

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Varixy dolních končetin jako jeden z projevů chronického žilního onemocnění
Bakalářská práce

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Varicose veins of the lower limbs as one of the manifestations of chronic venous
disease

Bachelor Thesis

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Aneta Dvorníková**
Osobní číslo: **C18214**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Varixy dolních končetin jako jeden z projevů chronického žilního onemocnění**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se varixů.
2. V první části stručně popsat anatomii a fyziologii žilního systému, zaměřit se hlavně na dolní končetiny.
3. Druhou část věnovat popisu chronických onemocnění žilního systému.
4. V poslední části se zaměřit na varixy dolních končetin a vznik možných komplikací, popsat také patogenezi varixů.
5. V závěru popsat diagnostiku a léčbu, zahrnout také prevenci vzniku onemocnění.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Práci s názvem Varixy dolních končetin jako jeden z projevů chronického žilního onemocnění jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. 6. 2021

Aneta Dvorníková v. r.

Poděkování

Ráda bych tímto poděkovala vedoucí své práce Mgr. Kataríně Svrčkové, Ph.D. za velkou trpělivost při opravování, ochotu a cenné rady při psaní této práce. Dále bych chtěla poděkovat celé své rodině, zvláště pak svojí sestře, za obrovskou podporu a trpělivost.

Anotace

Tato bakalářská práce se věnuje varixům dolních končetin a okrajově i jiným chronickým žilním onemocněním, kterými v dnešní době trpí poměrně značná část populace. Stručně popisuje fyziologii a anatomii žilního systému. Zabývá se některými patofyziologickými ději, které způsobují poškození cév, komplikacemi varixů a principy léčby.

Klíčová slova

Varixy dolních končetin, chronické žilní onemocnění, CEAP klasifikace, patofyziologie, léčba

Title

Varicose veins of the lower limbs as one of the manifestations of chronic venous disease

Annotation

The Bachelor's thesis deals with varicose veins of the lower limbs and partly with other chronic venous diseases. It briefly describes physiology and anatomy of the venous system. It deals with some pathophysiological processes that cause vascular damage, complications of varicose veins and principles of treatment.

Keywords

Varicose veins of lower limbs, chronic venous disease, CEAP classification, pathophysiology, treatment

Obsah

Seznam obrázků	10
Seznam zkratk a značek	11
Úvod	12
1 Anatomie a fyziologie žil dolních končetin	13
1.1 Obecná anatomie žilního systému	13
1.2 Obecná fyziologie žilního systému	14
1.2.1 Tlakový gradient	15
1.2.2 Pomocné mechanismy	15
1.3 Anatomie žil dolních končetin	15
1.3.1 Povrchový žilní systém	16
1.3.2 Hluboký žilní systém	17
1.3.3 Spojkový systém (perforátory)	18
1.4 Fyziologie žil dolních končetin	18
1.4.1 Vliv dýchání	18
1.4.2 Funkce chlopní	19
1.4.3 Svalová pumpa	19
1.4.4 Cévní svazky	19
2 Chronické žilní onemocnění dolních končetin	20
2.1 Obecná charakteristika	20
2.2 Popis onemocnění podle mezinárodní klasifikace	20
2.2.1 Klinické projevy	21
2.2.2 Etiologie	22
2.2.2.1 Primární žilní onemocnění	22
2.2.2.2 Sekundární chronické onemocnění	22
2.2.2.3 Kongenitální žilní onemocnění	23
2.2.3 Anatomie	23
2.2.4 Patofyziologie	24
2.2.4.1 Žilní reflux	25
2.2.4.2 Obstrukce žil	26
3 Varixy dolních končetin	27
3.1 Symptomy	27
3.2 Klasifikace	27

3.3	Dělení podle etiologie	29
3.3.1	Primární varixy.....	29
3.3.2	Sekundární varixy	29
3.3.3	Kongenitální varixy.....	29
3.4	Epidemiologie	30
3.4.1	Vein Consult Program.....	30
3.4.2	Evropské studie	31
3.5	Rizikové faktory.....	32
4	Patogeneze varixů.....	33
4.1	Žilní hypertenze	33
4.1.1	Hypoxie způsobená hypertenzí	34
4.2	Přenos tlaku na žilní stěnu	34
4.3	Patologické změny v žilní stěně.....	35
4.3.1	Aktivace a změny endotelu	35
4.3.2	Infiltrace leukocytů a zánět	36
4.3.3	Změny hladké svaloviny	37
4.3.4	Změny pojivové tkáně.....	38
4.3.5	Role matrixových metaloproteináz	38
5	Možné komplikace.....	41
5.1	Ruptura a krvácení z varixů	41
5.2	Tromboflebitida	42
5.3	Hluboká žilní trombóza.....	43
5.4	Ulcerace	43
6	Diagnostika, léčba a prevence	45
6.1	Diagnostika	45
6.2	Léčba.....	46
6.3	Prevence	47
	Závěr	48
	Seznam zdrojů.....	49

Seznam obrázků

Obrázek 1 – Stěna žíly (upraveno, převzato).....	14
Obrázek 2 – Schéma žil dolních končetin (upraveno, převzato)	17
Obrázek 3 – Segmentální reflux (upraveno, převzato)	25
Obrázek 4 – Teleangiektázie a retikulární varixy	28
Obrázek 5 – Varixy (upraveno, převzato)	28
Obrázek 6 – Varixy u 18letého chlapce s Klippel-Trenaunay syndromem.....	30
Obrázek 7 – Ruptura varixu pod mikroskopem.....	41
Obrázek 8 – Léze prasklého varixu na kůži.....	41

Seznam zkratek a značek

AP-1	Aktivátorový protein-1
AT1R	Receptor typu 1 pro angiotenzin II
CD	Povrchový znak buněk
CEAP	Klinicko-etnologicko-anatomicko-patofyziologické znaky (Clinical Etiology Anatomy Pathophysiology)
CRP	C-reaktivní protein
EP-4 receptor	Receptor pro prostaglandin E ₂
HIF-1	Hypoxií indukovaný faktor
ICAM-1	Intracelulární adhezivní molekula 1
IL	Interleukin
MIP-1 α,β	Makrofágový zánětlivý protein (Macrophage Inflammatory Protein)
MMP	Matrixové metaloproteinázy
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
TIMP	Inhibitor matrixových metaloproteináz
TIPP	Metoda chirurgického odstranění varixů (Transilluminated Powered Phlebectomy)
TRPC	Kanál přechodného receptorového potenciálu (Transient Receptor Potential Channel)
VCAM-1	Vaskulární celulární adhezivní molekula 1
VCP	Mezinárodní výzkum zabývající se varixy (Vein Consult Program)
VCSS	Venózní skóre klinické závažnosti (Venous Clinical Severity Score)
VEGF	Vaskulární endotelový růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)

Úvod

Žilní systém tvoří důležitou část krevního oběhu. Za fyziologických podmínek odvádí z tkání oxid uhličitý a jiné zplodiny metabolismu a umožňuje návrat krve zpět do srdce. Návrat krve ze žil dolních končetin probíhá proti gravitační síle, proto je potřeba několika mechanismů, hlavně svalové pumpy nebo chlopní, které společně vytlačí krev směrem vzhůru. Pokud jeden z těchto mechanismů selže nebo pokud je poškozena přímo stěna žíly, rozvíjí se chronické žilní onemocnění.

Jedním z projevů chronického žilního onemocnění, které v dnešní době postihuje velké procento populace, jsou varixy, lidově známy jako křečové žíly. Jedná se o velké rozšířené cévy, často i dobře hmatatelné, vytvářející pod kůží nevzhledné klikaté provazce. Postihují spíše starší pacienty, ženy i muže. Jsou doprovázeny svěděním, otokem končetiny, bolestmi nohou, ale i závažnými komplikacemi, které mohou končit fatálně.

Přestože existuje spousta studií, dodnes není zcela objasněno, jestli je hlavní příčinou vzniku onemocnění oslabená cévní stěna a následné poškození chlopní, nebo je tomu naopak. Na patogenezi se také podílí různé rizikové faktory, nejvýraznějším je pozitivní rodinná anamnéza. Následně dochází k remodelaci žilní stěny.

Diagnóza se provádí hlavně zobrazovacími metodami, léčba může mít mnoho podob, od kompresních punčoch až po chirurgické odstranění nefunkčních žil nebo varixů.

1 Anatomie a fyziologie žil dolních končetin

Žilní systém si je možné představit jako spleť trubic a trubiček o různém průměru. Jeho hlavní funkcí v lidském těle je odvod odkysličené krve z tkání do plic, kde je znovu okysličena. Také se podílí na přenosu metabolitů a látkové výměně. Spolu s tepnami (arteriemi), srdcem a kapilárami tvoří nejdůležitější funkční celek většiny živých organismů – krevní oběh. (Čihák, 2004; Kittnar, 2020)

1.1 Obecná anatomie žilního systému

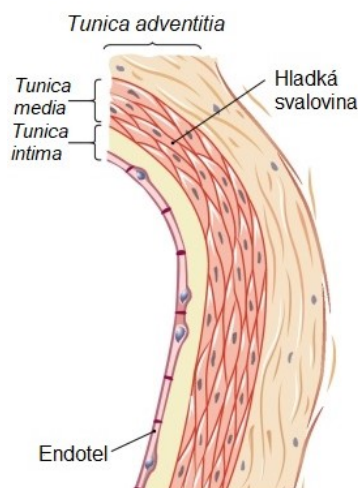
Žíly můžeme podle jejich kalibru neboli průměru rozdělit na 3 typy – postkapiláry (prevenuly), *venulae* (venuly), *venae* (vény). (Čihák, 2004; Mazurek a kol., 2017)

Nejnižší úroveň žilního řečiště tvoří postkapiláry (prevenuly). Jedná se o rozšířené pokračování kapilár na žilní straně oběhu. Jejich stěna je tvořena jednou vrstvou endotelových buněk ležících na bazální membráně. V některých místech může být dokonce více propustná než kapiláry. Vnější povrch stěn částečně pokrývají pericyty, které nahrazují svalovou vrstvu. Postkapiláry přecházejí do venul. (Čihák, 2004; Mazurek a kol., 2017; Pugsley a kol. 2000)

Ve zvláštních případech je přechod uskutečněn přímo mezi tepenkou a žilkou pomocí arteriovenózní anastomózy (Čihák, 2004; Walløe, 2015). V takovém případě ale krev neprochází kapilárou, takže kyslík se ke tkáním nedostane (Walløe, 2015).

Venuly tvoří přechod mezi kapilárou a žílou, jejich stavba je tedy téměř shodná s ostatními cévami. Vrstva obklopující lumen cév a zajišťující nesmáčivý povrch se nazývá *tunica intima*. Je tvořena jednou vrstvou plochých endotelových buněk a tenkou vazivovou subendotelovou vrstvou. Na ni nasedá tenká *tunica media* obsahující jednu vrstvu buněk hladké svaloviny. Povrch je pokryt silnou vrstvou vaziva a v něm zanořenými kolagenovými vlákny, tedy *tunica externa (adventitia)* (Čihák, 2004; Pugsley a kol., 2000), dále obsahuje extracelulární matrix, fibroblasty a progenitorové buňky (Mazurek a kol., 2017).

Venuly poté vytváří žíly většího kalibru – vény. Jejich *tunica media* obsahuje více svalových buněk, s rostoucím kalibrem žil však stoupá podíl vláknité složky, zároveň se objevuje *membrana elastica interna* ležící na povrchu *tunica intima* pod *tunica media*. (Čihák, 2004; Pugsley a kol., 2000) U větších žil je součástí *tunica adventitia vasa vasorum*, síť kapilár vyživující příslušnou žílu (Kittnar, 2020; Čihák, 2004; Mazurek a kol., 2017). Některé vény mohou také obsahovat žilní chlopně, které u postkapilár úplně chybí (Čihák, 2004; Mazurek a kol., 2017). Stavbu žilní stěny zobrazuje obrázek 1.



Obrázek 1 – Stěna žíly (upraveno, převzato)

(Hammes, 2015)

Žilní chlopně (*valvulae venosae*) jsou nejvíce obsaženy ve vénách dolních končetin, ale můžeme je najít i v mízních cévách. Tyto poloměsíčné vychlípeniny vznikají z vnitřní vrstvy stěny žil a vaziva. Většinou jsou dvojčipé. Jejich hlavní funkcí je udržovat jednosměrný proud krve. (Čihák, 2004; Black, 2014; Eberhardt a kol., 2014)

Z makroskopického hlediska lze žilní systém rozdělit do několika větších celků podle toho, ze které oblasti těla krev odvádějí. Odkysličená krev z hlavy, krku a horních končetin se vlévá do horní duté žíly (*vena cava superior*), která vzniká spojením pravé a levé hrdelní žíly (*vena brachiocephalica dextra* a *vena brachiocephalica sinistra*) a ústí do pravé srdeční síně. Vény horních končetin dělíme na hluboké žíly a silnější povrchové kmeny. Z dolní poloviny těla je krev do srdce odváděna dolní dutou žílou (*vena cava inferior*). I zde vytváří žíly dva oddíly, a to hluboký a povrchový systém. (Dylevský, 2000; Čihák, 2004)

1.2 Obecná fyziologie žilního systému

Jak bylo zmíněno výše, žíly jsou nedílnou součástí krevního oběhu. V případě velkého krevního oběhu odvádí odkysličenou krev z tkání zpět do pravé síně srdce, zatímco v malém neboli plicním oběhu vedou okysličenou krev z plic do levé síně. (Čihák, 2004; Kittnar, 2020)

Slouží i jako rezervoár krve. Díky tomu se řadí mezi tzv. kapacitní cévy. V případě, že se zvýší průtok krve v žilách, jsou schopné změnou svého průřezu z eliptického na kruhový tento nápor eliminovat. Tlak se přitom zvýší jen mírně, většinou o 5 – 25 mm Hg. (Kittnar, 2020; Meissner, 2007b)

Aby byl umožněn žilní návrat a průtok krve žilami, je třeba několika mechanismů pracujících současně. Jedním ze základních je tlakový gradient, tedy rozdíl mezi centrálním a periferním žilním tlakem. (Kittnar, 2020; Meissner, 2007b)

1.2.1 Tlakový gradient

Centrální žilní tlak se pohybuje kolem 0 mm Hg. Jeho hodnota ve většině případů odpovídá tlaku v pravé srdeční síni, závisí však na více faktorech, např. na dýchání. Jako periferní se označuje tlak na počátku žilního řečiště. Jejich vznik závisí na kontraktilní funkci srdce. Během systoly je krev vypuzena z levé srdeční komory do aorty. Vzniká systolický tlak o fyziologické hodnotě 120 mm Hg. Díky elasticitě se stěny aorty nápořem krve roztáhnou. Následuje diastola doprovázená tlakem o velikosti přibližně 90 mm Hg, při které se stěny cévy opět smrští. (Kittnar, 2020)

Tlak krve směrem ke kapiláram postupně klesá a v periferních venulách dosahuje hodnot 10 – 15 mm Hg. Směrem k srdci se pak dále snižuje. Rozdíl periferního a centrálního žilního tlaku se tedy pohybuje přibližně v rozmezí 10 – 15 mm Hg. Obecně platí, že čím je tlakový gradient vyšší, tím je větší i žilní návrat. (Kittnar, 2020; Meissner, 2007b)

Rychlost proudění krve směrem od srdce klesá díky snižujícímu se průměru cév a jejich několikanásobnému větvení až na kapiláry. Od kapilár se žilky opět sbíhají do větších vén, což vede k mírnému zrychlení toku. Udává se, že střední lineární rychlost proudění krve v dutých žilách je asi 10 – 16 cm/s. I díky tomu se dostane krev až do pravé síně, přestože se tlak zde blíží k nule. (Kittnar, 2020)

1.2.2 Pomocné mechanismy

V některých případech nestačí pouze tlakový gradient a žilní návrat musí být podpořen dalšími systémy. Jedním z nich je svalová pumpa, díky níž se krev posouvá směrem k srdci během svalové kontrakce a jejímu návratu brání žilní chlopně. Dalším je dýchání, kdy je krev nasáta do srdce během nádechu. I samotné srdce je schopné zvýšit krevní návrat svou sací silou. Žilní pumpa zase zvyšuje návrat krve pomocí vláken hladké svaloviny obsažených ve stěně žil. Podrážděním sympatiku dochází k jejich kontrakci, což způsobí zvýšení periferního tlaku i tlakového gradientu. (Kittnar, 2020)

1.3 Anatomie žil dolních končetin

Stěny žil dolních končetin jsou opět tvořeny intimou, medií a adventicií. *Tunica intima* obsahuje vrstvu endotelových buněk s bazální membránou. Do lumen vén může produkovat prostaglandiny I₂, trombomodulin, kofaktory antitrombinu, tkáňový aktivátor plazminogenu,

také má antitrombotickou aktivitu. *Tunica media* je složena z 3 vrstev hladké svaloviny, elastických a kolagenních vláken. (Black, 2014; Meissner, 2005) V porovnání s tepnami jsou však žíly méně pružné díky velkému množství kolagenu v *tunica adventitia* (Meissner, 2005).

Žíly dolních končetin se dělí do 3 velkých skupiny. Hluboké žíly leží pod svalovou fascií a odvádějí krev ze svalů dolních končetin. Povrchový systém se nachází nad svalovou fascií a má velký podíl na mikrocirkulaci. Tyto dva systémy propojují spojivé žíly neboli perforátory, které procházejí skrz svalovou fascií. Existují ještě „komunikativní“ žíly spojující systémy na stejné úrovni, to znamená povrchové žíly s povrchovými a hluboké s hlubokými. (Black, 2014; Meissner, 2005)

1.3.1 Povrchový žilní systém

Povrchový systém zahrnuje tenkostěnné žíly, žilní kmeny tvořené safenózními žilami a jejich přítoky. Velká saféna (*vena saphena magna*) nebo malá saféna (*vena saphena parva*) je spolu s nervy a tepnami ležícími na svalové fascii shora potažena safénozní fascií, která chrání žíly před patologickou vasodilatací. Vzniká safénový kompartment. (Youn a kol., 2019; Black, 2014; Baliyan a kol., 2016) Drobné retikulární žilky mimo kompartment zajišťují kožní mikrocirkulaci (Meissner, 2005).

Systém se začíná formovat ze sítě podkožních žil chodidla (*rete venosum plantare*) a žilní pleteně na hřbetu nohy (*rete venosum dorsale pedis*). Ze sítě odstupují mediální a laterální marginální žíly postupně přecházející do velké a malé safény. (Čihák, 2004; Black, 2014)

Vena saphena magna vzniká z mediální marginální žíly, je uložena před kotníkem na vnitřní straně nohy, dále stoupá bércelem a pokračuje do stehna, kde prochází skrz svalovou fascií a spojuje se s *vena femoralis communis*. Místo spoje se nazývá safenofemorální junkce. V této oblasti obsahuje velká saféna terminální a preterminální chlopeň a také zde ústí její hlavní přítoky: *vena pudenda externa*, *vena epigastrica superficialis*, *vena circumflexa ilium superficialis* a *vena saphena accessoria*. (Black, 2014; Brenner, 2020; Čihák, 2004; Baliyan a kol., 2016; Lee a kol., 2017)

Přidatné safenózní větve (*vena saphena accessoria*) a různé další přítoky mohou hrát roli v rozvoji chronického žilního onemocnění. (Meissner, 2005)

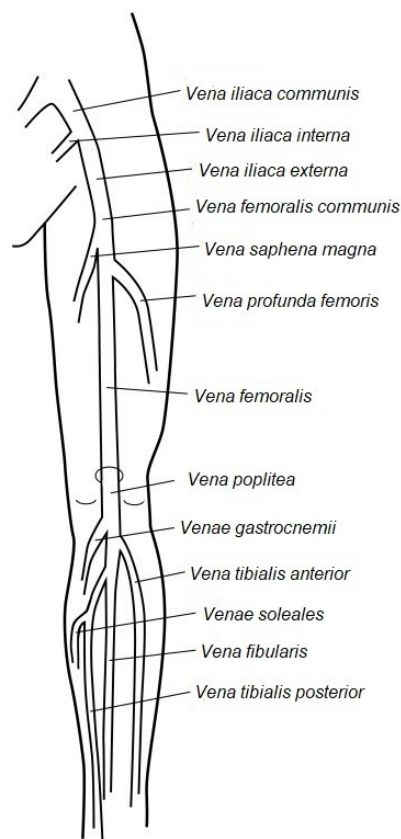
Vena saphena parva se formuje z laterální marginální žíly, prochází za vnějším kotníkem, stoupá zadní částí lýtky, v oblasti podkolenní jamky prochází svalovou fascií a ústí do *vena poplitea* přes safenopopliteální junkci. (Čihák, 2004; Black, 2014)

V blízkosti spojení se nachází žilní chlopeň, celá malá saféna jich obsahuje průměrně 9 – 20. V některých případech se *vena saphena parva* rozdělí, část ústí do *vena poplitea* a část

pokračuje jako kraniální prodloužení neboli tzv. Giacominioho žíla, která se spojí s *vena saphena magna*. V některých případech se s *vena poplitea* vůbec nespojí. (Black, 2014; Musil, 2016)

1.3.2 Hluboký žilní systém

Důležité žíly hlubokého systému se nachází v lýtku, jsou to: *vena tibialis posterior*, *vena tibialis anterior*, *vena fibularis*, *venae soleales a venae gastrocnemii*, které se spojují do *vena poplitea* a pokračují jako žíly stehna – *vena femoralis* a *vena iliaca*. Lýtkové žíly kromě *venae soleales* a *venae gastrocnemii* vytvářejí dvě větve, které obepínají příslušnou artérii. (Black, 2014; Lee a kol., 2017; Meisner, 2005) Anatomii hlubokých žil zobrazuje obrázek 2.



Obrázek 2 – Schéma žil dolních končetin (upraveno, převzato)

(Black, 2014)

Větve *vena tibialis posterior* sbírají krev z žil chodidla, hlavně ze zadní části nohy, a vedou za holenní kostí. Větve *vena tibialis anterior* odvádějí krev z přední části nohy. Probíhají mezi lýtkovou a holenní kostí. (Lee a kol., 2017) Tyto žíly spolu s větvemi *vena fibularis* tvoří *vena poplitea* v zadní oblasti podkolenní jamky (Lee a kol. 2017; Black, 2014).

Hluboké svaly lýtky, hlavně pak lýtková svalová pumpa, jsou vyživovány sinusy a plexy žil odstupujících z intramuskulárních *venae soleales a venae gastrocnemii*. Sinusy *venae*

soleales jsou propojeny s *vena tibialis posterior*, síť *venae gastrocnemii* končí ve *vena poplitea*. (Black, 2014; Meissner, 2005)

Vena poplitea obsahuje pouze čtyři chlopně, které jsou velmi důležité pro správnou funkci lýtkové svalové pumpy. Nad kolenním kloubem v *hiatus adductorius* přechází do *vena femoralis*, která prochází podél *arteria femoralis*. V horní oblasti stehna se k ní přidá *vena profunda femoris* z vnější strany a *vena saphena magna* z vnitřní strany stehna. Společně vytvoří *vena femoralis communis* obsahující pouze 3 chlopně. Po průchodu žíly tříselným vazem se z ní stává *vena iliaca externa*, která spolu s dalšími přítoky vytváří *vena iliaca communis* a ústí do *vena cava inferior*. (Black, 2014; Lee a kol., 2017)

1.3.3 Spojkový systém (perforátory)

Jedná se o cévy procházející přes svalovou fascii. Mají za úkol propojit povrchový systém s hlubokým. Jejich chlopně umožňují průtok krve z povrchového systému do hlubokého, ale ne zpět. Výjimkou jsou spojky nohy. Jejich chlopně jsou orientovány opačně, takže krev teče z hlubokých žil do povrchových. (Black, 2014; Lee a kol., 2017; Meissner, 2005)

Podle některých zdrojů jsou klasifikovány v závislosti na jejich umístění (perforátory kotníku, nohou, kolen, stehna) a orientaci (laterální, mediální apod.) (Lee a kol., 2017), podle jiných se spojkové cévy v horní části stehna nazývají Hunterovy, v dolní části stehna Doddovy, v oblasti kolene Boydovy a v lýtku Cocettovy perforátory (Baliyan a kol., 2016).

1.4 Fyziologie žil dolních končetin

Žilní návrat z dolních končetin je mnohem obtížnější než z horních. Hlavním důvodem je působení gravitační síly, kterou musí krev překonat, aby se dostala do pravé srdeční síně. (Kittnar, 2020; Eberhardt a kol., 2014)

Je nutné si uvědomit, že výše zmíněný tlakový gradient perfektně funguje, pokud je tělo ve vertikální poloze. Jakmile člověk sedí nebo stojí, začne se v pod úrovni pravé srdeční síně vytvářet ještě hydrostatický tlak o velikosti asi 90 mm Hg závislý na množství krve pod síní, viskozitě krve a gravitačním zrychlení. Samotný rozdíl mezi periferním a centrálním tlakem nedokáže tuto sílu překonat, proto je při žilním návratu zvláště z dolních končetin potřeba dalších mechanismů, které pomáhají tlak snižovat. (Meissner, 2007b)

1.4.1 Vliv dýchání

Během nádechu klesá tlak v hrudní dutině, zatímco v břišní roste, což má za následek snížení žilního návratu z dolních končetin do srdce. Naopak při výdechu roste tlak v hrudníku,

ale klesá v břišní dutině. Takže krev ze žil dolních končetin je nasávána směrem k srdci. (Black, 2014)

1.4.2 Funkce chlopní

Největší počet chlopní se nachází v dolních částech nohou, z toho vyplývá, že směrem k srdci jich ubývá. (Black, 2014; Meissner, 2005)

Nacházejí se jak v povrchových, tak v hlubokých žilách i perforátorech. Rozdělují sloupec krve na menší segmenty, brání refluxu a zajišťují jednosměrný tok krve. (Meissner, 2007b; Meissner, 2005) Pracují v cyklech, které se skládají ze čtyř fází: fáze otevírání, rovnováhy, zavírání a zavření (Eberhardt a kol., 2014).

Ve fázi otevírání jsou žilní chlopně prudce vytlačeny po směru proudu krve. Dochází k roztažení žilní stěny a úplnému otevření cípů chlopně, které se přiblíží těsně ke stěně žíly. Tento stav plynule přechází do fáze rovnováhy. Chlopně zůstávají úplně otevřené a kopírují proud krve. Jakmile začíná proud protékající krve slábnout, žilní tkáň se vrací zpět na své místo a nastává fáze zavírání. Poté, co se cípy opět dotknou, končí období zavírání a nastává fáze zavření, ve které se chlopně vrátí zpět do výchozí pozice. (Liu, 2019)

1.4.3 Svalová pumpa

Svalové pumpy dolních končetin společně umožňují až 90 % hlubokého žilního návratu. Dělí se na chodidlovou, lýtkovou a stehenní. Hlavní funkci zastává lýtková pumpa, která vytváří největší tlak a kapacitu. (Black, 2014; Meissner, 2005)

Pokud průměrný člověk setrvá několik minut ve vzpřímené poloze, hydrostatický tlak v nohou vzroste, následně se aktivují svalové pumpy. Dojde ke kontrakci svalů dolních končetin, která stlačí přítomné hluboké žíly a umožní průtok krve skrz chlopně. Po odeznění kontrakce klesá tlak v hlubokých žilách, což umožňuje nasátí krve z povrchového systému do hlubokého. (Meissner, 2005; Meissner 2007b; Black, 2014)

K přirozené aktivaci pumpy dále dochází např. během chůze (Meissner, 2007b). Pokud pumpa funguje správně, kompenzuje rozdíly tlaků u pacientů ve stoje a vleže (Chwała a kol., 2015).

1.4.4 Cévní svazky

Žíly tvořící dvě větve kolem příslušné artérie mohou být společně s tepnou obaleny neelastickou vazivovou blánou, tzv. *vagina vasorum*. V případě průtoku krve tepnou jsou stěny žil stlačeny a krev je vytlačena přes chlopně. (Čihák 2004; Kittnar, 2020)

2 Chronické žilní onemocnění dolních končetin

2.1 Obecná charakteristika

Chronické žilní onemocnění je souhrnný název pro velkou škálu chorob postihujících hlavně dolní končetiny, které se mohou stupňovat v závažné zdravotní komplikace. Projevy a symptomy jsou různé, závisí na stádiu postižení. Společnou příčinou je špatná funkce žil způsobená poškozenými chlopněmi a s tím související reflux, který vede ke zvýšení žilního tlaku. Hromadění krve v dolních končetinách může způsobit hypoxii nebo zánět. (Mansilha a kol., 2018)

Mezi rizikové faktory patří dlouhé stání, vyšší věk, těhotenství, ale i genetická výbava. Všechny tyto podněty mohou spustit kaskádu patofyziologických dějů vedoucích ke vzniku různě závažných forem choroby. (Mansilha a kol., 2018; Meissner a kol., 2007a; Beebe-Dimmer a kol., 2005)

Klinických projevů je hned několik. Od drobných metličkových žil neboli teleangiektázií přes křečové žíly, kožní změny až po otevřené bércové vředy. Symptomy, které mohou onemocnění doprovázet, zahrnují pocit těžkých nohou, otoky, bolest, pálení, svědění nebo křeče. (Mansilha a kol., 2018; Wrona a kol., 2015)

Bylo prokázáno, že jakýmkoli stádiem žilního onemocnění trpí více než 80 % světové populace. Až u 22 % pacientů se vyskytují metličkové žilky, varixy trpí asi 18 %. Tyto dvě skupiny jsou nejpočetnější ve srovnání se zbylými klinickými projevy. (Guex a kol., 2012)

2.2 Popis onemocnění podle mezinárodní klasifikace

System klasifikace CEAP (z anglického Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology) byl sestaven v roce 1994 mezinárodním výborem společnosti American Venous Forum (Americké žilní fórum). Následně ho schválila Society for Vascular Surgery (Společnost cévní chirurgie) a v roce 1996 byl oficiálně publikován. O 8 let později byl znovu přezkoumán a aktualizován. (Eklöf a kol., 2004; Lurie a kol., 2020a) Od svého vytvoření je hojně používán jak v diagnostice, tak i odborné literatuře k rozlišení jednotlivých stádií a projevů chronického žilního onemocnění. Poslední úpravy a doplnění proběhly v roce 2020. (Lurie a kol., 2020a)

Klasifikace tedy přehledně rozděluje choroby podle jejich klinických projevů do tříd C₀ – C₆, podle etiologie, postižených částí dolních končetin a nakonec podle patofyziologie vzniku. (Mansilha a kol., 2018; Lurie a kol., 2020a)

Důležité je nezaměňovat chronické žilní onemocnění a chronickou žilní nedostatečnost. Jak bylo zmíněno výše, chronické žilní onemocnění má 7 tříd. Pojmem chronická žilní nedostatečnost se označují pokročilá stádia žilního onemocnění C₃ – C₆. (Mansilha a kol., 2018)

Je nutné také zmínit, že pořadí jednotlivých skupin C neznamena vždy stupňující se závažnost onemocnění ani jeho změny v čase. Jde pouze o klasifikaci. Hodnocením závažnosti se zabývá například systém Venous Clinical Severity Score (VCSS). (Lurie a kol., 2020a)

2.2.1 Klinické projevy

Klinické projevy lze rozdělit do 7 skupin. Třída C₀ znamená nepřítomnost viditelných nebo hmatatelných známek choroby. C₁ je označení pro přítomnost teleangiektázií nebo retikulárních žilek. Teleangiektázie nebo také metličkové žilky obvykle nepřesahují v průměru 1 mm. Vzhledem k povrchnímu uložení jsou jejich červené až modré kresby dobře vidět. Retikulární žíly jsou uloženy níže, v případě patologických změn se mohou rozšířit a objevit na povrchu jako modré cévy o velikosti 1 – 3 mm. C₂ značí varixy, velké nevzhledné cévy o průměru větším než 3 mm. (Eklöf a kol, 2004; Lurie a kol., 2020a; Carman a kol, 2019; Perrin a kol., 2018) Tady byla v roce 2020 přidána ještě skupina C_{2r} označující recidivující varixy. Jedná se o křečové žíly vzniklé opakovaně, například po předchozím odstranění. (Lurie a kol., 2020a)

Pokročilejší fáze zahrnují skupiny C₃ – otok, C₄ – kožní a podkožní změny vznikající následkem žilního onemocnění. Tato třída obsahuje podskupiny: C_{4a} – pigmentaci a ekzém. Vyznačují se ztmavnutím kůže v místě postižení. C_{4b} – lipodermatoskleróza a atrophie blanche (bílá atrofie). Pro lipodermatosklerózu je typický vznik zánětlivého fibrotického plaku v oblasti bérce. Atrophie blanche je pojmenovaná podle bílých atrofických míst na kůži, které jsou obklopeny četnými kapilárami. C_{4c} – *corona phlebectatica*, paprskovitě uspořádané drobné žíly. Vyskytují se hlavně v oblasti kotníků. Dalším stupněm je C₅ – zhojená venózní ulcerace, C₆ – aktivní venózní ulcerace. (Lurie a kol., 2020a; Carman a kol, 2019; Perrin a kol., 2018) Třída C₆ byla při poslední revizi CEAP doplněna ještě podtřídou C_{6r}, což znamená recidivující aktivní venózní ulceraci (Lurie a kol., 2020a).

Všechny klinické projevy mohou, ale nemusí být doprovázeny symptomy, jako jsou bolest, pocit těžkých nohou apod. V takovém případě jsou jednotlivé třídy označeny dolním indexem S (symptomatic). V případě nepřítomnosti příznaků se skupiny označují písmenem A (asymptomatic). (Lurie a kol 2020a, Meissner 2007a)

2.2.2 Etiologie

Podle původu se chronické žilní onemocnění rozděluje do 5 skupin. První třída je označována jako E_p , tedy primární onemocnění. Druhá třída E_s znamená sekundární onemocnění. (Eklöf a kol., 2004; Lurie a kol., 2020a; Mansilha a kol., 2018) V roce 2020 byla dále rozšířena na E_{si} – intravenózní sekundární onemocnění a E_{se} – extravenózní sekundární onemocnění (Lurie a kol., 2020a). E_c znamená kongenitální, tedy vrozené defekty žil. Poslední skupinou je E_n . Používá se v případě, že původ onemocnění nelze objasnit. (Eklöf a kol., 2004; Lurie a kol., 2020a; Mansilha a kol., 2018)

2.2.2.1 Primární žilní onemocnění

V případě primárního onemocnění dochází k postupnému ochabování chlopní nebo stěn žil. Díky tomu se vény rozšiřují a mohou se stát viditelnými. Mechanismus není dodnes úplně objasněn, přestože je primární etiologie příčinou velké části chronických onemocnění. (Lurie a kol., 2020a)

Narušení vnitřního prostředí vede k patologickému refluxu. Krev hromadí se v končetinách zvyšuje tlak na stěnu žil, což spouští kaskádu reakcí, která vede k dalšímu poškození. Hypertenzi můžou napomáhat i další faktory jako obezita nebo nedostatečný pohyb. (Mansilha a kol., 2018)

Tlak působící na endotel a zpomalené proudění krve umožní přichycení aktivovaných leukocytů na žilní stěnu. Přes ni mohou leukocyty pronikat do okolní tkáně, kde produkují cytokiny a enzymy dále degradující stěny a chlopně. Dojde k dalšímu zvýšení tlaku a hromadění krve. Celý cyklus se opakuje. (Mansilha a kol., 2018; Mansilha, 2020)

Dlouhodobá žilní hypertenze a s ní související migrace leukocytů a dalších látek může vést k závažnějším stavům, jako jsou kožní změny nebo ulcerace. (Meissner, 2007b; Mansilha, 2020)

2.2.2.2 Sekundární chronické onemocnění

V případě sekundárního onemocnění jsou stěny nebo chlopně žil poškozeny trombem po prodělané akutní hluboké žilní trombóze, která vede k žilnímu refluxu, obstrukci nebo jejich kombinaci. Udává se, že obnovení průtoku krve může trvat 6 – 12 měsíců. (Meissner a kol., 2007c) Ve 20 – 50 % případů se následně objeví příznaky posttrombotického syndromu, tedy bolest a otok končetiny, kožní defekty nebo dokonce ulcerace. (Meissner a kol., 2007c; Carman a kol., 2019)

Dalšími důvody vzniku mohou být traumatická arteriovenózní píštěl neboli most mezi tepnou a žílou, který vznikl následkem zranění, nebo jiná překážka, např. intravenózní

sarkom apod. (Lurie a kol., 2020a; Perrin, 2018) Pokud jsou příčiny onemocnění lokalizovány uvnitř žil, jde o intravenózní sekundární etiologii (Lurie a kol., 2020a).

Extravenózní etiologie zahrnuje poškození cév vnějšími vlivy. Žilní stěny jsou utlačovány nádory, pacient má onemocnění znemožňující správnou funkci svalové pumpy (paraplegie) nebo trpí např. obezitou, která zvyšuje centrální žilní tlak. (Lurie a kol., 2020a)

2.2.2.3 Kongenitální žilní onemocnění

Vrozená onemocnění mohou být patrná již po porodu nebo až v průběhu života. Zahrnují nejen špatně vyvinuté žíly nebo chlopně, ale i žilní nebo arteriovenózní malformace, které mají ve výsledku stejné symptomy jako chronické žilní onemocnění. Patří sem i Klippel-Trenaunay nebo Parkes-Weber syndrom. (Lurie a kol., 2020a; Carman a kol., 2019; Wittens a kol., 2015)

K nejvýraznějšímu progresu žilní malformace dochází v pubertě. Poškozeným se na kůži nebo v podkoží vytvoří modrá, stlačitelná ložiska, mohou se vyskytovat i teleangiektázie, varikozity nebo povrchové ekchymózy. Zasaženy jsou často i svaly, kosti nebo vnitřní orgány. (Wittnes a kol., 2015)

2.2.3 Anatomie

Dalším kritériem pro diagnostiku je lokalizace žilního onemocnění. Podle základního CEAP jsou anatomická kritéria označena čísly 1 – 18. Pro lepší a detailnější popsání byly skupiny v roce 2020 nahrazeny zkratkami názvů jednotlivých žil nebo jejich segmentů. (Lurie a kol., 2020a) V následujícím přehledu je vždy uvedena původní skupina spolu s novým přerozdělením konkrétních segmentů.

Žíly povrchového systému se značí **A**s. Patří sem:

- 1. skupina, která má podle nového označení z roku 2020 dvě podtřídy: **Tel** (Telangiectasia) a **Ret** (Reticular vein) popisující metličkové a retikulární žíly
- 2. skupina – **GSVa** (Great Saphenous Vein above Knee) popisuje oblast *vena saphena magna* nad kolenem
- 3. skupina – **GSVb** (Great Saphenous Vein below Knee) označuje *vena saphena magna* pod kolenem
- 4. třída má dnes dvě části. **SSV** (Small Saphenous Vein) popisující *vena saphena parva* a **AASV** (Anterior Accessory Saphenous Vein) označující přítoky safenózních žil
- 5. skupina – **NSV** (no Saphenous Vein) zahrnuje postižení žil mimo safény (Lurie a kol., 2020a)

Druhým celkem jsou žíly hlubokého systému označeny **A_d**. Dříve obsahoval 11 skupin značených 6 – 16, nyní se dělí na:

- 6. skupina – **IVC** (Inferior Vena Cava) označuje *vena cava inferior*
- 7. skupina – **CIV** (Common Iliac Vein) popisuje *vena iliaca communis*
- 8. skupina – **IIV** (Internal Iliac Vein) se týká *vena iliaca interna*
- 9. třída – **EIV** (External Iliac Vein) označuje oblast *vena iliaca externa*
- 10. skupina – **PELV** (Pelvic Vein) zahrnuje žíly pánve
- 11. skupina – **CFV** (Common Femoral Vein) označuje *vena femoralis communis*
- 12. skupina – **DFV** (Deep Femoral Vein) popisuje *vena profunda femoris*
- 13. skupina – **FV** (Femoral Vein) se týká *vena femoralis*
- 14. skupina – **POPV** (Popliteal Vein) označuje *vena poplitea*
- 15. skupina – **TIBV** (Tibial Vein) zahrnuje žíly lýtky a obsahuje 3 dílčí části:
 - **ATV** (Anterior Tibial Vein) popisuje *vena tibialis anterior*
 - **PTV** (Posterior Tibial Vein) označuje oblast *vena tibialis posterior*
 - **PRV** (Peroneal Tibial Vein) se týká *vena fibularis*
- 16. skupina – **MUSV** (Muscular Vein) popisuje svalové žíly a patří sem:
 - **GAV** (Gastrocnemius Veins) označující *venae gastrocnemii*
 - **SOV** (Soleal Veins), která zahrnuje *venae soleales* (Lurie a kol., 2020a)

Další částí je skupina perforátorů označena jako **A_p**. Zde se řadí pouze:

- 17. skupina – **TPV** (Thigh Perforator Vein), která popisuje perforátory stehna
- 18. skupina – **CPV** (Calf Perforator Vein) označující perforátory lýtky (Lurie a kol., 2020a)

Poslední oblast se značí jako **A_n**, což znamená, že chorobu nelze zařadit do výše uvedených tříd (Mansilha a kol., 2018; Lurie a kol., 2020a; Eklöf a kol., 2004).

2.2.4 Patofyziologie

Poslední kritérium je značeno písmenem **P** (Pathophysiology). Podle vzniku onemocnění se patofyziologie rozděluje do 4 skupin. První možná příčina je žilní reflux, který se v diagnóze označuje jako **P_r**. Dalším důvodem může být obstrukce žil značená **P_o**. Ovšem některá onemocnění vznikají i kombinací předchozích patofyziologií a označují se jako **P_{r,o}**. **P_n** (z anglického „no Pathophysiology Identified“) je kategorie pro případ, že nelze určit mechanismus choroby. (Lurie a kol., 2020a; Eklöf a kol., 2004)

2.2.4.1 Žilní reflux

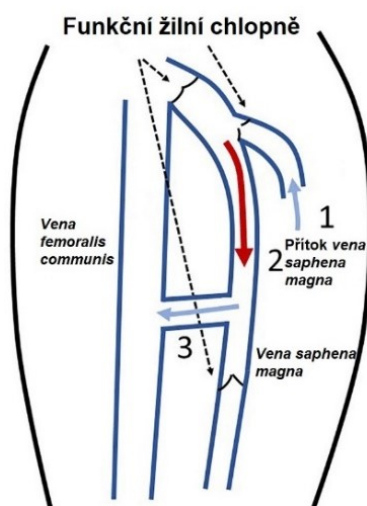
Zpětný tok krve je fyziologický, pokud ve vzpřímené poloze trvá pouze 200 – 300 ms (Baliyan a kol., 2016). Podle jiných zdrojů se udává limit $< 0,5$ s u povrchových žil a < 1 s pro hluboký systém (Perrin a kol., 2018).

Jakmile je tato doba přesažena, jedná se o patologický reflux, způsobený poškozením chlopní, nebo jejich úplnou absencí. Znamená to, že krev může přes chlopně protékat oběma směry. Svalová pumpa se stává nefunkční, tudíž se tlak v žilách dostatečně nesnižuje a dochází k hypertenzi. (Meissner 2005; Carman, 2019)

V případě nálezu obousměrného toku v perforátorech, které nenavazují na poškozenou žilu, se nejedná o reflux. Byl prokázán i u naprosto zdravých jedinců. Svalová pumpa má totiž několik fází, které mohou v průběhu toku krve „obrátit“. (Baliyan a kol., 2016)

Zpětný tok krve lze rozdělit do 5 skupin na: povrchový a hluboký žilní reflux, axiální, segmentální a multi-segmentální (Lurie, 2020b).

O axiální reflux se jedná v případě, že je v povrchových žilách zaznamenán zpětný tok, který vede bez přerušování po celé délce dolní končetiny. Příčinou jsou nefunkční chlopně. Spolu s multi-segmentálním refluxem se často vyskytuje u chronické žilní nedostatečnosti. U segmentálního refluxu nejsou poškozené chlopně podmínkou. Dochází k němu např. při neobvyklém připojení přídatné žíly k *vena saphena magna*. Nejčastěji se vyskytuje právě v souvislosti s varixy. Na rozdíl od axiálního typu postihuje pouze určité úseky žil. Problém nastiňuje obrázek 3. (Lurie, 2020b)



Obrázek 3 – Segmentální reflux (upraveno, převzato)

(Lurie, 2020b)

Číslo 1 označuje přítok *vena saphena magna*, který je umístěn netypicky vysoko mezi chlopněmi, tudíž způsobuje návrat krve do nižších částí končetiny, což naznačuje číslo 2 (Lurie, 2020b).

2.2.4.2 Obstrukce žil

Obstrukce žil může mít jak sekundární, tak primární příčinu. Objevuje se následkem úrazů, nádorů, vlivem vrozených malformací nebo jako následek prodělané hluboké žilní trombózy. Po zanikajícím trombu se může vytvořit fibrózní zátka nebo vláknitá síť. Průtok krve je tímto úplně nebo částečně zastaven. (Meissner a kol., 2007b)

Podle umístění lze rozlišit dva typy obstrukce žil. Centrální obstrukce postihuje hlavně *vena iliaca* a její původ může, ale nemusí, souviset s trombózou. Naopak periferní obstrukce vzniká právě jako následek trombózy. (Raju a kol., 2019a)

3 Varixy dolních končetin

Varixy neboli lidově křečové žíly jsou nevzhledné nefunkční cévy. Nacházejí se pod povrchem kůže, takže jsou velmi dobře viditelné. Některé vystupují až nad úroveň pokožky, způsobují její zvrásnění a můžou vytvořit nevzhledné uzly. Za varixy se považují postižené žíly většinou povrchového systému větší než 3 mm v průměru. (Perrin a kol., 2018; Eklöf a kol., 2004; Onida, 2019) Objevují se nejčastěji na dolních končetinách, ale mohou se vytvořit i na jiných místech, kde dochází k porušení průtoku krve (Onida, 2019).

3.1 Symptomy

Většina projevů je společná pro všechna chronická žilní onemocnění. Nejčastěji jsou to: pocit těžkých nohou, otoky, bolest nohou, svědění nebo křeče. (Nitín a kol., 2016; Vuylsteke a kol., 2015; Wrona a kol., 2015) Pacienti také popisují, že se jejich potíže zhoršují večer nebo v letních dnech (Pitsch, 2012; Onida, 2019).

Varixy jsou doprovázeny průměrně 2 – 4 různými příznaky. Často je to právě pocit těžkých nohou nebo bolest. (Vuylsteke a kol., 2015; Pitsch, 2012; Feodor a kol., 2019) Naopak v méně rozvinutých zemích, např. v Indii, je až u 58 % pacientů hlavním příznakem ulcerace (Nitín a kol., 2016).

Bylo také prokázáno, že ženy si na problémy s dolními končetinami stěžují více než muži (Carpentier a kol., 2004; Feodor a kol., 2019; Wrona a kol., 2015).

Příznaky žilního onemocnění jsou mnohdy podceňovány. Někteří pacienti nebo dokonce i lékaři jim nevěnují dostatečnou pozornost a mírnější projevy jako teleangiiektázie nebo retikulární žilky nepovažují za zdravotní problém. K léčbě tedy dochází pozdě. (Feodor a kol., 2019)

3.2 Klasifikace

Podle postižených žil je možné varixy dělit na 2 typy:

- **safénózní varixy** – postihují malou a velkou safénu a jejich přídatné žíly
- **non-safénózní varixy** – postihují ostatní žíly (Carpentier a kol., 2004)

V minulosti byla používána klasifikace dle Widmera, která je dnes už nahrazena CEAP systémem. Jeho rozdělení křečových žil vypadalo takto:

- **teleangiiektázie**
- **retikulární žíly neboli retikulární varixy**

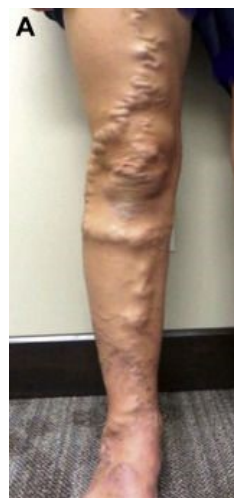
- **varixy** (Perrin a kol., 2018)

Podobný systém byl navržen i v roce 1999. Jeho účelem bylo zjednodušit a přehledněji rozdělit křečové žíly a tím doplnit stávající klasifikaci CEAP. Za **teleangiektázie** (viz obrázek 4, černá šipka), byly považovány drobné modré nebo fialové žilky o průměru do 1 mm. Větší dilatované cévy (1 – 4 mm) byly označeny jako **retikulární varixy** (viz obrázek 4, bílá šipka). Poslední kategorii tvořily **kmenové varixy** (> 4 mm), které postihovaly nejen safenózní žíly a jejich hlavní přítoky, ale také se mohly objevovat např. v pánvi (viz obrázek 5). (Simkin a kol., 2004)



Obrázek 4 – Teleangiektázie a retikulární varixy

(Raetz a kol., 2019)



Obrázek 5 – Varixy (upraveno, převzato)

(Wang a kol., 2019)

Přestože jsou dnes teleangiektázie (do 1 mm) a retikulární žíly (1 – 3 mm) společně řazeny do kategorie C₁ a jako varixy (C₂) se podle CEAP systému považují pouze postižené cévy o průměru 3 mm nebo větší (Eklöf a kol., 2004; Perrin a kol., 2018), v české literatuře se používá většinou předchozí dělení. Za stupně křečových žil se tedy považuje jak kategorie C₁, tak C₂. (Musil, 2016)

Podle závažnosti se varixy dělí podle VCSS do 4 stupňů:

- žádné (Absent = 0) – nejsou přítomny žádné varixy
- mírné (Mild = 1) – pacient má několik varikozit, vyskytujících se různě na žilách nebo jejich shlucích, zahrnuje i *corona phlebectatica*
- střední (Moderate = 2) – pacient má několik varixů na lýtku nebo na stehně
- těžké (Severe = 3) – varikozity jsou na lýtku i na stehně (Vasquez a kol., 2010)

3.3 Dělení podle etiologie

Stejně jako všechna ostatní chronická žilní onemocnění i varixy se rozdělují podle příčiny vzniku na primární, sekundární a vrozené. (Gloviczki a kol., 2011)

3.3.1 Primární varixy

Přestože vznik není zcela objasněn, existují dvě teorie. První považuje za příčinu dilatace žíly nefunkční chlopně. Druhá naopak říká, že defekt začíná ve stěnách a k selhání chlopní dojde až následně. Proto varixy vznikají tam, kde je správná funkce chlopní rozhodující. Nejčastěji postižená místa jsou perforátory, kde se kříží povrchový systém se systémem hlubokým. Dále pak safenofemorální a safenopopliteální junkce nebo velká a malá saféna. (Onida a kol., 2019)

3.3.2 Sekundární varixy

Sekundární křečové žíly vznikají podobně jako jiná sekundární žilní onemocnění. K deformaci cév dochází následkem jiného postižení. Nejčastěji je to po prodělané žilní trombóze apod. (Onida a kol., 2019; Gloviczki a kol., 2011)

3.3.3 Kongenitální varixy

Kongenitální varikozity jsou časté u Klippel-Trenaunay syndromu. Jedná se o typ vrozené žilní malformace. Může postihovat kapiláry, žíly, lymfatické cévy, ale i měkké tkáně. (Perrin a kol., 2018)

Jsou popsány i případy, kdy je závažnost syndromu indikací k ukončení těhotenství. V případě této mladé ženy bylo postižení plodu neslučitelné se životem. Pomocí ultrazvukového vyšetření byla nalezena hypertrofie pravé dolní končetiny plodu, drobné varikozity a další postižení. Zajímavé bylo, že matka neměla žádné žilní onemocnění ani rodinnou anamnézu, která by naznačovala onemocnění cév. (Cakiroglu a kol., 2013)

V jiných případech je syndrom diagnostikován v dětství. Cévní malformace a typické červené skvrny se mohou objevit na dolních, ale i horních končetinách, krku a trupu. Podle drobného výzkumu provedeného v Koreji s 19 pacienty, byly dolní končetiny postižené v 64 % případech. Poměrně výrazné varixy byly dokonce diagnostikovány u 18letého chlapce s Klippel-Trenaunay syndromem (viz obrázek 6). (Sung a kol., 2015)



Obrázek 6 – Varixy u 18letého chlapce s Klippel-Trenaunay syndromem

(Sung a kol., 2015)

Podobně hovoří i jeden z nejstarších výzkumů z roku 1985, do kterého bylo zařazeno 614 pacientů. Téměř v 80 % případů byly postiženy hlavně dolní končetiny. Varixy se vyskytly až u 36 % pacientů, otok u 84 %. (Servallo, 1985)

Dalším původcem kongenitálních varikozit je Parkers-Weber syndrom, který se projevuje stejně jako Klippel-Trenaunay syndrom. Jediný rozdíl je v tom, že se zde navíc objevuje ještě arteriovenózní píštěl. (Sung a kol., 2015)

3.4 Epidemiologie

V průběhu let bylo provedeno několik studií zabývajících se epidemiologií chronického žilního onemocnění, tedy i varixů. Vyšší výskyt onemocnění lze prokázat u osob nad 50 let. Na tom se shoduje většina průzkumů. (Vuylsteke a kol., 2018; Vuylsteke a kol., 2015; Zolotukhin a kol., 2017; Robertson a kol., 2013)

Naopak v otázce, zda jsou více postiženi muži nebo ženy, se jednotlivé názory rozcházejí. Některé studie tvrdí, že jsou více postiženy ženy (Carpentier a kol., 2004), v jiných zase není patrný žádný rozdíl mezi pohlavími (Zolotukhin a kol., 2017; Robertson a kol., 2013). Výzkum v Indii naopak poukazuje na vyšší výskyt u mužů než u žen (Nitin a kol., 2016).

3.4.1 Vein Consult Program

Jeden z největších mezinárodních výzkumů s názvem Vein Consult Program (VCP) byl proveden napříč různými státy světa. Při průběžném hodnocení výsledků bylo do studie zapojeno kolem 70 000 pacientů z 13 zemí. Při průměrném věku 51 let se křečové žíly (C₂) objevily v 16 % případů a retikulární nebo metličkové žilky v 21,6 %, což bylo nejvíce

ze zbylých kategorií C definovaných v CEAP systému. Je nutné zdůraznit, že sledovaná populace zahrnovala více žen než mužů. (Pitches, 2012)

Data z VCP zpracoval mimo jiných také Vuylsteke a kol. (2018). Podle jeho výsledků studie zahrnovala 99 351 pacientů a probíhala v letech 2009 – 2013. Většinu pozorovaných účastníků opět tvořily ženy. Podle údajů z 23 zemí bylo největší zastoupení osob s křečovými žilami ve východní Evropě, a to 21,3 % z celkového počtu 30 110 sledovaných. Metličkové a retikulární žilky se vyskytly v 18,97 % případů. V západní Evropě se varixy objevily u 15,35 % subjektů ze 46 941 a retikulární nebo metličkové žilky u 21,42 %. Naproti tomu v Asii bylo vyšetřeno 12 228 pacientů, z toho 13,72 % trpělo varixy a 18,38 % metličkami. Poslední oblastí byla Latinská Amerika. Z celkového počtu 10 020 nemocných mělo 19,16 % varixy a metličkové nebo retikulární žilky až 25,16 %. Nízký počet onemocnění v Asii je výsledkem malého výskytu některých rizikových faktorů, jako je čas strávený sezením nebo stáním, obezita nebo genetická predispozice. Průměrný věk této skupiny byl 44 let, tzn., byl nižší než v ostatních studovaných oblastech. (Vuylsteke a kol., 2018)

Detailněji byly zpracovány výsledky pro Belgii a Lucembursko. Celkem zde bylo 6009 pacientů. Chronické onemocnění žil ($C_1 - C_6$) se prokázalo u 61,3 % z nich. Průměrný věk byl 53 let. Výskyt varixů byl prokázán u 16,7 % z vyšetřených, retikulární nebo metličkové žilky u 18,7 %. Studie také dokazuje, že riziko onemocnění křečovými žilami, ale i jinými typy chronického onemocnění, s věkem stoupá. (Vuylsteke a kol., 2015)

3.4.2 Evropské studie

Co se týká dalších aktuálních epidemiologických studií, v Rumunsku byl prokázán výskyt chronického žilního ($C_1 - C_6$) onemocnění u 71,4 % z celkových 7 210 pacientů. Varixy byly nalezeny u 15 % všech zúčastněných a retikulární nebo metličkové žilky u 21,4 %. Tato studie zahrnuje pacienty navštěvující ordinace praktických lékařů, ne celkovou populaci Rumunska, a zároveň poměrně vysoký počet žen. Přesto z ní vyplývá, že chronické žilní onemocnění a s ním související varixy jsou i zde poměrně častým onemocněním. (Feodor a kol., 2019)

K podobným hodnotám dospěli i v Rusku, kde se křečové žíly objevily v 21,3 % případů a metličkové nebo retikulární žilky v 34,3 % v celkové populaci 703 osob. Prevalence primárních křečových žil byla u 29 % všech pacientů. Opět bylo zjištěno, že více ohroženi jsou pacienti s vyšším věkem. (Zolotukhin a kol., 2017) V této studii je četnost varixů téměř shodná s výsledky Vein Consult Program ve východní Evropě podle Vuylsteke a kol. (2018).

3.5 Rizikové faktory

Chronické žilní onemocnění může být ovlivněno řadou faktorů, jako jsou obezita, čas strávený sezením nebo stáním, kouření a pozitivní rodinná anamnéza. U žen je to navíc počet těhotenství, užívání hormonální léčby nebo antikoncepce. (Vyulsteke a kol., 2018; Robertson a kol., 2013; Beebe-Dimmer a kol., 2005) Varixy jsou podle následujících studií ovlivněny pouze některými z nich, a i zde se jednotlivé názory rozcházejí.

Vliv věku a pohlaví byl nastíněn v předchozí kapitole. Zajímavé je, že přestože data z Edinburg Vein Study neprokázala výrazné rozdíly ve výskytu varixů mezi ženami a muži (18,7 % a 17,6 %), ukázalo se, že s rostoucím věkem se výrazněji zvyšuje incidence právě u žen. Přesto, že u pacientů, kteří měli nadváhu nebo obezitu, byl prokázán vyšší výskyt onemocnění, nelze to podle této studie považovat za směrodatné. Vzhledem k tomu, že mezi první a druhou kontrolou v této studii uběhlo bezmála 13 let, může být výsledek ovlivněn kromě hmotnosti i věkem. Stejně tak tu není výrazná spojitost s kouřením nebo časem stráveným stáním nebo sezením, užíváním antikoncepce nebo substituční hormonální léčbou. Jediný opravdu průkazný rizikový faktor je zde věk a výskyt varixů v rodině nebo prodělaná hluboká žilní trombóza nebo flebitida. (Robertson a kol., 2013)

Stejně tak i v Rusku došli k závěru, že nadváha nebo obezita nemají na rozvoj onemocnění vliv. Nesouhlasí ani s vlivem předchozích těhotenství. Pacienti, u kterých se vyskytlo chronické žilní onemocnění v rodině, byli opět více zasaženi varixy. Objevila se zde i menopauza jako jeden z výrazných rizikových faktorů. (Zolotukhin a kol., 2017)

Pro srovnání, starší studie provedena ve Francii v letech 1988 – 1992 částečně vyvrací předchozí dva závěry. U žen byl jako jeden z nejvýraznějších rizikových faktorů uveden počet těhotenství. Až u 86 % pacientek vznik varixů ovlivnila právě první nebo druhá gravidita. Dalším faktorem, který do předchozích průzkumů není vůbec zařazen, je výška. Existuje zde poměrně velká souvislost mezi křečovými žilami a výškou nad 165 cm. U mužů se onemocnění vyskytovalo v souvislosti s nedostatečným pohybem. Obě pohlaví spojuje stejně jako v předchozích studiích pozitivní rodinná anamnéza, a to hlavně u rodičů. (Carpentier a kol., 2004)

V méně rozvinutých zemích, jako je Indie, byl nejvýraznější rizikový faktor právě dlouhé stání, a to až u 56 % vyšetřených. Většinu nemocných zde tvořili muži. Dalšími výraznými faktory bylo užívání alkoholu (27,6 %) a kouření (19 %). Naopak rodinná anamnéza (3,5 %) a předchozí těhotenství (0,6 %) ovlivnily pouze minimum pacientů. (Nitin a kol., 2016)

4 Patogeneze varixů

Varixy, stejně jako ostatní chronická onemocnění žil, jsou charakterizovány zvýšeným tlakem v periferních žilách. K hypertenzi dochází následkem změn, které jsou způsobeny refluxem nebo obstrukcí. Tyto změny mohou vést k poškození cévního endotelu a k dalším patologickým změnám. (Mansilha a kol., 2018)

Existují tři hlavní příčiny vzniku křečových žil. Jsou to: hypoxie, zánět a cévní remodelace. (Atta, 2012)

Varixy se od zdravých cév liší hlavně stavbou stěny. *Tunica intima* je zde často silnější, zatímco *tunica media* je neuspořádaná. Stěny mohou být v některých místech tenčí, a to hlavně nad chlopněmi. (Sayer a kol., 2004) Některé studie naopak prokázaly zesílení stěn u pacientů s diagnostikovaným refluxem (Labropoulos a kol., 2017; Bissacco a kol., 2019).

Varixy tedy mají 2 různé části. V hypertrofické části je zesílená *tunica intima*, v *tunica media* jsou neuspořádané svazky hladké svaloviny a zmnožená pojivová tkáň. Také zde roste počet *vasa vasorum*. V těchto oblastech je stěna dvakrát silnější než u normální žíly. Naopak v atrofické části jsou stěny asi dvakrát tenčí než u zdravých žil a pětkrát tenčí než v hypertrofických místech. Důvodem je nižší počet buněk hladké svaloviny a mezibuněčné hmoty v *tunica media*. Střídání těchto dvou částí způsobuje klikatost varixů. (Badier-Commander a kol., 2001)

4.1 Žilní hypertenze

Tlak v žilách dolních končetin se měří obvykle v poloze na zádech, ve stoje a nakonec se sleduje tzv. ambulatorní tlak (Raju a kol., 2019a), který je důležitým ukazatelem správné funkce lýtkové svalové pumpy a dalších komponentů, které napomáhají žilnímu návratu, jako jsou pumpy chodidla, kapacitance a poddajnost uzavřeného žilního systému a další. Zvýšení tohoto tlaku tedy znamená defekt svalových pump. Přestože je tento test poměrně přínosný, v běžné praxi se příliš nepoužívá. (Raju a kol., 2019b)

Podle Raju a kol. (2019a) se za patologii v horizontální poloze považuje tlak vyšší než 11 mm Hg, ve vertikální poloze je to kolem 100 mm Hg. Ambulatorní tlak lze měřit např. po deseti výstupech na špičky. Pokud je rozdíl mezi jeho velikostí a velikostí tlaku před cvičením menší než 50 %, s největší pravděpodobností jde taktéž o patologii. Bylo zde také prokázáno, že se žilní hypertenze objevuje u všech typů chronického žilního onemocnění. V poloze ve stoje roste tlak hlavně v závislosti na zvyšující se klinické třídě CEAP klasifikace. Může být ovlivněn i počtem žil, které jsou postiženy refluxem. Stejně tak změny ambulatorního

žilního tlaku souvisí spíše s refluxem a s rostoucí klinickou třídou než s obstrukcí. Centrální obstrukce pak způsobuje zvýšený tlak hlavně v poloze na zádech. (Raju a kol., 2019a)

Svalová pumpa je schopná reflux do určité míry kompenzovat a zachovat tak všechny parametry i tlak relativně v normě. Pokud se zvýší objem krve v žilách, může najednou přečerpát až trojnásobek běžného objemu, tedy zvýší svůj ejekční objem z 50 ml až na 150 ml a tím udrží ejekční frakci a reziduální objem v žíle ve fyziologických mezích. (Raju a kol., 2019b)

4.1.1 Hypoxie způsobená hypertenzí

Kromě jiného hypertenze způsobuje i hypoxii. Díky městnání krve v roztažených cévách, dojde ke zpomalení jejího toku, což vede k nedostatečné výměně látek a kyslíku, které přecházejí hlavně do endotelu a vnitřní části *tunica media*. Zároveň zvýšený objem a tlak v lumen žil utlačuje *tunica media* a *vasa vasorum*. Ta má za úkol vyživovat hlavně vnější část stěny cév. Při jejím stlačení tedy nedochází k výměně živin ani zde. Hypoxie spouští koloběh neustále se opakující vasodilatace a hypertenze. Žíly se snaží nedostat kyslíku a živin kompenzovat, proto dochází k uvolnění vaskulárního endotelového růstového faktoru (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) a hypoxií indukovaného faktoru 1 (HIF-1), díky kterým se tvoří nové cévy *vasa vasorum*. Předpokládá se tedy, že jedním z důležitých spouštěčů remodelace žil, je hypoxie. Nedostatečné prokrvení aktivuje HIF-1, který zvýší uvolňování VEGF zodpovědného za angiogenezi u *vasa vasorum*. HIF-1 má také vliv na produkci matrixové metaloproteinázy (MMP) MMP-2 a MMP-9. Metaloproteinázy zodpovídají za rozklad kolagenu typu III v žilní stěně a zároveň aktivují transformující růstový faktor β , který spouští další tkáňové změny. Dochází pak k vyšší produkci kolagenu typu I a fibronektinu. (Atta, 2012)

4.2 Přenos tlaku na žilní stěnu

Rostoucí tlak stimuluje integriny na povrchu endotelových a svalových buněk. Tyto povrchové receptory slouží buňkám hlavně ke komunikaci s okolím, k vazbě na jiné buňky nebo na extracelulární hmotu. Aktivací integrinů dojde ke spuštění intracelulární kaskády reakcí, na které se podílí hlavně různé druhy kináz. (Atta, 2012; Saberianpour, 2021)

Dalším přenosovým prvkem jsou iontové kanály jako např. K^+ , Ca^+ nebo Na^+ kanál. Jejich aktivita závisí na změnách průtoku krve. (Atta, 2012; Saberianpour, 2021)

Receptory spřažené s G-proteinem také patří mezi molekuly reagující na tlakové změny. Nejvýznamnějším zástupcem této skupiny je receptor angiotenzinu II typu 1 (AT1R), který

může být aktivován i bez přítomnosti angiotenzinu, a to pouhým napnutím cévní stěny. Funkční AT1R zvyšuje činnost NADPH oxidázy tvořící superoxid. Ten následně poškozuje endotel a buňky hladké svaloviny. V arteriích mozku nebo ledvin AT1R aktivuje iontový kanál přechodného receptorového potenciálu (Transient Receptor Potential Channel, TRPC) pomocí fosfolipázy C. Aktivovaný TRPC umožní vstup Ca^{2+} iontů dovnitř buněk, což způsobí vasokonstrikci hladké svaloviny ve stěnách tepen. Předpokládá se, že podobný mechanismus bude probíhat i v žilách, proto by porucha v AT1R mohla vést k patologické vasodilataci. (Atta, 2012)

4.3 Patologické změny v žilní stěně

4.3.1 Aktivace a změny endotelu

Za normálních okolností je endotelová vrstva důležitým nástrojem k udržení hemostázy. Díky produkci látek umožňujících vasokonstrikci, jako např. oxid dusnatý, a vasodilataci je také schopna eliminovat změny hemodynamiky. Nepoškozený endotel také vylučuje do svého okolí sloučeniny důležité pro inhibici zánětu. (Castro-Ferreira a kol., 2018)

Zvyšující se tlak mění prostředí v lumen žil. Způsobuje jejich dilataci a mění i smykové napětí krve, které působí na stěnu cév, což velmi ovlivňuje endotelové buňky. Díky tomu dochází k jejich aktivaci a následným zánětlivým pochodům. (Pocock a kol., 2014)

Aktivovaný endotel vylučuje spoustu látek, které dále ovlivňují vnitřní prostředí žil. Jsou to růstové faktory jako VEGF, růstový faktor produkovaný trombocyty, endotelin-1, angiotenzin-2 a fibroblastový růstový faktor β . Endotelové buňky také vystavují na povrch adhezivní molekuly, např. vaskulární celulózní adhezivní molekulu 1 (VCAM-1), intracelulární adhezivní molekulu 1 (ICAM-1) a produkují prozánětlivé látky jako chemoatraktantový protein 1 a další. (Mansilha a kol., 2018)

Bylo prokázáno, že kromě zvýšené exprese VCAM-1 a ICAM-1 endotelové buňky odebrané z postižených žil více exprimují povrchové znaky CD31/PECAM-1 a CD146 ve srovnání se zdravou žilou. Míra exprese je závislá na rostoucí klinické třídě. Tedy u varixů je o něco nižší než u třídy C₃ apod. CD13/PECAM-1 je důležitým regulátorem zánětu a umožňuje přechod leukocytů přes endotel. CD146 zase zprostředkovává přechod monocytů. ICAM-1 umožňuje přilnutí erytrocytů, leukocytů a trombocytů ke stěně žil. Dále se zvyšuje také transkripční aktivita nukleárního faktoru- κ B. Tento faktor ovlivňuje tvorbu a uvolňování prozánětlivých mediátorů, jako je právě VEGF a osteoprotegerin, které lze prokázat nejen v supernatantu z odebrané buněčné kultury, ale i v systémové cirkulaci. Mohou tedy přispívat k systémovému zánětu. (Tisato a kol., 2012)

Dalším důležitým procesem pro následné patologické změny je aktivace aktivátorového proteinu 1 (AP-1). Díky němu vzroste exprese MMP-2, která působí další změny v cévách. AP-1 může být aktivován pomocí reaktivních forem kyslíku. Ty vznikají v endotelových buňkách nebo i v buňkách hladké svaloviny po tom, co jsou vystaveny hypertenzi a tím protažení žilní stěny. Za jejich tvorbu odpovídá hlavně zvýšená aktivita NADPH oxidázy. Stejně tak aktivovaný nebo dysfunkční endotel produkuje protrombotické faktory: von Willebrandův faktor, inhibitor aktivátoru plazminogenu a faktor VIII. Dalšími biomarkery poškozeného nebo aktivovaného endotelu jsou zánětlivé faktory jako C-reaktivní protein (CRP) a interleukin 6 (IL-6), které mohou souviset i s vyšším rizikem kardiovaskulárního onemocnění. Dochází také k nerovnováze mezi vasokonstrikčními a vasodilatačními látkami. Poškozený endotel produkuje více sloučenin způsobujících relaxaci žilní stěny, jako jsou např. oxid dusnatý nebo hyperpolarizační faktor odvozený od endotelu, a naopak méně vasokonstriktorů, jako noradrenalin apod. Dále se objevuje vyšší aktivita NO syntázy, a to zejména v klikatých segmentech žil. (Castro-Ferreira a kol., 2018)

Endotel cév postižených chronickým žilním onemocněním kromě sekrece látek také mění svůj vzhled. Jednotlivé buňky jsou neuspořádané, mohou se mezi nimi vytvářet různé velké mezery. Tyto změny jsou více patrné ve vyšších klinických kategoriích. Povrch buněk je často pokryt mikroklky a plakem. V některých případech dokonce i erytrocyty. (Tisato a kol., 2012) Bylo ale prokázáno, že ve varixech se většinou střídá poškozená *tunica intima* s normální (Birdina a kol., 2017).

4.3.2 Infiltrace leukocytů a záněť

Již dříve se zjistilo, že stěny varixů jsou pokryty buňkami signalizujícími záněť. Jsou to hlavně mastocyty a makrofágy, které osidlují místa okolo chlopní, proto se předpokládalo, že jsou jedním z hlavních spouštěčů dalších změn. (Sayer a kol., 2004)

K podobným výsledkům došly i pozdější studie. Del Rio Solá a kol. (2009) prokázali ve varixech vyšší expresi chemokinů, které přitahují leukocyty ke stěně žil a způsobují zánětlivou infiltraci. Patřily mezi ně hlavně monocyto-chemoatraktantový protein 1, makrofágový zánětlivý protein (Macrophage Inflammatory Protein, MIP) MIP-1 α , MIP-1 β , interferon- γ indukovaný protein 10, které přitahují monocyty popř. makrofágy. Dalším byl IL-8 podporující chemotaxi neutrofilů a RANTES. Tato molekula váže leukocyty. Zajímavé bylo, že po odstranění endotelové vrstvy ve vzorku varixu se produkce zmíněných chemokinů

nijak výrazně nezměnila, což by mohlo znamenat, že endotel nemá na produkci těchto látek zásadní vliv. (del Rio Solá a kol., 2009)

Kromě endotelových buněk hypertenze a změny smykového napětí mohou aktivovat také bílé krvinky. Leukocyty jsou pomocí L- a E-selektinů zachytávány endotelem a následně aktivovány chemokiny (IL-8, MIP-1 β apod.). Aktivované leukocyty se svými integriny váží na adhezivní molekuly ICAM-1 a VCAM-1 na povrchu endotelu. Tato vazba jim umožní pevné přichycení a následnou migraci přes endotel. Přecházejí hlavně v oblastech nad chlopněmi nebo přes cípy chlopní. Produkují látky jako např. prostaglandiny, cytokiny nebo histamin, který zvyšuje permeabilitu stěny. Díky tomu dochází k poškození stěn i chlopní. (Ojdana a kol., 2009)

Stejně jako histamin i VEGF může zvyšovat propustnost kapilár. Jeho aktivita je dokonce několikanásobně vyšší, ale závisí na zánětlivých cytokinech. (Birdina a kol., 2017)

4.3.3 Změny hladké svaloviny

Hladká svalovina se nachází v *tunica media*, což je střední část cévní stěny. Je uspořádána do dvou vrstev, longitudinální, která se nachází blíže k lumen cév, a cirkulární. (Ghaderian a kol., 2012; Birdina a kol., 2017) Ve svalovině se vyskytují také kolagenní vlákna (Birdina a kol., 2017).

U varixů jsou tyto dvě vrstvy často od sebe nerozeznatelné. Bylo prokázáno, že v některých případech jsou buňky hladké svaloviny umístěny dál od sebe. Mezi nimi je více extracelulární hmoty a různý počet neuspořádaných kolagenních vláken. (Ghaderian a kol., 2012)

Kromě celkové neuspořádanosti svalové vrstvy se může měnit i tvar buněk. Zatímco fyziologicky jsou myocyty vřetenovité, tzv. kontraktilní fenotyp, u varikózně změněných žil se deformují a nabývají spíše eliptického tvaru (sekreční fenotyp). Stejně tak byla prokázána snížená inervace žilní stěny, což může způsobit atrofii hladké svaloviny a poruchu kontraktility. (Birdina a kol., 2017)

Při bližším zkoumání vzorků tkání odebraných z varixů se zjistilo, že buňky hladké svaloviny mají větší proliferativní, migrační a syntetizační aktivitu. Myocyty jsou také schopné produkovat více kolagenu, který se ve větším množství objevuje i v *tunica intima* díky průchodu myocytů z *tunica media*. Proto je u varixů *tunica intima* zesílená. Kromě toho se jak v intimě, tak v medii objevuje vyšší počet buněk, což způsobuje hypertrofii některých úseků. Díky pozměněnému fenotypu navíc nemají myocyty dostatek kontraktilních proteinů, a proto u varixů dochází k vasodilataci. (Xiao a kol., 2009)

Podobných výsledků dosáhly i novodobější studie. Kromě migrace, proliferace a syntetizační schopnosti byla prokázána ještě vyšší schopnost adheze a rychlejší stárnutí. Změny ve fenotypu se ukázaly být shodné s předchozím zmíněným výzkumem. Kontraktilní fenotyp hladké svaloviny se tedy mění na sekreční. (Xu a kol., 2017)

4.3.4 Změny pojivové tkáně

Endotelové buňky nasedají na bazální membránu neboli bazální laminu, která je tvořena sítí lamininu, fibronektinu a kolagenu typu IV. Ve varixech často dochází k narušení bazální laminy a změnám v zastoupení jednotlivých složek. Snižuje se množství kolagenu IV i lamininu. Naopak roste koncentrace fibronektinu, který připojuje bazální membránu ke zbytku žilní stěny, ale také přitahuje monocyty. (Birdina a kol., 2017)

Dalšími typy kolagenu vyskytujícími se v žilní stěně jsou kolagen typu I a III. Typ I zajišťuje vyšší tuhost a lepší odolnost vůči tahu, typ III se naopak podílí na elasticitě. (Kong a kol., 2012; Jeanneret a kol., 2007) Přestože je ve varixech produkce kolagenu celkově zvýšená (Xiao a kol., 2009), obsah kolagenu III je nižší, zatímco produkce kolagenu I roste, což vede k nestabilitě stěn. (Labropoulos a kol., 2017; Xu a kol., 2017; Sansilvestri-Morel a kol., 2002; Kucukguven a kol., 2013)

Studie, která zkoumala rozložení kolagenu ve všech třech vrstvách stěny, zjistila, že u varixů je vyšší zastoupení kolagenu typu I, a to hlavně v subendotelové vrstvě *tunica intima*. Stejněho výsledku se ale dosáhlo i u zdravých žil. Naopak kolagen typu III se vyskytoval u všech vzorků varixů v subendotelové vrstvě a v některých případech (15 %) i v *tunica media*, zatímco v kontrolních vzorcích byl nalezen pouze v subendotelu. Neuspořádanost kolagenních vláken a výskyt kolagenu III i v *tunica media* varixů vede k narušení struktury žilní stěny a následným patologiím. (Ghaderian a kol., 2012)

Další důležitou komponentou je elastin, který má podobnou funkci jako kolagen III (Jeanneret a kol., 2007). Stejně tak i jeho zastoupení je ve varixech nižší než ve zdravých žilách (Jeanneret a kol., 2007; Labropoulos a kol., 2017).

4.3.5 Role matrixových metaloproteináz

Matrixové metaloproteinázy jsou Zn-dependentní enzymy, které patří do skupiny endopeptidáz. Ovlivňují buněčnou proliferaci, migraci, apoptózu, hojení ran nebo angiogenezi. V žilách se vyskytuje přibližně 14 druhů MMP a v celém lidském organismu je jich více než 23. Podle odlišné struktury a substrátů, které přeměňují, se MMP dělí na kolagenázy, želatinázy, stromelysiny, matrilysiny, MMP membránového typu a další. Základní struktura se skládá ze 4 částí: propeptid, katalytická doména, pantová oblast a hemopexinová doména.

Propeptidová část obsahuje specifickou sekvenci aminokyselin, tzv. cysteinový spínač, který brání aktivaci MMP tím, že blokuje aktivní místo pro Zn^{2+} . Katalytická doména obsahuje také specifickou sekvenci přímo vázající Zn^{2+} . Pro jednotlivé MMP se základní struktura více či méně liší, např. u matrilysinů pantová oblast a hemopexinová doména úplně chybí. Želatinázy (MMP-2, MMP-9) navíc obsahují v katalytické doméně 3 molekuly fibronektinu typu II. (MacColl a kol., 2015)

Hlavní funkcí MMP je rozkládání extracelulární matrix. Jejich substráty jsou hlavně kolagen a elastin. Každá část molekuly má svoji typickou funkci. Katalytická doména většinou rozkládá fibrilární kolagen, zatímco hemopexinová ostatní složky kromě kolagenu. MMP jsou v organismu vytvářeny v podobě pre-pro-enzymu, jeho štěpením vzniká pro-enzym. Tato neaktivní forma je udržována právě díky cysteinovému spínači. U aktivovaného MMP je cysteinový spínač porušený a chybí zde i hemopexinová doména. Některé MMP jsou aktivovány na buněčném povrchu, např. MMP-2, dalšími aktivátory mohou být chlad, pH nebo plazmin u MMP-9. Ve varixech způsobuje vyšší expresi těchto metaloproteináz i zánět nebo hypoxie. (MacColl a kol., 2015)

V patogenezi varixů hraje důležitou roli MMP-2 neboli želatináza A, která je produkována endotelem a hladkou svalovinou, a MMP-9, tedy želatináza B. Ta se uvolňuje během zánětu z neutrofilních granulí. (Horecka a kol., 2021) S nimi úzce spolupracuje i MMP-1, která štěpí kolagen na jednotlivé fragmenty a ty jsou pomocí MMP-2 a MMP-9 dále rozloženy. (Kucukguven a kol., 2013; MacColl a kol., 2015)

V těle se také vyskytují přirozené inhibitory metaloproteináz, tzv. TIMP. V současné době existují 4 typy – TIMP-1,2,3,4. Jedna molekula TIMP je schopna blokovat pouze jednu molekulu MMP. Navíc jakýkoli TIMP může inhibovat jakoukoli MMP, a to s různou účinností. Vzájemný poměr TIMP/MMP v organismu je velmi důležitý. Pokud jedna ze složek převažuje, dochází k patologickým defektům. (MacColl a kol., 2015)

Již dříve byla prokázána vyšší exprese MMP-2 v buňkách hladké svaloviny odebraných z varixů (Xiao a kol., 2009). Novodobější studie ukázala sice mírné zvýšení MMP-2, ale zato výrazný nárůst MMP-9 ve stěně varikozit v souvislosti se zvýšenou koncentrací VEGF. Zvýšení MMP-9 je známkou probíhajícího zánětu. (Horecka a kol., 2021)

Naik a kol. (2016) zase zkoumali změny v hladinách MMP-9 a MMP-1. Tyto enzymy jsou fyziologicky produkovány v malé míře ve všech třech vrstvách žilních stěn. U varixů je jejich exprese ale mnohem vyšší. Navíc bylo prokázáno, že MMP-9 se vyskytuje hlavně v *tunica intima* a *adventitia*, v medii není zvýšení tak časté. Oba tyto enzymy se aktivně podílejí na remodelaci žil. Kromě toho vyšší exprese MMP-9 v *tunica adventitia* byla doprovázená

fragmentací elastinových vláken, což vedlo k úvaze, že MMP-9 přímo rozkládá elastin a narušuje tak cévní stěny. Také zde úplně chyběl inhibitor metaloproteináz TIMP-1. (Naik a kol., 2016)

Existují důkazy, že aktivita MMP úzce souvisí s některými prostanoidy, konkrétně s prostaglandinem E₂ (PGE₂). Tento hormon, který vzniká syntézou z kyseliny arachidonové, se váže na svůj specifický receptor EP-4 a může ovlivňovat napětí žilní stěny, zánět, bolest, ale také strukturní změny cév. V této studii se zjistilo, že ve varixech je mnohem nižší hladina PGE₂ a zároveň i nižší výskyt receptorů EP-4. Nízká hladina PGE₂ způsobila nižší koncentraci aktivní MMP-1 a celkové MMP-2 a naopak vyšší podíl TIMP-1 a 2, což způsobilo nárůst kolagenu. Přestože jsou tyto výsledky v rozporu s předchozí studií, kde byly MMP spíše zvýšené, vysvětluje vznik hypertrofických úseků varixů. Rozdíly mohou být způsobeny tím, že v předchozích studiích byli pacienti v jiném stádiu onemocnění, vzorky byly odebrány z různých úseků žil nebo se měřily pouze celkové koncentrace MMP. (Gomez a kol., 2014)

5 Možné komplikace

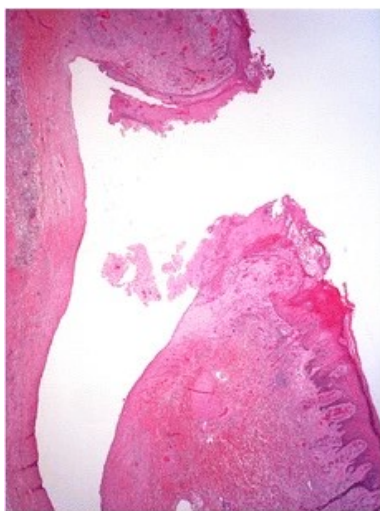
Varixy mohou být doprovázeny otoky, ztvrdnutím kůže a podkoží nebo hnědým zabarvením pokožky. V horších případech se mohou vyvinout až do žilního vředu nebo skončit rupturou a masivním krvácením. (Gilbert a kol., 2018) Kromě vředu se často objevuje i trombóza hlubokých nebo povrchových žil (MacColl a kol., 2015).

Edinburg Vein Study prokázala, že z 325 pacientů s varixy mělo 55 navíc přidružené některé stádium chronické žilní insuficience (C₃ – C₆). Po 13 letech se u 54 účastníků stádium žilní nedostatečnosti zhoršilo. Progrese byla dokonce výraznější než u pacientů, kteří měli pouze křečové žíly. (Lee a kol., 2015)

5.1 Ruptura a krvácení z varixů

Ruptura varixů je poměrně vzácná komplikace, která bývá zaznamenána pouze u malého procenta pacientů. Byla prokázána relativně vysoká spojitost mezi krvácením a kontaktem s teplou vodou, a to až v 50 %. Teplá voda způsobuje vasodilataci, což podporuje už tak velkou stagnaci krve ve varixu a další zvýšení žilního tlaku. Pokud se k tomu přidá ještě dlouhé stání, např. ve sprše, tlak se dále zvyšuje a vytváří se tak ideální prostředí pro rupturu varixů a následné krvácení. Ukázalo se, že křečové žíly, které praskly vlivem teplé vody, se zahojily dříve než ty, u nichž byla příčina ruptury neznámá. (Hingorani a kol., 2020)

Pokud masivní krvácení není včas podchyceno a ošetřeno, může prasknutá křečová žíla (viz obrázek 7 a 8) vést až ke smrti pacienta. (Fragkouli a kol., 2012; Doberentz a kol., 2011; Gilbert a kol., 2018)



Obrázek 7 - Ruptura varixu pod mikroskopem

(Gilbert a kol., 2018)



Obrázek 8 - Léze prasklého varixu na kůži

(Doberentz a kol., 2011)

Tyto případy jsou ale poměrně vzácné. Navíc se často mohou jevit jako násilná smrt vzhledem k obrovskému množství krve kolem těla. Postihují nejčastěji starší a osamělé osoby. Důležitou roli hrají také léky, alkohol nebo jiná onemocnění. (Fragkouli a kol., 2012; Doberentz a kol., 2011; Gilbert a kol., 2018)

Krvácení může být podpořeno i dalšími faktory. Byl popsán případ 66leté ženy, která vykvrácela následkem ruptury varixu. Následná pitva navíc odhalila cirhózu jater. Nefunkční játra neprodukovala dostatek koagulačních faktorů, což její smrt urychlilo. (Fragkouli a kol., 2012) V případě 56letého muže bylo zase krvácení urychleno poměrně vysokou koncentrací alkoholu v krvi (Doberentz a kol., 2011).

5.2 Tromboflebitida

Tromboflebitida neboli povrchová žilní trombóza patří do skupiny žilních tromboembolických nemocnění. Jak z názvu vyplývá, trombóza postihuje systém povrchových žil. Projevuje se často pálením nebo svěděním v oblasti defektu. Tyto příznaky jsou ale nespecifické, pro správnou diagnostiku je nutné použít některou ze zobrazovacích technik, nejčastěji ultrazvuk. (Tung-Chen a kol., 2020)

Mnohé studie prokázaly, že k formaci trombu dochází nejčastěji ve *vena saphena magna*. Nejvíce postiženou skupinou jsou právě pacienti s křečovými žilami. Vyšší riziko výskytu také závisí na pohlaví, tedy ženy jsou zasaženy více než muži. Dalšími významnými rizikovými faktory jsou prodělaná hluboká žilní trombóza nebo žilní tromboembolie a obezita. (Tung-Chen a kol., 2020; Frappé a kol., 2014)

Vznik povrchové žilní trombózy úzce souvisí s hlubokou žilní trombózou, přesná patofyziologie však dodnes není objasněna. Je známo, že jedním ze základních spouštěčů tvorby trombu je zánět. U skupinky 66 pacientů v akutní fázi tromboflebitidy byla prokázána zvýšená hladina několika zánětlivých markerů, jako jsou IL-6, 8, 10, CRP, tumor nekrotizující faktor α . Po třech měsících léčby došlo k výraznému snížení jednotlivých ukazatelů kromě IL-8 a 10. Jak již bylo zmíněno výše, ve varixech dochází k poškození endotelu a k zánětlivé reakci, která vede k dalším změnám ve stěně žil, zároveň se mění poměr mezi koagulačními a anti-koagulačními faktory. Zánět také inhibuje endogenní fibrinolýzu a vytváří tak ideální podmínky pro vznik trombu. Tato studie navíc prokázala, že čím pomaleji klesá hladina zánětlivých markerů, tím pomaleji dochází k rekanalizaci žíly. (Poredoš a kol., 2019)

5.3 Hluboká žilní trombóza

Stejně jako tromboflebitida i hluboká žilní trombóza patří do skupiny žilních tromboembolických onemocnění. V tomto případě ale vzniká trombus hlavně v hlubokém žilním systému lýtky nebo stehna. Není však vyloučen ani výskyt v horních končetinách. Onemocnění může být asymptomatické, nebo se objevuje otok, bolest končetiny, horečka a tachykardie. V závažných případech dochází k cyanóze nebo žilní gangréně. (Bevis a kol., 2016)

Diagnostika se provádí nejčastěji pomocí ultrazvuku nebo stanovení D-dimeru, který vzniká rozpadem fibrinu během fibrinolýzy trombu, proto je jeho hladina zvýšená. Nejcitlivější metodou pro jeho stanovení je ELISA. (Bevis a kol., 2016)

Trombus se vytváří např. po poškození endotelu, kdy dochází k odhalení *lamina basalis*, která má silné trombotické vlastnosti, po narušení rovnováhy mezi anti-trombotickými a pro-trombotickými látkami nebo po aktivaci destiček. Zároveň se může uvolnit tkáňový faktor, který spouští vnější koagulační kaskádu. Další příčinou je vyšší viskozita krve způsobená zmožením některého krevního elementu nebo vrozená či získaná hyperkoagulabilita. Stagnace krve způsobená imobilizací pacienta nebo naopak při stlačení žíly např. nádorem nebo během těhotenství může podpořit formaci trombu v oblasti cípů chlopní. Kromě již zmíněných faktorů trombózu dále ovlivňují dlouhé lety letadlem, užívání hormonální antikoncepce, obezita nebo předchozí žilní tromboembolie. (Bevis a kol., 2016)

Chang a kol. (2018) ve své rozsáhlé studii odhalili u pacientů s křečovými žilami vyšší riziko vzniku hluboké žilní trombózy, což vysvětlili zase zánětlivým a pro-trombotickým prostředím, které se tvoří ve varixech.

5.4 Ulcerace

Ulcerace neboli tvorba viditelných vředů na kůži je proces ovlivněný několika faktory. Stejně jako u varixů je i zde hlavním spouštěčem žilní hypertenze, která vzniká následkem refluxu nebo obstrukce. Zvýšený tlak opět spouští kaskádu reakcí, jako je poškození endotelu, zánět a aktivace některých MMP. Také narušuje mikrocirkulaci v prevenulách, kde dochází k většímu ukládání kolagenu a fibrinu a vzniku tzv. fibrinové manžety. (O'Donnell a kol., 2014)

Díky porušeným kapilárám uniká do tkání tekutina s erytrocyty, proto dochází k otokům a dalším kožním změnám. Navíc erytrocyty se rozpadají a uvolněné železo se ukládá do okolní tkáně, což způsobuje další poškození. (Mansilha a kol., 2018)

Existují dva typy ulcerací. Žilní vředy vznikají hlavně ve *vena saphena magna* s axiálním refluxem a u nefunkčních perforátorů. Pokud se k hypertenzi přidá ještě např. infekce nebo autoimunitní onemocnění, vytváří se smíšený vřed. (O'Donnell a kol., 2014)

6 Diagnostika, léčba a prevence

6.1 Diagnostika

Při diagnostice se nejprve sestavuje anamnéza pacienta. Měla by zahrnovat symptomy, u žen počet těhotenství, prodělané hluboké žilní trombózy nebo výskyt chronického žilního onemocnění v rodině, léky, které dotyčný užívá, pracovní a životní prostředí a další údaje potřebné ke správné diagnóze. Následuje fyzikální vyšetření. Hodnotí se výskyt teleangiektázií, retikulárních žil, varixů, kožních změn, otoků nebo žilních defektů na břicho, a to jak v poloze na zádech, tak ve stoje. Závažnost onemocnění je možné hodnotit i pomocí speciálních skórovacích systémů, jako např. VCSS, kde záleží nejen na symptomech, ale také na objektivním nálezu lékaře. (Carman a kol., 2019)

K podrobnějšímu vyšetření se dále používají různé invazivní nebo neinvazivní testy. **Duplexní ultrasonografie** patří do rutinních neinvazivních testů. Slouží k odhalení refluxu nebo obstrukce v hlubokém i povrchovém žilním systému. K diagnostice se používá klasický B-mód spolu s Dopplerovým zobrazením. Žilní průtok bývá často ovlivněn buď Valsalvovým manévrem, nebo stlačením žil dolních končetin, a následně se sleduje směr toku krve. (Eberhardt a kol., 2014; Gloviczki a kol., 2011)

Valsalvův manévr se používá k odhalení refluxu. Jde o zvýšení nitrohruďního tlaku, kdy pacient vši silou vydechuje proti zvýšenému odporu, což je zajištěno buď zavřenými ústy, nebo balónkem. (Perrin a kol., 2018)

Vzduchová pletysmografie patří také mezi neinvazivní vyšetření. Během něj se využívá speciální nafukovací manžety umístěné na lýtko. Pokud pacient leží a sledovaná končetina je zvednutá, lze při prudkém vyfouknutí manžety stanovit délku žilního odtoku. Ve vzpřímené poloze se stejným způsobem měří plnicí čas tzn. za jak dlouho po vyfouknutí manžety se žíly opět naplní krví. Po několika výstupech na špičky je možné stanovit i funkci lýtkové pumpy. Z naměřených parametrů je lékař schopen diagnostikovat reflux, obstrukci nebo dysfunkci svalové pumpy. Používá se, pokud je duplexní ultrazvukové vyšetření neprůkazné. (Eberhardt a kol., 2014)

Dalšími typy neinvazivního zobrazování jsou **počítačová tomografie** nebo **magnetická rezonance**. Do žil se aplikuje kontrastní látka, která se následně snímá. Slouží hlavně k zobrazení obstrukce nebo komprese žíly. Tímto způsobem se vyšetřují hlavně cévy v horních částech nohou. (Eberhardt a kol., 2014)

Invazivní techniky zahrnují kontrastní venografii a intravenózní ultrasonografii. U **kontrastní venografie** je možné kontrastní látku aplikovat do horní části chodidla. Během žilního návratu se dostává do vyšších segmentů dolní končetiny a zobrazuje jejich přesnou anatomii. Druhá možnost je vnesení látky do žil stehna při Valsalva manévru na nakloněném stole. U **intravenózní ultrasonografie** se využívá speciální sonda, která se zavádí přímo do lumen žíly. Slouží hlavně k odhalení obstrukce nebo stenózy. (Eberhardt a kol., 2014)

6.2 Léčba

Správnou léčbu je nutné zahájit již v raných stádiích onemocnění. Postupů je několik. Od kompresní terapie přes venoaktivní léčiva až po chirurgické zákroky. (Mansilha, 2020) I tak jde pouze o zmírnění příznaků nebo progresu, nikoli o úplné vyléčení (Chwała a kol., 2015).

Venoaktivní léky jsou většinou vyráběny z rostlinných složek, jako jsou flavonoidy, saponiny nebo kumariny (Eberhardt a kol., 2014). Mezi nejvíce používané medikamenty patří **mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce**. Snižuje zánětlivou infiltraci leukocytů, zabraňuje aktivaci endotelu, zvyšuje pevnost žilní stěny a snižuje otok. Stejně tak i další flavonoid, **rutosid**, má protizánětlivý účinek a ulevuje od symptomů onemocnění, nebo **suloxid**, směs vysoce purifikovaných glykosaminoglykanů, která má navíc protektivní účinek na endotel. (Mansilha a kol., 2018)

Kompresní terapie využívá tlaku ke zlepšení žilního návratu. K tomu účelu slouží kompresní punčochy, bandáže nebo obinadla, které pevně obepínají končetinu a vytváří tak oporu pro správnou funkci žil. Tlak by se měl zvyšovat se závažností onemocnění. (Eberhardt, a kol., 2014) Výbor Společnosti cévní chirurgie a Amerického žilního fóra (Venous Guideline Committee of the Society for Vascular Surgery and American Venous Forum) vydal doporučení pro použití tlaku 20 – 30 mm Hg při léčbě symptomatických varixů pokud není vhodnější chirurgický zákrok a zároveň uvádí kompresi jako velmi účinnou pro léčbu žilních vředů. (Gloviczki a kol., 2011)

Přestože je kompresní terapie jednou z prvních možností při boji s varixy, ukázalo se, že mnohem účinnější by mohly být chirurgické zákroky. Studie provedená v Helsinkách University Central Hospital ukazuje, že až u 80 % pacientů byly i po 2 letech kompresní léčby přítomné varixy nebo otok, zatímco po chirurgickém zásahu bylo nadále postižených pouze 27 % pacientů. (Sell a kol., 2014)

Klasická chirurgická léčba zahrnuje **stripping**. Nefunkční *vena saphena magna* je odstraněna pomocí speciálního nástroje, tzv. stripperu, který se zavádí přímo do žíly v oblasti

pod nebo nad kolenem. Céva se nejprve oddělí od svých přítoků, pak je pod safenofemorální junkcí podvázána, uchycena na stripper a vytažena. (Chwała a kol. 2015; Youn a kol., 2019) Existují dvě šetrnější modifikace. U **invaginačního strippingu** je žíla stripperem vtažena postupně sama do sebe a vytažena. **Kryostripping** funguje na stejném principu, jen je žíla nejprve zmrazena tekutým dusíkem vháněným přímo do stripperu. **Flebektomie** zase slouží k odstranění varixů pomocí speciálních háčků několika malými řezy v kůži (**miniflebektomie**). U **TIPP** (Transilluminated Powered Phlebectomy) jsou varixy lokalizovány silným světlem zavedeným do podkoží, následně se rozruší a odstraní. (Chwała a kol., 2015)

Méně invazivní léčbou jsou metody endovenózní, při nichž dochází k degradaci vén zevnitř. Malým vpichem se do lumen žíly pod safenofemorální junkcí zavede speciální katetr vybavený degradačním médiem. Celý zákrok se monitoruje ultrazvukem a provádí se v lokální anestezii. U **endovenózní radiofrekvenční ablace** katetrem protéká vysokofrekvenční proud, který jej zahřívá na teplotu kolem 120 °C. Vysoká teplota pak poškozuje stěnu varixu a způsobuje následnou vasokonstrikci. **Endovenózní laserová ablace** zase pracuje s laserovým paprskem. Vysoká energie záření zahřívá krev v okolí katetru, ta poškodí stěnu žíly, spustí koagulaci a uzavře lumen cévy. Nejnovější metodou je **parní ablace**, kdy jsou k zaslepení varixů použity impulzy páry. **Skleroterapie** zase funguje na principu řízeného zánětu vznikajícího po injekci speciálních sloučenin, např. tetradecylsulfátu, přímo do lumen cévy. Poškozený endotel způsobí tvorbu trombu, dojde k rozvoji neinfekčního zánětu, který nakonec žílu uzavře. Kromě kapalných preparátů se používá i pěna s možností kontroly ultrazvukem. Modernější metody jako **ClariVein** kombinují sklerotizační činidlo s poškozením endotelu rotujícím katetrem. **Sapheon** zase využívá tkáňová lepidla. (Chwała a kol., 2015)

6.3 Prevence

Dodržování určitých návyků může zpomalit rozvoj žilního onemocnění nebo předejít jeho zhoršení. Doporučuje se více pohybu, v případě obézních pacientů je na místě snížení hmotnosti. Ženy by měly omezit nošení obuvi s vysokým podpatkem. (Mansilha, 2020) Je vhodné končetiny pravidelně zvedat nebo podkládat a vyhýbat se dlouhému stání nebo sezení (Chwała a kol., 2015).

Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo přiblížit problematiku varixů a okrajově i jiných chronických žilních onemocnění a upozornit na jejich závažnost.

Přestože křečové žíly postihují velké procento lidí, jsou často podceňovány. Nejedná se pouze o oteklé nohy, nevzhledné viditelné žíly, ale o plnohodnotné onemocnění, které může velmi zkomplikovat život nebo dokonce skončit smrtí. Vyžaduje včasnou diagnostiku a vhodnou léčbu, aby se těmto případům předcházelo.

Tato práce popisuje klasifikaci chronického žilního onemocnění a varixů, zabývá se jejich patogenezi a některými mechanismy poškozující lumen cév. V závěru zmiňuje komplikace, diagnostiku nebo typy léčby, které jsou pouze symptomatického charakteru.

Seznam zdrojů

- ATTA, Hussein M., 2012. Varicose Veins: Role of Mechanotransduction of Venous Hypertension. *International Journal of Vascular Medicine* [online]. **2012**, 1-13 [cit. 2021-04-21]. ISSN 2090-2824. Dostupné z: doi:10.1155/2012/538627
- BADIER-COMMANDER, Cécile, Anne COUVELARD, Dominique HENIN a kol., 2001. Smooth muscle cell modulation and cytokine overproduction in varicose veins. An in situ study. *The Journal of Pathology* [online]. **193**(3), 398-407 [cit. 2021-04-21]. ISSN 0022-3417. Dostupné z: doi:10.1002/path.819
- BALIYAN, Vinit, Shahein TAJMIR, Sandeep S. HEDGIRE a kol., 2016. Lower extremity venous reflux. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* [online]. **6**(6), 533-543 [cit.2020-11-17]. ISSN 22233652. Dostupné z: doi:10.21037/cdt.2016.11.14
- BEEBE-DIMMER, Jennifer L., John R. PFEIFER, Jennifer S. ENGLE a kol., 2005. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Annals of Epidemiology* [online]. **15**(3), 175-184 [cit. 2020-11-17]. ISSN 10472797. Dostupné z: doi:10.1016/j.annepidem.2004.05.015
- BEVIS, Paul M., Frank C.T. SMITH, 2016. Deep vein thrombosis. *Surgery (Oxford)* [online]. **34**(4), 159-164 [cit. 2021-04-21]. ISSN 02639319. Dostupné z: doi:10.1016/j.mpsur.2016.02.001
- BIRDINA, Jeļena, Māra PILMANE, Artūrs LIGERS, 2017. The Morphofunctional Changes in the Wall of Varicose Veins. *Annals of Vascular Surgery* [online]. **42**, 274-284 [cit. 2021-03-30]. ISSN 08905096. Dostupné z: doi:10.1016/j.avsg.2016.10.064
- BISSACCO, Daniele, Sara OBERTO, Dimitrios KONTOTHANASSIS a kol., 2019. Venous intima-media thickness increases both in deep and superficial systems in patients with great saphenous vein reflux. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* [online]. **7**(6), 832-838 [cit. 2021-04-21]. ISSN 2213333X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvsv.2019.07.005

BLACK, Carl M., 2014. Anatomy and physiology of the lower-extremity deep and superficial vein. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* [online]. 2014, **17**(2), 68-73 [cit. 2020-11-17]. Dostupné z: 10.1053/j.tvir.2014.02.002

BRENNER, Erich, 2020. Saphenofemoral recurrence from an an anatomist's point of view. *Phlebologie* [online]. **49**(3), 133-138 [cit. 2020-11-17]. ISSN 0939-978X. Dostupné z: doi:10.1055/a-1154-9122

CAKIROGLU, Yigit, Emek DOĞER, Sule YILDIRIM KOPUK a kol., 2013. Sonographic Identification of Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* [online]. **2013**(3), 1-3 [cit. 2021-02-26]. ISSN 2090-6684. Dostupné z: doi:10.1155/2013/595476

CARMAN, Teresa L., Ali AL-OMARI, 2019. Evaluation and management of chronic venous disease using the foundation of CEAP. *Current Cardiology Reports* [online]. **21**(10), 1-8 [cit. 2020-11-29]. ISSN 1523-3782. Dostupné z: doi:10.1007/s11886-019-1201-1

CARPENTIER, Patrick H., Hildegard R. MARICQ, Christine BIRO a kol., 2004. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: A population-based study in France. *Journal of Vascular Surgery* [online]. **40**(4), 650-659 [cit. 2021-02-26]. ISSN 07415214. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvs.2004.07.025

CASTRO-FERREIRA, Ricardo, Rita CARDOSO, Adelino LEITE-MOREIRA a kol., 2018. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Annals of Vascular Surgery* [online]. **46**, 380-393 [cit. 2021-03-30]. ISSN 08905096. Dostupné z: doi:10.1016/j.avsg.2017.06.131

CHANG, Shyue-Luen, Yau-Li HUANG, Mei-Ching LEE a kol., 2018. Association of Varicose Veins With Incident Venous Thromboembolism and Peripheral Artery Disease. *JAMA* [online]. **319**(8), 807-817 [cit. 2021-04-21]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2018.0246

CHWAŁA, Maciej, Wojciech SZCZEKLIK, Michał SZCZEKLIK a kol., 2015. Varicose veins of lower extremities, hemodynamics and treatment methods. *Advances in Clinical and*

Experimental Medicine [online]. **24**(1), 5-14 [cit. 2020-11-17]. ISSN 1899-5276. Dostupné z: doi:10.17219/acem/31880

ČIHÁK, Radomír, 2004. *Anatomie*. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 3,4,72-78, 127-156. ISBN 80-247-1132-x

DEL RIO SOLÁ, Lourdes, Mónica ACEVES, Ana I. DUEÑAS a kol., 2009. Varicose Veins Show Enhanced Chemokine Expression. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* [online]. **38**(5), 635-641 [cit. 2021-04-21]. ISSN 10785884. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejvs.2009.07.021

DOBERENTZ, Elke, Lars HAGEMEIER, C. VEIT a kol., 2011. Unattended fatal haemorrhage due to spontaneous peripheral varicose vein rupture – Two case reports. *Forensic Science International* [online]. **206**(1-3), 12-16 [cit. 2021-04-21]. ISSN 03790738. Dostupné z: doi:10.1016/j.forsciint.2010.06.020

DYLEVSKÝ, Ivan, 2000. *Somatologie*. Vyd. 2. (přepřac. a dopl.). Olomouc: Epava, s. 196-198. ISBN 80-86297-05-5.

EBERHARDT, Robert T., Joseph D. RAFFETTO, 2014. Chronic venous insufficiency. *Circulation* [online]. **130**(4), 333-346 [cit. 2020-11-17]. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.133.006898

EKLÖF, Bo, Robert B. RUTHERFORD, John J. Bergan a kol., 2004. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *Journal of Vascular Surgery* [online]. **40**(6), 1248-1252 [cit. 2020-11-17]. ISSN 07415214. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvs.2004.09.027

FEODOR, Toni, Sorin BAILA, Iuliana-Alma MITEA a kol., 2019. Epidemiology and clinical characteristics of chronic venous disease in Romania. *Experimental and Therapeutic Medicine* [online]. **17**(2), 1097 - 1105 [cit. 2021-02-26]. ISSN 1792-0981. Dostupné z: doi:10.3892/etm.2018.7059

FRAGKOULI, Kleio, Antigoni MITSELOU, Vassiliki A. BOUMBA a kol., 2012. Unusual death due to a bleeding from a varicose vein: a case report. *BMC Research Notes* [online]. **5**(2012), 488, 1-3 [cit. 2021-04-21]. ISSN 1756-0500. Dostupné z: doi:10.1186/1756-0500-5-488

FRAPPÉ, Paul, Andréa BUCHMÜLLER-CORDIER, Laurent BERTOLETTI a kol., 2014. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [online]. **12**(6), 831-838 [cit. 2021-04-21]. ISSN 15387933. Dostupné z: doi:10.1111/jth.12575

GHADERIAN, Sayyed Mohammad Hossein, Zohreh KHODAI, 2012. Tissue remodeling investigation in varicose veins. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine* [online]. **1**(1), 50-51 [cit. 2021-03-30]. ISSN 2251-9645. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920493/>

GILBERT, John D., Roger W. BYARD, 2018. Ruptured varicose veins and fatal hemorrhage. *Forensic Science, Medicine and Pathology* [online]. **14**(2), 244-247 [cit. 2021-04-21]. ISSN 1547-769X. Dostupné z: doi:10.1007/s12024-017-9897-y

GLOVICZKI, Peter, Anthony J. COMEROTA, Michael C. DALRING a kol., 2011. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery* [online]. **53**(5), 2-48 [cit. 2021-02-28]. ISSN 07415214. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvs.2011.01.079

GOMEZ, Ingrid, Chabha BENYAHIA, Liliane LOUEDEC a kol., 2014. Decreased PGE2 Content Reduces MMP-1 Activity and Consequently Increases Collagen Density in Human Varicose Vein. *PLoS ONE* [online]. **9**(2), 1-9 [cit. 2021-04-21]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0088021

GUEX, Jean-Jérôme, Eberhard RABE, Sanchez Ignacio ESCOTTO a kol., 2012. The “C0s” patient: worldwide results from the Vein Consult Program. *Phlebology* [online]. 2012, **19**(4), 182-192 [cit. 2021-02-28]. ISSN 1286-0107. Dostupné z: <https://www.phlebology.org/wp-content/uploads/2014/09/Phlebology76.pdf>

HAMMES, Mary, 2015. Hemodynamic and Biologic Determinates of Arteriovenous Fistula Outcomes in Renal Failure Patients. *BioMed Research International* [online]. **2015**, 1-7 [cit. 2021-04-22]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2015/171674

HINGORANI, Amrit, Jesse CHAIT, Pavel KIBRIK a kol., 2020. Spontaneous hemorrhage from varicose veins: A single-center experience. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* [online]. **8**(1), 106-109 [cit. 2021-04-21]. ISSN 2213333X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvsv.2019.05.004

HORECKA, Anna, Anna HORDYJEWSKA, Jadwiga BIERNACKA a kol., 2021. Intense remodeling of extracellular matrix within the varicose vein: the role of gelatinases and vascular endothelial growth factor. *Irish Journal of Medical Science* [online]. **190**(1), 255-259 [cit. 2021-04-21]. ISSN 0021-1265. Dostupné z: doi:10.1007/s11845-020-02289-1

JEANNERET, Christina, Thomas BALDI, Seife HAILEMARIAM a kol., 2007. Selective loss of extracellular matrix proteins is linked to biophysical properties of varicose veins assessed by ultrasonography. *British Journal of Surgery* [online]. **94**(4), 449-456 [cit. 2021-04-21]. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1002/bjs.5630

KITTNAR, Otomar, 2020. *Lékařská fyziologie. 2.*, přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 151-155,157,221,230-233. ISBN 978-80-247-1963-4.

KONG, Chee H., Xiao Y. LIN, Chin C. WOO a kol., 2012. Characteristics of aortic wall extracellular matrix in patients with acute myocardial infarction: tissue microarray detection of collagen I, collagen III and elastin levels. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* [online]. **16**(1), 11-15 [cit. 2021-04-21]. ISSN 1569-9293. Dostupné z: doi:10.1093/icvts/ivs421

KUCUKGUVEN, Arda, Raouf A. KHALIL, 2013. Matrix Metalloproteinases as Potential Targets in the Venous Dilatation Associated with Varicose Veins. *Current Drug Targets* [online]. 2014, **14**(3), 287-324 [cit. 2021-04-21]. ISSN 13894501. Dostupné z: doi:10.2174/1389450111314030003

LABROPOULOS, Nicos, Kelli Leilani SUMMERS, Ignacio Escotto SANCHEZ a kol., 2017. Saphenous vein wall thickness in age and venous reflux-associated remodeling in adults. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* [online]. **5**(2), 216-223 [cit. 2021-04-21]. ISSN 2213333X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvsv.2016.11.003

LEE, Amanda J., Lindsay A. ROBERTSON, Sheila M. BOGHOSSIAN a kol., 2015. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* [online]. **3**(1), 18-26 [cit. 2021-04-22]. ISSN 2213333X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvsv.2014.09.008

LEE, Dong-Kyu, Kyung-Sik AHN, Chang Ho KANG a kol., 2017. Ultrasonography of the lower extremity veins: anatomy and basic approach. *Ultrasonography* [online]. **36**(2), 120-130 [cit. 2020-11-17]. ISSN 2288-5919. Dostupné z: doi:10.14366/usg.17001

LIU, Xiang, Lisheng LIU, 2019. Effect of valve lesion on venous valve cycle: A modified immersed finite element modeling. *PLOS ONE* [online]. **14**(3), 1-26 [cit. 2020-11-17]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0213012

LURIE, Fedor, 2020b. Anatomical Extent of Venous Reflux. *Cardiology and Therapy* [online]. **9**(2), 215-218 [cit. 2021-02-26]. ISSN 2193-8261. Dostupné z: doi:10.1007/s40119-020-00182-7

LURIE, Fedor, Marc PASSMAN, Marc MEISNER a kol., 2020a. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* [online]. **8**(3), 342-352 [cit. 2020-11-17]. ISSN 2213333X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvsv.2019.12.075

MACCOLL, Elisabeth, Raouf A. KHALIL, 2015. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Vein Structure and Function: Implications in Chronic Venous Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [online]. **355**(3), 410-428 [cit. 2021-04-21]. ISSN 0022-3565. Dostupné z: doi:10.1124/jpet.115.227330

MANSILHA, Armando, 2020. Early stages of chronic venous disease: Medical Treatment Alone or in Addition to Endovenous Treatments. *Advances in Therapy* [online]. **37**(1), 13-18 [cit. 2020-11-29]. ISSN 0741-238X. Dostupné z: doi:10.1007/s12325-019-01217-9

MANSILHA, Armando, Joel SOUSA, 2018. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **19**(6), 1-21 [cit. 2020-11-17]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms19061669

MAZUREK, Renata, Jui M. DAVE, Rachana R. CHANDRAN a kol., 2017. Vascular cells in blood vessel wall development and disease. *Vascular Pharmacology - Smooth Muscle* [online]. Elsevier, 2017, 323-350 [cit. 2020-11-22]. Advances in Pharmacology. ISBN 9780128114858. Dostupné z: doi:10.1016/bs.apha.2016.08.001

MEISSNER, Mark H., 2005. Lower Extremity Venous Anatomy. *Seminars in Interventional Radiology* [online]. **22**(3), 147-156 [cit. 2020-11-17]. ISSN 0739-9529. Dostupné z: doi:10.1055/s-2005-921948

MEISSNER, Mark H., Bo EKLOF, Phillip Coleridge SMITH a kol., 2007c. Secondary chronic venous disorders. *Journal of Vascular Surgery* [online]. **46**(6), 68-83 [cit. 2020-11-29]. ISSN 07415214. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvs.2007.08.048

MEISSNER, Mark H., Gregory MONETA, Kevin BURNAND a kol., 2007b. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *Journal of Vascular Surgery* [online]. **46**(6), 4-24 [cit. 2020-11-17]. ISSN 07415214. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvs.2007.09.043

MEISSNER, Mark H., Peter GLOVICZKI, John BERGAN a kol., 2007a. Primary chronic venous disorders. *Journal of Vascular Surgery* [online]. **46**(6), 54-67 [cit. 2020-11-17]. ISSN 07415214. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvs.2007.08.038

MUSIL, Dalibor, 2016. *Ultrazvukové vyšetření žil dolních končetin. 2., přepracované a doplněné vydání.* Praha: Grada Publishing, 45,46,59,68. ISBN 978-80-247-5597-7

NAIK, Bitan, Mohan KUMAR, Ajay Kumar KHANNA a kol., 2016. Clinico-histopathological study of varicose vein and role of matrix metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in varicose vein formation. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* [online]. 2016, **59**(1), 25-30 [cit. 2021-04-21]. Dostupné z: <https://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=0377-4929;year=2016;volume=59;issue=1;spage=25;epage=30;aulast=Naik>

NITIN, Joseph, Abhishai B, Mohamed FAIZAN THOUSEEF a kol., 2016. A multicenter review of epidemiology and management of varicose veins for national guidance. *Annals of Medicine and Surgery* [online]. **8**, 21-27 [cit. 2021-02-26]. ISSN 20490801. Dostupné z: doi:10.1016/j.amsu.2016.04.024

O'DONNELL, Thomas F., Marc A. PASSMAN, William A. MARSTON a kol., 2014. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery* [online]. **60**(2), 3-59 [cit. 2021-04-22]. ISSN 07415214. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvs.2014.04.049

OJDANA, Dominika, Kamil SAFIEJKO, Alina LIPSKA a kol., 2009. The inflammatory reaction during chronic venous disease of lower limbs. *Folia Histochemica et Cytobiologica* [online]. **47**(2), 185-189 [cit. 2021-04-21]. ISSN 1897-5631. Dostupné z: doi:10.2478/v10042-009-0029-8

ONIDA, Sarah, Tristan R.A. LANE, Roshan BOOTUN a kol., 2019. Varicose veins and their management. *Surgery (Oxford)* [online]. **37**(2), 73-80 [cit. 2021-02-26]. ISSN 02639319. Dostupné z: doi:10.1016/j.mpsur.2018.12.005

PERRIN, Michel, Bo EKLÖF, Oscar MALETI, 2018. The Vein Glossary. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* [online]. **6**(5), 11-217 [cit. 2021-5-17]. ISSN 2213333X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvsv.2018.08.001

PITSCH, Françoise, 2012. VEIN CONSULT Program: Interim results from the first 70 000 screened patients in 13 countries. *Phlebology* [online]. **19**(3), 132-137 [cit. 2021-02-26]. ISSN 1286-0107. Dostupné z: <https://www.phlebology.org/wp-content/uploads/2014/09/Phlebology75.pdf>

POCOCK, Elizabeth S, Tom ALSAIGH, Rafi MAZOR a kol., 2014. Cellular and molecular basis of Venous insufficiency. *Vascular Cell* [online]. **6**(1), 24 [cit. 2021-03-30]. ISSN 2045-824X. Dostupné z: doi:10.1186/s13221-014-0024-5

POREDOŠ, Pavel, Ana SPIRKOSKA, Mateja Kaja JEŽOVNIK, 2019. In patients with superficial vein thrombosis the inflammatory response is increased and related to the recanalization rate. *Archives of Medical Science* [online]. **15**(2), 393-401 [cit. 2021-04-21]. ISSN 1734-1922. Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2019.83292

PUGSLEY, Michael K., Reza TABRIZCHI, 2000. The vascular system. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* [online]. **44**(2), 333-340 [cit. 2020-11-22]. ISSN 10568719. Dostupné z: doi:10.1016/S1056-8719(00)00125-8

RAETZ, Jaqueline, Megan WILSON, Kimberly COLLINS, 2019. Varicose Vein: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician* [online]. 2019, **99**(11), 682-688 [cit. 2021-02-28]. ISSN 1532-0650. Dostupné z: <https://www.aafp.org/afp/2019/0601/p682.html>

RAJU, Seshadri, Alexander KNIGHT, Lara LAMANILAO a kol., 2019a. Peripheral venous hypertension in chronic venous disease. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* [online]. **7**(5), 706-714 [cit. 2021-03-30]. ISSN 2213333X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvsv.2019.03.006

RAJU, Seshadri, Jordan KNEPPER, Corbin MAY a kol., 2019b. Ambulatory venous pressure, air plethysmography, and the role of calf venous pump in chronic venous disease. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* [online]. **7**(3), 428-440 [cit. 2021-03-30]. ISSN 2213333X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvsv.2018.08.009

ROBERTSON, Lindsay, Amanda J. LEE, Christine J. EVANS a kol., 2013. Incidence of chronic venous disease in the Edinburgh Vein Study. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* [online]. **1**(1), 59-67 [cit. 2021-02-26]. ISSN 2213333X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvsv.2012.05.006

SABERIANPOUR, Shirin, Mohamad Hadi Saeed MODAGHEGH, Hamidreza RAHIMI a kol., 2021. Role of mechanosignaling on pathology of varicose vein. *Biophysical Reviews* [online]. **13**(1), 139-145 [cit. 2021-04-21]. ISSN 1867-2450. Dostupné z: doi:10.1007/s12551-021-00783-z

SANSILVESTRI-MOREL, Patricia, Alain RUPIN, Stéphane JAISSON a kol., 2002. Synthesis of Collagen Is Dysregulated in Cultured Fibroblasts Derived From Skin of Subjects With Varicose Veins as It Is in Venous Smooth Muscle Cells. *Circulation* [online]. **106**(4), 479-483 [cit. 2021-04-21]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/01.CIR.0000022846.22923.46

SAYER, Gabriel L., Phillip D.C. SMITH, 2004. Immunocytochemical Characterisation of the Inflammatory Cell Infiltrate of Varicose Veins. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* [online]. **28**(5), 479-483 [cit. 2021-04-21]. ISSN 10785884. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejvs.2004.07.023

SELL, Henrik, Pirkka VIKATMAA, Anders N. ALBÄCK a kol., 2014. Compression Therapy Versus Surgery in the Treatment of Patients with Varicose Veins: A RCT. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* [online]. **47**(6), 670-677 [cit. 2021-6-17]. ISSN 10785884. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejvs.2014.02.015

SERVELLE, Marceau, 1985. Klippel and Trenaunay's Syndrome. *Annals of Surgery* [online]. **201**(3), 365-373 [cit. 2021-02-26]. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/00000658-198503000-00020

SIMKIN, Roberto, Jorge ULLOA, 2004. Classification of primary varicose veins of the lower extremities: a consensus statement from Latin America. *Phlebology* [online]. **2004**(44), 244-248 [cit. 2021-02-28]. ISSN 1286-0107. Dostupné z: <https://www.phlebology.org/wp-content/uploads/2014/09/Phlebology44.pdf>

SUNG, Hyung Min, Ho Yun CHUNG, Seok Jong LEE a kol., 2015. Clinical Experience of the Klippel-Trenaunay Syndrome. *Archives of Plastic Surgery* [online]. **42**(5), 552-558 [cit. 2021-02-26]. ISSN 2234-6163. Dostupné z: doi:10.5999/aps.2015.42.5.552

TISATO, Veronica, Giorgio ZAULI, Rebecca VOLTAN a kol., 2012. Endothelial Cells Obtained from Patients Affected by Chronic Venous Disease Exhibit a Pro-Inflammatory Phenotype. *PLoS ONE* [online]. 7(6), 1-13 [cit. 2021-04-21]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0039543

TUNG-CHEN, Yale, I. PIZARRO, María A. RIVERA-NÚÑEZ a kol., 2020. Sonographic evolution of the superficial vein thrombosis of the lower extremity. *Journal of Ultrasound* [online]. 2020, 1-7 [cit. 2021-04-21]. ISSN 1876-7931. Dostupné z: doi:10.1007/s40477-020-00482-7

VASQUEZ, Michael A., Eberhard RABE, Robert B. MCLAFFERTY a kol., 2010. Revision of the venous clinical severity score: Venous outcomes consensus statement. *Journal of Vascular Surgery* [online]. 52(5), 1387-1396 [cit. 2021-02-26]. ISSN 07415214. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvs.2010.06.161

VUYLSTEKE, Marc E., Sarah THOMIS, Geneviève GUILLAUME a kol., 2015. Epidemiological Study on Chronic Venous Disease in Belgium and Luxembourg: Prevalence, Risk Factors, and Symptomatology. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* [online]. 49(4), 432-439 [cit. 2021-02-26]. ISSN 10785884. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejvs.2014.12.031

VUYLSTEKE, Marc E., Roos COLMAN, Sarah THOMIS a kol., 2018. An Epidemiological Survey of Venous Disease Among General Practitioner Attendees in Different Geographical Regions on the Globe: The Final Results of the Vein Consult Program. *Angiology* [online]. 69(9), 779-785 [cit. 2021-02-26]. ISSN 0003-3197. Dostupné z: doi:10.1177/0003319718759834

WALLØE, Lars, 2015. Arterio-venous anastomoses in the human skin and their role in temperature control. *Temperature* [online]. 3(1), 92-103 [cit. 2020-11-29]. ISSN 2332-8940. Dostupné z: doi:10.1080/23328940.2015.1088502

WANG, Matthew, Ashwani K. SHARMA, 2019. Varicose Veins. *Journal of Radiology Nursing* [online]. 38(3), 150-154 [cit. 2021-02-28]. ISSN 15460843. Dostupné z: doi:10.1016/j.jradnu.2019.04.004

WITTENS, Cees, Alun H. DAVIES, Niels BÆKGAARD a kol., 2015. Editor's Choice – Management of chronic venous disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* [online]. **49**(6), 678-737 [cit. 2020-11-29]. ISSN 10785884. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejvs.2015.02.007

WRONA, M., Karl H. JÖCKEL, Felizitas PANNIER a kol., 2015. Association of Venous Disorders with Leg Symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* [online]. **50**(3), 360-367 [cit. 2021-02-28]. ISSN 10785884. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejvs.2015.05.013

XIAO, Ying, Zhibin HUANG, Henghui YIN a kol., 2009. In vitro differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins. *Journal of Vascular Surgery* [online]. **50**(5), 1149-1154 [cit. 2021-03-30]. ISSN 07415214. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvs.2009.06.048

XU, Yongbo, Yuanyuan BEI, Yuan LI a kol., 2017. Phenotypic and functional transformation in smooth muscle cells derived from varicose veins. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* [online]. **5**(5), 723-733 [cit. 2021-04-21]. ISSN 2213333X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvsv.2017.04.009

YOUN, Young Jin, Juyong LEE, 2019. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *The Korean Journal of Internal Medicine* [online]. **34**(2), 269-283 [cit. 2020-11-29]. ISSN 1226-3303. Dostupné z: doi:10.3904/kjim.2018.230

ZOLOTUKHIN, Igor A., Evgeny I. SELIVERSTOV, Yuri N. SHEVTSOV a kol., 2017. Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* [online]. **54**(6), 752-758 [cit. 2021-02-26]. ISSN 10785884. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejvs.2017.08.033