

Jiří Záhorský

ZEVNÍ DERMATOLOGICKÁ TERAPIE A KOSMETIKA

POHLEDY KLINICKÉ, FYZIOLOGICKÉ
A BIOLOGICKÉ



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

ZEVNÍ DERMATOLOGICKÁ TERAPIE A KOSMETIKA

Autor:

Prof. MUDr. Jiří Záhejský, DrSc.

Recenzenti:

Prof. MUDr. Anna Fadrhonicová, DrSc.

Doc. MUDr. Marie Viktorinová, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2006

Obrázky a schémata dodal autor.

Cover Photo © profimedia.cz/CORBIS, 2006

Knihá vychází za finanční podpory firem:

L'ORÉAL ČESKÁ REPUBLIKA s.r.o. – LA ROCHE-POSAY a SPIRIG EASTERN a. s.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2595. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Jana Maláčková

Sazba a zlom Martin Hanslian

Počet stran 136 + 4 strany barevné přílohy

1. vydání, Praha 2006

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Tato publikace je pro určené odborné pracovníky ve zdravotnictví.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-1551-1 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6328-6 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Předmluva	9
Úvod	11
1 Biologický vývoj kůže člověka jakožto ochranného integumentu	13
1.1 Fylogenetický vývoj kůže	13
1.2 Vývojové specifity lidské kůže	16
1.2.1 Embryonální vývoj jednotlivých kožních struktur	16
1.2.2 Buněčné elementy zajišťující specifické funkce kůže	19
1.3 Význam vývojových interakcí kožních struktur	20
1.4 Regionální specifity kůže	21
1.4.1 Specifita kůže v oblasti palmoplantární	22
1.4.2 Kůže v oblastech mimodlaňoploskových	23
1.4.3 Kůže v oblasti obličeje a krku	23
1.4.4 Oblast vlasaté části hlavy	24
1.4.5 Oblasti axilární, perigenitální a perianální	25
1.5 Kůže jako biologická struktura (Obecný souhrn)	25
Kapitola 1 – Literatura	26
2 Základní biologické a fyziologické funkce kůže a důsledky jejich porušení	29
2.1 Funkce bariérová	29
2.1.1 Mechanizmy podílející se na hydrataci kožního povrchu (rohové vrstvy)	30
2.1.2 Důsledky nadměrné hydratace kožního povrchu na funkci bariéry	32
2.1.3 Porucha bariérové funkce v důsledku stavu „suché kůže“	33
2.1.4 Důsledky opakovaného nebo dlouhodobého působení látek (např. emulgátorů) na bariérovou funkci kůže	34

2.1.5 Mechanizmy reparace (úpravy) důsledků poškozené rohové vrstvy (bariéry)	34
2.1.6 Vývoj stavu tzv. hypersenzitivní kůže	35
2.1.7 Změny bariérové funkce kůže v důsledku stárnutí	35
2.2 Funkce imunologické ochrany	36
2.2.1 Faktory a mechanismy ovlivňující imunologickou funkci kůže	36
2.3 Funkce ochrany proti vlivu UV záření	39
2.3.1 Struktury podílející se na omezení průniku UV záření do kůže	39
2.3.2 Poruchy a změny ochranných systémů proti vlivu UV záření	40
Kapitola 2 – Literatura	41

3 Základní složky zevních léčiv a hodnocení jejich účinnosti. 43

3.1 Současné požadavky na kvalitu přípravků určených k aplikaci na kůži.	43
3.2 Látky účinné	44
3.3 Základy (vehikula)	47
3.4 Látky pomocné	48
3.5 Mechanizmy resorpce a možnosti hodnocení účinnosti zevních léčiv (účinných látek)	49
Kapitola 3 – Literatura	53

4 Aplikační formy zevních léčiv a kosmetik

(Složení, předpokládané mechanismy působení na kůži a využití v praktické aplikaci) **55**

4.1 Dermatologická externa tekutá	55
4.1.1 Vodné roztoky	55
4.1.2 Alkoholové roztoky (tinkтуры) ve zředěném etanolu	56
4.2 Zásypy (pudry – Pulveres)	56
4.2.1 Zásypy organické povahy (škroby)	56
4.2.2 Zásypy anorganické povahy	57
4.2.3 Mikronizované zásypy	57
4.3 Tekuté pudry (Pulveres adspersorii liquidii)	58
4.4 Pasty (Pastae)	58
4.5 Masti (Unguenta)	60
4.6 Krémy (Cremores) – emulzní systémy různých typů	61
4.6.1 Dvoufázové emulzní systémy	62

4.6.2 Třífázové emulzní systémy (tzv. směsné emulze)	63
4.6.3 Mikroemulze	64
4.7 Lotiony – Lotiones (česky „omyvadla“).	65
4.8 Pěny – Spumae (Foams)	66
4.9 Spreje – Aerodispersiones (aerosoly)	66
4.10 Gely – gelová externa	66
4.11 Zevní léčiva nanášená koupelovou aplikací	68
4.12 Lipozomy v dermatologické zevní terapii a v kosmetice	70
4.13 Transdermální aplikace léčiv	73
4.14 Způsoby aplikace prostředků pro zevní terapii.	76
4.15 Vliv historické změny koncepce účinnosti dermatologických extern a kosmetik na fyziologii kožního povrchu (bariérovou funkci)	77
Kapitola 4 – Literatura	78

5 Interakce aplikovaného externa s povrchovými strukturami pokožky 81

6 Obecné zásady v současné koncepci zevní terapie 83

6.1 Příčiny poruch fyziologických funkcí kožního povrchu a jejich patofyziologické důsledky	83
6.2 Možnosti úpravy (regenerace) porušených fyziologických funkcí.	83
Kapitola 6 – Literatura	87

7 Klinické postupy v denní péči o kůži a v zevní terapii (Obecné zásady a doporučení) 89

7.1 Problematika hygienické očisty a denní péče u osob se zdravou kůží	89
7.2 Problematika hygienické očisty u osob s chorobně postiženou kůží	92
7.3 Dermatózy ve stadiu akutní výsevové fáze.	93
7.4 Zevní terapie v oblasti vlasaté části hlavy	97
7.5 Zevní terapie v oblasti obličeje a krku	99
7.6 Zevní terapie v oblastech intertriginózních (zapářkových)	101

7.7 Zevní terapie v oblasti palmoplantární (se zaměřením na problematiku „obuté nohy“)	102
7.7.1 Problematika tzv. „obuté nohy“	103
7.8 Problematika ovlivnění hyperhidrózy	106
7.8.1 Hyperhidróza v oblasti palmoplantární	106
7.8.2 Hyperhidróza v oblasti axilární (podpažní)	111
7.9 Problematika a možnosti ovlivnění stavu tzv. hypersenzitivní kůže	113
7.10 Péče o kůži po korektivně dermatologických zákrocích	116
Kapitola 7 – Literatura	121

8 Závěry a perspektivy vývoje přípravků pro zevní dermatologickou terapii a kosmetiku	127
--	------------

Rejstřík	129
-----------------	------------

Předmluva

Lidská kůže je mimořádně důležitým orgánem zprostředkujícím kontakt organismu s vnějším prostředím, oplývajícím množstvím nepříznivých činitelů. Kromě toho kůže často odzrcadluje i nejrůznější nefyziologické či patologické procesy vnitřních orgánů. Z těchto hledisek je kůže jako jeden z největších lidských orgánů mimořádným indikátorem lidského zdraví. Incidence kožních a pohlavních onemocnění celosvětově nepřetržitě stoupá především v souvislosti se zhoršujícími se podmínkami vnějšího prostředí, s nežádoucími účinky léků, s poruchami imunity, s geneticky podmíněnými stavy, s onkologickými a vnitřními chorobami, se šířící se promiskuitou a prostitucí. V ambulancích praktických lékařů tvoří v struktuře pacientů až 20 % osoby s kožními a pohlavními nemocemi.

Nárůst incidence kožních nemocí podnítl mohutný rozvoj farmaceutického průmyslu s produkcí dermatologik pro systémovou i topickou terapii, která i nadále zůstává v popředí léčebných opatření. Je známou skutečností, že dermatologická terapie – obzvláště topická – představuje nelehký problém vzhledem k individuálním vlastnostem lidské kůže a k rozmanitostem klinického průběhu dermatóz. Pominuly časy, kdy dermatologická místní terapie pozůstávala z minimálního množství účinných látek, ale hlavně mast'ových, krémových a jiných základů, které jsou dnes vystřídány moderními a účinnějšími vehikuly. Složitý problém výběru a aplikace zevní dermatologické terapie vyžaduje množství vědomostí a zkušeností, protože nesprávné použití dermatózu nejen nevyлéčí, ale může způsobit i její zhoršení. Značné mezery v literatuře o dermatologické preskripci se snaží překonat jeden z nejpovolanějších pracovníků na tomto poli – prof. MUDr. Jiří Záhejský, DrSc., který se už po desetiletí věnuje zmíněné problematice. Získané poznatky souhrnně představuje v nejnovější monografii o dermatologické zevní terapii a kosmetice.

Text knihy je zajímavý především tím, že přináší pohled na terapii z hlediska biologických a fyziologických vlastností kůže. Z tohoto důvodu se autor nejprve věnuje zajímavé kapitole o biologickém vývoji kůže a jejím základním biologickým a fyziologickým funkcím, kde je zdůrazňována hlavně funkce bariérová, funkce imunologické ochrany proti vlivu ultrafialového záření. Po těchto úvodních statích přistupuje autor k podrobné analýze současných požadavků na kvalitu a zdravotní bezpečnost přípravků určených k aplikaci na kůži a detailně se věnuje aplikačním formám zevních léčiv a kosmetik a jejich praktickému využití. Zde zvláště zaujme stat' o lipozomech a oleozomech a jejich použití při chorobných stavech s porušenou bariérovou funkcí.

Závěrečná kapitola pojednává o klinických postupech v denní péči o kůži a v zevní terapii, o problematice hygienické očisty a o zevní terapii v jednotlivých lokalitách tělesného povrchu.

Po přečtení velmi zajímavé monografie je možno jednoznačně konstatovat, že autor se vynikajícím způsobem zhostil nelehké úlohy širokého posouzení dermatologické zevní terapie a její vývojové tendence. Vlastní bohaté zkušenosti jsou tím odevzdávány nejen okruhu dermatovenerologů, ale i farmakologům a posluchačům těchto oborů, kosmetologům a jiným odborníkům, kterým osvětluje složitost dermatologické terapie. Monografie se tak stává mimořádně aktuální a dlouho očekávanou pomůckou v denní praxi ošetřování lidské kůže.

Prof. MUDr. Jozef Buchvald, DrSc.

Úvod

Velice si cením toho, že otevíráte tuto knihu pojednávající o zevní dermatologické terapii a kosmetice z pohledu biologie a fyziologie kůže. V úvodu bych chtěl uvést motivaci k napsání této knihy.

Po celou dobu padesáti let, po kterou jsem se problematikou lidské kůže zabýval, jsem nemile vnímal obecné, zjednodušující pohledy na kůži jako na pasivní, mechanický předěl ohraničující jejího nositele – člověka – od zevního prostředí. Takovýto přístup zákonitě vedl a stále vede k obecnému nedocenění významnosti dermatologie v rámci ostatních lékařských oborů.

Z neoprávněně zjednodušujícího pojetí kůže pramení stejně zjednodušující a podceňující obecné názory na zevní aplikaci léčiv v rámci dermatologie a kosmetické péče. Z těchto důvodů je obsah této knihy zaměřen na vědecky podložené informace o kůži jako významném a pro život člověka nezbytném orgánu, jehož biologické a fyziologické vlastnosti zasluhují a vyžadují stejně vysoké vědomosti a respektování jeho specifických vlastností a potřeb jako orgány a systémy ostatní.

S takovýmto pojetím kůže, jakožto biologicky významného orgánu, vytvářejícího trvalou, vitální komunikaci se zevním prostředím, nesporně souvisí, v rámci působení celého spektra environmentálních vlivů a faktorů, i vliv látek a léčiv, které se v rámci zevní terapie a péče o kůži na kůži aplikují.

Proto je v knize výklad o jednotlivých složkách zevní terapie, o jejich farmakodynamice a farmakokinetice a o aplikačních formách koncipován, kromě deklarované cílené účinnosti, také z hlediska vlivů na kůži poškozenou chorobným procesem a její urychlenou funkční reparaci.

Zevní dermatologická terapie, stejně jako racionální aplikace kosmetik založená na znalostech farmakodynamiky, farmakokinetiky, aplikačních forem, dávkování a vlivu na fyziologické funkce kůže se svojí odbornou významností nijak neliší od odborných znalostí farmakoterapie a léčebných postupů v jiných lékařských oborech.

Obsah knihy jako celku a jejích jednotlivých kapitol je koncipován tak, aby poskytl čtenářům z řad studentů medicíny, dermatologů, kosmetologů a dalších styčných oborů, jakož i z řad pracovníků z farmaceutického a kosmetologického vývoje dostatek odborných informací pro vlastní práci a odbornou argumentaci, a hlavně tak, **aby vedl k zamyšlení nad současným stavem a perspektivním vývojem zevní terapie z pohledu biologických a fyziologických aspektů kůže, a tím k renesanci**

obecného povědomí o kůži jakožto významném biomedicínském orgánu, o což usiloval váhou své velké vědecké autority již J. E. Purkyně.

1 Biologický vývoj kůže člověka jakožto ochranného integumentu

1.1 Fylogenetický vývoj kůže

Kůže a její nejzevnější vrstva epidermis představuje biologický bariérový orgán (integument), který se v průběhu fylogenetického vývoje na úrovni neochlupeného – „lysého“ savce – člověka diferencoval se zaměřením na jeho přežívání a ochranu v suchozemských a mnohdy nepříznivých podmínkách životního prostředí.

Z těchto faktorů trvale na kůži nepříznivě působících lze jmenovat vlivy vedoucí k jejímu vysušování, její povrchové oxidaci, vlivy stále se měnící teploty prostředí, důsledky trvalé expozice UV záření, kontaminaci mikroby, nežádoucí působení chemických látek, vlivy povrchové mechanické traumatizace aj.

Z obecného pohledu tedy kůže svým epidermálním povrchem člověka od těchto nepříznivých vlivů „odděluje“ a chrání, ale současně ho s životním prostředím „spojuje“ svojí schopností sekreční, resorpční a „signální“ varující před možností vážnějšího poškození (složkami imunitní povahy).

Průběh fylogenetického vývoje spočívající v utváření biologické funkce kožního povrchu (epidermis) „oddělující, spojující a signální“ je na úrovni obratlovců, pro pochopení této problematiky, velmi významný a zajímavý (13).

Epidermis ryb představuje mnohvrstevný, nezrohovatělý, plochý epitel s řadou speciálně funkčně diferencovaných buněk tvořících hlen, dále sensorické buňky (chutňové pupeny, chemosenzory, „orgán postranní linie“) k určování směru proudění vody a buňky neuroendokrinní (Merkelovy).

Zevní epidermální vrstva má mikrovilózní povrch, oproti člověku zůstává „vitální“ a podílí se sekrecí a resorpcí na látkové výměně (podobně jako periderm lidského fétu).

Zrohovatělá vrstva epidermis jakožto bariéra vůči zevnímu prostředí nevzniká. Šupiny se pokládají za ploché kostěné plátky identické s „kožními kostmi“ v dermis některých vyšších obratlovců.

Reptilové (hadí) a ptáci – úplný přechod k suchozemskému způsobu života bez funkční závislosti na vodě si vyžádal u hadů vývoj nových funkcí povrchového integumentu. Tvorba hlenu a resorpce povrchem ustupuje do pozadí. Naopak se **zdokonaluje bariérová funkce povrchu k ochraně proti noxám zevního prostředí.**

Například trvalé vystavení kožního povrchu ovzduší způsobujícím jeho vysychání si vyžádalo vývoj mechanismů udržujících nezbytný obsah vody v kožním povrchu. U hadů se pro tento účel vyvinula rohová vrstva s mezibuněčnými substancemi schopnými udržovat stabilní hydratační profil, což se jako vysoce efektivní mechanismus zachovalo až na úroveň člověka.

Pro mechanickou ochranu kožního povrchu se u hadů vyvinula vícevrstevná povrchová rohová vrstva krytá zrohovatělými kožními šupinami.

Epidermis hadů má již typickou stavbu všech obratlovců, což představuje trvale se obnovující vrstvu bazálních buněk, které se postupně diferencují do struktury vrstvy rohové, typické u člověka. Určitá odlišnost spočívá v přetrvávající, ale omezené tvorbě hleny (jako u ryb) a v syntéze dvou typů keratinů.

Alfa-keratin je typický pro třídu savců a beta-keratin se vyskytuje jen u hadů a v ptačích pérech. Alfa-keratiny jsou elastické – ohebné, beta-keratiny jsou pevné. Vrstvy alfa- a beta-keratinů se u hadů vzájemně překrývají a odlučují se při „svlékání“ (7, 13).

Epidermis u ptáků představuje 2–3 vitální buněčné vrstvy (stratum basale a stratum spinosum) a velmi tenké a porézní stratum corneum (keratin typu alfa). Stratum granulosum chybí. Péra ptáků sestávají z keratinu beta a z povrchových šupin obsahujících keratin alfa i beta.

Struktura **epidermis lidské kůže** je charakterizována jako vícevrstevný zrohovatělý plochý epitel (proces alfa-keratinizace). Trvale mitoticky aktivní vrstva bazálních buněk produkuje dceřiné buňky, které podléhají epidermální diferenciaci, což trvá asi 30 dní (do odlučování stratum disjunctum).

Procesy buněčného dělení a buněčné diferenciacie jsou řízeny z epidermis samé a dosud neúplně stanovenými růstovými faktory z přiléhající dermis (viz kapitoly 1.2 a 1.3).

V procesu diferenciacie epidermálních buněk lze rozlišit tři stadia: stadium syntézy, transformační stadium a stadium terminální.

- **Stadium syntézy**

Trvá 2 týdny. Začíná ve stratum basale a dolním stratum spinosum.

Obecně: Zvětšení objemu buněk, počtu buněčných organel a obsahu proteinů v buňkách.

Stratum basale – exprimace 7 nízkomolekulárních cytokeratinových polypeptidů.

Stratum spinosum – syntéza výšmolekulárních cytokeratinů. Cytokeratinová filamenta jsou pevně svázána (tonofilamenty) a zakotvena v desmozomech. Funkcí cytokeratinových filamentů je tvorba cytoskeletů pro zajištění pevnosti, stability a flexibility epidermis.

Na dlaních a ploskách – syntéza vysokomolekulárního cytokeratinu 9 (**doklad o specifčnosti dlaňoploskové epidermis**).

Dalším produktem diferenciaci ve spodním stratum spinosum jsou **membrane coating granules** (keratinozomy, Odlandova tělíska) **obsahující dvojlamely lipidů**.

Stratum granulosum – vznik keratohyalinových granulí, tvořených profilagrinem bohatým na histidin. Na konci stadia syntézy se na vnitřní straně buněčných membrán strata granulosa vytváří pruh proteinů involukrinu, lorikrinu a keratolininu.

Stratum corneum – změna profilagrinu na filagrin, tvořící podíl interfilamentózní matrix.

Přechodem korneocytů do horní granulózní vrstvy a na hranice rohové vrstvy je stadium syntézy ukončeno.

- **Stadium transformační**

Obecně: Enzymatická přestavba všech produktů diferenciaci a buněčných organel (od středních partií spinózní vrstvy).

- **Stadium terminální**

Obecně: Zmenšení obsahu vody, zmenšení objemu buněk, „**zhuštění**“ **konzistence epidermálních struktur**. Tonofilamenty jsou velmi hustě uloženy, keratohyalinová granula obaluje pevná intercelulární amorfní masa s keratinovými filamenty pevně spojená (na jejich vazbě se podílí filagrin, který je též zdrojem volných aminokyselin). **Jeho enzymatickou degradací vznikají NMF (Natural Moisturising Factors) zvyšující elasticitu keratinových proteinů (18).**

Lamelární tělíska (membrane coating granules) vypuzují do mezibuněčných prostorů dvouvrstvé lipidní membrány.

Extracelulární enzymy (fosfatázy, sulfatázy, esterázy) lipidy dále přestavují a zpevňují povrchy buněk rohové vrstvy. Působením membránového enzymu – transglutaminázy – vznikají mezi buňkami povrchové rohové vrstvy pevné peptidové vazby, tzv. cross links epidermální. Terminální stadium diferenciaci je ukončeno. Desmozomální spoje se uvolňují a rohové buňky se na povrchu kontinuálně odlučují (stratum disjunctum).

Výsledný stav epidermální diferenciaci:

- mechanická ochrana a flexibilita kožního povrchu,
- ochrana fyzikálně-chemická,
- bariérová regulace průniku vody a ve vodě rozpustných látek (omezení ztrát tělesných tekutin – vody),
- odlučování znečištění kožního povrchu mikroby a škodlivými látkami,
- melanin – ochrana omezující vliv UV záření.

Poruchy v průběhu diferenciaci (vrozené i získané) vedou k vývoji epidermis abnormální – funkčně insuficientní (viz kapitola 2).

1.2 Vývojové specifity lidské kůže

1.2.1 Embryonální vývoj jednotlivých kožních struktur

Základní proces vývoje kůže (4, 5, 12, 15) spočívá v interkomunikaci buněk různého ontogenetického původu a různých vlastností, které se dostávají do kontaktu v důsledku morfogenetických pohybů. Tyto „heterotypické“ interakce mezi buňkami ektodermálními a mezodermálními v průběhu ontogeneze vedou ke vzniku nových diferencovaných buněk a tkání. Interakční vztahy přetrvávají po celý život (viz kapitola 1.3).

- **Epidermis**

Po 4. týdnu Vývin jednovrstevné epiteliální vrstvy – tzv. peridermu – spojené s vrstvou bazálních buněk pod ní ležící.

Buňky peridermu se „olupují“ (odlučují) do amniové tekutiny.

V 11. týdnu Začátek diferenciacie epidermálních vrstev (se známkami keratinizace) s programovanou apoptózou (odúmrtí povrchových buněk).

Proliferace a diferenciacie epidermálních buněk je regulována řadou působků a růstových faktorů.

Epidermální růstový faktor
Transformující růstový faktor alfa a beta
Keratin – růstový faktor
Inzulin-like růstový faktor I. a II.
Cytokiny IL-1-alfa a IL-6.
Kyselina retinová
Ca²⁺

Tyto tzv. **transkripční faktory**, regulující expresi specifických genů, ovlivňují diferenciaci keratinocytů. Porušení – nerovnováha mezi těmito regulačními mechanizmy (systémy) může vyústit ve vývin chorobných projevů. Např. nadměrná produkce růstového faktoru alfa a beta (autoregulátor epidermální proliferace) může perspektivně vést ke stavům hyperproliferacním, např. typu psoriázy, ale i k nádorovému bujení (4, 12).

Na vývoji prvotních nervových struktur (senzorických a sympatických) se již v prvních týdnech fetálního vývoje podílí **nervový růstový faktor** (Nerve Growth Factor – NGF) a **neurotrofiny** exprimované embryonálními mezodermálními i ektodermálními buňkami. Tyto primárně tvorbu nových nervových pletení podporují a současně zajišťují v dalším vývoji jejich ochranu. Produkce neurotrofinů v průběhu dalšího vývoje inervace v kůži stoupá (16).

V průběhu 6. měsíce Formace vrstevnaté epidermis s charakterem epidermis postnatální.

Vývin základní bariérové funkce epidermis, která v té době vytváří bariéru mezi plodem a zevním prostředím představovaným plodovou vodou znečištěnou fetální močí a zbytky apoptózou destruovaných buněk.

Je to projev významné adaptace kůže plodu v měnících se podmínkách prostředí.

Další ochrannou vrstvu epidermis plodu vystavené plodové tekutině představuje **vernix caseosa** – směs produktů fetálních mazových žláz a odumřelých epidermálních buněk. Ten svým hladkým povrchem také usnadňuje průběh porodu.

- **Dermis**

Dermis se vyvíjí obecně z mezodermálních buněk lokalizovaných bezprostředně pod ektodermem.

V oblasti obličeje a přední části krku však pochází dermální buňky z ektodermu kraniální neurální lišty (10).

3. měsíc Přechod z embryonální buněčné formy do diferencované mezenchymální formy – fibroblastů s tvorbou fibrózní mezibuněčné matrix.

Vývoj hlavních typů pojivových vláken kolagenu I a III a vláken elastických.

Časná kapilární síť se rozvine a vytvoří pleteně větších cév, které sledují průběh nervů a jsou spojeny s chlupovými folikuly.

Senzorické nervy vrůstají do dermis a epidermis, kde vytvářejí reflexní oblouky umožňující plodu reagovat na tlak a tření.

- **Hypodermis**

Podkožní tukově-vazivová tkáň naléhající na dermis se významně zesiluje po narození.

- **Vlasové (chlupové) folikuly**

Konec 2. měsíce Jejich růstová aktivita se objevuje s projevy ochlupení v oblasti obočí, očních víček, na horním rtu a tvářích.

První ochlupení na celém povrchu plodu ve formě jemných nepigmentovaných chloupků (tzv. lanugo), které zvětšuje přítomnost vernix caseosa k povrchu kůže, se vytváří u plodu ve 4. a 5. měsíci. Po porodu toto lanuginózní ochlupení mizí.

- **Mazové žlázy**

Na většině tělesného povrchu se vyvíjejí jako **divertikuly vlasových folikulů**.

V některých neochlupených oblastech (glans penis, labia minora) se vyvíjejí nezávisle na folikulech, vrůstáním epidermálních čepů vlastní epidermis (4, 5).

V průběhu vývoje plodu jsou aktivní a spoluvytváří ochranný „obal“ vernix caseosa.

Po porodu jsou inaktivní až do doby puberty.

- **Potní žlázy**

Tyto žlázy popsal jako první J. E. Purkyně.

Apokrinní potní žlázy – velké potní žlázy

Vyvíjejí se společně s vlasovými (chlupovými) folikuly, nejprve na celém tělesném povrchu. Postupně u člověka zanikají s výjimkou podpaží, mons pubis, genitoanální oblasti, skrota, areol prsů a labia maiora (důsledek vývojové ztráty ochlupení). Funkčně se uplatňují od počátku puberty (kolem 10. roku) v závislosti na hormonálních vlivech. Apokrinní pot obsahuje části sekrečních buněk. Před kontaktem s kožním povrchem je bez zápachu. Specifické pachy vznikají jeho kontaminací s mikrobiální flórou (hlavně anaerobními difteroidy).

Ekrinní potní žlázy

5. měsíc Vyvíjejí se koncem 20. týdne jako vinutá klubíčka (glomeruly) lokalizovaná v dolních vrstvách koria a v hypodermis. Vyvíjejí se po celém kožním povrchu s výjimkou oblasti areol prsů.

Biologická klasifikace potních žláz (apokrinní, ekrinní) nevychází v současnosti ani tak z typu sekrece potu v glomerulu potní žlázy (u obou typů se jedná více méně o typ sekrece apokrinní), nýbrž ze **způsobu vyústění vývodu potní žlázy na kožním povrchu**:

a) Vyústění do vlasového folikulu = **typ epitrichiální** – odpovídá žlázám apokrinním – „a-gland“.

b) Vyústění vývodu volně na kožní povrch = **typ atrichiální** – odpovídá žlázám ekrinním – „e-gland“.

Pojetí struktury a funkčního poslání potních žláz se v posledních letech mění. **Kromě zásadní funkce termoregulační**, exkreční a hydratační se potní žlázy podílejí na funkcích metabolických, humorálních a imunologických (sekrece imunoglobulinů).

Nesporný biologický podíl funkce potních žláz je na úrovni psychosociálních komunikací (individuální pachový profil) a též ve sféře sexuální.

U ochlupených i lysých savců je významnou funkcí potních žláz trvalé upravení mechanických vlastností taktilních povrchů (např. potní žlázy na tlapkách koček) (1).

- **Nehty na rukou a nohou**

10. týden – ruce Vyvíjejí se z epidermis na koncových člancích prstů.

14. týden – nohy Základy nehtů sledují větvení nervů v palmoplantární oblasti. Stejně jako vlas (chlup) je i nehtová ploténka tvořena komprimovanými keratinocyty.

Eponychium – tenká vrstva epidermis kryje zpočátku celou nehtovou ploténku.

Postupně ustupuje s výjimkou oblasti nehtového základu (lůžka).

Nehet dosahuje úrovně špičky prstů ruky v 8. měsíci, na nohou v době porodu.

1.2.2 Buněčné elementy zajišťující specifické funkce kůže

Jde o buňky imigrující do kůže z mezodermu a neurální lišty.

- **Melanoblasty**

Pocházejí z neurální lišty. Migrují do embryonální dermis, později do epidermis.

Počátek 2. měsíce V 10. týdnu se spojují s vývojem vlasového (chlupového) folikulu a upravují jeho barvu.

V počátečním embryonálním stadiu exprimují receptory pro neurotrofiny a Nerve Growth Factor (NGF), který se dále významně uplatňuje v ochraně melanocytů před nežádoucími vlivy tyto poškozující (např. UV záření) (16).

- **Langerhansovy buňky**

Migrují do epidermis z prekurzorů v kostní dřeni.

2.–3. měsíc Během prvních 6 měsíců je jejich počet nízký (65/mm² epidermis), s věkem počet stoupá – do epidermis migrují nepřetržitě.

Jejich hlavní funkce spočívá ve schopnosti prezentovat antigen a navodit imunitní odpověď buněčného typu.

- **Merkelovy buňky**

Jejich původ není zcela jasný.

4.–6. měsíc Buněčné prekurzory migrují do periferie – hlavně do palmoplantárních končetinových oblastí – z neurální lišty. Jsou zde na úrovni bazální vrstvy spojeny s volnými nervovými zakončeními, z čehož vyplývá jejich **hlavní funkce jako mechanoreceptorů v oblastech dlaní a plosek**.

Cytochemické nálezy prokazují v určitých vývojových fázích i jejich funkci neuroendokrinní (bez bližšího určení). Soudí se, že **představují určitý specifický modifikovaný typ keratinocytů**.

Ve výčtu specifických funkcí kůže je třeba zmínit i specifickou formaci epidermálních vyvýšenin (epidermální lišty) tvořících **obrazce tzv. papilárních linií**. Ty představují geneticky podmíněné obrazce, které **tvoří základ dermoglyfiky**, využívané v diagnostické oblasti lékařské genetiky a v kriminalistice. (Jako první tyto obrazce a jejich možnosti využití v genetice popsal J. E. Purkyně.)

1.3 Význam vývojových interakcí kožních struktur

Utváření strukturálních a funkčních specifík kůže jakožto orgánu je v průběhu embryonálního vývoje založeno na vzájemných interakcích (kontaktech) buněčných struktur ektodermálního a mezodermálního původu (2, 3, 4).

Tyto interakce indukují embryonální transformaci ektodermu do formace mnohvrstevné epidermis, vytvářejí základ pro formaci kožních adnex a pro tvorbu funkčních vlastností kůže a její regionální odlišnosti (2, 3, Collins dle 15).

Výsledkem induktivních vlivů dermis na epidermis je např., jak bylo uvedeno výše, vývoj adnex – ochlupení, nehtů, potních a mazových žláz, mléčné žlázy a skloviny zubů (4).

Vzájemné interakční vztahy se udržují a prakticky uplatňují po celý život.

Praktickým důsledkem je **trvalé zachovávání regionálních a funkčních vlastností kůže**, což je nutno respektovat např. při přenosech kožních štěpů a transplantátů do jiných tělesných oblastí.

Významná je v tomto ohledu regionální specifita kůže obličeje a krku.

Dokladem trvalých interakčních vlivů je dále např. trvalé obnovování epidermis s velmi přesnou regulací mezi odlučováním rohových buněk na kožním povrchu a doplňováním buněčné populace na bazální membráně. Tyto procesy buněčného dělení a diferenciacie epidermálních buněk jsou trvale řízeny a ovlivňovány jak růstovými faktory z epidermis, tak z naléhající dermis.

A naopak – **pro vývoj a formaci mezenchymálních struktur v dermis – pro formaci dermálních papil a pojiva je nezbytný jejich trvalý kontakt s přiléhající strukturou ektodermální – to je s epidermis.**

Biologicky dané vývojové interakční vztahy mezi epidermis a dermis byly prokázány v tkáňových rekombinačních experimentech u obratlovců. Enzymatická separace obou zmíněných zárodečných listů vedla k přerušení výše uvedených interakcí.

Přetrvávání regionálního utváření kůže se zdá být ovlivněno působením **tzv. transkripčního faktoru**, který je v určitých směrech podobný kyselině retinové (4).