

Hojenie rán pomocou kyseliny hyalurónovej

MUDr. Katarína Poláková, PhD.

Onkologický Ústav sv. Alžbety, Bratislava

Hojenie rán je zložitý biologický proces interakcií medzi epidermálnymi bunkami, bunkami dermy a extracelulárnou matrix, ktorý je koordinovaný cytokínmi a rastovými faktormi. Prebieha v troch vzájomne sa prekrývajúcich fázach: zápalovej, proliferatívnej a remodelačnej, ktorých výsledkom je epitelizácia novo-vytvoreného granulačného tkaniva. Nie všetky rany sa hoja rýchlo a bez komplikácií. Najmä pri chronických ranách je dôležité podporiť hojenie vhodnými lokálnymi prostriedkami. Medzi ne rozhodne patria tie, ktoré obsahujú ako účinnú látku kyselinu hyaluronovú.

Kľúčové slová: hojenie rán, moderné lokálne prostriedky, kyselina hyaluronová.

Healing of wounds with hyaluronic acid

Wound healing is a complicated biological process, where interaction between epidermal cells, dermal cells and extracellular matrix is coordinated by cytokines and growth factors. Ongoing in three overlapping phases: inflammatory, proliferative and remodeling, resulting in an epitelization of newly formed granulation tissue. Not all wounds heal quickly and without complications. It is important, especially in chronic wounds, support healing process with suitable local treatment. Between them are those with content of hyaluronic acid like active substance appropriate.

Key words: wound healing, modern local treatment, hyaluronic acid.

Prakt. lekár., 2011, 1 (4): 171–174

Rana je narušením integrity tkanív, ktoré tvoria telesný povrch. Podľa mechanizmu vzniku, hĺbky a rozsahu poškodenia ich možno deliť na viaceré skupiny:

1. mechanické či traumatické rany: Vznikajú pôsobením mechanických faktorov. Patria medzi ne operačné rany, či rany spôsobené rozličnými úrazmi.

Povrchové rany postihujú len epidermu, ktorá je schopná rýchlej obnovy a takéto rany sa hoja bez jaziev. Typickou povrchovou ranou je erózia, alebo miesto, z ktorého sa odoberá kožný transplantát.

Perforujúce rany sú také, kde poškodenie zasahuje hlbšie do kória alebo podkožia. Do tejto skupiny patria rezné, bodné, tržné, zmliaždené, tržno-zmliaždené, strelné rany a rany spôsobené uhryznutím. Pri *komplikovaných* ranách sa jedná o rozsiahle poranenia kože, mäkkých častí či otvorené fraktúry, kde sa neraz pridáva aj poškodenie ciev, hrozí infekcia, pri takýchto ranách môže byť hojenie zdĺhavé a problematické.

2. termické a chemické rany: vznikajú vplyvom chladu (omrzliny), tepla (popáleniny), žiarenia (radiačná dermatitída), kyselín či zásad. Vyskytujú sa pri nich rozličné typy poškodenia tkanív, zvyčajne sa podľa stupňa závažnosti poškodenia delia na 4 stupne. Poškodenia chemickými látkami sa ošetrujú podobne ako popáleniny.

3. chronické rany – vredy: tieto sú z etiologického hľadiska heterogénnou skupinou,

patria sem vredy predkolenia pri chronickej venóznej insuficiencii, diabetické vredy, dekubity, ale aj exulcerované nádory, rany ktoré sa hoja per secundam, ale možno sem priradiť aj niektoré spomínané už v predchádzajúcej skupine – ulcerácie po ožarovaní, či popáleniny III. stupňa. (1)

Nezávisle od druhu, či veľkosti rany prebieha jej hojenie. Prvou fázou je fáza **zápalová**, v ktorej sa zastavuje krvácanie a rana sa vyčistí.

V druhej **proliferatívnej** fáze sa vytvára granulačné tkanivo, tretia sa označuje **remodelačná – diferenciačná**, v tejto nastáva reparácia a reepitelizácia, bunky dozrievajú, diferencujú sa, obnovuje sa epitel, rana sa uzavrie, vytvorí sa jazva.

Zápalová fáza trvá pri fyziologických podmienkach približne 3 dni. Nastáva dilatácia ciev, kapiláry sú viac priepustné, do interstícia prúdi viac plazmy, čím sa podporuje migrácia neutrofilných granulocytov a makrofágov. Prvým cieľom reparačného procesu je zastavenie krvácania, z poškodených buniek sa uvoľňujú vazomotorne aktívne substancie vyvolávajúce vazokonstrikciu, až kým sa agregáciou trombocytov nevytvorí prvý cievny uzáver. Na kaskáde zrážania krvi sa podieľa veľa faktorov, tvorí sa nerozpustná fibrínová sieť. Vzniknutý trombus uzatvorí ranu a chráni ju pred stratou tekutín a mikrobiálnou kontamináciou. Zmyslom zápalovej reakcie je inaktivovať noxy, eliminovať bunkový detritus a mikroorganizmy, vyčistiť tkanivo a vytvoriť

podmienky pre proliferatívnu fázu. Zápalová fáza je charakterizovaná začervenaním, oteplením, zdurením a bolesťou postihnutého miesta. Do rany už niekoľko hodín po poranení prúdia neutrofilné leukocyty a secerňujú do rany rozličné prozápalové mediátory – cytokíny (TNF-alfa a mnohé interleukíny), fagocytujú baktérie, uvoľňujú proteolytické enzýmy odstraňujúce poškodené časti extracelulárnej matrix. Neskôr do rany migrujú monocyty, meniace sa na makrofágy, pokračujú vo fagocytóze a sekréciou cytokínov a rastových faktorov významne zasahujú do čistiacieho procesu.

Proliferatívna fáza začína približne 4. deň po poranení, pri normálnom hojení sa končí asi 15. deň po vzniku rany. Jej cieľom je vytvorenie nových ciev a vyplnenie defektu granulačným tkanivom. Novotvorba ciev šartuje z neporušených ciev v okrajovej časti rany. Pri dobrej obnove ciev sa začína vyvíjať granulačné tkanivo, na jeho výstavbe majú rozhodujúci podiel fibroblasty, produkujúce kolagén, z neho sa neskôr tvoria pevné kolagénové vlákna a glykozaminoglykany, ktoré tvoria gélovitú základnú substanciu mimobunkového priestoru (extracelulárnu matrix – ECM). Granulačné tkanivo je lososovočervená vlhká a lesklá prechodná tkanivová jednotka, ktorá ranu definitívne uzavrie a slúži ako podklad pre finálnu epitelizáciu.

Remodelačná – diferenciačná fáza hojenia je spojená s kontrakciou rany, granulačné tkanivo sa mení na jazvovité, nastáva epitelizácia. Fibroblasty granulačného tkaniva sa čiastočne

menia na fibrocyty a čiastočne na myofibroblasty. Kontrakciu myofibroblastov sa napínajú aj kolagénové vlákna, čím sa zmršťuje jazvovité tkanivo a sťahujú sa okraje rany. Z granulačného tkaniva cez chemotaktické signály štartuje proces epitelizácie z okrajov rany, pribúdajú mitózy v bunkách bazálnej vrstvy epidermy. V neporušenej epiderme migrujú bunky z bazálnej vrstvy kolmo smerom k povrchu pokožky, pri poranenej pokožke je smer migrácie aj lineárny. Takáto migrácia buniek epitelu z okrajov rany je viazaná na vyplnenie defektu granulačným tkanivom (na migráciu je potrebná hladká a vlhká plocha). Epitel sa môže obnoviť aj zo zachovaných kožných adnexov. Na tvorbu výbežkov okrajového epitelu nadväzuje fáza hrubnutia. Z pôvodne jednovrstvového epitelového krytu sa posúvaním buniek cez seba tvorí viacvrstvá epitelová plocha s výraznejšou odolnosťou. (1)

Liečba podporujúca hojenie rán je potrebná najviac pri chronických ranách. V posledných desaťročiach sa vyvinulo veľmi mnoho lokálnych prostriedkov označovaných ako „moderné krytie“. Výsledky vedeckého výskumu priniesli tiež nové možnosti v oblasti biologického krytia. Zvýšili sa znalosti o biochemických a morfológických pochodoch pri hojení rán, ktoré prispeli k ďalšej inovácii krycích prostriedkov. Moderné prostriedky používané k lokálnej liečbe chronických rán majú rozmanitú konzistenciu, rozličné materiálové zloženie.

Ich aplikácia predpokladá znalosti o ich účinku a rovnako tiež vedomosti o fázovom hojení rán (2).

Voľba jednotlivých krycích prostriedkov musí rešpektovať aj charakter spodiny rany, intenzitu sekrécie, musí smerovať k vytvoreniu fyziologického prostredia, v ktorom sa lepšie rozvinú spomínané hojivé procesy. Ak sa takéto prostriedky správne použijú, skráti sa doba hojenia, zníži sa počet prevázov i náklady spojené s liečbou chronickej rany.

Základným predpokladom úspešného hojenia rán je vytvorenie primeranej vlhkosti. Mnohé moderné krytia, ak sú aplikované v súlade s intenzitou exsudácie navodia **vlhké prostredie**.

Moderné hojivé prostriedky používané na rany možno začleniť do viacerých skupín. Z najčastejšie používaných sú to krytia: hydrokoloidné, hydropolymérové, hydroaktívne penové, penové polyuretaové, hydrogelové, hydrobalančné, alginátové, penové gelujúce, mokré krytia a roztoky, absorpčné, alginátové krytia, absorpčné krytia s aktívnym uhlím, lipo- koloidné krytia, krytia zo sieťových materiálov, enzymatické prostriedky, transparentné polyuretánové filmy, kolagénové

krycie prostriedky, celulóзовé krytia, inhibítory proteolytických enzýmov, rastové faktory, antibakteriálne a antiseptické prostriedky, kombinované krytia, biologické krytia a prostriedky s kyselinou hyaluronovou.

Kyselina hyaluronová (tiež hyaluronát, hyaluronan, HA) je nesulfatovaný glykozaminyglykan, ktorý je najdôležitejšou zložkou medzibunkovej hmoty. Ľudské telo o hmotnosti 70 kg obsahuje približne 15 g tejto látky, ktorá je neustále obnovovaná. V ľudskom tele je hyaluronát základnou stavebnou jednotkou medzibunkovej matrix (3).

Vďaka svojej obrovskej veľkosti (viac ako 2 milióny Daltonov) a nezvyčajným fyzikálno-chemickým vlastnostiam, ktoré mu umožňujú zadržať veľké množstvo tekutín je HA dôležitá molekula schopná vyplňať priestor, má mazacie a filtračné funkcie v spojivových tkanivách. HA je veľmi dynamická molekula vzájomne pôsobiaca so špecifickými proteínmi v matrix a s receptormi na povrchu bunky, schopná mediovať fyziologické zmeny v bunkách a tkanivách. Vysoké hladiny HA v extracelulárnej matrix napomáhajú proliferácii a migrácii normálnych buniek, rovnako invázii a metastázam malígnych buniek (4).

Najvýznamnejšie sa na syntéze HA podieľajú fibroblasty, keratinocyty a chondrocyty. Jeho zvýšená tvorba je ovplyvnená celým radom faktorov a vplyvov, medzi inými aj transformujúcim rastovým faktorom TGF- β 1, ktorý podporuje expresitu mRNA pre HA syntázu. Ešte výraznejší účinok je možné pozorovať pri podaní PDGF (*platelet derived growth factor*) a v menšej miere i EGF (*endothelial growth factor*) (3).

Kyselina hyaluronová je usporiadaná ako lineárny polysacharid s opakujúcimi sa jednotkami glukuronovej kyseliny a N-acetyl glukozamínu. Od jeho objavenia v roku 1934 Meyerom a Palmerom, boli jeho zložky dôkladne študované vo vzťahu k hojeniu rán (5). HA je schopný absorbovať 1 000 – 3 000 násobok vlastnej váhy vo vode. Táto absorpčná schopnosť hrá úlohu v hydratácii tkanív, v zachytávaní vody a iónov, čo poskytuje bunkám priaznivé prostredie, do ktorého migrujú. HA tiež zvyšuje motilitu buniek väzbou na CD 44 receptory a na receptor pre HA-mediovanú motilitu lymfocytov.

Zápalových buniek a buniek spojivového tkaniva (6, 7). Okrem toho sa HA naviaže na fibrínové zrazeniny, čo spôsobí ich napučanie a stanú sa viac poréznymi. Táto činnosť uľahčuje migráciu, ktorá umožní monocytom, makrofágom a neutrofilom z periférie migrovať do rany smerom k centru a podporuje takto hojivý proces (6). O HA je tiež známe, že podporuje

fagocytózu a angiogenezu (8). Roney a kol. (9) dokázali, že HA môže stimulovať proliferáciu fibroblastov a syntézu kolagénu. HA zvyšuje depozity kolagénu vo viac usporiadanom tvare s menšou degradáciou.

Viac špecificky HA aktivuje proliferáciu a migráciu keratinocytov a podporuje remodeláciu dermálneho kolagénu počas morfogenézy (10, 11).

Pri hojení a obnove tkanív v akútnych ranách i nehojajúcich sa chronických defektoch je nevyhnutným predpokladom zhojenia invázia zápalových buniek. Regulácie týchto mechanizmov sa zúčastňujú aj glykozaminoglykany (3).

Pri poranení kože a slizničných epitelov dochádza k masívnemu zvýšeniu lokálnej produkcie a depozícii hyaluronátu do extracelulárnej matrix epitelialnými bunkami vplyvom rastových faktorov pre keratinocyty (*gd T cell-derived keratinocyte growth factors*), čo tiež pravdepodobne prispieva k migrácii, proliferácii a diferenciácii keratinocytov a buniek v stratum germinativum (12, 13). Dochádza tak k reepitelizácii defektov migráciou dlaždicových buniek z okolia (3).

HA aplikovaný vo forme krému výrazne urýchlil hojenie rán, popálenín, či odrenín. Zaujímavým zistením bola malá tvorba fibrinových náletov a minimalizácia exsudátu (8).

Prostriedky na hojenie rán s kyselinou hyaluronovou

Pri chorobných procesoch sa koncentrácia kyseliny hyaluronovej znižuje, proces hojenia a proliferácie buniek sa spomaľuje. Jej deficit možno nahradiť prípravkami s obsahom kyseliny hyaluronovej (**Bionect krém a Bionect gázový obväz**), či kombinovanými prípravkami s obsahom kyseliny hyaluronovej a koloidného striebra (**Bionect Silverspray**).

Bionect krém možno použiť na kožné podráždenia i kožné poranenia, akútne i chronické rany, rezné rany a odreniny, popáleniny 1.a 2. stupňa, pooperačné rany, vredy dolných končatín cievneho i metabolického pôvodu, preležaniny, zmeny na pokožke spôsobené rádioterapiou (podráždenie, erytém, suchá pokožka, exsudácia, ulcerácia).

Bionect gázový obväz sa okrem spomínaných indikácií hodí navyše aj na krvácajúce odreniny, darcovské plochy, zabezpečuje vlhké prostredie pre ranu, chráni ju pred odieraním, otieraním a vysušovaním.

Bionect Silverspray obsahuje okrem kyseliny hyaluronovej navyše aj koloidné striebro. Striebro má antimikrobiálne vlastnosti, ktoré zabraňujú prenikaniu exogénnych zárodkov do oblasti rany, a tak sa znižuje riziko superinfekcie

v procese hojenia rany. Pôsobí proti širokému spektru choroboplodných zárodkov. Ióny striebra narušujú bunkovú membránu baktérií, deaktivujú ich látkovú výmenu, narušujú kopírovanie genetických informácií (DNA), ktoré je dôležité pre delenie buniek. Striebro má minimálnu tvorbu rezistencie. Takto kombinovaný preparát prostredníctvom kyseliny hyaluronovej udržuje ranu vo vlhkom stave, podporuje celý proces hojenia, zlepšuje hojenie rany a redukuje vytvorenie nadmernej jazvy. Prostredníctvom striebra, ktoré pôsobí ako antibakteriálna látka sa znižuje riziko bakteriálnej kontaminácie. Striebro tak optimalizuje podmienky aj pre pôsobenie kyseliny hyaluronovej, ktorá podporuje hojenie rán.

Diskusia a záver

Liečba rán prešla v poslednom období výraznými zmenami. Objavilo sa množstvo nových lokálnych prostriedkov, ktoré umožňujú vlhké hojenie rán. Avšak bez poznatkov o hojení rán, zložení a účinku jednotlivých prostriedkov nemusia byť pre pacienta prínosom. Ich správne používanie urýchli hojenie a zníži utrpenie pacienta.

Nekomplikovaným ranám treba pri hojení vytvoriť vlhké podmienky a zabrániť sekundárnej infekcii, aby sa čo najskôr vytvoril pevný a kozmeticky prijateľný uzáver rany.

Chronické rany majú neraz problematické a zdĺhavé hojenie, preto určenie fázy hojenia, zhodnotenie spodiny a množstva sekrécie napomáha správne výberu lokálneho prostriedku.

Kyselina hyaluronová ako zásadná substancia extracelulárnej matrix hrá dôležitú úlohu v oprave poškodennej kože a možno ju použiť na liečbu rán. Má vysokú schopnosť hydratácie a ako zložka granulačného tkaniva napomáha migrácii zápalových buniek a fibroblastov do hojaciach sa rán. Je zapojená do angiogenézy a re-epitelizácie. (14).

Medzi modernými prostriedkami spĺňajúcimi atribúty vlhkého hojenia majú už pevné miesto aj prípravky s obsahom kyseliny hyaluronovej (Bionect krém, Bionect gázový obväz a Bionect Silverspray).

Literatúra:

1. Hartmann-Rico s.r.o. Kompendium rán a ich ošetrovanie: Paul Hartmann AG 2002. 123 s.
2. Pospíšilová A. Léčba chronických ran moderními krycími prostředky. Prakt Lékár 2010, 6 (6): 276-281.
3. Sliva J, Minárik J. Hyaluronát – nejen pasivní pozorovatel, nýbrž aktivní modulátor imunitních reakcí. Prakt Gyn 2009, 13 (3): 143-147.
4. Toole BP, Wight TN, Tammi ML. Hyaluronan-cell interactions in cancer and vascular disease. J Biol Chem 2002, 277: 4593-6.

5. Brenes RA, Ajemian MS, Macaron SH. et al. Initial Experience Using a Hyaluronate-Iodine Complex for Wound Healing. Am Surg 2011, 77 (3): 355-359.
6. Anderson I. The properties of hyaluronan and its role in wound healing. Prof Nurse 2001; 17: 232-5.
7. Almond A. Hyaluronan. Cell Mol Life Sci 2007; 64: 1591-6.
8. Voinchet V, Vasseur P, Kern J. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. Am J Clin Dermatol 2006, 7: 353-7.
9. Rooney P, Wang M, Kumar P. et al. Angiogenic oligosaccharides of hyaluronan enhance the production of collagens by endothelial cells. J Cell Sci 1993, 105: 213-8.
10. Price RD, Berry MG, Navsaria HA. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2007, 60: 1110-19.
11. Price RD, Myers S, Leigh IM. et al. The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence. Am J Clin Dermatol 2005, 6: 393-402.
12. Maytin EV, Chung HH, Seetharaman VM. Hyaluronan participates in the epidermal response to disruption of the permeability barrier in vivo. Am J Pathol 2004, 165(4): 1331-1341.
13. Monslow J, Sato N, Mack JA. et al. Wounding-Induced Synthesis of Hyaluronic Acid in Organotypic Epidermal Cultures Requires the Release of Heparin-Binding EGF and Activation of the EGFR. J Invest Dermatol 2009, 129 (8): 2046-2058.
14. Slavkovsky R, Kohlerova R, Jiroutova A. et al. Effects of hyaluronan and iodine on wound contraction and granulation tissue formation in rat skin wounds. Clinical and Experimental Dermatology 2009, 35: 373-379.

MUDr. Katarína Poláková, PhD.
Onkologický Ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
kpolakov@ousa.sk



Miroslav Kučera, Pavel Kolář, Ivan Dylevský et al.:

DÍTĚ, SPORT A ZDRAVÍ

V současné době se mimo jiné změnil i pohled na sportovní aktivity člověka, zejména v dětském věku. Sedavý způsob života se snažíme kompenzovat organizovanou aktivitou, která však obvykle přináší tělesnou zátěž nesmíšenou, na rozdíl od zátěže, s níž se naši předkové setkávali při fyzické práci. Sport má u dnešního dítěte reagovat na změněný způsob života, měl by stimulovat aktivní zdraví, výkonnost, ale i proces růstu a vývoje. V první řadě musí přinášet radost ze hry, nikoli ůholi organizovaného tréninku, protože mnohdy se sport u současných dětí stává rizikovou činností, zejména v nejmladších věkových kategoriích.

Autoři publikace se proto snaží poukázat na některé základní požadavky mladého organismu, který se dokáže nadchnout, ale často nikoli bránit. Pořadatelé přizvali ke spolupráci zástupce všech specializací: lékaře, pedagogy, psychology i trenéry, aby monografie nabídla komplexní multidisciplinární pohled.

Kniha bude užitečná pro orientaci praktického lékaře v této oblasti, pro odborníka, který chce využít přínos pohybu pro svého pacienta, pro rehabilitačního pracovníka i pro studenty medicíny a rehabilitace.

Galén, 2011, 190 s., ISBN 978-80-7262-712-7



Objednávejte na: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170,
e-mail: objednavky@galen.cz

www.galen.cz