

MUNI  
MED

***HOJENÍ***

# Hojení ran

Hojení ran – terminální fáze zánětlivé odpovědi

Spolu s reakcemi obranného zánětu tvoří tzv.

„obrannou odpověď organismu“

(HDR = Host Defense Response)

# Druhy tkáňového poškození

Poškození tkáně se může manifestovat:

- **Zánikem funkčních** (diferencovaných) **buněk**
  - akutním (virová hepatitis, podání cytostatik, poischemické...)
  - chronickým (imunitní reakce, poruchy buněčného metabolismu)
- **Porušením funkčně důležité struktury** (zlomenina kosti, kožní poranění)

⇒ vyvolán proces hojení 

```
graph LR; A[proces hojení] --> B[regenerace]; A --> C[reparace]
```

# Typy buněk a tkání podle proliferační schopnosti

V dospělém organizmu existují 2 buněčné druhy:

Intermitotické buňky { vegetativní (kmenové, nedeterminované, pluripotentní), relativně nediferencované  
více diferencované (determinované, unipotentní)

Postmitotické buňky { reverzibilní (např. hepatocyty)  
ireverzibilní (např. gangliové buňky)

# Typy tkání podle regenerační schopnosti

- Labilní tkáně (sebeobnovné systémy)
- Stabilní tkáň
- Permanentní tkáň

# Schopnost regenerace (restitutio ad integrum)

- velká během embryonálního (časného fetálního) vývoje
- bez doprovodné zánětlivé reakce
- struktura a funkce tkáně plně obnovena

např. mechanismus kontrakce rány

- v buňkách kolem poranění vznikne aktinová struktura, propojí se přes sousední buněčné membrány a kontrahuje se. Současně se buňky začnou dělit a doplňovat buňky chybějící.
- Parenchymatózní tkáň není nahrazována vazivem, netvoří se jizva a nedochází k fibrotizaci.

# Schopnost regenerace v dospělosti

- **Předpokladem** – zachování některých extracelulárních složek tkání:
  - např. bazální membrány epitelu
  - integrity retikulínové kostry jaterních acinů
  - specifického stromatu kostní dřeně
- **Regenerace** se uskuteční - indukcí buněčného dělení a diferenciací
  - v buňkách kmenových (např. kostní dřeň) nebo buňkách parenchymatózních (epitel, hepatocyty) a to bez výrazné zánětlivé reakce

# Reparace tkáňového poškození

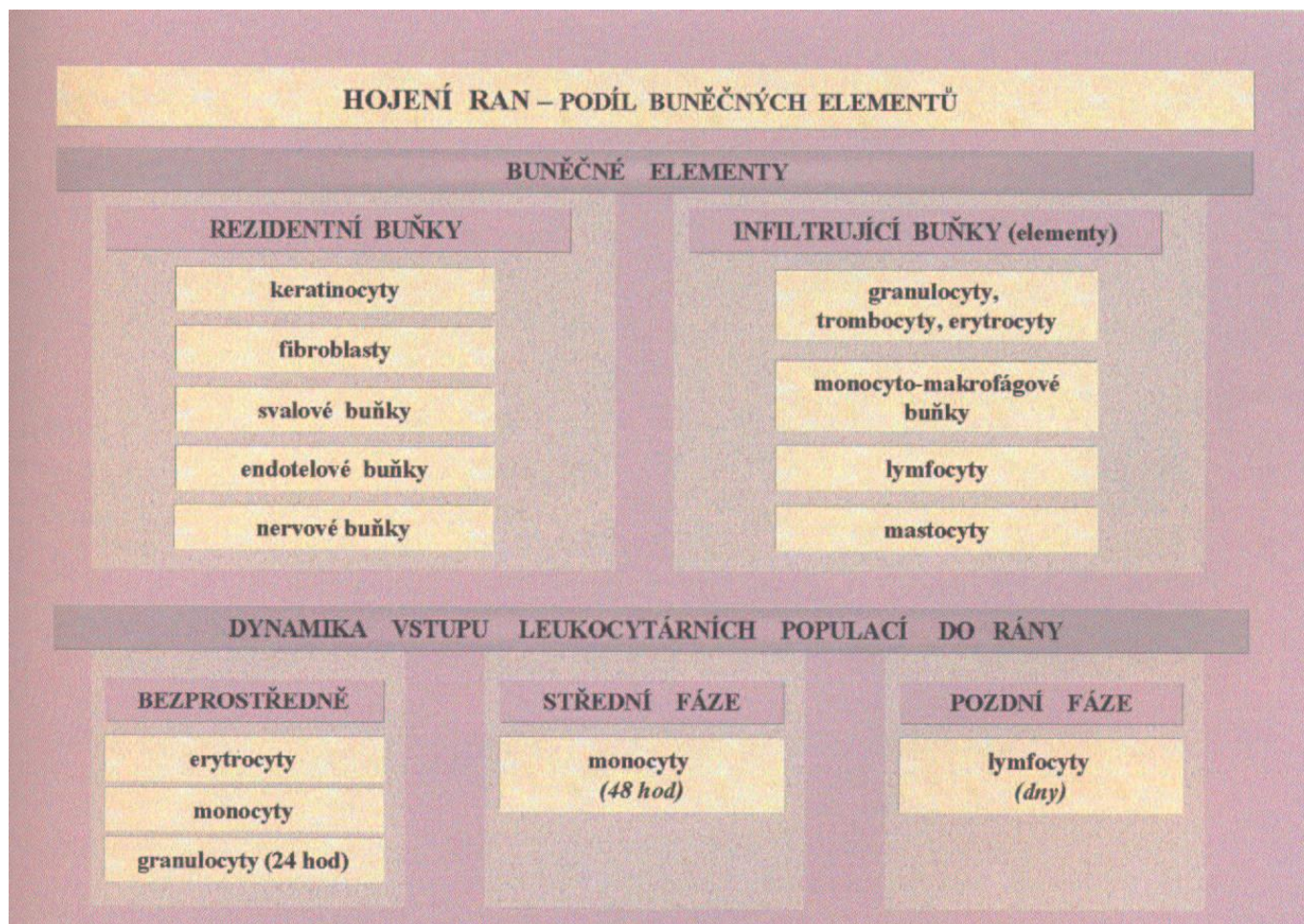
= náhrada tkání, která není strukturálně a funkčně totožná s výchozí tkání

Př. **hojení kožní rány** – několik stádií:

- tvorba krevní sraženiny
- infiltrace zánětlivými buňkami
- epitelizace rány
- tvorba granulační tkáně
- fibrotizace a tvorba jizvy



# Hojení ran – úloha buněčných elementů



# Krvácení a vytvoření krevní sraženiny

vyplnění rány krví

Iniciace procesu srážení – tvorba krevní sraženiny



**aktivace trombocytů**

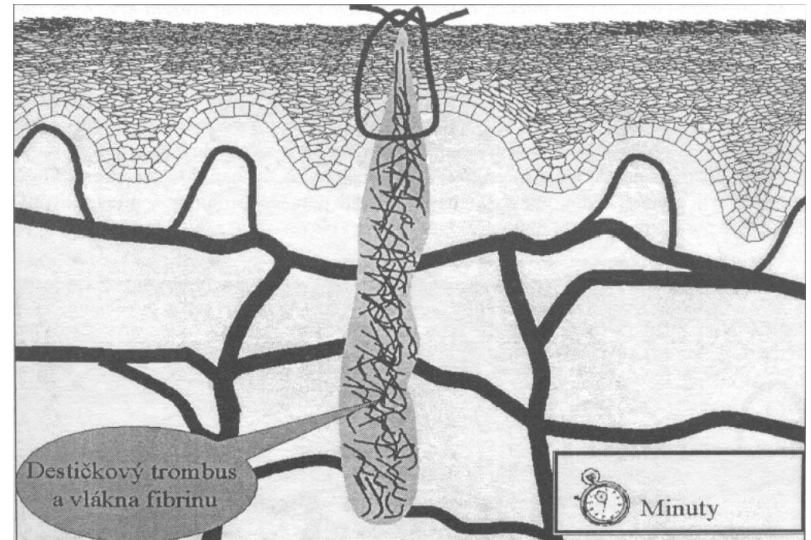
(v důsledku kontaktu se subendotelovými strukturami a tkáňovým faktorem)



agregace a degranulace



tvorba **provizorní matrix**



# Invaze zánětlivých buněk

Prvními buňkami – **neutrofily** (hod)

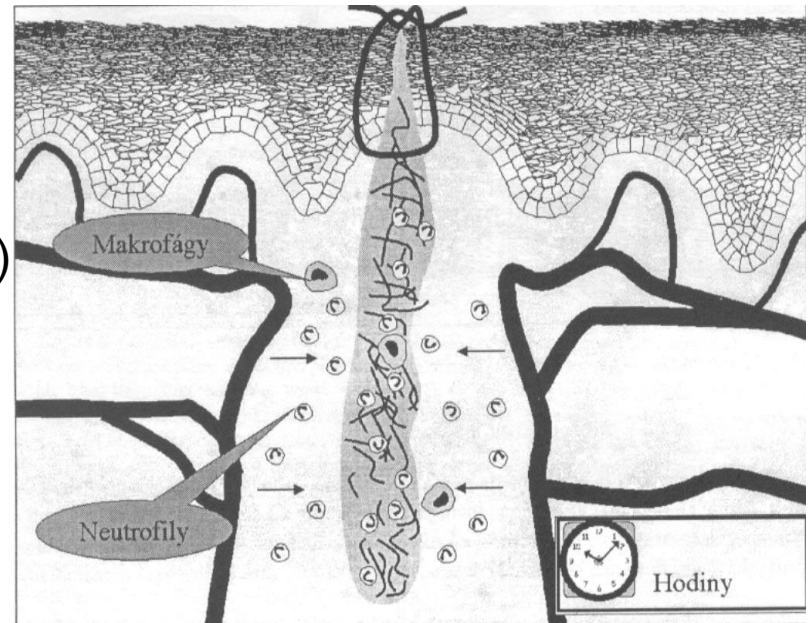


- zdroj odolnosti vůči infekci
- **tvorba proteolytických enzymů** (kolagenáza, elastáza, kathepsin-G...)

Se zpožděním 1-2 dnů – **makrofágy**



- zdroj dalších proteolytických enzymů (kolagenáza, metaloelastáza, gelatináza-B)
- růstových faktorů (bFGF, TGF $\beta$ , fibronektinu)



**Změna** na hmotu obsahující tenascin, osteopontin, fibronektin **iniciuje migraci fibroblastů a prorůstání endotelií** (angiogenezu)



# Tvorba granulační tkáně

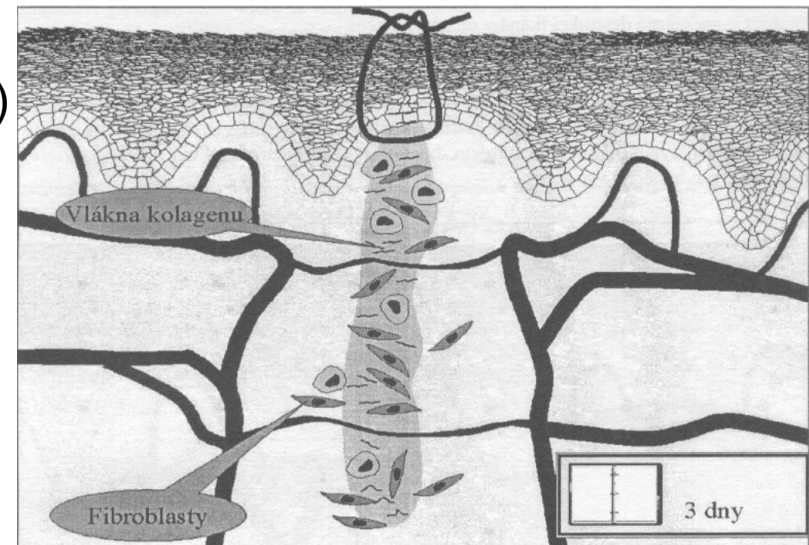
Změna primitivní matrix v granulační tkáň je zahájena za 3-4 dny po poranění a kulminuje mezi 7-10 dnem

Vzniká prorůstáním endoteliálních provazců do matrix, jejich změnou v kapiláry a anastomozováním

⇒ **angiogeneza** (závisí na bFGF a VEGF)

Do matrix migrují i fibroblasty – zdroj kolagenních vláken

⇒ zahájen proces **fibroplazie** (vrcholí mezi 7-14 dnem) - ↑ TGFβ

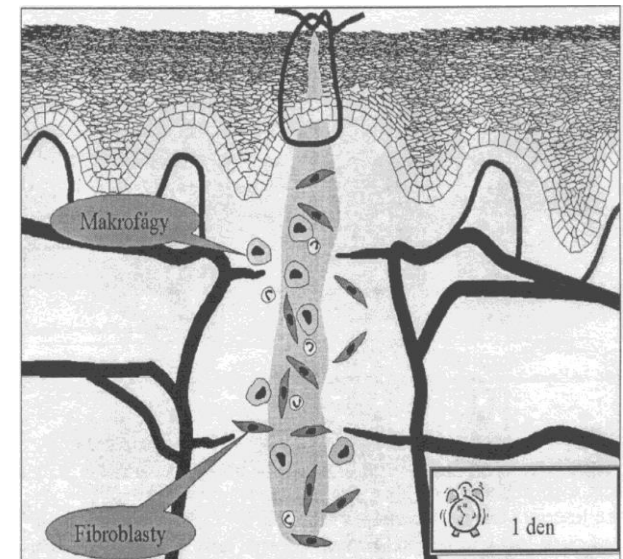


# Epitelizace rány

- Fáze fibroplazie a angiogeneze začíná po 3-4 dnech
- Paralelně (nebo o něco dříve) začíná **epitelizace rány** – u kůže z bazálních keratinocytů
  - ↓
  - změny typ integrinů
  - tvoří se v nich aktinomyozinový aparát
  - stanou se zdrojem metaloproteináz
  - rozrušují fibrinová vlákna aktivací plazminu
- pro reepitelizaci důležitá i kožní adnexa – vlasové folikuly, mazové a potní žlázy –

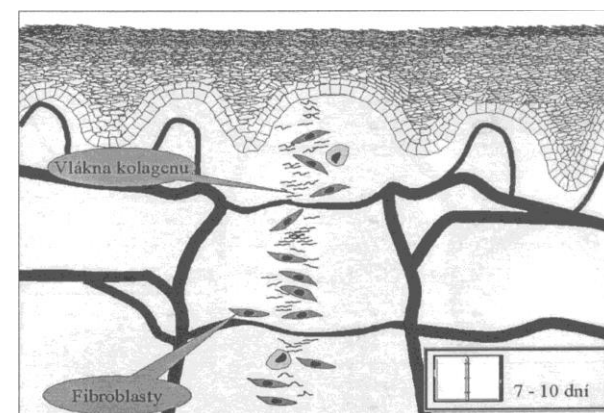
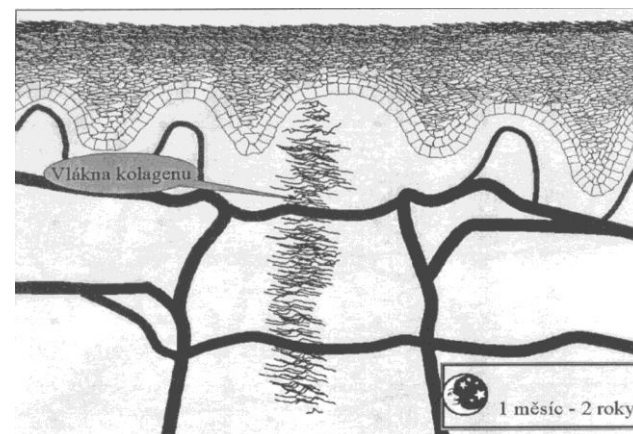
Růstové faktory – EGF, TGF $\alpha$  a FGF

Reepitelizace ukončena během 7-10 dnů



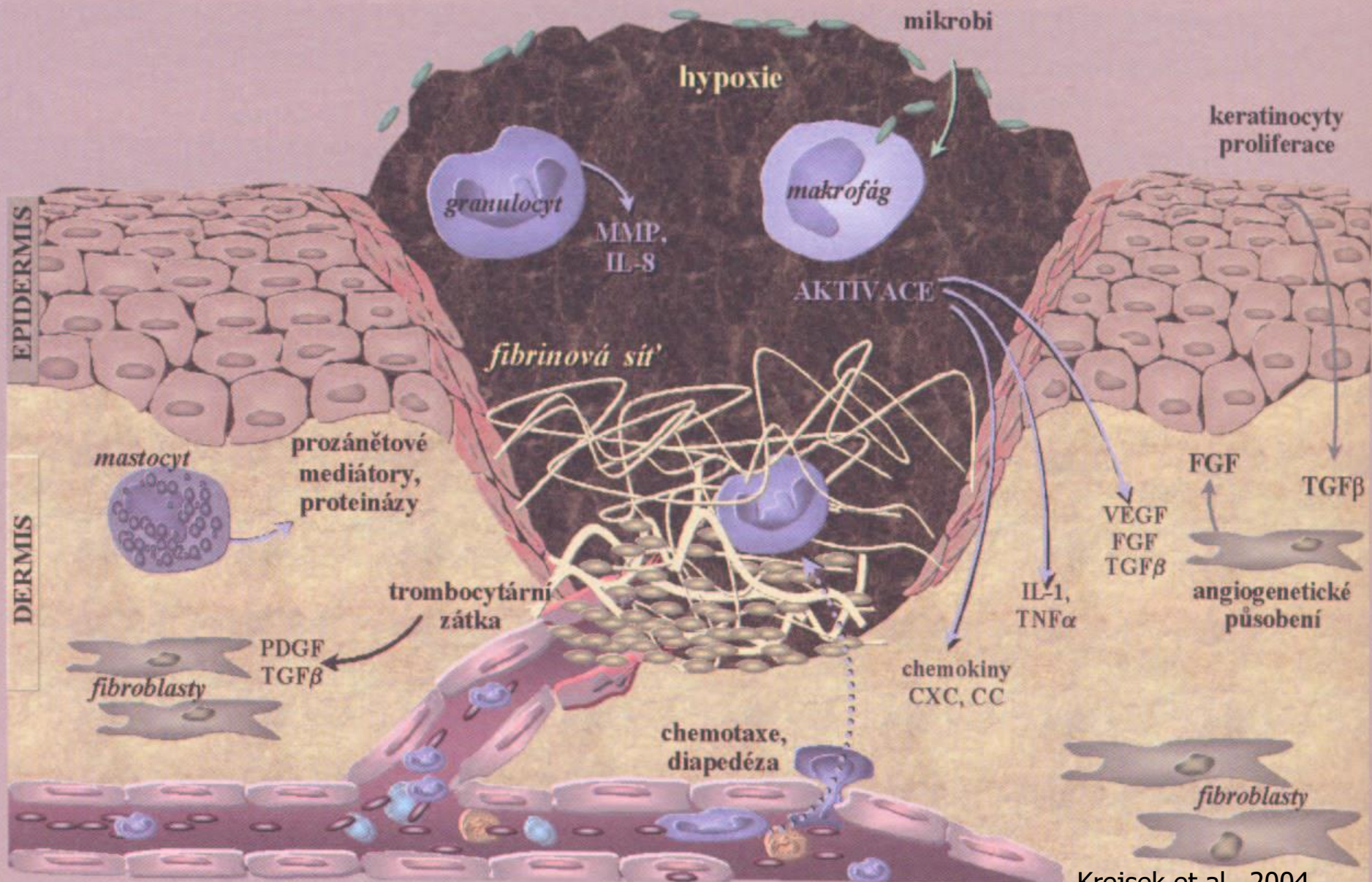
# Fibrotizace a tvorba jizvy

- po 10. dnu přibývá v granulační tkáni kolagenových vláken typu I, tvoří se jejich svazky – orientují se podle mechanických sil. Dochází i k jejich příčnému spojování.
- tento proces probíhá několik měsíců až let  
↓  
je citlivý na nedostatek vitamínu C  
(u skorbutu se mohou otevřít i staré jizvy)



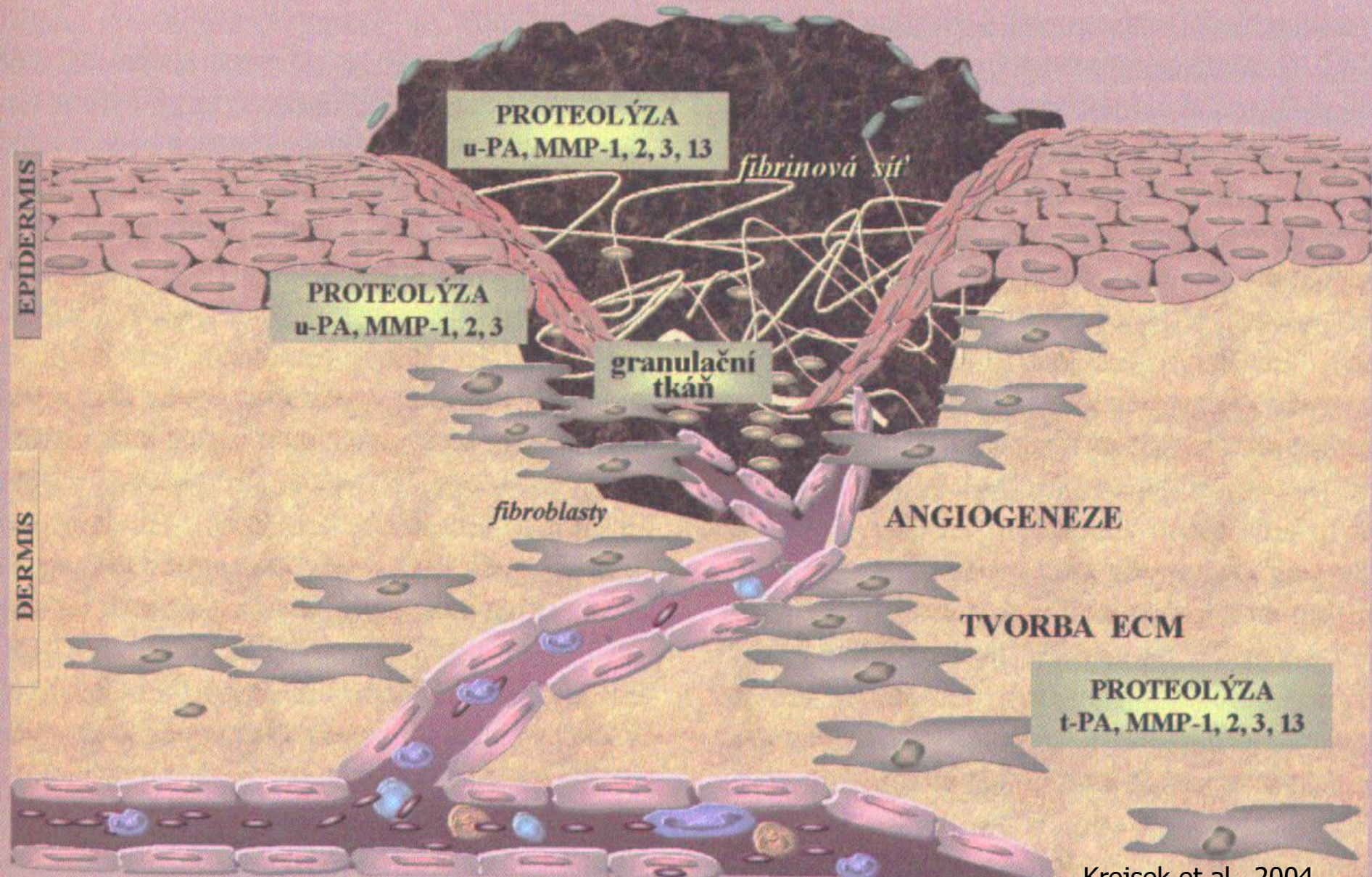


# REPARACE TKÁNÍ – ČASNÁ FÁZE





# REPARACE TKÁNÍ – POZDNÍ FÁZE





# Hojení rány

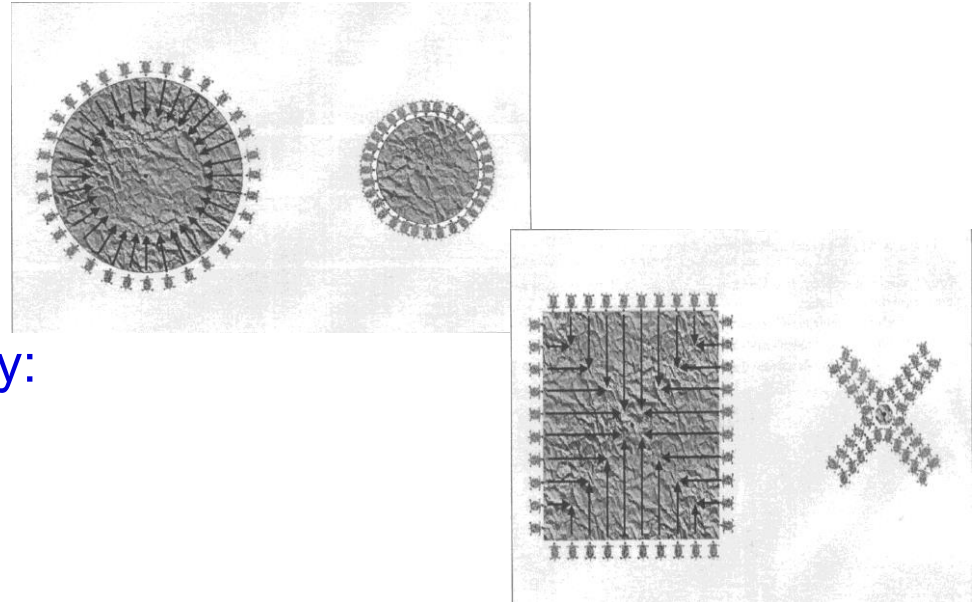
Hojení p. p (per primam intencionem)

Hojení p. s. (per secundam intencionem)

Při hojení neregenerují přídatné kožní žlázy a melanocyty

# Tvar budoucí jizvy a patologický průběh hojení rány

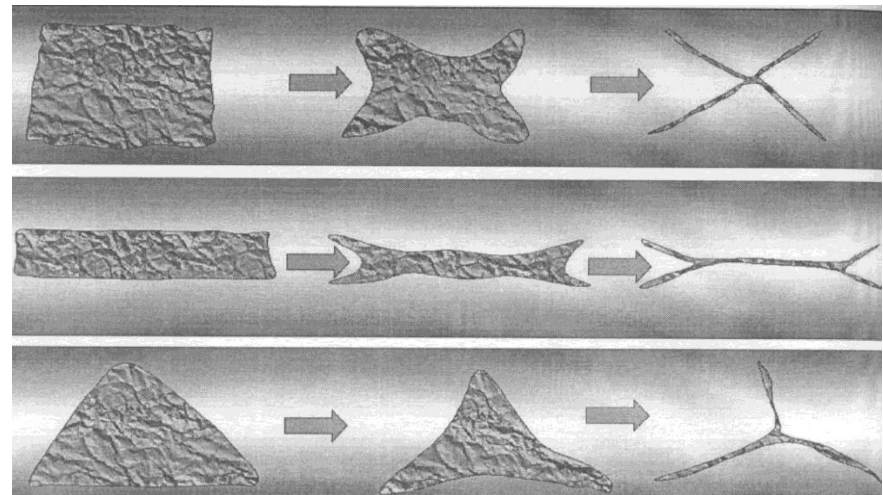
- závisí na tvaru poranění



## Patologický průběh hojení rány:

- poruchy srážení krve
- nedostatek nebo nadbytek neutrofilních granulocytů
- nedostatek vitamínu C
  
- ischemie
- infekce

Nadměrná fibrotizace ⇒ keloid



# Angiogeneze

## Tvorba cév

- Začíná jako pupeny endoteliálních buněk
- Proces progreduje směrem k ráně podél kyslíkového gradientu
- Nezralé cévy se diferencují do kapilár, arteriol a venul
- Makrofágy a keratinocyty poskytují angiogenetické stimuly

# Hojení se může zpozdít několika faktory:

- Ischémie
- Suché okolí rány
- Infekce
- Cizí tělesa
- Protizánětlivá terapie
- Nutriční deficity

# Faktory ovlivňující hojení ran

- 1. Místní
- 2. Regionální
- 3. Systémové

# 1. Místní faktory ovlivňující hojení ran

- Mechanické poškození
- Infekce
- Edém
- Místní podmínky (vlhkost, pH ...)
- Ischémie/nekróza
- Ionizující záření
- Nízká pO<sub>2</sub>
- Cizí tělesa

## 2. Regionální faktory ovlivňující hojení ran

- Arteriální insuficience
- Venózní insuficience
- Neuropatie

# 3. Systémové faktory ovlivňující hojení ran

- Neadekvátní hemodynamické poměry vedoucí k hypoperfúzi tkání
- Zánět
- Výživa
- Metabolické nemoci
- Imunosuprese
- Nemoci pojivové tkáně
- Kouření



# Hojení: akutní rány

- Akutní rána se obvykle hojí kontinuálně a v odhadnutelném časovém horizontu
- Obyčejně se hojí *per primam*
- Zvýšená reaktivita během hojení akutních ran:
  - Keloidy
  - Hypertrofické jizvy

# Keloidní jizvy

- Abnormální jizvy, přesahující místně původní rozsah poškození kůže.
- U některých etnických skupin častější jejich tvorba (Afroameričané, Hispánci mají o 16% častější výskyt).
- 15x častější u populací s vysoce pigmentovanou kůží.

# Keloidní jizvení



# Hojení: chronické defekty

- V případě selhání nebo opoždění hojivého procesu
- Neodpovídavost na normální růstové signály
- Opakované trauma, špatná perfúze /oxygenace tkání, excesivní zánět
- Systémová onemocnění
- Genetické faktory

# Patologické imunitní reakce

Nadměrná nebo neúčinná imunitní reakce



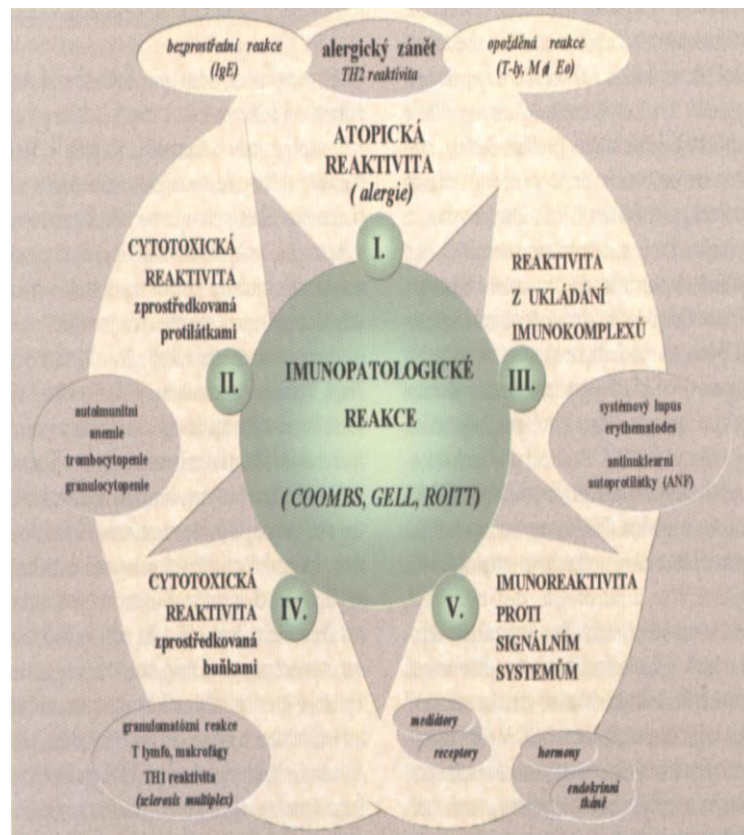
vede k poškození tkání a orgánů

Příčiny:

- **povaha škodliviny** (příliš agresivní, působí dlouhou dobu)
- **porucha imunitního systému** (vrozená či získaná)

⇒ **poškozující reakce (dle Gella a Coombse)**

časté jsou kombinace několika mechanismů současně



# Imunopatologická reakce I. typu

- ⇒ buď je lokalizovaná na jednotlivé orgány  
(alergické astma, alerg. rýma, atopická dermatitida, kopřivka apod.)
- ⇒ nebo systémová (anafylaktický šok)

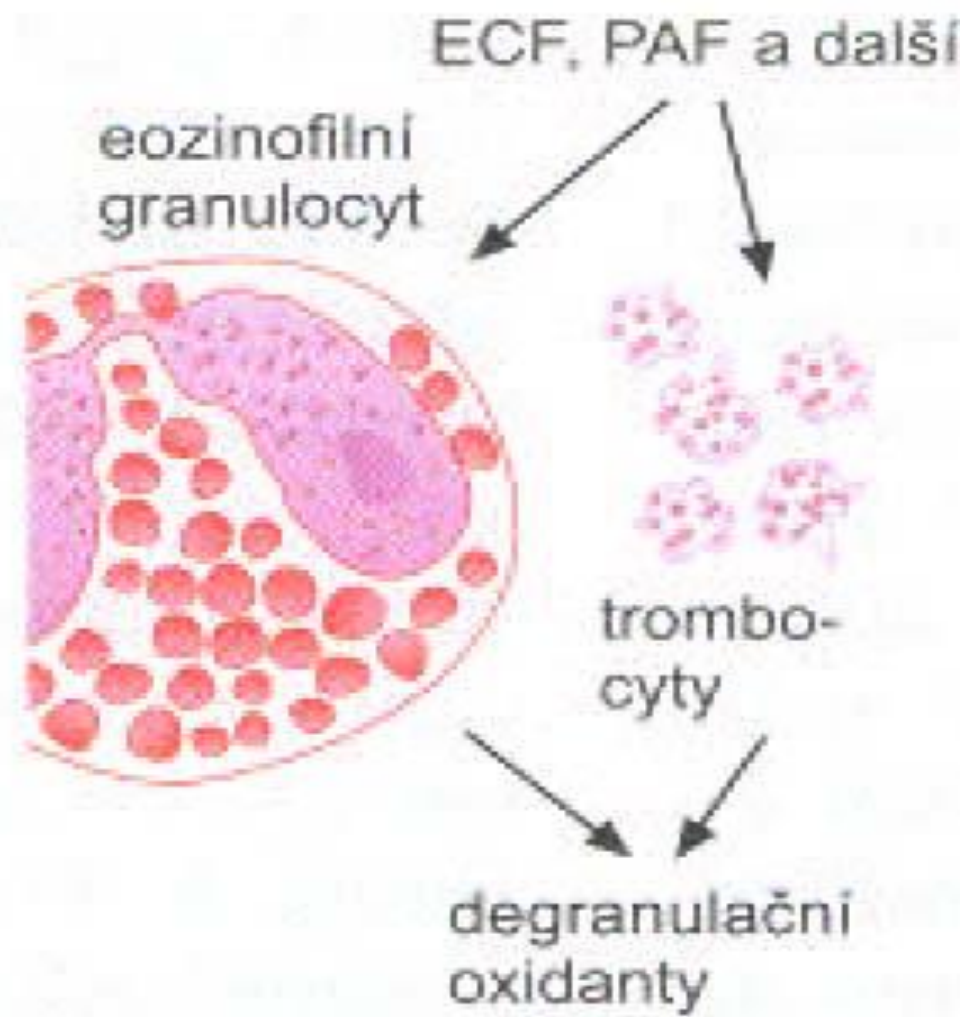
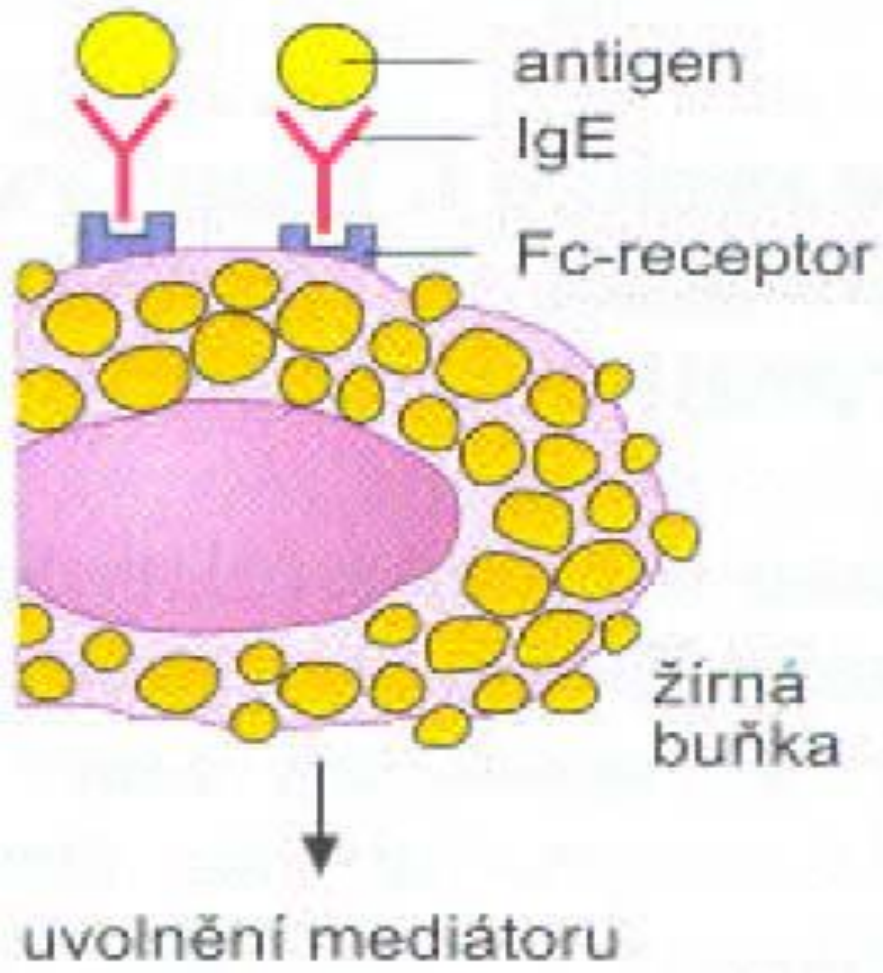
Reakce má 2 fáze:

- a) Časnou – uvolnění mediátorů vzniká několik minut po expozici alergenu (histamin, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>...)
- b) Pozdní – 4-6 hod. po expozici alergenu, závisí na eozinofilech, makrofázích i bazofilech + cytokiny

typ I

časná reakce

pozdni reakce



# Anafylaktický šok

- je život ohrožující prudká alergická reakce, která se projevuje následujícími symptomy:
  - arteriální hypotenzí
  - bronchokonstrikcí
  - laryngospazmem
  - edémem
  - kolikovitými břišními bolestmi
  - svěděním a kožní vyrážkou
  - ztrátou vědomí
  - tachykardií, mydriázou, pocením, „studený pot“



# Reakce II. typu - cytotoxická

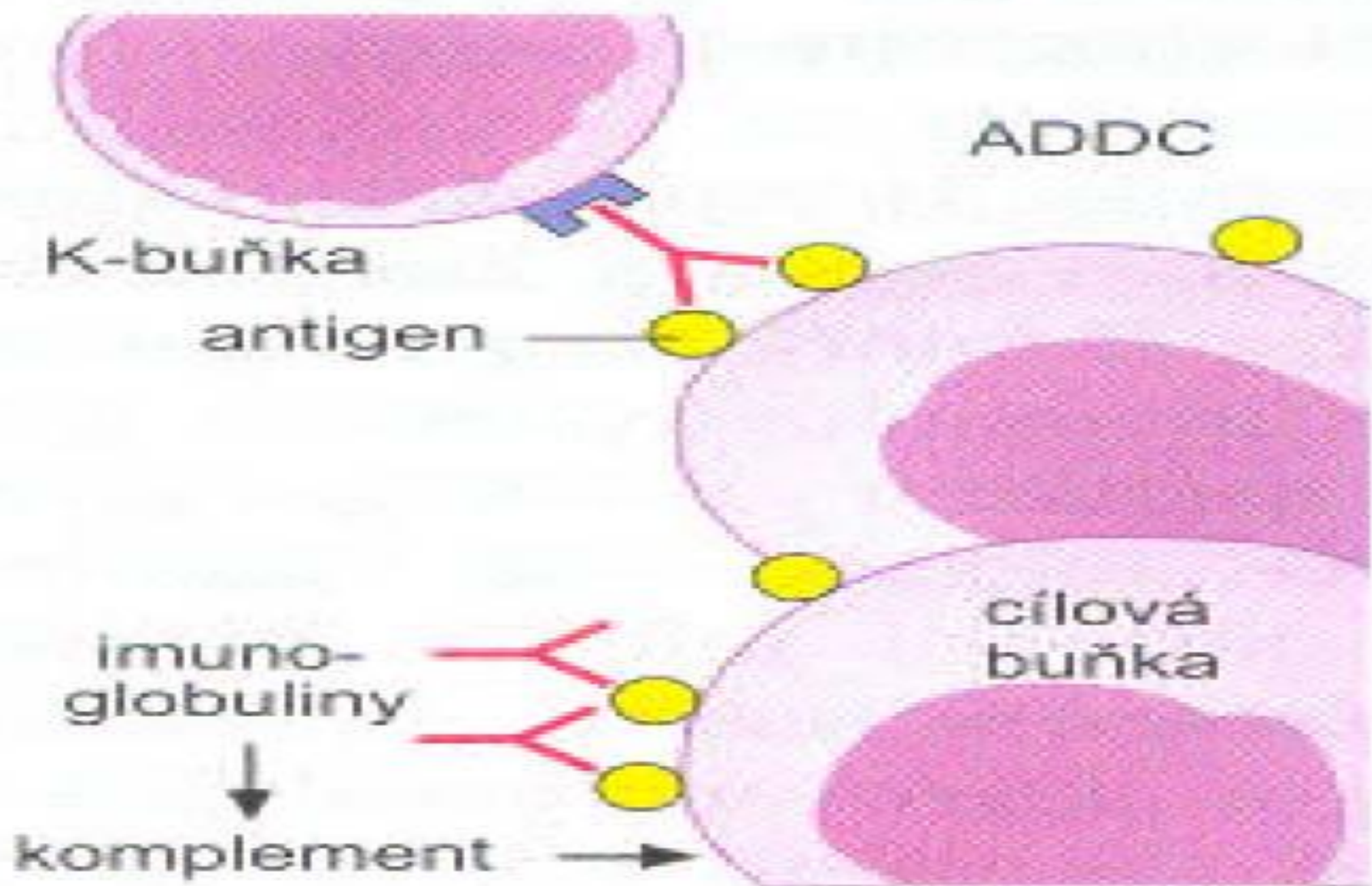
Zprostředkovaná protilátkami IgG, vzácně IgM namířenými proti antigenům na membráně

(často krevních buněk – Ery, Leu, Tromb)

## 3 mechanismy cytotoxicity:

- 1) Pt zprostředkují cytotoxické působení buněk mechanismem ADCC (buněčná cytotoxicita závislá na Pt)
- 2) Pt cytolytické indukují lýzu buňky aktivací komplementu klasickou cestou
- 3) Oponizační Pt usnadňují fagocytózu cílových buněk

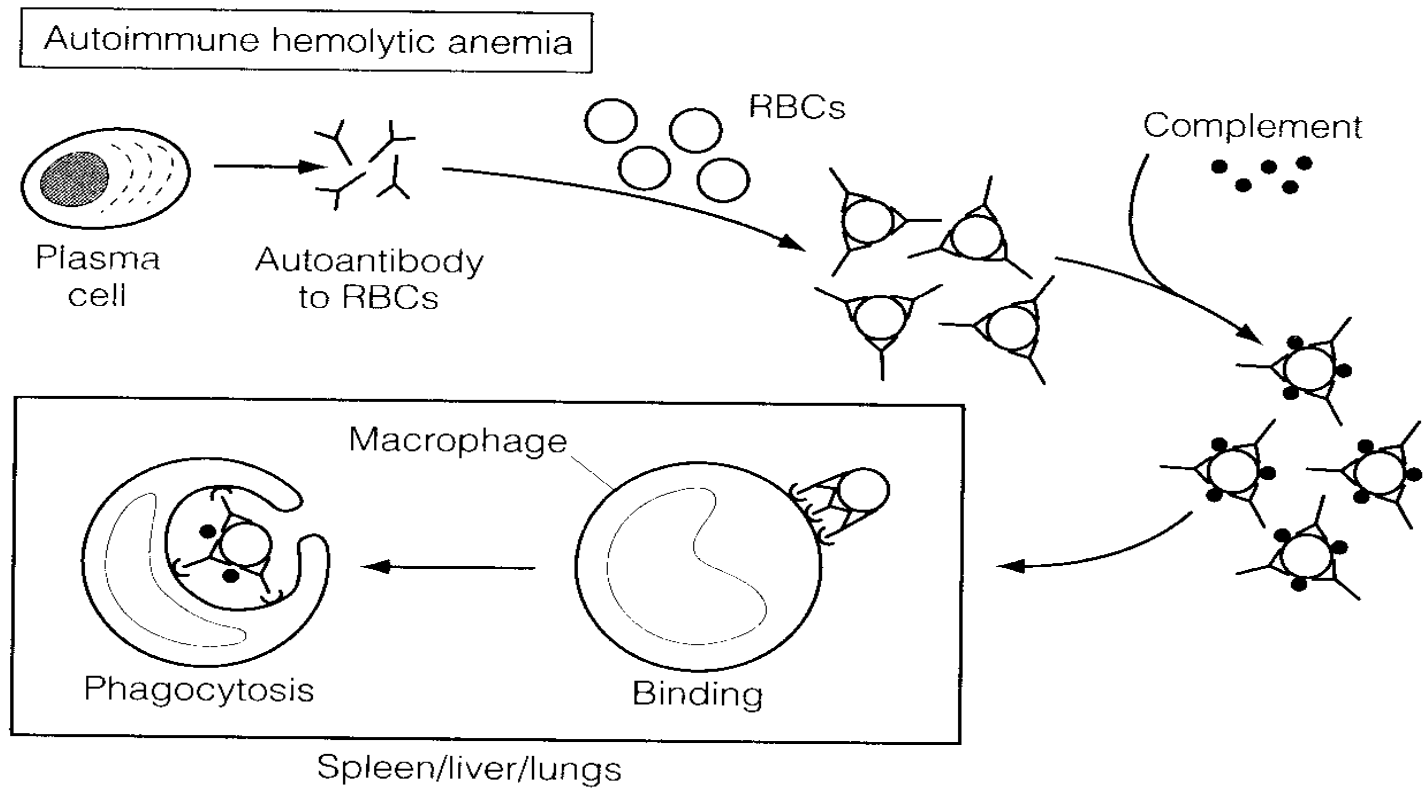
typ II



# Klinické manifestace imunopatologická reakce II. typu

- choroby **periferních krevních buněk** (hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie)
- **Rh izoimunizace** v těhotenství
- některé **autoimunitní nemoci** (thyreoiditis)
- **hyperakutní rejekce** transplantovaného orgánu
- Goodpastureův syndrom (pulmorenální)

# Autoimunitní hemolytická anémie



# Reakce III. typu – zprostředkovaná imunokomplexy

- způsobena protilátkami IgG nebo IgM, které se vážou na zevní nebo vnitřní antigen za tvorby imunokomplexů jsou fyziologicky odstraňovány fagocytózou, ukládají-li se v cévní stěně či extravaskulárně

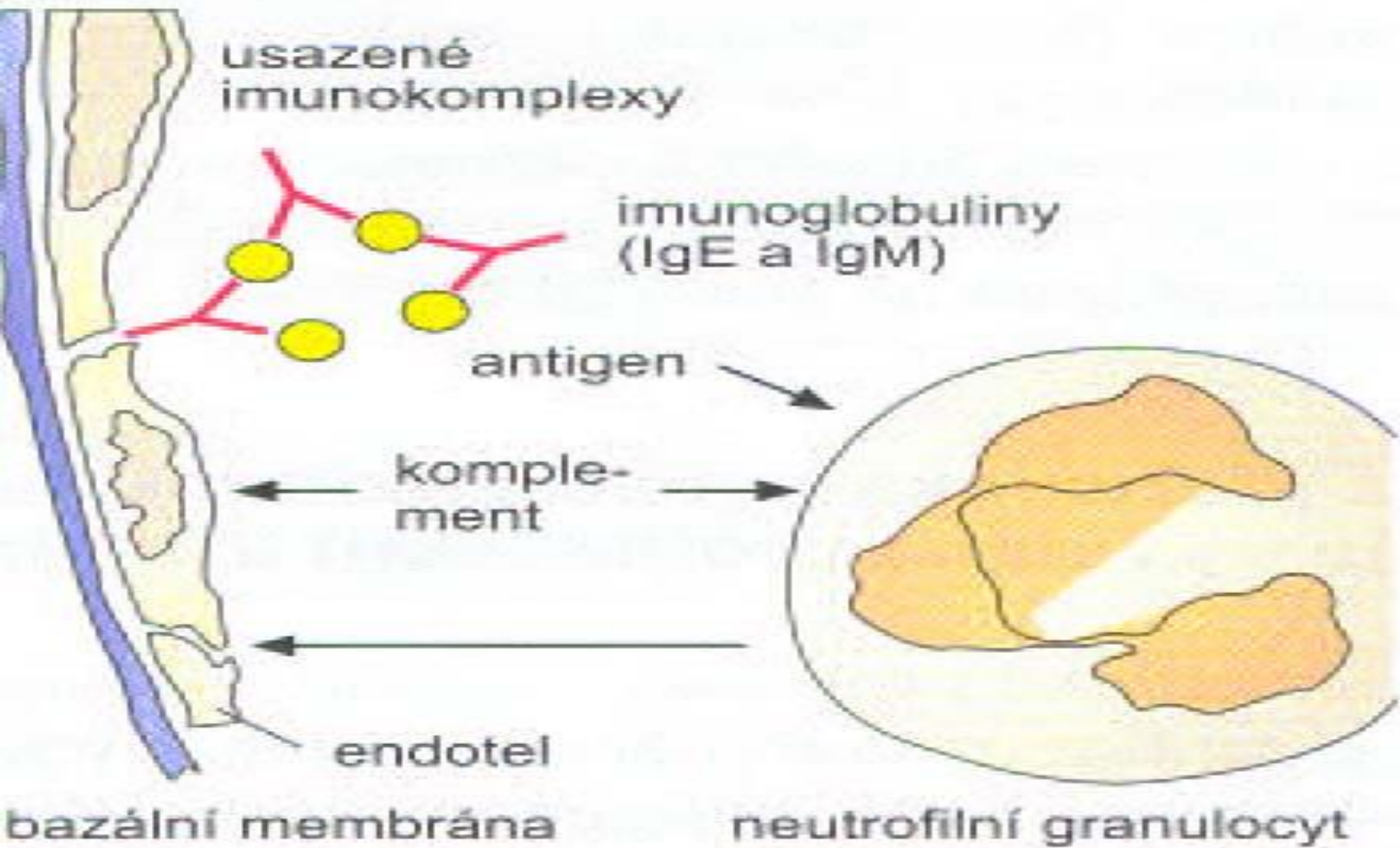


**zánětlivá reakce** vede až ke tkáňové nekróze

Antigeny mohou být:

- a) Endogenní – např. DNA u SLE
- b) Exogenní – alergeny rostlinné, plísňě, bakter. infekce..

typ III



# Formy reakce III. typu:

## Lokální:

- glomerulonefritida, alergická alveolitida (farmářská plíce), Raynaudův fenomén

## Generalizovaná:

- **Sérová nemoc:** - vzniká po podání cizorodého séra  
- imunokomplexy se ukládají v cévách a tkáních (myokard, játra, ledviny, plíce, klouby)  
Projevy:- teplota, bolesti kloubů, myalgie, kopřivka
- **Systémový lupus erythematoses** – chronická forma reakce III. typu

# Přecitlivělost pozdního typu (IV)

- buňkami zprostředkovaná reakce, oddálená přecitlivělost  
Základem je **aktivace pomocných T-lymfocytů**  
cizorodými antigeny (na APC)  
↓  
**uvolněné cytokiny** způsobí **nahromadění makrofágů**  
↓  
ty produkují **další mediátory**

Může vést k vytvoření granulomů – jako výraz chronické stimulace T-lymfocytů a makrofágů



typ IV

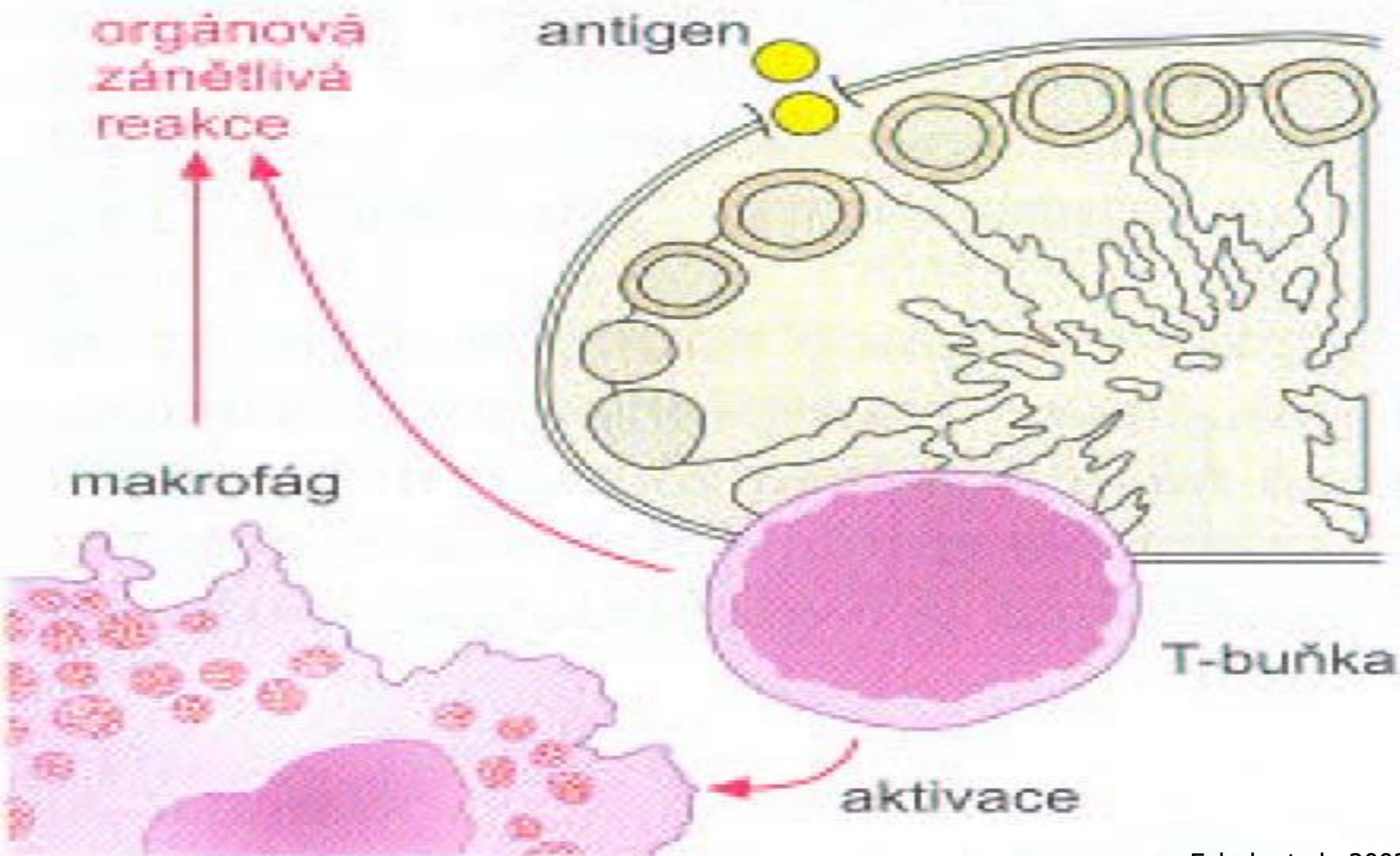
orgánová  
zánětlivá  
reakce

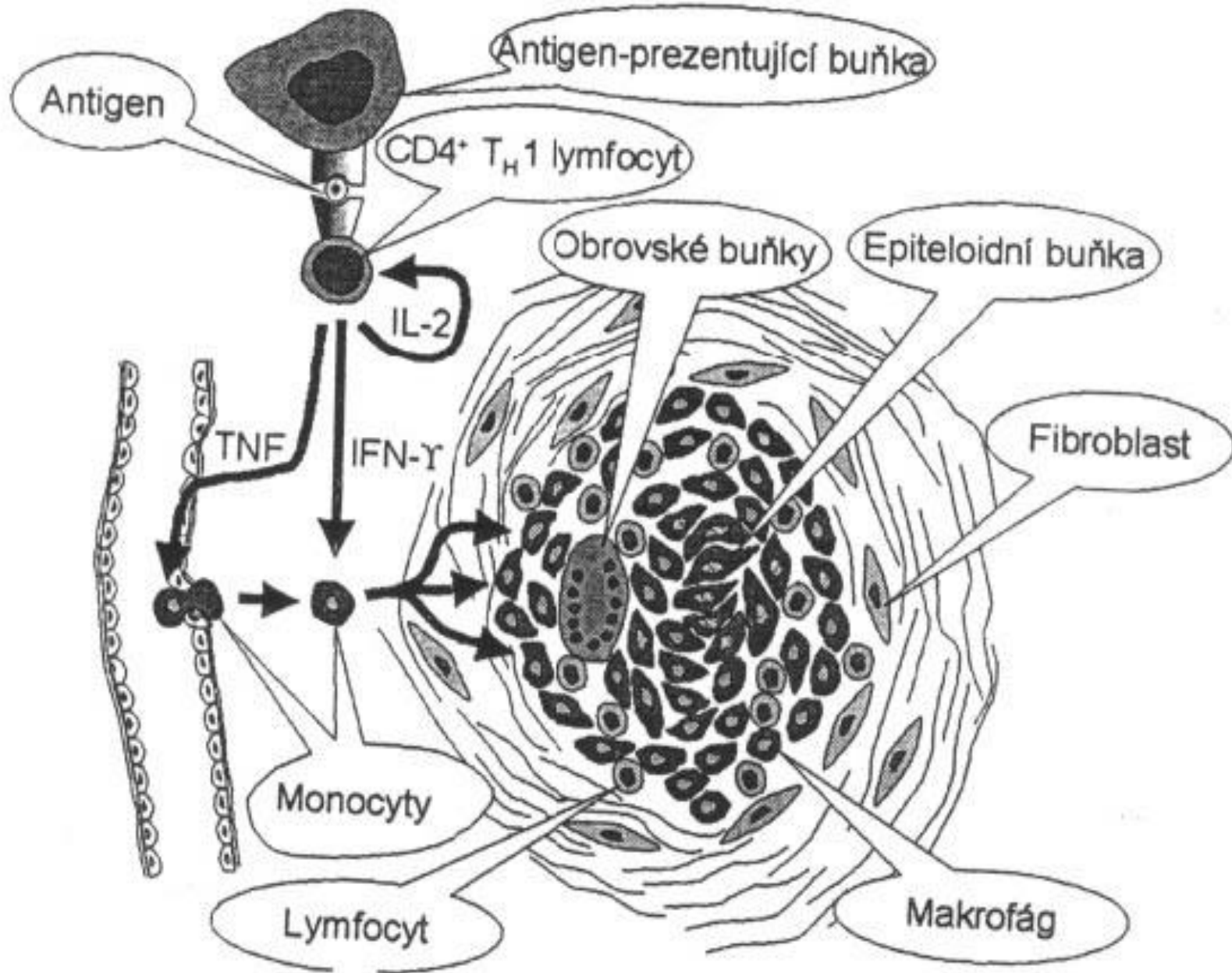
antigen

makrofág

T-buňka

aktivace



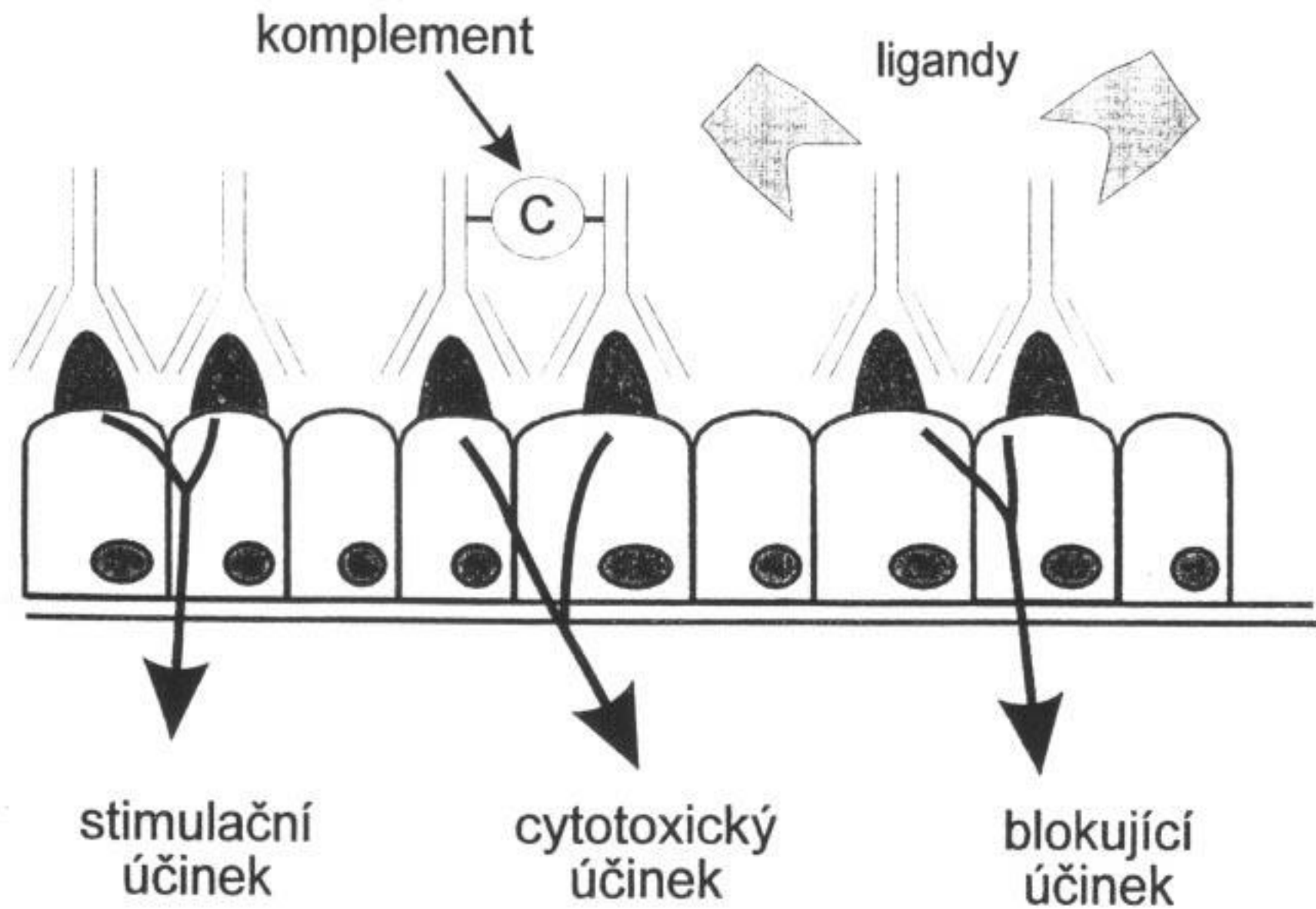


Obr. 10.7 Vznik granulomu u chronické alergické reakce IV. typu.

# Příklady chorob způsobené tímto typem reakce:

- kožní tuberkulinová reakce
- kontaktní ekzém
- rejekce transplantovaných orgánů
- chronické infekce nitrobuněčnými parazity (TBC, lepra)
- některé virové infekce (herpes)
- systémové choroby neznámé etiologie (Wegenerova granulomatóza apod.)

# Imunopatologická reakce V. typu



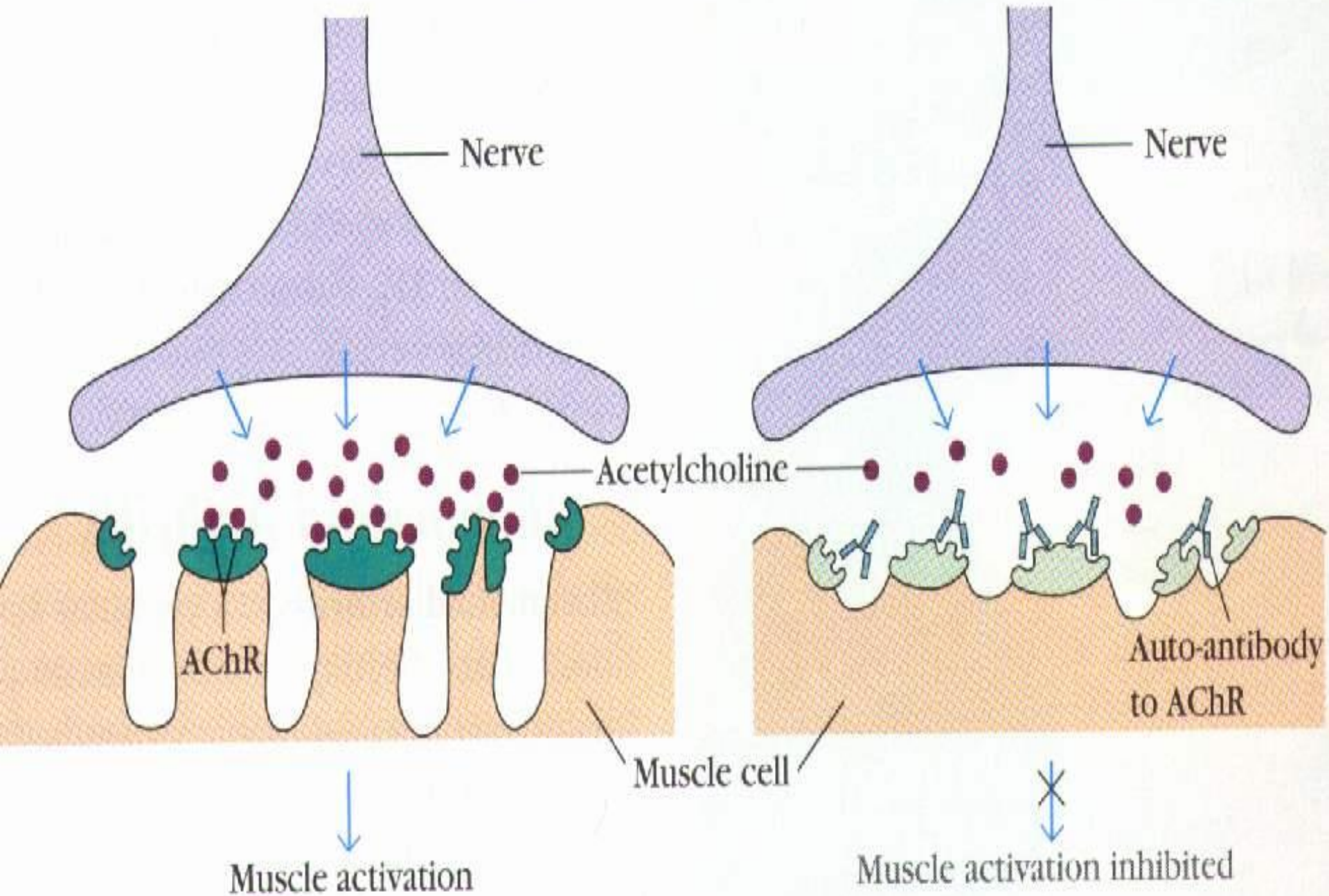
# Poškození způsobené antireceptorovými protilátkami

Jiným příkladem je vytvoření **protilátky proti buněčnému receptoru**:

- Protilátka může **blokovat** jeho funkci (např. u myastenia gravis)
- Protilátka může naopak receptor **stimulovat** (např. u Gravesovy-Basedowovy choroby)



# BLOCKING AUTO-ANTIBODIES (Myasthenia gravis)



# Autoimunita a autoimunitní nemoci

## Autoimunita

- získaná imunitní reaktivita proti vlastním antigenům („self“ antigeny)

## Autoimunitní choroby

- autoimunitní odpověď, která vede k poškození tkání (funkční a morfologické změny)

# Autoimunita

- Původní představa -  
autoimunita = nežádoucí fenomén  
„horror autotoxicus“
- běžný proces - odstraňování vlastních antigenů  
(poškozených či nevhodných)

autoreaktivní klony T-ly      autoprotilátky



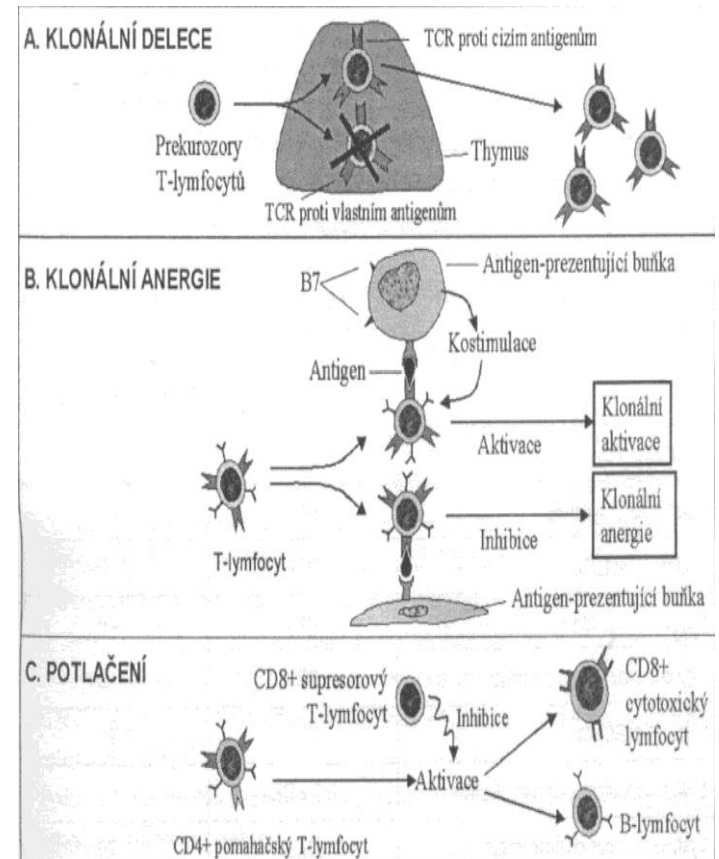
# Porucha vlastního (self tolerance)

- je specifická ztráta imunitní odpovědi na vlastní antigeny

3 hlavní mechanismy:

- a) **Klonální delece** - eliminace autoreaktivních buněk
- b) **Klonální anergie** - neodpovídavost autoreaktivních buněk
- c) **Suprese** - funkční inhibice autoreaktivních buněk

centrální tolerance x periferní tolerance



# Autoimunitní choroby

- **Prevalence:** 3.5-7.5%
- výsledek **selhání „self“ tolerance**
- **multifaktoriální** etiologie - kombinace predisponujících a/nebo přispívajících faktorů:
  - \* **věk** - vyšší incidence u starší populace
  - \* **pohlaví** - ženy jsou obecně náchylnější
  - \* **genetika** - některé nemoci jsou HLA asociované
  - \* **infekce, imunodefekty**
  - \* **povaha autoantigenu, léky....**

# Autoimunitní choroby

Lze rozdělit na 2 velké skupiny:

## a) orgánově-specifické:

- ↗ imunitní odpověď je namířena proti cílovému Ag jednoho orgánu (žlázy) - manifestace potíží je obvykle omezena na tento orgán
- ↗ buňky cílového orgánu mohou být poškozeny
- \* přímo humorálním nebo buňkami zprostředkovaným mechanismem
- protilátky mohou stimulovat nebo blokovat normální funkci

## b) systémové (orgánově-nespecifické)

**orgánově specifické:****orgánově nespecifické:**

Hashimotova thyroiditis  
thyreotoxikóza  
perniciózní anemie  
atrofická gastritis  
myasthenia gravis  
juvenilní diabetes  
pemfigus  
sclerosis multiplex ?  
autoimunitní hemolytická anemie  
primární biliární cirhóza  
ulcerativní kolitis  
Sjögrenův syndrom  
reumatoidní artritida  
dermatomyositis  
systémový lupus erythematoses

# Nedostatečnost imunitního systému - imunodeficience

Jde o imunopatologické stavy, u nichž je **snížena celková reaktivita organismu** na antigenní a jiné podněty vyvolávající specifickou či nespecifickou reakci.

Může být:

- a) **Vrozená (primární imunodeficience)**
- b) **Získaná (sekundární imunodeficience)**

Podle postižené složky:

Postižení T-ly, B-ly, poruchu fagocytózy, defekt komplementu a kombinace

# Primární imunodeficiencie

⇒ obecně se projevují opakujícími se infekcemi v časném dětství (některé jsou neslučitelné se životem v normálním prostředí)

- **Poruchy B-buněk a tvorby protilátek:**
  - časté infekce extracelulárně se množícími bakteriemi
- **Poruchy T-buněk:**
  - snížená odolnost proti intracelulárním parazitům (baktérie, viry) a proti parazitům v užším slova smyslu



## Izolovaný nedostatek IgA

- hlavní protilátky slizničních povrchů (respirační systém, GIT)
- Většinou vrozený defekt (x získaný po toxoplazmóze...)
- **Příznaky:** infekční onemocnění respiračního, GIT (průjmy) a urogenitálního traktu
- nemusí být klinicky manifestní

# Těžká kombinovaná imunodeficience (SCID)

- vzniká při nedostatečném vývojem jak B-ly tak i T-ly
- asi 40% případů - defekt enzymu adenosinové deaminázy (ADA)
- heterogenní etiologie (dědičnost AR, X)
- smrtelné bez transplantace kostní dřeně  
(pokusy o genovou terapii)

# Sekundární poruchy imunity

<b>PORUCHY VÝŽIVY</b> Kaloricky nedostatečná výživa Vitaminová karence Nedostatek stopových prvků (zvláště zinku)
<b>NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY NEBO CÍLENÁ IMUNOSUPRESIVNÍ LÉČBA</b> Léčba kortikosteroidy Léčba cytostatiky Celotělové ozáření ionizujícím zářením Imunosupresivní terapie (cyklosporin, kortikoidy, cytostatika, antilymfocytární protilátky)
<b>NĚKTERÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ</b> Hodgkinův lymfom Mnohočetný myelom
<b>NĚKTERÉ INFEKCE</b> Infekční mononukleóza Tuberkulóza, sarkoidóza Diseminované plísňové infekce Virová onemocnění: chřipka, spalničky HIV infekce
<b>ZTRÁTY IMUNOGLOBULINU</b> Popáleniny Nefrotický syndrom Enteropatie se ztrátami bílkovin
<b>SPLENEKTOMIE<sup>1</sup>, TONSILEKTOMIE</b>

# Děkuji za pozornost!