

Kožné zmeny pri chronickej venóznej insuficiencii

Dermatological changes associated with the chronic venous insufficiency

Mazuchová, J.¹, Pěč, M.¹, Halašová, E.¹, Mazuch, J.², Zelník, Š.³, Krkošková, K.⁴, Javorka, K.⁵

¹Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

²Chirurgická klinika a Transplantačné centrum, Univerzitná nemocnica Martin

³Poliklinika ŽILPO, s.r.o. v Žiline

⁴GynMart, gynekologické centrum, s.r.o. v Martine

⁵JAVORKA, s.r.o. - gynekológia a pôrodnictvo, imunoalergológia, Ružomberok

Súhrn

Prehľadový článok sa zaoberá problematikou kožných zmien vznikajúcich pri chronickej venóznej insuficiencii. Ide o žilové ochorenie dolných končatín sprevádzané chronickou stázou krvi v žilách a venóznou hypertenziou. Pri rozvoji varikozity a insuficiencie chlopní dochádza k refluxu, z čoho rezultuje venózna hypertenzia a to podmieňuje celý rad patofyziologických zmien. Pri dlhodobej nerovnováhe medzi kapilárnou permeabilitou a transportnou kapacitou lymfatického systému dochádza k vzniku edému. Vďaka zvýšenej permeabilite kapilár môžu cez cievnú stenu prenikať aj erytrocyty. Pri ich rozpade dochádza k uvoľneniu hemoglobínu, ktorý je odbúraný na hemosiderín, čo zapríčiňuje hyperpigmentáciu kože. Pomalý tok krvi a jej kapilárna stáza vedú k agregácii erytrocytov a k tvorbe mikrotrombóz. Typické sú aj fibrotické zmeny v podkoží. V okolí kapilár vznikajú perikapilárne fibrínové „manžety“. Dlhodobá stáza venózne krvi zapríčiňuje aj vznik recidivujúcich povrchových zápalov žíl – varikoflebitíd. Medzi kožné zmeny okrem hemosiderínovej hyperpigmentácie zaraďujeme aj dermoepidermitídu, dermatosklerózu, *atrophie blanche*, *corona phlebectatica* a *ulcus cruris venosum*.

Kľúčové slová: chronická venózna insuficiencia, hyperpigmentácia, dermatoskleróza, dermoepidermitída, *atrophie blanche*, *corona phlebectatica*, *ulcus cruris venosum*

Abstract

The main topic of this review article is skin changes resulting from the chronic venous insufficiency. It is a venous disease of the lower extremities accompanied by chronic blood stasis in the veins and venous hypertension. The development of varicose veins and valvular insufficiency leads to the reflux resulting in venous hypertension, which causes a variety of pathophysiological changes. Long-term imbalance between capillary permeability and transport capacity of the lymphatic system leads to the development of phlebedema. Due to the increased capillary permeability erythrocytes can penetrate through the vein wall. The erythrocytes degradation leads to the release of hemoglobin, which is degraded to hemosiderin, causing skin hyperpigmentation. The slow blood flow and the capillary stasis lead to the aggregation of erythrocytes and formation of microthrombosis. Fibrotic changes in the skin are typical of chronic venous insufficiency. In the area around capillaries pericapillary fibrin „cuffs“ are formed. The long-term stasis of venous blood causes the formation of recurrent inflammation of superficial veins - varicophlebitis. The skin changes include hemosiderin hyperpigmentation, dermoepidermitis, dermatosclerosis, *atrophie blanche*, *corona phlebectatica* and *venous leg ulcers*.

Key words: chronic venous insufficiency, hyperpigmentation, dermatosclerosis, dermoepidermitis, *atrophie blanche*, *corona phlebectatica*, *venous leg ulcers*

Úvod

Chronická venózna insuficiencia (CHVI) predstavuje závažný socio-ekonomický problém, pretože postihuje produktívne vekové skupiny, a to najmä v profesiách vyžadujúcich dlhé státie, nemá plne efektívnu farmakologickú liečbu a často vyžaduje chirurgický zákrok [1, 2]. Incidencia vzniku kožných zmien pri CHVI dosahuje približne 10 % [3].

Patofyziológia CHVI

Pri rozvoji varikozity a insuficiencie chlopní dochádza k spätnému toku venózne krvi a k stagnácii v žilovom systéme. Stáza krvi vedie k zvýšeniu venózne hypertenzie, ktorá podmieňuje celý rad patofyziologických zmien v distálnych a tibiálnych oblastiach predkolenia. Pri dlhodobej nerovnováhe medzi kapilárnou permeabilitou a transportnou kapacitou lymfatického systému dochádza k nahromadeniu

vody a makromolekúl – bielkovín v podkoží. Zvýšená permeabilita kapilár môže byť dlhodobo kompenzovaná mikrocirkuláciou a zvýšenou funkciou lymfatického systému. V prípade jeho preťaženia dochádza k edému. Vďaka zvýšenej permeabilite kapilár dochádza k extravazácii erytrocytov. Hemoglobín sa odbúrava na hemosiderín a dochádza k rozvoju hemosiderínovej hyperpigmentácie. Následkom venózne hypertenzie a dysfunkcie endotelu dochádza k zvýšenej expresii adhezívnych molekúl na endotelových bunkách aj na leukocytoch (E-selektín, P-selektín, L-selektín, LFA-1, ICAM-1 a 2, VLA-4, VCAM-1, PECAM-1, MADCAM-1), pohyb leukocytov sa spomalí, vzniká tzv. kotúľanie, neskôr aktivácia a adhézia leukocytov na povrch endotelu a diapedéza. Akumulácia a aktivácia leukocytov v interstíciu má za následok uvoľnenie proteolytických lyzozomálnych enzýmov ako aj reaktívnych intermediátov kyslíka (superoxid, peroxid vodíka, hydroxylový radikál), čím dochádza k udržiavaniu chronického zápalu. Adherované leukocyty a súčasne aj kapilárna trombóza znižujú prietok krvi, čo má za následok tkanivovú hypoxiu a malnutríciu, ktorá vytvára klinický kolerát trofických kožných zmien. V dôsledku hypoperfúzie dochádza k nekróze a vzniku *ulcus cruris venosum* (UCV) (Obr. 1) [4, 5, 6].



Obr. 1 • *Ulcus cruris venosum varicosum* v oblasti vnútorného členka ľavej nohy 2 x 1,5 cm. Insuficientné sú 2 Cockettové perforátory a VSM (z obrazového materiálu prof. Mazucha)

V interstíciu aj vnútri kapilár dochádza k rozvoju zápalovej reakcie, s čím súvisí aj ďalšie zvýšenie permeability kapilár, poškodenie endotelu a fibrotické zmeny v podkoží. Dochádza k postupnej premene plazmatických bielkovín z fibrinogénu na fibrín. Fibrín sa najskôr ukladá v okolí kapilár, neskôr aj v ďalších častiach podkožia, čím vznikajú fibrínové perikapilárne „manžety“. Dochádza k poškodeniu a zníženiu počtu podkožných lymfatických kapilár, čo sa prejavuje flebolymfedémom. Dlhodobá stáza venózne krvi zapríčiňuje aj vznik recidivujúcich povrchových zápalov žíl – varikoflebitíd. [7, 8]. Pri varikoflebitídach sú kožné zmeny často tak evidentné, že je možné stanoviť diagnózu už na základe aspekcie a palpácie [9]. Takéto zmeny môžu viesť k trvalému poškodeniu lymfatického systému. Uvedené zmeny v podkoží sú výsledkom tkanivovej hypoxie a ischémie a môžu zapríčiniť závažné trofické zmeny a vyústiť až k rozvoju *ulcus cruris*, ktorého predilekčným miestom sú vnútorné členky [7, 8].

Dermatoskleróza (*dermatosclerosis, hyperdermitis, lipodermatosclerosis*)

Lipodermatosklerózu je možné charakterizovať ako induráciu kože lokalizovanú na dolných končatinách [10]. Jej výskyt je častý u žien stredných a vyšších vekových skupín postihnutých CHVO a tromboflebitídou [11]. Jej patologicko-anatomickým základom je skleróza kože a podkožia, pričom atrofuje aj podkožný tuk [12]. Lézie bývajú ostro ohraničené a jemne preliačené. U niektorých pacientov sa v oblasti lézie vyskytuje aj erytém [13]. Pri lipodermatoskleróze je distálna oblasť predkolenia nad členkom v dôsledku produkcie väziva zovretá pruhom nezrasiatelnej kože fixovanej k spodine, čo obmedzuje pohyblivosť kĺbu a zhoršuje činnosť svalovej pumpy. Dochádza k tzv. lipomembranóznym zmenám, ktoré sú sprevádzané lobulárnou a septálnou fibrózou. V cievach stratum reticulare dochádza k fibrotickým zmenám. Následkom fibrózy cievna stena hrubne a dochádza k proliferácii intimy [12, 13, 14, 15]. Fibróza kože a podkožia môže byť stimulovaná aj expresiou viacerých tkanivových matrix metaloproteináz (MMP). Pokles permeability cievnej steny a väčšia odolnosť dermy vedie k zníženej difúzii kyslíka a živín a koža atrofuje. Je hnedošedo hyperpigmentovaná, niekedy erytematózna, spravidla napätá, tuhá a bolestivá [11, 12, 14, 15]. V poškodenom tkanive liposklerotickej kože sa na patologických procesoch zúčastňujú leukocyty. Dochádza predovšetkým k infiltrácii T-lymfocytov a makrofágov. B-bunky a neutrofily sú pozorované len zriedka. V papilárnej časti dermy dochádza k zvýšeniu počtu kapilár a zvýšeniu expresie faktora VIII. V postihnutej koži je zvýšená expresia intracelulárnej adhezívnej molekuly 1 (ICAM-1). Dermatoskleróza sa môže vyskytovať samostatne alebo býva spojená so vznikom ulcerácií [10].

Hyperpigmentácia

Prejavom pretrvávajúcej venózne hypertenzie je hyperpigmentácia (Obr. 2, 3) [16].

Venózna hypertenzia zapríčiňuje extravazáciu erytrocytov do dermy [17]. Dochádza k rozpadu erytrocytov a uvoľneniu hemoglobínu. Ten je odbúraný na hemosiderín, čo spôsobuje typicky hnedé sfarbenie kože. V niektorých prípadoch môže ísť o „*pigmentatio medicamentosa*“, teda alergickú reakciu na liečbu rôznymi masťami a roztokmi, kedy ide skôr o depozity melanínu [12]. Hyperpigmentácia začína zvyčajne v oblasti členkov (Obr. 3, 4), odkiaľ sa môže rozšíriť do zvyšných častí končatiny [17].

V skorých štádiách sa objavuje vo forme červených škvrn, ktoré postupne hnednú a splývajú do rozsiahlych plôch [16]. Často ide o pigmentácie retikulárneho typu, ktoré sa vyskytujú v dvoch formách – škvrnitatej alebo folikulárnej [12]. Zmena zafarbenia je najčastejšie na posteromediálnej oblasti predkolenia v mieste inkompetentného perforátora [16].



Obr. 2 • Hyperpigmentácia kože pri rozsiahlych varixoch predkolenia. Retikulárne tmavohnedé hyperpigmentové škvrny splývajú do veľkej plochy veľkosti dlane (klinické štádium C4, As3, Ap18 podľa CEAP klasifikácie) (z obrazového materiálu prof. Mazucha)



Obr. 3 • Typická hyperpigmentácia v oblasti vnútorného členka (štádium C5 podľa CEAP klasifikácie) (z obrazového materiálu prof. Mazucha)



Obr. 4 • Diagnóza – varices cruris et femoris bilat. (Klinické štádium C4 podľa CEAP klasifikácie) (z obrazového materiálu prof. Mazucha)

Dermoepidermitída

Klinický obraz dermoepidermitídy tvorí hemosideróza, dermatoskleróza a povrchový zápal kože bakteriálneho pôvodu s mokvaním. Postihnutá oblasť kože je jasne ohraničená, suchá, erytematózna, veľmi svrbí, olupuje sa a má sklon k vzniku zápalu. Chronické svrbenie môže viesť k zhrubnutiu a stvrdnutiu kože [12, 16]. Klinické prejavy pripomínajú pravý ekzém, preto je dermoepidermitída často nesprávne nazývaná *eczema varicosum*. Pri nesprávnom ošetrovaní sa z tejto dermatitídy môže vyvinúť skutočný ekzém. Používaním vonkajších liekov môže vzniknúť jeho kontaktná forma. Mikrobiálny ekzém sa môže rozvíjať a pretrvávať aj po odstránení varixov nezávisle od pôvodnej dermatitídy [12].

Atrophie blanche (capillaritis alba, biela atrofia)

Pri atrophii blanche (biela atrofia) vzniká ohraničená oblasť depigmentovaného kožného epitelu, ktorá pripomína jazvu. Býva tenká, fragilná a ľahko zraniteľná aj minimálnym inzultom [12, 16]. Jazvy majú rôzny tvar. Sú belavé, vkleslé a aj niekoľko centimetrov rozsiahle s teleangiektázami na povrchu [15]. Často ide o výsledok zápalu alebo zahojeného vredu [18]. Slonovinovo biela oblasť je často na periférii hyperpigmentovaná. Najvýznamnejším klinickým znakom je tendencia bielej atrofie k vzniku malých bolestivých ulcerácií [14]. Pri dlhodobom pretrvavaní príznakov dochádza k hyperplázii kože a povrch získava bradavičnatý vzhľad [15]. Histopatologický nález je silne závislý od miesta biopsie. Nálezy v biopsiách z okraja ulkusu sa líšia od biopsií z plne rozvinutých lézií. Atrofia blanche u plne rozvinutých lézií je charakterizovaná stenšenou epidermou s parakeratózou, fokálnou spongiózou a rôznymi melanínovými depozitmi (podľa toho, či ide o hyperpigmentáciu alebo hypopigmentáciu). Derma je často zhrubnutá a sklerotická. Pre staršie lézie je typický skleroderme podobný vzhľad. Najzávažnejšie sú zmeny v cievach superficiálnej dermy [19].

Corona phlebectatica

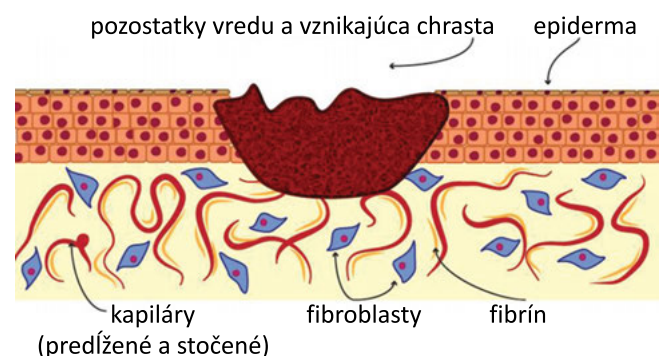
Pojmom *corona phlebectatica paraplantis* alebo „členková žiara“ sú štandardne nazývané neobyčajne dobre viditeľné varixy lokalizované v okolí členkového kĺbu alebo po obvodoch chodidla so štyrmi základnými prvkami: „venous cups“, modré a červené teleangiektázie a viditeľné príznaky stázy krvi [20, 21]. V niektorých prípadoch môže ísť o indikátor zhoršenia CHVO, a preto by pacient s *corona phlebectatica* nemal byť podľa CEAP klasifikácie zaradený do triedy C1, ale minimálne do triedy C2 [20, 22].

Ulcus cruris venosum

Ulcus cruris venosum je najčastejším vredom na dolných končatinách [23]. Ide o tkanivovú stratu kože najčastejšie v distálnej oblasti predkolenia alebo na mediálnej strane členka. Pretože hojivosť tkaniva je nízka, môže byť bezprostrednou príčinou vzniku takéhoto vredu aj drobná odrenina. Tvar a hĺbka vredu býva rôzna, môže siahať až k šľachám. Farba spodiny vredu býva tmavá alebo žltosedoželená (nekrotické tkanivo), žltkáva (hnis, fibrín), ale aj jasne červená (granulačné tkanivo) (Obr. 5, 6) [24, 25, 26].



Obr. 5 • Ulcus cruris venosum posttromboticum na ľavom predkolení s viditeľnými navolitými fibroticky indurovanými okrajmi, lipodermatosklerózou a šupinatou kožou (z obrazového materiálu prof. Mazucha)



Obr. 6 • Schéma prierezu hojajúcim sa venóznym vredom

Matný povrch granulácií môže naznačovať začínajúcu epitelizáciu. Výrazná bolesť rany nie je výnimkou. V jej okolí sú časté známky *stasis dermatitis*. Medzi najčastejšie komplikácie zaraďujeme kontaktnú alergiu, sekundárnu infekciu spodiny vredu a erysipel, ktorý vzhľadom k recidívam a vzniku lymfedému ešte viac zhoršuje hojivosť tkaniva [25]. Ulkus môže byť solitárny, mnohopočetný alebo cirkulárny. V procese vzniku ulcerácií zohráva významnú úlohu chronická venózna stáza a chronická venózna hypertenzia, ktorá vzniká následkom primárneho alebo sekundárneho

CHVO s insuficienciou perforátorov. Porucha funkcie povrchového a spojovacieho žilového systému je príčinou refluxu. Zápalová reakcia je sprostredkovaná adhéziou leukocytov a trombocytov a vznikom perikapilárnych fibrínových „manžiet“. Rastové faktory a makromolekuly sa zachytávajú v tkanivách a dochádza k hypoxii, bunkovej smrti a ulcerácii [23]. Na rozvoji venózneho vriedu sa zúčastňujú aj lokálne patofyziologické procesy. Bunkové funkcie sú poškodené dysreguláciou významných prvkov fibroblastov a keratinocytov a zvýšením hladiny proteolytických enzýmov – MMP. V podmienkach *in vitro* sú tieto enzýmy schopné degradovať väčšinu zložiek extracelulárnej matrix. Sekrét chronickej rany má inhibičný účinok a negatívne ovplyvňuje bunkový rast a proces hojenia [7]. Pre venózne vrede je typická nekróza tkaniva a bakteriálna infekcia. Bakteriálna flóra nachádzajúca sa v tomto type rán sa kvalitatívne líši od tej, ktorá sa vyskytuje na normálnej zdravej koži [27].

Z patofyziologického hľadiska rozlišujeme na predkolení 2 typy venózných ulcerácií (UCV):

1. ulcerácie spôsobené varikóznou chorobou (*ulcus cruris venosum varicosum*) (Obr. 7);
2. ulcerácie spôsobené hlbkovou venóznou trombózou (*ulcus cruris venosum posttromboticum*).



Obr. 7 • 7A - stav pred operáciou, šípkami sú označené 3 posttrombotické vrede; **7B** - stav po Cockettovej operácii, došlo k zhojeniu vredov (z obrazového materiálu prof. Mazucha)

Oba typy zahŕňajú valvulárnu inkompetenciu na rôznych úrovniach venózneho systému [5, 28]. Liečba vždy zahŕňa potlačenie stázy, aby došlo k rýchlej cikatrizácii vriedu. Prevalencia venózných vredov dosahuje u bežnej populácie západných krajín 2 %, čo má socio-ekonomický dopad a znižuje kvalitu života pacientov [29]. Podľa štúdie autorov Lozano a kol. z roku 2013 [2] potvrdzovali pacienti trpiaci venóznymi vredmi (štádium C5 a C6 podľa CEAP klasifikácie) významné zníženie kvality života.

Nakoľko sú vrede predkolenia spojené aj s dysfunkciou extracelulárnej matrix MMP a lipokalín asociovaný so želatinázou neutrofilov (NGAL) ukazujú svoj terapeutický potenciál pri hojení chronických venózných vredov. Autori prostredníctvom Western blot analýzy dokumentovali zvýšenú expresiu MMP-9 a NGAL vo vzorke tkaniva od pacientov s vredmi v porovnaní s kontrolnou skupinou. Preto MMP-9 a NGAL predstavujú možné cieľové miesta liečby [30]. Na tieto miesta je zameraná farmakologická liečba doxycyklinom, ktorý prostredníctvom svojho imuno-modulačného a protizápalového pôsobenia napomáha inhibícii MMP, čo zlepšuje fungovanie extracelulárnej matrix a predstavuje možné riešenie pri podpore hojenia rán [29]. Dnešná lokálna liečba je vo veľkej miere symptomatická, avšak účinné sú výkony upravujúce venóznú hemodynamiku pacienta [5, 31].

Cieľom chirurgickej liečby UCV je viacerými technikami odstrániť alebo aspoň znížiť venóznú hypertenziu na rôznych úrovniach venózneho systému a odstrániť insuficientný povrchový a perforátorový venózný systém (Tabuľka č. 1) [5].

Tabuľka č. 1 • Liečebné možnosti riešenia UCV

Lokálne ošetrovanie vriedu	• chirurgický debridement • vlhké ošetrovanie • kožné transplantácie
Intervencie na povrchovom venóznom systéme	• s vysokou ligatúrou VSM, ev. VSP, ligatúrou ústňujúcich vén • stripping: - totálny - parciálny - invaginačný • ablácia VSM, VSP: - laser - RF - skleroterapia penová
Intervencie na perforátorovom venóznom systéme	• chirurgická ligatúra insuficientných perforátorov • SEPS (subfasciálna endoskopická operácia perforátorov) • skleroterapia, UGFS (ultrazvukom-navigovaná penová skleroterapia) • laserová ablácia perforátorov
Intervencie na HVS	• valvuloplastiky: - interné - externé • transpozičné operácie venózných segmentov • transplantácie suficientných vén s chlopňami
Kompresívna terapia	
Venofarmaká	

Je potrebné zdôrazniť, že nevyhnutnou súčasťou komplexnej chirurgickej liečby CHVI je kompresívna terapia doplnená užívaním venofarmák (diosmín, hesperidín) [5].

Literatúra

1. Codenzo-Hoyos L, Rubio M, Arribas SSM. et al. A plasma oxidative stress global index in early stages of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2013;57(1):205-213.
2. Lozano Sánchez FS, Marinello Roura J, Carrasco Carrasco E. et al. Venous leg ulcer in the context of chronic venous disease. *Phlebology* 2014;29(4): 220-226.
3. Bradbury AW. Epidemiology and aetiology of C4-6 disease. *Phlebology* 2010; 25(Suppl1): 2-8.
4. Hajishengallis G, Chavakis T. Endogenous modulators of inflammatory cell recruitment. *Trends Immunol* 2013;34(1):1-6.
5. Mazuch J, Mištuna D, Huľo E. et al. Chirurgické aspekty ulcus cruris venosum. *Vask med* 2013;5(1):27-32.
6. Štvrtinová V, Štvrtina S, Wawruch M. Vysoký tlak v žilovom riečisku dolných končatín. *Vask med*, 2010;2(4):169-173.
7. Navrátilová Z. Pacient s ulcus cruris venosum v ambulanci praktického lekára. *Med Pro Praxi* 2010;7:280-283.
8. Steffen HM, Griebenow R, Meuthen I. et al. Diferenciální diagnostika ve vnitřním lékařství. Praha; Grada Publishing 2010: 391s.
9. Mazuch J, Mištuna D, Huľo E, et al. Dermatologické aspekty varikoflebitíd a ich liečby. *Derma 3. Tisícročia*, 2012;12:27.
10. Herouy Y, Kreis S, Mueller T. et al. Inhibition of angiogenesis in lipodermatosclerosis: implication for venous ulcer formation. *Int J Mol Med* 2009; 24(5): 645-651.
11. Billings SD, Cotton J. *Inflammatory Dermatopathology: A Pathologist's Survival Guide*. New York: Springer, 2011;253s.
12. Mazuch J, Čapov I, Kalač J. et al. Chirurgické aspekty chronickej venóznejs insuficiencie dolných končatín. *Martin: Osveta*;2006:187s.
13. Busan K J. *Dermatopathology: Foundations in Diagnostic Pathology Series*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences;2010: 687s.
14. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. et al. *Dermatology*. Berlin: Springer 2008:1526s.
15. Štork J. et al. *Dermatovenerologie*. Praha Galén;2008:502s.
16. Jaff MR, White CJM. *Vascular Disease: Diagnostic and Therapeutic Approaches*. Mineapolis: Cardiotext Publishing 2011:582s.
17. Shah T NMS. *Medicine Casebook*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:632 p.
18. Allen HB. *Dermatology Terminology*. London: Springer; 2010:197s.
19. Amato L, Cfiarini C, Berti S. et al. Idiopathic atrophie blanche. *Skinmed*. 2006;5(3):151-154.
20. Štvrtinová V, Šeřfránek V, Frankovičová M. et al. Chronické venózne ochorenie – klasifikácia, diagnostika a liečba. Postupy odporučené Slovenskou angiologickou spoločnosťou SLS a Slovenskou spoločnosťou cievnej chirurgie SLS. 2007. [online] [cit.10.05.2013]. Dostupné na internete: http://www.niton.sk/documents/47-121-3237-chronicke_venozne_ochorenie.pdf
21. Uhl JF, Cornu-Thénard A, Satger B. et al. Clinical analysis of the corona phlebectatica. *J Vasc Surg* 2012;55(1):150-153.
22. Džupina A. Správa z XVI. svetovej konferencie Medzinárodnej flebologickej únie. *Vask med* 2010;2(1):42-43.
23. Chatterjee SS. Venous ulcers of the lower limb: Where do we stand? *Indian J Plast Surg* 2012;45(2):266-274.
24. Bergan JJ. *The Vein Book*. Burlington: Academic Press; 2006:640s.
25. Cetkovská P, Pizinger K, Štork J. Kožní změny u interních onemocnění. Praha: Grada Publishing 2010;240s.
26. Negus D, Smith PDC, John J. et al. *Leg ulcers*. Boca Raton: CRC Press 2005:253s.
27. Trabucchi E, Pace M, Gabrielli L. et al. The trophic venous ulcer: the physiopathological, microbiological and pharmacological aspects. *Minerva Cardioangiol* 1994;42(1-2):43-50.
28. Maksimovič ZV. Ulcus venosum cruris – etiopathogenesis, clinical features and surgical treatment. *Srp Arh Celok Lek* 2008;136(Suppl2):97-108.
29. Serra R, Gallelli L, Buffone G. et al. Doxycycline speeds up healing of chronic venous ulcers. *Int Wound J* 2015;12(2):179-184.
30. Serra R, Buffone G, Falcone D. et al. Chronic venous leg ulcers are associated with high levels of metalloproteinases-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Wound Repair Regen* 2013;21(3):395-401.
31. Mills JL, Earnshaw J J, Reekers JA. et al. *Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery: Expert Consult*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2009:915s.