PATOGENÉZA ULCUS CRURIS

Pathogenesis of ulcer cruris

11: 459–464, 2009
ISSN 1212-4117

Jozef Beláček¹, Ján Jakubovský², Eliška Kubíková³, Olia Elhassoun², Jozef Novotný⁴

¹Fakultná nemocnica, pracovisko Nemocnica akademika Dérera, chirurgická klinika, Bratislava, SR

²Univerzita Komenského, Lekárska fakulta, Ústav patologickej anatómie, Bratislava, SR

³Univerzita Komenského, Lekárska fakulta, Anatomický ústav, Bratislava, SR

⁴Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, ČR

Summary

Citizens of the consumption society suffer from a lack of movement activities, have bad nutritional habits and other problems. *Ulcus cruris* also belong to consequences of the bad style of life. It is of a considerable interest to clinical as well as academic specialists. The disease of a complex nature forms a considerable civilization load to the population. By its risk nature, it deteriorates the quality of life of the person involved. *Ulcus cruris* presents a serious sociological-economic problem particularly involving inhabitants of economically advanced countries. This severity is based on the chronic course of the disease and also tediousness of the treatment. The worst type of chronic insufficiency of veins makes about 57 - 80% of causes of all the long-healing wounds. Ulcers on arterial basis account for 4 - 30% and mixed arterial-venous ulcers for about 10 - 15%. The latter ones occur in 6 - 19% of cases. The main cause is stagnation of the blood in veins of the limb involved, rarely disorders of the arterial flow. Thus, *ulcus cruris venosum* is considered as the third stage of the chronic stagnation of the blood in veins. Common forms of blood flow disorders include chronic compartment syndrome, which is concealed under circulation disorders. Thus, it should be detected as soon as possible with the aim to prevent further damage to the tissue. It is also a cause of considerable complications of cardiovascular diseases. Poor regimen as well as diseased style of life, in addition to other risk factors, bring a vicious circle for the involved person as well as for his/her surroundings. Thus, they are all-society problems playing a considerable role according to the World Health Organization in their document Health 21. The progress in solving the problems of ulcer cruris in further years particularly brings widened knowledge about intercellular relationships, intercellular mass and mediators implementing these relationships. This knowledge can considerably contribute to the treatment of the persons involved. In the work presented here, we are pointing out the fact that improved theoretical knowledge will bring contributions to diagnostics, therapy and mainly prevention of this severe disease.

Key words: *Ulcus Cruris* – microcirculation – etiology – pathogenesis – mediators – intercellular relationships

Súhrn

Občania konzumnej spoločnosti postrádajú dostatok pohybových aktivít, majú zlé stravovacie návyky a iné neduhy. K následkom zlého spôsobu života patrí aj *ulcus cruris*. Zamestnáva pozornosť klinických aj akademických pracovníkov. Choroba komplexnej povahy tvorí významnú civilizačnú záťaž populácie. Svojou rizikovosťou zhoršuje kvalitu života postihnutého človeka. *Ulcus cruris* predstavuje závažný sociologicko-ekonomický problém, postihujúci najmä obyvateľov ekonomicky vyspelých krajín. Táto závažnosť vyplýva z chronického priebehu choroby aj z náročnosti jeho liečby. Najhorší typ chronickej nedostatočnosti vén predstavuje asi 57–80 % príčin všetkých zdĺhavo hojajúcich sa rán. Artériovo spôsobené vredy tvoria 4–30 % a zmiešané artériovo-vénové vredy asi 10–

15 %. Druhé sa vyskytujú asi v 6–19 %. Hlavnou príčinou je stagnovanie krvi vo vénach postihnutej končatiny, zriedka poruchy artériového prietoku. Preto *ulcus cruris venosum* označujú za 3. štádium chronického viaznutia krvi vo vénach. K bežným formám porúch krvného prietoku zaraďujú chronický kompartmentový syndróm, skrytý pod poruchou cirkulácie. Preto ho treba podľa možnosti zistiť čo najskôr, s cieľom zabrániť ďalšiemu poškodeniu tkaniva. Je tiež príčinou významných komplikácií srdcovo-cievnych chorôb. Zlá životospráva aj chorobný životný štýl, okrem iných rizikových faktorov, privádzajú vznik začarovaného kruhu pre postihnutého aj pre jeho okolie. Sú teda celospoločenským problémom, ktorému pripisuje významnú rolu Svetová zdravotnícka organizácia (SZO) najmä vo svojom dokumente ZDRAVIE 21. Pokrok v riešení problematiky *ulcus cruris* v ostatných rokoch prináša najmä rozšírenie vedomostí o medzibunkových vzťahoch, vedomostí o medzibunkovej hmote aj o mediátoroch, ktoré tieto vzťahy realizujú. Tieto vedomosti môžu významne prispieť k liečbe postihnutých. V predloženej práci poukazujeme na to, že zlepšenie teoretických vedomostí prispeje k diagnostike, k liečbe, ale najmä k prevencii tejto závažnej choroby.

Kľúčové slová: *Ulcus Cruris* – mikrocirkulácia – etiológia – patogenéza – mediátory – medzibunkové vzťahy

ÚVOD

Ulcus cruris predstavuje závažný socioekonomický problém, postihujúci najmä obyvateľov ekonomicky vyspelých krajín. Táto závažnosť vyplýva z chronického priebehu choroby aj z náročnosti jeho liečby. Z diagnostického aj z terapeutického hľadiska sa s *ulcus cruris* najčastejšie stretáva kožný lekár, prípadne chirurg. Napr. v Nemecku postihuje asi 8 miliónov obyvateľov (Norgauer, 1999). Najhorší typ chronickej nedostatočnosti vén predstavuje asi 57–80 % príčin všetkých zdĺhavo hojajúcich sa rán. Arteriovo spôsobené vredy tvoria 4–30 % a zmiešané arteriovo-vénové vredy asi 10–15 %. Druhé sa vyskytujú asi v 6–19 %. Hlavnou príčinou je stagnovanie krvi vo vénach postihnutej končatiny, zriedka poruchy artériového prietoku. Preto *ulcus cruris venosum* označujú za 3. štádium chronického viaznutia krvi vo vénach. K bežným formám porúch krvného prietoku zaraďujú chronický kompartmentový syndróm, skrytý pod poruchou cirkulácie. Preto ho treba podľa možnosti zistiť čo najskôr s cieľom zabrániť ďalšiemu poškodeniu tkaniva.

ETIOLÓGIA A PATOGENÉZA *ULCUS CRURIS*

Definície

Výrazom *ulcus cruris* označujú ložiskovú nekrózu rôzneho pôvodu. Postihuje kožu a podkožné tkanivá dolných končatín. Ide o ložiskovú poruchu povrchu kože, osobitne predkolenia. Vznikne stratou zapáleného tkaniva postihnutého nekrózou. Nekróza je ložisková smrť buniek a medzibunkového spojiva, privodená vonkajšími faktormi, napr. teplom, ischémiou, chladom

či ožiarením. Na rozdiel od apoptózy priebeh nekrózy nie je riadený. Nekróza trvalo škodí celému organizmu. Telo sa ju usiluje odstrániť mechanizmami prirodzenej rezistencie. Ak to nedokáže, pokúša sa ju aspoň ohraničovať v snahe obmedziť jej škodlivý účinok (Strayer a Rubin, 2008).

Chronický zápal je dlho trvajúci proces, v ktorom sa odohráva akútny zápal, a tiež demolačná fáza v tom istom čase, v ktorom sa pokúša organizmus o vyzdravenie.

Reakcie tkaniva na poškodenie možno rozdeliť do troch fáz:

Iniciálna fáza cievnych a exsudatívnych fenoménov akútneho zápalu je nasledovaná druhou fázou, fázou demolácie. Túto fázou sprevádza aktivita makrofágov. V tretej a konečnej fáze nasleduje fáza vyhojenia, pri ktorej je stratené tkanivo nahradené procesom reparácie a regenerácie. Je zrejmé, že k úplnému vyzdraveniu dochádza jedine vtedy, keď je akútna a demolačná fáza kompletná. K vyzdraveniu dochádza len vtedy, ak je odstránená príčina zápalu. Pokiaľ telo nie je schopné odstrániť ju, dochádza k rozvoju chorobného procesu. Pri ňom dochádza k zmiešaniu fenoménov akútneho zápalu, demolácie, reparácie a regenerácie (Jakubovský, 2002).

Rozdelenie

Všeobecne sa rozlišujú vredy:

- z chronickej nedostatočnosti vén,
- privodené postihnutím artérií,
- zmiešané arteriovo-vénové.

K týmto možno, v širšom slova zmysle, priradiť chronický kompartmentový syndróm (Barnes, 1997).

Opisované rozdelenie má zmysel z hľadiska etiológie *ulcus cruris*. Z hľadiska patogenézy nie je až tak významné. Procesy, ktoré v postihnutom tkanive prebiehajú, možno všeobecne chápať ako chronický zápal a reakcie organizmu na poškodenie tkaniva počas tohto zápalu.

Príčiny

Základnou príčinou vredov všeobecne, a vredov dolných končatín osobitne, je zhoršenie prietoku krvi mikrocirkuláciou v poškodenom tkanive. Sťaženie prietoku krvi umožní vznik *ulcus cruris*. Je prvotnou príčinou zlého hojenia vredu. Rast aj obnovovanie sa krvných ciev v koži je základom normálneho vývoja reparácie rán nielen *ulcus cruris*, ale tiež v mnohých iných stavoch v kožnej patológii (Chang et al., 2002).

Mikrocirkuláciou prúdi krv pomerne pomaly. Preto poruchy mikrocirkulácie dolných končatín môžu mať za následok veľmi skoro vznik vredu predkolenia. Poruchy mikrocirkulácie privádzajú rozličné príčiny. K najvýznamnejším z nich prináleží posttrombóзовý syndróm a kŕčové žily (85 %). *Diabetes mellitus*, artériová hypertenzia a nadváha sa vyskytujú ako dôvod postihnutia starých ľudí, často ako združená choroba, zriedka ako primárna chyba. Fajčenie (Stančiak, 2007, 2008; Stančiak, Novotný, Kopáčiková, 2009) aj nedostatok pohybu spôsobuje zlý prietok pre nedostatočné alebo chýbajúce svalové čerpadlá.

Chronickú nedostatočnosť vén dolných končatín (CVI – chronickú vénovú insuficienciu) je možné vystihnúť symptómami či príznakmi, privodenými hypertenziou vo vénach. Tá vyplýva zo štruktúrnych a funkčných abnormít vén. Symptómy predstavujú bolestivosť, pocit tiesne, bolestivosť nôh, kŕče, svrbenie, pocit pálenia, opuch, syndróm nepokojných končatín, rozšírenie či vyčnievanie povrchových vén a kožné zmeny. Príznaky zahŕňujú teleangiektázie, nekŕudné či kŕčové žily, opuch aj rôzne zmeny kože, pigmentovanie, lipodermatosklerózu, ekzém a vredy.

Základné časti mikrocirkulácie predstavujú prekapilárové arterioly, kapiláry aj postkapilárové venuly (Jakubovsky et al., 1981; Jány et al., 1986). V mikrocirkulácii tečie krv pomerne po-

maly. Preto poruchy mikrocirkulácie dolných končatín môžu mať na následok veľmi rýchlo tvorbu vredu predkolenia. Poruchy mikrocirkulácie privádzajú rozličné príčiny. Za najväčšie považujú posttrombóзовý syndróm či kŕčové žily (85 %). K vážnym faktom, ktoré môžu ovplyvniť prietok krvi mikrocirkuláciou, patrí fajčenie (Edvinsson et al., 2008). Privodí pokles jej relaxačnej reakcie.

Chronický kompartmentový syndróm postihuje v 95,5 % dolné končatiny (Barnes, 1997). Všeobecne ho definujú bolesťou, ktorá vzniká pri námahe a ustupuje v kľude.

S *ulcus cruris venosum* sa najčastejšie stretávajú kožní lekári. Napr. v Nemecku postihuje asi 8 miliónov obyvateľov (Norgauer, 1999). Je najnepriaznivejším typom chronickej nedostatočnosti vén. Predstavuje asi 57–80 % príčin všetkých zdĺhavo sa hojajúcich rán. Artériovo spôsobené vredy tvoria 4–30 %, a zmiešané artériovo-vénové vredy asi 10–15 %. Druhé sa vyskytujú zhruba v 6–19 %. Hlavnou príčinou je stagnovanie krvi vo vénach postihnutej končatiny, zriedka poruchy artériového prietoku. Preto *ulcus cruris venosum* označujú ako 3. štádium chronického viaznutia krvi vo vénach. K zvyčajným formám porúch krvného prietoku zaraďujú chronický kompartmentový syndróm, maskovaný ako porucha cirkulácie. Preto ho treba podľa možnosti zistiť čo najskôr a zabrániť ďalšiemu poškodeniu tkaniva.

Ulcus cruris postihuje ženy častejšie ako mužov. Pred 40. rokom života je *ulcus cruris* vidno iba zriedkavo. Od 80. roku života jeho výskyt stúpa, podľa tej – ktorej štúdie asi od jedného do štyroch percent. Choroba má vysoký podiel na zhoršení kvality života a v nezvyčajnej miere sa prejavuje tiež v nákladoch na zdravotnícku starostlivosť (Labaš, 2008). Usudzuje sa, že v budúcich 40 rokoch obyvateľstvo nad 80 rokov postihne oveľa viac ako dnes. Preto je treba zamerať našu pozornosť na jej prevenciu už v mladosti.

Najbežnejšou príčinou CVN (chronická vénová nedostatočnosť) sú primárne abnormity stien vén a ich chlopní aj sekundárne zmeny, privodené predchádzajúcou trombózou vén. Tieto môžu viesť k refluxu, k upchaniu či k obidvom. Vrodené znetvorenia sú príčinou CVN zriedkavo. Nakoľko anamnéza a klinické vyšetrenia vždy neukážu presnú povahu, tiež rozsah vyvolávajúcich úchyliet (anatomický

rozsah, patológiu, príčinu), jestvuje viacero diagnostických vyšetrení, ktoré môžu vysvetľovať, v akej miere ide o chybu funkcie púmp lýtkových svalov. Môžu pomôcť určiť anatomický rozsah a funkčný význam upchatia alebo refluxu. Pre lepšiu orientáciu v probléme, tiež v interpretácii nálezov predkladá American Venous Forum, Cardiovascular Disease Education and Research Trust, European Society of Vascular Surgery, International Angiology Scientific Activity dokument poskytujúci moderný prístup k metódam, ktoré majú k dispozícii lekári, zapodievať sa CVN na International Union Angiology, Union Internationale de Phlebologie, ktorý sa konal v Abbaye des Vaux de Cernay, France, 5–9 marca 1997. Dokument revidujú v roku 1998 a 1999.

Ulcus cruris venosum možno považovať za najťažší stav CVN. Tvorí asi 57 až 80 % dôvodov všetkých chronických, prirodzene nehojajúcich sa rán. Vredy privedené poškodením artérií tvoria 4 až 30 %, a zmiešané artériovo-vénové vredy 10 až 15 %. Zvyšné príčiny sa vyskytujú asi v 6 až 19 %. Hlavnou príčinou choroby je viaznutie krvi vo vénach, zriedkavejšie chyby prietoku artériami. Preto *ulcus cruris venosum* nazývajú ako 3. štádium chronického stagnovania krvi vo vénach. Medzi zvyčajné formy porúch krvného prietoku zaraďujú aj chronický kompartmentový syndróm, maskovaný za poruchu cirkulácie. Preto je ho podľa možnosti treba odhaľovať čo najskôr, s cieľom zabrániť ďalšiemu poškodeniu tkaniva.

Morfologické kritériá obliterujúcej trombangiitídy (OT) je možné stanoviť z hľadiska špecifickosti histologických nálezov porovnaním s inou, dobre známou skupinou diagnóz. Na základe toho stanovujú, že pre OT nie je špecifickou kvantita nálezov. Nešpecifickými sú zápal intímy, trombóza vén, fibróza média, nález *vasa vasorum*, zápal a fibróza v adventícii. Špecifickou je rekanalizácia, pripomínajúca vrstvenie cibule. Potom fibróza adventície bez fibrózy média. Pre aterosklerózu sú typické kryštály cholesterolu, snád' aj kalcifikácia a atrofia média. Hlavné štruktúry opisu každého histologického nálezu pri stanovovaní diagnózy sú: *intima*, *lamina elastica interna* (neporušená), *média* (kalcifikáty, fibróza, atrofia, opuch pri *lamina elastica externa*, *vasa vasorum* (napučanie endotelu – typické pre OT), adventícia (zápal adventície a jej fibróza sú nešpecifické, zápal adventície bez fibrózy média je

špecifický). Trombóza a zápal vén sú nešpecifickými nálezmi. K nim pristupujú vedľajšie príčiny, ktoré ovplyvňujú priebeh choroby. V mnohých prípadoch nie sú vyvolávajúcou príčinou. Ide o infekcie rán, o alergie na masť či o zníženú hladinu albumínu, železa, kyseliny listovej, selénu, vitamínu C a zinku (Kurata et al., 2000).

Zvýšený tlak u chodiacich pacientov v systéme periférnych vén pri chronickej insuficiencii vén sa prejaví aj ako porucha makrocirkulácie aj ako mikroangiopatia. Z tohto hľadiska má blízky vzťah s poruchami výživy kože a nakoniec môže viesť k vzniku vredov (Jünger et al., 2000; Leu et al., 1999). Opisujú mikroangiopatiu a zhoršenie klinického obrazu postihnutého včítane úbytku počtu kapilár, glomerulom podobné zmeny morfológie kapilár, spolu s poklesom parciálneho tlaku O₂ v koži, zvýšenie priepustnosti ciev pre látky malej hmotnosti molekúl, rast prietoku krvi pri vyšetrení laserovým Doplerom. Vysvetľuje sa to ako zvýšenie toku krvi v podkoží a pokles cievnej rezervy. Mikroangiopatia je priamo úmerná zhoršeniu klinického obrazu vážnosti chronickej nedostatočnosti vén. U chodiacich ľudí, postihnutých s vénovým *ulcus cruris* nedochádza k zmenám hodnôt integrínov, známych napr. ako antigén-1 združený s funkciou lymfocytov (lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1), a adhézneho molekuly-4 cievnych buniek (vascular cell adhesion molecule -4, VLA-4), ITGB2, (3. zložka komplementu, receptory 3. a 4. subjednotky, známe aj ako MAC-1, LAD, CD18, MF17, MF17, LCAMB, LFA-1). Tvorí ho myeloidná línia buniek. Tiež expresie L-selektínu vo všetkých 3 líniách buniek pri porovnaní so zdravými osobami. Pri ortostatickom strese nastáva významný pokles L-selektínu v líniách krvných buniek u zdravých ľudí, ale nenastane u chorých. Klinickú úpravu po kompresnej liečbe doprevádza zvyšovanie množstva nutričných kapilár, zatiaľ čo priemer kapilár a papíl v koži klesá. Keď sa *ulcus cruris* zhojí do šiestich týždňov, dochádza razom k významnému rastu počtu kapilár. Mikroangiopatia nastáva skôr ako v koži nastanú trofické zmeny. Aj v koži normálne zásobenej krvou môžu byť rozšírené nutričné kapiláry. Považujú to za prejav poruchy toku krvi kožou. Opísané javy poskytujú prijateľné vysvetlenie pre sklon vénového *ulcus cruris* k návratnosti. Pokles tvorby L selektínu zdravými ľuďmi v ortostatickom strese môže

znamenat', že bunky ovplyvňuje stagnovanie krvi vo vénach.

Lipnutie granulocytov na endotel považujú za príspevok k patogenéze vredov dolných končatín. Príroduzuje ho chronická nedostatočnosť vén. V iných systémoch takéto nadviazanie obstaráva vzájomné pôsobenie adhézných molekúl. Jedná sa o vnútrobunkovú adhéziu molekulu-1 (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1), adhéziu molekulu cievnych buniek-1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1), o E-selektín (E-selectin) endotelu, o antigén-1, spriahnutý s funkciou leukocytov (leukocyte function-associated antigen-1, LFA-1), aj o veľmi neskoro aktivovaný antigén-4 na leukocytoch (very late activated antigen-4, VLA-4). V liposkleróze postihnutej koži v okolí *ulcus cruris* nastáva zvýšená tvorba ICAM-1 a VCAM-1, ale nie E-selektínu. Pri porovnaní s vzorkami zo zdravej kože rastú hodnoty LFA-1 aj VLA-4 v leukocytoch okolo ciev dramaticky. V chronickej nedostatočnosti vén neprimerane veľká tvorba ICAM-1 a VCAM-1 endotelom má za následok zvýšené lipnutie leukocytov a unikanie LFA-1 a VLA-4 pozitívnych leukocytov okolo ciev (Weyl et al., 1996). K tomu prístupujú podružné príčiny, ktoré ovplyvňujú priebeh choroby. Často nie sú vyvolávajúcou príčinou. Jedná sa o infekcie rán (Grey et al., 2006), o alergie na masti či o zníženú hladinu albumínu (Kawanishi et al., 2009), železa (Napi a Vass, 2000), kyseliny listovej (Hocaoglu et al., 2008), rozmanitých vitamínov, napríklad vitamínov A, C, E (Žuffová-Kunčová, 2007), a druhé. Z nich prinajmenej železo má väčší význam, ako mu zatiaľ pripisujú. Prispievajú k tomu moderné metódy jeho detekcie (Kopáni et al., 2007, 2008). Mimo iného minimálne v tom, že ho majú za prekursor ROI (Touyz a Schiffrin, 2004), a pretože má vzťah k metaloproteinázam.

K dôležitým faktorom, ovplyvňujúcim vznik aj priebeh *ulcus cruris*, patria (Xue et al., 2006; Parks, 1999, 2008) matrixové metaloproteinázy (MMP). Jedná sa o veľkú skupinu mimobunkových endopeptidáz, ktoré sprostredkujú rôzne funkcie, týkajúce sa osobitne medzibunkových komunikácií. Aj keď túto skupinu enzýmov pôvodne považujú za angažovanú tak v metabolizme, ako aj v nezvyčajnom ničení medzibunkového matrixu, geneticky zamerané štúdie nám dokazujú, že MMP môžu pôsobiť na

rozličné mimobunkové proteíny. Nie je to nič prekvapujúceho. Viac ako 10 % genómu cicavcov tvoria gény, kódujúce signálne peptidy, ktoré prinajmenšom časť proteínov ukládajú v mimobunkovom priestore. Okrem toho skutočne všetky proteíny prechádzajú inaktívnym, aktívnym a napokon deaktivným stavom. Tieto zmeny sprostredkujú rozličné posttranslačné modifikácie. Proteolýza je jedným z najvčasnejších mechanizmov, ktoré sa uplatňujú počas riadenia aktivity proteínov. Napokon je konečným osudom všetkých proteínov. Spolu s polymorfonukleárnymi granulocytmi (PMNG) sa mimobunkové proteinázy zúčastňujú regulačných aktivít mimobunkových proteínov. Preto sú MMP nadradeným kontrolným bodom rôznych chorobných a homeostázových procesov, ako je reparácia, imunita, transformácia, deštrukcia a ďalších.

V rámci diferenciálnej diagnostiky *ulcus cruris* treba uvažovať osobitne o artériovo-vénových skratoch, o neuropatických vredoch, privodených napríklad s *diabetes mellitus*. Potom o infekčných vredoch, privodených napr. s *Leishmaniosis cutis*, *ulcus tropicum*, so syfilisom, s *lichen planus* (Al-Khenaizan a Al-Mubarak, 2008).

ZÁVER

Ulcus cruris, závažný sociologicko-ekonomický problém v hospodársky vyspelých zemiach, zamestnáva pozornosť tak klinických, ako aj akademických pracovníkov. Choroba komplexnej povahy tvorí významnú civilizačnú záťaž populácie. Svojou rizikovosťou zhoršuje nielen kvalitu života postihnutého človeka, ale je tiež príčinou významných komplikácií srdcovo-cievnych chorôb. Občania konzumnej spoločnosti postrádajú dostatok pohybu. Zlá životospráva aj chorobný životný štýl okrem iných rizikových faktorov privádzajú vznik začarovaného kruhu pre postihnutého a jeho okolie. Sú teda celospoločenským problémom, ktorému pripisuje významnú rolu SZO najmä vo svojom dokumente ZDRAVIE 21. Pokrok v riešení problematiky *ulcus cruris* v ostatných rokoch prináša najmä rozšírenie vedomostí o medzibunkových vzťahoch, medzibunkovej hmote a mediátoroch, ktoré tieto vzťahy realizujú. Tieto vedomosti môžu významne prispieť k liečbe postihnutých. V predloženej práci poukazujeme na to, že zlepšenie teoretických vedomostí prispeje

k diagostike, liečbe, ale najmä k prevencii tejto závažnej choroby.

LITERATÚRA

- AL KHENAIZAN, S. AL MUBARAK, L.: Ulcerative lichen planus of the sole: excellent response to topical tacrolimus. *Int. J. Dermatol.* 47, 2008. 6, 626–628.
- AMBRÓZY, E.: Mikrocirkulácia a jej poruchy. s. 861–879. In: *Choroby ciev*. V. Štvrtinová (Ed). Bratislava, SAP, 896 s.
- BARNES, M.: Diagnosis and management of chronic compartment syndromes: a review of the literature. *Br. J. Sport Med.* 31, 1997. 21–27
- BARRICK, B., CAMPBELL, E. J., OWEN, C. A.: Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. *Wound Repair Regen.* 7, 1999. 6, 410–422.
- CID, M. C., CEBRIÁN, M., FONT, C., COLL-VINENT, B., HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, J., ESPARZA, J., URBANO-MÁRQUEZ, A., GRAU, J. M.: Cell adhesion molecules in the development of inflammatory infiltrates in giant cell arteritis: inflammation-induced angiogenesis as the preferential site of leukocyte-endothelial cell interactions. *Arthritis Rheum.* 43, 2000. 1, 184–194.
- KOPÁNI, M., WEIS, M., JAKUBOVSKÝ, J., DEKAN, J.: Analysis of human spleen contamination. In: *Solids at the J. Biological Interface*, Eds: VL. Ferguson, JX.-J. Zhang, C. Stoldt, CP. Frick (Mater. Res. Soc. Symp. Proc. Vol. 1063E, Warrendale, PA, 2007). 1063-0009-13.
- KOPÁNI, M., MIGLIERINI, M., LANČOK, A., JUREČKA, S., DEKAN, J., MELNIK, M., ŠIŠOVSKÝ, V., MIKULA, M., MANKA, J., SKRATEK, M., DANIHEL, L., JAKUBOVSKÝ, J.: Structural characterization of iron in human spleen. In: *Mechanics of biological and biomedical materials*, Ed: R. Narayan (Mater. Res. Soc. Symp. Proc. Vol. 1132E, Warrendale, PA, 2008), 1132-Z07-03.
- KURATA, A., FRANKE, F. E., MACHINAMI, R., SCHOLTZ, A.: Trombanguitis obliterans: classic and new morphological features. *Wircnows Arch.* 439, 2000. 1, 59–67.
- LABAŠ, P.: Kompresívna skleroterapia v liečbe CHVO. s. 675–683 In: *Choroby ciev*. V. Štvrtinová (Ed). Bratislava, SAP, 2008. 896 s.
- LEU, A. J., FRANZECK, U. K., BOLLINGER, A.: *Microrangiopathies in chronic venous insufficiency* (CVI). *Ther. Umsch.* 48, 1991. 10, 715–721.
- PARKS, W. C.: Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair Regen.* 7, 1999. 6, 423–432.
- PARKS, W. C.: Matrix metalloproteinases: Introduction. *Semin. Cell Dev. Biol.* 19, 2008. 1.
- PESCHEN, M., LAHAYE, T., HENNIG, B., WEYL, A., SIMON, J. C., VANSCHIEDT, W.: Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, LFA-1 and VLA-4 in the skin is modulated in progressing stages of chronic venous insufficiency. *Acta Derm. Venereol.* 79, 1999. 1, 27–32.
- STANČIAK, J.: Historický pohľad drogových závislostí. In: *Manuál pre poradenstvo prevencie drogových závislostí*. Úrad verejného zdravotníctva SR, 2007. s. 8–11.
- STANČIAK, J.: Kontrola alkoholu a preventívne prístupy. In: *Základy kontroly tabaku a alkoholu*. Úrad verejného zdravotníctva SR, 2008. s. 57–61.
- STANČIAK, J., NOVOTNÝ, J., KOPÁČIKOVÁ, M.: *Problematika drogových závislostí a ich prevencia*. Ružomberok: Katolícka univerzita, Fakulta zdravotníctva, 2009. 221 s.
- STRAYER, D. S., RUBIN, E.: Cell injury. In: *Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine*. E. Rubin, DS. Strayer (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, Baltimore and Philadelphia. 2008. s. 1–38.
- ŠTVRTINOVÁ, V.: Chronické venózne ochorenie (CHVO). Klasifikácia, etiopatogenéza a klinický obraz CHVO. In: *Choroby ciev*. V. Štvrtinová (Ed). Bratislava, SAP, 2008. 896 s.
- TOUYZ, R. M., SCHIFFRIN, E. L.: Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol* 122, 2004. 4, 339–352.
- WEYL, A., VANSCHIEDT, W., WEISS, J. M., PESCHEN, M., SCHOPF, E., SIMON, J.: Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin and their ligands VLA-4 and LFA-1 in chronic venous leg ulcers. *J. Am. Acad. Dermatol.* 34, 1996. 3, 418–423.
- XUE, M., LE, N. T., JACKSON, C. J.: Targeting matrix metalloproteases to improve cutaneous wound healing. *Expert Opin Ther Targets* 10, 2006. 1, 143–55.
- ŽUFFOVÁ-KUNČOVÁ, B.: Bércový vřed. *Med. Pro Praxi* 5, 2007. 228–232.

Jozef Beláček et al.
jozef.novotny1@gmail.com