

Žaizdų gijimo patloginė fiziologija

The pathophysiology of wound healing

Rytis Rimdeika

Kauno medicinos universiteto klinikos Chirurgijos klinika

Gydama žaizda pereina keturias stadijas: uždegimo, granuliavimo, epitelizavimo ir rando brendimo. Kiekvienos iš šių stadijų procesai yra vienodi esant bet kokios kilmės žaizdoms, vadinasi, žaizdos turėtų vienodai ir gyti. Tačiau klinikinė praktika rodo, kad vienos žaizdos gyja greitai, o kitų gijimas užtrunka; vienoms sugijus žymių beveik nelieka, o kitos palieka plačius išvešėjusius randus. Kodėl skiriasi žaizdų gijimo greitis, kokie veiksniai jam turi įtakos ir ką galime padaryti, kad žaizdos gytų greičiau? Moksliniai tyrinėjimai parodė, kad gyjant žaizdoms veikia daugybė veiksnių ir pagrindiniai iš jų yra polipeptidų molekulės – citokinai ir augimo faktoriai. Būtent šios medžiagos yra uždegimo reakcijų mediatoriai ir gijimo signalų nešikliai. Šios medžiagos normaliai išsiskiria sužalojus audinius, tačiau kai kurioms žaizdoms būdingas sumažėjęs ar per didelis jų kiekis. Įvairiais žaizdų gijimo laikotarpiais skiriant šias medžiagas galima pagreitinti žaizdos gijimą, paskatinti greičiau susiformuoti visavertiškam ir tvirtam randui. Kitas žaizdos gijimo veiksnys yra ląstelės. Gyjant žaizdai dalyvauja įvairios ląstelės – trombocitai, makrofagai, leukocitai, fibroblastai. Sutrikus šių ląstelių migracijai į žaizdą, jos gijimas taip pat sutrinka, o esant kai kurių pertekliui žaizda sugyja bjaurojančiu iškiliumi ir grublėtu randu. Parinkę netinkamą, neadekvačią žaizdos gijimo stadijai gydymo metodiką, galime ne tik sustabdyti, bet ir visiškai sutrikdyti žaizdos gijimą. Ir priešingai – tinkama gydymo taktika gali labai pagreitinti žaizdos gijimą, dėl to pagerės ne tik ligonio gyvenimo kokybė, bet ir sumažės gydymo išlaidos.

Šio straipsnio tikslas – apžvelgti literatūrą kreipiant dėmesį į žaizdos gijimo procesus ir galimybę paspartinti žaizdos gijimą, visaverčio rando susidarymą.

Prasminiai žodžiai: žaizdų gijimas, uždegimo mediatoriai, citokinai, augimo faktoriai.

Numerous mediators of inflammation, cytokines and growth factors are known to be essential for wound healing. Although those factors are crucial in initiating and regulating the response to injury, the same peptides were found to be implicated in abnormal or delayed healing, hypertrophic scarring or chronic ulceration. Understanding of the interaction of those factors is very important for the process of successful treatment. The knowledge of those factors and their interaction might be called basic for the surgeon dealing with impaired wound healing in his routine work. The aspects of cell migration to the wound and reconstruction of the injured tissue or its replacement by connective tissue vary in different wounds.

The objective of the article is to overview the current understanding of inflammation mediators, cytokines and growth factors involved in response to injury and their action on various cells, with the purpose of a better management of wound healing. The healing process is discussed in various stages of wound healing.

Keywords: wound healing, mediators of inflammation, cytokines, growth factors.

Ivadas

Žmonės dar Mesopotamijos laikais stengėsi pagreitinti žaizdos gijimą. Per šimtmečius išbandžius įvairius gydymo būdus, buvo konstatuota, kad žaizdos greičiausiai gyja uždaruoju būdu, kai naudojamas vienoks ar kitoks tvarstis. Šiandien jau niekas neabejoja žaizdos gydymo po tvarsčiu metodo pranašumais.

Kiekvienos žaizdų gijimo stadijos procesai yra vieni, di esant bet kokios kilmės žaizdoms, vadinasi, žaizdos turėtų vienodai ir gyti. Tačiau klinikinė praktika rodo, kad vienos žaizdos gyja greitai, o kitų gijimas užtrunka; vieniems sugijus žymių beveik nelieta, o kitos palieka plačius išvešėjusius randus. Netgi modernūs tvarsčiai kartais neleidžia užgydyti žaizdos, nepaisant visų dedamų pastangų ir skiriamų lėšų. Kodėl skiriasi žaizdų gijimo greitis, kokie veiksniai jį veikia ir ką galime padaryti, kad žaizdos gytų greičiau? Kad tai suprastume, reikia atidžiau panagrinėti patloginius fiziologinius žaizdos gijimo procesus ir juose dalyvaujančius mediatorius, įvairias ląsteles bei kitus veiksnius.

Gydama žaizda praeina keturias stadijas: uždegimo, granuliavimo, epitelizavimo ir rando brendimo [1]. Uždegimo stadija prasideda sužeidimo metu. Iš sužalotų audinių išsiskiria įvairios aktyvios medžiagos, kurios perneša signalus ir skatina gijimo pradžią. Sužaloti minkštieji audiniai neregeneruoja – jų vietą užima jungiamasis audinys, kurio pagrindas – fibroblastų gaminamas kolagenas. Būtent jungiamasis audinys pakeičia sužalotus raumenis, fascijas, poodį, tikrąją odą. Šis jungiamasis audinys praktikos gydytojų dar vadinamas granuliaciniu audiniu. Kai žaizdą užpildo granuliacinis audinys, ji pradeda užsitraukti epidermiu – prasideda epitelizavimo stadija. Žaizda epitelizuojama vykstant intensyviai pamatinės membranos sintezei – šios trijų sluoksnių struktūros gamyboje dalyvauja tiek tikrosios odos pakaitą – jungiamąjį audinį sintetinantys fibroblastai, tiek iš žaizdos kraštų migruojančios epidermio ląstelės. Pamatinė membrana sujungia jungiamąjį audinį su epidermiu. Epidermio ląstelėms tvirtėjant, senstant ir ragėjant, susidaro tvirtas žaizdos dangalas ir laikoma, kad žaizda sugijo. Tačiau tuo gijimo procesas dar nesibaigia – prasideda vadinamoji rando brendimo stadija. Ši sta-

dija paprastai trunka kelias savaites, o esant dideliems sužalojimams – plėštinėms žaizdoms, nudegimams – netgi iki 36 mėnesių.

Minėtų žaizdos gijimo stadijų metu vyksta tie patys procesai, būdingi visoms žaizdoms nepriklausomai nuo jų kilmės, audinių trofikos, žaizdų užterštumo ir kitų veiksnių. Žaizdos gijimas yra universalus ir vienodas visiems žinduoliams [2, 3]. Tačiau klinikinė praktika rodo, kad vienos žaizdos gyja greičiau, kitų gijimas sustoja ir trunka mėnesius ar keletą metų. Kad geriau suprastume, kodėl taip atsitinka, atidžiau panagrinėkime žaizdoje vykstančius fiziologinius procesus [4].

Gyjant žaizdai vyksta įvairūs patloginiai fiziologiniai procesai. Jie grupuojami į keturias stadijas: uždegimo, migracijos, proliferacijos ir maturacijos. Šios stadijos aiškių ribų neturi – dar tebevykstant vienai, jau prasideda kita. Uždegimo stadijos metu kaip atsakas į sužalojimą prasideda nespecifinė apsauginė uždegimo reakcija ir išsiskiria uždegimo mediatoriai. Migracijos stadijos metu į žaizdą migruoja įvairios ląstelės, vienos jų (pvz., makrofagai) atlieka savo funkcijas ir pasišalina, kitos (pvz., chondrocitai, fibroblastai) pradeda daugintis ir įsitvirtinti atkurdamos sužalotus audinius [5] ir taip prasideda proliferacijos stadija, kurios metu atkuriami sužaloti audiniai arba jie pakeičiami jungiamuoju audiniu ir taip užpildomas defektas. Maturacijos stadijos metu vyksta audinių reorganizacija ir brendimas – normalėja kraujotaka, fibroblastams virstant fibrocitais, t. y. subrendusiomis formomis, mažiau sintetinama kolageno, veikiama kolagenazės ištirpsta jo perteklius, vyksta susidariusio rando kontraktacija.

Uždegimo stadija

Audinių sužalojimas nepriklausomai nuo to, ar tai būtų pjautinė žaizda, ar audinių sutraiškymas, ar nudegimas, ar bet kuris kitas sužalojimas, sukelia lokalių uždegimo procesą [6, 7]. Uždegimas prasideda staigiu smulkių arterijų ir arterolių susitraukimu, ir vienas iš pagrindinių vaidmenų tenka sužalotų audinių makrofagų ir trombocitų išskirtiems histaminui ir serotoninui, taip pat katecholaminams (adrenalinui, noradrenalinui). Vazokonstrikcijos metu susiformuoja trombai, užkemšantys

atvirą kraujagyslės spindį. Tokiu būdu organizmas sustabdo kraujavimą. Vazokonstrikcija trunka nuo keliolikos sekundžių (pvz., pjautinių sužalojimų atvejais) iki keleto minučių (traiškytinių sužalojimų ir nudegimų atvejais). Po vazokonstrikcijos prasideda kraujagyslių išsiplėtimas, arba vazodilatacija. Šiuo laikotarpiu atsiveria iki tol nefunkcionavę kraujagyslių rezginiai apie žaizdą. Suintensyvėjus kraujotakai, į žaizdą priplūsta daugiau kraujo, kuriame yra įvairių uždegimo mediatorių ir ląstelių. Padidėja pokapiliarinių venulių sienelių pralaidumas, vyksta kraujo skystosios dalies transudacija į užląstelinį baseiną [8]. Tai kliniškai pasireiškia lokaliu pabrinkimu žaizdos vietoje. Šioms reakcijoms daugiausia įtakos turi bazofilinių neutrofilų išskiriami histaminas ir bradikininas, taip pat trombocitų išskiriamas serotoninas [9]. Kai sužalojimai platūs (terminiai ir cheminiai nudegimai, traiškytinės žaizdos su dideliu nekrozinų audinių kiekiu), kai žaizdos yra infekuotos ir veikiamos bakterijų išskiriamų toksinų, kraujagyslių sienelių pralaidumas padidėja ne tik pokapiliarinėse venulėse, bet ir kapiliaruose. Todėl tokių sužeidimų atvejais žaizdos audinių pabrinkimas gerokai didesnis ir laikosi ilgiau [10].

Dėl pabrinkimo sulėtėja žaizdos kraujotaka, atsiranda stazė. Stazės metu, kai kraujagyslių sienelių laidumas labai padidėjęs, diapedezės būdu iš kraujagyslių į tarpląstelinius audinius migruoja neutrofiliniai granulocitai. Tai – pirmosios ląstelės, kurios atsiranda sužalojimo vietoje. Šių ląstelių užduotis – naikinti svetimą baltymą ir taip apsaugoti nuo infekcijos. Šios ląstelės žaizdoje būna iki keleto dienų, vėliau joje pradeda vyrėti didieji fagocitai – makrofagai, specifinio atsako ląstelės – limfocitai [11].

Uždegimo reakcijos žaizdoje pradeda mažėti jau pirmąją parą, prasidedant migracijos stadijai, kurios metu į žaizdą migruoja sužalotų nekrozinų audinių likučius ir bakterijas fagocituojantys makrofagai bei jungiamąjį audinį sintetinančios ląstelės, iš kurių pagrindinės yra fibroblastai. Uždegimo stadija užtrunka, kai žaizdos trofika nepakankama (arterinės kraujotakos sutrikimai, lėtinis venų nepakankamumas) arba prasideda infekcija ar kitos priežastys [12–15].

Migracijos stadija

Migracijos stadija prasideda palaiptams, jos aiškios ribos nėra. Šios stadijos pradžia galima laikyti ir pirmiau

minėtą neutrofilinių granulocitų migraciją į žaizdą diapedezės būdu. Jei žaizdos gijimo eiga normali, ląstelių migracija pasiekia kulminaciją trečiąją–ketvirtąją parą. Šiuo laikotarpiu į žaizdą gausiai migruoja sužalotų audinių likučius ir bakterijas fagocituojantys makrofagai, taip pat jungiamąjį audinį sintetinantys fibroblastai. Pastarieji į žaizdą migruoja iš kraujagyslių aplinkinių audinių. Nustatyta, kad yra keleto fenotipų fibroblastai [16]. Dalis fibroblastų, atsirandančių žaizdoje, turi raumeninių skaidulų – miofibrilių. Dėl to jie yra vadinami miofibroblastais [17]. Šios ląstelės vaidina svarbų vaidmenį vykstant žaizdos kontrakcijai ir formuojantis dermatogeninėms kontraktūroms. Užtrukus žaizdos gijimui, ilgai formuojantis granuliaciniam audiniui, miofibroblastų žaizdoje būna labai daug, dėl to tokios žaizdos sugyja hipertrofiniais randais, kurie dažnai komplikuojasi sąnarių kontraktūromis.

Neatskiriama migracijos stadijos dalis yra endotelio ląstelių proliferacija ir naujų kapiliarų formavimasis žaizdoje.

Migracijos stadija yra tik sąlyginai apibrėžtas laikotarpis. Vienoms ląstelėms migravus į žaizdą ir įsitvirtinus joje, prasideda jų dauginimasis arba proliferacija. Dauginimuisi pasiekus kulminaciją, kitos ląstelės tik pradeda migruoti. Tai, pavyzdžiui, būdinga epiteliui. Jei yra audinų defektas, epitelio migracija prasideda tik tada, kai defektas visiškai užpildytas jungiamuoju audiniu. Todėl kai kurie autoriai migracijos ir proliferacijos stadijas jungia į vieną [18]. Migraciją gali sutrikdyti kai kurios ligos, pavyzdžiui, trofikos sutrikimai, diabetas, dėl to sulėtėja žaizdos gijimas [19, 20].

Proliferacijos stadija

Ląstelių proliferacija prasideda joms migravus į žaizdą ir įsitvirtinus. Ji pasiekia kulminaciją apie šeštąją–septintąją parą po sužalojimo. Palankiomis sąlygomis (pakankamai drėgmės, gera trofika, nedidelis užterštumas bakterijomis) žaizda gyja gana sparčiai. Jei fibroblastų proliferacija normali, be kliūčių sintetinama pagrindinė medžiaga (*ground substance*), greitai regeneruoja kraujagyslės, sužalojimo vieta prisipildo randinio jungiamojo audinio. Po to fibroblastai ir epitelio ląstelės sintetina pamatinę membraną, dar vėliau defektas iš viršaus epitelizuojasi. Vykstant epitelio proliferacijai, žaizda ne tik užsitraukia, bet ir sumažėja dėl rando

kontrakcijos ir minėtų miofibroblastų poveikio. Duginantis ir sluoksniuojantis epitelio ląstelėms, susidaro tvirtas žaizdos dangalas. Susiformuoja vadinamasis randas, arba žymė po buvusiojo sužalojimo [21]. Šis randas nėra toks pat kaip sužalotieji audiniai, neatlieka buvusiems audiniams būdingų funkcijų. Priešingai – jei uždegimas užtruko ilgiau, gali susiformuoti hipertrofinis randas, trukdantis aplinkinių, nesužalotų audinių funkcijai. Tokių randų dažnai pasitaiko po plaučių sužalojimų ir nudegimų. Kartais randai netgi tampa patologiškai augančiais jungiamojo audinio augliais, vadinamaisiais keloidais.

Rando maturacija

Rando maturacijos, arba brendimo, stadija prasideda epitelizavus žaizdai. Rando brendimas trunka kelis mėnesius, o didelių sužalojimų atvejais – netgi kelerius metus. Šios stadijos metu fibroblastai subręsta ir virsta fibrocitais, sutvirtėja epidermis, persitvarko kraujagyslės, vyksta nervinių receptorių ir galūnelių regeneracija.

Hipertrofiniai ir keloidiniai randai atsiranda dėl sutriktos audinių defektus užpildančių fibroblastų funkcijos, padidėjusios kolageno ir pagrindinės tikrosios odos medžiagos (*ground substance*) sintezės. Glikoproteino fibronektino, aktyvinančio fibroblastus ir kolageno sintezę, kiekis viršija normalų, tad hipertrofiniuose ar keloidiniuose randuose padaugėja aktyvių fibroblastų. Hipertrofiniuose randuose jų kiekis siekia 40–60 ląstelių regėjimo lauke, o keloide dar daugiau – 60–120. Tuo metu kolagenazės – fermento, katabolizuojančio kolageną, lygis išlieka artimas tam, kuris yra ir nepažeistoje odoje [22]. Fibroblastai, sintetinantys tikrosios odos I ir III tipo kolageną, įsipina tarp kolageno skaidulų ir gamina per daug kolageno, o šio skaidulos pinamos ne į lygiagrečius pluoštus, o į kamuolius. Taip formuojasi iškilęs ir grublėtas randas [23]. Rando iškilumui turi įtakos ir tai, kad randiniame audinyje nėra elastinių skaidulų. Hipertrofiniame rande šis procesas po truputį lėtėja ir, kolageno produkcijai normalizuojantis, randas minkštėja, plokštėja. Keloidiniam randui būdinga nuolatinė fibroblastų aktyvacija, todėl šis randas yra visą laiką „augantis“.

Kaip jau minėta, rando maturacijos stadijos trukmė priklauso nuo sužalojimo. Paprastų pjautinių ar kirštinių žaizdų randas subręsta per vieną ar du mėnesius, o nudegimų atvejais tam gali prireikti iki trisdešimties ir

daugiau mėnesių. Rando maturacijos laikotarpiu žaizda dar nėra visiškai sugijusi, tik epitelizuota, todėl gali atsinaujinti mechaniškai pažeidus nesutvirtėjusį epidermį ar net išsiskyrus žaizdos kraštams, kai veikiama jėga [24].

Klinikinė žaizdos gijimo laikotarpių klasifikacija

Klinikinėje praktikoje naudojama žaizdos gijimo laikotarpių klasifikacija labai panaši į patloginę fiziologinę. Žaizdos gijimas skirstomas pagal klinikinius procesus, vykstančius audiniuose. Skiriamos uždegimo, granuliacinio, epitelizavimo ir rando brendimo stadijos [5, 1]. Kadangi šie žaizdos procesai, nurodant fiziologinius pokyčius, jau apžvelgti šiame straipsnyje, todėl jų nekartosime.

Žaizdai gyjant dalyvaujantios aktyviosios medžiagos

Uždegimo metu išsiskiria daug aktyviųjų medžiagų, kurios turi įtakos žaizdos gijimui. Dalis šių medžiagų perduoda informaciją apie patį sužalojimą (uždegimo mediatoriai), kitos turi įtakos nekrozinėms audinių ir bakterijų fagocitozei ir sužalotų audinių rekonstrukcijai (citokinai), dar kitos skatina audinių regeneraciją (augimo faktoriai). Kai kurios iš šių medžiagų gyvuoja labai trumpai, jų veikimas gali trukti keletą ar keliolika minučių [25, 26].

Laisvieji deguonies (O_2) radikalai vieni pirmųjų atsiranda žaizdoje. Jų gyvavimo laikotarpis labai trumpas, todėl juos pavyksta išskirti tik kai kurių eksperimentų metu. Laisvieji O_2 radikalai atsiranda audinių makrofagams fagocituojant ir tirpdant bakterijų apvalkalą. Sužalojimo metu jie išskiriami į audinius ir aktyvina uždegimo mechanizmą. Laisvųjų O_2 radikalų taip pat gali padaugėti, kai yra žaizdos hipoksija ar apsinuodijama methemoglobinu [27].

Komplemento faktoriai (C_{3a} - C_{5a}), dalyvaujantys perduodant uždegimo signalus, yra bendros komplemento sistemos dalis. Šios sistemos faktorių profermentai yra plazmoje, jie aktyvinami sužalojimo metu. Komplemento sistemos faktoriai didina kraujagyslių pralaidumą ir jas išplečia, taip pat skatina histamino išsiskyrimą [28].

Histaminą išskiria audinių makrofagai (histiocitai), taip pat granulocitai ir trombocitai [1]. Histaminas iš-

plečia kraujagysles ir skatina jų sienelės pralaidumą. Žaizdos eksudate histamino būna maždaug valandą po sužalojimo, vėliau jo sparčiai mažėja [29].

Serotoninas taip pat atlieka svarbų vaidmenį sužalojimo pradžioje. Jį išskiria trombocitai kaip reakciją į trombocitų agregacijos suaktyvinimą. Serotoninas, kaip ir histaminas, išplečia kraujagysles ir didina jų sienelės pralaidumą [29].

Bradikininas yra granulocitų išskiriamas mediatorius. Jis yra labai aktyvus, skatina pokapiliarinių venulių išsiplėtimą, kraujagyslių sienelės pralaidumą ir tokiu būdu didina pabrinkimą. Nustatyta, kad bradikininas dar ir dirgina skausmo receptorių, sukeldamas skausmą [28].

Citokinai yra aktyviosios medžiagos, kurios signalą apie sužalojimą perduoda toliau ir pasižymi centriniu poveikiu, aktyvindami ir reguliuodami visą imuninę sistemą. Jie savo ruožtu veikia įvairias ląsteles: skatina jų migraciją į žaizdą ir apsaugines reakcijas, aktyvina audinių atsinaujinimą [30].

Interleukinas-1 (IL-1) yra dviejų tipų: IL-1 α ir IL-1 β . Jis priklauso leukocitus aktyvinantiems citokinams ir veikia daugiausia T-helperius. IL-1 suaktyvina daug uždegimo fazės reakcijų. Jis yra labai aktyvus ir kartais dar vadinamas endogeniniu pirogeniu, nes sukelia centrinės kilmės karščiavimą ištikus didelėms traumoms (pvz., esant didelio ploto nudegimams) [29].

Naviko nekrozės faktorius α kitaip dar vadinamas *tumoro nekrozės faktoriumi* (TNF- α). Šį citokiną išskiria aktyvinti makrofagai, jis perduoda informaciją daugeliui uždegime dalyvaujančių grandžių, taip pat reguliuoja kitų citokinų sintezę [31]. TNF- α veikia fagocitozę, leukocitų migraciją į žaizdą. Šis uždegimo mediatorius, esant didelėms traumoms ar infekcijai (nudegimams, dauginiams sužalojimams, sepsiui), labai svarbus sisteminio uždegimo atsako sindromo (SUAS arba *SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome*) raidai. Nustatyta didelė TNF- α koncentracija kraujo plazmoje gali būti blogas prognozinis žymuo ištikus didelėms traumoms [32].

Interleukinas-2 veikia visus T limfocitus ir reguliuoja jų aktyvumą. Jis aktyvina ir makrofagus. Uždegimo reakcijoms svarbūs ir kiti interleukinai – IL-6, IL-8, reguliuojantys fagocitozės ir chemotaksio procesus, taip pat IL-4, mažinantis uždegimo lygį, TNF- α , IL-1, IL-6 produkciją ir skatinantis fibroblastų proliferaciją bei kolageno sintezę [33].

Augimo faktoriai taip pat labai svarbūs žaizdų gijimui. Uždegimo ir migracijos stadijos metu vyrauja vazoaktyvūs aminorai ir citokinai, o proliferacijos stadijos metu jų mažėja, daugėja augimo faktorių, skatinančių ląstelių dauginimąsi ir visus fibroplazinius procesus. Augimo faktoriai, kaip ir uždegimo mediatoriai, yra polipeptidai, juos išskiria tos pačios ląstelės. Tačiau jų poveikis jau pasižymi anaboliniiais procesais [34].

Trombocitų išskiriamas augimo faktorius (*PDGF – Platelet Derived Growth Factor*) tiesiogiai susijęs su žaizdos gijimo procesais. Šį augimo faktorių išskiria trombocitai, tačiau manoma, kad dalį jo gamina ir makrofagai. Trombocitų išskiriamas augimo faktorius skatina imuninių ląstelių ir fibroblastų aktyvumą [35]. Pastaruoju metu tiriama galimybė naudoti šį augimo faktorių įvairių sunkiai gyjančių žaizdų gijimui skatinti [36].

Transformuojantysis augimo faktorius **b** (*TGF-b – Transforming Growth Factor-b*) veikia fibroblastų sintezę ir jų brendimą, taip pat tarpląstelinės pagrindinės medžiagos (*ground substance*) proteoglikanų sintezę, slopindamas uždegimo stadijos metu išskiriamas audinių proteazės.

Fibroblastų augimo faktorius (*FGF – Fibroblast Growth Factor*) skatina fibroblastų migraciją, proliferaciją ir kolageno gamybą. Šį augimo faktorių išskiria makrofagai ir endotelio ląstelės jau uždegimo stadijos metu [37]. Nustatytos kelios FGF formos, kai kurios iš jų skatina epidermio ląstelių migraciją ir proliferaciją, dėl to kartais vadinamos keratinocitų augimo faktoriumi (*KGF – Keratinocyte Growth Factor*) [38].

Epidermio augimo faktorius (*EGF – Epidermal Growth Factor*) išskiriamas epidermio ląstelių keratinocitų ir veikia epitelizaciją, taip pat skatina kolagenazės sekreciją, dėl to mažėja perteklinio kolageno kiekis bręstant randui [28].

Kraujagyslių endotelio augimo faktorius (*VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor*) gaminamas epidermio keratinocitų, taip pat makrofagų, fibroblastų ir veikia kaip angiogenezės stimulatorius [39]. Jo kiekis padidėja žaizdos hipoksijos sąlygomis, taip pat tvarstant žaizdas hidrokoloidiniais tvarsčiais. Pastarųjų metų tyrimais nustatyta, kad VEGF vartojant žaizdoms gydyti sparčiau auga granuliacinis audinys [40].

Į insuliną panašus augimo faktorius (*IGF – Insulin-like Growth Factor*) gaminamas blužnyje ir raumenyse,

tačiau jį išskiria ir žaizdoje esantys fibroblastai bei makrofagai. IGF veikia žaizdos gijimą skatindamas fibroblastų ir epidermio ląstelių proliferaciją, kolageno sintezę. Šio augimo faktoriaus labai sumažėja esant lėtinėms žaizdoms bei vartojant steroidinius hormonus [28].

Diskusija

Žaizdų gijimo patloginės fiziologijos procesų supratimas teikia didelę klinikinę naudą. Praktikoje dažnai susiduriama su ilgai gyjančiomis žaizdomis: atrodytų sudarytos visos sąlygos, tačiau rezultato nėra. Tokių žaizdų gydymui nepadeda nei tradicinė tvarsliaiva, nei plačiai naudojamos medicinos naujovės. Be abejo, žaizdos gijimo rezultatas labai priklauso turimų priemonių, tačiau vien jos be gydytojo žinių ir kvalifikacijos nepadaro stebuklo.

Žaizdų gijimo sutrikimai gali pasireikšti dvejopai – sulėtėjusiu žaizdos gijimu arba pertekliniu audinių augimu ir hipertrofinėmis granuliacijomis bei iškilusiu bjaurojančiu randu. Suprasdami uždegimo mediatorių, citokinų ir augimo faktorių svarbą ir įtaką, galime mėginti prislopinti kai kuriuos procesus, žalojančius žaizdą, arba paskatinti žaizdos gijimą. O kad tai padarytume, nebūtinai reikalingos pačios veikliosios medžiagos. Tiesiog reikia išnaudoti jau turimą šių aktyvių medžia-

gų „gamyklą“ – patį ligonio organizmą. Teikiant tinkamą pirmąją pagalbą sužalojimų atvejais, naudojant reikiamas fizines priemones, bendrinio veikimo vaistus ir vietinį gydymą, galima sustabdyti žaizdos alteraciją ir sumažinti audinių pažeidimą. Parinkdami tinkamą tvarstymo būdą ir medžiagas, galime optimaliai išnaudoti organizmo potencines galimybes, kad žaizda gytų savaime.

Galimybės slopinti ir skatinti žaizdos gijimą labai vilioja. Tačiau po daugelio sėkmingų laboratorinių bandymų mėginimai klinikinėje praktikoje veikti žaizdos gijimą augimo faktoriais ir hormonais nepadarė ilgai laukto stebuklo. Entuziazmą pakeitė visiškas neigimas, sustiprintas nesėkmingų klinikinių bandymų. Atrodytų, nebėra vietos pažangai ir ieškojimams, lieka tik nuvalkiota frazė, kad „viskas, kas nauja, yra gerai pamiršta sena...“ O galbūt entuziazmas ir lūkesčiai buvo per dideli? Kaip ir visuomet, tiesa yra kažkur per vidurį. Be abejo, žaizdų gijimą veikiančioms medžiagoms priklauso ateitis. Iš pradžių citokinų, augimo faktorių, kitų aktyviųjų medžiagų preparatai bus brangūs ir prieinami ne visiems. Tačiau kiekviena pradžia turi tęsinį. Galbūt jau netolimoje ateityje pajėgsime užgydyti žaizdą per dieną, šitaip sutaupydami daug brangaus ligonių ir medikų laiko. Gal to galime siekti ir šiandien? Tereikia tik trupučio pastangų, noro žinoti, drąsos suklydus nesustoti ir eiti pirmyn.

LITERATŪRA

1. Adzick NS. Wound Healing: Biological and Clinical Features. In: Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 15th edition. 1997.
2. Cohen IK, Diegelmann RF, and Lindblad WJ (Eds.). Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects. Philadelphia: W. B. Saunders, 1992.
3. Harding K, Jones V. Wound management. Good Practice Guidance. *J. Wound Care*, 1999.
4. Thomas DW, Harding KG. Wound healing. *Br J Surg* 2002 Oct; 89(10): 1203–1205.
5. Mathes SJ, Abouljoud M. Wound healing. In: Davis JH. Clinical Surgery. St. Louis: C. V. Mosby Company, 1987, p. 461–504.
6. Arturson G. Patophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. The Rudy Hermans Lecture. *Burns* 1996, 22 (4): 255–274.
7. Peled ZM, Chin GS, Liu W, Galliano R, Longaker MT.

Response to tissue injury. *Clin Plast Surg* 2000 Oct; 27(4): 489–500.

8. Clark RAF, and Henson PM (Eds.). The Molecular and Cellular Biology of Wound Healing. New York: Plenum Press, 1988.

9. Egozi EI, Ferreira AM, Burns AL, Gamelli RL, Dipietro LA. Mast cells modulate the inflammatory but not the proliferative response in healing wounds. *Wound Repair Regen* 2003 Jan-Feb; 11(1): 46–54.

10. McGuckin M, Goldman R, Bolton L, Salcido R. The clinical relevance of microbiology in acute and chronic wounds. *Adv Skin Wound Care* 2003 Jan-Feb; 16(1): 12–23.

11. Boyce DE, Jones WD, Ruge F, Harding KG, Moore K. The role of lymphocytes in human dermal wound healing. *Br J Dermatol* 2000 Jul; 143(1): 59–65.

12. O'Brien M. Exploring methods of wound debridement. *Br J Community Nurs* 2002 Dec: 10–18.

13. Collier M. Wound-bed management: key principles for practice. *Prof Nurse* 2002 Dec; 18(4): 221–225.
14. O’Kane S. Wound remodelling and scarring. *J Wound Care* 2002 Sep; 11(8): 296–299.
15. Hart J. Inflammation. 2: Its role in the healing of chronic wounds. *J Wound Care* 2002 Jul; 11(7): 245–249.
16. Van Beurden HE, Snoek PA, Von Den Hoff JW, Torensmas R, Kuijpers-Jagtman AM. Fibroblast subpopulations in intra-oral wound healing. *Wound Repair Regen* 2003 Jan-Feb; 11(1): 55–63.
17. Walker GA, Guerrero IA, Leinwand LA. Myofibroblasts: molecular crossdressers. *Curr Top Dev Biol* 2001; 51: 91–107.
18. Yamaguchi Y, Yoshikawa K. Cutaneous wound healing: an update. *J Dermatol* 2001 Oct; 28(10): 521–534.
19. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *Am J Pathol* 2003 Jan; 162(1): 303–312.
20. Black E, Vibe-Petersen J, Jorgensen LN, Madsen SM, Agren MS, Holstein PE, Perrild H, Gottrup F. Decrease of collagen deposition in wound repair in type 1 diabetes independent of glycemic control. *Arch Surg* 2003 Jan; 138(1): 34–40; *Arch Surg* 2003 Jan; 138(1): 34–40.
21. Johnson KE. Histology and Cell Biology, 2 ed. Epithelial Tissue. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991. p. 79–88.
22. Rimdeika R. Nudėgimų chirurgija. Kaunas: Katechetikos centro leidykla, 2002.
23. Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2002 Feb; 46(2 Suppl Understanding): S63–97.
24. Franz MG, Kuhn MA, Wright TE, Wachtel TL, Robson MC. Use of the wound healing trajectory as an outcome determinant for acute wound healing. *Wound Repair Regen* 2000 Nov-Dec; 8(6): 511–516.
25. Sugawara T, Gallucci RM, Simeonova PP, Luster MI. Regulation and role of interleukin 6 in wounded human epithelial keratinocytes. *Cytokine* 2001 Sep 21; 15(6): 328–336.
26. Gharraee-Kermani M, Phan SH. Role of cytokines and cytokine therapy in wound healing and fibrotic diseases. *Curr Pharm Des* 2001 Jul; 7(11): 1083–1103.
27. Peacock EEJ. Inflammation and cellular response to injury. In: Wound Healing. Philadelphia: Saunders, 1984, p. 112–118.
28. Rumalla VK, Borah GL. Cytokines, growth factors and plastic surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001; 108 (8): 719–733.
29. Gronow G. Imuninis atsakas. In: Kėvelaitis E, Illert M, Hultborn H. Žmogaus fiziologija. Kaunas, 1999, p. 256–263.
30. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000 Feb; 127(2): 117–126.
31. Grellner W. Time-dependent immunohistochemical detection of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds. *Forensic Sci Int* 2002 Dec 4; 130(2–3): 90–96.
32. Corwin EJ. Understanding cytokines. Part II: Implications for nursing research and practice. *Biol Res Nurs* 2000 Jul; 2(1): 41–48.
33. Moyer KE, Saggors GC, Allison GM, Mackay DR, Ehrlich HP. Effects of interleukin-8 on granulation tissue maturation. *J Cell Physiol* 2002 Nov; 193(2): 173–179.
34. Payne WG, Ochs DE, Meltzer DD, Hill DP, Mannari RJ, Robson LE, Robson MC. Long-term outcome study of growth factor-treated pressure ulcers. *Am J Surg* 2001 Jan; 181(1): 81–86.
35. Lariviere B, Rouleau M, Picard S, Beaulieu AD. Human plasma fibronectin potentiates the mitogenic activity of platelet-derived growth factor and complements its wound healing effects. *Wound Repair Regen* 2003 Jan-Feb; 11(1): 79–89.
36. Wu CH, Chang GY, Chang WC, Hsu CT, Chen RS. Wound healing effects of porcine placental extracts on rats with thermal injury. *Br J Dermatol.* 2003 Feb; 148(2): 236–245.
37. Jorgensen LN, Agren MS, Madsen SM, Kallehave F, Vosoughi F, Rasmussen A, Gottrup F. Dose-dependent impairment of collagen deposition by topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in human experimental wounds. *Ann Surg* 2002 Nov; 236(5): 684–692.
38. Galiacy S, Planus E, Lepetit HHe, Fereol S, Laurent V, Ware L, Isabey D, Matthay M, Harf A, d’Ortho MP. Keratinocyte growth factor promotes cell motility during alveolar epithelial repair in vitro. *Exp Cell Res* 2003 Feb 15; 283(2): 215–229.
39. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002 Dec; 29(6 Suppl 16): 10–14.
40. Arbisser JL, Johnson D, Cohen C, Brown LF. High-level expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in an aphthous ulcer. *J Cutan Med Surg* 2003 Feb 10.