

UNIVERZITA KARLOVA

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika popáleninové medicíny 3. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady



MUDr. Robert Zajíček, Ph.D.

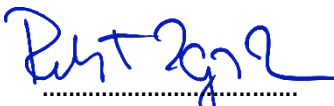
DERMÁLNÍ NÁHRADY V LÉČBĚ POPÁLENIN DERMAL REPLACEMENT IN BURN CARE

Habilitační práce

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracoval samostatně a použil jsem výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má habilitační práce byla používána ke studijním účelům. Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze habilitační práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému – SIS 3. LF UK jsou totožné.

V Praze 20. prosince 2020



Robert Zajíček

Poděkování

Moje poděkování patří profesorce Radaně Königové, která mě celou svou životní energií a přístupem motivovala k zájmu o popáleninovou medicínu a podporovala ve vědeckých aktivitách. Děkuji celému týmu KPM FNKV a kolegům, kteří se na péči o popálené pacienty podílí, obzvláště RNDr. Petru Gálovi za naši inspirativní vědeckou a publikační spolupráci. V neposlední řadě vděk patří celé mé rodině za trpělivost a podporu.

Obsah

Předmluva	7
1 Funkční anatomie kůže.....	10
1.1 Funkce kůže.....	10
1.2 Anatomie kůže.....	11
2 Hojení ran	18
2.1 Proces kožní regenerace	18
2.2 Proces kožní reparační.....	20
3 Chirurgická léčba popálenin.....	28
3.1 Nekrektomie.....	28
3.2 Kožní transplantace.....	31
3.3 Náhrady kůže	34
4 Jizvení.....	40
4.1 Hojení kůže in utero.....	40
4.2 Hojení per primam intentionem	41
4.3 Hojení per secundam intentionem	41
4.4 Patologické hojení	42
5 Cíle práce.....	48
5.1 Cíl 1	48
5.2 Cíl 2	48
6 Zavedení kožních kožní náhrad do rutinní klinické praxe	49
6.1 Kožní náhrada Integra®.....	49
6.2 Kožní náhrada Matriderm®.....	65
6.3 Kožní náhrada Nevelia®.....	73
7 Histologický a imunohistochemický obraz neodermální formace a reparační.....	76
7.1 Propojení klinických nálezů s histologickým a imunohistochemickým popisem.....	76
8 Závěr	82
Conclusion	84

OBSAH

Použité zdroje	87
Seznam použitých zkratk	99
Seznam tabulek a obrázků	100
<i>Seznam tabulek.....</i>	<i>100</i>
<i>Seznam obrázků.....</i>	<i>100</i>
Publikace k tématu práce	102
Přílohy	103

Předmluva

Popáleniny patří k nejzávažnějším úrazům v traumatologii. Incidence popáleninového traumatu ve světě je přibližně 11 miliónů obyvatel za rok. Přibližně 300 000 lidí ve světě ročně na popáleniny umírá.¹ V ČR bylo podle informací Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR roce 2018 hospitalizováno z důvodu popáleninového traumatu celkem 2283 pacientů a z toho 1080 bylo dětí do 17 let.²

V posledních desetiletích se mortalita a morbidita popálených pacientů v rozvinutých zemích signifikantně snižuje. Péče o popálené pacienty je založena na multidisciplinárním přístupu centralizovaná do vysoce specializovaných popáleninových center. Studie Kraftha a kol. publikovaná v Lancetu ukázala posunu rozsahu popálené plochy asociované s nárůstem mortality popálených pacientů tzv. "cut off burn size" u dětí léčených ve specializovaných popáleninových centrech ze 40 % na 60 % popáleného povrchu těla.³ U dospělých pacientů je díky komorbiditám hranice vzestupu mortality a morbidity stále přibližně 40 % povrchu těla.⁴ V rozvojových zemích však zůstává

¹BRIGHAM, Peter A. a Elizabeth M.CLOUGHLIN. Burn incidence and medical care use in the United States: estimates, trends, and data sources. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 1996, **17**(2), 95-107. ISSN 0273-8481.

²ÚZIS. *Národní registr hospitalizovaných* [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, [2020] [cit. 14. 12. 2020]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-registr-hospitalizovanych>.

³KRAFT, Robert; HERNDON, David N.; AL-MOUSAWI, Ahmed M.; WILLIAMS, Felicia N.; FINNERTY, Celeste C. a Marc G. JESCHKE. Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2012, **379**(9820), 1013-1021. ISSN 0140-6736.

⁴JESCHKE, Marc G.; PINTO, Ruxandra; KRAFT, Robert; NATHENS, Avery B.; FINNERTY, Celeste C.; GAMELLI, Richard L.; GIBRAN, Nicole S.; KLEIN, Matthew B.; ARNOLDO, Brett D.; TOMPKINS, Ronald G. a David N. HERNDON. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care *Critical Care Medicine*. 2015, **43**(4), 808-815. ISSN 0090-3493.

mortalita a morbidita popálených pacientů vzhledem k absenci specializované péče stále vysoká. Celosvětově sice zemře na následky popáleninového traumatu přibližně 300 000 lidí, ale většina v rozvojevém světě.⁵

Pokles mortality a morbidity popálených pacientů je odrazem zlepšující se přednemocniční péče, centralizace, pokroků v intenzivní péči a vývoji nových antimikrobiálních látek. V neposlední řadě se na pozitivním vývoji podílí rozvoj chirurgické léčby.⁶ Moderní chirurgická strategie je postavena na časném odstranění nekrotické tkáně a rychlém uzávěru defektu kožními štěpy tzv. "early excision and grafting". Rutinní zavedení tohoto postupu vedlo k snížení krevních ztrát, morbidity i mortality u popálených pacientů.⁷ Klíčovým momentem léčby rozsáhle popáleného pacienta je kožní transplantace, která vede k uzávěru a obnově ztraceného kožního krytu. Zlatým standardem kožní transplantace i nadále zůstává použití dermo-epidermálního autologního kožního štěpu. Rozvoj nových technologií tkáňového inženýrství umožňuje v posledních letech zavedení sofistikovaných kožních náhrad do rutinní chirurgické praxe.⁸

⁵ World Health Organization. *Burns* [online]. Geneva: WHO, ©2020 [cit. 15. 12. 2020]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>

⁶ JESCHKE, Marc G.; SHAHROKHI, Shahriar; FINNERTY, Celeste C.; BRAN-SKI, Ludwik K. a Manuel DIBILDOX. Wound Coverage Technologies in Burn Care: Established Techniques. *Journal of Burn Care & Research*. 2018, **39**(3), 313-318. ISSN 1559-047X.

⁷ BARRET, J. P.; WOLF, S. E.; DESAI, M. H. a D. N. HERNDON. Total burn wound excision of massive pediatric burns in the first 24 hours post burn injury. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 1999, **12**(1), 25-27. ISSN 1592-9566.

⁸ JESCHKE, Marc G.; PINTO, Ruxandra; KRAFT, Robert; NATHENS, Avery B.; FINNERTY, Celeste C.; GAMELLI, Richard L.; GIBRAN, Nicole S.; KLEIN, Matthew B.; ARNOLDO, Brett D.; TOMPKINS, Ronald G. a David N. HERNDON. Morbidity and survival

Klinika popáleninové medicíny 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a (dále jen KPM) byla v roce 2002 prvním pracovištěm v bývalém Východním bloku, kde byla použita umělá kožní náhrada. Šance vést operační tým, který umělou kůži Integra® poprvé úspěšně použil v léčbě dítěte s kritickým rozsahem popálení na 85 % povrchu těla, mě vedla k hlubšímu zájmu o problematiku umělých kožních náhrad. Předložená habilitační práce dokumentuje mou snahu rozšíření používání kožních náhrad do chirurgické léčby kožních ztrát termické a netermické etiologie a o hlubšímu poznání procesu dermální remodelace. Za počátečním teoretickým úvodem zaměřeným na proces hojení a jizvení kůže následují kapitoly, ve kterých komentujeme naše publikované výsledky ve vztahu k vytýčeným cílům.

probability in burn patients in modern burn care. *Critical Care Medicine*. 2015, 43(4), 808-815. ISSN 0090-3493.

1 Funkční anatomie kůže

1.1 Funkce kůže

Integumentum comunae – kůže a kožní adnexa tvoří největší orgán lidského těla.⁹ Kůže tvoří 15 % hmotnosti člověka a bez kožního krytu nemůže jedinec přežít. Základní funkcí kůže je ochrana před vlivy vnějšího prostředí. Kůže je také významným senzoryckým orgánem a nedílnou součástí endokrinního a imunitního systému člověka. Současné výzkumy ukazují, že kůže je i biologicky aktivním orgánem syntetizujícím celou řadu peptidů, signálních molekul a lipidů.¹⁰ Nesmíme zapomínat na sociálně interaktivní roli vzhledem k tomu, že kůže je nejvíce viditelným orgánem lidského těla. Klinická manifestace celé řady patologických stavů se projevuje na změně vlastností a struktury kůže.

⁹ KANITAKIS, Jean. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology*. 2002, **12**(4), 390-399; quiz 400-391. ISSN 1167-1122.

¹⁰ ELIAS, Peter M. The epidermal permeability barrier: from the early days at Harvard to emerging concepts. *Journal of Investigative Dermatology*. 2004, **122**(2), xxxvi-xxxix. ISSN 0022-202X.

Tab. 1. Základní přehled funkcí kůže¹¹

Funkce kůže	
Ochranná	a) před mechanickými vlivy (tlak, náraz, tření) b) před vniknutím škodlivých látek a mikroorganismů c) před negativním vlivem UV záření
Termoregulační	Mastný kožní film, keratin a podkožní tuk jsou špatné vodiče tepla. Na změnu tělesné teploty kůže reaguje změnami prokrvení a sekrecí potu. Při vazodilataci se vyzařuje tělesné teplo sáláním, při vazokonstrikci dochází k omezení tepelného výdeje.
Absorpční a sekreční	Kůže je málo propustná pro tekutiny a plyny, tím chrání organismus před vysycháním, účastní se i dýchání. Chemické látky vnikají do kůže hlavně cestou žláz.
Smyslová	Dána přítomností receptorů pro vnímání: mechanických, tepelných, bolestivých podnětů. V kůži jsou specializované receptory tepla, chladu, bolesti a hmatu.
Rezervní	V kůži je rezerva tuku, který slouží jako mechanická a tepelná izolace organismu, zdroj energie, zásobárna v tucích rozpustných vitamínů.
Metabolická	Z prekursoru vlivem UV záření dochází v kůži k syntéze aktivního vitamínu D.
Sociálně interaktivní	Kůže se podílí na sexuální a rasové identitě a vzhledu jedince.

1.2 Anatomie kůže

Kožní pokrývka se skládá ze tří základních částí: epidermis, dermis a podkožní. Mezi jednotlivými složkami probíhají četné buněčné i mezi-buněčné interakce s funkčními i anatomickými konsekvencemi.

¹¹ Převzato ze ZAJÍČEK, Robert; GÁL, Peter a kol. *Jizva nejen v popáleninové medicíně*. Praha: Mladá fronta, 2018. Aeskulap. ISBN 978-80-204-4721-0.

1.2.1 Epidermis

Epidermis je ektodermního původu a vytváří ji pět vrstev buněk (keratinocytů): stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum a stratum corneum.

Epidermis má charakter rohovějícího vrstevnatého dlaždicového epitelu. Tloušťka epidermis je variabilní a kolísá. Například kůže ve dlani ruky nebo na plosce nohy dosahuje až 1.5 mm, na rozdíl od epidermis na očním víčku o síle jen cca 0.05 mm. Keratinocyty tvoří až 90 % buněčných elementů epidermis. Keratinocyty jsou mezi sebou spojeny pomocí adhezivní spojů – desmosomů. Do desmosomů se kotví sítě intermediárních cytokeratinových filament.

Pro funkci epidermis jsou klíčové tři základní procesy – proliferace, migrace a diferenciaci. Z bazální vrstvy buňky migrují, proliferují a diferencují a v intervalu cca 2-4 týdnů se jako maturované a neživé buňky stratum corneum spontánně odlučují. Zdrojem epidermálních zárodečných/kmenových buněk (tzv. *epidermal stem cells*) jsou jednak buňky interfolikulární epidermis stratum basale, ale vysokou koncentraci epidermálních zárodečných buněk také nacházíme ve struktuře nazývané bulge, nacházející se při úponu musculus arrector pilli vlasového folikulu. Oblasti vlasové papily je dalším rezervoárem epidermálních kmenových buněk, které se zapojují do procesu regenerace. Kmenové buňky schopné proliferace a diferenciaci v keratinocyty se prokázaly i v infundibulu mazové žlázy.¹²

¹² MCGRATH, J. A.; EADY, R. A. J.; POPE, F. M. Anatomy and Organization of Human Skin. In: BURNS, Tony; BREATHNACH, Stephen; COX Neil a Christopher GRIFFITHS, ed. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Blackwell Publishing, 2004, s. 4190-4192. Srov. DAHL, Mark V. Stem cells and the skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2012, **11**(4), 297-306. ISSN 1473-2130.

Další populaci buněk epidermis jsou melanocyty. Melanocyty nacházejí se na stratum basale epidermis a na rozdíl od keratinocytů jsou odvozené od neuroektodermu. V melanocytech probíhá výroba pigmentu melaninu procesem nazývaným melanogeneze.¹³ Mobilní, dendritické, antigen prezentující buňky, které se zapojují do imunologických procesů kůže se nazývají Langersovy buňky. Langersovy buňky jsou odpovědné např. za deskvamaci alogeních kožních štěpů.¹⁴

Další populaci tvoří Merkelovy buňky stratum basale, které vytváří synapse se senzory axony a reagují tak na některé mechanické stimuly jako je tlak. Původ Merkelových buněk je nejasný, jelikož projevují imunohistochemickou a cytologickou příslušnost jak k pluripotentním kmenovým buňkám jak dermis, tak neurální lišty.¹⁵

1.2.2 Dermis

Dermis je tvořena vazivovou tkání mezenchymového původu. Na zádech dosahuje dermis tloušťky až 3 mm, na víčkách jen přibližně 0.3 mm.¹⁶ Anatomicky leží mezi podkožím a epidermis a vytváří vysoce efektivní funkční jednotku odpovědnou za mechanické vlastnosti kůže a výživu epidermis, která neobsahuje cévní zásobení.

¹³ DAHL, Mark V. Stem cells and the skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2012, **11**(4), 297-306. ISSN 1473-2130.

¹⁴ CICHOREK, Mirosława; WACHULSKA, Małgorzata; STASIEWICZ, Aneta a Agata TYMINSKA. Skin melanocytes: biology and development. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2013, **30**(1), 30-41. ISSN 1642-395X.

¹⁵ TILLING, Thomas a Ingrid MOLL. Which are the cells of origin in Merkel cell carcinoma? *Journal of Skin Cancer*. 2012, **2012**, 680410. ISSN 2090-2913. DOI 10.1155/2012/680410.

¹⁶ YOUSEF, Hani; ALHAJJ, Mandy; SANDEEP, Sharma. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020 [cit. 15. 12. 2020]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>.

Po stránce histologické a funkční má dermis dvě základní vrstvy. Povrchovou – stratum papillare dermis (SPD) a hlubší stratum reticulare dermis (SRD). Zatímco pro SPD je typické řídké vazivo s dominujícími tenkými kolagenními vlákny kolagenu III, I a elastickými vlákny, v SRD dominují tlustá polymerizovaná vlákna dominantně tvořená kolagenem I.¹⁷

V průběhu vyžívání jedince se dermis anatomicky i funkčně mění. U novorozence připomíná dermis SPD dospělého jedince. Dospělý jedinec má v porovnání s novorozencem signifikantně více kolagenních vláken. Novorozenci mají ale výrazně větší regenerační schopnost hojení kožního defektu v porovnání s dospělým jedincem, hojícím se regeneračně pouze je-li poškozena jen SPD.¹⁸ Anatomickou hranici mezi SPD a SRD tvoří subepidermální cévní plexus (plexus superficialis), který vyživuje dermální papily. Epidermis nemá vlastní cévní zásobení a je výživou závislé na dermis. Subdermální cévní plexus (plexus profundus) se nachází na hranici mezi hypodermis a SRD. Mezi plexy probíhají četné anastomózy. Terminální zakončení aferentního (nemyelinizovaná C vlákna) i eferentního nervového systému (slabě myelinizovaná A- δ vlákna) jsou lokalizovaná na vrcholu dermálních papil. Vlákna mohou penetrovat do epidermis jako nemyelinizovaná a ovlivňovat buňky epidermis. Abnormální funkce periferního nervového systému má proto

¹⁷ KANITAKIS, Jean. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology*. 2002, **12**(4), 390-399; quiz 400-391. ISSN 1167-1122.

¹⁸ MATEU, Rosana; ŽIVICOVÁ, Veronika; DROBNÁ KREJČÍ, Eliška; GRIM, Miloš; STRNAD, Hynek; VLČEK, Čestmír; KOLÁŘ, Michal; LACINA, Lukáš; GÁL, Peter; BORSKÝ, Jiří; SMETANA, Karel, Jr. a Barbora DVOŘÁNKOVÁ. Functional differences between neonatal and adult fibroblasts and keratinocytes: Donor age affects epithelial-mesenchymal crosstalk in vitro. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016, **38**(4), 1063-1074. ISSN 1107-3756

vliv na mitotickou aktivitu keratinocytů.¹⁹ Hlavní buněčnou populací dermis jsou fibroblasty. Známé je několik funkčně i morfologicky značně heterogenních subpopulací fibroblastů.²⁰

Z hlediska remodelace dermis při hojení jsou nejdůležitější myofibroblasty – buňky exprimující hladko-svalový aktin. Neaktivní fibroblast se někdy označuje jako fibrocyt. Aktivní fibroblast je odpovědný za tvorbu amorfní i vláknité složky extracelulární matrix má některé morfologické vlastnosti, které jej od fibrocytu odlišují – je větší s oválným jádrem, hojnou a nepravidelně větvenou cytoplasmou bohatou na endoplazmatické retikulum a dobře vyvinutým Golgiho komplexem. V dermis se mohou vyskytovat i další buněčné elementy jako makrofágy, žírné buňky, plazmatické buňky, tukové buňky, leukocyty.²¹

Buňky obklopuje extracelulární matrix (ECM). Mezi základní funkce ECM patří zprostředkování buněčných interakcí, vytvoření prostředí pro mitotickou aktivitu, diferenciaci a migraci buněk včetně strukturální podpory tkání. ECM se skládá ze dvou základních složek. Amorfní tvořené adhesivními glykoproteiny (např. laminin, tenascin, fibronectin), protoeglykany (např. decorin) a glykosaminoglykany jako je např.

¹⁹ OAKLANDER, Anne Louise a Sandra M. SIEGEL. Cutaneous innervation: form and function. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005, **53**(6), 1027-1037. ISSN 0190-9622.

²⁰ OAKLANDER, Anne Louise a Sandra M. SIEGEL. Cutaneous innervation: form and function. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005, **53**(6), 1027-1037. ISSN 0190-9622.

²¹ JUNQUEIRA, L. Carlos; CARNEIRO, José a Robert O. KELLEY. *Basic histology*. 7th ed. Boston: Appleton & Lange, 1992. ISBN 978-0-8385-0576-2. Srov. LÜLLMANN-RAUCH, Renate. *Histologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2009. Taschenlehrbuch. ISBN 978-3-13-129243-8.

hyaluron. Vlákenná složka je tvořena kolageními a elastickými vlákny. ECM se aktivně zapojuje do všech fází hojení.²²

Hranici mezi epidermis a dermis vytváří undulující dermo-epidermální spojení. Zatímco dermis vybíhá v podobě dermálních papil, výčhlipky epidermis nazýváme rete ridges. Napojení epidermis na dermis je velice pevné a komplexní a tvoří jej hemidesmosomy. Bazálních keratinocyty se připojují k dermální extracelulární matrix (ECM) a vytváří s ní bazální membránu (BM). Spojení s kolagenem III ECM je zprostředkováno převážně integrinem a kolagenem XVII. Vybudování komplexního spojení mezi epidermis a dermis je časově a strukturálně náročný proces, který zasahuje do maturační fáze hojení.

1.2.3 Podkoží

Poslední výzkumy ukazují, že podkoží hraje v regulaci kožní homeostázy klíčovou roli.²³ Dominantní složkou podkoží tvoří tuková tkáň rozložená v řídkém kolagenním vazivu. Součástí podkoží jsou cévy, nervy a lymfatika.

Podkoží slouží jako termoregulátor, zásobárna energie a zdroj v tukách rozpustných vitamínů (vitamíny A, D, E, K). Tuková tkáň je rezervoárem nejen kmenových buněk lokalizovaných převážně perivaskulárně, ale je i zdrojem růstových a regulačních působků.

²² JUNQUEIRA, L. Carlos; CARNEIRO, José a Robert O. KELLEY. *Basic histology*. 7th ed. Boston: Appleton & Lange, 1992. ISBN 978-0-8385-0576-2. Srov. LÜLLMANN-RAUCH, Renate. *Histologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2009. Taschenlehrbuch. ISBN 978-3-13-129243-8.

²³ FRANCK, Claudio Luciano; SENEGAGLIA, Alexandra Cristina; BOLDRINI LEITE, Lidiane Maria; BEZERRA DE MOURA, Sérgio Adriane; FORTI FRANCISCO, Nathália a Jurandir Marcondes RIBAS FILHO. Influence of Adipose Tissue-Derived Stem Cells on the Burn Wound Healing Process. *Stem Cells International*. 2019, **2019**(February), 2340725. ISSN 1687-966X. DOI: 10.1155/2019/2340725.

Podkoží významně ovlivňuje dermální procesy hojení i remodelace jizvy. V klinické praxi se využívá pozitivního vlivu tuku při tzv. transplantaci tuku na vlastnosti jizevnaté tkáně. Přesný mechanismus, jak tuk ve fibrotické tkáni působí, není znám. Předpokládá se vliv z tuku odvozených mezenchymálních buněk, stromálních faktorů i lokálních hormonálních působků.²⁴

²⁴ SARTO PICCOLO, Nelson; SARTO PICCOLO, Mônica a Maria Thereza SARTO PICCOLO. Fat grafting for treatment of burns, burn scars, and other difficult wounds. *Clinics in Plastic Surgery*. 2015, **42**(2), 263-283. ISSN 0094-1298.

2 Hojení ran

Hojení ran je komplexní regulovaný proces vedoucí k náhradě tkáně chybějící/mrtvé tkáně novou, vitální. Regulace celého procesu je na několika úrovních a je spojená s celou řadou komplikovaných buněčných interakcí. Hojení kůže může probíhat dvěma způsoby: regenerací a reparací. Regenerace je spojena s obnovou tkáně do původního stavu – ad integrum. Reparace je proces spojený s náhradou původní tkáně tkání jizevnatou (fibróza). Regenerace je spojená s náhradou epidermis, reparace je vázána na přestavbu dermis. Oba tyto procesy probíhají současně a neobejdou se bez přítomnosti kmenových buněk. Do procesu hojení se aktivně zapojují migrující mezenchymální kmenové buňky kostní dřeně, ale i orgánově specifické progenitorové buňky fibroblastů, endotelových buněk a keratinocytů.²⁵

2.1 Proces kožní regenerace

Proces regenerace je vázaný na trauma epidermis. Začíná v řádu několika mála dnů po poranění a je řízen a modulován celým spektrem růstových faktorů a cytokinů. Cílem celého procesu je obnova epidermis a vytvoření funkčního stratum corneum, klíčové vrstvy buněk sloužící k ochraně organismu před vnějším prostředím. Doba trvání obnovy epidermis je závislá na mnoha faktorech jako je např. velikost defektu. Vytvoření nové, stratifikované epidermis je závislé na přítomnosti proliferujících buněk, schopných migrace a diferenciaci. Koncentrace těchto buněk v kůži je

²⁵ CHA, Jisun a Vincent FALANGA. Stem cells in cutaneous wound healing. *Clinics in Dermatology*. 2007, 25(1), 73-78. ISSN 0738-081X.

vázaná na stratum basale a kožní adnexa. Mluvíme o tzv. *reepitelizačních centrech*.²⁶ V procesu reepitelizace je klíčová obnova bazální membrány, kterou obnovují samotné keratinocyty, které po ztrátě kontaktní inhibice migrují po bazální membráně nebo využívají oporu v nově vzniklé ECM nebo prorůstají skrze ECM. Keratinocyty jsou schopny produkovat enzymy metaloproteinázy (MMP) schopné rozrušovat ECM. Aktivita MMP je posléze utlumena jejich inhibitory.²⁷ Vodící okraj nově vzniklé epidermis se nazývá *leading edge*. Keratinocyty na vodící liště vytváří provizorní plazmatické výběžky (tzv. *pseudopodia*), přichytávají se pomocí integrinů k nově zaniklé ECM a posouvají se pomocí aktinových filament do středu rány. V okamžiku, kdy se nově vzniklé epitelové buňky z obou stran střetnou, reepitelizace se zastaví procesem kontaktní inhibice. Tento proces se nazývá také „*suffling*“.²⁸ Epitelové buňky se začínají diferencovat a prolifерují směrem k povrchu. V okamžiku, kdy se vytvoří funkční stratum corneum můžeme mluvit o kompletní reepitelizaci.²⁹

²⁶ ROH, Cecilia a Stephen LYLE. Cutaneous stem cells and wound healing. *Pediatric Research*. 2006, **59**(4 Pt. 2), 100R-103R. ISSN 0031-3998.

²⁷ PATEL, S.; MAHESHWARI, A. a A.; CHANDRA. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *Journal of Wound Care*. 2016, **25**(1), 46-55. ISSN 0969-0700. Srov. TORISEVA, M. a V. M. KAHARI. Proteinases in cutaneous wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009, **66**(2), 203-224. ISSN 1420-682X.

²⁸ JACINTO, Antonio; MARTINEZ-ARIAS, Alfonso a Paul MARTIN. Mechanisms of epithelial fusion and repair. *Nature Cell Biology*. 2001, **3**(5), E117-E123. ISSN 1465-7392.

²⁹ COULOMBE, Pierre A. Wound epithelialization: accelerating the pace of discovery. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003, **121**(2), 219-230. ISSN 0022-202X.

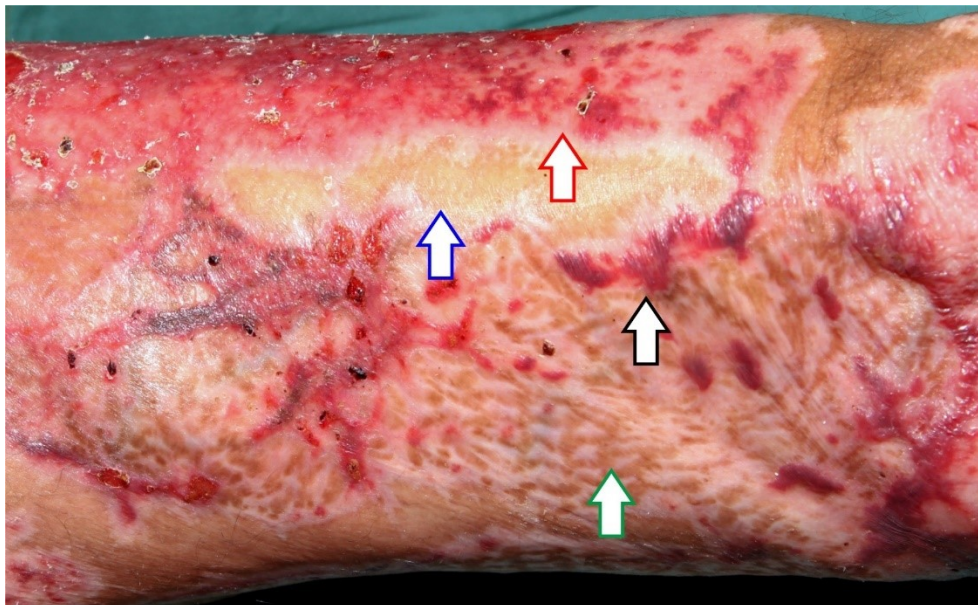
Obr. 1. Epitelizace popáleniny II. stupně³⁰



2.2 Proces kožní reparace

Zasahuje-li inzult kůže do dermis, která má limitovanou proliferační aktivitu, vytváří se granulační tkáň a proces přestavby vede k vytvoření jizvy – fibrózy. Jizevnaté hojení probíhá ve třech fázích: inflamatorní, proliferační a remodelační. Jednotlivé fáze na sebe sice dynamicky navazují, ale celá řada jevů probíhá současně.

³⁰ Obr. 1.A kontaktní popálenina na palmární straně ruky způsobená dotykem s horkým předmětem. Obr. 1.B stav po 14 dnech plocha zhojena spontánní epitelizací. Zdroj: archiv KPM.

Obr. 2. Fibrotizace popálené plochy³¹

2.2.1 Inflamace

V inflamatorní fázi probíhají v ráně procesy vycházející ze snahy organismu minimalizovat krevní ztráty a odstranit z rány poškozené a avitální části. Někdy je tato fáze hojení nazývána jako „*leg-phase*“ čili fáze zpoždění, kdy organismus potřebuje čas, aby aktivoval další rezervy ve formě buněčných elementů.³² Po poranění dermis dochází ke krvácení z bohatého kapacitního řečiště kůže. Lokální vasokonstrikce a vytvoření trombu je primární odpověď organismu na poranění cév. Krevní ztráta

³¹Obr. 2 Hluboká popálenina řešena kožní transplantací. V místě meshovaných transplantátů patrné depigmentace mezi můstky hyperpigmentovaného štěpu (zelená šipka). Při okrajích štěpu viditelná hypertrofie spontánně zahojených ploch (černá šipka), ostrůvek nepopálené kůže označen modrou šipkou. Spontánně reparační hojení odběrové plochy označeny červenou šipkou. Zdroj: archiv KPM.

³² ROBSON, Martin C.; STEED, David L. a Michael G. FRANZ. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Current Problems in Surgery*. 2001, **38**(2), 72-140. ISSN 0011-3840.

však vede k degranulaci trombocytů (hlavní součásti vznikajícího trombu). Z destiček, přichycených na poškozený endotel se uvolňují bioaktivní molekuly, jako jsou cytokiny a růstové faktory například od destiček odvozený růstový faktor (PDGF), transformující růstový faktor $\beta 1$ a $\beta 2$ (TGF- $\beta 1$ a $\beta 2$), inzulinu podobný růstový faktor (IGF-1), epidermální růstový faktor (EGF). Fibrinogen se v rámci hemostázy konvertuje na fibrin. Fibrin vytváří s trombocyty a fibronektinem provizorní matrix umožňující migraci dalších buněčných populací (zejména leukocytů a fibroblastů) produkujících chemotakticky aktivní látky.³³

Jakmile se zastaví krvácení, uvolněné vasoaktivní látky jako je hlavně histamin, vedou k následné vasodilataci, která má za cíl infiltrovat defekt zánětlivými buňkami. Do 48 hodin po poranění jsou převažujícím buněčným typem polymorfonukleární leukocyty (PMNL). Hlavní úloha PMNL je separace odumřelé tkáně od vitální usmrčením a fagocytózou mikroorganismů a odstraněním tkáňového debritu. Vytvořená hranice se nazývá demarkační lem. Do tkáně migrují s mírnou latencí makrofágy přitahované četnými cytokiny a chemokiny, produkovanými trombocyty a přítomnými PMNL. Makrofágy jsou metabolicky velmi aktivní a multiplikuji koncentraci růstových faktorů a enzymů (jako jsou např. proteázy) a modulují proliferační a migrační aktivitu keratinocytů. Od čtvrtého dne začínají v ráně převažovat procesy vedoucí k její obnově, což se projevuje signifikantním vzestupem koncentrace růstových faktorů, a to hlavně TGF- α (transforming growth factor α), TGF- β (transforming growth factor β), IGF 1 (Insulin-like Growth Factor 1), TNF- α (tumor

³³ MARTIN, Paul. Wound healing - aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997, 276(5309), 75-81. ISSN 0036-8075.

necrosis factor - alpha), či IL-1 (interleukin-1) a MIF (macrophage migration inhibitory factor).³⁴

2.2.2 Proliferace

Proliferační fáze plynule navazuje na fázi inflamatorní. Přítomnost infekce v ráně navyšuje dobu inflamace, multiplikuje sekreci proinflatorních cytokinů a protrahuje proliferační fázi, což má za následek vznik patologických jizev jako je hypertrofická a keloidní jizva.³⁵ Za normálních okolností začíná proliferační etapa cca 2-3 dny po inzultu.

Klíčovým procesem proliferační fáze hojení dermis je vytvoření primitivní matrix a její přestavba v granulační tkáň. Hlavní úlohu v tomto procesu hrají fibroblasty. Fibroblasty mají původ v tkáni sousedící s kožním defektem a jsou chemicky přitahovány do místa poranění. Fibroblasty mají schopnost produkovat kolagen a další složky tzv. *primitivní matrix* jako jsou proteoglykany a glykosaminoglykany a proteoglykany. V počátečních fázích produkují fibroblasty majoritně kolagen typu III. Produkce kolagenu typu III vrcholí cca tři týdny po inzultu, kolagen III je posléze v maturační fázi degradován a přestavován na kolagen typu I.

Výzkumy ukazují, že důležitou roli v chemotaxi fibroblastů a produkci provizorní matrix hraje TGF- β 1.³⁶ TGF- β 1 stimuluje diferenciaci fibroblastů na myofibroblasty schopné kontrakce rány. Kontrakce rány vede k přiblížení okrajů a zvýší možnosti re-epitelizace. Na druhé straně

³⁴ EMING, Sabine A.; KRIEG, Thomas a Jeffrey M. DAVIDSON. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007, **127**(3), 514-525. ISSN 0022-202X.

³⁵ EMING, Sabine A.; KRIEG, Thomas a Jeffrey M. DAVIDSON. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007, **127**(3), 514-525. ISSN 0022-202X.

³⁶ KIM, Kevin K.; SHEPPARD, Dean a Harold A. CHAPMAN. TGF- β 1 Signaling and Tissue Fibrosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2018, **10**(4), a022293. ISSN 1943-0264. DOI 10.1101/cshperspect.a022293.

je kontrakce rány pro organismus nevýhodná, protože vede k funkčnímu deficitu při patologickém hojení. V rámci nekomplikovaného hojení totiž myofibroblasty podléhají v remodelační fázi apoptóze. V okamžiku, kdy je proces apoptózy myofibroblastů zpomalen nebo modifikován např. mechanickými vlivy prostředí, je kontrakce rány intenzivní a vede často k poruše funkce.

Současný výzkum se proto koncentruje právě na modulaci sekrece TGF- β např. selektivními protilátkami. Značně slibné jsou výsledky pramenící z poznatku, že TGF- β má izoformy, které vykazují různé pro a anti-fibrotické vlastnosti.³⁷ Procesy vytvoření primitivní matrix, novotvorba kolagenu a reepitelizace, jsou náročná na přístup živin a kyslíku. Snížená koncentrace kyslíku v ráně aktivuje produkci růstových faktorů z endotelu jako např. cévní endotelový růstový faktor (VEGF).³⁸

Je zajímavé, že receptory pro VEGF jsou exprimovány jen na endotelových buňkách, zatímco sekrece VEGF je schopno také celé spektrum buněk v intersticiu.³⁹ Stimulované endotelové buňky migrují do provizorní matrix a vytváří se jednoduché kapilární řečiště v místě provizorní matrix. Provizorní matrix se tak přestavuje v granulační tkáň (GT). Granulační tkáň je pak tvořena spektrem vazivových a zánětlivých buněk, vyprodukovanou ECM a prorůstajícími kapilárami. Vytvoření granulační tkáně je podmínkou pro následnou reepitelizaci defektu. V okamžiku,

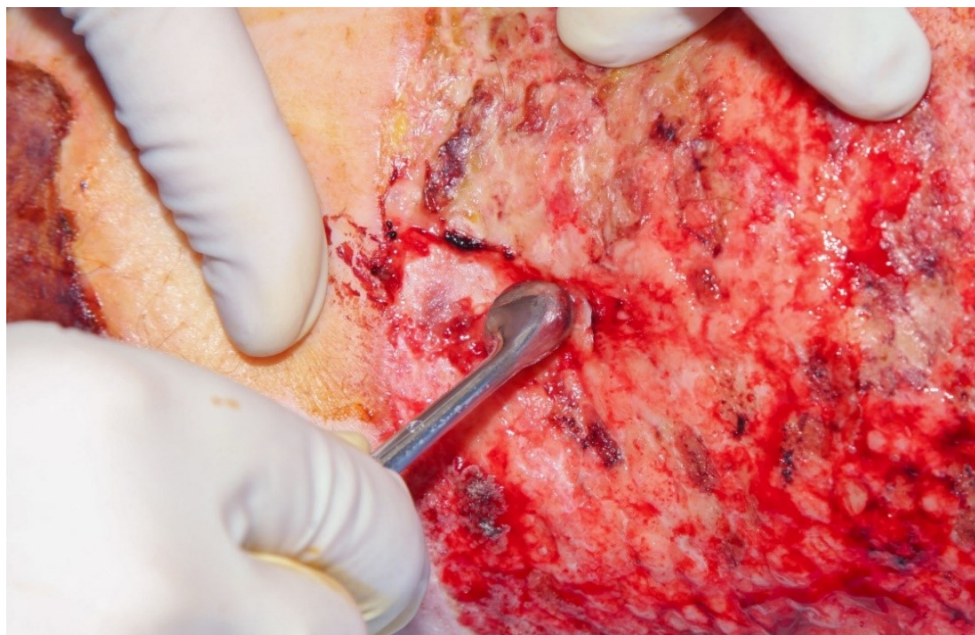
³⁷ LICHTMAN, Michael K.; OTERO-VINAS, Marta a Vincent FALANGA. Transforming growth factor beta (TGF-beta) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair and Regeneration*. 2016, **24**(2), 215-222. ISSN 1067-1927.

³⁸ LICHTMAN, Michael K.; OTERO-VINAS, Marta a Vincent FALANGA. Transforming growth factor beta (TGF-beta) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair and Regeneration*. 2016, **24**(2), 215-222. ISSN 1067-1927.

³⁹ DIPIETRO, Luisa A. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *Journal of Leukocyte Biology*. 2016, **100**(5), 979-984. ISSN 0741-5400.

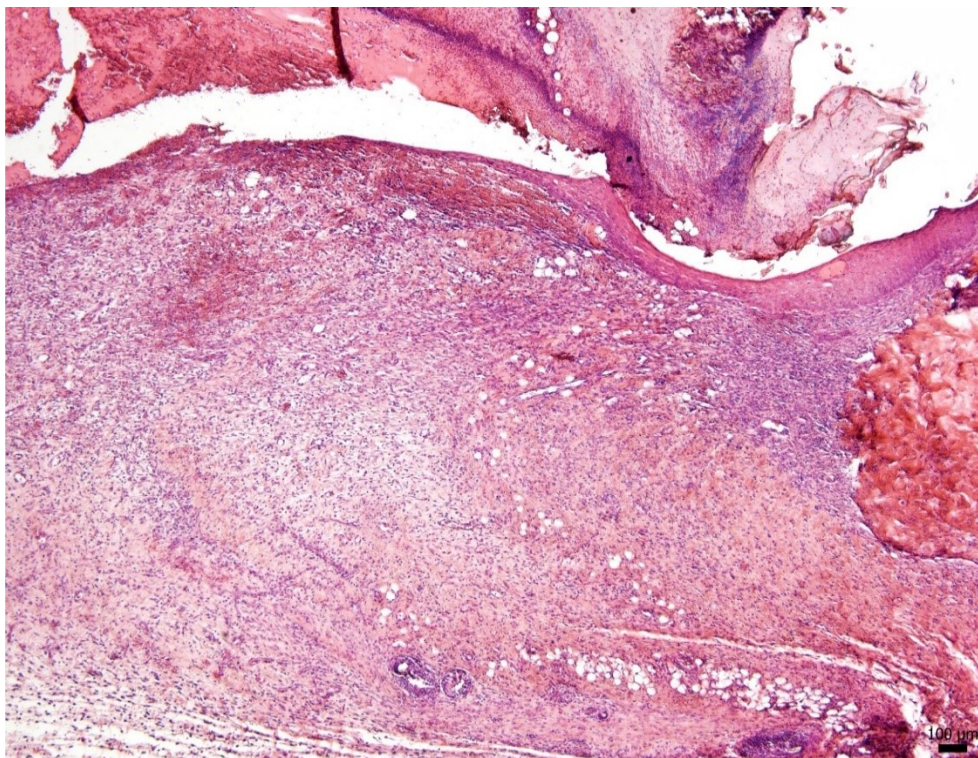
kdy GT hypertrofuje a přesahuje nad okraj defektu, je naopak epitelizace inhibována a vzniklá hypergranulace se musí odstranit.

Obr. 3. Odstranění hypergranulace z rány exkochleační lžičkou před plánovanou transplantací dermo-epidermálním štěpem⁴⁰



⁴⁰ Obr. 3 Granulační tkáň je červené barvy, kontaktně krvácí a je riziková z hlediska lokální infekce. Před přiložením štěpu je nutné ji chirurgicky odstranit. Zdroj: Archiv KPM.

Obr. 4. Bohatě vaskularizovaná granulační tkáň u potkana 7. den po excizi ⁴¹



⁴¹ Obr. 4 Bohatě vaskularizovaná granulační tkáň u potkana 7. den po excizi (barvení hematoxylin a eosin, zvětšením 40x) Zdroj: Archiv Peter Gál.

2.2.3 Maturace

Maturační/remodelační fáze hojení rány je charakterizována změnou zastoupení kolagenu III na kolagen I a jeho funkční přestavbou danou převážně vytvářením disulfidických můstků mezi vlákny, a jejich pravidelnější prostorové uspořádání do snopců, což se projevuje zvýšením pevnosti a mechanické odolnosti rány.⁴² Rána se kontrahuje a tím se i zmenšuje. Ubývá počet kapilár, v klinické praxi vidáme snížení erytému rány až do vytvoření téměř avaskulární jizvy. V rámci vyžrávání jizev pozorujeme markantní úbytek fibroblastů. Remodelační fáze dosahuje svého maxima cca 6 měsíců po poranění, ale procesy remodelace přetrvávají několik let po inzultu.

⁴² GURTNER, Geoffrey C. a Gregory R. D. EVANS. Advances in head and neck reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000, **106**(3), 672-682; quiz 683. ISSN 0032-1052.

3 Chirurgická léčba popálenin

3.1 Nekrektomie

Nekrektomie může být tangenciální, kdy snášíme postupně speciálním operačním nástrojem (nejčastěji Watsonův nůž, Humbyho nebo Goulianyho nůž) lamely nekrotické tkáně až do viabilní spodiny rány.⁴³ Vitalita lůžka rány se pozná podle difuzního kapilárního krvácení s absencí nekrotické tkáně. Další možností, jak odstranit efektivně nekrózy je metoda fasciální nekrektomie, založená na blokovém odstranění nekrotická kůže i s podkožím až k fasciálnímu podkladu.⁴⁴ Výhodou fasciální nekrektomie v porovnání s tangenciální je rychlost výkonu, menší krevní ztráty a definovaná spodina rány-fascie.⁴⁵ Nevýhodou jsou trvalé následky – objemové deficity a periferní edémy z důvodu odstranění lymfatik a periferního žilního systému. V případě používání dermálních náhrad a akutní popáleninové péči preferujeme nekretomii fasciální z důvodu jasně definované spodiny rány. Další možností je chemická nekrektomie, kdy odstraňujeme selektivně mrtvou tkáň na základě působení chemického agens např. extraktu z ananasu enzymu bromelain.⁴⁶

⁴³ Viz Obr.5.A

⁴⁴ Viz Obr.5.B

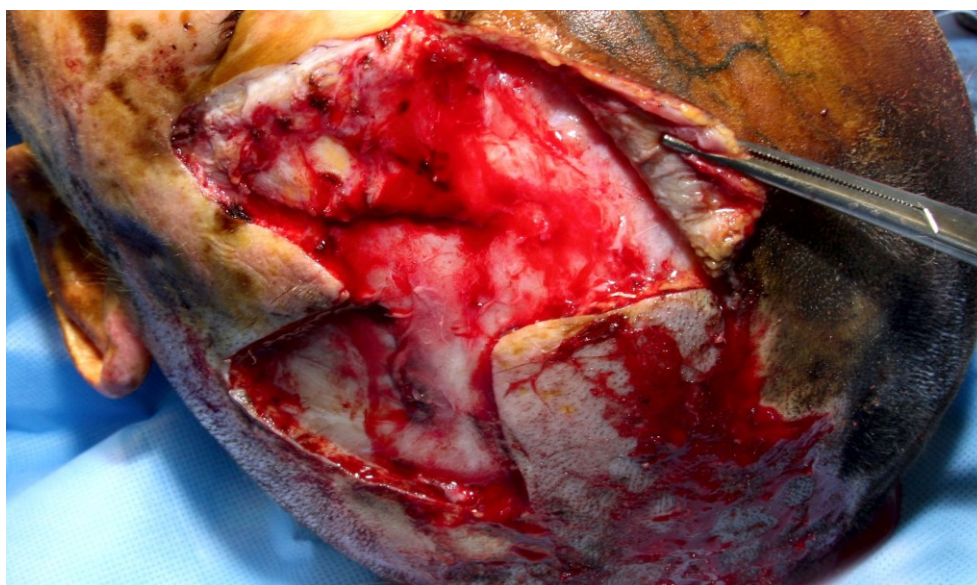
⁴⁵ KÖNIGOVÁ, Radana a Josef BLÁHA. *Komplexní léčba popáleninového traumatu*. Praha: Karolinum, 2010. ISBN 978-80-246-1670-4.

⁴⁶ ROSENBERG, Lior; KRIEGER, Yuval; BOGDANOV-BEREZOVSKI, Alex; SILBERSTEIN, Eldad; SHOHAM, Yaron a Adam J. SINGER. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns*. 2014, **40**(3), 466-474. ISSN 0305-4179.

Obr. 5.A Tangenciální excise nekrotického koria.⁴⁷



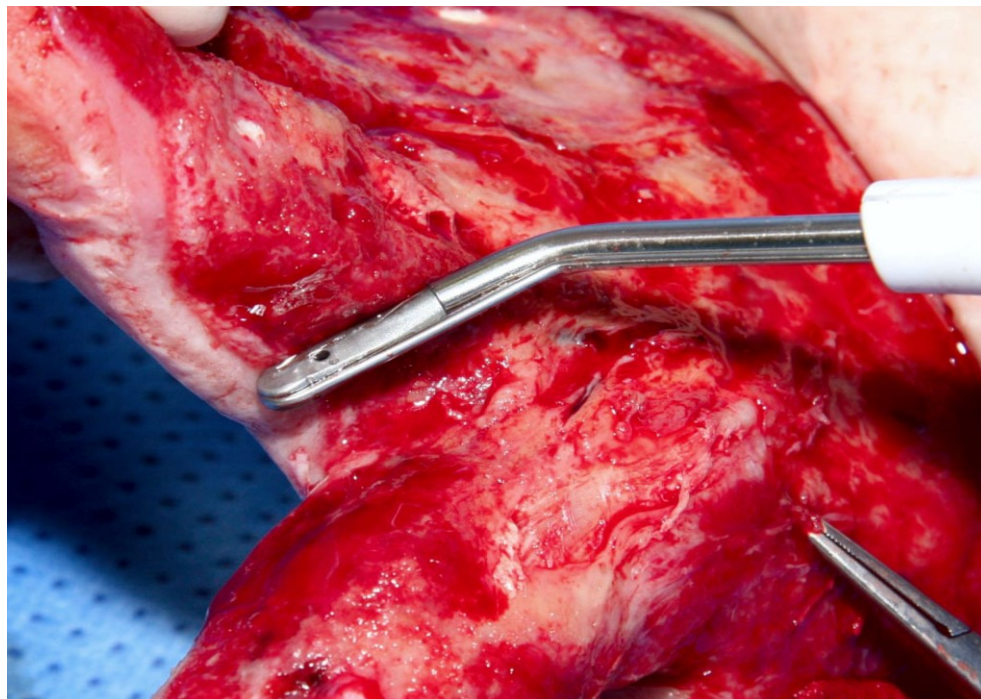
Obr. 5.B Fasciální nekrektomie⁴⁸



⁴⁷ Obr. 5.A Tangenciální excise nekrotického koria pomocí Goulianyho nože

⁴⁸ Obr. 5.B Fasciální nekrektomie v oblasti obličeje. Zdroj: Archiv KPM.

Obr. 5.C Debridement meziprstí ⁴⁹



Pro precizní přípravu rány v anatomicky komplikovaných lokalitách jako je např. meziprstí je možné využít hydrochirurgie jako je to u komerčně dostupného produktu VersaJet^{®50} (Smith & Nephew, St Petersburg, USA).

Novinky v ošetřování popálenin jsme popsali a publikovali v článku ZAJÍČEK, Robert; KENDRA, Michal a Ivana GROSSOVÁ. Novinky v ošetření a léčbě popálenin. Referátový výběr z dermatovenerologie. 2016, 58(4), 5-15. ISSN 1213-9106 (viz Příloha 1).

⁴⁹ Obr. 5.C Debridement meziprstí pomocí přístroje VersaJet[®] (Smith & Nephew, Hull, UK), Zdroj: Archiv KPM.

⁵⁰ KAKAGIA, Despoina D. a Efthimios J. KARADIMAS. The efficacy of Versajet[™] hydro-surgery system in burn surgery. a systematic review. *Journal of Burn Care & Research*. 2018, **39**(2), 188-200. ISSN 1559-047X.

3.2 Kožní transplantace

Kožní transplantaci můžeme rozdělit podle původu štěpu. Alotransplantace⁵¹ využívá štěpu dárcovské lidské kůže, a to buď z kadaverózního, nebo živoucího dárce. Na KPM používáme kadaverózní alotransplantáty připravené kryoprezervací. Xenotransplantáty⁵² pochází z kůže jiného živočišného druhu. V klinické praxi se používají nejčastěji xenotransplantáty z prasečí kůže. Nejčastěji jsou zpracovány lyofilizací. Striktní pravidla EÚ pro přípravu a používání xenogenní tkáně v současnosti jejich klinické používání značně limitují. Jednou z možností, jak se vyhnout potenciálnímu riziku infekčního přenosu prasečích retrovirů je použití acelulární prasečí dermis.^{53 54}

Pro definitivní uzávěr ztraceného kožního krytu je proto nutné vždy využít kožních buněk pacienta-autotransplantátů.

Mezi základní kvalitativní parametry štěpu patří jeho síla. Kožní štěpy se rozdělují do dvou základních skupin. Kožní štěpy dermoepidermální – STSGs (Split Thickness Skin Grafts) a štěpy v plné síle – FTSGs (Full Thickness Skin Grafts). Dermoepidermální štěpy se dále rozlišují podle jejich síly na tenké dermoepidermální štěpy o síle 0.15-0.3 mm, středně silné dermoepidermální štěpy o síle 0.3-0.45 mm a silné dermoepidermální štěpy 0.45-0.6 mm.⁵⁵

⁵¹ Viz Obr. 6.A

⁵² Viz Obr. 6.B

⁵³ Viz Obr. 6.C

⁵⁴ ZAJÍČEK, Robert; MATOUŠKOVÁ, Eva; BROŽ, Ludomír; KUBOK, Richard; WALDAUF, Petr a Radana KÖNIGOVÁ. New biological temporary skin cover Xe-Derma in the treatment of superficial scald burns in children. *Burns*. 2011, **37**(2), 333-337. ISSN 0305-4179.

⁵⁵ ANDREASSI, Andrea; BILENCI, Roberta; BIAGIOLI, Maurizio a Carlo D'ANIELLO. Classification and pathophysiology of skin grafts. *Clinical Dermatology*. 2005, **23**(4), 332-337. ISSN 0738-081X.

Obr. 6.A Metody kožní transplantace.⁵⁶



⁵⁶ Obr. 6.A Smíšená autotransplantace. Bílá šipka ukazuje na přiložený tenký dermoepidermální autotransplantát meshovaný v poměru 1:4, černá šipka směřuje na meshovaný autotransplantát přiložený jako sendvičové krytí na autotransplantát, žlutá šipka - hojící se autotransplantát meshovaný v poměru 1:1:5 (třetí den po přiložení), modrá šipka ukazuje na maturující Integru 14 dnů po přiložení. Zdroj: Archiv KPM

Obr. 6.B Xenotransplantát použitý jako provizorní biologický kryt ke krytí plochy hrudníku po fasciální nekrektomii. Zdroj: Archiv KPM

Obr. 6.C Acelulární prasečí dermis Xe-Derma® (Medicem Ltd., Kamenné Žehrovice, ČR) aplikována na plochu II. stupně, Zdroj: Archiv KPM

Obr. 6.B Metody kožní transplantace - xenotransplantace ⁵⁶



Obr. 6.C Metody kožní transplantace - acelulární prasečí dermis ⁵⁶



Odběrová plocha, kde byl tenký dermoepidermální štěp odebrán štěp odebrán, se hojí spontánně v intervalu cca 14 dnů regenerací. Silnější štěp sice znamená přenos většího objemu elastické dermis do lůžka rány, ale na druhé straně zásah do retikulární dermis vede k zvýšení morbidity dárcovského místa, které se hojí vznikem fibrózy. Transplantát v plné síle kůže je výhodný pro rekonstrukční chirurgii, protože má v porovnání s STSG nejmenší potenciál ke kontrakci. Jeho přihojování je ale komplikovanější, odběrová plocha je limitovaná a musí se řešit přímým uzávěrem.⁵⁷

3.3 Náhrady kůže

V posledních desetiletích dochází v popáleninové medicíně k intenzivnímu rozvoji používání umělých kožních náhrad. Jednou z nejvíce používaných klasifikací kožních náhrad je jejich rozdělení na dočasné (jedno či dvouvrstevné), trvalé monolaminární (epidermální nebo dermální) a kompozitní (biologické nebo syntetické).⁵⁸

Osmdesátá léta minulého století byla spojena s rozvojem kultivace keratinocytů a vytvoření jednovrstevných epidermálních kožních náhrad - autologních či alogenních.⁵⁹ Používání samotných jednovrstevných epidermálních náhrad – CEAs (Culture Epidermal Autografts) ve

⁵⁷ ADAMS, David C. a Michael L. RAMSEY. Grafts in dermatologic surgery: review and update on full-and split-thickness skin grafts, free cartilage grafts, and composite grafts. *Dermatologic Surgery*. 2005, **31**(8 Pt 2), 1055-1067. ISSN 1076-0512.

⁵⁸ ADAMS, David C. a Michael L. RAMSEY. Grafts in dermatologic surgery: review and update on full-and split-thickness skin grafts, free cartilage grafts, and composite grafts. *Dermatologic Surgery*. 2005, **31**(8 Pt 2), 1055-1067. ISSN 1076-0512.

⁵⁹ RASMUSSEN, Cathy; THOMAS-VIRNIG, Christina a B. Lynn ALLEN-HOFFMANN. Classical human epidermal keratinocyte cell culture. *Methods in Molecular Biology*. 2013, **945**(September), 161-175. ISSN 1064-3745.

formě kultivovaných lidských keratinocytů⁶⁰ se však v klinické praxi neosvědčilo a v dnešní době jsou CEAs využívány jako adjuvantní terapie v kombinaci s autologními buňkami.^{61 62} Jednou z možností, jak akcelarovat hojení rány a krýt definitivně kožní ztrátu je použití směsi autologních buněk připravených trypsinizací metodou Re-Cell®.^{63 64}

Rozvíjející se metody tkáňového inženýrství vedou jednoznačně ke kompozitním náhradám, které umožňují vytvoření funkční, elastické neodermis. Na našem pracovišti je nejrozšířenější náhradou Integra®.⁶⁵

⁶⁰ AUXENFANS, Celine; MENET, Veronique; CATHERINE, Zulma; SHIPKOV, Hristo; LACROIX, Pierre; BERTIN-MAGHIT, Marc; DAMOUR, Odile a Fabienne BRAYE. Cultured autologous keratinocytes in the treatment of large and deep burns: a retrospective study over 15 years. *Burns*. 2015, **41**(1), 71-79. ISSN 0305-4179.

⁶¹ Viz Obr. 7.A

⁶² MATSUMURA, Hajime; MATSUSHIMA, Asako; UYAMA, Masashi a Norio KUMAGAI. Application of the cultured epidermal autograft "JACE((R))" for treatment of severe burns: Results of a 6-year multicenter surveillance in Japan. *Burns*. 2016, **42**(4), 769-776. ISSN 0305-4179.

⁶³ Viz Obr. 7.B

⁶⁴ HILL HOLMES, James; MOLNAR, Joseph A.; CARTER, Jeffrey E.; HWANG, James; CAIRNS, Bruce A.; KING, Booker T.; SMITH, David J.; CRUSE, C. Wayne; FOSTER, Kevin N.; PECK, Michael D.; SOOD, Rajiv; FELDMAN, Michael J.; JORDAN, Marion H.; MOZINGO, David W.; GREENHALGH, David G.; PALMIERI, Tina L.; GRISWOLD, John A.; DISSANAIKE, Sharmila a William L. HICKERSON. A comparative study of the Re-Cell® device and autologous split-thickness meshed skin graft in the treatment of acute burn injuries. *Journal of Burn Care & Research*. 2018, **39**(5), 694-702. ISSN 1559-047X.

⁶⁵ Integra Life Sciences Corporation, Plainsboro, New Jersey, USA) a Matriderm® (MedSkin Solutions Dr. Suwelack AG, Germany).

Obr. 7.A Kožní náhrady - kultivované autologní keratinocyty⁶⁶



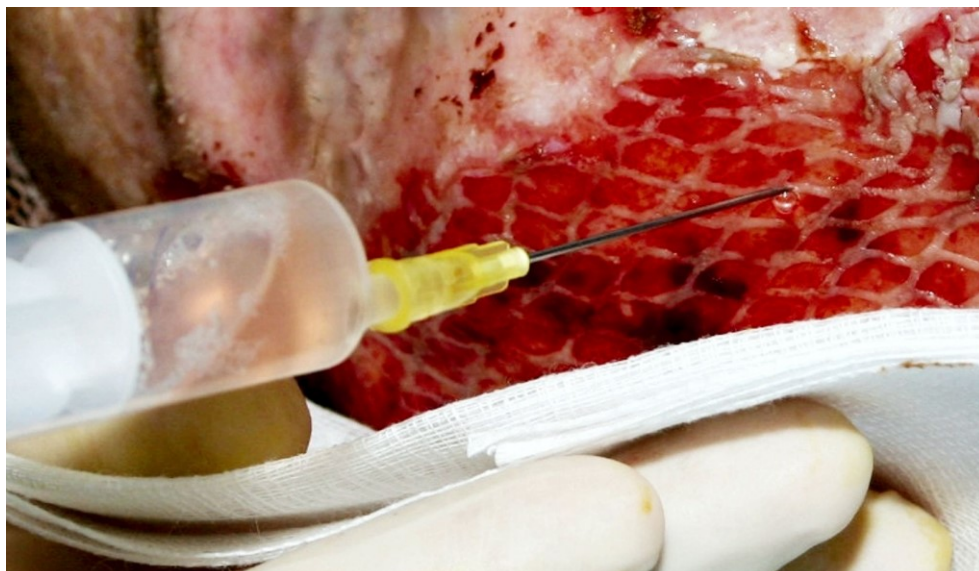
Obr. 7.B Kožní náhrady - Integra® artificial skin ⁶⁷



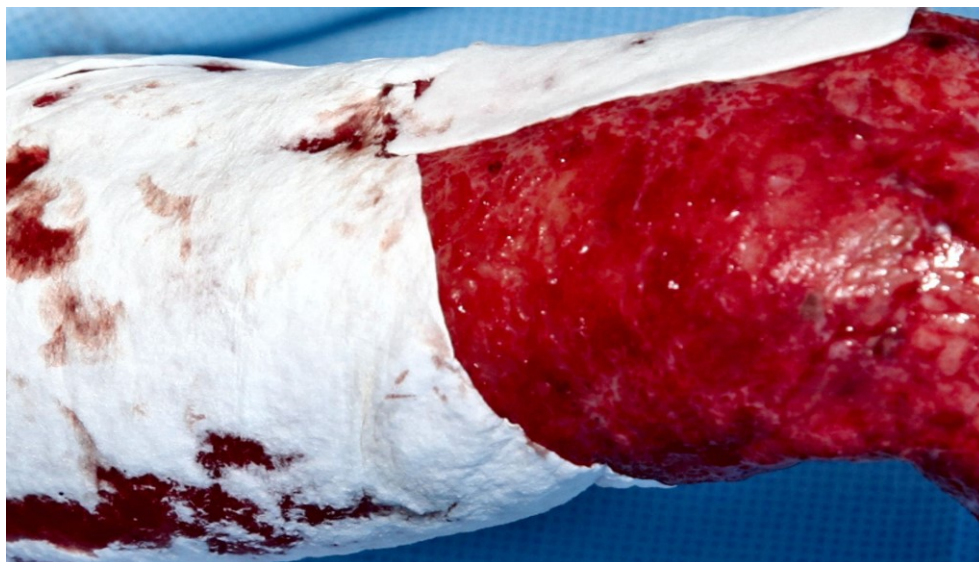
⁶⁶ Obr. 7.A Konfluentní porost kultivovaných autologních keratinocytů na textilním nosiči (Adaptic®, Systagenix,UK) použitý jako adjuvantní terapie na meshované autotransplantáty přiložené na vaskularizovanou dermální náhradu Integra. Zdroj: Archiv KPM.

⁶⁷ Obr. 7.B Dermální náhrada Integra® - aplikace na ránu. Zdroj: Archiv KPM.

Obr. 7.C Kožní náhrady - směs autologních kožních buněk⁶⁸



Obr. 7.D Kožní náhrady - Matriderm®⁶⁹



⁶⁸ Obr. 7.C použití směsi autologních buněk metodou Re-Cell® k akceleraci epitelizace prostorů mezi můstky meshovaného autotransplantátu. Zdroj: Archiv KPM.

⁶⁹ Obr. 7.D Dermální náhrada Matriderm® - aplikace na plochu. Zdroj: Archiv KPM.

V posledních letech sledujeme výrazný posun v pohledu na komplexní léčbu zejména rozsáhle popálených pacientů. Pokroky současné medicíny umožňují přežívání i pacientům s rozsahem popálené plochy nad 60 % povrchu těla.⁷⁰

Naší snahou ale není jen snižování mortality, ale zejména také zvyšování kvality života pacientů s termickým traumatem v dlouhodobém horizontu po úrazu. O návratu pacienta zpátky do běžného života rozhoduje celá řada faktorů.⁷¹ Mezi rozhodující faktory patří funkční kvalita a vzhled jizvy.⁷² Zejména rychlý uzávěr kožních defektů pomocí dermálních náhrad vede ke snížení chronické zánětlivé reakce vedoucí k hypertrofickému jizvení.⁷³

Kožní náhrady mají celé spektrum indikací od popáleninové medicíny, léčbu chronických ran až po rekonstrukční výkony.⁷⁴

⁷⁰ KRAFT, Robert; HERNDON, David N.; AL-MOUSAWI, Ahmed M.; WILLIAMS, Felicia N.; FINNERTY, Celeste C. a Marc G JESCHKE. Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2012, **379**(9820), 1013-1021. ISSN 0140-6736.

⁷¹ ANZARUT, Alexander; CHEN, Matthew; SHANKOWSKY, Heather a Edward E. TREDGET. Quality-of-life and outcome predictors following massive burn injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2005, **116**(3), 791-797. ISSN 0032-1052.

⁷² FINNERTY, Celeste C.; JESCHKE, Marc G.; BRANSKI, Ludwik K.; BARRET, Juan P.; DZIEWULSKI, Peter a David N. HERNDON. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *Lancet*. 2016, **388**(10052), 1427-1436. ISSN 0140-6736.

⁷³ SHORES, Jaimie T.; GABRIEL, Allen a Subhas GUPTA. Skin substitutes and alternatives: a review. *Advances in Skin and Wound Care*. 2007, **20**(9 Pt. 1), 493-508; quiz 509-410. ISSN 1527-7941.

⁷⁴ SHORES, Jaimie T.; GABRIEL, Allen a Subhas GUPTA. Skin substitutes and alternatives: a review. *Advances in Skin and Wound Care*. 2007, **20**(9 Pt. 1), 493-508; quiz 509-410. ISSN 1527-7941.

Podrobnější popis jednotlivých kožních náhrad jsme publikovali v kapitole 6.2.1 a 6.2.2 monografie DVOŘÁNKOVÁ, Barbora; MATOUŠKOVÁ, Eva a Robert ZAJÍČEK. Kožní banka a kultivační laboratoř. In: KÖNIGOVÁ, Radana et al. Komplexní léčba popáleninového traumatu. Praha: Karolinum, 2010, s. 145-160. ISBN 978-80-246-1670-4. (viz Příloha č. 2).

4 Jizvení

Výsledná jizva je odrazem dynamického procesu, který je modifikován celým spektrem vnitřních a vnějších faktorů.⁷⁵ V praxi se můžeme setkat s celým spektrem jizevnatého hojení kůže.

4.1 Hojení kůže in utero

Jakým způsobem ovlivnit proces fibrotizace kůže je předmětem intenzivního výzkumu.⁷⁶ Fakt, že hojení kůže fétu probíhá bez vzniku jizvy, vede ke snaze pochopit lépe tento fenomén, jehož přesné mechanismy nejsou dosud známy. Na jedné straně je hojení kůže in utero bez vzniku jizvy, na druhé straně defekt bránice nebo zažívacího traktu reagují to vznikem jizvy.⁷⁷

Předpokládá se, že bez-jizevnaté fetální hojení je způsobeno pravděpodobně nevyvinutým imunitním systémem plodu. Reakce organismu na kožní inzult je u plodu díky nezralosti imunity omezená. Trombocyty mají limitní potenciál degranulace, proliferace buněk z okolí i z periferie je snížena především kvalitativním a kvantitativním zastoupením růstových faktorů a dalších bioaktivních molekul. Fetální fibroblasty jsou málo

⁷⁵ GANTWERKER, Eric A. a David B. HOM. Skin: histology and physiology of wound healing. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2011, **19**(3), 441-453. ISSN 1064-7406.

⁷⁶ MOORE, Alessandra L.; MARSHALL, Clement D.; BARNES, Leandra A, et al. Scarless wound healing: Transitioning from fetal research to regenerative healing. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology*. 2018, **7**(2), e309. ISSN 1759-7684.

⁷⁷ MOORE, Alessandra L.; MARSHALL, Clement D.; BARNES, Leandra A, et al. Scarless wound healing: Transitioning from fetal research to regenerative healing. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology*. 2018, **7**(2), e309. ISSN 1759-7684.

diferencované a mají rozdílnou produkci kolagenu a ECM. Fetální kolagen je odlišný jak morfoloicky, tak funkčně od kolagenu po narození.⁷⁸

4.2 Hojení per primam intentionem

Ostrá incize provedená za sterilních kautel přes celou vrstvu kůže a její atraumatická sutura vedoucí ke kosmeticky i funkčně uspokojivé jizvě je typický modelový příklad hojení per primam intentionem. Předpokladem tohoto modelu hojení je nízká infiltrace tkáně zánětlivými buňkami a tím i signifikantní utlumení inflamatorní fáze, vytvoření minimální granulární tkáně a promptní re-epitelizace dobře adaptovaných okrajů.⁷⁹

4.3 Hojení per secundam intentionem

Infikovaná rána, dlouhodobě otevřená vlivu vnějšího prostředí např. daným ztrátou velkého objemu tkáně se špatně adaptovanými okraji nebo přítomností zbytku nekrotických tkání se hojí procesem, které nazýváme sanatio per secundam intentionem. Všechny popsané procesy reparace dermis jsou modifikovány ve smyslu převahy prinfamatorních jevů spojených s abundantním množstvím kolagenu a protražovanou remodelační fází. Výsledkem je jizva s kosmetickým a funkčním deficitem.⁸⁰

⁷⁸ KHATIB Lama; CASS, Darrell L. a N. Scott ADZICK. Updates in fetal wound healing and scar prevention. In: KATOWITZ, James A. a William R. KATOWITZ W, ed. *Pediatric Oculoplastic Surgery*. 2. Aufl. Berlin: Springer, 2018, s. 45-57. ISBN 978-3-319-60812-9.

⁷⁹ SCHWEMMLE, K. a R. LINDER. Prinzipien der primären und sekundären Wundversorgung. *Chirurg*. 1995, **66**, 182–187. ISSN 0009-4722.

⁸⁰ KUJATH, Peter a Angela MICHELSEN. Wounds - from physiology to wound dressing. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2008, **105**(13), 239-248. ISSN 1866-0452.

Obr. 8. Jizevnaté hojení. ⁸¹

4.4 Patologické hojení

Jak hojení per primam tak i per secundam nakonec vede za ideálních podmínek k tvorbě normotrofické jizvy. Každý jedinec se ale hojí jinak. Proces hojení kůže je pod vlivem celé řady vnitřních a vnějších faktorů. V klinické praxi se proto setkáváme s patologickými formami hojení a ta jak ve smyslu hypertrofie, jak je tomu keloidních jizev nebo hypertrofických jizev často spojených s omezením hybnosti kloubů nebo částí těla (jizevnatých kontraktur). Další abnormalitou hojení kůže je vznik atrofické jizvy. Proces jizvení ale není lokalizován jen na kůži. Jizevnaté hojení pozorujeme i v jiných orgánech, proto se hypertrofické a keloidní jizvení řadí do skupiny tzv. fibroproliferativních chorob (FPDs- fibroproliferative disorders) jako je např. systémová sklerodermie, myelofibróza,

⁸¹ Obrázek demonstruje typy hojení na horní končetině u pacienta po popálení elektrickým proudem vysokého napětí. Vrchol pažy označen modrou šipkou ukazuje na plochu řešenou dermo-epidermálním štěpem meshovaným 1:1.5, červená šipka ukazuje na suturu, která se hojí per secundam intentionem v místě největšího tahu, proximálně se rána hojí per primam intentionem jak ukazuje zelená šipka. Zdroj: Archiv KPM.

idiopatická plicní fibróza, jaterní cirhóza a Dupuytrénova kontraktura.⁸² Keloidní a hypertrofické jizvení řadí do stejné skupiny onemocnění, ale základním rozdílem mezi keloidní a hypertrofickou jizvou je schopnost keloidu přerůst okraje původní léze. Pochopení procesu fibroproliferace kůže proto může přesahovat do jiných orgánových systémů včetně procesu nádorového bujení.⁸³

Obr. 9. A a B Patologické formy jizevnatého hojení.⁸⁴



⁸²HUANG, Chenyu a Rei OGAWA. Fibroproliferative disorders and their mechanobiology. *Connective Tissue Research*. 2012, **53**(3), 187-196. ISSN 0300-8207.

⁸³GÁL, Peter; VARINSKÁ, Lenka; FÁBER, Lenka; NOVÁK, Štěpán; SZABO, Pavol; MITRENGOVÁ, Petra; MIROSSAY, Andrej; MUČAJI, Pavel a Karel SMETANA. How signaling molecules regulate tumor microenvironment: parallels to wound repair. *Molecules*. 2017, **22**(11), E1818. ISSN 1420-3049. DOI 10.3390/molecules22111818.

⁸⁴Obr. 9.A Hypertrofické hojení po popálení. Hypertrofická jizva je tuhá, elevovaná nad okraj, s erytémem, nerovným povrchem, ale nepřerůstá okraj původní léze – popálení. Etiologicky se jedná o trauma zasahující do retikulární části dermis. Obr. 9.B Pro keloidní hojení je typická dermální invaze fibrotické tkáně přesahující okraj původní léze. Na fotce je keloidní jizvy v retroaurikulární krajině po implantaci kochleárního implantátu. Etiologie keloidního jizevnění nemusí být spojována s traumatem. Zdroj: Archiv KPM.

4.4.1 Odlišnosti patologického hojení

Patologické jizvení se liší od jizevnatého hojení ve třech základních aspektech: narušení křehké rovnováhy proinflamatorních a antiinflamatorních procesů v zánětlivé fázi hojení, dysbalanci buněčné proliferace a nerovnováha syntézy a degradace ECM.⁸⁵

Protrahovaná a přemrštěná inflamatorní reakce v retikulární dermis stimuluje tvorbu patologických jizev. Je to důsledek změny expresních profilů proinflamatorních cytokinů a růstových faktorů. Zvýšená koncentrace proinflamatorních regulačních molekul nadměrně chemotakticky stimuluje zánětlivé buňky, fibroblasty i endotelové buňky k jejich mitotické aktivitě. Na druhé straně ale i fibroblasty izolované z keloidních jizev prokazují např. ale i vyšší expresi receptorů pro proinflamatorní cytokiny. Na patologické hyperprodukci regulačních molekul se podílí i zastoupení jednotlivých imunitních buněk a jejich subpopulací.⁸⁶

Dysbalance proliferace buněk se týká keratinocytů, fibroblastů, ale i endotelových buněk. Ukazuje se, že úloha keratinocytů je hlavně v tzv. epithelial-mesenchymal crosstalk.⁸⁷ Keratinocyty ovlivňují proliferaci fibroblastů a naopak. Pokud je reepitelizace zpomalená, vykazují izolované keratinocyty jiný aktivovaný fenotyp, který má na proliferaci fibroblastů stimulační efekt. Za normálních okolností keratinocyty vykazují zvýšenou kolagenolytickou aktivitu zprostředkovanou zvýšenou expresí

⁸⁵ LEE, Ho Jun a Yong Ju JANG. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018, **19**(3), 711. ISSN 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms19030711.

⁸⁶ OGAWA, Rei. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017, **18**(3), 606. ISSN 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms18030606.

⁸⁷ GHAAHARY, Aziz a Abdi GHAAFFARI. Role of keratinocyte-fibroblast cross-talk in development of hypertrophic scar. *Wound Repair and Regeneration*. 2007, **15** (Suppl. 1), S46-S53. ISSN 1067-1927.

MMP-1.⁸⁸ V hojení ran zaujímají klíčovou roli fibroblasty díky jejím schopnostem produkce ECM. V kůži se nachází několik morfologicky a funkčně odlišných subpopulací fibroblastů. Heterogenita subpopulací dermálních fibroblastů pramení z faktu, že původ progenitorských buněk fibroblastů je na různých částech těla jiné. Fibroblasty na hlavě a krku mají původ v neurální liště, na dorsální straně zbytku těla z dermato-myotomu a na ventrální části trupu z laterální části mezodermu.⁸⁹ Úloha buněk kostní dřeně, které jsou schopny migrovat z cévního řečiště do rány a podílet se na procesu hojení je předmětem intenzivního výzkumu.⁹⁰ Jedná se pravděpodobně o subpopulaci monocytů, která se pod vlivem profibrotických molekul jako je TGF- β 1 transformují ve fibroblasty.⁹¹ Vzhledem k anatomické lokalizaci v dermis rozdělujeme fibroblasty na povrchové-papilární a hluboké-retikulární. Fibroblasty izolované z hypertrofických jizev jsou svou biologickou aktivitou podobné fibroblastům izolovaným z retikulární dermis. Třetí subpopulace fibroblastů je vázána na dermální papilu vlasového folikulu, které se podílí na

⁸⁸ AMJAD, Syed Basith; CARACHI, Robert a Michael EDWARD. Keratinocyte regulation of TGF-beta and connective tissue growth factor expression: a role in suppression of scar tissue formation. *Wound Repair and Regeneration*. 2007, **15**(5), 748-755. ISSN 1067-1927.

⁸⁹ WONG, Christine E.; PARATORE, Christian; DOURS-ZIMMERMANN, María T.; ROCHAT, Ariane; PIETRI, Thomas; SUTER, Ueli; ZIMMERMANN, Dieter R.; DUFOUR, Sylvie; THIERY, Jean Paul; MEIJER, Dies; BEERMANN, Friedrich; BARRANDON, Yann a Lukas SOMMER. Neural crest-derived cells with stem cell features can be traced back to multiple lineages in the adult skin. *Journal of Cell Biology*. 2006, **175**(6), 1005-1015. ISSN 0021-9525.

⁹⁰ ABE, Riichiro; DONNELLY, Seamas C.; PENG, Tina; BUCALA, Richard a Christine N. METZ. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *Journal of Immunology*. 2001, **166**(12), 7556-7562. ISSN 0022-1767.

⁹¹ KAO, Huang-Kai; CHEN, Bin; MURPHY, George F.; LI, Qin; ORGILL, Den-nis P. a Lifei GUO. Peripheral blood fibrocytes: enhancement of wound healing by cell proliferation, re-epithelialization, contraction, and angio-genesis. *Annals of Surgery*. 2011, **254**(6), 1066-1074. ISSN 0003-4932.

neofolikulogenezi. Jejich podíl na hojení ran je předmětem dalšího výzkumu.⁹²

Tab. 2. Rozdíly mezi povrchovými, hlubokými a hypertrofickými subpopulacemi fibroblastů⁹³

Parametr/buňka	papilární fibroblast	retikulární fibroblast	hypertrofický fibroblast
velikost buňky	+	++	+
proliferace	++	+	++
syntéza kolagenu	++	++	++
kolagenázová aktivita	++++	+	+
exprese α -SMA	+	+++	+++
kontrakce kolagenu	+	+++	+++
produkce TGF- β	+	+	+
TGF- β receptor 2	+	+++	+++
produkce CTGF	+	+++	+++
produkce osteopontinu	+	+++	+++
produkce decorinu	++++	+	+
produkce fibromodulinu	++++	+	+
produkce versicanu	+	+++	+++

⁹² RIPPA, Alexandra L.; KALABUSHEVA, Ekaterina P. a Ekaterina A. VORO-TELYAK. Regeneration of dermis: scarring and cells involved. *Cells*. 2019, **8**(6). ISSN 2073-4409.

⁹³ Základní rozdíly mezi jednotlivými subpopulacemi fibroblastů v papilární, retikulární dermis a u fibroblastů hypertrofické jizvy. Charakteristika fibroblastů vykultivovaných z hypertrofické jizvy je velmi podobná subpopulaci z retikulární dermis. (Převzato ze ZAJÍČEK, Robert; GÁL, Peter a kol. *Jizva nejen v popáleninové medicíně*. Praha: Mladá fronta, 2018. Aeskulap. ISBN 978-80-204-4721-0.).

V procesu normálně probíhajícího procesu hojení dochází k rovnováze mezi syntézou a degradací ECM.⁹⁴ V případě patologického hojení je tato rovnováha narušena ve smyslu nadprodukce ECM aktivovanými fibroblasty a alterované degradace ECM. ECM patologických jizev má odlišné kvantitativní i kvalitativní zastoupení, jak strukturálních proteinů jako jsou kolagen, tak i proteoglykanů a glykoproteinů mezi které patří např. glykosaminoglykany (GAG). V recentních publikacích se hojně popisuje role proteoglykanu decorin s jeho významným antifibrotickým potenciálem.⁹⁵

Obecný proces hojení kůže se specifiky hojení popáleninové rány, obecné principy jizvení, patologické jizvení s jeho komplexní patofyziologií, diagnostiku a komplexní léčbu všech druhů patologických jizev jsme publikovali v monografii ZAJÍČEK, Robert; GÁL, Peter a kol. Jizva nejen v popáleninové medicíně. Praha: Mladá fronta, 2018. Aeskulap. ISBN 978-80-204-4721-0.

⁹⁴ RODRIGUES, Melanie; KOSARIC, Nina; BONHAM, Clark A. a Geoffrey C. GURTNER. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*. 2019, **99**(1), 665-706. ISSN 0031-9333.

⁹⁵ JARVELAINEN, Hannu; SAINIO, Annele a Thomas N. WIGHT. Pivotal role for decorin in angiogenesis. *Matrix Biology*. 2015, **43**(April), 15-26. ISSN 0945-053X.

5 Cíle práce

Cílem předkládané habilitační práce je podat souhrnnou informaci o moderních postupech léčby popálenin pomocí kožních náhrad a přispět k současným poznatkům o formaci a remodelaci neodermis z klinického i histologického pohledu.

5.1 Cíl 1

Cíl 1: Zavést do rutinní klinické praxe používání biosyntetických kožních náhrad. Osvojit si metodiku jejich aplikace (jednodobé/dvoudobé) v celém spektru indikací akutní i rekonstrukční chirurgie u kožních ztrát termické i netermické etiologie. Využít kombinace neodermální matrice s různými biologickými kryty a syntetickými materiály v léčbě kritického popáleninového traumatu s limitovanými odběrovými plochami. Zhodnotit dlouhodobé funkční a kosmetické výsledky po použití kožní náhrady Integra® u pacientů léčených na KPM FNKV.

5.2 Cíl 2

Cíl 2: Propojit klinické nálezy s histologickým a imunohistochemickým popisem obrazu časně fáze neodermální formace a pozdní remodelace po použití kožní náhrady.

6 Zavedení kožních kožní náhrad do rutinní klinické praxe

Na KPM jsme od srpna roku 2002 do června 2020 aplikovali kožní náhrady celkem u 67 pacientů. U 8 pacientů se jednalo o opakovanou aplikaci. Nejčastěji používaná kožní náhrada v naší klinické praxi byla celosvětově rozšířená umělá dermální náhrada Integra®. (Integra Life Sciences Corporation, Plainsboro, New Jersey, USA) Pokroky tkáňového inženýrství a nové technologie vedly k vývoji dalších generací dermálních templátů. Jedním z nejpoužívanějších je dermální náhrada MatriDerm® (MedSkin Solutions Dr. Suwelack AG, Germany,) kterou jsme měli možnost používat u našich pacientů od roku 2018. Z ostatních náhrad jsme měli možnost vyzkoušet francouzský produkt Nevelia®. (Symatase, Aesthetic, France) Obecný popis používání náhrad kůže v popáleninové medicíně, jejich rozdělení a indikace jsme popsali v obecném úvodu, kapitola 3.3. Náhrady kůže.

6.1 Kožní náhrada Integra®

Úvod:

Biosyntetickou kožní náhradu Integra® tvořenou boviním kolagenem a GAG žraločího původu představoval poprvé v roce 1980 tým prof. Johna Burkeho z Harvard Medical School a Dr. Ioannise V. Yannase z Massachusetts Institute of Technology.⁹⁶ V roce 1996 získal produkt schválení FDA (Federal Drug Administration) pro klinické použití a pod

⁹⁶ BURKE, John F.; YANNAS, Ioannis V.; QUINBY, William C.; BONDOC, Conrado C. a Walter K. JUNG. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. *Annals of Surgery*. 1981, **194**(4), 413-428. ISSN 0003-4932.

komerčním názvem Integra® se stala postupně celosvětově nejpoužívanější biosyntetickou náhradou kůže se širokým uplatněním v popáleninové medicíně, traumatologii i plastické chirurgii.⁹⁷ Na KPM jsme Integru poprvé použili poprvé v bývalém Východním bloku v roce 2002 v léčbě kritického popálení u 10letého dítěte.⁹⁸

Materiál a metody:

Dermální kožní náhradu Integra® jsme na KPM použili od srpna 2002 do září 2020 celkem u 56 pacientů na ploše 47 100 cm². Věková kategorie dětí do 18 let byla v našem souboru zastoupená v 56 % případů. Průměrný věk dětí v okamžiku aplikace byl 8,6 let. Mortalita ve skupině dětí byla nulová. Rekonstrukční výkon pomocí Integry® proběhl u dětí v 20 případech, což bylo 64 % všech indikací. Nepopáleninová etiologie činila jen 6,4 % ze všech aplikovaných náhrad u dětí. Z nepopáleninové etiologie jsme použili Integru® v řešení pigmentového névu a ke krytí rozsáhlého defektu měkkých tkání po dopravním úrazu.⁹⁹ Vzhledem k růstu dětí byla u 3 pacientů použita Integra® jak v akutním, tak i rekonstrukčním období. U tří dětí souboru jsme použili Integru® v průběhu akutní léčby jednoho úrazu opakovaně na různé části těla.

Ve skupině dospělých pacientů byl průměrný věk 41.1 let. Integra® byla použita k akutnímu uzávěru u 16 případů, což činí 64 % indikací. Rekonstrukční výkon pomocí Integry® proběhl u 9 pacientů, což činí 36 % ze všech dospělých pacientů. Mortalita u skupiny dospělých byla 0,5 %. V

⁹⁷ ATIYEH, Bishara S.; HAYEK, Shady N. a S. William GUNN. New technologies for burn wound closure and healing--review of the literature. *Burns*. 2005, **31**(8), 944-956. ISSN 0305-4179.

⁹⁸ ZAJÍČEK, Robert; STICOVÁ, Eva; ŠUCA, Hubert a Ludomír BROŽ. Kožní náhrada Integra® v klinické praxi. *Rozhledy v chirurgii*. 2013, **92**(5), 283-287. ISSN 0035-9351.

⁹⁹ Viz Obr. 8

souboru zemřela jen jedna pacientka na septické komplikace rozsáhlého popálení. Hlavní indikací bylo u dospělých pacientů popáleninové trauma u 23 případů. U tří pacientů byla Integra® použita ke krytí defektů kůže a měkkých tkání po avulzním poranění.

Tab. 3. Kožní náhrada Integra® na KPM FNKV 2002 - 2020

Celkem počet pacientů	59
Děti do 18 let celkem	33
Průměrný věk dětí (roky)	8,6
Mortalita dětí (%)	0
Dospělí celkem	26
Průměrný věk dospělých (roky)	41,1
Mortalita dospělých (%)	0,5
Rekonstrukční výkony celkem	32
Akutní výkony celkem	24
Popáleninová etiologie celkem	51
Nepopáleninová etiologie celkem	5
Opakovaná aplikace celkem	8

Integra® je bilaminární kožní náhrada. Vnitřní část je tvořena 2 mm porózní matrix bovinního kolagenu.¹⁰⁰ Velikost pórů kolísá mezi 70-200 µm. Jako konektivní element byl do matrice přidán glykosaminoglykan (GAG) chondroitin-6-sulfát původně žraločího původu. Biodegradabilní vrstva kolagenní matrix vytváří „lešení“ pro proliferaci fibroblastů z lůžka rány, jejich migraci, produkci vlastního kolagenu a postupnou vaskularizací. Na povrchu je dermální část kryta 0,23 mm silnou

¹⁰⁰ Viz Obr. 10. A

dočasnou průsvitnou semipermeabilní polysiloxanovou membránou, která plní funkci ochranné bariéry.

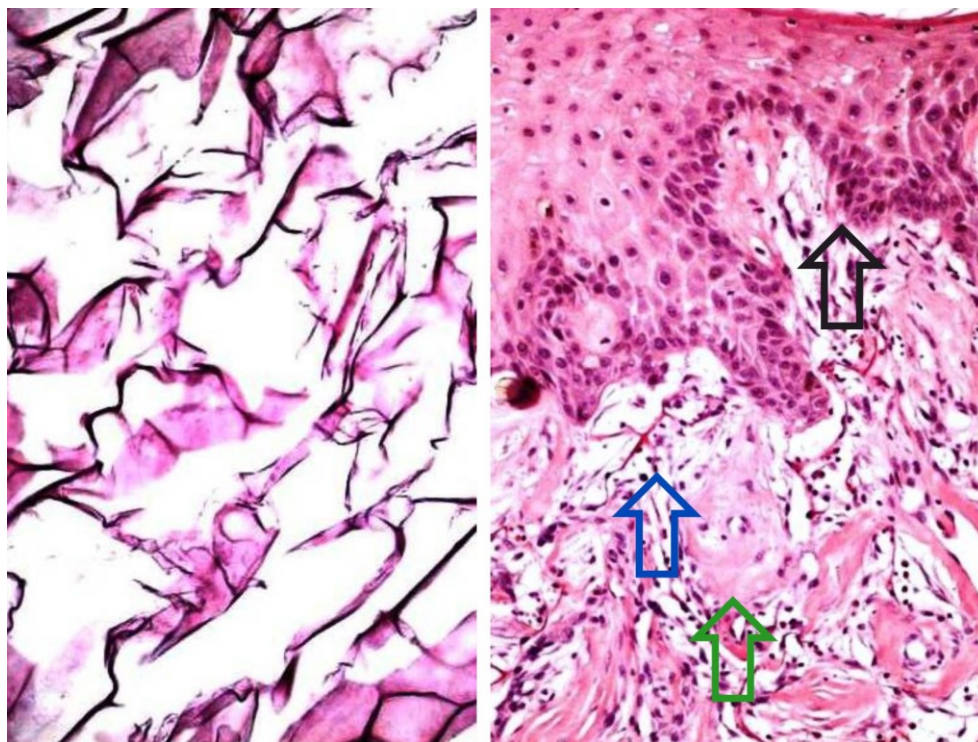
Po přiložení Integry® na lůžko rány dochází v intervalu cca 2-4 týdnů k postupné přestavbě původní porózní bovinní biodegradabilní matrix v pacientovu „neodermis“. Fibroblasty pacienta migrují po “lešení” bovinní matrix a vytvářejí vlastní kolagenní vlákna, která postupně nahrazují původní kolagen.¹⁰¹ Novotvoření tkáň se postupně vaskularizuje. Po 2-4 týdnech, kdy je neodermis vaskularizovaná, je možné přistoupit k druhé etapě transplantace tenkým DE štěpem, kterým nahradí původní silikonová fólii.¹⁰²

Podrobný popis materiálu, způsobu přihojování, indikací i našich prvních zkušeností jsme popsali v publikaci ZAJÍČEK, Robert; STICOVÁ, Eva; ŠUCA, Hubert a Ludomír BROŽ. Kožní náhrada Integra(R) v klinické praxi. Rozhledy v chirurgii. 2013, 92(5), 283-287. ISSN 0035-9351. (viz Příloha č. 3).

¹⁰¹ Viz Obr. 10. B

¹⁰² Viz Obr. 10. B

Obr. 10. A a B Histologický obraz Integry®¹⁰³



V naší klinické praxi používáme Integru® ve dvou základních indikacích:

1. neodkladné překrytí rozsáhlých ploch u kriticky popálených pacientů. Hlavním významem je rychlý uzávěr ztraceného kožního krytu a tím získání času nutného k epitelizaci odběrových ploch nutných k

¹⁰³ Obr. 10. A Histologický obrázek 3D struktury bovinních vláken Integry (HE, zvětšení 400x). Obr. 10. B Neodermis krytá přiloženým tenkým DE štěpem. Modrá šipka zobrazuje původní bovinní matrix. Zelená šipka míří na kolagenní vlákna, která vyplňují prostor mezi vlákny templář. Černá šipka směřuje k tenkému DE štěpu na povrchu. (HE, zvětšení 400x) Zdroj: Archív dr. Sticová, Ústav patologie 3.LF UK.

opětovnému odběru. Časný uzávěr snižuje metabolické nároky úrazu, riziko infekce a zkracuje dobu hospitalizace.¹⁰⁴

Sekundárním výsledkem je funkční a kosmetický charakter výsledných jizev, který zlepšuje kvalitu života pacientů po prodělaném termickém traumatu.¹⁰⁵

2. plánované překrytí kožních defektů v rizikových lokalitách, kde očekáváme nepříznivé jizvení. Cílem tohoto postupu uzávěr kožního elastickou maticí neodermis, která má mít lepší funkční a estetické vlastnosti v porovnání se standardní metodou dermoepidermální transplantace a je srovnatelné se štěpem v plné síle s minimalizací morbiditý odběrové plochy.

Výsledky:

Použití Integry u kriticky popálených pacientů.

Z hlediska chirurgické strategie léčby kriticky popálených pacientů je největším přínosem naší práce vytvoření unikátní metody sendvičového krytí vaskularizované dermis v okamžiku kritické absence odběrových ploch.

Metodu jsme úspěšně použili u dítěte s popálením na 90 % povrchu těla III. stupně a publikovali v článku ZAJÍČEK, Robert; KUBOK, Richard; PETROVÁ, Nikola; TOKARIK, Monika; MATOUŠKOVÁ, Eva a Peter

¹⁰⁴ RYAN, Colleen M., David A. SCHOENFELD, Maryanne MALLOY, John T. SCHULZ, Robert L. SHERIDAN a Ronald G. TOMPKINS. Use of Integra artificial skin is associated with decreased length of stay for severely injured adult burn survivors. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 2002, 23(5), 311-317. ISSN 0273-8481. SHAHROKHI, Shahriar; ARNO, Anna a Marc G. JESCHKE. The use of dermal substitutes in burn surgery: acute phase. *Wound Repair and Regeneration*. 2014, 22(1), 14-22. ISSN 1067-1927

¹⁰⁵ WINFREY, Marion E., Maureen COCHRAN a Margaret T. HEGARTY. A new technology in burn therapy: INTEGRA artificial skin. *Dimensions of Critical Care Nursing*. 1999, 18(1), 14-20 ISSN 0730-4625.

GÁL. Complex approach to skin repair in an extensively burned child: a case study. Journal of Wound Care. 2020, 29(8), 458-463. ISSN 0969-0700. DOI: 10.12968/jowc.2020.29.8.458. IF: 1.798/2019, (viz Příloha č. 4).

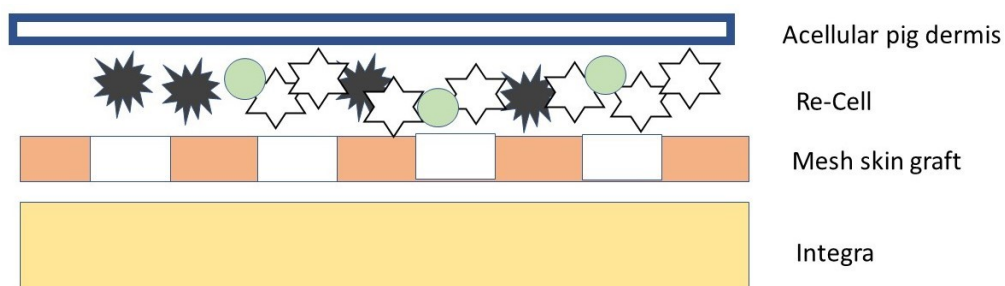
Na vaskularizovanou neodermis jsme přiložili široce autotrasplantát meshovaný v poměru 1:4 a 1:6 nebo transplantát expandovaný technikou MEEK 1:4. Autotransplantát slouží jako zdroj pacientových vlastních buněk, nutných k úspěšnému obnovení kožního krytu. Směs pacientových kožních buněk získanou trypsinizací kůže technikou Re-Cell® (ReCell, Avita Medical, Valencia, CA, USA) jsme využili ke stimulaci proliferace epidermálních buněk mezi můstky štěpu. Další biologický materiál – acelulární prasečí dermis Xe-Derma® (MEDICEM Institute Ltd, Prague, Czech Republic) nám posloužila jako matrice umožňující proliferaci buněk a zároveň nám vytvořila mechanickou ochranu celého konstruktu.¹⁰⁶

Graficky to popisuje schematický obrázek¹⁰⁷ unikátní sendvičové kožní transplantace použité na KPM v léčbě kritických traumat s limitovanou odběrovou plochou. Jedná se o kombinaci tří biologických materiálů autologního i xenogenního původu sloužících k náhradě epidermálního krytu vaskularizované neodermis. Dermis je nahrazená vaskularizovanou maturovanou Integrou®, která je krytá široce meshovanými dermoepidermálními štěpy (1:4,1:6), krytými směsí autologních buněk získaných technikou Re-Cell®. Jako zevní bariéra je použita aceluární prasečí dermis Xe-Derma®.

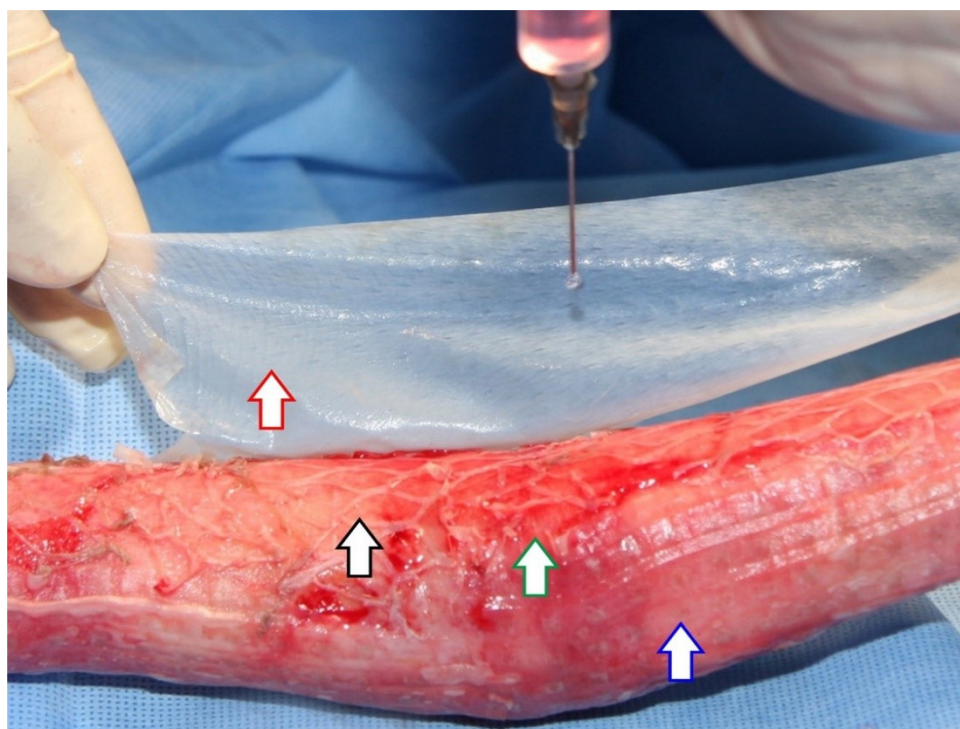
¹⁰⁶ Viz Obr. 11

¹⁰⁷ Viz Obr. 11

Obr. 11. Schéma unikátní sendvičové kožní transplantace



Obr. 12 Sendvičová technika DE transplantace¹⁰⁸



¹⁰⁸ Obr.12 Sendvičová technika DE transplantace vaskularizované neodermis v oblasti předloktí. Modrá šipka ukazuje místo, kde byla přiložená Integra® transplanto-
vána expandovanými štěpy technikou MEEK 1:4. Černá šipka směřuje na široce
meshovaný kožní štěp (1:6) přiložený na plně vaskularizovanou neodermis (ze-
lená šipka). Do prostor mezi můstky široce expandovaného štěpu byla injekční
stříkačkou aplikována buněčná směs.

Plánované překrytí kožních defektů v rizikových lokalitách

Po získání prvních klinických zkušeností s rozvíjející se operativou kožních náhrad jsme postupně rozšiřovali naše dovednosti o kombinace náhrady s dalšími moderními metodami v léčbě ran jako je např. podtlaková terapie (V.A.C. – Vacuum Assisted Closure). Ukazuje se, že používání kombinace kožní náhrady Integra® s podtlakovou terapií stimuluje proliferaci a migraci fibroblastů a působí pro-angiogenně.¹⁰⁹

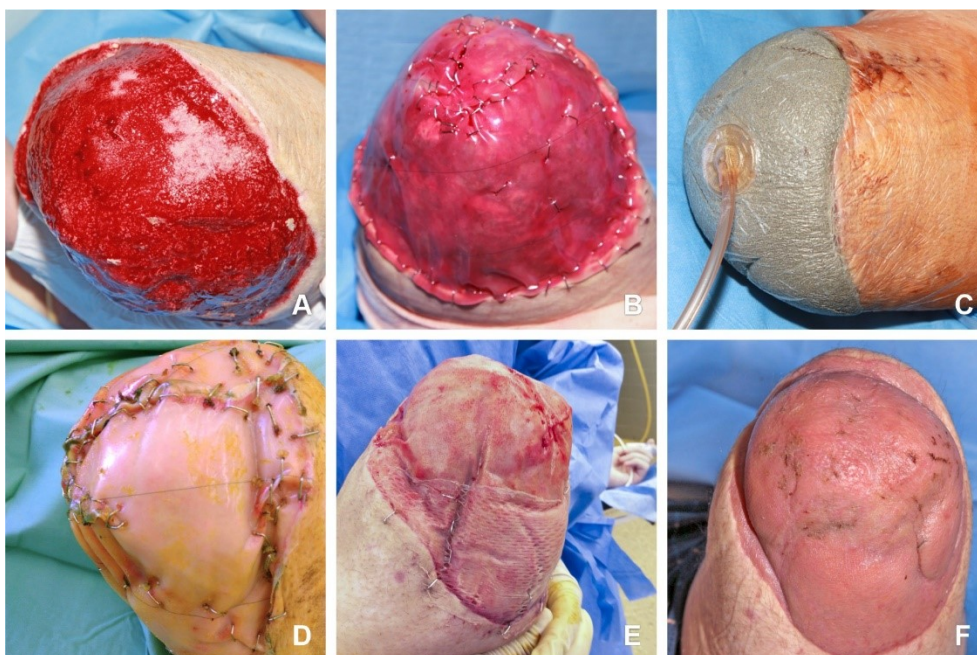
Z praktického pohledu umožňuje lepší adherence Integry k lůžku rány. Úspěšné využití podtlakové terapie v kombinaci s Integrou® nám umožnilo další zlepšení výsledků u našich pacientů.

Kombinace dermální náhrady Intgera® a podtlakové terapie jsme provedli u 2 pacientů. Jeden pacient byl léčen monolaminární Integra SingleLayer® (Integra Life Sciences Corporation, Plainsboro, New Jersey, USA) na obnažené tibii v kombinaci s V.A.C.. Úspěšná aplikace potvrdila indikaci dermální náhrady i v léčbě obnažených hlubokých struktur stejně jako potvrzuje odborná literatura. U druhého pacienta po oboustranné amputaci dolních končetin vedlo použití Integra® na distálních koncích pahýlů k vytvoření kvalitní, elastické a biomechanicky odolné jizvy umožňující nasazení protéz.¹¹⁰

¹⁰⁹ GONZALEZ ALANA, I.; TORRERO LOPEZ, J. V.; MARTIN PLAYA, P.; GABI a F. J. LONDO ZUBIZARRETA. Combined use of negative pressure wound therapy and Integra(R) to treat complex defects in lower extremities after burns. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2013, **26**(2), 90-93. ISSN 1592-9558.

¹¹⁰ Viz Obr. 13.

Obr. 13. A,B,C,D,E,F Příklad použití náhrady Integra® v řešení defektů nepopáleninové etiologie.¹¹¹



V roce 2018 jsme v *Acta chirurgicae plasticae* publikovali retrospektivní studii ZAJÍČEK, Robert; GROSSOVÁ, Ivana; ŠUCA, Hubert; KUBOK, Richard a Igor PAFČUGA. Experience with Integra® at the Prague Burns Centre 2002-2016. *Acta Chirurgiae Plasticae*. 2017, 59(1), 18-26. ISSN 0001-5423. (viz. Příloha č.5), jejíž cílem bylo vyhodnocení kvality výsledného kožního krytu u pacientů léčených na KPM v průměrném časovém intervalu 9 let od aplikaci. Ve studii 11 pacientů

¹¹¹ Obr. 13.A granulační tkáň na apexu pahýlu po traumatické amputaci, stav po snížení podtlakové terapie. 13.B aplikace Integry - jednotlivé pláty jsou spojeny kožním staplerem, stav před naložením podtlakové terapie, 13.C stav po použití podtlakové terapie ke krytí a fixaci náhrady 13.D vaskularizace neodermis 20.den od přiložení 13.E 22.den od aplikace byla neodermis krytá tenkými dermoepidermálními štěpy odebranými z ventrální strany stehna meshovanými 1:2 11.F stav po měsíci od transplantace - funkční a pevný kryt pahýlu umožňující efektivní nasazování protézy. Zdroj: archiv KPM.

léčených na KPM FNKV od roku 2002 do roku 2016 jsme vyhodnotili jizevnaté následky u plochy, kde byla aplikována kožní náhrada. Jako kontrolní místo byla vybrána jizva na anatomicky přilehlém místě, kde byl použit pouze DE štěp. Naše výsledky se plně shodují s publikovanými pracemi.¹¹² V místech, kde byla plocha transplantována DE štěpem dosahovala jizva až 4 body škály VSS (Vancouver Scar Scale), Lokality transplantované s použitím dermální náhrady byly hodnoceny průměrně 1.4 body. Výsledky proto funkčně a kosmeticky favorizují náhradu Integra® v porovnání se zlatým standardem – transplantací dermoepidermálních štěpů. Výsledná jizva po použití dermální náhrady má funkční a kosmetické vlastnosti srovnatelné s tkání vzniklé po použití kožního štěpu v plné síle.¹¹³ V článku jsme i popsali některé zajímavé histologické nálezy porovnání jizev po aplikaci neodermis a jizvou tvořenou jen DE štěpem, jako byla například přítomnost zbytků bovinní matrice 13 let po aplikaci.

¹¹² ATIYEH, Bishara S.; HAYEK, Shady N. a S. William GUNN. New technologies for burn wound closure and healing--review of the literature. *Burns*. 2005, **31**(8), 944-956. ISSN 0305-4179. HEITLAND, A.; PIATKOWSKI, A.; NOAH, E. M a N. PALLUA. Update on the use of collagen/glycosaminoglycate skin substitute-six years of experiences with artificial skin in 15 German burn centers. *Burns*. 2004, **30**(5), 471-475. ISSN 0305-4179. HEIMBACH, D.; LUTERMAN, A.; BURKE, J.; CRAM, A.; HERN-DON, D.; HUNT, J.; JORDAN, M.; MCMANUS, W.; SOLEM, L. a G. WARDEN. Artificial dermis for major burns. A multi-center randomized clinical trial. *Annals of Surgery*. 1988, **208**(3), 313-320. ISSN 0003-4932.

¹¹³ FRAME, James D.; STILL, Joseph; LAKHEL-LECOADOU, Anne; CARSTENS, Michael H.; LORENZ, Christian; ORLET, Hermann; SPENCE, Robert; BERGER, Alfred C.; DANTZER, Eric a Andrew BURD. Use of dermal regeneration template in contracture release procedures: a multicenter evaluation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004, **113**(5), 1330-1338. ISSN 0032-1052.

Tab. 4. Srovnání VSS u jizvy po aplikaci Integry® ve srovnání s jizvou po DE štěpu u pacientů léčených na KPM FNKV 2002-2016.¹¹⁴

Pacient č.	Pohlaví	Věk (roky)	Doba po úrazu (roky)	Lokalita	VSS Integra	VSS jizva
1	Ž	42	3	obličej	0	4
2	M	23	14	dolní končetina	2	5
3	Ž	27	12	krk	1	2
4	M	15	2	hrudník	3	7
5	M	44	13	dolní končetina	4	6
6	Ž	20	15	předloktí	0	2
7	Ž	26	9	obličej	0	4
8	M	25	13	hrudník	2	7

¹¹⁴ Převzato z FRAME, James D.; STILL, Joseph; LAKHEL-LECOADOU, Anne; CARSTENS, Michael H.; LORENZ, Christian; ORLET, Hermann; SPENCE, Robert; BERGER, Alfred C.; DANTZER, Eric a Andrew BURD. Use of dermal regeneration template in contracture release procedures: a multicenter evaluation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004, **113**(5), 1330-1338. ISSN 0032-1052.

Diskuse:

Použití Integry® u kriticky popálených pacientů

Na základě našich výsledků se domníváme, že kožní náhrada Integra® poskytuje rychlou a dostupnou metodu uzávěru rozsáhlých kožních ztrát u kriticky popálených pacientů s limitující velikostí odběrové plochy. Naše výsledky a zkušenosti se shodují s četnými publikovanými pracemi.¹¹⁵

Sekundárním efektem je vysoká elasticita vzniklých jizev, která je výhodná u dětských pacientů vzhledem k disproporcionalitě růstu kostí a jizev v dětském věku. Největší nevýhoda je vysoké riziko infekčních komplikací pramenící z absence antimikrobiálních vlastností náhrady v bezprostředním období po aplikaci.¹¹⁶ Plochy popálených pacientů jsou navíc rychle osidlovány bakteriemi a infekční komplikace jsou stále nejčastější příčinou úmrtí u termického traumatu.¹¹⁷ Nutnost 3 až 4týdenní maturace neodermis u kriticky popálených pokládáme jako výhodu pro získání času využitého k hojení odběrových ploch. V případě rozsahu popálenin nad 40 % povrchu těla je nutný tzv. “reharvesting” čili několikanásobný odběr štěpu z jednoho místa. Naše publikovaná

¹¹⁵ HEIMBACH, D.; LUTERMAN, A.; BURKE, J.; CRAM, A.; HERNDON, D.; HUNT, J.; JORDAN, M.; MCMANUS, W.; SOLEM, L. a G. WARDEN. Artificial dermis for major burns. A multi-center randomized clinical trial. *Annals of Surgery*. 1988, **208**(3), 313-320. ISSN 0003-4932.

BRANSKI, Ludwik K., David N. HERNDON, Clifford PEREIRA, et al. Longitudinal assessment of Integra in primary burn management: A randomized pediatric clinical trial*. *Critical Care Medicine* [online]. 2007, 35(11), 2615-2623 [cit. 2020-10-25].

¹¹⁶ BARGUES, L., S. BOYER, T. LECLERC, P. DUHAMEL a E. BEY. Incidence et microbiologie des complications infectieuses lors d'utilisation de la peau artificielle Integra® chez le brûlé. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2009, **54**(6), 533-539. ISSN 02941260.

¹¹⁷ NORBURY, William; HERNDON, David N.; TANKSLEY, Jessica; JESCHKE, Marc G. a Celeste C. FINNERTY. Infection in Burns. *Surgical Infections*. 2016, **17**(2), 250-255. ISSN 1096-2964. APPELGREN, Pia; BJÖRNHAGEN, Viveca; BRAGDERYD, Katarina; JONSSON, Carl Evert a Ulrika RANSJÖ. A prospective study of infections in burn patients. *Burns*. 2002, **28**(1), 39-46. ISSN 0305-4179.

práce¹¹⁸ potvrzuje trend využívání synergie několika vzájemně kompatibilních materiálů v rekonstrukci epidermálního krytu plně vaskularizované neodermis. Multiplikace výhodných biologických vlastností směsi autologních kožních buněk, acelulární prasečí dermis a široce meshovaných autotrasplantátů je příkladem multimodality, které umožňují metody současného tkáňové inženýrství. Dalšímu rozvoji této "sendvičové" metody brání přísné administrativní restikce v manipulaci s kožními buňkami dané legislativou EÚ a také nedostupnost acelulární prasečí matrix na trhu. Mezi relativní kontraindikace patří používání kožních náhrad u elektrotraumat a chemickému poškození. Spodina rány po úrazu elektrickým proudem, stejně jako po poleptání je typická svým prohlubováním a nejistou viabilitou spodiny.¹¹⁹ V našem publikovaném souboru jsme však úspěšně operovali i pacienty s tímto typem traumat. Přikláníme se k názoru, že použití Integry® je možné i u rizikových ran, ale po důkladné přípravě lůžka rány, nejlépe kombinací biologického krytu a podtlakové terapie. Další podmínkou nutnou u aplikací dermální náhrady Integra® u komplikovaných ran je důsledná monitorace a řešení komplikací. Každou aplikaci je však nutné individualizovat dle aktuálního celkového i lokálního nálezu pacienta.

¹¹⁸ ZAJÍČEK, Robert; KUBOK, Richard; PETROVÁ, Nikola; TOKARIK, Monika; MATOUŠKOVÁ, Eva; GÁL, Peter. Complex approach to skin repair in an extensively burned child: a case study. *Journal of Wound Care*. 2020, **29**(8), 458-463. ISSN 0969-0700.

¹¹⁹ ROBINSON, Elliot P. a A. Bobby CHHABRA. Hand chemical burns. *Journal of Hand Surgery*. 2015, **40**(3), 605-612; quiz 613. ISSN 0363-5023.
EDLICH, Richard F., FARINHOLT, Heidi-Marie A.; WINTERS, Kathryn L.; BRITT, L. D. a William B. LONG 3rd. Modern concepts of treatment and prevention of electrical burns. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. 2005, **15**(5), 511-532. ISSN 1050-6934.

Plánované překrytí kožních defektů v rizikových lokalitách

Z hlediska funkčních a kosmetických výsledků naše práce potvrzuje publikovaná data, že výsledná jizva po aplikaci Integry® má funkční a elastické vlastnosti velmi podobné štěpu v plné síle.¹²⁰ V porovnání s jizvami po dermoepidermální transplantaci poskytuje artificiální dermis výrazně vyšší kvalitu výsledné jizevnaté tkáně.¹²¹ V našem publikovaném souboru vykazovala hodnota VAS signifikantně nižších hodnot u jizev s Integrou® v porovnání s jizvami podobné lokality, kde byl použit DE štěp (viz tab. 4.). Hlavní nevýhoda Integry zůstává v této indikaci nutnost dvoudobého výkonu v časovém horizontu 3-4 týdnů. Podmínkou je dobrá compliance ze strany pacienta.

Vysokou mechanickou odolnost a elasticitu je možné použít i v řešení defektů ne-termické etiologie. Z naší zkušenosti vyplývá, že velmi výhodnou indikací je avulzní poranění hlavně dolních končetin, kde vysoká elasticita výsledného krytu umožňuje rychlou rehabilitaci. U jedné pacientky jsme použili Integru® jako náhradu do defektu po excisi rozsáhlého pigmentového névu na koleni.¹²⁹ Výsledná elastická jizva neomezuje pacientku v běžném životě a je kosmeticky přijatelná a v porovnání s plánovanou standardní chirurgickou strategií, která spočívá v partiální excizích a suturách.¹²² Zvolený postup dermální náhrady výrazně zredukoval zátěž opakovaných operačních zákroků. Dalšímu používání Integry v plastické chirurgii zatím brání cena materiálu a jeho dočasné preskripční omezení vázané na popáleninová centra. Podtlaková terapie

¹²⁰ DANTZER, Eric a Fabienne M. BRAYE. Reconstructive surgery using an artificial dermis (Integra): results with 39 grafts. *British Journal of Plastic Surgery*. 2001, **54**(8), 659-664. ISSN 0007-1226.

¹²¹ NGUYEN, Dai Q. A.; POTOKAR, Tom S. a Patricia PRICE. An objective long-term evaluation of Integra (a dermal skin substitute) and split thickness skin grafts, in acute burns and reconstructive surgery. *Burns*. 2010, **36**(1), 23-28. ISSN 0305-4179.

¹²² viz obr. 14

je efektivní metoda hojení ran používaná v celé řadě chirurgických oborů.¹²³ Naše klinické zkušenosti jednoznačně potvrzují synergii podtlakové terapie v kombinaci s Integrou® na anatomicky komplikovaných lokalitách jako je např. apex pahýlu po amputaci (viz obr.13). Podtlaková terapie má význam jak v přípravě lůžka rány, tak i v dosažení ideální adherence Integry® ke spodině. Finanční náročnost léčby pomocí Integry®, obzvláště v kombinaci s podtlakem, zůstává největší překážkou pro získávání dalších zkušeností a jejich publikaci.

Obr. 14. A,B,C,D Aplikace Integry® v rámci řešení rozsáhlého pigmentového névu na koleni.¹²⁴



¹²³ LAMBERT, K. V.; HAYES, P. a M. MCCARTHY. LAMBERT, K. V.; HAYES, P.; MCCARTHY, M. Vacuum assisted closure: a review of development and current applications. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2005, **29**(3), 219-226. ISSN 1078-5884.

¹²⁴ Obr. 14.A Pigmentový névus zasahoval na celé přední straně kolene
Obr. 14.B Stav po transplantaci DE štěpu na vaskularizovanou matrix (foto 4. týden po aplikaci), Obr. 14.C Výsledná jizva 4 měsíce po operaci koleno bez rozsahu pohybu. Obr. 14. D Výsledná jizva 5 let po aplikaci je vysoce elastická, s dobrou pilabilitou, bez omezení rozsahu pohybů kolenního kloubu. Zdroj: archiv Dr. Leamerová, KPCH FNKV.

Závěr:

Naše publikované údaje a klinická zkušenost potvrzují, že Integra® je vhodným krytem pro okamžitý uzávěr rozsáhlých ploch u kriticky popálených pacientů s omezenými odběrovými plochami. Používání produktů tkáňového inženýrství a jejich kombinace by mělo být součástí chirurgické strategie u rozsáhle popálených pacientů.

Dlouhodobé funkční a kosmetické výsledky potvrzují, že Integra® poskytuje plnohodnotný uzávěr ztraceného kožního krytu srovnatelná se štěpem v plné síle. V porovnání se zlatým standardem léčby – dermoepidermální transplantací, mají jizvy objektivně lepší elasticitu, pliabilitu s nízkým rizikem vytvoření jizevnatých kontraktur. Díky svým vlastnostem Integra® poskytuje i vhodný materiál pro uzávěr defektů nepopáleninové úrazové i neúrazové etiologie.

6.2 Kožní náhrada Matriderm®

Úvod:

Používání uměle vytvořených kožních náhrad se stává jedním ze základních pilířů moderní popáleninové péče¹²⁵. Pokroky v tkáňovém inženýrství vedou k vývoji dalších modifikací a zdokonalování struktury kožních ekvivalentů. Jednou z priorit vývoje je eliminovat jednu ze stěžejních nevýhod prvních generací je nutnost dvoufázového výkonu. Představitelem tohoto směru vývoje je náhrada Matriderm®, kterou jsme měli šanci vyzkoušet KPM od roku 2018.

¹²⁵ TOMPKINS, Ronald G. a John F. BURKE. TOMPKINS, R. G.; BURKE, J. F. Progress in burn treatment and the use of artificial skin. *World Journal of Surgery*. 1990, **14**(6), 819-824. ISSN 0364-2313.

Naše první zkušenosti jsme publikovali v článku ZAJÍČEK, Robert; ŠUCA, Hubert; GROSSOVÁ, Ivana; FETISSOV, V. a Igor PAFČUGA. Dermal replacemenet with Matriderm® - first experience at the Prague Burn Centre. Acta Chirurgiae Plasti-cae. 2020, 62(3-4), 78-83. ISSN 0001-5423. (viz Příloha č. 6).

Materiál a metody:

Na KPM jsme začali využívat Matriderm® od roku 2018. Do června 2020 jsme jej aplikovali celkem u celkem u 9 dětských a 1 dospělého pacienta. U sedmi pacientů souboru byla indikací termická ztráta kůže. Jeden dětský pacient byl operován kvůli vrozené Volkmannově ischemické kontraktuře¹²⁶ a jedno dítě z důvodu závažného poranění ruky nepopáleninové etiologie. Matriderm® jsme také využili v rámci komplexního chirurgického řešení hlubokých defektů kůže po proběhlé meningokokové sepsi.

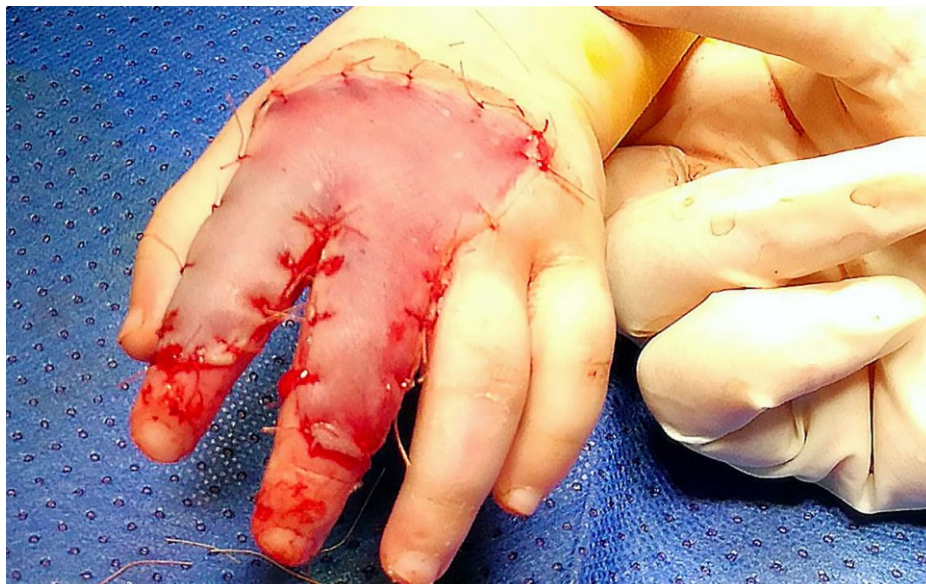
¹²⁶ viz. obr. 15.

Tab. 5. Pacienti léčení na KPM pomocí kožní náhrady Matriderm® 2018-2020

Pacient č.	Věk (roky)	Pohlaví	Indikace	Lokalizace
1.	8	ž	Jizevnatá kontraktura	Dorsa nohou
2.	14	m	Kožní defekt v jizvě	Kubita
3.	24	m	Kontaktní popálení	Dorsum ruky
4.	8	ž	Elektrotrauma	Obličej, ruce
5.	2,5	m	Elektrotrauma	Palec ruky
6.	1,5	ž	Kontaktní popálení	Dorsum ruky, prsty
7.	2	m	Popálení ohněm	Ruce, předloktí
8.	0	m	Vrozená ischemická kontraktura	Předloktí
9.	2	ž	Meningokoková sepse	Oblast ach. šlach
10.	2	m	Ztrátové poranění	Prst ruky

Koncept 3D porózní matrice nahrazující dermis zůstává u Matridermu® zachován. Na rozdíl od jiných náhrad jako je např. Integra® je Matriderm® složen z vysoce porózní bovinní kolagenní matrix (nezkřížený kolagen I, III, V a) s porozitou 20-60 µm a 3 % lyzátu elastinu získaného hydrolyzou z bovinní nuchální chrupavky. Matriderm® nemá silikonovou fólii napodobující epidermis, protože rekonstrukce epidermis probíhá v jednom výkonu s přiložením matrice na lůžko rány. Po přichycení Matridermu® do lůžka rány a zvlhčení sterilním fyziologickým roztokem se na jeho povrch v jedné době přikládá tenký dermoepidermální štěp o síle 0.15 -0.3 mm. Odpadá tak nutnost dvoudobé operace. Pooperační péče probíhá stejně jako u standardní dermoepidermální transplantace.

Obr. 15. A Matriderm® - aplikace¹²⁷



Obr. 15. B Matriderm® - aplikace¹²⁸



¹²⁷ Obr. 15. A Matriderm® - aplikace. Matriderm je tvořen porózní bovinní matrix, která po přiložení na lůžko rány a navlhčení fyziologickým roztokem změnila konzistenci na gel

¹²⁸ Obr. 15 B Okamžitě po přiložení Matridermu® se na něj přikládá tenký DE štěp.

Výsledky:**Tab. 6. Pacienti léčení na KPM pomocí kožní náhrady Matriderm® 2018-2020, zhojení a komplikace**

Pacient č.	Věk (roky)	ATB	Zhojeno (pooperační den)	Komplikace
1.	8	+	24	Mechanické poškození
2.	14	+	15	-
3.	24	+	20	-
4.	8	+	18	-
5.	2,5	-	18	Místní infekce
6.	1,5	+	20	-
7.	2	+	19	Mechanické poškození
8.	0	+	24	-
9.	2	+	22	-
10.	2	-	16	-

Průměrná doba úplného přihojení dermoepidermálního štěpu na kožní matrici byla v našem souboru 19.6 dne. Perioperační podávaná antibiotika byla u 80 % pacientů souboru. Komplikace měli tři pacienti. U dvou případech došlo k mechanickému poškození umělé náhrady nebo transplantátu, v jednom případě byla komplikace infekční (*Staphylococcus aureus*), ale bez nutnosti doplňkové transplantace.

Obr. 16. Použití matrice Matridermu® v řešení vzácná vrozené ischemické Volkmannovy kontraktury¹²⁹



¹²⁹ Obr. 16. **A** dítě po porodu s vrozeným compartment syndromem a cirkulárním defektem měkkých částí předloktí. **B** třetí den po porodu - stav po snesení kožního krytu s obnažením nekrotických svalů. **C** čtrnáct dnů od porodu, stav po odstranění mrtvých tkání, plocha kryta graulační tkání. **D** šestnáctý den po porodu defekt kryt Matridermem® **E** šestnáctý den - přiložení tenkých dermoepidermálních štěpů na kožní náhradu v jedné době. **F** úplné přihojení 3 týden po transplantaci. Kožní náhradu Matriderm® jsme zvolili proto, abychom vytvořili kvalitní elastickou dermis vzhledem k předpokládaným náročným rekonstrukcím šlachového aparátu a periferních nervů. Zdroj: archiv KPM.

Diskuse:

Dermální náhrada Matriderm® umožňuje okamžitou autotransplantaci dermoepidermálním štěpem v jednom výkonu. Jednodobá operace má nesporné výhody: redukuje perioperační zátěž pacienta, snižuje nejen infekční komplikace, ale i náklady na léčbu a délku pobytu v nemocnici. Pokud je však pacient popálen na velké ploše povrchu těla, neřeší jednodobá aplikace Matridermu® nedostatek odběrových ploch. Publikované studie ukazují zejména vysokou elasticitu výsledných jizev po použití dermální náhrady Matriderm®.¹³⁰ Matriderm® proto aplikujeme preferenčně na predilekční místa jako jsou ruce, obličej nebo na místa s obnaženými hlubokými strukturami jako je např. šlachový aparát, jak ukazují lokalizace v našem publikovaném souboru (viz.tab.5.).

Naše prvotní zkušenosti ukazují, že nejvýhodnější indikací pro použití Matridermu®, podobně jako je tomu i nahých pracovištích, jsou rekonstrukční výkony v širokém spektru indikací.¹³¹ Největším rizikem používání dermálních náhrad jsou infekční komplikace.¹³² Zdá se, že u Matridermu® je tento problém méně častý. Jednodobá aplikace snižuje

¹³⁰ RYSSEL, H.; GAZYAKAN, E.; GERMANN, G.; OHLBAUER, M. The use of MatriDerm® in early excision and simultaneous autologous skin grafting in burns--a pilot study. *Burns*. 2008, **34**(1), 93-97. ISSN 0305-4179. MIN, Jang Hwan; YUN, In Sik; LEW, Dae Hyun; ROH, Tai Suk a Won Jai LEE. The use of matriderm and autologous skin graft in the treatment of full thickness skin defects. *Archives of Plastic Surgery*. 2014, **41**(4), 330-336. ISSN 2234-6163.

¹³¹ JEON, Hyojin; KIM, Junhyung; YEO, Hyeonjung; JEONG, Hoijoon; SON, Daegu a Kihwan HAN. Treatment of diabetic foot ulcer using matriderm in comparison with a skin graft. *Archives of Plastic Surgery*. 2013, **40**(4), 403-408. ISSN 2234-6163. CERVELLI, Valerio; BRINCI, Lorenzo; SPALLONE, Diana; TATI, Eleonora; PALLA, Ludovico; LUCARINI, Lucilla a Barbara DE ANGELIS. The use of MatriDerm(R) and skin grafting in post-traumatic wounds. *International Wound Journal*. 2011, **8**(4), 400-405. ISSN 1742-4801.

¹³² MATSUDA, Kazuya; SUZUKI, Shigehiko; ISSHIKI, Nobuhiko; YOSHIOKA, Kazuo; WADA, Ryoichi; HYON, S.-H. a Yoshito IKADA. Evaluation of a bilayer artificial skin capable of sustained release of an antibiotic. *Biomaterials*. 1992, **13**(2), 119-122. ISSN 0142-9612.

možnost infekce v průběhu maturace a indikační spektrum je posunuto více k rekonstrukční chirurgii v terénu již zahojeného kožního krytu. V našem malém souboru jsme závažnější infekční komplikace spojené se ztrátou materiálu nezaznamenali. Jen u jednoho pacienta došlo k lokální infekci rány (*Staf.aureus*), kterou jsme zvládli topickými prostředky bez nutnosti dodatečné transplantace. Přihojení DE štěpu na lůžko je závislé na jeho postupné vaskularizaci v období kapilární inosculace, kterou jsme podrobněji popsali v naší monografii¹³³ Interpozitum dermální matrix by mohlo úspěšné re-vaskularizaci štěpu vadit. Vysoká porozita bovinního kolagenu a přítomnost elastinu však úspěšnost přihojení dermoepidermálního štěpu nesnižuje. V našem souboru jsme nezaznamenali problém s přihojováním DE transplantátu na neodermis a publikovaná data se shodují s našimi prozatímními výsledky¹³⁴ Průměrná doba úplného zhojení štěpu v našem souboru 19.6 dne a byla delší, než uvádí literatura¹³⁵ Rozdíl si vysvětlujeme tím, že jsme náhradu použili u komplikovaných poranění či onemocnění (např. meningokoková seps) na místa s omezenou perfusí jako byl kožní defekt na podkladě ischemie in utero. Praktická nezkušenost s operativou u jednodobé náhrady nás také vedla k větší opatrnosti a častějšímu převazování. Dalším problémem byla fragilita zhojené plochy v rádech týdnů po úplném zahojení, která koresponduje s protražovanou vaskularizací štěpu na interpozitu

¹³³ ZAJÍČEK, Robert; GÁL, Peter a kol. *Jizva nejen v popáleninové medicíně*. Praha: Mladá fronta, 2018. Aeskulap. ISBN 978-80-204-4721-0. Viz příloha 1

¹³⁴ VAN ZUIJLEN, Paul P. M.; VAN TRIER, Antoine J. M.; VLO-EMANS, Jos F. P. M.; GROENEVELT, Frits ; KREIS, Robert W. a Esther MIDDELKOOP. Graft survival and effectiveness of dermal substitution in burns and reconstructive surgery in a one-stage grafting model. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000, **106**(3), 615-623. ISSN 0032-1052.

¹³⁵ HASLIK, W.; KAMOLZ, L. P.; NATHSCHLAGER, G.; ANDEL, H.; MEISSL, G. a M. FREY. First experiences with the collagen-elastin matrix Matriderm as a dermal substitute in severe burn injuries of the hand. *Burns*. 2007, **33**(3), 364-368. ISSN 0305-4179.

potřebné doby k vytvoření pevného napojení štěpu na neodermis. U pacientů s nízkou compliance je proto nutné indikací pro použití dermální náhrady zvážit striktně individuálně, protože hrozí mechanické poškození v případě nespolupráce pacienta.

Závěr:

Kožní náhrada Matriderm® představuje na základě našich prvních publikovaných zkušeností alternativní variantu dosud nejčastěji používané dermální náhrady Integra®. Největší výhodou spatřujeme v jednodobém operačním zákroku. Hlavní indikací pro použití Matridermu® se ukazuje rekonstrukční chirurgie nebo krytí kožních defektů predilekčních lokalit spojených s vysokým rizikem rozvoje kontraktur jako je např. noha, ruka, krk nebo obličej. Další posouzení dlouhodobých výsledků a jejich exaktnějšímu porovnání s výsledky u jiných dermálních maticí jako je např. Integra® bude nutno zvýšit počet odoperovaných pacientů s dostatečným časovým odstupem od aplikace.

6.3 Kožní náhrada Nevelia®

Dermální matrice Nevelia® je tvořená třídimenzionální sítí bovinního kolagenu I s velikostí pórů optimalizovaných na 100 µm, která umožňuje rychlou proliferaci a migraci fibroblastů ze spodiny rány. V porovnání s náhradou Integra® Nevelia® nemá přidaný GAG, aby se zlepšila adherence buněk. Indikace, kontraindikace a použití jsou stejné jako u jiných dvojdobých kožních náhrad. Na našem pracovišti jsme úspěšně použili dermální matrix Nevelia® u jedné pacientky ke krytí hlubokého defektu na prstu ruky po poleptání louhem. K dalším výsledkům je potřeba získání více zkušeností s aplikací na větším množství pacientů.

Obr.17. A,B,C,D Využití kožní náhrady Nevelia® v léčbě hlubokého defektu prstu po poleptání louhem¹³⁶



¹³⁶ Obr. 17. Nevelia® je tvořena sítí bovinního kolagenu I.typu a silikonovou semipermeabilní fólií. 17.A defekt zasahující až k hlubokým strukturám vzniklý po poleptání louhem; 17.B stav po nekrektomii s obnaženou šlachou; 17.C přiložení Nevelie® na defekt; 17.D stav po týdnu od aplikace s postupnou vaskularizací náhrady; 17.E stav 30. den od úrazu s plně vaskularizovanou kožní náhradou; 17.F po snesení silikonové fólie je patrná spodina rány; G. 2.den po transplantaci tenkým dermoepidermálním štěpem; 17.H stav po třech měsících, kdy je defekt plně uzavřen bez významného funkčního deficitu s minimálně deformující jizvou. Zdroj: Archiv KPM.

Obr. 17. E,F,G,H Využití kožní náhrady Nevelia® v léčbě hlubokého defektu prstu po poleptání louhem¹³⁷



¹³⁷ Obr.17. Využití kožní náhrady Nevelia® v léčbě hlubokého defektu prstu po poleptání louhem. Nevelia® je tvořena sítí bovinního kolagenu I.typu a silikonovou semipermeabilní fólií. **E.** stav 30 den od úrazu s plně vaskularizovanou kožní náhradou; **F.** po snesení silikonové fólie je patrná spodina rány; **G.** 2.den po transplantaci tenkým dermoepidermálním štěpem; **H.** stav po třech měsících, kdy je defekt plně uzavřen bez významného funkčního deficitu s minimálně deformující jizvou. Zdroj: Archiv KPM.

7 Histologický a imunohistochemický obraz neodermální formace a reparace

7.1 Propojení klinických nálezů s histologickým a imunohistochemickým popisem

Naším druhým cílem bylo histologické zhodnocení neodermis ve dvou specifických situacích. Nejprve jsme se soustředili na vyhodnocení jizevnaté tkáně kožní náhrady s odstupem 14 let po aplikaci. V literatuře byly popsány morfologické změny v dermis, ale maximálně 5 let po aplikaci.¹³⁸ Pokusili jsme se částečně odpovědět na otázku, jak se liší jizva po remodelaci neodermis v dlouhodobém horizontu v porovnání s normální kožní architekturou. Nejvíc nás zajímalo, jestli má výsledná tkáň po neodermální reparaci strukturálně blízko intaktní kůži nebo je více podobná jizevnaté tkáni.

Druhým předmětem našeho zájmu byl popis časných změn neodermální formace z pohledu histopatologického a imunohistochemického. Zajímala nás odpověď na otázky biokompatibility. Např. jak se imunitní systém pacienta vyrovnává s přítomností purifikovaného bovinního kolagenu náhrady Integra® v procesu časné přestavby.

V roce 2018 jsme publikovali článek ZAJÍČEK, Robert; STICOVÁ, Eva a Radana KÖNIGOVÁ. A histological analysis of artificial skin in an extensively burned child, 14 years after application: a case

¹³⁸ MOIEMEN, Naiem; YARROW, Jeremy; HODGSON, Elaine; CONSTANTINIDES, Jianis; CHIPP, Elizabeth; OAKLEY, H.; SHALE, Elizabeth a Martin FREETH. Long-term clinical and histological analysis of Integra dermal regeneration template. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011, **127**(3), 1149-1154. ISSN 0032-1052.

report. Journal of Wound Care. 2018, 27(1), 14-18. ISSN 0969-0700. DOI10.12968/jowc.2018.27.1.14. IF: 1.948/2018. (Viz Příloha č. 7)

V článku jsme pomocí histologických technik vyhodnotili bioptický vzorek kriticky popáleného pacienta 14 let po použití náhrady Integra® a porovnali jej s nepostiženou kůží ze stejné lokality. Očekávané zjištění bylo, že kožní kryt v místě původní neodermis vytváří bilaminární strukturu. Epidermis má strukturálně velmi podobnou stavbu jako kontrolní vzorek zdravé kůže¹³⁹. Největší změny jsme objevili v charakteru fibrilární komponenty dermis, a to jak průběhu, tak i densitě kolagenních vláken. Ve vzorku byla přítomna elastická vlákna navzdory tomu, že publikované práce přítomnost elastických vláken v dermis po použití Integry® nepopisují.¹⁴⁰ Morfologie elastických vláken se však odlišuje od kontrolního vzorku kůže¹⁴¹. Nepřekvapila nás absence kožních adnex. Ve vyšetřeném vzorku jsme nenalezli ani zbytky původní bovinní matrix, i když jsme v naší předcházející publikaci zbytky bovinní matrix našli ještě 13 let po jeho aplikaci.¹⁴² Imunohistochemická vyšetření prokázala restituovaný subpapilární plexus, delikátní lymfatické vlákna a absenci periferních nervových vláken. Z naší práce je patrné, že jizva po aplikované dermální náhradě Integra® v dlouhodobém časovém horizontu sice vykazuje žádanou bilaminární architekturu, ale další morfologické změny jsou stále v porovnání s intaktní kůží markantní. Další vývoj na poli

¹³⁹ viz. obr. 18.A

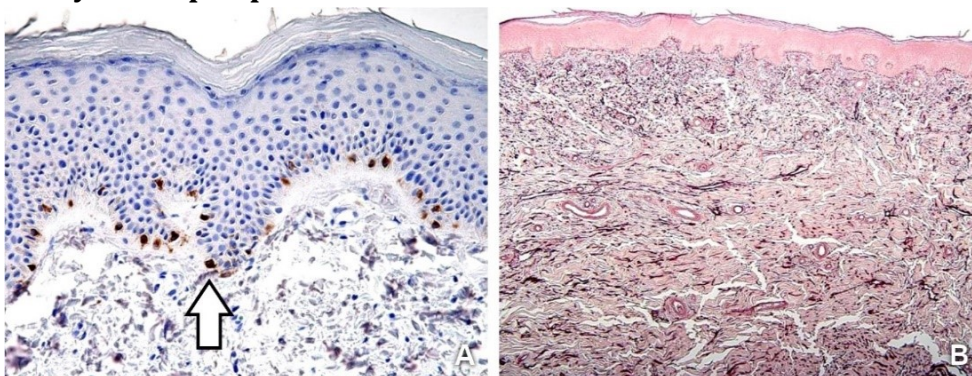
¹⁴⁰ STERN, R.; MCPHERSON, M. a M. T. LONGAKER. Histologic Study of Artificial Skin Used in the Treatment of Full-Thickness Thermal Injury. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 1990, **11**(1), 7-13. ISSN 0273-8481.

¹⁴¹ viz. obr. 18.B

¹⁴² ZAJÍČEK, Robert; GROSSOVÁ, Ivana; ŠUCA, Hubert; KUBOK, Richard a Igor PAFČUGA. Experience with Integra® at the Prague Burns Centre 2002-2016. *Acta Chirurgiae Plasticae*. 2017, **59**(1), 18-26. ISSN 0001-5423.

tkáňového inženýrství se proto musí zaměřit na vývoj náhrad více mimi-
kujícími komplikovanou kožní strukturu včetně přítomnosti kožních ad-
nex.

**Obr.18. A a B Histologický obrázek jizvy po aplikaci dermální ná-
hrady 14 let po aplikaci¹⁴³**



Naše klinická zkušenost jednoznačně potvrzuje, že použití umělé
kožní náhrady Integra® v léčbě kožních ztrát termické etiologie přináší
ve srovnání s dermoepidermální transplantací novou kvalitu jizevnaté
tkáně s výbornými elastickými a funkčními výsledky.¹⁴⁴ Nejčastější

¹⁴³ Obr. 18. **A** Obrázek znázorňuje normální epidermální morfologii s jemně akantotic-
kou epidemis s HMB-45 pozitivními melanocyty v bazální vrstvě- viz. šipka. (zvět-
šení 400x) Obr. 18.**B** Přítomnost elastických vláken v dermis (barvení orceinem,
zvětšení 100x). Elastická vlákna jsou tenká a nepravidelně probíhající v horní části
dermis, bazálně jsou silnější a orientovaná pararelně s povrchem. Zdroj: Ústav Pa-
tologie FNKV a 3. LF UK, Dr. Sticová.

¹⁴⁴ BRANSKI, Ludwik K.; HERNDON, David N.; PEREIRA, Clifford; MLCAK, Ronald P.;
CELIS, Mario M.; LEE, Jong O.; SANFORD, Arthur P.; NORBURY, William B.; ZHANG,
Xiao-Jun a Marc G JESCHKE. Longitudinal assessment of Integra in primary burn
management: a randomized pediatric clinical trial. *Critical Care Medicine*. 2007,
35(11), 2615-2623. ISSN 0090-3493. Srov. DE HAAS, Louise E. M.; GARDIEN, Kim
L. M.; VAN TRIER, Antoine J. M.; VLOEMANS, Adrianus F. P. M. a Dennis R. BUIS.
The use of Integra in extensive full-thickness scalp burn involving the skull in a
child. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019, **30**(3), 888-890. ISSN 1049-2275.

komplikace v léčbě jsou infekční komplikace, dané absencí antimikrobiálních látek v matrix a imunitních buněk příjemce do období vaskularizace.

Na druhé straně přítomnost bovinní matrix nevyvolává viditelnou rejekci. Na základě tohoto jsme se v našem dalším výzkumu zaměřili na posouzení biokompatibility a biodegradability arteficiální dermis v kontextu reakce imunního systému na bovinní matrix. V článku **Gál P.,Fröhlichová.,Zajíček R. Early changes during skin repair using tissue-engineered dermal template in a full thickness burn, v tisku Folia Biologica 19.11.2020, ref. číslo. 2020-1422 (viz Příloha č. 8)** jsme histopatologicky a imunohistochemicky vyhodnotili bioptické vzorky kriticky popáleného pacienta v časně fázi remodelace (7., 10., 21. a 40. den po aplikaci), tedy v okamžicích osidlování bovinní matrix imunitními buňkami. Ve vyšetřovaných vzorcích jsme prokázali, že vrchol infiltrace imunitními buňkami nastává 10. den od přiložení. Plná vaskularizace Integry® nastává 21.-40. den po přiložení a je dána přítomnost CD31/34 a SMA pozitivních cév v celém rozsahu neodermis. V bioptovaném materiálu jsme neprokázali patologickou formaci kolagenních vláken jako známe u keloidních či hypertrofických jizev.¹⁴⁵ Imunofenotypizace buněk prokázala vzestup CD4 pozit. T lymfocytů v průběhu 7.-40. dne, zatímco přítomnost CD8 pozitivních T lymfocytů jsme prokázali jen na 40. den. Ve vyšetřovaných vzorcích jsme nenalezli infiltraci NK buňkami. Naše nálezy potvrzují teorii o slabé imunologické reakci na bovinní matrix, která je pravděpodobně dána xenogenním původem bovinního

¹⁴⁵ viz obr. 19

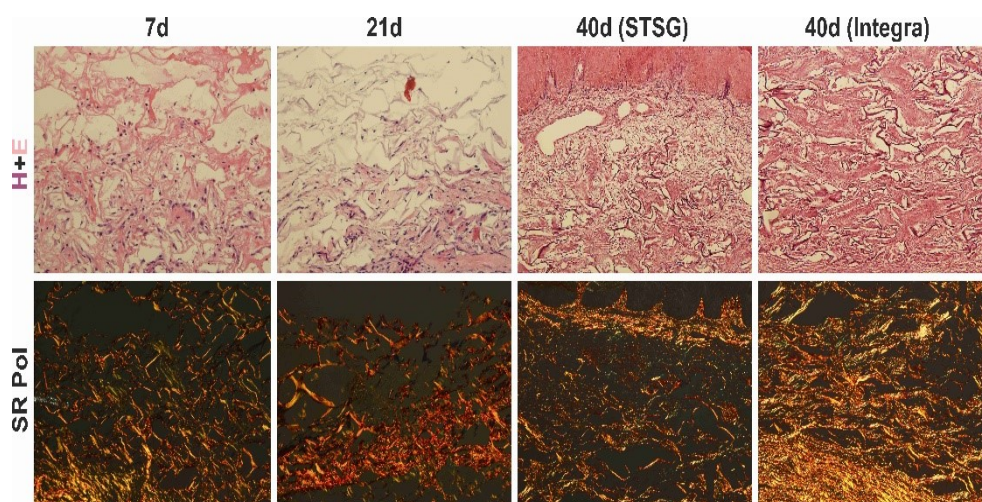
kolagenu. Přítomnost GAG pravděpodobně fyzikálně maskuje epitopy kolagenu a tlumí imunitní reakci.¹⁴⁶ Limitací naší studie je absence analýzy dalších imunitních buněk jako jsou např. neutrofilů, monocytů a další subpopulace CD4 pozitivních T lymfocytů.

Zlepšující se metody tkáňového inženýrství v budoucnu povedou k dalšímu umělému osidlování kolagenní sítě matrix některými buněčnými elementy nebo jejich produkty s cílem zlepšit biokompatibilitu a urychlit maturaci kožní náhrady.¹⁴⁷ V našem budoucím výzkumu bychom proto rádi dále přispívali do hlubšího poznání imunologického profilu dermální matrix a komplikovaného procesu její biodegradace.

¹⁴⁶ MICHAELI, Dov a Michael MCPHERSON. Immunologic study of artificial skin used in the treatment of thermal injuries. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 1990, **11**(1), 21-26. ISSN 0273-8481.

¹⁴⁷ KAUR, Amtoj; MIDHA, Swati; GIRI, Shibashish a Sujata MOHANTY. Functional skin grafts: where biomaterials meet stem cells. *Stem Cells International*. 2019, **2019**(July), 1286054. ISSN 1687-966X. Srov. ZIEGER, Michael A. J.; OCHOA, Manuel; RAHIMI, Rahim; CAMPANA, Gonzalo; THOLPADY, Sunil; ZIAIE, Babak a Rajiv SOOD. Skin regeneration using dermal substrates that contain autologous cells and silver nanoparticles to promote antibacterial activity: in vitro studies. *Military Medicine*. 2017, **182**(S1), 376-382. ISSN 0026-4075.

Obr. 19. Proces novotvorby kolagenu v 3D síti bovinní matrice¹⁴⁸



¹⁴⁸ Obr. 19.: 7., 10., 21. a 40. den (v místě přiloženého štěpu - STSG a v místě Integra®). V barvení HE je vidět postupné vyplňování porózní bovinní matrix vlákny kolagenu. Stejný obrázek postupného zaplňování mezer mezi bovinními vlákny demonstruje barvení Sirius Red v polarizovaném světle (SR Pol). Zdroj: Archiv Peter Gál.

8 Závěr

Předložená habilitační práce se soustředí na jednu z nejvíce se rozvíjejících chirurgických metod v léčení popálených pacientů – použití artifičních kožních náhrad. Práce je rozdělena do dvou celků. První je teoretický úvod, který shrnuje základní funkční anatomii kůže ve vztahu k hojení a popisuje proces regenerace a reparace, který úzce souvisí s remodelací dermis při použití kožních náhrad. Součástí teoretického úvodu je popis základních metod chirurgické léčby popálenin. Druhou část práce tvoří reflexe dvou vytýčených cílů.

Prvním cílem bylo zavedení kožních náhrad do rutinní klinické praxe a vyhodnocení výsledků u léčených pacientů. Ačkoli se jedná o finančně a technologicky náročnou léčbu, od srpna 2002 do června 2020 bylo na KPM použito celého spektra kožních náhrad celkem u 67 pacientů s kožními ztrátami různé etiologie. Dermální náhrady jsme aplikovali jak v rámci léčby pacientů s kritickým rozsahem popálené plochy, tak i kožních ztrát v anatomicky závažných lokalitách. Využili a publikovali jsme synergistický efekt kombinace několika produktů tkáňového inženýrství v rekonstrukci epidermální vrstvy na vaskularizované neodermis u dítěte s popálením na 90 % povrchu těla. Vyzkoušeli jsme a publikačně zhodnotili zkušenosti se třemi typy dermálních templátů včetně jejich kombinace s dalšími metodami jako je např. podtlaková terapie. V retrospektivní studii jsme presentovali srovnání kvality jizev po použití dermální náhrady s jizvami po standardní dermoepidermální transplantaci.

Studie, které jsme na KPM provedli, publikovali a shrnuli v této habilitační práci nás opravňují tvrdit, že použití dermální náhrady Integra® umožňuje přežití i u pacientů s kritickým termickým traumatem.

Funkční a kosmetická kvalita jizevnaté tkáně po použití dermálních náhrad je signifikantně lepší ve srovnání se zlatým standardem léčby – dermoepidermální transplantací, je srovnatelná s kožním štěpem v plné síle a sekundárně tak zlepšuje kvalitu života po úrazu. Naše pracoviště má díky zkušenostem a počtem odoperovaných pacientů a jejich dlouhodobé dispenzarizaci exkluzivní postavení v rámci popáleninových center nejen bývalého Československa.

Splnění druhého cíle komplexního pohledu na formaci neodermis a její maturaci, vyžadovalo propojení makroskopického pohledu s histologickým obrazem doplněným o spektrum imunohistochemických metod. Zaměřili jsme se biokompatibilitu bovinní dermální matrix v časných stádiích neodermální remodelace. Podařilo se nám popsat a publikovat proces formace neodermis po stránce organizace strukturálních proteinů, neovaskularizace i novotvorby nervové tkáně ve vznikající jizvě. Dokázali jsme jako první publikovat histologický obraz jizvy v dlouhém časovém intervalu od aplikace (14 let od aplikace) a přispět tak do diskuse o remodelaci jizevnaté tkáně u unikátní skupiny pacientů léčených uměle vyrobenými kožními náhradami. Na základě našich výsledků se zdá, že jizvy po aplikaci dermální náhrady mají strukturu odlišnou od jizev po standardní metodě kožní transplantace DE štěpy a v některých parametrech napodobují normální kožní architekturu. Naše publikované výsledky také potvrzují, že inflamatorní odpověď organismu na přítomnost bovinní matrix náhrady Integra® je v časných fázích přestavby inhibovaná, Integra® tak představuje bezpečný a dostupný model uměle vyrobené kožní náhrady.

Conclusion

The presented thesis focuses on one of the most developing surgical methods in the treatment of burn patients – the use of artificial skin replacements. The work is divided into two parts, the first is a theoretical introduction that summarizes the basic functional anatomy of the skin in relation to healing and describes the process of regeneration and repair, which is closely related to the remodeling of the dermis when using skin replacements. Part of the theoretical introduction is a description of the basic methods of surgical treatment of burn injuries. The second part of the work consists of reflections on two set goals.

The first goal was to introduce skin replacements into routine clinical practice and to evaluate the results in treated patients. Although it is a financially and technologically demanding treatment, from August 2002 to June 2020, a wide spectrum of skin replacements were used at KPM in a total of 67 patients with skin losses of various etiologies. We applied dermal replacements both in the treatment of patients with a critical extent of burn surface area, and in those with skin losses in anatomically critical locations. We used and published the synergistic effect of the combination of several tissue engineering products in reconstruction of the epidermal layer on vascularized neo-dermis in a child with burns on 90 % of the body surface. We evaluated, and published, our experience with three types of dermal templates including their combination with other methods such as vacuum therapy. In a retrospective study, we presented a comparison of the quality of scars after the use of dermal replacement with scars after standard dermo-epidermal transplantation.

The studies we conducted at KPM, published and summarized in this thesis, entitle us to claim that the use of the dermal replacement Integra®

enables survival even in patients with critical thermal trauma. The functional and cosmetic quality of scar tissue after the use of dermal replacements is significantly better compared to the gold standard of treatment: dermo-epidermal transplantation, it is comparable to a full thickness skin graft and thus secondarily improves the quality of life after an injury. Thanks to our experience, the number of operated patients, and their long-term commitment, our workplace has an exclusive position within burn centers; and not only within former Czechoslovakia.

The fulfillment of the second goal, a comprehensive view of the formation of neoderms and its maturation, required the connection of the macroscopic view with the histological picture supplemented by a spectrum of immunohistochemical methods. We focused on the biocompatibility of the bovine dermal matrix in the early stages of neo-dermal remodeling. We were able to describe and publish the process of neoderms formation in terms of the organization of structural proteins, neovascularization, and neoplasia of nervous tissue within the emerging scar. We were the first to publish a histological picture of a scar after a significantly long interval from the application (14 years from the application) and thus contribute to the discussion on the remodeling of scar tissue in a unique group of patients treated with artificial skin replacements. Based on our results it appears that scars, after application of dermal prostheses, have a different structure from scars after the standard method of skin transplantation with DE grafts and in some parameters, even mimic normal skin architecture. Our published results also confirm that the body's inflammatory response to the presence of the Integra® bovine matrix replacement is inhibited in the early stages of remodeling. Integra® thus represents a safe and affordable model of artificial skin replacement.

Použité zdroje

- ABE, Riichiro; DONNELLY, Seamas C.; PENG, Tina; BUCALA, Richard a Christine N. METZ. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *Journal of Immunology*. 2001, **166**(12), 7556-7562. ISSN 0022-1767.
- ADAMS, David C. a Michael L. RAMSEY. Grafts in dermatologic surgery: review and update on full-and split-thickness skin grafts, free cartilage grafts, and composite grafts. *Dermatologic Surgery*. 2005, **31**(8 Pt 2), 1055-1067. ISSN 1076-0512.
- AMJAD, Syed Basith; CARACHI, Robert a Michael EDWARD. Keratinocyte regulation of TGF-beta and connective tissue growth factor expression: a role in suppression of scar tissue formation. *Wound Repair and Regeneration*. 2007, **15**(5), 748-755. ISSN 1067-1927.
- ANDREASSI, Andrea; BILENCI, Roberta; BIAGIOLI, Maurizio a Carlo D'ANIELLO. Classification and pathophysiology of skin grafts. *Clinical Dermatology*. 2005, **23**(4), 332-337. ISSN 0738-081X.
- ANZARUT, Alexander; CHEN, Matthew; SHANKOWSKY, Heather a Edward E. TREDGET. Quality-of-life and outcome predictors following massive burn injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2005, **116**(3), 791-797. ISSN 0032-1052.
- APPELGREN, Pia; BJÖRNHAGEN, Viveca; BRAGDERYD, Katarina; JONSSON, Carl Evert a Ulrika RANSJÖ. A prospective study of infections in burn patients. *Burns*. 2002, **28**(1), 39-46. ISSN 0305-4179.
- ATIYEH, Bishara S.; HAYEK, Shady N. a S. William GUNN. New technologies for burn wound closure and healing--review of the literature. *Burns*. 2005, **31**(8), 944-956. ISSN 0305-4179.
- AUXENFANS, Celine; MENET, Veronique; CATHERINE, Zulma; SHIPKOV, Hristo; LACROIX, Pierre; BERTIN-MAGHIT, Marc; DAMOUR, Odile a Fabienne BRAYE. Cultured autologous keratinocytes in the treatment of large and deep burns: a retrospective study over 15 years. *Burns*. 2015, **41**(1), 71-79. ISSN 0305-4179.
- BARGUES, L., S. BOYER, T. LECLERC, P. DUHAMEL a E. BEY. Incidence et microbiologie des complications infectieuses lors d'utilisation de la peau artificielle Integra® chez le brûlé. *Annales de Chirurgie Plastique Es-thétique*. 2009, **54**(6), 533-539. ISSN 02941260.

POUŽITÉ ZDROJE

- BARRET, J. P.; WOLF, S. E.; DESAI, M. H. a D. N. HERNDON. Total burn wound excision of massive pediatric burns in the first 24 hours post burn injury. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 1999, **12**(1), 25-27. ISSN 1592-9566.
- BARRIENTOS, Stephan; STOJADINOVIC, Olivera; GOLINKO, Michael S; BREM, Harold a Marjana TOMIC-CANIC. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2008, **16**(5), 585-601. ISSN 1067-1927.
- BRANSKI, Ludwik K.; HERNDON, David N.; PEREIRA, Clifford; MLCAK, Ronald P.; CELIS, Mario M.; LEE, Jong O.; SANFORD, Arthur P.; NORBURY, William B.; ZHANG, Xiao-Jun a Marc G JESCHKE. Longitudinal assessment of Integra in primary burn management: a randomized pediatric clinical trial. *Critical Care Medicine*. 2007, **35**(11), 2615-2623. ISSN 0090-3493.
- BRIGHAM, Peter A. a Elizabeth M CLOUGHLIN. Burn incidence and medical care use in the United States: estimates, trends, and data sources. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 1996, **17**(2), 95-107. ISSN 0273-8481.
- BURKE, John F.; YANNAS, Ioannis V.; QUINBY, William C.; BONDOC, Conrado C. a Walter K. JUNG. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. *Annals of Surgery*. 1981, **194**(4), 413-428. ISSN 0003-4932.
- CERVELLI, Valerio; BRINCI, Lorenzo; SPALLONE, Diana; TATI, Eleonora; PALLA, Ludovico; LUCARINI, Lucilla a Barbara DE ANGELIS. The use of MatriDerm(R) and skin grafting in post-traumatic wounds. *International Wound Journal*. 2011, **8**(4), 400-405. ISSN 1742-4801.
- CICHOREK, Mirosława; WACHULSKA, Małgorzata; STASIEWICZ, Aneta a Agata TYMINSKA. Skin melanocytes: biology and development. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2013, **30**(1), 30-41. ISSN 1642-395X.
- COULOMBE, Pierre A. Wound epithelialization: accelerating the pace of discovery. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003, **121**(2), 219-230. ISSN 0022-202X.
- DAHL, Mark V. Stem cells and the skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2012, **11**(4), 297-306. ISSN 1473-2130.

- DANTZER, Eric a Fabienne M. BRAYE. Reconstructive surgery using an artificial dermis (Integra): results with 39 grafts. *British Journal of Plastic Surgery*. 2001, **54**(8), 659-664. ISSN 0007-1226.
- DE HAAS, Louise E. M.; GARDIEN, Kim L. M.; VAN TRIER, Antoine J. M.; VLOEMANS, Adrianus F. P. M. a Dennis R. BUIS. The use of Integra in extensive full-thickness scalp burn involving the skull in a child. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019, **30**(3), 888-890. ISSN 1049-2275.
- DIPIETRO, Luisa A. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *Journal of Leukocyte Biology*. 2016, **100**(5), 979-984. ISSN 0741-5400.
- EDLICH, Richard F., FARINHOLT, Heidi-Marie A.; WINTERS, Kathryne L.; BRITT, L. D. a William B. LONG 3rd. Modern concepts of treatment and prevention of electrical burns. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. 2005, **15**(5), 511-532. ISSN 1050-6934.
- ELIAS, Peter M. The epidermal permeability barrier: from the early days at Harvard to emerging concepts. *Journal of Investigative Dermatology*. 2004, **122**(2), xxxvi-xxxix. ISSN 0022-202X.
- EMING, Sabine A.; KRIEG, Thomas a Jeffrey M. DAVIDSON. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007, **127**(3), 514-525. ISSN 0022-202X.
- FINNERTY, Celeste C.; JESCHKE, Marc G.; BRANSKI, Ludwik K.; BARRET, Juan P.; DZIEWULSKI, Peter a David N. HERNDON. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *Lancet*. 2016, **388**(10052), 1427-1436. ISSN 0140-6736.
- FRAME, James D.; STILL, Joseph; LAKHEL-LECOADOU, Anne; CARSTENS, Michael H.; LORENZ, Christian; ORLET, Hermann; SPENCE, Robert; BERGER, Alfred C.; DANTZER, Eric a Andrew BURD. Use of dermal regeneration template in contracture release procedures: a multicenter evaluation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004, **113**(5), 1330-1338. ISSN 0032-1052.
- FRANCK, Claudio Luciano; SENEGAGLIA, Alexandra Cristina; BOLDRINI LEITE, Lidiane Maria; BEZERRA DE MOURA, Sérgio Adriane; FORTI FRANCISCO, Nathália a Jurandir Marcondes RIBAS FILHO. Influence of Adipose Tissue-Derived Stem Cells on the Burn Wound Healing Process. *Stem Cells International*. 2019, **2019**(February), 2340725. ISSN 1687-966X. DOI: 10.1155/2019/2340725.

POUŽITÉ ZDROJE

- GÁL, Peter; VARINSKÁ, Lenka; FÁBER, Lenka; NOVÁK, Štěpán; SZABO, Pavol; MITRENGOVÁ, Petra; MIROSSAY, Andrej; MUČAJI, Pavel a Karel SMETANA. How signaling molecules regulate tumor microenvironment: parallels to wound repair. *Molecules*. 2017, **22**(11), E1818. ISSN 1420-3049. DOI 10.3390/molecules22111818.
- GANTWERKER, Eric A. a David B. HOM. Skin: histology and physiology of wound healing. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2011, **19**(3), 441-453. ISSN 1064-7406.
- GHAHARY, Aziz a Abdi GHAFARI. Role of keratinocyte-fibroblast cross-talk in development of hypertrophic scar. *Wound Repair and Regeneration*. 2007, **15**(Suppl. 1), S46-S53. ISSN 1067-1927.
- GONZALEZ ALANA, I.; TORRERO LOPEZ, J. V.; MARTIN PLAYA, P.; GABI a F. J. LONDO ZUBIZARRETA. Combined use of negative pressure wound therapy and Integra(R) to treat complex defects in lower extremities after burns. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2013, **26**(2), 90-93. ISSN 1592-9558.
- GURTNER, Geoffrey C. a Gregory R. D. EVANS. Advances in head and neck reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000, **106**(3), 672-682; quiz 683. ISSN 0032-1052.
- HASLIK, W.; KAMOLZ, L. P.; NATHSCHLAGER, G.; ANDEL, H.; MEISSEL, G. a M. FREY. First experiences with the collagen-elastin matrix MatriDerm as a dermal substitute in severe burn injuries of the hand. *Burns*. 2007, **33**(3), 364-368. ISSN 0305-4179.
- HEIMBACH, D.; LUTERMAN, A.; BURKE, J.; CRAM, A.; HERNDON, D.; HUNT, J.; JORDAN, M.; MCMANUS, W.; SOLEM, L. a G. WARDEN. Artificial dermis for major burns. A multi-center randomized clinical trial. *Annals of Surgery*. 1988, **208**(3), 313-320. ISSN 0003-4932.
- HEITLAND, A.; PIATKOWSKI, A.; NOAH, E. M a N. PALLUA. Update on the use of collagen/glycosaminoglycate skin substitute-six years of experiences with artificial skin in 15 German burn centers. *Burns*. 2004, **30**(5), 471-475. ISSN 0305-4179.
- HICKS, Katie E.; HUYNH, Minh Nq; JESCHKE, Marc a Claudia MALIC. Dermal regenerative matrix use in burn patients: A systematic review. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2019, **72**(11), 1741-1751. ISSN 1748-6815.
- HILL HOLMES, James; MOLNAR, Joseph A.; CARTER, Jeffrey E.; HWANG, James; CAIRNS, Bruce A.; KING, Booker T.; SMITH, David J.; CRUSE,

- C. Wayne; FOSTER, Kevin N.; PECK, Michael D.; SOOD, Rajiv; FELDMAN, Michael J.; JORDAN, Marion H.; MOZINGO, David W.; GREENHALGH, David G.; PALMIERI, Tina L.; GRISWOLD, John A.; DISSANAIKE, Sharmila a William L. HICKERSON. A comparative study of the ReCell® device and autologous spit-thickness meshed skin graft in the treatment of acute burn injuries. *Journal of Burn Care & Research*. 2018, **39**(5), 694-702. ISSN 1559-047X.
- HUANG, Chenyu a Rei OGAWA. Fibroproliferative disorders and their mechanobiology. *Connective Tissue Research*. 2012, **53**(3), 187-196. ISSN 0300-8207.
- CHA, Jisun a Vincent FALANGA. Stem cells in cutaneous wound healing. *Clinics in Dermatology*. 2007, **25**(1), 73-78. ISSN 0738-081X.
- JACINTO, Antonio; MARTINEZ-ARIAS, Alfonso a Paul MARTIN. Mechanisms of epithelial fusion and repair. *Nature Cell Biology*. 2001, **3**(5), E117-E123. ISSN 1465-7392.
- JARVELAINEN, Hannu; SAINIO, Annele a Thomas N. WIGHT. Pivotal role for decorin in angiogenesis. *Matrix Biology*. 2015, **43**(April), 15-26. ISSN 0945-053X.
- JEON, Hyojin; KIM, Junhyung; YEO, Hyeonjung; JEONG, Hoijoon; SON, Daegu a Kihwan HAN. Treatment of diabetic foot ulcer using matrix-derm in comparison with a skin graft. *Archives of Plastic Surgery*. 2013, **40**(4), 403-408. ISSN 2234-6163.
- JESCHKE, Marc G.; PINTO, Ruxandra; KRAFT, Robert; NATHENS, Avery B.; FINNERTY, Celeste C.; GAMELLI, Richard L.; GIBRAN, Nicole S.; KLEIN, Matthew B.; ARNOLDO, Brett D.; TOMPKINS, Ronald G. a David N. HERNDON. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care. *Critical Care Medicine*. 2015, **43**(4), 808-815. ISSN 0090-3493.
- JESCHKE, Marc G.; SHAHROKHI, Shahriar; FINNERTY, Celeste C.; BRANSKI, Ludwik K. a Manuel DIBILDOX. Wound Coverage Technologies in Burn Care: Established Techniques. *Journal of Burn Care & Research*. 2018, **39**(3), 313-318. ISSN 1559-047X.
- JUNQUEIRA, L. Carlos; CARNEIRO, José a Robert O. KELLEY. *Basic histology*. 7th ed. Boston: Appleton & Lange, 1992. ISBN 978-0-8385-0576-2. Srov. LÜLLMANN-RAUCH, Renate. *Histologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2009. Taschenlehrbuch. ISBN 978-3-13-129243-8.

- KAKAGIA, Despoina D. a Efthimios J. KARADIMAS. The efficacy of Versajet™ hydrosurgery system in burn surgery. a systematic review. *Journal of Burn Care & Research*. 2018, **39**(2), 188-200. ISSN 1559-047X.
- KANITAKIS, Jean. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology*. 2002, **12**(4), 390-399; quiz 400-391. ISSN 1167-1122.
- KAO, Huang-Kai; CHEN, Bin; MURPHY, George F.; LI, Qin; ORGILL, Dennis P. a Lifei GUO. Peripheral blood fibrocytes: enhancement of wound healing by cell proliferation, re-epithelialization, contraction, and angio-genesis. *Annals of Surgery*. 2011, **254**(6), 1066-1074. ISSN 0003-4932.
- KAUR, Amtoj; MIDHA, Swati; GIRI, Shibashish a Sujata MOHANTY. Functional skin grafts: where biomaterials meet stem cells. *Stem Cells International*. 2019, **2019**(July), 1286054. ISSN 1687-966X. DOI: 10.1155/2019/1286054.
- KHATIB Lama; CASS, Darrell L. a N. Scott ADZICK. Updates in fetal wound healing and scar prevention. In: KATOWITZ, James A. a William R. KATOWITZ W, ed. *Pediatric Oculoplastic Surgery*. 2. Aufl. Berlin: Springer, 2018, s. 45-57. ISBN 978-3-319-60812-9.
- KIM, Kevin K.; SHEPPARD, Dean a Harold A. CHAPMAN. TGF-β1 Signaling and Tissue Fibrosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2018, 10(4), a022293. ISSN 1943-0264. DOI 10.1101/cshperspect.a022293.
- KÖNIGOVÁ, Radana a Josef BLÁHA. *Komplexní léčba popáleninového traumatu*. Praha: Karolinum, 2010. ISBN 978-80-246-1670-4.
- KRAFT, Robert; HERNDON, David N.; AL-MOUSAWI, Ahmed M.; WILLIAMS, Felicia N.; FINNERTY, Celeste C. a Marc G JESCHKE. Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2012, **379**(9820), 1013-1021. ISSN 0140-6736.
- KUJATH, Peter a Angela MICHELSEN. Wounds - from physiology to wound dressing. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2008, **105**(13), 239-248. ISSN 1866-0452.
- KUMAR, Pramod. Classification of skin substitutes. *Burns*. 2008, **34**(1), 148-149. ISSN 0305-4179.

- LAMBERT, K. V.; HAYES, P. a M. MCCARTHY. LAMBERT, K. V.; HAYES, P.; MCCARTHY, M. Vacuum assisted closure: a review of development and current applications. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2005, **29**(3), 219-226. ISSN 1078-5884.
- LEAVITT, Tripp; HU, Michael S.; MARSHALL, Clement D.; BARNES, Leandra A.; LORENZ, H. Peter a Michael T. LONGAKER. Scarless wound healing: finding the right cells and signals. *Cell & Tissue Research*. 2016, **365**(3), 483-493. ISSN 0302-766X.
- LEE, Ho Jun a Yong Ju JANG. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018, **19**(3), 711. ISSN 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms19030711.
- LICHTMAN, Michael K.; OTERO-VINAS, Marta a Vincent FALANGA. Transforming growth factor beta (TGF-beta) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair and Regeneration*. 2016, **24**(2), 215-222. ISSN 1067-1927.
- MARTIN, Paul. Wound healing - aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997, **276**(5309), 75-81. ISSN 0036-8075.
- MATEU, Rosana; ŽIVICOVÁ, Veronika; DROBNÁ KREJČÍ, Eliška; GRIM, Miloš; STRNAD, Hynek; VLČEK, Čestmír; KOLÁŘ, Michal; LACINA, Lukáš; GÁL, Peter; BORSKÝ, Jiří; SMETANA, Karel, Jr. a Barbora DVOŘÁNKOVÁ. Functional differences between neonatal and adult fibroblasts and keratinocytes: Donor age affects epithelial-mesenchymal crosstalk in vitro. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016, **38**(4), 1063-1074. ISSN 1107-3756.
- MATSUDA, Kazuya; SUZUKI, Shigehiko; ISSHIKI, Nobuhiko; YOSHIOKA, Kazuo; WADA, Ryoichi; HYON, S.-H. a Yoshito IKADA. Evaluation of a bilayer artificial skin capable of sustained release of an antibiotic. *Biomaterials*. 1992, **13**(2), 119-122. ISSN 0142-9612.
- MATSUMURA, Hajime; MATSUSHIMA, Asako; UEYAMA, Masashi a Norio KUMAGAI. Application of the cultured epidermal autograft "JACE((R))" for treatment of severe burns: Results of a 6-year multi-center surveillance in Japan. *Burns*. 2016, **42**(4), 769-776. ISSN 0305-4179.
- MCGRATH, J. A.; EADY, R. A. J.; POPE, F. M. Anatomy and Organization of Human Skin. In: BURNS, Tony; BREATHNACH, Stephen; COX Neil a

- Christopher GRIFFITHS, ed. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Blackwell Publishing, 2004, s. 4190-4192.
- MICHAELI, Dov a Michael MCPHERSON. Immunologic study of artificial skin used in the treatment of thermal injuries. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 1990, **11**(1), 21-26. ISSN 0273-8481.
- MIN, Jang Hwan; YUN, In Sik; LEW, Dae Hyun; ROH, Tai Suk a Won Jai LEE. The use of matriderm and autologous skin graft in the treatment of full thickness skin defects. *Archives of Plastic Surgery*. 2014, **41**(4), 330-336. ISSN 2234-6163.
- MOIEMEN, Naiem; YARROW, Jeremy; HODGSON, Elaine; CONSTANTINIDES, Jiannis; CHIPPEL, Elizabeth; OAKLEY, H.; SHALE, Elizabeth a Martin FREETH. Long-term clinical and histological analysis of Integra dermal regeneration template. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011, **127**(3), 1149-1154. ISSN 0032-1052.
- MOORE, Alessandra L.; MARSHALL, Clement D.; BARNES, Leandra A, et al. Scarless wound healing: Transitioning from fetal research to regenerative healing. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology*. 2018, **7**(2), e309. ISSN 1759-7684.
- NGUYEN, Dai Q. A.; POTOVAR, Tom S. a Patricia PRICE. An objective long-term evaluation of Integra (a dermal skin substitute) and split thickness skin grafts, in acute burns and reconstructive surgery. *Burns*. 2010, **36**(1), 23-28. ISSN 0305-4179.
- NORBURY, William; HERNDON, David N.; TANKSLEY, Jessica; JESCHKE, Marc G. a Celeste C. FINNERTY. Infection in Burns. *Surgical Infections*. 2016, **17**(2), 250-255. ISSN 1096-2964.
- OAKLANDER, Anne Louise a Sandra M. SIEGEL. Cutaneous innervation: form and function. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005, **53**(6), 1027-1037. ISSN 0190-9622.
- OGAWA, Rei. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017, **18**(3), 606. ISSN 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms18030606.
- PATEL, S.; MAHESHWARI, A. a A.; CHANDRA. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *Journal of Wound Care*. 2016, **25**(1), 46-55. ISSN 0969-0700. Srov. TORISEVA, M. a V. M. KAHARI. Proteinases in cutaneous wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009, **66**(2), 203-224. ISSN 1420-682X.

- RASMUSSEN, Cathy; THOMAS-VIRNIG, Christina a B. Lynn ALLEN-HOFFMANN. Classical human epidermal keratinocyte cell culture. *Methods in Molecular Biology*. 2013, **945**(September), 161-175. ISSN 1064-3745.
- RIPPA, Alexandra L.; KALABUSHEVA, Ekaterina P. a Ekaterina A. VOROTELYAK. Regeneration of dermis: scarring and cells involved. *Cells*. 2019, **8**(6). ISSN 2073-4409.
- ROBINSON, Elliot P. a A. Bobby CHHABRA. Hand chemical burns. *Journal of Hand Surgery*. 2015, **40**(3), 605-612; quiz 613. ISSN 0363-5023.
- ROBSON, Martin C.; STEED, David L. a Michael G. FRANZ. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Current Problems in Surgery*. 2001, **38**(2), 72-140. ISSN 0011-3840.
- RODRIGUES, Melanie; KOSARIC, Nina; BONHAM, Clark A. a Geoffrey C. GURTNER. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*. 2019, **99**(1), 665-706. ISSN 0031-9333.
- ROH, Cecilia a Stephen LYLE. Cutaneous stem cells and wound healing. *Pediatric Research*. 2006, **59**(4 Pt. 2), 100R-103R. ISSN 0031-3998.
- ROSENBERG, Lior; KRIEGER, Yuval; BOGDANOV-BEREZOVSKI, Alex; SILBERSTEIN, Eldad; SHOHAM, Yaron a Adam J. SINGER. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns*. 2014, **40**(3), 466-474. ISSN 0305-4179.
- ROSS, Michael H. a Wojciech PAWLINA. *Histology: a Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology*. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. ISBN 978-0-7817-7221-1.
- RYAN, Colleen M., David A. SCHOENFELD, Maryanne MALLOY, John T. SCHULZ, Robert L. SHERIDAN a Ronald G. TOMPKINS. Use of Integra artificial skin is associated with decreased length of stay for severely injured adult burn survivors. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 2002, **23**(5), 311-317. ISSN 0273-8481.
- RYSSEL, H.; GAZYAKAN, E.; GERMANN, G.; OHLBAUER, M. The use of MatriDerm® in early excision and simultaneous autologous skin grafting in burns--a pilot study. *Burns*. 2008, **34**(1), 93-97. ISSN 0305-4179.

POUŽITÉ ZDROJE

- SARTO PICCOLO, Nelson; SARTO PICCOLO, Mônica a Maria Thereza SARTO PICCOLO. Fat grafting for treatment of burns, burn scars, and other difficult wounds. *Clinics in Plastic Surgery*. 2015, **42**(2), 263-283. ISSN 0094-1298.
- SHAHROKHI, Shahriar; ARNO, Anna a Marc G. JESCHKE. The use of dermal substitutes in burn surgery: acute phase. *Wound Repair and Regeneration*. 2014, **22**(1), 14-22. ISSN 1067-1927.
- SHORES, Jaimie T.; GABRIEL, Allen a Subhas GUPTA. Skin substitutes and alternati-ves: a review. *Advances in Skin and Wound Care*. 2007, **20**(9 Pt. 1), 493-508; quiz 509-410. ISSN 1527-7941.
- SCHWEMMLE, K. a R. LINDER. Prinzipien der primären und sekundären Wundversorgung. *Chirurg*. 1995, **66**, 182-187. ISSN 0009-4722.
- SINGER, Adam J. a Steve A. MCCLAIN. Persistent wound infection delays epidermal maturation and increases scarring in thermal burns. *Wound Repair and Regeneration*. 2002, **10**(6), 372-377. ISSN 1067-1927.
- SRIRAM, Gopu; BIGLIARDI, Paul Lorenz a Mei BIGLIARDI-QI. Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. *European Journal of Cell Biology*. 2015, **94**(11), 483-512. ISSN 0171-9335.
- STERN, R.; MCPHERSON, M. a M. T. LONGAKER. Histologic Study of Artificial Skin Used in the Treatment of Full-Thickness Thermal Injury. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 1990, **11**(1), 7-13. ISSN 0273-8481.
- TILLING, Thomas a Ingrid MOLL. Which are the cells of origin in Merkel cell carcinoma? *Journal of Skin Cancer*. 2012, **2012**(December), 680410. ISSN 2090-2913. DOI 10.1155/2012/680410.
- TOMPKINS, Ronald G. a John F. BURKE. TOMPKINS, R. G.; BURKE, J. F. Progress in burn treatment and the use of artificial skin. *World Journal of Surgery*. 1990, **14**(6), 819-824. ISSN 0364-2313.
- ÚZIS. *Národní registr hospitalizovaných* [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, [2020] [cit. 14. 12. 2020]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registr--narodni-registr-hospitalizovanych>.

- VAN ZUIJLEN, Paul P. M.; VAN TRIER, Antoine J. M.; VLO-EMANS, Jos F. P. M.; GROENEVELT, Frits ; KREIS, Robert W. a Esther MIDDEL-KOOP. Graft survival and effectiveness of dermal substitution in burns and reconstructive surgery in a one-stage grafting model. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000, **106**(3), 615-623. ISSN 0032-1052.
- WINFREY, Marion E., Maureen COCHRAN a Margaret T. HEGARTY. A new technology in burn therapy: INTEGRA artificial skin. *Dimensions of Critical Care Nursing*. 1999, **18**(1), 14-20 ISSN 0730-4625.
- WONG, Christine E.; PARATORE, Christian; DOURS-ZIMMERMANN, María T.; ROCHAT, Ariane; PIETRI, Thomas; SUTER, Ueli; ZIMMERMANN, Dieter R.; DUFOUR, Sylvie; THIERY, Jean Paul; MEIJER, Dies; BEERMANN, Friedrich; BARRANDON, Yann a Lukas SOMMER. Neural crest-derived cells with stem cell features can be traced back to multiple lineages in the adult skin. *Journal of Cell Biology*. 2006, **175**(6), 1005-1015. ISSN 0021-9525.
- World Health Organization. *Burns* [online]. Geneva: WHO, ©2020 [cit. 15. 12. 2020]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>.
- YOUSEF, Hani; ALHAJJ, Mandy; SANDEEP, Sharma. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020 [cit. 15. 12. 2020]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>.
- ZAJÍČEK, Robert; GÁL, Peter a kol. *Jizva nejen v popáleninové medicíně*. Praha: Mladá fronta, 2018. Aeskulap. ISBN 978-80-204-4721-0.
- ZAJÍČEK, Robert; GROSSOVÁ, Ivana; ŠUCA, Hubert; KUBOK, Richard a Igor PAFČUGA. Experience with Integra(R) at the Prague Burns Centre 2002-2016. *Acta Chirurgiae Plasticae*. 2017, **59**(1), 18-26. ISSN 0001-5423.
- ZAJÍČEK, Robert; KUBOK, Richard; PETROVÁ, Nikola; TOKARIK, Monika; MATOUŠKOVÁ, Eva; GÁL, Peter. Complex approach to skin repair in an extensively burned child: a case study. *Journal of Wound Care*. 2020, **29**(8), 458-463. ISSN 0969-0700.
- ZAJÍČEK, Robert; MATOUŠKOVÁ, Eva; BROŽ, Ludomír; KUBOK, Richard; WALDAUF, Petr a Radana KÖNIGOVÁ. New biological temporary skin cover Xe-Derma in the treatment of superficial scald burns in children. *Burns*. 2011, **37**(2), 333-337. ISSN 0305-4179.

POUŽITÉ ZDROJE

ZAJÍČEK, Robert; STICOVÁ, Eva a Radana KÖNIGOVÁ. A histological analysis of artificial skin in an extensively burned child, 14 years after application: a case report. *Journal of Wound Care*. 2018, **27**(1), 14-18. ISSN 0969-0700.

ZAJÍČEK, Robert; STICOVÁ, Eva; ŠUCA, Hubert a Ludomír BROŽ. Kožní náhrada Integra® v klinické praxi. *Rozhledy v chirurgii*. 2013, **92**(5), 283-287. ISSN 0035-9351.

ZIEGER, Michael A. J.; OCHOA, Manuel; RAHIMI, Rahim; CAMPANA, Gonzalo; THOLPADY, Sunil; ZIAIE, Babak a Rajiv SOOD. Skin regeneration using dermal substrates that contain autologous cells and silver nanoparticles to promote antibacterial activity: in vitro studies. *Military Medicine*. 2017, **182**(S1), 376-382. ISSN 0026-4075.

ZIEGLER, U. E.; DEBUS, E. S.; KELLER, H. P. a A. THIEDE. Hautersatzverfahren bei chronischen Wunden. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2001, **126**(Suppl. 1), 71-74. ISSN 0044-409X.

Seznam použitých zkratek

BM	---	bazální membrána
CEAs	---	kultivované epidermální buňky (Culture Epidermal Autografts)
DE	---	dermoepidermální
ECT	---	extracelulární matrix
EGF	---	epidermální růstový faktor (Epidermal Growth Factor)
FDA	---	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv USA (Federal Drug Administration)
FPDs	---	fibroproliferativní choroby (Fibroproliferative Disorders)
FTSGs	---	štěpy kůže a štěpy v plné síle (Full Thickness Skin Grafts)-
GAG	---	glykosaminoglykan
GT	---	granulační tkáň
HE	---	barvení hematoxylinem a eosinem
IGF	---	inzulinu podobný růstový faktor 1 (Insulin-like Growth Factor 1)
IL-1	---	interleukin-1
KPM	---	Klinika popáleninové medicíny 3.LF UK a FNKV
MIF	---	migraci makrofágů inhibující faktor (Macrophage Migration Inhibitory Factor)
MMP	---	metaloproteináza
PDGF	---	od destiček odvozený růstový faktor (Platelet Derived Growth Factor)
PMNL	---	polymorfonukleární leukocyty
α-SMA	---	aktin hladkých svalových vláken alfa (Alpha-Smooth Muscle Actin)
SPD	---	stratum papillare dermis
SRD	---	stratum reticulare dermis
STSG	---	kožní štěp obsahující epidermis a část dermis (split-thickness skin graft)
TGF-β1 a β2	---	transformující růstový faktor β 1 a β 2 (Transforming Growth Factor)
TNF-α	---	tumor nekrotizující faktor-alfa (Tumor Necrosis Factor - alpha)
V.A.C.	---	systém vakuové podtlakové léčby ran (Vacuum Assisted Closure)
VEGF	---	cévní endotelový růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VSS	---	Vancouverský skórovací systém pro posouzení jizev (Vancouver Scar Scale)

Seznam tabulek a obrázků

Seznam tabulek

Tab. 1. Základní přehled funkcí kůže	11
Tab. 2. Rozdíly mezi povrchovými, hlubokými a hypertrofickými subpopulacemi fibroblastů	46
Tab. 3. Kožní náhrada Integra® na KPM FNKV 2002 - 2020.....	51
Tab. 4. Srovnání VSS u jizvy po aplikaci Integry® ve srovnání s jizvou po DE štěpu u pacientů léčených na KPM FNKV 2002-2016.....	60
Tab. 5. Pacienti léčení na KPM pomocí kožní náhrady Matriderm® 2018-2020.....	67
Tab. 6. Pacienti léčení na KPM pomocí kožní náhrady Matriderm® 2018-2020, zhojení a komplikace	69

Seznam obrázků

Obr. 1. Epitelizace popáleniny II. stupně.....	20
Obr. 2. Fibrotizace popálené plochy	21
Obr. 3. Odstranění hypergranulace z rány exkochleační lžičkou před plánovanou transplantací dermo-epidermálním štěpem.....	25
Obr. 4. Bohatě vaskularizovaná granulační tkáň u potkana excizi	26
Obr. 5.A Tangenciální excize nekrotického koria.....	29
Obr. 5.B Fasciální nekrektomie	29
Obr. 5.C Debridement meziprstí	30
Obr. 6.A Metody kožní transplantace.....	32
Obr. 6.B Metody kožní transplantace - xenotransplantace	33
Obr. 6.C Metody kožní transplantace – acelulární prasečí dermis	33
Obr. 7.A Kožní náhrady – kultivované autologní keratinocyty	36
Obr. 7.B Kožní náhrady – Integra® artificial skin	36
Obr. 7.C Kožní náhrady – směs autologních kožních buněk	37
Obr. 7.D Kožní náhrady – Matriderm®	37
Obr. 8. Jizevnaté hojení.	42
Obr. 9. A a B Patologické formy jizevnatého hojení.	43
Obr. 10. A a B Histologický obraz Integry®	53
Obr. 11. Schéma unikátní sendvičové kožní transplantace.....	56
Obr. 12 Sendvičová technika DE transplantace.....	56
Obr. 13. A,B,C,D,E,F Příklad použití náhrady Integra® v řešení defektů nepopáleninové etiologie.	58

Obr. 14. A,B,C,D Aplikace Integry® v rámci řešení rozsáhlého pigmentového névu na koleni.....	64
Obr. 15. A Matriderm® - aplikace	68
Obr. 15. B Matriderm® - aplikace	68
Obr. 16. Použití matrice Matridermu® v řešení vzácná vrozené ischemické Volkmannovy kontraktury	70
Obr.17. A,B,C,D Využití kožní náhrady Nevelia® v léčbě hlubokého defektu prstu po poleptání louhem	74
Obr. 17. E,F,G,H Využití kožní náhrady Nevelia® v léčbě hlubokého defektu prstu po poleptání louhem	75
Obr.18. A a B Histologický obrázek jizvy po aplikaci dermální náhrady 14 let po aplikaci.....	78
Obr. 19. Proces novotvorby kolagenu v 3D síti bovinní matrice.....	81

Publikace k tématu práce

1. ZAJÍČEK, Robert; STICOVÁ, Eva; ŠUCA, Hubert a Ludomír BROŽ. Kožní náhrada Integry® v klinické praxi. *Rozhledy v chirurgii*. 2013, **92**(5), 283-287. ISSN 0035-9351.
2. ZAJÍČEK, Robert; KENDRA, Michal a Ivana GROSSOVÁ. Novinky v ošetření a léčbě popálenin. *Referátový výběr z dermatovenerologie*. 2016, **58**(4), 5-15. ISSN 1213-9106.
3. ZAJÍČEK, Robert; GROSSOVÁ, Ivana; ŠUCA, Hubert; KUBOK, Richard a Igor PAFČUGA. Experience with Integra® at the Prague Burns Centre 2002-2016. *Acta Chirurgiae Plasticae*. 2017, **59**(1), 18-26. ISSN 0001-5423.
4. ZAJÍČEK, Robert; STICOVÁ, Eva a Radana KÖNIGOVÁ. A histological analysis of artificial skin in an extensively burned child, 14 years after application: a case report. *Journal of Wound Care*. 2018, **27**(1), 14-18. ISSN 0969-0700. DOI10.12968/jowc.2018.27.1.14. **IF: 1.948/2018**.
5. ZAJÍČEK, Robert; GÁL, Peter a kol. *Jizva nejen v popáleninové medicíně*. Praha: Mladá fronta, 2018. Aeskulap. ISBN 978-80-204-4721-0.
6. ZAJÍČEK, Robert; KUBOK, Richard; PETROVÁ, Nikola; TOKARIK, Monika; MATOUŠKOVÁ, Eva a Peter GÁL. Complex approach to skin repair in an extensively burned child: a case study. *Journal of Wound Care*. 2020, **29**(8), 458-463. ISSN 0969-0700. DOI: 10.12968/jowc.2020.29.8.458. **IF: 1.798/2019**.
7. ZAJÍČEK, Robert; ŠUCA, Hubert; GROSSOVÁ, Ivana; FETISSOV, V. a Igor PAFČUGA. Dermal replacement with Matriderm®- first experience at the Prague Burn Centre. *Acta Chirurgiae Plasticae*. 2020, **62**(3-4), 78-83. ISSN 0001-5423.
8. DVOŘÁNKOVÁ, Barbora; MATOUŠKOVÁ, Eva a Robert ZAJÍČEK. Kožní banka a kulturační laboratoř. In: KÖNIGOVÁ, Radana et al. *Komplexní léčba popáleninového traumatu*. Praha: Karolinum, 2010, s. 145-160. ISBN 978-80-246-1670-4.
9. Gál P., Fröhlichová, Zajíček R. Early changes during skin repair using tissue-engineered dermal template in a full thickness burn, v tisku *Folica Biologica* 19.11.2020, ref. číslo. 2020-1422

Přílohy

Příloha č. 1

Článek

ZAJÍČEK, Robert; KENDRA, Michal a Ivana GROSSOVÁ. Novinky v ošetření a léčbě popálenin. *Referátový výběr z dermatovenerologie*. 2016, 58(4), 5-15. ISSN 1213-9106.

Příloha č. 2

Kapitola z knížky

DVOŘÁNKOVÁ, Barbora; MATOUŠKOVÁ, Eva a Robert ZAJÍČEK. 6. Kožní banka a kultivační laboratoř. In: **KÖNIGOVÁ, Radana et al.** Komplexní léčba popáleninového traumatu. Praha: Karolinum, 2010, s. 145-160. ISBN 978-80-246-1670-4.

Příloha č. 3

Publikace

ZAJÍČEK, Robert; STICOVÁ, Eva; ŠUCA, Hubert a Ludomír BROŽ. Kožní náhrada Integra(R) v klinické praxi. *Rozhledy v chirurgii*. 2013, 92(5), 283-287. ISSN 0035-9351.

Příloha č. 4

Publikace

ZAJÍČEK, Robert; KUBOK, Richard; PETROVÁ, Nikola; TOKARIK, Monika; MATOUŠKOVÁ, Eva a Peter GÁL. Complex approach to skin repair in an extensively burned child: a case study. *Journal of Wound Care*. 2020, 29(8), 458-463. ISSN 0969-0700. DOI: 10.12968/jowc.2020.29.8.458. IF: 1.798/2019.

Příloha č. 5

Publikace

ZAJÍČEK, Robert; GROSSOVÁ, Ivana; ŠUCA, Hubert; KUBOK, Richard a Igor PAFČUGA. Experience with Integra® at the Prague Burns Centre 2002-2016. *Acta Chirurgiae Plasticae*. 2017, 59(1), 18-26. ISSN 0001-5423.

Příloha č. 6

Publikace

ZAJÍČEK, Robert; ŠUCA, Hubert; GROSSOVÁ, Ivana; FETISSOV, V. a Igor PAFČUGA. Dermal replacemenet with Matriderm®- first experience at the Prague Burn Centre. Acta Chirurgiae Plasticae. 2020, 62(3-4), 78-83. ISSN 0001-5423.

Příloha č. 7

Publikace

ZAJÍČEK, Robert; STICOVÁ, Eva a Radana KÖNIGOVÁ. A histological analysis of artificial skin in an extensively burned child, 14 years after application: a case report. Journal of Wound Care. 2018, 27(1), 14-18. ISSN 0969-0700. DOI10.12968/jowc.2018.27.1.14. IF: 1.948/2018.

Příloha č. 8

Publikace

Gál P.,Fröhlichová.,Zajíček R. Early changes during skin repair using tissue-engineered dermal template in a full thickness burn, v tisku Folica Biologica 19.11.2020, ref. číslo. 2020-1422