MUNI
MED

Zánět x Hojení

Zánět

→je soubor reakcí , které se objevují po tkáňovém poškození nebo infekci nebo imunologické stimulaci jako obrana proti cizím, nebo 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.

MUNI
MED

Zánět

- Reakce živého organismu na poškození.
- 3 hlavní funkce:
  - Tvorba akutního zánětlivého exsudátu. Ten přináší proteiny, tekutinu a buňky z krve do poškozeené oblasti, kde posiluje lokální obranyschopnost.
  - Destrukce a eliminace příčinného činitele (např. bakterií, pokud jsou přítomny).
  - Rozklad a likvidace poškozené tkáně (debris).

MUNI
MED

Etiologie a patogeneze

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

- Zánětlivá odpověď se skládá z:
- Změn v průtoku krve
- Zvýšení permeability cév a úniku bílkovin, tekutiny a buněk z krve do tkáně.

Tato reakce je významně stereotypní.

MUNI
MED

Typy zánětu

- Akutní
- Chronický

- Lokální
- Systémový

MUNI
MED

Akutní zánětlivá odpověď

- je typicky zahájena v době infekce prostřednictvím interakce mezi receptory rozpoznávajícími vzorce exprimovanými na vrozených imunitních buňkách a evolučně konzervovanými strukturami na patogenech, nazývanými pathogen-associated molecular patterns (PAMP).
- Akutní zánětlivou odpověď lze také aktivovat damage-associated molecular patterns (DAMP), které se uvolňují v reakci na fyzikální, chemické nebo metabolické škodlivé podněty-tj. „Sterilní“ látky-během buněčného stresu nebo poškození

SYSTÉMOVÉ A MÍSTNÍ KLINICKÉ SYMPTOMY AKUTNÍHO ZÁNĚTU

Systémové příznaky	Lokální příznaky
horečka	calor
tachykardie	rubor
hyperventilace	dolor
únavnost	tumor
ztráta chuti k jídlu	functio laesa

MUNI MED

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

MUNI MED

Lokální zánětlivé reakce

- Zvýšený průtok krve oblastí poškození
- Zvýšení permeability cév
- Řízený a přímý influx a selektivní akumulace různých efektorových buněk z periferní krve v místech poškození
  - a/rychlá, nespecifická(antigenně) fagocytární odpověď-neutrofily
  - b/pozdní odpověď- monocyty- makrofágy, specifické T a B lymfocyty+ exsudace plasmy

MUNI MED

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.

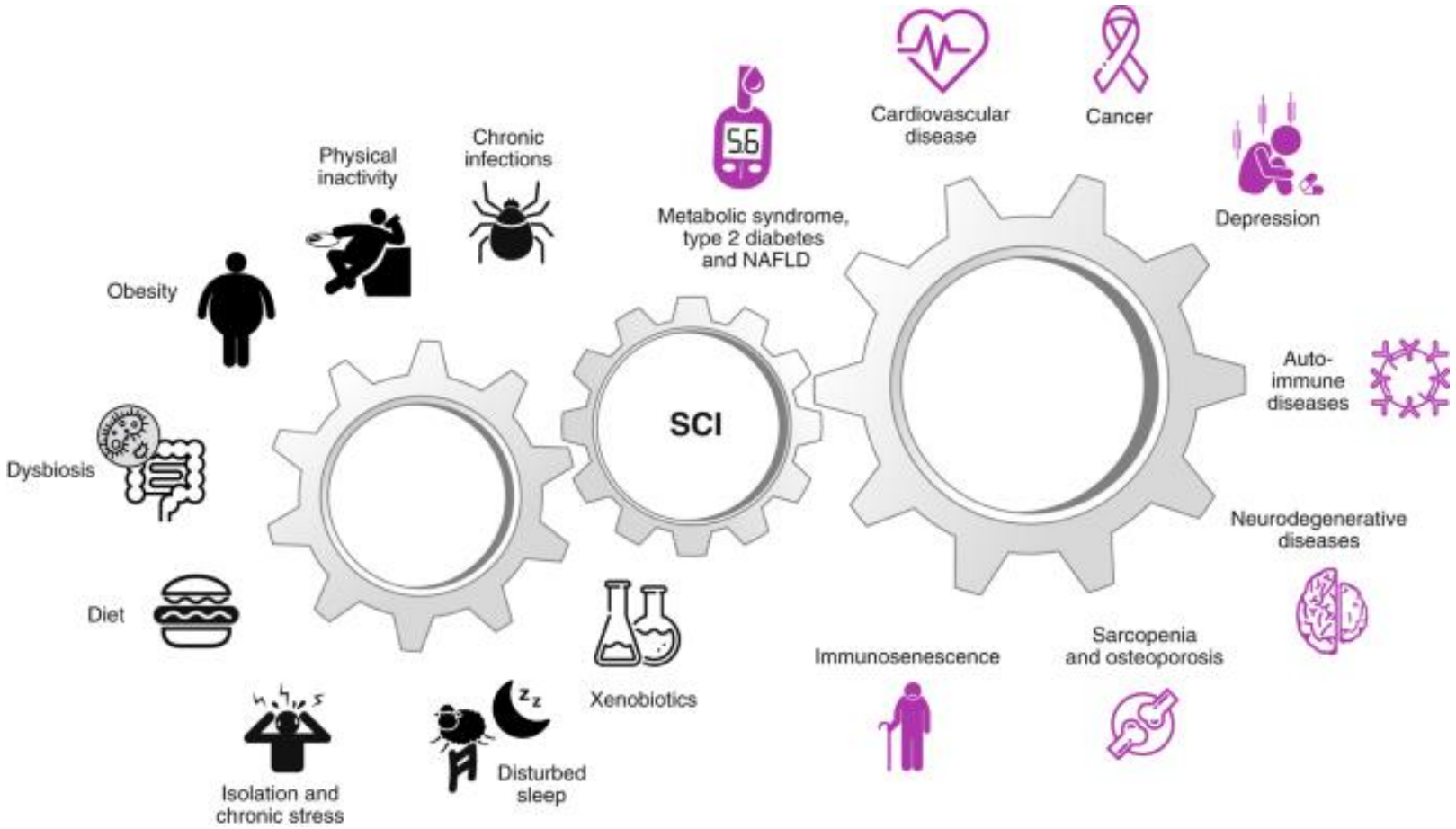
MUNI
MED

AKUTNÍ ZÁNĚT-TYPY PODLE EXSUDÁTU

- Serózní
- Katarální
- Fibrinózní
- Hemorhagický
- Purulentní
- Membranózní
- Pseudomembranózní
- Nekrotizující (gangrenózní) zánět

MUNI
MED

Causes and consequences of low-grade systemic chronic inflammation.



MUNI MED

SYSTÉMOVÉ MANIFESTACE ZÁNĚTU

1. Horečka
2. Reakce akutní fáze

MUNI
MED

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

MUNI MED

Systémové 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.

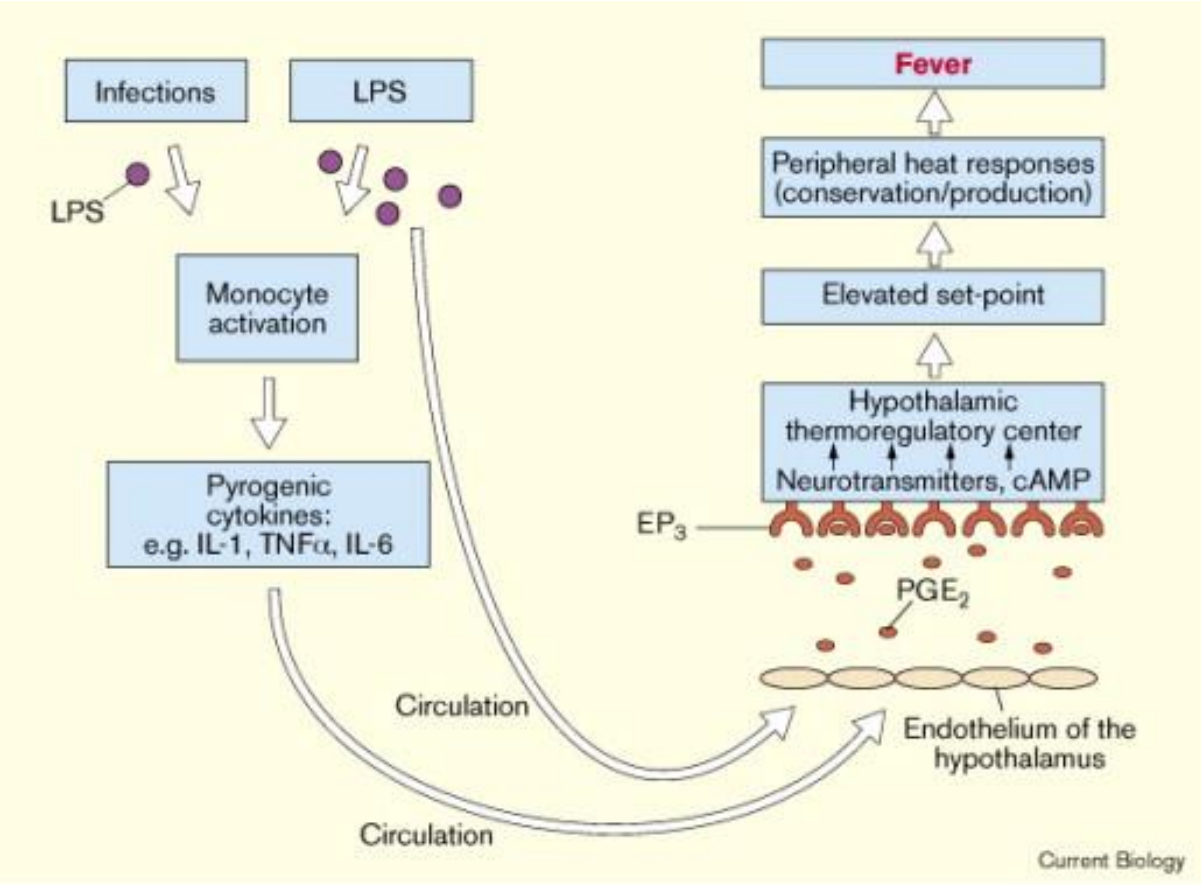
→Klinické symptomy

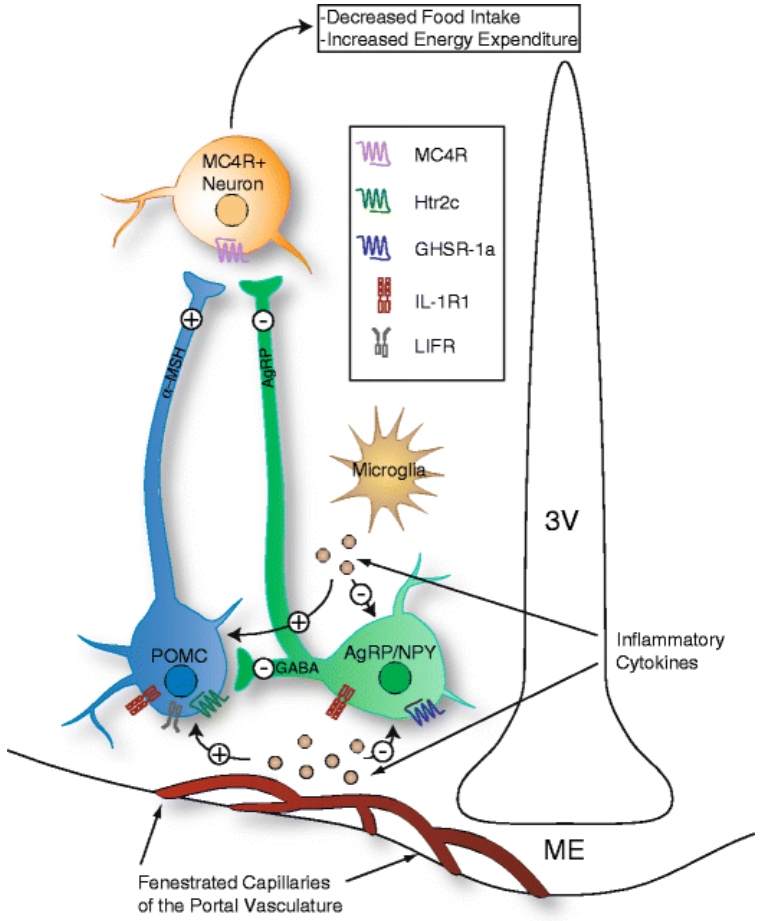
Únava, anorexie, nausea. Ztráta hmotnosti u chronického zánětu.

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

MUNI MED

Systémové manifestace zánětu





Mol Cancer Res; 11(9); 967–72. ©2013 AACR.

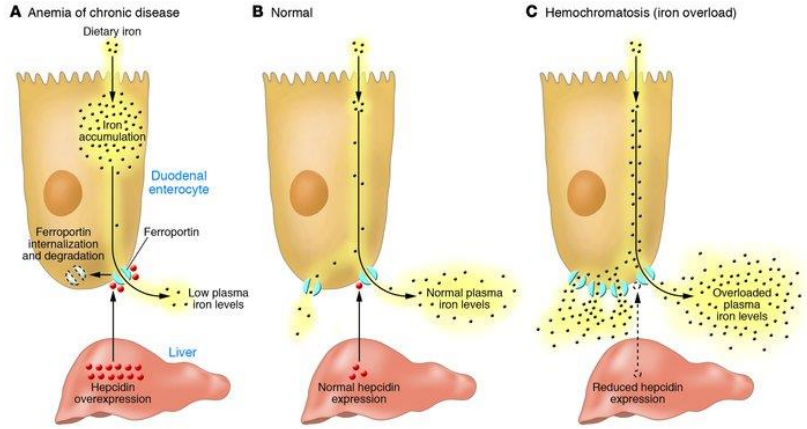
MUNI MED

SYSTÉMOVÉ 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 endokarditidy 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

MUNI MED

Anémie chronických chorob vs. anémie z nedostatku železa



J Clin Invest. 2007;117(7):1755-1758. https://doi.org/10.1172/JCI32701.

	Anémie chronických chorob	Anémie z nedostatku železa
Serum Iron	Reduced	Reduced
Transferrin	Reduced to normal	Increased
Transferrin Saturation	Reduced	Reduced
Ferritin	Normal to increased	Reduced
Soluble transferrin receptor	Normal	Increased
Cytokine level	Increased	Normal
Hepcidin	Increased	Reduced
Bone marrow iron stores	Normal to increased	Reduced
Erythrocytes	Normal, microcytes	Microcytes

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

MUNI
MED

Reakce akutní fáze

→Je 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- prozánětlivé cytokiny (TNF-α/β, IL-1α/β, IL-6, INF-α/γ a IL-8) do krve.

→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.

MUNI
MED

Reakce akutní fáze

- Metabolické změny: pokles LDL a HDL v krvi, nárůst ACTH a glukokortikoidů,aktivace komplementu, pokles hladin Ca++, Zn, Fe, 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

- Je třída proteinů, jejichž plasmatická koncentrace stoupá (pozitivní proteiny akutní fáze) nebo klesá (negativní proteiny akutní fáze) v odpovědi na tkáňové poškození.
- Tato reakce se nazývá reakce akutní fáze (AFR).

TABLE 1. HUMAN ACUTE-PHASE PROTEINS.

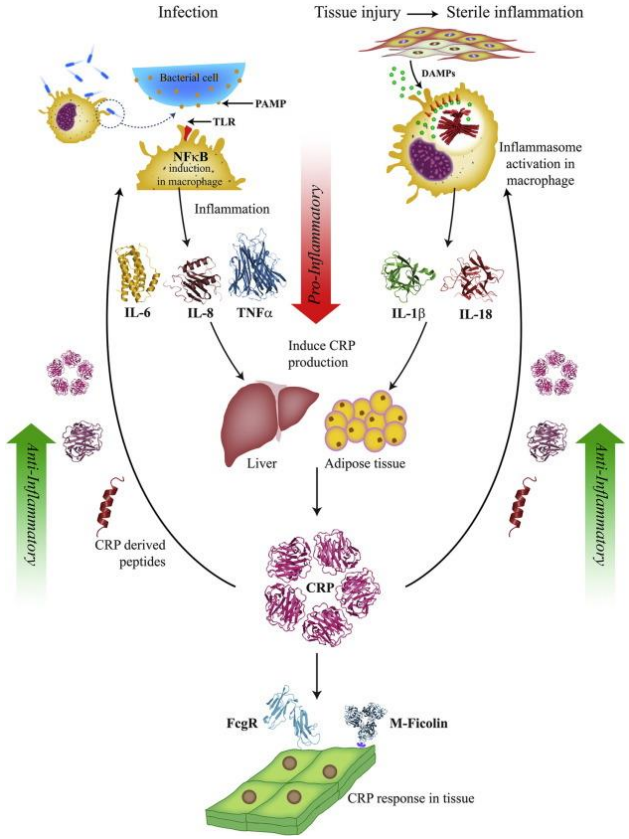
Proteins whose plasma concentrations increase
Complement system
C3
C4
C9
Factor B
C1 inhibitor
C4b-binding protein
Mannose-binding lectin
Coagulation and fibrinolytic system
Fibrinogen
Plasminogen
Tissue plasminogen activator
Urokinase
Protein S
Vitronectin
Plasminogen-activator inhibitor 1
Antiproteases
α_1-Protease inhibitor
α_1-Antichymotrypsin
Pancreatic secretory trypsin inhibitor
Inter-α-trypsin inhibitors
Transport proteins
Ceruloplasmin
Haptoglobin
Hemopexin
Participants in inflammatory responses
Secreted phospholipase A_2
Lipopolysaccharide-binding protein
Interleukin-1–receptor antagonist
Granulocyte colony-stimulating factor
Others
C-reactive protein
Serum amyloid A
α_1-Acid glycoprotein
Fibronectin
Ferritin
Angiotensinogen
Proteins whose plasma concentrations decrease
Albumin
Transferrin
Transthyretin
α_2-HS glycoprotein
Alpha-fetoprotein
Thyroxine-binding globulin
Insulin-like growth factor I
Factor XII

N Engl J Med 1999; 340:448-454
DOI: 10.1056/NEJM199902113400607

MUNI MED

Pozitivní proteiny akutní fáze

- (1) ceruloplasmin a složka komplementu C3
- (2) haptoglobin, fibrinogen, a-globuliny a LPS-binding proteinázy
- (3) C-reaktivní protein a sérový amyloid A



Biotechnology Advances Volume 34, Issue 3, May–June 2016

- Funkce:
  - Opsonizace a vychytávání bakterií a jejich produktů
  - Aktivace komplementu
  - Vychytávání volného hemoglobinu a radikálů

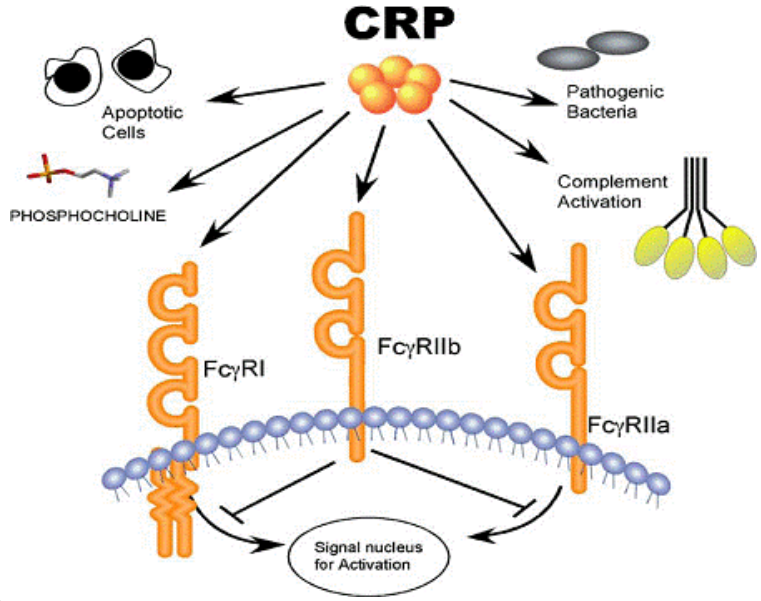
MUNI MED

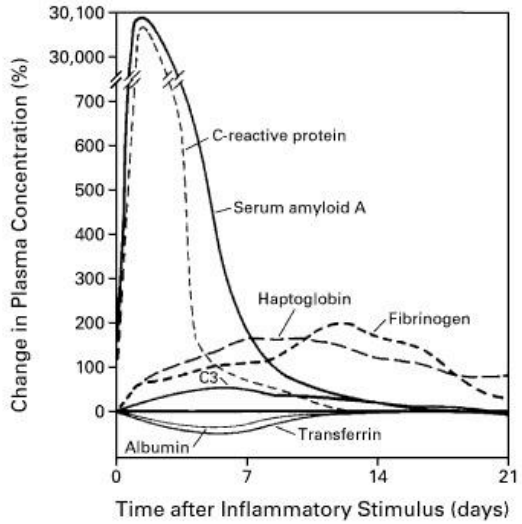
Funkce	Protein akutní fáze	Nárůst v průběhu
Inhibitory proteáz	Alfa 1-antitrypsin Alfa 1-antichymotrypsin	4 x 6 x
Koagulační proteiny (serin proteinázy)	fibrinogen prothrombin factor VIII plasminogen	8 x
Složky komplementu	C1s C2b C3, C4, C5 C9 C5b	2 x
Transportní proteiny	haptoglobin hemopexin feritin	8 x 2 x 4 x
Scavengerové proteiny	ceruloplasmin	4 x
Různé	alfa1-kyselý glykoprotein (orosomukoid) serum amyloid A protein C-reactive protein	4 x 1000 x 1000 x

MUNI MED

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.
- CRP se váže na LDL.





N Engl J Med 1999; 340:448-454
DOI: 10.1056/NEJM199902113400607

MUNI MED

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-1β 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.

Cytokiny

- Definice je problematická. Podle dnešních kritérií se považuje za generické jméno velmi variabilní skupiny solubilních proteinů a peptidů, které fungují jako humorální působky v piko- až nM koncentracích a které modulují funkční aktivity jednotlivých buněk a tkání za fyziologických a patofyziologických podmínek. Tyto procesy také modifikují interakci mezi buňkami přímo a ovlivňují procesy v extracelulární matrix.

MUNI
MED

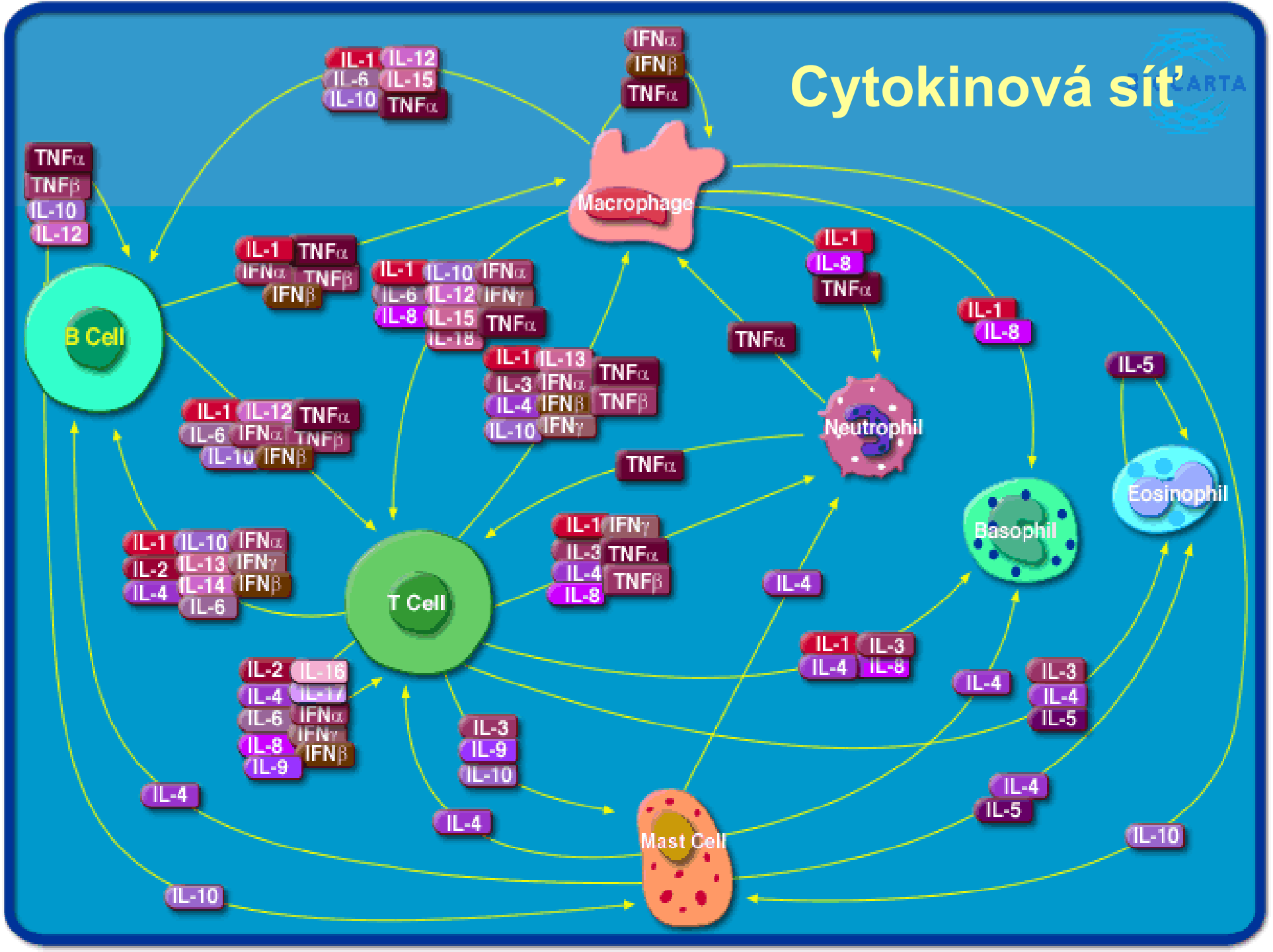
Cytokiny

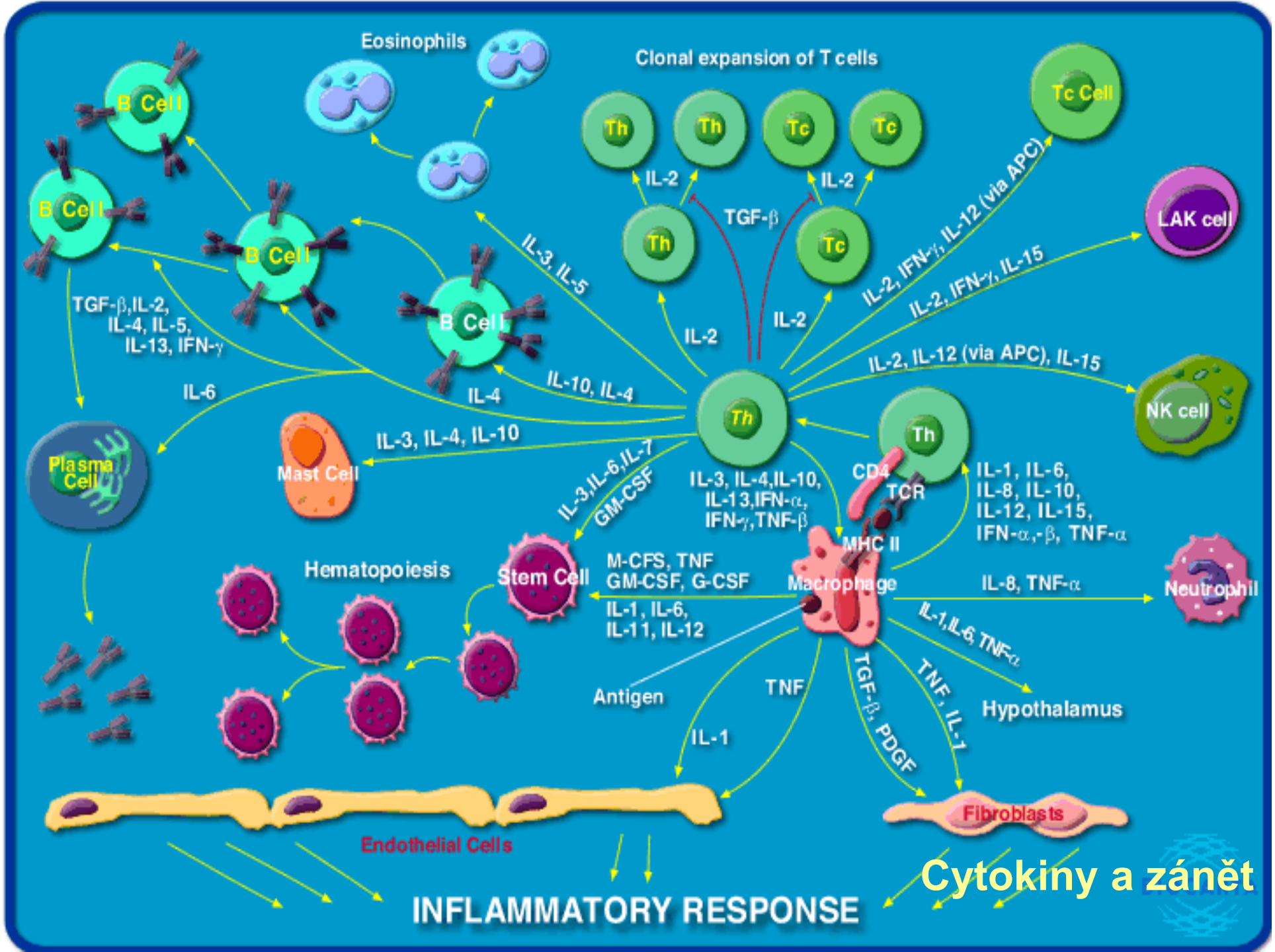
→Působí také jako růstové faktory (mitogenně nebo antimitogenně), jako celulární „survival“ faktory (zabraňující apoptóze) a jako faktory transformační.

→Glykoproteiny sekretované buňkami klasickými sekrečními cestami. Mnohé ve formě vázané na membrány. Rovnováha mezi solubilními a membránovými formami zřejmě sama o sobě regulujícím faktorem. Většina se neskladuje v buňkách (kromě TGFβ a PDGF v destičkách).

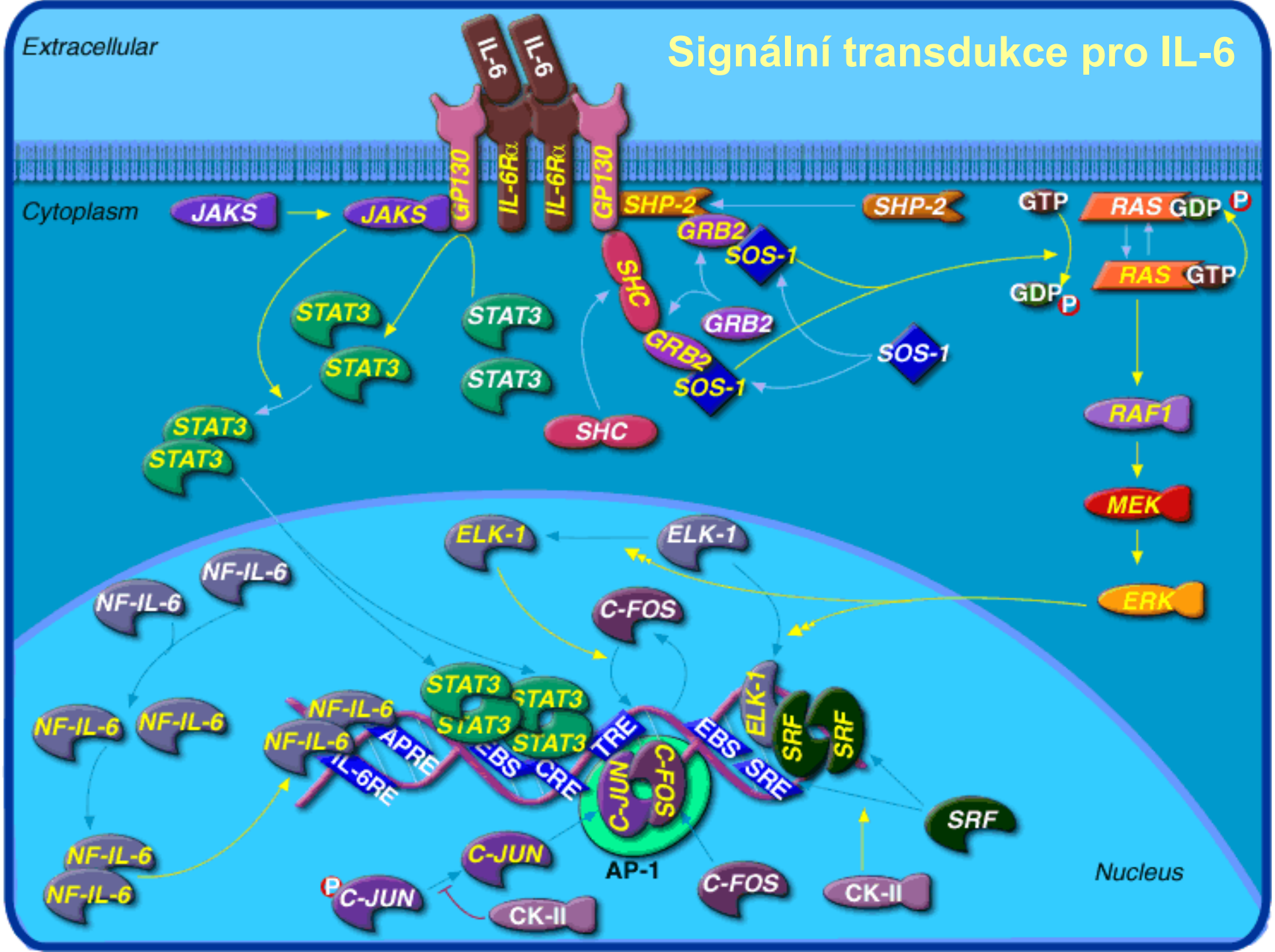
MUNI
MED

Cytokinová síť





Cytokiny a zánět


Signální transdukce pro IL-6
Extracellular
Cytoplasm
Nucleus
IL-6
IL-6
IL-6Rα
IL-6Rα
GP130
GP130
JAKS
JAKS
SHP-2
SHP-2
GRB2
SOS-1
SHC
GRB2
SOS-1
GRB2
SOS-1
SHC
GTP
RAS GDP P
RAS GTP
GDP P
RAF1
MEK
ERK
STAT3
STAT3
STAT3
STAT3
STAT3
STAT3
ELK-1
ELK-1
NF-IL-6
NF-IL-6
NF-IL-6
NF-IL-6
NF-IL-6
NF-IL-6
NF-IL-6
NF-IL-6
C-FOS
APRE
IL-6RE
EBS
CRE
TRE
C-JUN
C-FOS
EBS
SRE
ELK-1
SRF
SRF
SRF
AP-1
C-JUN
P C-JUN
CK-II
C-FOS
CK-II

Cytokiny

- ***pleiotropní,*** tj. vykazují několikeré biologické aktivity.
- Cytokiny s mnohonásobnými účinky se čato ve svých aktivitách přesahují a jednotlivé buňky vstupují do interakce s nimi zdánlivě identickým způsobem.
- Jsou tedy ***funkčně nahraditelné, nebo alespoň částečně funkčně kompenzovatelné.***

MUNI MED

Cytokiny

→Účinné modulátory během embryogeneze a organogeneze. Jejich aktivity v pozdějším životě se mohou od působení v tomto období výrazně lišit.

→Typy cytokinů (nazvy často podle buněčného původu nebo první objevené funkce:

→Interleukiny, lymfokiny, monokiny, interferony, CSF aj.

MUNI
MED

Chemotaxe

→Je řízený pohyb buněk v koncentračním gradientu solubilních extracelulárních látek.

→Chemotaktické faktory, **chemotaxiny** nebo **chemoatraktanty**.

→**Pozitivní chemotaxe**=buňky směřují do míst s vyšší koncentrací chemotaktických faktory (CHF).

→**Negativní chemotaxe**=buňky se pohybují od míst s vyšší koncentrací CHF.

→**Chemokineze**=buňky se pohybují neřízeně

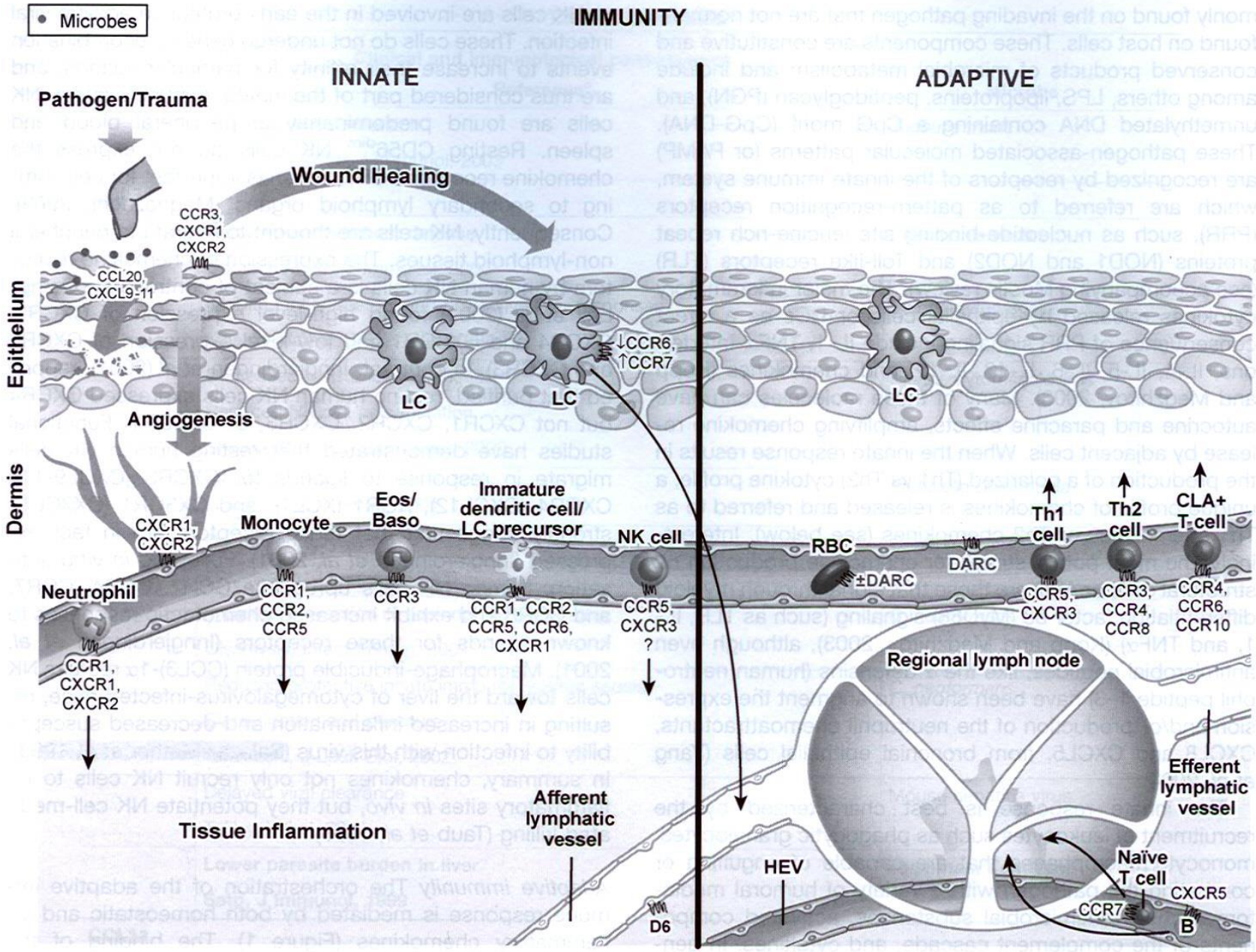
→**Chemoinvaze**=buňky se pohybují přes bazální membránu

MUNI MED

Chemotakticky aktivní faktory

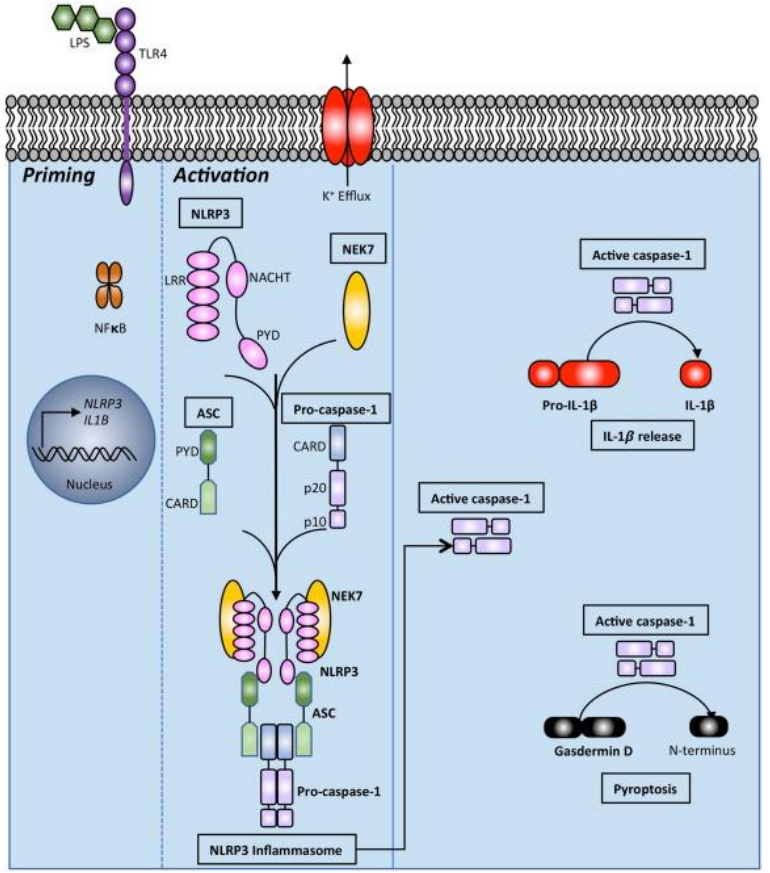
- Funkce:
  - → Účast v imunitní odpovědi
  - → Zánět
  - → Hojení ran
  - → Celkové systémové reakce po tkáňovém nebo orgánovém poškození

MUNI MED


Microbes
IMMUNITY
INNATE
ADAPTIVE
Pathogen/Trauma
Wound Healing
CCR3, CXCR1, CXCR2
CCL20, CXCL9-11
Epithelium
Dermis
LC
LC
LC
↓CCR6, ↑CCR7
Angiogenesis
CXCR1, CXCR2
Neutrophil
CCR1, CXCR1, CXCR2
Monocyte
CCR1, CCR2, CCR5
Eos/ Baso
CCR3
Immature dendritic cell/ LC precursor
CCR1, CCR2, CCR5, CCR6, CXCR1
NK cell
CCR5, CXCR3 ?
RBC
±DARC
DARC
Th1 cell
CCR5, CXCR3
Th2 cell
CCR3, CCR4, CCR8
CLA+ T cell
CCR4, CCR6, CCR10
Regional lymph node
Efferent lymphatic vessel
Afferent lymphatic vessel
Tissue Inflammation
HEV
D6
Naïve T cell
CCR7
CXCR5
B

Inflamasom

- Multiproteinové komplexy, které se aktivují při zánětu.
- Inflamasom se obvykle skládá z cytoplasmatické senzorové molekuly (NLRP3), adaptačního („apoptosis associated specklike protein containing caspase recruitment domain“) proteinu a efektorové prokaspázy-1.
- Inflamasom reguluje aktivaci kaspázy -1, což má za následek sekreci interleukinu- 1β a interleukinu-18.
- K aktivaci inflamasomu vedou infekce, stres nebo jiné imunologické signály, které se účastní zánětu.
- NLRP3 inflamasom se účastní imunologických regulací, interakcí receptor-ligand během zánětu, „microbialassociated molecular patterns“, „danger“ a „pathogen associated molecular patterns“.
- Účastní se taky cytokinových a chemokinových zánětlivých reakcí v PNS a CNS.



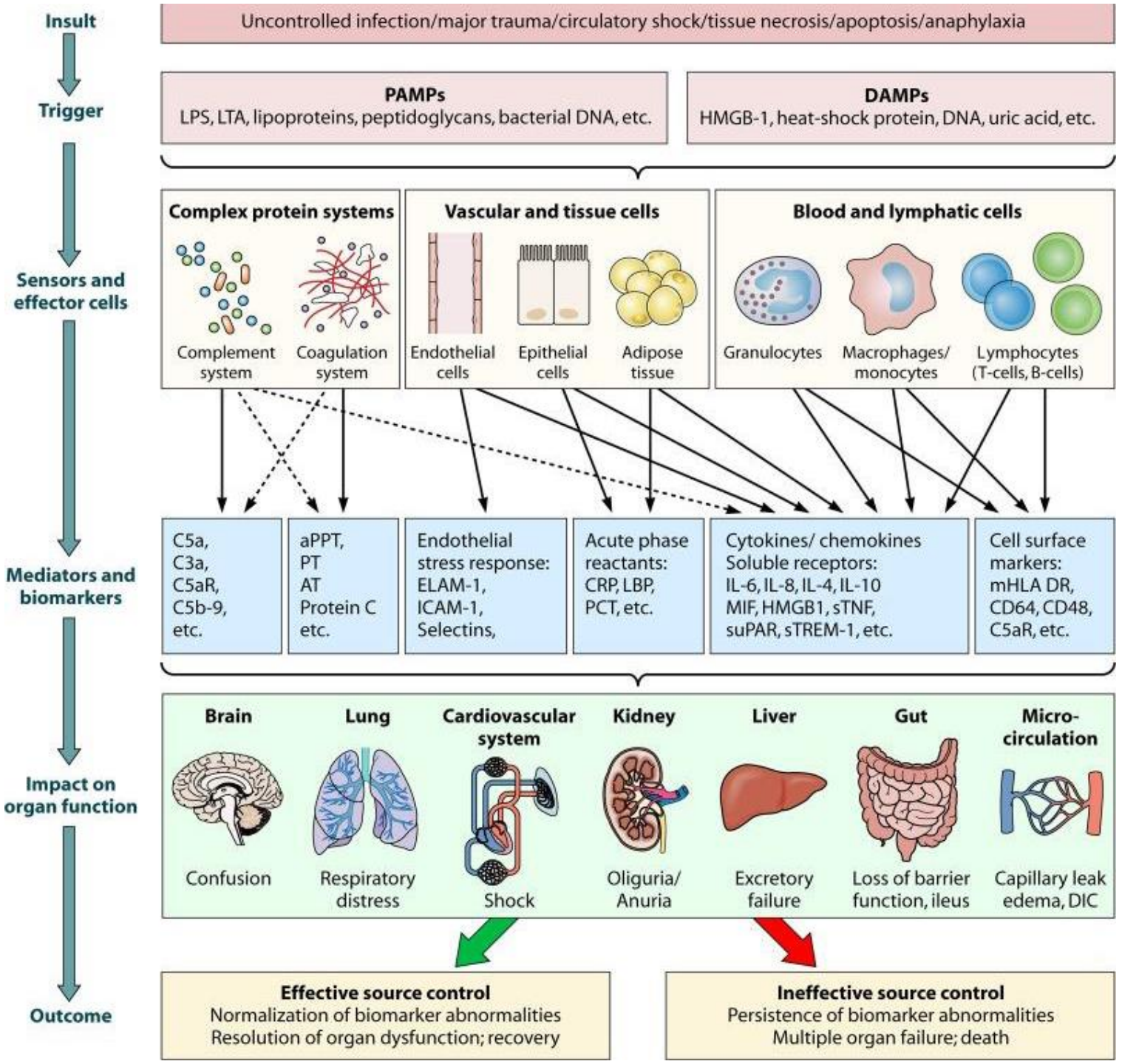
J Mol Biol. 2017 Oct 12. pii: S0022-2836(17) 30471-0. doi: 10.1016/j.jmb.2017.10.001

MUNI MED

Závažné poškození nebo infekce

- Závažné poškození nebo infekce začínají tím, že jsou rozpoznány alarminy, které se primárně skládají z mikrobiálních produktů a poškozené tkáně.
- Vrozený imunitní systém na základě vrozených rekogničních receptorů (PRRs – „pattern recognition receptors“) rozpoznává cizí antigeny a poškozené buňky. PRRs jsou exprimovány na mnoha buněčných liniích (myeloidní, endoteliální a epiteliální).
- PRRs detekují konzervované mikrobiální komponenty zvané „pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)“, stejně jako hostitelské molekuly derivované z poškozených buněk, známě jako „damage-associated molecular patterns (DAMPs)“.

Front Immunol. 2018; 9: 595.



Clin Microbiol Rev. 2012 Oct; 25(4): 609–634.

MUNI MED

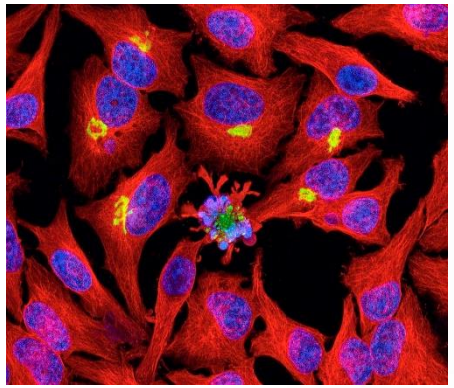
PRRS

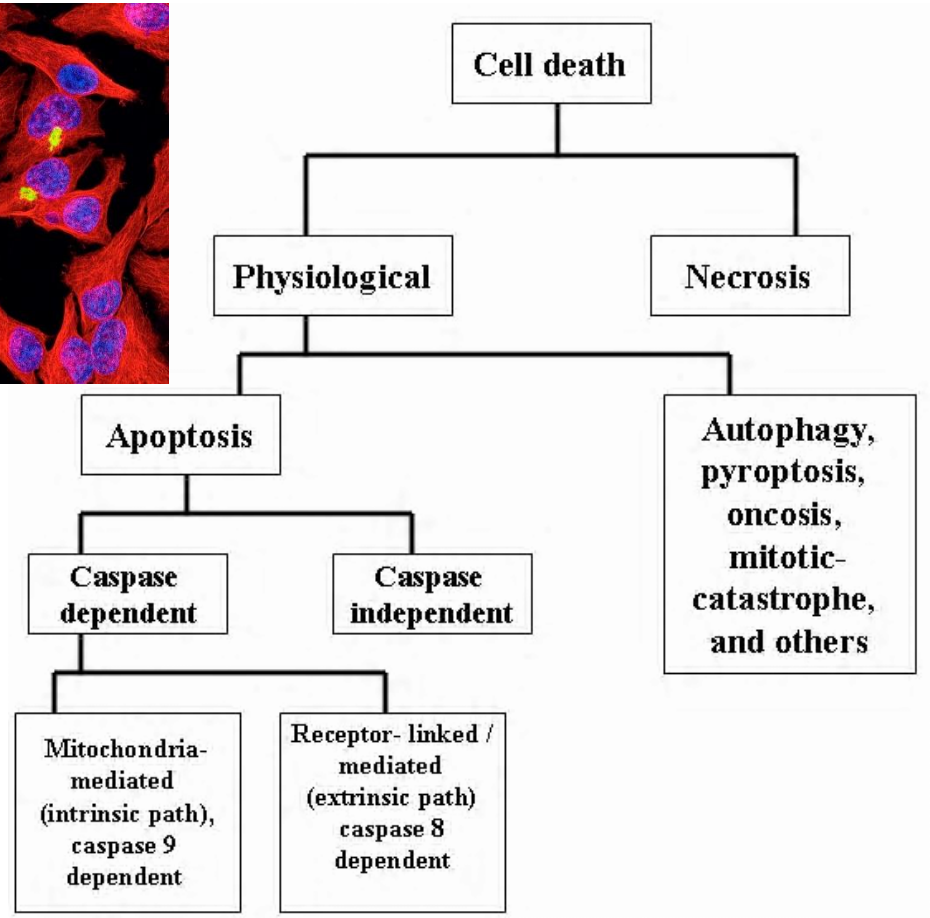
- Na základě rozpoznání hostitelských PAMPs nebo DAMPs PRRs iniciují komplexní soubor signálních událostí , které indukují hostitelskou obranyschopnou odpověď. Jedná se o povolávání a fosforylaci intracelulárních intermediálních látek, což vede částečně k aktivaci genů okamžité odpovědi.

- PRRs aktivace a následná signalizace vede k nespecifickým i pro patogen specifickým buněčným odpovědím, které mají zajistit eliminaci stresorů nebo prevenci jejich uplatnění. Těmito stresory jsou mikrobiální infekce nebo tkáňové poškození.

- Suprese mikrobiální replikace, invaze Mb do tkání a diseminace z místa infekce zahrnují mnoho buněk vrozeného imunitního systému: neutrofily (PMNs), monocyty/makrofágy (Mφ), dendritické buňky (DCs), natural killer (NK) buňky a innate lymphoid cells (ILCs) . Tyto buňky hrají klíčovou roli v časné zánětlivé odpovědi.

Buněčná smrt





Cell Death

Nonprogrammned Cell death

Oncosis-Necrosis

Programmed Cell Death

Caspase-dependent

Extrinsic Apoptosis

Intrinsic Apoptosis

Anoikis

Pyroptosis

Cornification

Caspase-independent

Caspase-independent Intrinsic Apoptosis

Mitotic catastrophe

Autophagic Cell Death

Entosis

Netosis

Parthanatos

Necroptosis

MUNI MED

MUNI
MED

Buňka x Zánět x Hojení

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

MUNI
MED

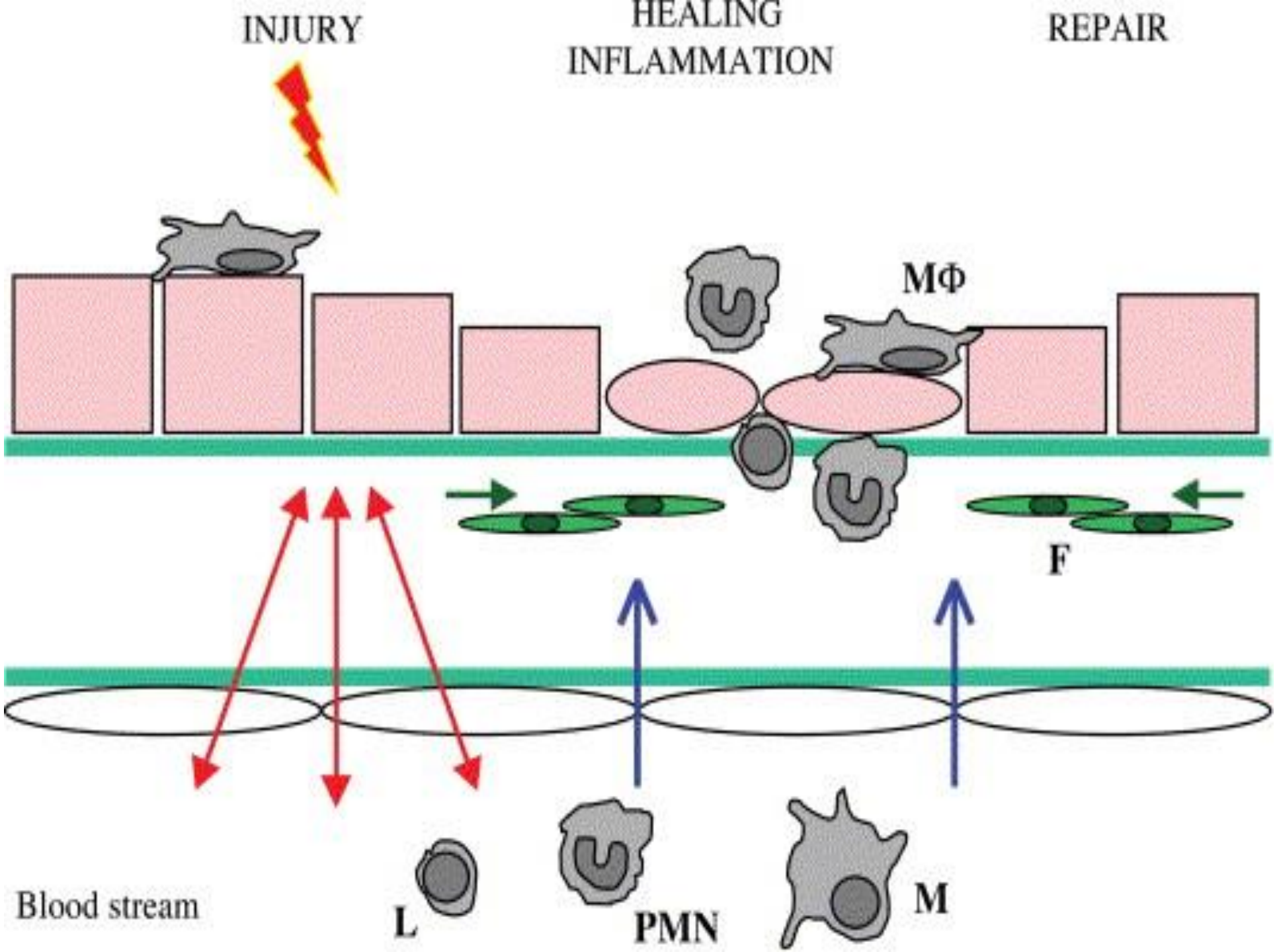
Hojení ran

- **Zánětlivá fáze:** vytváří se trombus a zánětlivé buňky odstraní debris poškozené tkáně.

- **Proliferační fáze: epitelizace, fibroplazie a angiogeneze**; vytváří se granulační tkáň a rána se začíná stahovat.

- **Remodelační fáze**: Kolagenní vlákna vytváření pevné vazby s jinými kolagenními vlákny a molekulami bílkovin: tak se zvyšuje napětí v jizvě.

MUNI
MED


INJURY
HEALING
INFLAMMATION
REPAIR
MΦ
F
Blood stream
L
PMN
M

I. Zánětlivá fáze

- **Trvání:od poškození 2-5 dní**
- **Hemostáza**
- Vazokonstrikce
- Agregace destiček
- Koagulace
- **Zánět**
- Vazodilatace
- Fagocytóza

MUNI
MED

II. Proliferační fáze

- **Trvání: 2 dny až 3 týdny**
- **Granulace**
- Fibroblasty vytvářejí kolagen
- tkáň vyplňuje defekt a vede k neovaskularizaci
- **Kontrakce**
- Konce ran se slepují a redukují defekt
- **Epitelizace**
- se uskutečňuje ve vlhkém prostředí
- Buňky cestují až 3 cm ve všech směrech

MUNI
MED

III. Remodelující fáze

- tři týdny až 2 roky
- vytváří se nový kolagen, který zvyšuje tenzní napětí v jizvě.
- Jizevnatá tkáň je přesto nanejvýš z 80% stejně silná jako tkáň původní.

MUNI
MED

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**.

MUNI
MED

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 se 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).

MUNI
MED

Zánětlivá fáze

- ✓Vazokonstrikce rozvíjející se v důsledku incize kůže se rozvíjí pod vlivem adrenalinu, noradrenalinu, prostaglandinů, serotoninu a tromboxanů. Vazokonstrikce 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 adhezívních glykoproteinů: fibrinogenu, fibronektinu, trombospondinu a von Willebrandova factoru.

MUNI MED

Zánětlivá fáze

- Destičky také uvolňují *chemoatrakční faktory* pro:
- Neutrofily
  - ✓omezují infekci
  - ✓povolávají makrofágy.
- Makrofágy
  - ✓štěpí a odstraňují tkáňovou debris
  - ✓aktivují odpověď fibroblastů
- Zánětlivá fáze trvá asi 24 hod. Navazuje na ni proliferativní fáze hojivého procesu

MUNI MED

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*:
✓*platelet-derived growth factor (PDGF)*
✓*proteázy*
✓*vazoaktivní látky (ADP, serotonin, histamin).*

MUNI MED

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.

MUNI
MED

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).

MUNI
MED

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.

MUNI
MED

Proliferační fáze

- ***Granulační tkáň*** se skládá
- z kapilárních kliček 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

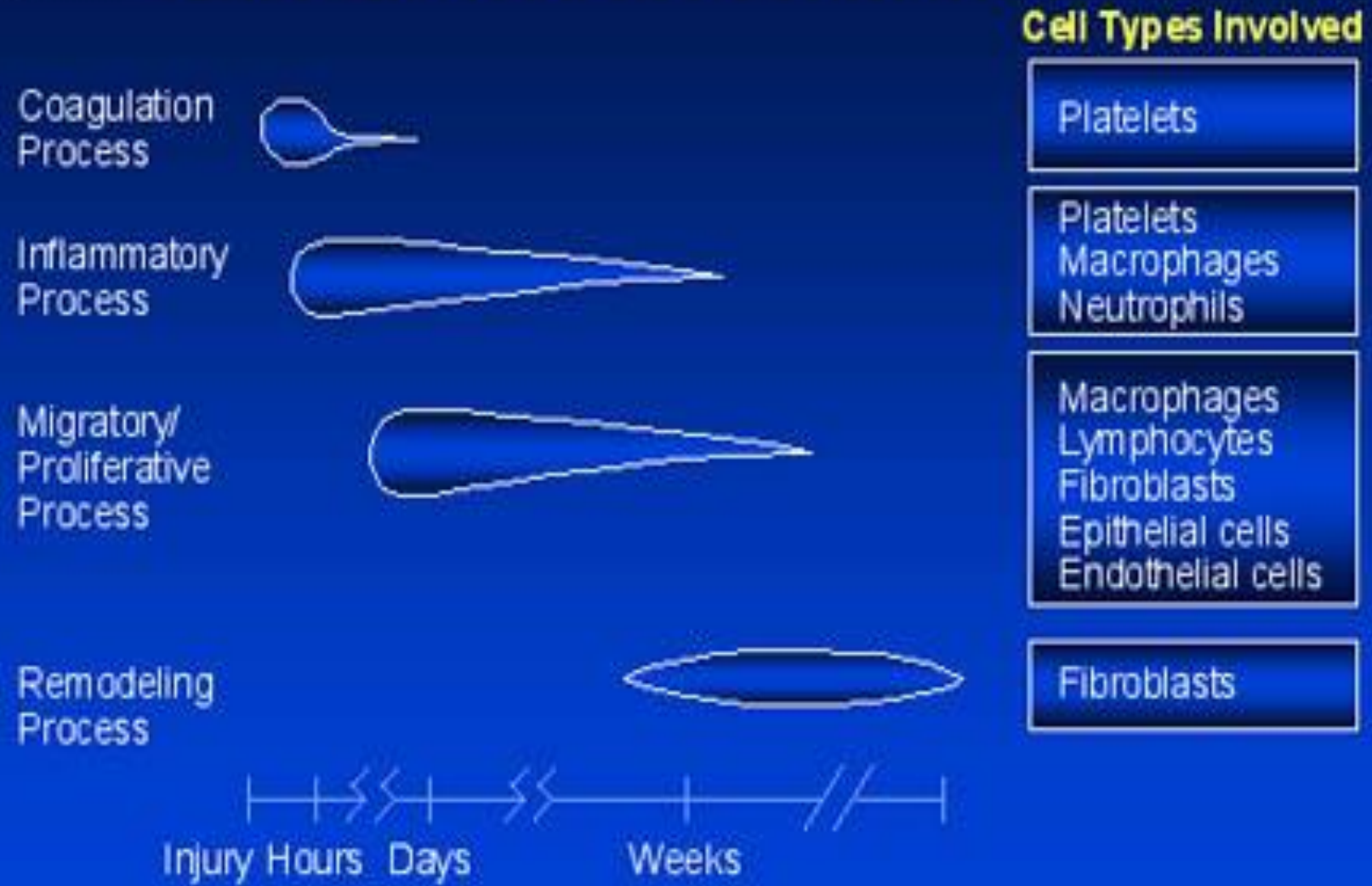
MUNI
MED

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.

MUNI
MED

COMPONENTS OF WOUND HEALING



Kane DP, Krasner D. In: *Chronic Wound Care*. 2nd ed. Health Management Publications Inc; 1997:1-4.

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

MUNI
MED

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

MUNI
MED

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

MUNI MED

Remodelační fáze

- Během remodelační fáze fibroblasty opustí místo rány a kolagen je remodelován do organizovanější matrix.
- Tenzní napětí zhojené rány se zvyšuje až do jednoho roku po poškození. Kožní defekty mají výsledně 70-80% původní „síly“.

MUNI
MED

Hojení se může zpozdit několika faktory:

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

MUNI
MED

Místní faktory ovlivňující hojení ran

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

MUNI
MED

Regionální faktory ovlivňující hojení ran

- Arteriální insuficience
- Venózní insuficience
- Neuropatie

MUNI
MED

Systémové faktory ovlivňující hojení ran

- Neadekvátní perfúze
- Zánět
- Výživa
- Metabolické nemoci
- Imunosuprese
- Nemoci pojivové tkáně
- Kouření

MUNI
MED

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

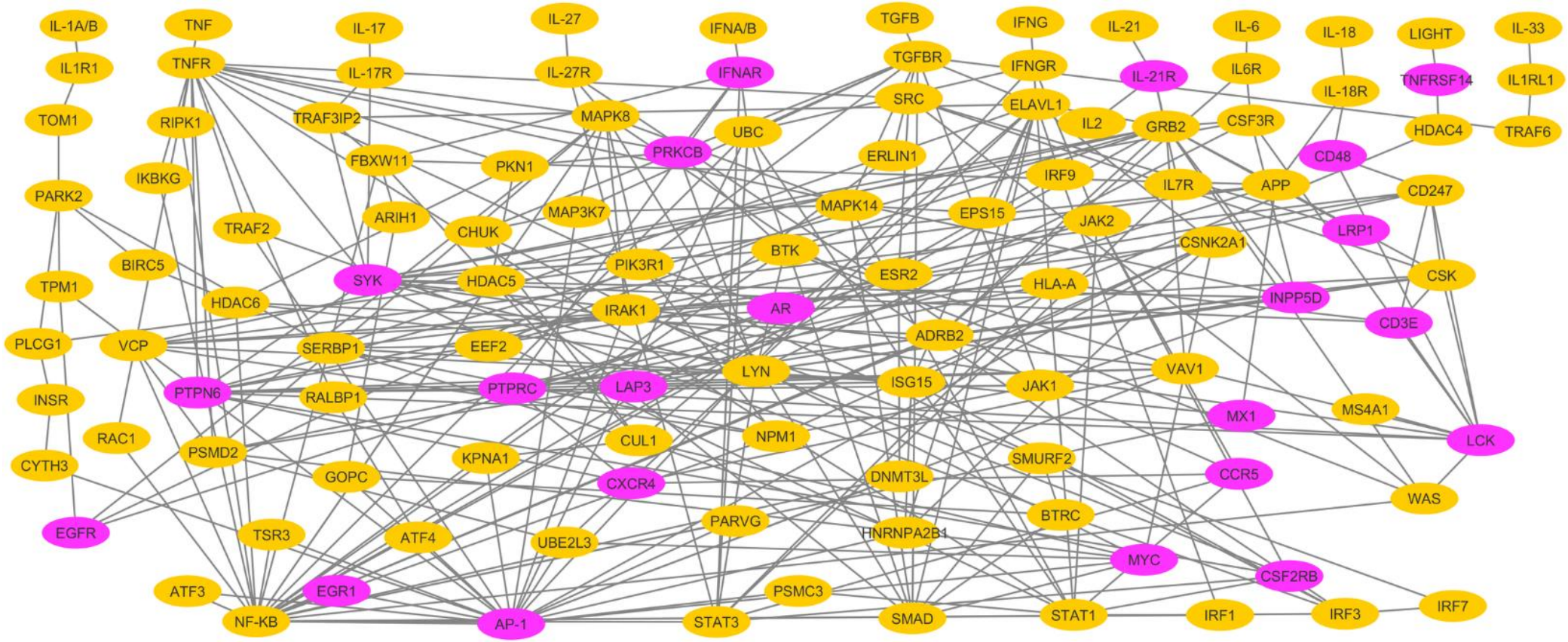
MUNI
MED

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

MUNI
MED

Děkuji za pozornost



„I just need a closer look...“