôsobuje vysychanie povrchu rany a naruša koncept vlhkého hojenia rán. Povidone-iodine impregnovaný v pletenej viskózovej látke s polyetylén glykolom (PEG) slúži ako kontaktná slabo adherujúca vrstva obväzu (*Inadine*[®] - Johnson&Johnson). Pri kontakte s exsudátom je jód uvoľňovaný z PEG bázy, ktorá je na rozdiel od lanolínu a parafínu rozpustná vo vode a ľahko odstrániteľná z povrchu kože a spodiny rany. Jód sa používa aj ako súčasť transportného systému cadexomer-iodine, kde je jód v koncentrácii 0,9% viazaný v polyméri z modifikovaného škrobu rozpustného vo vode. Exsudát postupne preniká do polyméru čím dochádza ku napúčaniu a postupnému sústavnému uvoľňovaniu jódu v 0,9% koncentrácii, čomu je na rozdiel od prostriedkov s povidone-iodine s okamžitým uvoľnením jódu po aplikácii pripisovaný nižší cytotoxický efekt na proces hojenia rán.

Med

Využitie medu v hojení rán je dokumentované už v obdobiach pred naším letopočtom. Antimikrobiálny účinok medu súvisí s vysokou koncentráciou cukru, čím je vytvorený osmotický efekt s dehydratačným účinkom na baktérie. Zároveň nízke pH 3,2-4,5 inhibuje rast baktérií. Osmotický efekt prispieva tiež k vytvoreniu vlhkého prostredia rany čo chráni ranu pred vysychaním; krytie sa ľahšie a menej bolestivo odstraňuje pri jeho výmene. Z prítomnosti enzýmu glukózo oxidázy vyplýva produkcia peroxidu vodíka s ďalším antibakteriálnym efektom (Bucekova, 2014). Obväzové prostriedky s obsahom medu sú vo forme alginátov, hydrokoloidov a pást.

Okrem uvedených antibakteriálnych prostriedkov existuje veľké množstvo prostriedkov na báze iných chemických zlúčenín. Dobré klinické skúsenosti najmä u rán kolonizovaných s *Pseudomonas aeruginosa* sú s roztokom *kyseliny octovej* pripravovaným magistraliter v 1% koncentrácii. Používa sa vo forme obkladov alebo v kombinácii s krémom s obsahom

striebra (sulfadiazinan strieborný) natretým na roztokom navlhčenú gázu. *Octenisept®* (Schülke & Mayr) obsahuje oktenidíniumchlorid a fenoxietanol, ktoré majú antiseptické vlastnosti. Používa sa vo forme roztoku ako súčasť obkladov alebo na preplach.

Je dôležité ešte raz zdôrazniť, že pri klinických príznakoch svedčiacich pre infekciu rany je dôležité nielen použitie topických antimikrobiálnych prostriedkov, ale aj posúdenie indikácie chirurgického/ostreho débridementu ktorý má zásadný význam pri abscesoch, kolekciách hnisu, nekrotickom tkanive, či osteomyelitíde a tiež celková liečba vrátane systémového podávania antibiotík. Aj pri dodržaní všetkých liečebných zásad je potrebná opakovaná pravidelná inšpekcia rany, ktorá sa vykonáva pri preväzoch.

5.1.3. Manažment exsudátu (výber optimálneho krytia rany)

V každej rane sa hromadí exsudát v rôznom množstve v závislosti od fázy procesu hojenia. Obsahuje krvnú plazmu zmiešanú s odumretými bunkami, zbytkami tkaniva, zvyškami častíc zo znečistenia rany z vonkajšieho prostredia, s mikroorganizmami. V závislosti od stavu rany môže byť množstvo exsudátu a aj jeho kvalita rozličná (serózný, séropurulentný, purulentný, sanguinolentný, sérosanguinolentný). Pokiaľ na rane zostáva, je spomaľovaný proces hojenia so zvýšeným rizikom vzniku infekcie rany (purulentný exsudát však môže byť klinickým príznakom už prebiehajúcej infekcie rany). Nadbytočný exsudát musí byť preto z rany odstraňovaný, v čom zohrávajú významnú úlohu ranové kryty ktoré sú súčasťou obväzu rany.

Ranové kryty predstavujú z hľadiska ich zloženia a funkcie veľmi rôznorodú skupinu prostriedkov na ošetrovanie rán, ktoré majú za úlohu nielen ochranu rany pred vysychaním spodiny a vonkajšími vplyvmi (tlak, náraz, trenie, sekundárna infekcia), ale aj diferencované terapeutické pôsobenie na ranu na základe fázy procesu hojenia v ktorej sa rana nachádza. Ranové kryty majú teda rozdielne vlastnosti ktoré sú zamerané na vytvorenie optimálnej mikroklimy pre práve prebiehajúce procesy v rane, čo je podstatné pre zlepšovanie podmienok pre procesy hojenia. Pri výbere optimálneho ranového krytia je vždy potrebné začať s dôkladným vyšetrením pacienta a rany. Z lokálneho hľadiska je potrebné brať do úvahy:

- lokalizáciu, rozmery (dĺžku, šírku, hĺbku) rany
- množstvo a druh exsudátu

- prevládajúci typ tkanív tvoriacich spodinu rany
- typ a rozsah débridementu (ak bol realizovaný, prípadne ak ešte prebieha)
- stav kože okolia rany
- bakteriálnu kontamináciu/kolonizáciu/infekciu resp. jej rozsah
- toleranciu pacienta (bolestivosť prevázov) a kvalitu jeho života

Dôležité sú tiež zloženie a vlastnosti daného krytu. Iné požiadavky sú kladené na zloženie a vlastnosti krytu používaného u rán so zvýšenou exsudáciou alebo u rán s ešte nevyčistenou spodinou (odsávanie nadmernej sekrécie, podpora čistiacich mechanizmov), iné u rán po débridemente s pomerne čistou spodinou na docielenie rastu granulačného tkaniva (udržiavanie vlhkého prostredia) a rozdielne pri krytoch používaných na ochranu granulačného tkaniva a podporu epitelizácie (urýchlenie delenia a migrácie keratinocytov). Z vlastností ranových krytov, na základe ktorých je potrebné vybrať ten správny typ je potrebné brať do úvahy:

- *savosť a absorbčnú kapacitu, absorbciu zápachu* - aká je schopnosť krytu absorbovať a zadržať exsudát aby nedochádzalo ku macerácii rany a jej okrajov

- *priepustnosť pre plyny/vodné pary (permeabilita)* - staršie typy okluzívnych krytí ranu vzduchotesne uzavreli, zatiaľ čo moderné semipermeabilné kryty nasávajú ranový sekrét, uzatvárajú choroboplodné zárodky do štruktúry materiálu, pričom parciálna výmena plynov prispieva ku vyvažovaniu hladiny vlhkosti v rane

- *jednoduchosť manipulácie s krytom* - (rozbalenie, aplikácia, odstraňovanie) gáza impregnovaná roztokom aplikovaná na ranu ponechaná príliš dlhý čas môže prischnúť na povrchu rany a spôsobiť bolestivosť pri jej odstraňovaní. Preto majú mnohé kryty kontaktnú vrstvu hydrofóbne impregnovanú (napr. masťami na báze triglyceridov, silikónom), tzv. hydroaktívne krytia sú tiež šetrné k povrchu rany vďaka špecifickej štruktúre materiálov ktoré sa na ranu nelepia

- *bezpečnosť aplikácie* - ranové kryty by mali byť mechanicky aj chemicky nedráždivé, mali by sa chovať neutrálne voči iným prostriedkom na ošetrovanie rán, nevyvolávať alergické reakcie. Antibakteriálne prostriedky ktoré sú v mnohých prípadoch ich súčasťou by mali vykazovať nízku hladinu cytotoxicity. Typ krytia musí byť na obale zreteľne označený, obal má zabezpečovať sterilitu krytia.

- *náklady* - cena krytu, frekvencia ich výmeny (počet krytov potrebných počas liečby)

V tabuľke 4 sú prehľadne usporiadané rôzne typy ranových krytí s popísanými mechanizmami účinku, indikáciami a kontraindikáciami. Mnohé z uvedených krytov obsahujú antimikrobiálne prostriedky na zvýšenie antimikrobiálneho účinku.

Typ	Účinok	Indikácie/použitie	Cave/kontraindikácie
Algináty/ Karboxymetyl celulóza	Absorbcia sekrétov, autoly- tický débrid. Kontrola exsudátu Adaptácia na povrch rany	Rany s väčšou exsudáciou Aplikácia do dutín Kombinácia so strieb- rom na ↑ antimikrobiálneho účinku	Nie na suché, nekrotické rany Pri odstraňovaní z fragilných granulácií môže rana krváčať Nevypĺňať dutiny príliš tesne
Peny	Absorbcia sekrétov Kontrola exsudátu Adaptácia na povrch rany	Detto + Slabšie adherujúce typy pre pacientov s fragilnou kožou Kombinácia aj s PHMB na ↑ antimikrob. účinku	Nie na suché, nekrotické rany alebo na rany s minimálnou exsudáciou
Med	Zvlhčovanie rany Autolyt. débr. Antimikr. účinok	Rany s povlakom, so slabým/ miernym exsudátom	„trhavá bolesť“ – osmotický efekt Známa precitlivosť
Hydrokoloidy	Absorbia sekrétov, autolytický débrid.	Čisté, slabo/mierne secernu- júce rany. Kombinácia so sriebrom	Nepoužívať na suché alebo silne exsudujúce rany. Podpora hyper- granulácie. ↑ macerácia
Hydrogély	Zvlhčovanie rany Autolyt. débrid. Chladienie	Suché, slabo/mierne secernu- júce rany. Kombinácia so striebrom	Nepoužívať na silne exsudujúce rany. ↑ macerácia rany
Slabo adherujúce kryty (silikon)	Ochrana rastu no- vého tkaniva a okolitej kože	Kontaktná vrstva na povrchové slabo secernujúce rany	Rana môže vyschnúť ak je kryt ponechaný prídlho. Známa precitlivosť na silikón
Odor pohlcujúce kryty (akt. uhlie)	Absorbcia zápachu	Zapáchajúce, nadmerne secernujúce rany v kombinácii s antimikrob. prostriedkami	Nepoužívať na suché rany
Polyuretanové filmy	Polopriepustná, transparentná bariéra	Povrchové, slabo secernu- júce rany. Sekundárne krytie alginátov/hydrogélom	Nepoužívať ak je koža okolia rany fragilná, ani pri zvýšenej secernácii rany
Obväzy remodulujúce proteázy	Aktívna alebo pasívna kontrola hladín proteáz	Čisté rany bez zlepšovania napriek odstráneniu vyvolá- vajúcej príčiny	Nepoužívať na suchú alebo nekrotickú ranu

Tab. 4: Typy obväzových krytov

Zdroj: modifikované podľa International Best Practice Guidelines. Wounds International, 2013.

Okrem uvedených existujú kryty patriace do skupiny dočasných kožných náhrad, ktoré pri správnom použití podrobne popísanom v odbornej literatúre (Koller, 2010) svojimi priaznivými vlastnosťami dokážu okrem prekrytia rany aj dočasne nahradiť niektoré funkcie kože.

5.1.4. Podpora epitelizácie

Štádium epitelizácie je jedným z finálnych komponentov procesu hojenia rán. Okrem hojenia povrchových rán (viď 1.1) nastáva po docielení vytvorenia čistého granulačného tkaniva na spodine rany (viď tiež 1.2.5) U nehojácich sa (chronických) rán je epitelizácia spomalená kvôli spolupôsobeniu mnohých lokálnych i systémových faktorov. V súčasnej dobe je štandardom pri ošetrovaní epitelizujúcich povrchov rán vlhká a atraumatická liečba rany. Ak rana vyschne a dôjde k vytvoreniu eschary zloženej z fibrínu, odumretých neutrofilov a iného detritu, musia si keratinocyty “preraziť” cestu po vitálnom tkanive pod escharou pomocou uvoľňovania proteáz a iných enzýmov. Bolo dokázané, že udržiavanie vlhkého prostredia vedie ku rýchlejšej re-epitelizácii, ako pri rane s povrchom tvoreným escharou.

U väčšiny chronických rán sa na rozdiel od akútnych povrchových rán jedná o rany v celej hrúbke kože kde je proces epitelizácie možný len delením a migráciou keratinocytov zo zdravých okrajov rany. Okraje chronických rán dlhodobým priebehom liečby sú častokrát valovité, vyvýšené, s tendenciou vchlipovať sa dovnútra; na okrajoch môžu byť prítomné krusty, kalozity, hyperkeratózy - to všetko bráni postupu epitelizácie. Preto je potrebné okraje rany zbavovať týchto súčastí aby epitelizácia mohla pokračovať. Spodina niektorých rán je tvorená tzv. hypergranuláciami - granulačným tkanivom v nadmernom množstve, ktoré je elevované nad niveau kože okolia rany. Hypergranulácie znemožňujú postup epitelizácie. Tradičným prostriedkom na zastavenie rastu/ indukciu poklesu hypergranulácii bola lápisová tyčinka s obsahom AgNO_3 alebo roztok AgNO_3 v 40% koncentrácii, ktorými sa potieral povrch granulačného tkaniva. V klinickej praxi sa viac osvedčuje topická aplikácia Triamcinolonu acetonidu vo forme masti (Triamcinolon E), ktorou sa môže impregnovat' kontaktná vrstva krytia rany. Na udržanie vlhkého prostredia na povrchu rany a na ochranu spodiny rany sú vytvorené mnohé kryty. Ich kontaktná vrstva je impregnovaná látkami, ktoré pri ich odstraňovaní/výmene minimalizujú traumatizáciu a poškodenie novotvoreného epitelu. Ak nedochádza ku spontánnej epitelizácii alebo ak tento proces stagnuje (čo je typické pre chronické rany) resp. ak je plocha rany príliš rozsiahla do plochy alebo hĺbky, je nutné po zvážení všetkých aspektov lokálnej liečby a celkového stavu pacienta vykonanie ranového uzáveru pomocou chirurgických a/alebo plastickochirurgických operačných techník. V súvislosti s

permanentným ranovým uzáverom je potrebné spomenúť aj trvalé kožné náhrady (kožné autotransplantáty, kultivované autológne keratinocyty, acelulárna alogénna derma, kompozity na báze kolagénu osídlené keratinocytmi či autológnymi mezenchymálnymi kmeňovými bunkami), ktoré prinášajú do procesu hojenia rán nové perspektívy. Mnohé z nich sú schopné dodávať do prostredia rany aj rastové faktory. Ďalšou perspektívou je vytváranie rekombinatných rastových faktorov, ktorých použitie je v súčasnosti obmedzené kvôli nižšej dostupnosti a tiež potrebe realizácie väčších randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií na dôkaz efektivity, vedľajších účinkov a dlhodobých klinických výsledkov.

6 ZOZNAM TABULIEK

Tab. 1	Rastové faktory, cytokíny a iné biolog. aktívne molekuly v procese hojenia rán ..	20
Tab. 2	Vancouver Scar Scale	25
Tab. 3	Účinky arginínu	43
Tab. 4	Typy obväzových krytov	72

7 ZOZNAM OBRÁZKOV

Obr. 1a	Hojenie povrchovej rany	88
Obr. 1b	Úplné zahojenie rany	88
Obr. 2a	Hypertrofická jazva s kontraktúrou	88
Obr. 2b	Zvýraznenie kontrakčného pruhu pri ulnárnejs duktii	88
Obr. 3a	Prejavy infekcie v zmysle flegmóny u diabetického pacienta	89
Obr. 3b	Komunikácia defektov svedčí o rozsiahlom zápalovom postihnutí tkanív	89
Obr. 3c	Stav po chirurgickom débridemente	89
Obr. 3d,e	Stav po ústupe lokálnych prejavov infekcie	89
Obr. 4a	Chronická rana po nekrotizácii s výpadkom kože a podkožia	90
Obr. 4b	Hĺbka pomínovania okraja rany	90
Obr. 4c	Meranie rozmerov rany	90
Obr. 5a	Chronická posttraumatická rana, povrch tvorený nektrózou	91
Obr. 5b	Chemická nekrolýza	91
Obr. 5c	Odlúčenie nektrózy	91
Obr. 6a	Stav po otvorenej zlomenine predkolenia	92
Obr. 6b	Skutočný rozsah chirurgického debridementu	92
Obr. 6c,d	Priamy uzáver rán	92

8 LITERATÚRA

1. ABE, R., DONNELLY, S.C., PENG, T., BUCALA, R. a METZ, C.N. Peripheral blood fibrocytes: Differentiation pathway and migration to wound sites. *J Immunol.* 2001, **166**(12), 7556-7562.
2. ADZICK, N.S. a LONGAKER, M.T. (Eds.). *Fetal Wound Healing*. New York: Elsevier, 1992. 373 s. ISBN 978-0-4440-1621-8.
3. AHN, C., MULLIGAN, P. a SALCIDO, R.S. Smoking - the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences. *Adv Skin Wound Care.* 2008, **21**(5), 227-236.
4. ALBINA, J.E., HENRY, W.L., Jr., MASTROFRANCESCO, B., MARTIN, B.A. a REICHNER, J.S. Macrophage activation by culture in anoxic environment. *J Immunolog.* 1995, **155**(9), 4391-4396.
5. ARNOLD, M. a BARBUL, A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006, **117** (Suppl. 7), 42S-58S.
6. BAUMANN, L.S. a SPENCER, J. The effects of topical vitamin E on cosmetic appearance of scars. *Dermatol Surg.* 1999, **25**(4), 311-315.
7. BARBOSA, E., FAINTUCH, J., MACHADO MOREIRA, E.A., GONÇALVES DA SILVA, V.R., LOPES PEREIRA, M.J., MARTINS FAGUNDES, R.L. a FILHO, D.W. Supplementation of vitamin E, vitamin C, and zinc attenuates oxidative stress in burned children: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Burn Care Res.* 2009, **30**(5), 859-866.
8. BERGAN, J.J., SCHMID-SCHÖNBEIN, G.W., SMITH, P.D., NICOLAIDES, A.N., BOISSEAU, M.R. a EKLOF, B. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006, **355**(5), 488-498.

9. BERMAN, B. a FLORES, F. Interferons. In: Wolverson S.E. ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001, 339-357. ISBN 978-1-4377-2003-7.
10. BREM, H. a TOMIC-CANIC, M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest*. 2007, **117**(5), 1219-1222.
11. BUCEKOVA, M., VALACHOVA, I., KOHUTOVA, L., PROCHAZKA, E., KLAUDINY, J. a MAJTAN, J. Honeybee glucose oxidase - its expression in honeybee workers and comparative analyses of its content and H₂O₂-mediated antibacterial activity in natural honeys. *Naturwissenschaften*. 2014, **101**(8), 661-670.
12. BUKOVČAN, P. a KOLLER, J. Another possible solution of overgranulation following skin autograft procedure. *Burns* [online]. 16 Oct. 2018. [cit. 2019-10-08]. Dostupné na internete: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.01.025> (article in press)
13. BUKOVČAN, P. a KOLLER, J. Complications of lower extremity hematomas in patients with pre-injury Warfarin use. *Acta Chir Plast*. 2017, **59**(2), 56-59.
14. BUKOVČAN, P., KOLLER, J., HAJSKÁ, M. a ZÁHOREC, P. Clinical Experience With the Use of Negative Pressure Wound Therapy Combined With a Silver-impregnated Dressing in Mixed Wounds: A retrospective study of 50 patients. *Wounds*. 2016, **28**(8), 255-263.
15. BURGESSON, R.E. The collagens of skin. *Curr Probl Dermatol*. 1987, **17**, 61-75.
16. CAMPOS, A.C., GROTH, A.K. a BRANCO, A.B. Assessment and nutritional aspects of wound healing. *Curr Opin Clin Metab Care*. 2008, **11**(3), 281-288.
17. CERADINI, D.J., KULKARNI, A.R., CALLAGHAN, M.J., TEPPER, O.M., BASTIDAS, N., KLEINMAN, M.E., CAPLA, J.M., GALIANO, R.D., LEVINE, J.P. a GURTNER, G.C. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*. 2004, **10**(8), 858-864.
18. COOK-MILLS, J.M. a DEEM, T.L. Active participation of endothelial cells in inflammation. *J Leukoc Biol*. 2005, **77**(4), 487-495.

19. COLEMAN, S.R. Long-term survival of fat transplants: Controlled demonstrations. *Aesth Plast Surg.* 1995, **19**(5), 421-425.
20. COLERIDGE-SMITH, P. Pathogenesis of chronic venous insufficiency and possible effects of compression and pentoxifylline. *Yale J Biol Med.* 1993, **66**(1), 47-59.
21. CUBBON, R.M., KAHN, M.B. a WHEATCROFT, S.B. Effects of insulin resistance on endothelial progenitor cells and vascular repair. *Clinical Science.* 2009, **117**(5), 173-190.
22. ČAMBAL, M., ZONČA, P., LABAŠ, P., HRBATÝ, B., ŠKODA, A. a SATKO, I. Larválna terapia a chronické nehojace sa rany. *Slov chir.* 2013, **10**(1), 8-11.
23. DANESE, C., VESTRI, A.R., D'ALFONSO, V., DERIU, G., DISPENSA, S., BALDINI, R., AMBROSINO, M. a COLOTTO, M. Do hypertension and diabetes mellitus influence the site of atherosclerotic plaques? *La Clinica Terapeutica.* 2006, **157**(1), 9-13.
24. DEMLING, R.H. Nutrition, anabolism, and wound healing process: An overview. *Eplasty* [online]. 2009, **9**(e9). Publikované online 3.2.2009. [cit. 2019-10-08].
Dostupné na internete:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2642618/pdf/eplasty09e09.pdf>
25. DESMOULIÈRE, A., CHAPONNIER, C. a GABBIANI, G. Tissue repair, contraction and the myofibroblast. *Wound Repair Regen.* 2005, **13**(1), 7-12.
26. DIPERSIO, C.M., ZHENG, R., KENNEY, J. a VAN DE WATER, L. Integrin-mediated regulation of epidermal wound functions. *Cell Tissue Res.* 2016, **365**(3), 467-482.
27. DI PIETRO, L.A., NISSEN, N.N., GAMELLI, R.L., KOCH, A.E., PYLE, J.M. a POLVERINI, P.J. Thrombospondin-1 synthesis and function in wound repair. *Am J Pathol.* 1996, **148**(6), 1851-1860.

28. EUROPEAN WOUND MANAGEMENT ASSOCIATION (EWMA). *Position Document: Hard-to-heal wounds: a holistic approach* [online]. London: MEP Ltd, 2008. 17 s. [cit. 2019-10-07]. Dostupné na internete: https://ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA.org/Position_documents_2002-2008/EWMA_08_Eng_final.pdf

29. EUROPEAN WOUND MANAGEMENT ASSOCIATION (EWMA). *Position Document: Wound bed preparation in practice* [online]. London: MEP Ltd, 2004. 17 s. [cit. 2019-10-07]. Dostupné na internete: https://ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA.org/Position_documents_2002-2008/pos_doc_English_final_04.pdf

30. FENG, X., CLARK, R.A.F., GALANAKIS, D. a TONNESEN, M.G. Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: Stabilization of α v β 3 mRNA by fibrin 1. *J Invest Dermatol.* 1999, **113**(6), 913-919.

31. FONTANA, L., EAGON, J.C., COLONNA, M. a KLEIN, S. Impaired mononuclear cell immune function in extreme obesity is corrected by weight loss. *Rejuvenation Res.* 2007, **10**(1), 41-46.

32. GARLICK, J.A. a TAICHMAN, L.B. Fate of human keratinocytes during reepithelialization in an organotypic culture model. *Lab Invest.* 1994, **70**(6), 916-924.

33. GEFEN, A. a WEIHS, D. Cytoskeleton and plasma-membrane damage resulting from exposure to sustained deformations: A review of the mechanobiology of chronic wounds. *Med Eng Phys.* 2016, **38**(9), 828-833.

34. GEFEN, A. How much time does it take to get a pressure ulcer? Integrated evidence from human, animal and in vitro studies. *Ostomy Wound Manage.* 2008, **54**(10), 26-28.

35. GODBOUT, J.P. a GLASER, R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious diseases and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006, **4**(1), 421-427.

36. GORDON, C.R., ROJAVIN, Y., PATEL, M., ZINS, J.E., GRANA, G., KANN, B., SIMONS, R. a ATABEK, U. A review on bevacizumab and surgical wound healing: an important warning to all surgeons. *Annals of Plastic Surgery*. 2009, **62**(6), 707-709.
37. GOSAIN, A. a DIPIETRO, L.A. Aging and wound healing. *World J Surg*. 2004, **28**(3), 321-326.
38. GUPTA, S. a KUMAR, B. Intralesional cryosurgery using lumbar puncture and/or hypodermic needle for large, bulky, recalcitrant keloids. *Int J Dermatol*. 2001, **40**(5), 349-353.
39. HARDMAN, M.J. a ASHCROFT, G.S. Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome Biol* [online]. 2008, **9**(5), R80. DOI: 10.1186/gb-2008-9-5-r80. [cit. 2019-10-07]. Dostupné na internete: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441466/pdf/gb-2008-9-5-r80.pdf>
40. HEDAYATI, N., CARSON, J.G., CHI, Y.W., LINK, D. Management of mixed arterial venous lower extremity ulceration: A review. *Vascular Medicine*. 2015, **20**(5), 479-486.
41. HSU, K., LUAN, C.W. a TSAI, Y.W. Review of silicone gel sheeting and silicone gel for the prevention of hypertrophic scars and keloids. *Wounds*. 2017, **29**(5), 154-158.
42. HUNT, T.K. Basic principles of wound healing. *The Journal of Trauma*. 1990, **30**(Suppl. 12), S123-S128.
43. CHINDERA, K., MAHATO, M., SHARMA, A.K., HORSLEY, H., KLOC-MUNIAK, K., KAMARUZZAMAN, N.F., KUMAR, S., MCFARLANE, A., STACH, J., BENTIN, T. a GOOD, L. The antimicrobial polymer PHMB enters cells and selectively condenses bacterial chromosomes. *Sci Rep*. 2016, **6**, art. no. 23121. DOI: 10.1038/srep23121
44. CHEN, W. a ROGERS, A. Recent insights into the causes of chronic leg ulceration in venous diseases and implications on other types of chronic wounds. *Wound Rep Regen*. 2007, **15**(4), 434-449.

45. CHADWICK, P., EDMONDS, M., MCCARDLE, J. a ARMSTRONG, D. (Expert working group). *International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers* [online]. London: Wounds International, 2013. 23 s. A Wounds International Publication. [cit. 2019-10-08]. Dostupné na internete: <https://www.woundsinternational.com/download/resource/5958>

46. JENETTE, J.C., FALK, R.J., BACON, P.A., BASU, N., CID, M.C., FERRARIO, F., FLORES-SUAREZ, L.F., GROSS, W.L., GUILLEVIN, L., HAGEN, E.C., HOFFMAN, G.S., JAYNE, D.R., KALLENBERG, C.G., LAMPRECHT, P., LANGFORD, C.A., LUQMANI, R.A., MAHR, A.D., MATTESON, E.L., MERKEL, P.A., OZEN, S., PUSEY, C.D., RASMUSSEN, N., REES, A.J., SCOTT, D.G., SPECKS, U., STONE, J.H., TAKAHASHI, K. a WATTS, R.A. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013, **65**(1), 1-11.

47. JIMENEZ, P. a RAMPY, M. Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds. *J Surg Res.* 1994, **81**(2), 238-242.

48. KANE, C.D. a GREENHALGH, D.G. Expression and localization of p53 and bcl-2 in healing wounds in diabetic and nondiabetic mice. *Wound Repair Regen.* 2000, **8**(1), 45-58.

49. KATOH, K., KANO, Y., AMANO, M., ONISHI, H., KAIBUCHI, K. a FUJIWARA, K. Rho-kinase-mediated contraction of isolated stress fibers. *J Cell Biol.* 2001, **153**(3), 569-584.

50. KING, A., BALAJI, S., KESWANI, S.G. a CROMBLEHOLME, T.M. The role of stem cells in wound angiogenesis. *Adv Wound Care.* 2014, **10**(3), 614-625.

51. KOIKE, S., AKAISHI, S., NAGASHIMA, Y., DOHI, T., HYAKUSOKU, H. a OGAWA, R. Nd:YAG laser treatment for keloids and hypertrophic scars: An analysis of 102 Cases. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2014, **12**(2), art. no. e272. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000231

52. KOLLER, J. et al. *Popáleniny*. Vysokoškolská učebnica pre poslucháčov lekárskej fakulty. Bratislava: Univerzita Komenského, 2010. 119 s. ISBN 978-80-223-2798-5.
53. KRISCHAK, G.D., AUGAT, P., CLAES, L., KINZL, L. a BECK, A. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. *J Wound Care*. 2007, **16**(2), 76-78.
54. LAVERY, L., ARMSTRONG, D., WUNDERLICH, R., MOHLER, M.J., WENDEL, C.S. a LIPSKY, B.A. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006, **29**(6), 1288-1293.
55. LAWRENCE, W.T., TALBOT, T.L. a NORTON, J.A. Preoperative or postoperative doxorubicin hydrochloride (adriamycin): which is better for wound healing? *Surgery*. 1986, **100**(1), 9-13.
56. LI, J., ZHANG, Y. a KIRSNER, R.S. Angiogenesis in wound repair: Angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech*. 2003, **60**(1), 107-114.
57. LICHTMAN, M.K., OTERO-VINAS, M. a FALANGA, V. Transforming growth factor beta (TGF-beta) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair Regen*. 2016, **24**(2), 215-222.
58. LIU, Y., LI, Y., LI, N., TENG, W., WANG, M., ZHANG, Y. a XIAO, Z. TGF-beta1 promotes scar fibroblast proliferation and transdifferentiation via up-regulating MicroRNA-21. *Scientific reports* [online]. 2016, **6**, art. no. 32231. DOI: 10.1038/srep32231. [cit. 2019-10-08]. Dostupné na internete: <https://www.nature.com/articles/srep32231.pdf>.
59. LONGAKER, M.T. a ADZICK, N.S. The biology of fetal wound healing: A review. *Plast Reconstr Surg*. 1991, **87**(4), 788-798.
60. MAĎARIČ, J. a KLEPANEC, A. Bunková liečba u pacientov s kritickou končatinovou ischémiou. *Vask. med*. 2011, **3**(3), 106-109.
61. MARSTON, W. Mixed arterial and venous ulcers. *Wounds*. 2011, **23**(12), 351-356.

62. MATHES, S.J. a ABOULJOUND, M. Wound healing. In: DAVIS, J.H., DRUCKER, W.R., FOSTER, R.S. Jr. et al., (Eds.) *Clinical Surgery*. St. Louis: C.V. Mosby, 1987, s. 461-504. ISBN 0-8016-1215-2.
63. MAZUCH, J., MIŠTUNA, D., HUĽO, E. a MAZUCHOVÁ, J. Chirurgické aspekty ulcus cruris venosum. *Vask med.* 2013, **5**(1), 27-32.
64. MCGOLDRICK, R., THEODORAKOPOULU, E., AZZOPARDI, E.A. a MURISON, M. Lasers and ancillary treatments for scar management Part 2: Keloid, hypertrophic, pigmented and acne scars. *Scars, Burns & Healing*. 2017, **3**, art. no. 2059513116689805, 16 s. DOI: 10.1177/2059513116689805
65. MENDELSON, F.A., DIVINO, C.M., REIS, E.D. a KERSTEIN, M.D. Wound care after radiation therapy. *Adv Skin Wound Care*. 2002, **15**(5), 216-224.
66. METZ, C.N. Fibrocytes: A unique cell population implicated in wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2003, **60**(7), 1342-1350.
67. MOORE, K.A. a LEMISCHKA, I.R. Stem cells and their niches. *Science*. 2006, **311**(5769), 1880-1885.
68. MOULIK, P., MTONGA, R. a GILL, G. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*. 2003, **26**(2), 491-494.
69. MULLER, I.S., DE GRAUW, W.J., VAN GERWEN, W.H., BARTELINK, M.L., VAN DEN HOOGEN, H.J. a RUTTEN, G.E. Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic patients in dutch primary health care. *Diabetes Care*. 2002, **25**(3), 570-574.
70. NORMAN, P.E., EIKELBOOM, J.W. a HANKEY, G.J. Peripheral arterial disease: Prognostic significance and prevention of atherosclerotic complications. *Med J Aust.* 2004, **181**(3), 150-154.
71. PADBERG, F.T., BACK, T.L., THOMPSON, P.N. a HOBSON, R.W. 2nd. Transcutaneous oxygen (TcPO₂) estimates probability of healing in the ischaemic extremity. *J Surg Res*. 1996, **60**(2), 365-369.

72. PAGE-MCCAW, A., EWALD, A.J. a WERB, Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007, **8**(3), 221-233.
73. PARK, J.E. a BARBUL. A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg.* 2004, **187**(5A), 11S-16S.
74. PENN, J.W., GROBBELAAR, A.O. a ROLFE, K.J. The role of TGF-beta family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int J Burns Trauma.* 2012, **2**(1), 18-28.
75. PEYTON, S.R. a PUTNAM, A.J. Extracellular matrix rigidity governs smooth muscle cell motility in a biphasic fashion. *J Cell Physiol.* 2005, **204**(1), 198-209.
76. PITTET, B., RUBBIA-BRANDT, L., DESMOULIÈRE, A., SAPPINO, A.P., ROGGERO, P., GUERRET, S., GRIMAUD, J.A., LACHER, R., MONTANDON, D., GABBIANI, G. Effect of gamma-interferon on the clinical and biologic evolution of hypertrophic scars and Dupuytren's disease: on open pilot study. *Plast Reconstr Surg.* 1994, **93**(6), 1224-1235.
77. RADEK, K.A. MATTHIES, A.M., BURNS, A.L., HEINRICH, S.A., KOVACS, E.J., DIPIETRO, L.A. Acute ethanol exposure impairs angiogenesis and the proliferative phase of wound healing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005, **289**(3), 1084-1090.
78. RADEK, K.A., KOVACS, E.J., GALLO, R.L. a DIPIETRO, L.A. Acute alcohol exposure disrupts VEGF receptor cell signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008, **295**(1), 174-184.
79. RODRIGUEZ, P.G., FELIX, F.N., WOODLEY, D.T. a SHIM, E.K. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg.* 2008, **34**(9), 1159-1169.
80. ROZIN, A.P., BALBIR-GURMAN, A., GILEAD, L. a SLODOWNIK, D. Combined therapy for pyoderma gangraenosum. *Ann Rheum Dis.* 2004, **63**(7), 888-889.
81. SÁNCHEZ-ELSNER, T., BOTELLA, L.M., VELASCO, B., CORBÍ, A., ATTISANO, L. a BERNABÉU, C. Synergistic cooperation between hypoxia and transforming growth factor-beta pathways on human vascular endothelial growth factor gene expression. *J Biol Chem.* 2001, **276**(42), 38527-38535.

82. SHEPHARD, P., MARTIN, G., SMOLA-HESS, S., BRUNNER, G., KRIEG, T. A SMOLA, H. Myofibroblast differentiation is induced in keratinocyte fibroblast co-cultures and is antagonistically regulated by endogenous transforming growth factor-beta and interleukin-1. *Am J Pathol.* 2004, **164**(6), 2055-2066.
83. SHIN, J.U., KANG, S.W., JEONG, J.J., NAM, K.H., CHUNG, W.Y. a LEE, J.H. Effect of recombinant human epidermal growth factor on cutaneous scar quality in thyreoidectomy patients. *J Dermatolog Treat.* 2015, **26**(2), 159-164.
84. SCHMIDT-WEBER, C.B. a BLASER, K. Regulation and role of transforming growth factor-beta in immune tolerance induction and inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2004, **16**(6), 709-716.
85. SO, K., MCGROUTHER, D.A., BUSH, J.A., DURANI, P., TAYLOR, L., SKOTNY, G., MASON, T., METCALFE, A., O'KANE, S. a FERGUSON, M.W. Avotermin for scar improvement following scar revision surgery: a randomized, double-blind, within-patient, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Plast Reconstr Surg.* 2011, **128**(1), 163-172.
86. SOO, C., SHAW, W.W., ZHANG, X., LONGAKER, M.T., HOWARD, E.W. a TING, K. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue-derived inhibitors in cutaneous wound repair. *Plast Reconstr Surg.* 2000, **105**(2), 638-647.
87. SØRENSEN, L.T., KARLSMARK, T. a GOTTRUP, F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2003, **238**(1), 1-5.
88. SØRENSEN, L.T., JORGENSEN, L.N., ZILLMER, R., VANGE, J., HEMMINGSEN, U. a GOTTRUP, F. Transdermal nicotine patch enhances type I collagen synthesis in abstinent smokers. *Wound Repair Regen.* 2006, **14**(3), 247-251.
89. SPIEKMAN, M., PRZYBYT, E., PLANTINGA, J.A., Gibbs, S., VAN DER LEI, B. a HARMSSEN, M.C. Adipose tissue-derived stromal cells inhibit TGF- β 1-induced differentiation of human dermal fibroblasts and keloid scar-derived fibroblasts in a paracrine fashion. *Plast Reconstr Surg.* 2014, **134**(4), 699-712.

90. STEED, D.L. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor or the treatment of lower extremity ulcers. *Plast Reconstr Surg.* 2006, **117**(7 Suppl), 143S-149S, discussion 150S-151S.
91. STEFFENSEN, B., HAKKINEN, I. a LARJAVA, H. Proteolytic events of wound healing: Coordinating interactions among matrix metalloproteinases, integrins and extracellular matrix molecules. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2001, **12**(5), 373-398.
92. SULLIVAN, T., SMITH, J., KERMODE, J., MCIVER, E. a COURTEMANCHE, D.J. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil.* 1990, **11**(3), 256-260.
93. SZABO, G. a MANDREKAR, P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009, **33**(2), 220-232.
94. ŠTVRTINOVÁ, V., FERENČÍKOVÁ, Z. a ČELOVSKÁ, D. Klasifikácia vaskulitíd. *Vaskulárna medicína.* 2015, **7**(2), 57-61.
95. TANDARA, A.A. a MUSTOE, T.A. Oxygen in wound healing - more than a nutrient. *World J Surg.* 2004, **28**(3), 294-300.
96. THOMAS, S., ANDREWS, A.M., HAY, N.P. a BOURGOISE, S. The anti-microbial activity of maggot secretions: results of preliminary study. *Journal of Tissue Viability.* 1999, **9**(4), 127-132.
97. TEPPER, O.M., CAPLA, J.M., GALIANO, R.D., CERADINI, D.J., CALLAGHAN, M.J., KLEINMAN, M.E. a GURTNER, G.C. Adult vasculogenesis occurs through the in situ recruitment, proliferation and tubulization of circulating bone marrow derived cells. *Blood.* 2005, **105**(3), 1068-1077.
98. THORNE, C.H. (Editor-in-Chief), CHUNG, K.C., GOSAIN, A.K., GURTNER, G.C., MEHRARA, B.J., RUBIN, J.P. a SPEAR, S.L., (Eds.). *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* 7th ed. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins, 2014. 1030 s. ISBN 978-1-4511-0955-9.

99. TOMASEK, J.J., GABBIANI, G., HINZ, B., CHAPONNIER, C. a BROWN, R.A.
Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002, **3**(5), 349-363.
100. TRENT, J., FALABELLA, A., EAGLESTEIN, W. a KIRSNER, R.S. Venous ulcers:
Pathophysiology and treatment options. *Ostomy Wound Manage.* 2005, **51**(5), 38-53.
101. TRENT, J.T. a KIRSNER, R.S. Diagnosis necrotising fasciitis. *Adv Skin Wound Care.*
2002, **15**(3), 135-138.
102. TREVEJO-NUÑEZ, G., KOLLS, J.K. a de WIT, M. Alcohol Use As a Risk Factor in
Infections and Healing. A Clinician's Perspective. *Alcohol Res.* 2015, **37**(2), 177-184.
103. VARTANIAN, S.M. a SARKAR, R. Therapeutic angiogenesis. *Vasc Endovascular
Surg.* 2007, **41**(3), 173-185.
104. VAUGHAN, M.B., HOWARD, E.W. a TOMASEK, J.J. Transforming growth factor-
beta 1 promotes the morphological and functional differentiation of the myofibroblast.
Exp Cell Res. 2000, **257**(1), 180-189.
105. WERNER, S., KRIEG, T. a SMOLA, H. Keratinocyte-fibroblast interactions in
wound healing. *J Invest Dermatol.* 2007, **127**(5), 998-1008.
106. WANG, R., GHAHARY, A., SHEN, Q., SCOTT, P.G., ROY, K. a TREDGET, E.E.
Hypertrophic scar tissue and fibroblasts produce more TGF- β 1 mRNA and protein
than normal skin and cells. *Wound Repair Regen.* 2000, **8**(2), 128-137.
107. WATERLOW, J. Pressure sores: a risk assessment card. *Nurs Times.* 1985, **81**(48),
49-55.
108. WOZNIAK, S.E., GEE, L.L., WACHTEL, M.S. a FREZZA, E.E. Adipose tissue: the
new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009, **54**(9), 1847-1856.
109. ZÁHOREC, P., KOLLER, J., DANIŠOVIČ, L. a BOHÁČ, M. Mesenchymal stem
cells for chronic wounds therapy. *Cell Tissue Bank.* 2015, **16**(1), 16-26.

9 OBRAZOVÁ PRÍLOHA

Obr. 1a Hojenie povrchovej rany spôsobenej obarením (hojenie zo spodiny i z okrajov rany). Modrá čiara znázorňuje hranicu medzi preepitelizovanou a ešte nezahojenou ranou.



Obr. 1b Úplné zahojenie



Obr. 2a Hypertrofická jazva s kontraktúrou. Stav po excízii hlbokej popáleniny s autotransplntáciou kože



Obr. 2b Zvýraznenie kontrakčného pruhu pri ulnárnej dukcii



Obr. 3a Prejavy infekcie v zmysle flegmóny u diabetického pacienta. Prítomný rozsiahly opuch, fluktuácia, začervenanie, purulentná exsudácia, febrility.



Obr. 3b Komunikácia defektov svedčí o rozsiahlom zápalovom postihnutí tkanív



Obr. 3c Stav po chirurgickom débridemente – realizácii incízií na evakuáciu hnisu a umožnenie lepšieho prístupu topických antimikrobiálnych prostriedkov do rany



Obr. 3d.e Stav po ústupe lokálnych prejavov infekcie a amputácii distálneho článku palca s prekrytím kostného pahýľa lalokom sanovaného tkaniva kože palca.



Obr. 4a Chronická rana po nekrotizácii s výpadkom kože a podkožia v dôsledku vzniku rozsiahleho hematómu na vnútornej ploche stehna u pacienta užívajúceho perorálne antikoagulanciá. Vatová tyčinka znázorňuje podkožnú komunikáciu dvoch defektov.



Obr. 4b Ten istý pacient, prilepená vatová tyčinka znázorňuje hĺbku podmínovania okraja rany



Obr. 4c Meranie rozmerov rany



Obr. 5a Chronická posttraumatická rana, povrch tvorený nektrózou



Obr. 5b Chemická nekrolýza aplikáciou 40%-nej kys. acetylsalicylovej vo vazelínovom základe



Obr. 5c Odlúčenie nektrózy po viackrát opakovanej aplikácii kys. acetylsalicylovej. Granulačné tkanivo na spodine rany miestami s povlakom



Obr. 6a Stav po otvorenej zlomenine predkolenia riešenej externou fixáciou, komplikovanej infekciou.



Obr. 6b Skutočný rozsah chirurgického debridementu. Po odstránení devitalizovaných tkanív resp. po explorácii a vyčistení podmínovaní a chobotov sa rozmery rany môžu podstatne zväčšiť.



Obr. 6c,d Po následných opakovaných débridementoch a aplikáciách lokálnym podtlakom asistovanej liečby na podporu angiogenézy, účinku fyzikálnych síl vplývajúcich na približovanie okrajov rán a uzáver podmínovaní, a v rámci menežmentu ranového exsudátu bolo možné realizovať priamy uzáver rán 14dní po prvom zákroku.

