

Poruchy hojení ran v dentoalveorální chirurgii

(Souborný referát)

Šafářová M.

Stomatologická klinika LF UK a FN, Plzeň,
přednosta doc. MUDr. A. Zicha, CSc.

Souhrn

Mezi nejčastější a klinicky významné překážky hojení ran patří hypoxie rány a tkání, infekce, přítomnost nečistot a nekrotické tkáně, protizánětlivé léky (zejména při hojení chronických ran), hypovitaminózy, poruchy minerálního hospodářství, podvýživa, celkový nutriční deficit, nádory, negativní vlivy prostředí, metabolické poruchy, jako např. diabetes mellitus. Léčba a ošetření rány by mělo být cíleno proti hlavním etiologickým faktorům odpovědným za poruchu hojení rány. Co víc, tyto faktory by měly být nejen brány v úvahu, ale pokud je to možné, zcela je eliminovat jejich korekcí či odstraněním. To však zahrnuje jak ovlivnění lékařem, tak i ošetřujícím a pacientem.

Klíčová slova: hojení ran – hypoxie – infekce – celkový nutriční deficit – nádory – negativní vlivy prostředí – metabolické poruchy

Šafářová M.: Disorder of Wound Healing in Dentoalveolar Practice

Summary: Some of the most commonly encountered and clinically significant impediments to wound healing include wound hypoxia, infection, presence of debris and necrotic tissue, use of anti-inflammatory medications, a diet deficient in vitamins or minerals, or general nutritional deficiencies, tumors, environmental factors, and metabolic disorders, such as diabetes mellitus. Treatment of wounds should be directed against the main etiologic factors responsible for the wound. Moreover, factors that may impede healing must be identified and, if possible, corrected, for healing. It also presents a challenge to physicians, caregivers, and patients alike.

Key words: wound healing – hypoxia – infection – general nutritional deficiencies – tumors – environmental factors – metabolic disorders

Čes. Stomat., roč. 105, 2005, č. 3, s.

ÚVOD

Článek „Hojení ran z pohledu současných poznatků“ (Prakt. zub. Lék., roč. 50, 2002, č. 3, s. 79–86) se zabýval hojením probíhajícím za optimálních podmínek, tj. fyziologickým hojením. Dnešní pojednání by mělo volně navázat, a to poruchami hojení a vlivy bránícími hladkému průběhu hojení ran.

Jak bylo již ve výše uvedeném souhrnu zmíněno, rány dělíme z hlediska časového na akutní a chronické. Ve stomatologické ordinaci se častěji setkáme s ránou akutní. Tě bude věnována hlavní pozornost v tomto sdělení. Akutní rána může být původu traumatického nebo původu iatrogenního, tedy rána chirurgická. Průběh hojení je do určité míry ovlivněn ošetřujícím i pacientem.

Pro bezproblémové hojení je třeba dodržovat následující zásady [14]:

1. Ošetření podporující vhodné prostředí pro hojení.
2. Lokální antibakteriální prostředky a adekvátní débridement rány nutný pro minimalizaci množství bakterií v ráně.

Tyto zásady tedy vyžadují u **traumatických ran** pečlivou revizi, event. excizi nekrotických tkání a následnou suturu rány, je-li nutná. Dostatečně očištěná, všech cizích těles zbavená, vhodně zadaptovaná a sešitá rána má vytvořené velmi dobré podmínky pro nekomplikované hojení [4, 9]. V opačném případě může dojít ke hnisání, k dehiscenci rány, event. až k nekróze tkáně [6]. U **rány chirurgické** je prioritní šetrný, přiměřeně radikální přístup operátora a asepse během výkonu. Na druhé straně může i sám pacient napomoci hladkému průběhu hojení, a to dodržováním lékařových doporučení a důkladnou

hygienou, která výrazným způsobem ovlivňuje prostředí ústní dutiny. Pro toto prostředí je charakteristická přítomnost velkého množství smíšené bakteriální flóry. U lidí s výraznou malhygienou je tedy výrazně zvýšena kolonizace ústní dutiny mikroflórou a dochází tak ke tvorbě plaku, kariézním procesům, a tím i ke zvýšení rizika infikování rány z těchto ložisek. Před jakýmkoliv plánovaným chirurgickým výkonem v ústní dutině, kromě extrakcí zubů v rámci eliminace infekčních fokusů, by měla být odstraněna nebo vyhojena infekční ložiska – kariézní léze, ponechané radixy či akutní aktivní parodontopatie a slizniční léze.

Průběh hojení je složitý proces, který je ovlivněn jak lokálním nálezem a prostředím, ve kterém k hojení dochází, tak i celkovým stavem pacienta. Níže jsou popsány některé důležité faktory, které zpomalují nebo zcela znemožňují hojení, tyto faktory je pro zdárný průběh hojení nutno eliminovat. Po jejich odstranění je možné, zejména u chronických ran, užít cytokinů k urychlení hojení, hlavně jejich podskupinu, tzv. růstové faktory [7, 13]. Jde o látky ovlivňující výrazně zánět, a tím i průběh hojení.

Mezi faktory negativně ovlivňující hojení patří [14]:

- hypoxie rány a tkání,
- infekce,
- přítomnost nečistot a nekrotické tkáně,
- protizánětlivé léky,
- hypovitaminózy, poruchy minerálního hospodářství,
- podvýživa, celkový nutriční deficit,
- nádory,
- negativní vlivy prostředí,
- metabolické poruchy.

HYPOXIE

Funkce kyslíku v organismu je trojí [2, 14]:

- a) výživa tkání,
- b) antibakteriální působení,
- c) podpora zánětlivé reakce, angiogeneze, epitelizace, buněčné motility a ukládání extracelulární matrix.

Hladina kyslíku (pO_2) v arteriální krvi je téměř 100 mm Hg, zatímco v periférii kožní rány je 60 mm Hg a dále k centru rány hladina klesá až na 0–10 mm Hg [2]. V počátcích hojení je hypoxie silným stimulem proliferace fibroblastů a angiogeneze, pokud se ale pO_2 i nadále pohybuje v rozmezí 30–40 mm Hg, dochází k zastavení tvorby fibroblastů, a tím je i produkce kolagenu výrazně omezena a hojení se zpomalí nebo zcela zastaví. Tkáňová saturace O_2 je velmi citlivým ukazatelem rizika vzniku infekce. Grief a spol. ve své studii [2] podával 500 pacientům během lapa-

rotomie a dvě hodiny po operaci O_2 ; ovšem byla profylakticky podávána antibiotika (ATB). U pacientů saturovaných 80% O_2 došlo ke vzniku infekce v 5,2 % případů, zatímco u skupiny pacientů saturovaných 30% O_2 se infekce rozvinula v 11,2 % případů. Lze tedy říci, že hypoxie je klíčovým faktorem omezujícím hojení ran. Může být způsobena či zhoršována **celkovými vlivy** – poraněním cév, malým srdečním výdejem, nemocemi periferních cév, anémií, systémovou hypotenzí, cukrovkou (Diabetes mellitus), ozářením, kouřením, chronickou infekcí, i **lokálně** – nesprávně umístěný steh, nevhodný tvar odklopeného laloku, nadměrný vnější tlak na ránu [3, 14]. Je-li srdeční výdej či dostatečná plicní ventilace schopna zajistit adekvátní saturaci periferie O_2 , není koncentrace hemoglobinu, tedy počet erytrocytů v krvi, faktorem výrazně zpomalujícím hojení ran.

INFEKCE

K rozvoji infekce v ráně nedojde pouhou přítomností bakterií. Rozhodujícím faktorem je množství bakterií ve tkáních rány, jejich typ a stav imunitního systému. Infekce se může rozvinout, je-li přítomno více než 10^5 bakterií/gram tkáně, nebo jde o zvláště virulentní mikroorganismus (beta-hemolytický streptokok) [12, 14]. Při množství nižším než $10^5/g$ tkáně dochází až v 94 % k uzávěru rány. Zajímavostí je však skutečnost, že přítomnost cizího tělesa, např. hedvábného stehu, snižuje kritickou hodnotu potřebnou k rozvoji infekce na $10^4/g$ tkáně. V tomto případě může hrát roli i to, že se jedná o polyfilamentní steh poskytující bakteriím příhodné prostředí k usídlení, a tím i rozvoj infekce [3]. Jak již bylo zmíněno, odstranění nekrotických tkání je jednou z podmínek úspěšného hojení.

Nekrotická tkáň omezuje hojení hned několika způsoby [9, 14]:

1. Ponechané nekrotické části v ráně poskytují bakteriím živnou půdu pro jejich pomnožení, a tím umožňují i rozvoj infekce. Navíc bakterie časově omezují zvýšení hladiny prozánětlivých mediátorů a cytokinů, čímž dojde ke zpomalení hojení.

2. Migrace epitelových buněk a fibroblastů do rány je zpomalována endotoxiny produkovanými nekrotickou tkáně, která navíc působí i jako mechanická bariéra pro migraci.

3. Nečistoty, včetně nekrotických tkání, a cizí materiály podporují trvalou zánětlivou reakci s produkcí prozánětlivých mediátorů a enzymů – proteínáz, které mohou zničit endogenní růstové faktory, a tím utlumit i produkci fibroblastů.

4. Hojení je dále protrahováno přítomností leukocytů, které očisťují ránu od nekrotické tkáně.

Celkově podávaná ATB mají u tkání, kde převládá hojení granulační tkání (zejména u chronických ran) pouze malý efekt. Jejich průnik do tkání rány je minimální. Mnohem lepší průnik mají ATB používaná lokálně, pronikají i do hloubky rány a působí přímo na růst bakterií; mohou však být toxická vůči fibroblastům a epitelům. Tato cytotoxicita může být škodlivá pro normální průběh hojení [12]. Je tedy nutné aplikaci ATB vždy důkladně zvážit.

Při počínajícím infektu v suturované ráně nemusí pacient pociťovat vůbec žádnou nebo jen minimální bolest. Také erytém nemusí být přítomen a jediným viditelným příznakem infekčního zánětu rány mohou být stehy „zaříznuté“ do okrajů rány [5]. Naopak při rozvinuté infekci ve většině případů je přítomen erytém, edém, pacient pociťuje bolest a můžeme nalézt i hnisavé ložisko. V tomto případě je indikováno odstranění stehů, rozšíření rány a drenáž s výplachy. Po ústupu akutního infekčního procesu je vhodné okraje rány přiblížit tak, aby další hojení mohlo nerušeně probíhat dál.

V ústní dutině nacházíme z klinicky významných mikroorganismů např. *Staphylococcus epidermidis*, *Treponema species* a v parodontálním sulku *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *St. mitis*, které eventuálně mohou negativně ovlivňovat průběh hojení.

Lokální prostředí a ošetření rány

Při lokálním ošetřování rány je třeba jemně odstranit velké nečistoty, snížit množství bakterií nebo je zcela eliminovat a zajistit vlhké a teplé prostředí, které je pro hojení rány optimální. Použití příliš velkého množství silných roztoků k dosažení sterilního prostředí v ráně může naopak způsobit zástavu hojení, neboť tato lokální léčiva (H_2O_2 , Betadine) jsou schopna usmrtit všechny buňky a organismy bez rozdílu [14].

Jedná-li se o rány kůže obličeje, je třeba zajistit adekvátní lokální ošetření rány. Za normálních okolností jsou tkáně chráněny před vysycháním a vnějšími vlivy specializovanou vrstvou kůže – keratinocyty (rohovějící epitel). V případě, že tento epitel chybí, buňky uložené pod zmíněným epitelem nejsou zcela schopny chránit hlubší vrstvy a dochází k jejich odumírání. Z tohoto důvodu je nutné uchovávat zejména plošné chronické rány vlhké, jinak hrozí nekróza tkáně a následné zkomplikování a prodloužení hojení.

Vlivy prostředí

Jednou z podmínek úspěšného hojení je zajistit v okolí rány fyziologickou teplotu, optimálních 37 °C. Pokud klesne teplota pod 30 °C, dochází ke zpomalení hojení pravděpodobně sníženou perfuzí v důsledku vasokonstrikce [14]. Ta může být dále způsobena nesprávnou aplikací chladu po

operacích. Při kládání ledových obkladů, působících proti bolesti a otokům, má být přerušované, aby nedocházelo ke vzniku anémie a omrzlin. Dále je třeba zajistit vlhké a čisté prostředí rány, jak bylo výše zmíněno.

Podvýživa, celkový nutriční deficit

Malnutrice, čili podvýživa, postihuje zejména staré nebo sociálně slabé lidi jako důsledek depresí, nauzey, vysílení či neschopnosti připravit si nutričně vydatné jídlo. Většinou tak tomu bývá v zemích nebo oblastech s velmi nízkou životní úrovní. V průmyslově vyspělých zemích je tento jev pouze ojedinělý díky rozsáhlé síti služeb. Průběh hojení je porušen hlavně u náhle vzniklé malnutrice, u pozvolného úbytku hmotnosti se poruchy hojení neprojevují [3].

Nutriční deficit se na průběhu hojení může projevit, je-li hladina albuminu nižší než 2 g/dl [14]. Pak lze pozorovat protrahovanou zánětlivou fázi hojení, sníženou produkci fibroblastů, dále chudší neovaskularizaci, buněčnou syntézu a zpomalenou remodelaci rány. Stejně jako na průběhu hojení má i na funkci imunitního systému vliv nedostatek bílkovin. Již po čtyřech týdnech malnutrice klesá aktivita fagocytů a lymfocytů.

Důležité nutriční zdroje při hojení:

- *Cystein*
 - vzniká přeměnou methioninu,
 - zvyšuje koncentraci fibroblastů v ráně, je důležitou substancí při tvorbě kolagenu, kterému dává pružnost.
- *Glukóza a tuky*
 - zdroj energie – glukóza jako okamžitý zdroj a tuky představují rezervní zdroj,
 - v případě nedostupnosti tuků jsou jako energetický zdroj odbourávány bílkoviny, čímž také dochází ke zpomalení hojení v důsledku jejich deficitu.
- *Esenciální mastné kyseliny* – složka buněčných membrán, prekurzory, prostaglandinů (PG), které regulují buněčný metabolismus a buněčnou složku zánětu.

PORUCHY METABOLISMU

Celková onemocnění často komplikují hojení, a to zejména metabolické poruchy, kdy dochází ke hromadění metabolického odpadu v těle, např. při ledvinové a jaterní nedostatečnosti. Při těchto, ale i dalších onemocněních, jako je např. srdeční nedostatečnost, lokální lymfedém způso-

bující otok rány, dochází ke zpomalení hojení omezením epitelizace a okolní kůže je náchylnější k infekci.

Snížení průtoku krve, tedy i zpomalení hojení, lze pozorovat u onemocnění jako je sklerodermie, vaskulitidy, CREST syndrom (kalcinóza, Raynaudův fenomén, esofageální dysfunkce, sklerodaktylie, teleangiektázie) [14]. Zhoršená obrana vůči infekci je charakteristická pro pacienty s AIDS a hemoblastózami, proto nemusí být u těchto pacientů vzhledem k celkově snížené obranyschopnosti zánětlivá fáze hojení dostatečná pro zdárný průběh hojení.

Charakteristickým zástupcem metabolického postižení je cukrovka – diabetes mellitus. U velkého počtu diabetiků dochází ke vzniku „diabetického vředu“ na dolních končetinách. Tyto vředy velmi houževnatě odolávají léčbě. Příčinou vzniku tohoto typu vředu je dílem polyneuropatie, dílem zhoršená perfúze tkání. Erytrocyty diabetiků mají horší deformovatelnost a vyšší viskozitu, čímž je zhoršený jejich průnik do kapilár, mikrocirkulace stagnuje a tkáně jsou hypoxické. Rány u diabetiků často charakterizuje snížená zánětlivá odpověď, snížená proliferace fibroblastů a ukládání kolagenu, což má za následek redukci pružnosti vláken [13]. Vzhledem ke zhoršené fagocytární schopnosti makrofágů je boj s infekcí obtížnější, zejména u chronických ran, které se tím hůře hojí.

LÉČIVA A DROGY

Kortikosteroidy – Účinek steroidů na hojení byl již opakovaně popsán. Podle dosavadních poznatků zastavují steroidy zánět zásahem do činnosti makrofágů, dále do angiogeneze, fibrinogeneze a znemožňují kontrakci rány. Nejsilnější inhibiči hojení je možno pozorovat, podají-li se kortikosteroidy v zánětlivé fázi. Tento účinek je však možné zvrátit podáním vitamínu A, avšak mechanismus, jakým vitamin A působí, není zcela znám [3, 14].

Nesteroidní antiflogistika – Jsou to látky patřící mezi jedny z nejčastěji užívaných léků vůbec. Snad nejznámějšími jsou kyselina acetylsalicylová a ibuprofen. Působení těchto látek během hojení je spojeno se snížením produkce kolagenu, pravděpodobně v souvislosti se zhoršeným metabolismem prostaglandinů [14]. Proto je třeba opatrnosti při jejich podávání zejména u chronických ran. Dále je třeba počítat s jejich efektem u pacientů s chronickou ránou, kteří tato léčiva užívají chronicky.

Chemoterapeutika – Skupina těchto látek obecně snižuje kontrakci rány a proliferaci fibroblastů. Podají-li se chemoterapeutika teprve 10–14 dní po uzavření rány, neměla by mít příliš

velký vliv na další průběh hojení a zejména by neměla již způsobovat komplikace hojení [14]. U lidí podstupujících chemoterapii má na průběh hojení negativní vliv nízký přívod vitamínů a malnutrice.

Tabák – Nikotin způsobuje prostřednictvím sympatiku vazokonstrikci, současně při spalování tabáku vzniká velké množství oxidu uhelnatého (CO), který se s větší afinitou než kyslík (O₂) váže na hemoglobin za vzniku karboxyhemoglobinu. Důsledkem této vazby je pokles saturace tkání kyslíkem, tedy hypoxie tkání. Je zřejmé, že by pacienti s chronickou ránou měli ve vlastním zájmu omezit kouření a i užívání nikotinových náplastí.

VITAMINY A MINERÁLY

Výrazný nedostatek vitamínů a stopových prvků je u pacientů s akutní ránou, která se rychle a bez problémů hojí, spíše výjimečným stavem. Tato rozsáhlá problematika náleží více k ranám chronickým, přesto zde zmíním nejčastější a nejdůležitější stavy spojené s poruchou metabolismu vitamínů a minerálů.

Příčinou deficitu je [8]:

1. Snížený příjem per os.
 2. Poruchy vstřebávání.
 3. Snížený přívod v játrech, včetně zásob.
 4. Poruchy přeměny na aktivní složku.
 5. Nadměrná utilizace, destrukce nebo vylučování.
- **Vitamin C** – Důležitý pro aerobní metabolismus, proliferaci fibroblastů a kapilár, produkci kolagenu a soudržnost okrajů rány.
 - Úplný deficit je v dnešní době v civilizovaném světě spíše raritní záležitostí. Typickým projevem hypovitaminózy až avitaminózy jsou kurděje (nehojící se rány, hemoragie, tvorba abnormálního osteoidu a dentimu, tvorba pakloubu při hojení zlomenin, rozpad již zhojených ran, neboť hojení hematomů je avaskulární).
 - K velkým ztrátám dochází při stresových stavech, chronických infekcích, nádorovém bujení, po úrazech a operacích.
 - Přiměřená pooperační substituce vitamínu C je 100 až 300 mg denně [8].
 - **Vitaminy skupiny B** – Zejména vit. B12, B6, kyselina listová.
 - Těžký nedostatek může bránit tvorbě protilátek, zhoršovat

- funkci bílých krvinek a způsobit tak rezistenci vůči bakteriím, dále klesá proteosyntéza.
- *Vitamin E* – Při nedostatku tohoto vitamínu lze u pacientů podstupujících léčbu ozařováním zjistit porušenou pružnost rány v tahu. Pro hojení je ale ve vysokých dávkách škodlivý, proto není vhodné jej podávat pacientům, kteří nemají prokázaný deficit vitamínu E.
 - *Vitamin A* – Nezbytný pro neovaskularizaci kapilár a mizních cév, epitelizaci rány.
 - U diabetiků a těžkých onemocnění jater nedochází ke tvorbě vitamínu A z karotenu.
 - Při nedostatku lze pozorovat špatnou regeneraci epitelu sliznice a kůže, hyperkeratózu kůže i sliznic a zvýšenou vnímavost vůči infekci.
 - *Vápník (Ca²⁺)* – Kofaktor normální funkce kolagenázy granulocytů.
 - *Zinek (Zn²⁺)* – Důležitý k replikaci DNA je koenzymem DNA polymerázy.
 - Nedostatek zpomaluje produkci fibroblastů a epitelizaci.

NÁDORY

Nádorové bujení má vliv na imunitní systém organismu, a tím nepřímo i na hojení rány [10]. Chronické rány jsou často pro nádorové bujení rizikové [14], typickým příkladem je vznik agresivního dlaždicobuněčného karcinomu (Marjolin vřed).

ZÁVĚR

Z akutní rány se prolongovaným hojením může vyvinout až rána chronická. Je tedy nutné odstranit všechny vlivy, které by eventuálně mohly způsobit dlouhodobé hojení, či jej jinak negativně ovlivnit. Mezi základní opatření, která

by měla zajistit hladký průběh hojení, patří především adekvátní lokální ošetření rány, eventuelní užití lokálních antimikrobiálních prostředků a débridement rány.

LITERATURA

1. **Berkow, R., Fletcher, J. A. et al.:** The Merck Manual – Kompendium klinické medicíny. X-Egem, 1996, 2798 s.
2. **Gordillo, G. M., Sen, C. K.:** Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am. J. Surg.*, roč. 186, 2003, č. 3, s. 259–263.
3. **Hunt, F. K. et al.:** Současná chirurgická diagnostika a léčba, I. díl – Hojení ran. Grada, 1998, s. 121–137.
4. **Jedličková, A.:** Antimikrobiální terapie v každodenní praxi, Maxdorf, 1996, 239 s.
5. **Kjaergard, H. K.:** Suture support: Is it advantageous? *Am. J. Surg.*, roč. 182, 2001, Suppl. 1, s. 15S–20S.
6. **Krtička, F.:** Chirurgická hnisavá onemocnění v ordinaci praktického lékaře, *Prakt. Lék.*, roč. 20, 2000, č. 8, s. 463–466.
7. **Nahodil, V. et al.:** Chirurgie I, obecná chirurgie. SPN, 1987, s. 17–29.
8. **Payne, W. G. et al.:** Long – term outcome study of growth factors-treated pressure ulcers. *Am. J. Surg.*, roč. 181, 2001, č. 1, s. 81–88.
9. **Pertlíček, J.:** Podíl deficitu vitaminů A a C na hojení ran. *Plzeň. lék. Sborn.*, 1985, Suppl. 50, s. 35–36.
10. **Peterson, J., Ellis, E. III., Tucker, M. R.:** Contemporary oral and maxillofacial surgery, 3. ed., St. Luis: Mosby-Year Book Inc., 1998, s. 57–68.
11. **Pospíšilová, A., Švestková, S.:** Léčba chronických ran, *IDVPZ*, 2001, 72 s.
12. **Resl, V.:** Hojení chronických ran, 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 1997, 425 s.
13. **Robson, M. C., Mannari, R. J., Smith, P. D., Payne, W. G.:** Maintenance of wound bacterial balance. *Am. J. Surg.*, roč. 178, 1999, č. 1, s. 399–402.
14. **Stadelmann, W. K., Digenis, A. G., Gordon, T. R.:** Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am. J. Surg.*, roč. 176, 1998, Suppl. 2A, s. 26S–38S.
15. **Stadelmann, W. K., Digenis, A. G., Tobin, G. R.:** Impediments to wound healing. *Am. J. Surg.*, roč. 176, 1998, Suppl. 2A, s. 39S–47S.
16. **Šafářová, M.:** Hojení ran z pohledu současných poznatků. *Prakt. zub. Lék.*, roč. 50, 2002, č. 3, s. 79–86.

MUDr. Marie Šafářová

*Stomatologická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80
301 00 Plzeň
e-mail: safarovam@fnplzen.cz*