

Záněť, hojení

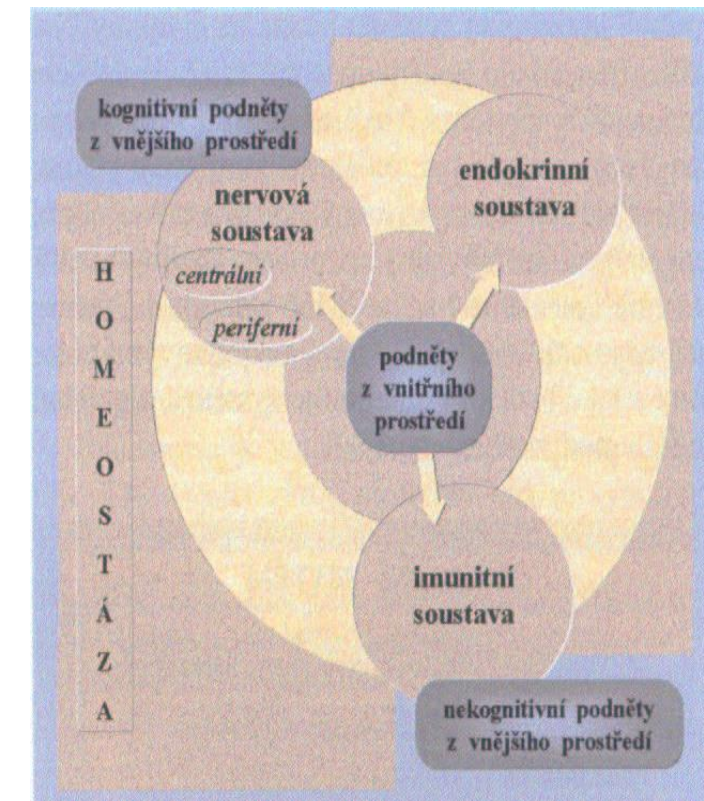
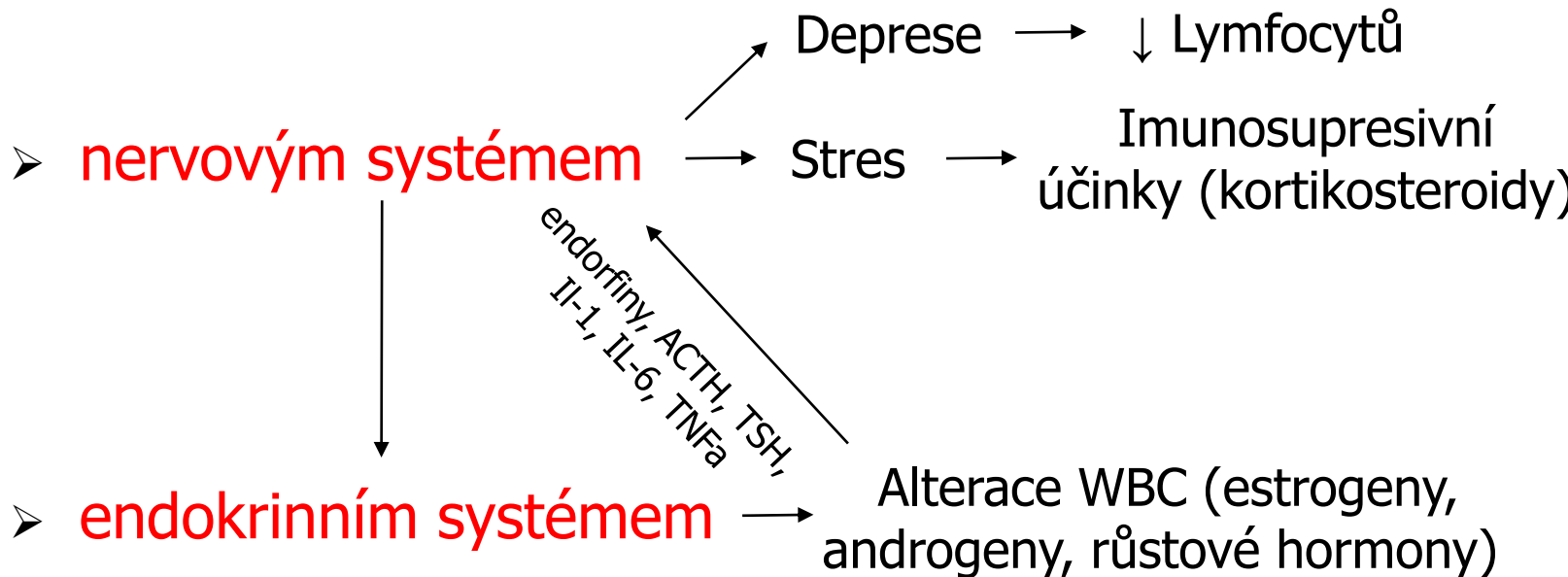
Imunitní systém

Imunitní systém je schopen rozpoznávat „vlastní“ od „cizího“ a podílí se na:

- **Obranyschopnosti** – chrání organismus proti infekcím
- **Homeostáze** – udržuje identitu organismu průběžným odstraňováním starých a poškozených buněk
- **Imunitním dohledu** – průběžně odstraňuje mutované buňky

Charakteristika imunitního systému

Imunitní systém je úzce propojen s



zajišťuje složité regulační a adaptační reakce organismu

Poruchy funkce imunitního systému

- mohou vést až ke klinicky manifestním onemocněním, které se mohou projevit jako:
 - **IMUNODEFICIENCE**
 - **ALERGIE (ATOPIE)**
 - **AUTOIMUNITNÍ NEMOCI**

 - **příp. nádorové choroby**

Složky imunitního systému

- Buňky imunitního systému jsou rozptýleny po celém organismu.
- Vznikají a zrají \Rightarrow v **centrálních** lymfatických orgánech
(kostní dřeň, thymus)
- Vlastní imunitní reakce \Rightarrow v **periferních** lymfatických orgánech
(slezina, lymfatické uzliny, tonzily,
lymfatická tkáň ve sliznicích GIT a dých. cest)

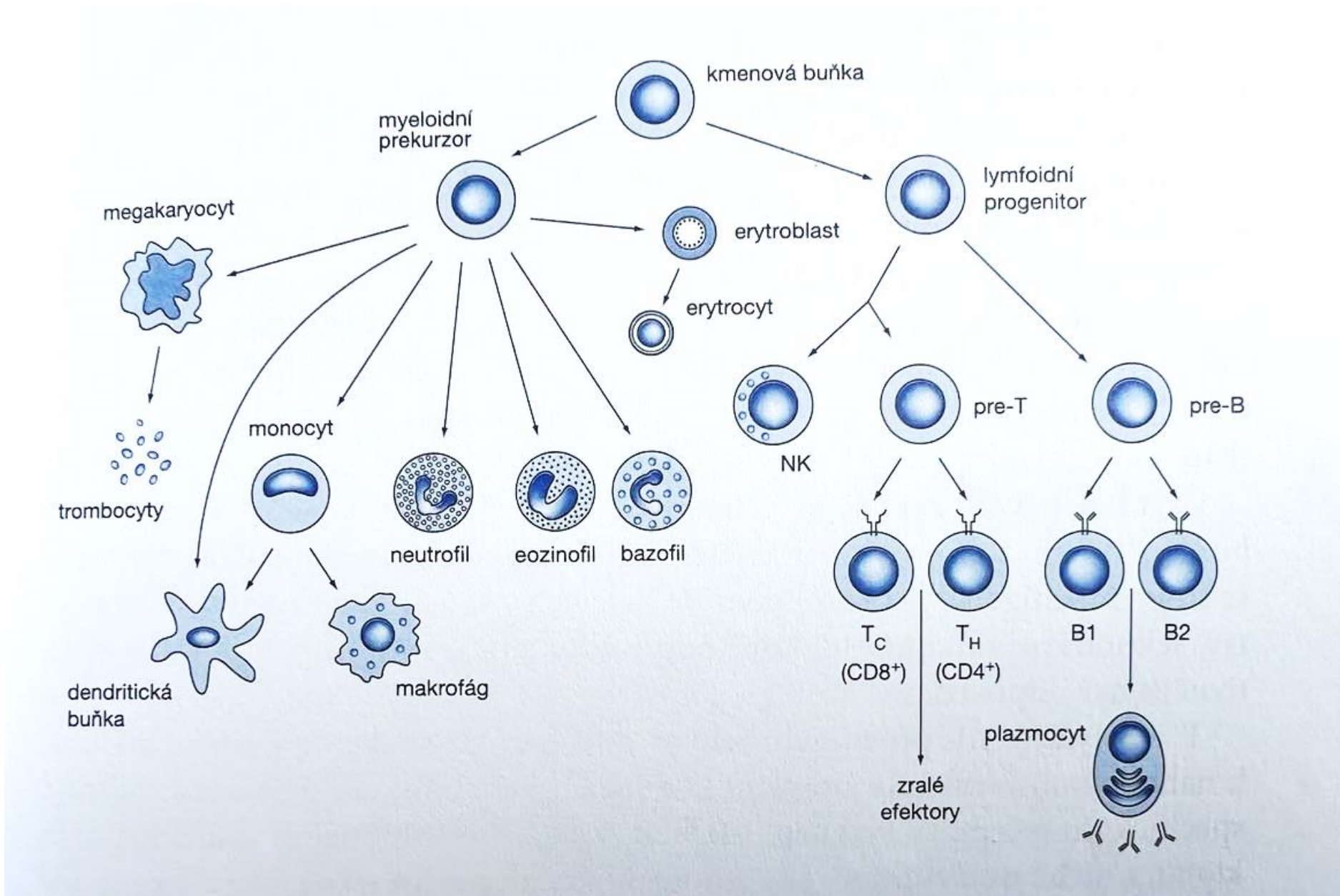
Buňky imunitního systému

a) Buňky účastnící se přímo imunitní reakce:

- lymfocyty
- polymorfonukleární leukocyty (neutrofily, eozinofily a bazofily)
- monocyty a tkáňové makrofágy
- dendritické a folikulární dentrit. buňky mízních uzlin

b) Pomocné buňky:

- žírné buňky
- trombocyty
- endotelie
- fibroblasty



Rozdělení složek imunity

Podle způsobu rozpoznávání antigenu se složky imunity dělí na:

- **Nespecifické**
- **Specifické** – rozpoznávají antigeny prostřednictvím svých receptorů pro jednotlivé antigeny

Přirozená (nespecifická) imunita

- vyvíjí se již během intrauterinního života (je od narození)
- není ovlivněna opakovanou stimulací antigenem
- reaguje na jakoukoliv cizorodou látku bez přesného rozpoznání specifických antigenů

Mechanismy zahrnují:

- bariérové vlastnosti kůže a sliznic
- fagocytózu
- cytotoxicitu NK-buněk
- aktivaci komplementového systému
- zánětlivou reakci

Získaná (specifická) imunita

- je zaměřena proti specifickému antigenu
- plně se rozvíjí po styku s antigenem („adaptace na styk s antigenem“)

Mechanismy zahrnují:

- antigen-prezentující buňky
- regulační druhy lymfocytů
- cytotoxické lymfocyty
- buňky produkující protilátky (B-buňky)
- protilátky

Srovnání nespecifických a specifických složek imunity

Tab. 1 Srovnání nespecifických a specifických složek imunity

	nespecifické	specifické
fylogeneticky	starší	mladší
rychlost reakce na přítomnost škodliviny	minuty	hodiny – dny
imunol. paměť	nemají	mají
angažované buňky	fagocyty buňky NK	lymfocyty T lymfocyty B
sérové faktory	komplement	protilátky

Humorální imunita

Je zajišťována součástmi séra:

- **protilátkami**
- systémem bílkovin – nazývají se **komplement**

Pomocnou úlohu hrají další sérové faktory:

např. proteiny akutní fáze – C-reaktivní protein,
fibronektin, α -2-makroglobulin a další

Protilátky se uplatňují

- v obraně proti extracelulárním opouzdřeným bakteriím (pneumokokům, streptokokům, neisseriím...). Působí jako **opsoniny** – tj. látky usnadňující fagocytózu.
- při odstraňování antigenů z organismu: Pt vytvoří s Ag imunokomplex, na nějž se vážou některé složky komplementu
- při cytolyze nežádoucích buněk nebo mikrobů: Pt vázaná na Ag aktivuje komplement
→ rozpad buňky
 - zprostředkuje kontakt mezi cílovou buňkou a buňkou cytotoxickou
- 13 ➤ při neutralizaci toxinů a virů

Komplement se účastní

- při zánětlivé reakci a anafylaxi
některé složky (C3a, C5a) se uplatňují jako **chemotaktické faktory** – tj. přitahují imunitní buňky do místa, kam vnikla škodlivina
- při odstraňování imunokomplexů
vazbou na imunokomplex usnadňuje komplement jejich transport a metabolizaci
- při opsonizaci mikrobů
vazbou složky C3b na jejich povrch
- při cytolýze buněk

Buněčná imunita

Úlohu hrají zejména makrofágy, lymfocyty T, buňky NK a produkty těchto buněk – cytokiny

Uplatňuje se:

- v obraně proti virovým, plísňovým a bakteriálním infekcím nitrobuněčnými parazity
- při rejekci transplantované tkáně
- v obraně proti nádorům
- v reakcích pozdní přecitlivělosti (IV. Typ, např. kožní ekzémy)

Srovnání humorální a buněčné imunity

Tab. 2 Srovnání humorální a buněčné imunity

	humorální	buněčná
druh angažovaných buněk	lymfocyty B	lymfocyty T
výkonné mechanismy	protilátky komplement	cytotoxické lymfocyty T + lymfokiny makrofágy buňky NK
zajišťuje obranu proti	extracelul. bakteriím některým virům toxinům	virům plísním nádorům intracelul. bakteriím

Zánět

- Soubor reakcí, které se objevují po tkáňovém poškození / infekci / imunologické stimulaci jako obrana proti cizím (alterovaným vlastním) substancím.
- Zánětlivé reakce zahrnují četné **biochemické a celulární alterace**, jejichž rozsah koreluje s rozsahem iniciálního traumatu. Nevhodná aktivace zánětlivých odpovědí jako bazální příčina nemocí.

Zánět

– 3 hlavní funkce:

1. **Tvorba akutního zánětlivého exsudátu** → přináší proteiny, tekutinu a buňky z krve do poškozené oblasti, kde posiluje lokální obranyschopnost
2. **Destrukce a eliminace příčinného činitele** (např. bakterií, pokud jsou přítomny)
3. **Rozklad a likvidace poškozené tkáně** (debris)

Etiologie a patogeneze

- Fyzikální poškození
 - Chemické látky
 - Biologické poškození (např. mikroorganismy)
- zánět aseptický

Lokální zánětlivé reakce

- Zvýšení permeability cév (*fáze alterace*)
- Zvýšený průtok krve oblastí poškození a
- řízený a přímý influx a selektivní akumulace různých efektorových buněk z periferní krve v místech poškození (*fáze exsudace a infiltrace*)

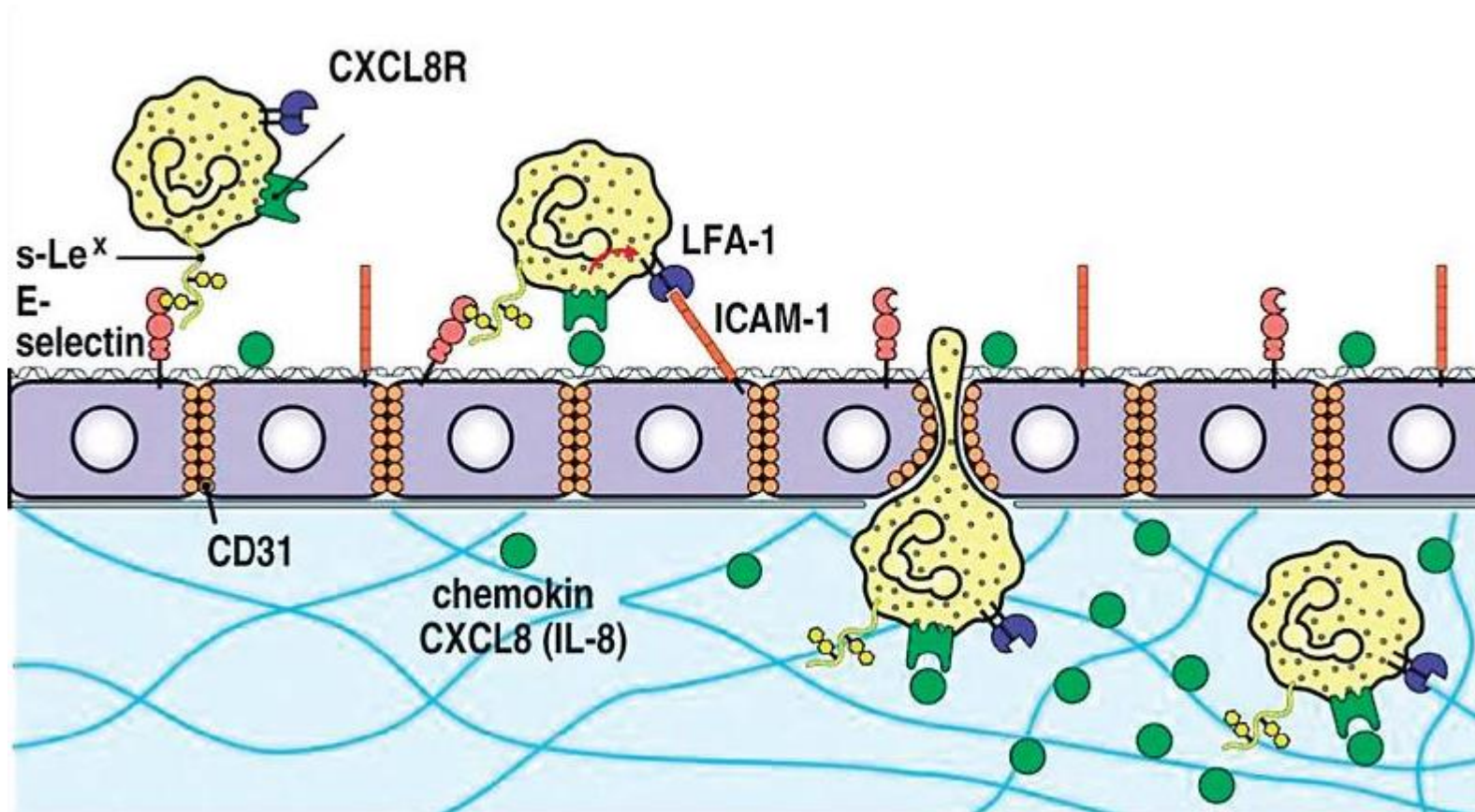
rychlá: nespecifická (antigenně) fagocytární odpověď - neutrofily

pozdní odpověď: monocyty → makrofágy, specifické T a B lymfocyty + exsudace plasmu

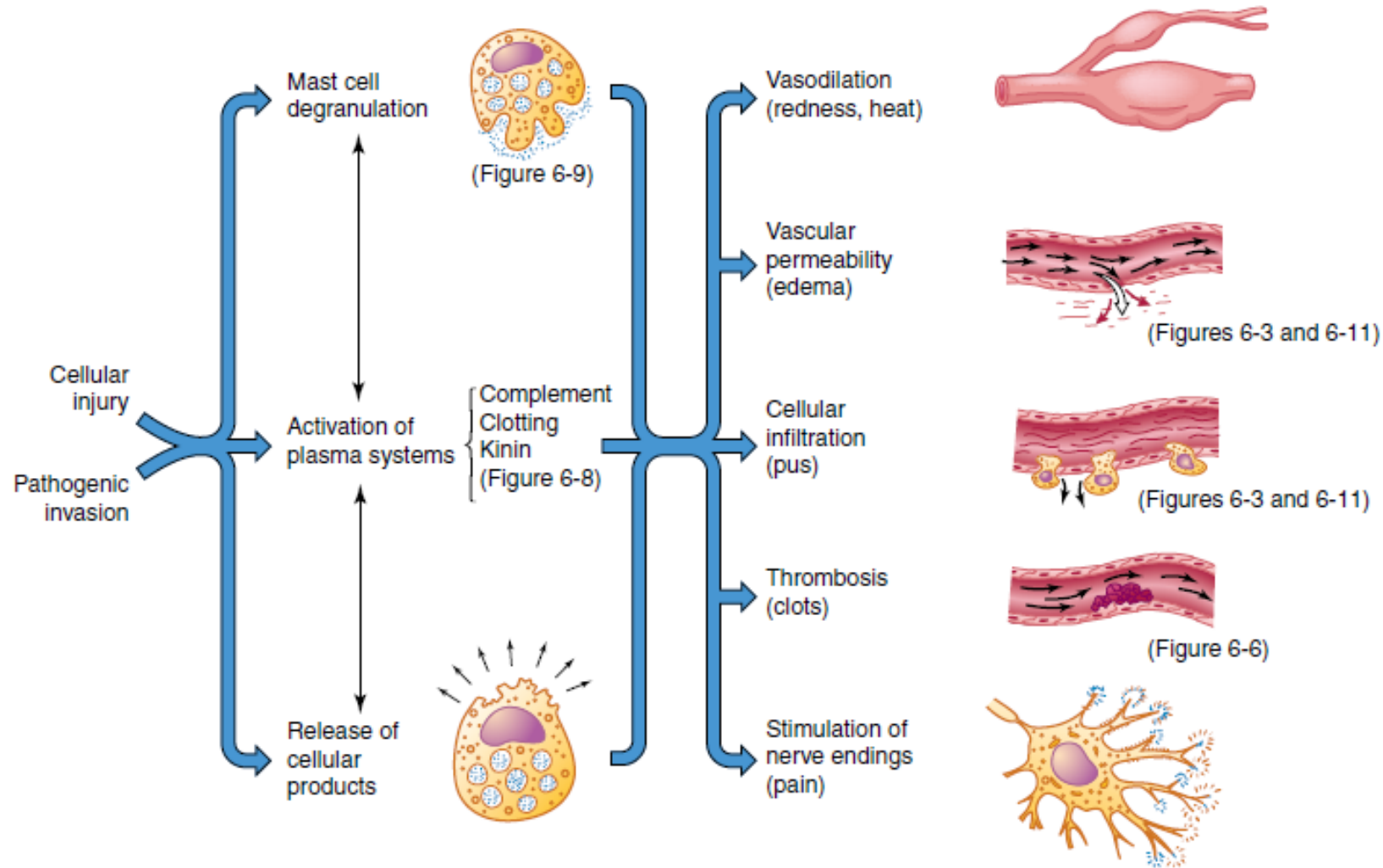
Dynamika zánětlivé reakce

- Aktivované zánětlivé buňky (M-M, T,B lymfocyty) samy produkují **protektivní** a **prozánětlivé molekuly**.
- Zánětlivé buňky exprimují zvyšující se počet buněčných povrchových proteinů a glykoproteinů, tzv. **adhesivních molekul**.
- Aktivované endoteliální buňky exprimují **receptory pro adhesivní molekuly**. Počet těchto receptorů je regulován a umožňuje precizní směrování požadovaného počtu cirkulujících leukocytů do místa zánětu.
- Celulární **přichycení** (“attachment”) **imunitních buněk** k endotelu v cévách v oblasti zánětu zabraňuje možnosti, že by mohly místo zánětu minout, a je **klíčovým krokem pro extravazaci**.

Průběh zánětlivé reakce



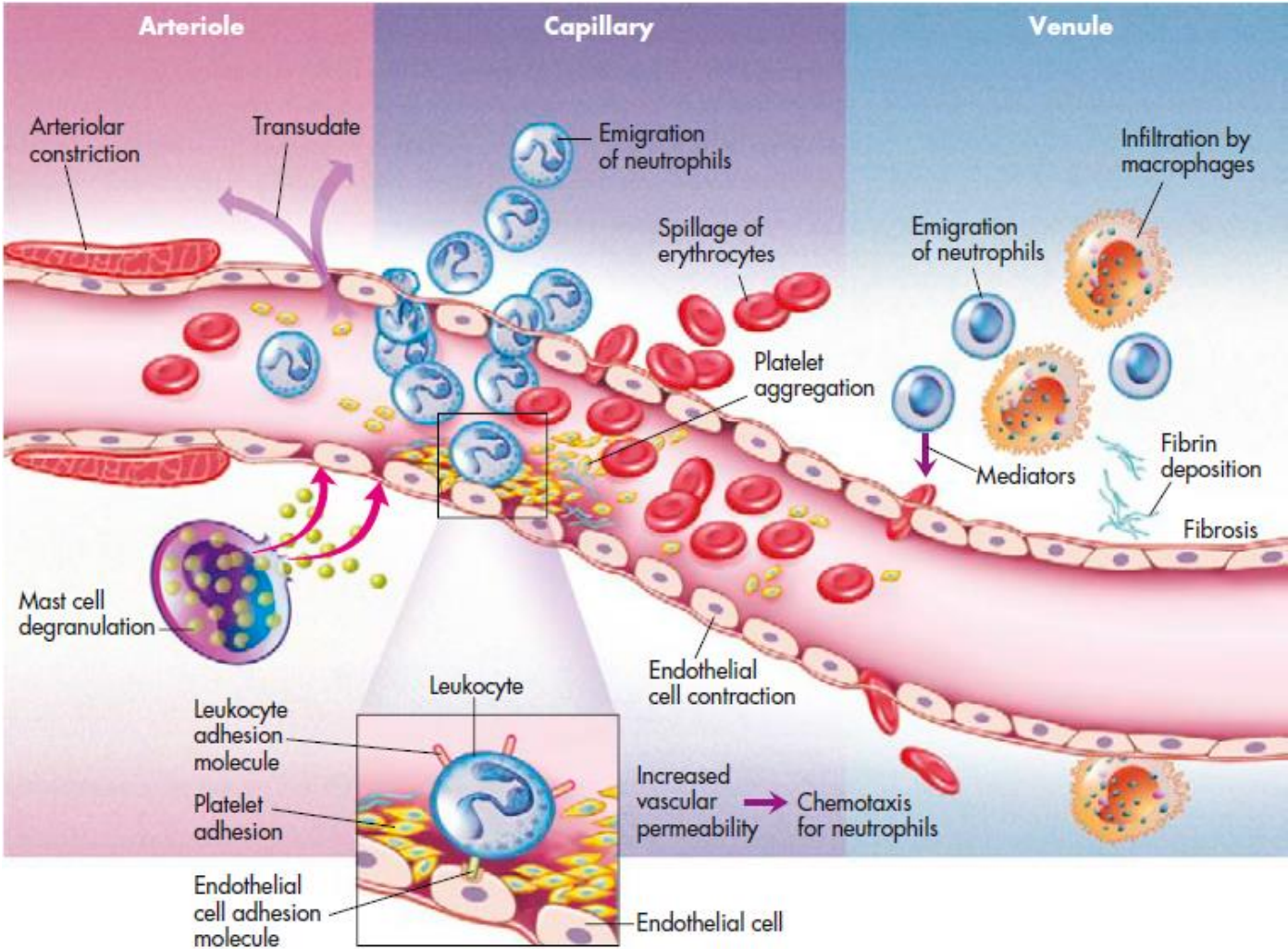
Akutní zánětlivá reakce



Klasické projevy zánětu

- **rubor** = zarudnutí - dáno hyperemií v důsledku lokální vasodilatace
- **calor** = zanícené místo je teplejší - dáno hyperemií v důsledku lokální vasodilatace
- **dolor** = bolest - vliv kyselého pH a algogenních látek (mediátory zánětu, látky uvolněné z rozpadlých buněk)
- **tumor** = zduření, otok - vyvolání vazodilatací a zvýšením propustnosti cévní stěny
- **functio laesa** = narušení funkce - poškození tkáně, funkční změny

Průběh zánětlivé reakce



Procesy probíhající v místě poškození

- v tkáni

- tekutina

- naředění toxinů, proteiny pomáhají destrukci a zadržení bakterií, buňky fagocytují bakterie

- omezení šíření zánětlivé odpovědi

- interakce se složkami adaptivní odpovědi

- příprava na a spuštění procesu hojení

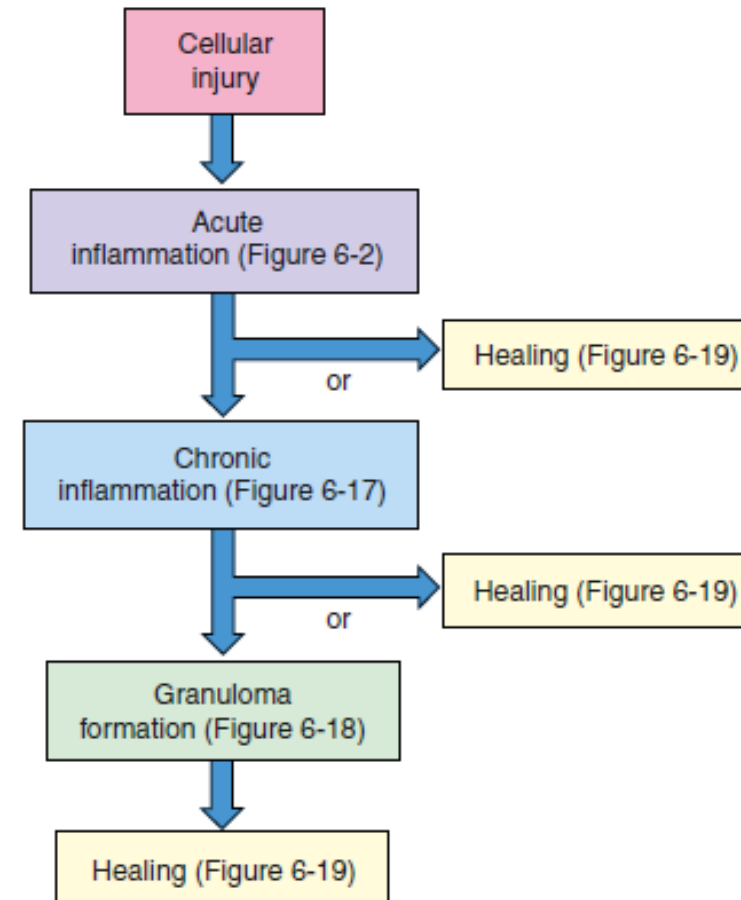
Fáze zánětu

– akutní záněť

- krátký (8-10 dní)
do eliminace problému -> hojení
- začíná ihned po poškození/infekci
- zahrnuje
 - reakci cév
 - aktivaci plazmatických proteinových systémů
 - aktivaci různých typů buněk

– chronický záněť

- nastává při selhání obnovy tkáně/při dlouho přetrvávajícím zánětu
- tvorba granulomů



Mediátory zánětu

- Vazoaktivní aminy (histamin, serotonin) = fáze alterace
- Bradykinin
- Immunoglobuliny
- Metabolity kys. arachidonové (prostaglandiny, tromboxany, leukotrieny)
= endogenní pyrogeny, chemotaxe

Příznaky zánětu a korespondující chemické mediátory

Zánětlivá odpověď	Chemický mediátor
Otok, zčervenání, zteplání	Histamin, PG, LT, bradykinin
Tkáňové poškození	Lysosomy, látky z M a dalších zánětlivých buněk
Chemotaxe	Komplement, chemokin
Bolest	Prostaglandiny, bradykinin
Horečka	IL-1 a IL-6
Leukocytóza	TNF a IL-8
Agregace destiček	Tromboxany

Systemové manifestace zánětu

- 1) Horečka
- 2) Reakce akutní fáze

Systemové manifestace zánětu

➤ *Horečka*

Polymorfonukleáry a makrofágy produkují endogenní pyrogeny, které resetují termoregulační centrum v hypotalamu na vyšší teplotu. Uvolnění endogenních pyrogenů je stimulováno fagocytózou, endotoxiny a imunitními komplexy.

➤ *Klinické symptomy*

Únava, anorexie, nausea. Ztráta hmotnosti u chronického zánětu.

Zduření lokálních nebo systémových lymfatických uzlin se objevuje pravidelně; splenomegálie u některých specifických infekcí (např. malárie, infekční mononukleóza).

Systemové příznaky akutního zánětu

Hematologické změny

- Zrychlená sedimentace erytrocytů. Častý nespecifický příznak systémového zánětu.
- Leukocytóza
- Neutrofilie se objevuje u pyogenních infekcí a tkáňové destrukci; eozinofilie u parazitárních infekcí;
- Lymfocytóza u chronických infekcí (např. TBC), u mnoha virálních infekcí Monocytóza u infekční mononukleózy a některých bakteriálních infekcí (TBC)
- Anémie
 - Ztráta do zánětlivého exsudátu (ulcerativní kolitis);
 - Hemolýza (v přítomnosti bakteriálních toxinů)
 - „anémie u chronických zánětlivých onemocnění“ jako důsledek toxického útlumu kostní dřeně.

Amyloidóza

- Dlouhotrvající chronický zánět (např. u revmatoidní artritidy) může zvýšit sérový amyloid A protein (SAA), což může vést k depozici amyloidu do tkání

Systemové a místní klinické symptomy akutního zánětu

Systemové příznaky	Lokální příznaky
horečka	<i>Calor (zteplání)</i>
tachykardie	<i>Rubor (zčervenání)</i>
hyperventilace	<i>Dolor (bolest)</i>
únavnost	<i>Tumor (otok)</i>
ztráta chuti k jídlu	<i>Functio laesa (porucha funkce)</i>

Změny při zánětu	Zvýšení	Pokles
Buněčné	Fagocytující buňky (v krvi i místně)	erytrocyty
Metabolické	Proteiny akutní fáze serová C katabolismus bílkovin glukoneogeneze	sérové Fe sérový Zn syntéza albuminu, transtyreтин, transferin
Endokrinní	glukagon insulin ACTH GH T4 kortisol aldosteron vasopressin	T3 TSH

Reakce akutní fáze

- Systémová reakce na lokální nebo systémový imunologický stres způsobený infekcí, tkáňovým poškozením, traumatem nebo neoplastickým růstem.
- V místě léze uvolňují lokální prozánětlivé buňky (neutrofily a makrofágy) do krve prozánětlivé cytokiny (TNF- α/β , IL-1 α/β , IL-6, INF- α/γ a IL-8)
- Tyto cytokiny aktivují různé cílové buňky, což vede k aktivaci hypotalamu, redukci sekrece růstového hormonu a dalším dějům charakterizovaným jako horečka, anorexie a katabolismus svalových buněk.
- Při dostatečně vysoké hladině prozánětlivých cytokinů (zejména IL-6) v periferní krvi játra odpovídají změnou exprese proteinů akutní fáze.

Reakce akutní fáze

- Metabolické změny: pokles nízkodenzitních (LDL) a vysokodenzitních (HDL) lipoproteinů v krvi, nárůst ACTH a glukokortikoidů, aktivace komplementu, pokles hladin Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , vitaminů rozpustných v tucích a změny v koncentracích proteinů akutní fáze.

Smysl reakce: zábrana mikrobiálního růstu a pomoc při obnově homeostázy
(limitace poškození navozených vlastním zánětlivým procesem)

Proteiny akutní fáze

- Třída proteinů, jejichž plasmatická koncentrace stoupá (**pozitivní proteiny akutní fáze**) nebo klesá (**negativní proteiny akutní fáze**) v odpovědi na tkáňové poškození.

Pozitivní proteiny akutní fáze

- 1) ceruloplasmin a složka komplementu C3 (pozdní proteiny, po 48–72 h)
- 2) haptoglobin, fibrinogen, α -globuliny a LPS-binding proteinázy (střední doba odpovědi, po 12–36 h)
- 3) C-reaktivní protein (CRP), sérový amyloid A (SAA), prokalcitonin (PCT) (časné proteiny, po 6–10 h)

– Funkce:

- Oponizace a vychytávání bakterií a jejich produktů
- Aktivace komplementu
- Vychytávání volného hemoglobinu a radikálů

Funkce	Protein akutní fáze	Nárůst v průběhu
Inhibitory proteáz	α_1 -antitrypsin α_1 -antichymotrypsin	4× 6×
Koagulační proteiny (serin proteinázy)	fibrinogen prothrombin faktor VIII plasminogen	8×
Složky komplementu	C1s C2b C3, C4, C5 C9 C5b	2×
Transportní proteiny	haptoglobin hemopexin feritin	8× 2× 4×
Scavengerové proteiny	ceruloplasmin	4×
Různé	α_1 -kyselý glykoprotein (orosomukoid) Sérový amiloid A C-reaktivní protein	4× 1000× 1000×

C-reaktivní protein

- CRP aktivuje komplement
- CRP se váže na chromatin pocházející z mrtvých buněk a na zbytky buněk, který je nutno z cirkulace odstranit fagocytózou, a to přímo, vazbou na receptory Fc, C3b nebo CRP.
- Inhibice destičkové agregace snižuje riziko trombózy.
- **Nízká specifita** (norma 8-10 mg/l, akutní bakteriální infekce >50mg/l, virová infekce 10-25 mg/l)
 - **Prokalcitonin** (normální hodnoty (ng/ml) < 0,5; chronické zánětlivé procesy < 0,5–1; bakteriální infekce komplikovaná systémovou reakcí 2–10; SIRS 5–20; těžké bakteriální infekce – sepse, MODS 10–1000)

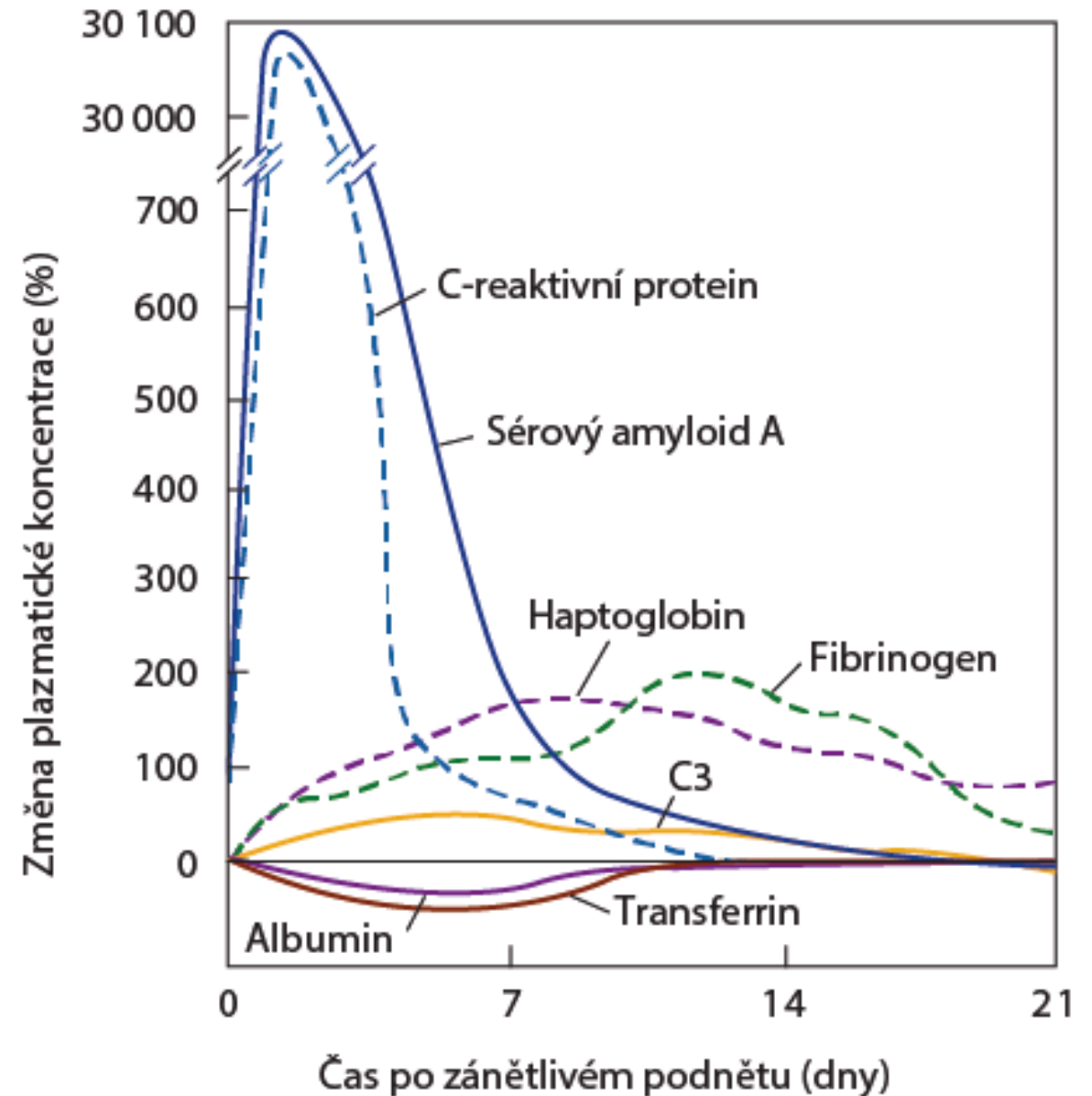
Negativní proteiny akutní fáze

- Pokles albuminu, transferinu, kortisol-binding globulinu, transthyretinu a vitamin A binding proteinu vedou dočasně ke zvýšené nabídce volných hormonů, které se na tyto bílkoviny obvykle vážou.
- Transthyretin (prealbumin vážící thyroxin, transportuje hormony štítné žlázy z *plexus choroideus* do mozkomíšního moku) inhibuje produkci IL-1 β monocyty a endoteliálními buňkami. Jeho pokles je tedy možno považovat za prozánětlivý mechanismus. Tyto změny krevních bílkovinných profilů zřejmě částečně souvisí s hladověním a katabolismem ve svalech. Jde také o nabídku aminokyselin pro produkci pozitivních proteinů akutní fáze.

Časový průběh změn v některých hlavních proteinech akutní fáze

Vrchol koncentrací:

- Časně proteiny akutní fáze: 2.–3.den
- Proteiny se střední dobou odpovědi: 6.–7.den
- Pozdní proteiny akutní fáze: 7.–8.den



Zánět v oblasti ústní dutiny

- Stomatitida
- Parodontitida
- Orální kandidóza
- Infekční mononukleóza
- Kontaktní alergie

Stomatitida

- Záněť sliznice dutiny ústní
- Zarudnutí, zduření, vezikuly, afty, bolestivost
- Nutriční deficity (malnutrice, malabsorpce, Fe, B6, B12, kys. listová),
- Rekurentní aftózní (alergie, gen.predispozice, infekce, choroby GIT, hormony),
- Alergické kontaktní (potraviny, skořice, lokální anestetika, dentální materiály),
- Infekční (virové, bakteriální, mykotické – kandidózy)
-



Parodontitida

- Zánět závěsného aparátu zubu – parodontu (zubní lůžko, ozubice, cement, dásně)
- Oteklé a zarudlé dásně, krvácení, citlivé zubní krčky, progresse - uvolnění zubu
- Vznik zubního plaku (bakterie, plísně, viry) -> zubní kamen -> parodontální chobot
- Další lokální faktory: alterovaná anatomie zubu/dásně, abnormální postavení zubů, nesprávně zhotovené protézy/výplně, traumatická porušení



Orální kandidóza

- Zánětlivé postižení kvasinkovou infekcí, nejčastěji rodu *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*)
- Risk šíření na sliznici hltanu, jícnu, eventuálně dýchacích cest
- Chemické poškození sliznice, trauma, těžké infekční choroby, endokrinní poruchy, malabsorpce, hematologické choroby, používání imunosupresiv, kortikoidů, cytostatik
- Akutní/chronická: pseudomembranózní kandidóza (povlaková – „bílá“), hyperplastická (většinou spojena s vrozenými imunologickými abnormalitami, erytematózní („červená“))

Hojení ran

- Je opravný proces, který navazuje na poškození kůže a měkkých tkání.
- Hojení je interakce komplexní kaskády buněčných reakcí, které vedou k obnovení povrchu, rekonstrukci a o obnovení napětí poškozené tkáně.
- Hojení je systémový proces, tradičně popisovaný třemi fázemi:
zánět, proliferace, remodelace

Hojení ran

Zánětlivá fáze:

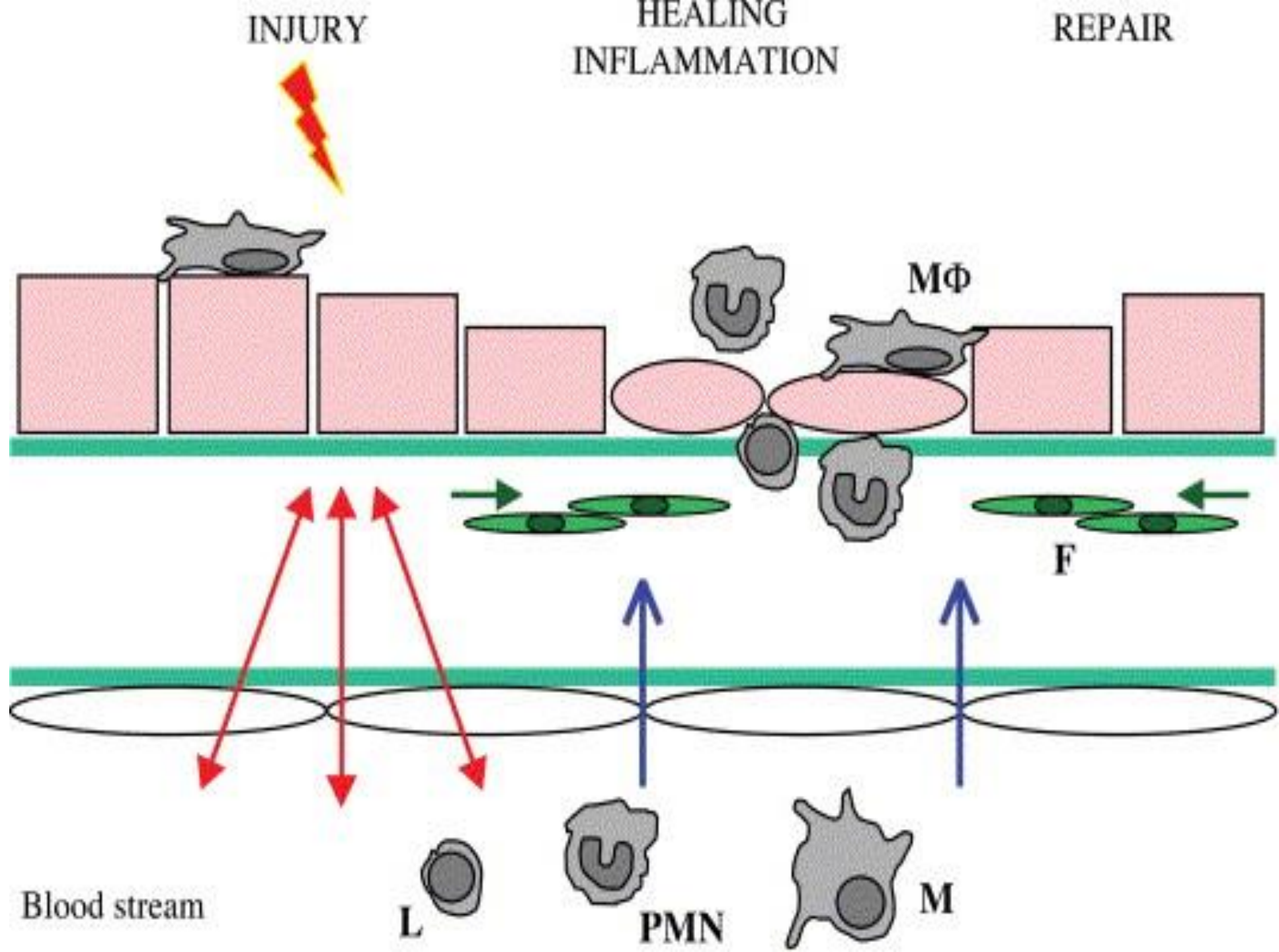
- vytváří se trombus a zánětlivé buňky odstraní debris poškozené tkáně.

Proliferační fáze:

- fibroplazie, angiogeneze, epitelizace
- vytváří se granulační tkáň a rána se začíná stahovat.

Remodelační fáze:

- kolagenní vlákna vytváření pevné vazby s jinými kolagenními vlákny a molekulami bílkovin: tím se zvyšuje napětí v jizvě



I. Zánětlivá fáze

– Trvání od poškození: 1-5 dní

1. Hemostáza

- Vazokonstrikce
- Agregace destiček
- Koagulace

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

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

2. Zánět

- Vazodilatace
- Lokální hyperémie
- Edém
- Fagocytóza

Zánětlivá fáze

- Tělo rychle odpovídá na jakékoliv narušení kožního povrchu.
- Na začátku procesu hojení se rozvíjí vaskulární a celulární odpověď na poškození.
- Hlubší poranění kůže vede k poškození mikrocirkulace a následnému krvácení.
- Během sekund dochází k **vazokonstrikci** v místě poškození, která má za cíl omezit místně krvácení.
- V průběhu minut se krvácení zastavuje pomocí aktivace primární **hemostázy** (aktivace a agregace destiček) a koagulace (tvorba trombu).

Zánětlivá fáze

- **Vazokonstrikce** rozvíjející se v důsledku incize kůže, se rozvíjí pod vlivem adrenalinu, noradrenalinu, prostaglandinů, serotoninu a tromboxanů. Způsobí dočasné vyblednutí rány a slouží k redukci krvácení po tkáňovém poškození.
- Endoteliální buňky se **retrahují** a tím odkrývají subendoteliální kolagen, na němž jsou schopny se **uchytit krevní destičky**
- **Adheze destiček** na exponovaný kolagen a **adhezivita destiček** vůči ostatním destičkám se uskutečňuje prostřednictvím **adhezivních glykoproteinů** (fibrinogenu, fibronektinu, von Willebrandova factoru a trombospondin).

Zánětlivá fáze

- Destičky také uvolňují *chemoatrakční faktory* pro:
- Neutrofily
 - omezují infekci
 - povolávají makrofágy
- Makrofágy
 - štěpí a odstraňují tkáňovou debris
 - aktivují odpověď fibroblastů

Zánětlivá fáze

Adhese, aktivace a agregace destiček vede k tvorbě bílého trombu (destičky+fibrin).

- Adhese destiček na exponovaný kolagen vede k jejich aktivaci, jejímž důsledkem je degranulace. V průběhu degranulace se uvolňují *chemotaktické a růstové faktory*:
- a) *platelet-derived growth factor (PDGF)*
 - b) *proteázy*
 - c) *vazoaktivní látky (ADP, serotonin, histamin).*

Zánětlivá fáze

- Následuje *aktivace koagulační kaskády*. Vnější i vnitřní cesta koagulační kaskády vedou k aktivaci trombinu, který aktivuje fibrinogen na fibrin.
- Trombin podporuje také *migraci zánětlivých buněk* do místa poškození prostřednictvím *zvýšené cévní permeability*.
- **Produkce fibrinu** je pro proces hojení ran zcela zásadní a **je primární složkou ranné matrix**, do které migrují zánětlivé buňky, destičky a plasmatické proteiny. Odstranění fibrinu komplikuje hojení ran.

Zánětlivá fáze

- Výsledkem aktivace *primární* (destičky) a *sekundární hemostázy* (aktivace koagulačních kaskád) v průběhu procesu hojení ran je tvorba sraženiny v místě poškození.
- Tvorba sraženiny se omezuje na trvání a místo tkáňového poškození.
- Tvorba sraženiny ustává, jak ustává aktivace hemostázy. Následně je plasminogen aktivován na plasmin, který **stimuluje fibrinolýzu** a dále pomáhá v lýze buněk v místě poškození.
- Tvorba sraženiny je místně omezována prostřednictvím endoteliálních buněk, které produkují *prostacyklin PGI₂* (antiagregační a vazodilatační účinky). V místě poškození se uplatňují také *faktory přirozené antikoagulace* (**antitrombin III** vyvazuje aktivované vitamin-K dependentní koagulační faktory, **protein C a protein S** vážou aktivované faktory V a VIII).

II. Proliferační fáze

- **Trvání: 2 dny až 3 týdny**
- **Granulace**
 - proliferace fibroblastů
 - tvorba kolagenu a dalších komponent ECM (fibronektin, proteoglykany) => granulační tkáň
 - vysoká koncentrace fibroblastů, granulocytů, makrofágů, kapilar a volně uspořádaných kolagenových vláken
 - tkáň vyplňuje defekt a vede k neovaskularizaci
- **Angiogeneze**
 - tvorba nové cévní sítě (přívod živin a kyslíku)
 - proliferace a migrace endotelových buněk vlivem růstových faktorů
- **Epitelizace**
 - migrace keratinocytů z okrajů rány
 - se uskutečňuje ve vlhkém prostředí
 - buňky cestují až 3 cm ve všech směrech
 - obnova intaktní epidermis

Proliferační fáze

- Na povrchu rány se během 24-72 hodin ***epidermální buňky*** dostávají do mitotické aktivity. Tyto buňky pak migrují přes povrch rány.
- ***Fibroblasty*** proliferují v hlubších vrstvách rány. Tyto fibroblasty začínají syntetizovat malé množství kolagenu, který představuje jakési “lešení“ usnadňující migraci a další proliferaci fibroblastů.

Proliferační fáze

- **Granulační tkáň** se skládá
- z kapilárních klíčků nově vznikajících ve vyvíjející se kolagenní matrix
- objevuje se v hlubších vrstvách rány.
- Proliferační fáze trvá od 24 do 72 hodin a přechází do remodelační fáze procesu hojení

Proliferační fáze

- Za 4 až 5 dní od poškození začínají **fibroblasty** produkovat velké množství **kolagenu a proteoglykanů**.
- **Kolagenní vlákna** leží původně náhodně, později jsou organizována do pevných svazků.
- **Proteoglykany** podporují tvorbu kolagenních vláken, ale přesně není jejich role dosud známa. Za 2-3 týdny zhojená rána odolává normální zátěži, ale odolnost rány se buduje ještě několik dalších měsíců. Fibroblastická fáze trvá 15-20 dní a potom se rána dostává do remodelační fáze hojení.

Proliferační fáze: Migrace; 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

Proliferační fáze: Epitelizace

- Epidermis se rekonstruuje z okrajů ran a zbytků vlasových folikulů (z keratinocytů)
- Keratinocyty putují přes místo rány
- Během migrace a po ní se neodermis diferencuje a stratifikuje
- Epitelizaci pomáhá vlhké prostředí

Proliferační fáze: Fibroplasie

Fibroblasty

- migrují do místa rány a replikují se
- jsou dominantním typem buněk v okrajích rány
- syntetizují a ukládají kolagen a proteoglykany

Depozice matrix závisí na

- dostupnosti kyslíku
- substrátů
- růstových faktorů

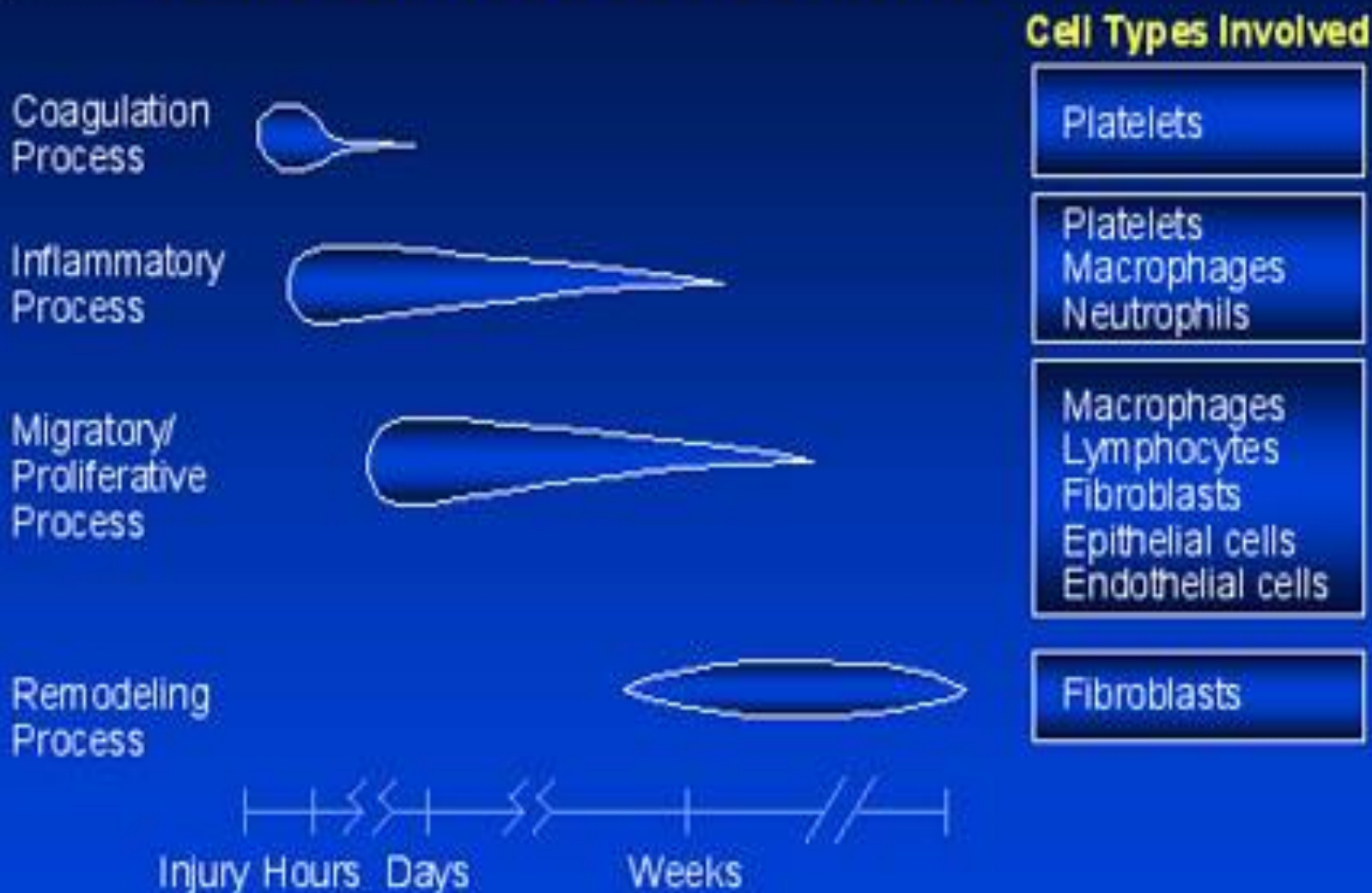
III. Remodelující fáze

- tři týdny až 2 roky
- snížení zastoupení fibronektinu a hyaluronanu, ztlustění kolagenových vláken, které zvyšují tenzní napětí v jizvě
- nová kolagenová matrix již vykazuje vyšší stupeň organizace
- jizevnatá tkáň je přesto nanejvýš z 80% stejně silná jako tkáň původní

Tvorba jizvy

- Proces **hojení** je velmi podobný ve všech tkáních a je relativně nezávislý na typu poškození, malá variabilita je v relativním podílu různých elementů, které se na výsledku hojení podílejí.
- Konečným produktem hojení je **jizva**. Jedná se o relativně avaskulární a acelulární masu kolagenu, která slouží k obnovení tkáňové integrity, síly a funkce.
- **Zpoždění** v procesu hojení vede k dlouhodobému nezhojenému defektu, zatímco **abnormální proces hojení** vede k tvorbě **abnormálních jizev**.

COMPONENTS OF WOUND HEALING



Hojení se může zpozdit několika faktory:

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

Místní faktory ovlivňující hojení ran

- Mechanické poškození
- Infekce
- Edém
- Místní podmínky (vlhkost, pH, ...)
- Ischémie/nekróza
- Ionizující záření
- Nízká pO₂
- Cizí tělesa

Regionální faktory ovlivňující hojení ran

- Arteriální insuficience
- Venózní insuficience
- Neuropatie

Systemové faktory ovlivňující hojení ran

- Neadekvátní perfúze
- 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
 - Hypetrofické jizvy



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

Děkuji za pozornost!