

Záněť jako příčina chronického žilního onemocnění

Prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.

Dermatovenerologické oddělení, Fakultní nemocnice Brno

Chronické žilní onemocnění zahrnuje všechny morfologické a funkční abnormality žilního systému, které trvají delší dobu, manifestují se symptomy nebo klinickými projevy, indikované k vyšetření a léčbě. Klinické známky a funkční změny v souvislosti se subjektivními symptomy nejuvýstižněji definuje CEAP klasifikace. V etiopatogenezi žilního onemocnění sehrává klíčovou úlohu žilní hypertenze spojená s refluxem, která indukuje zánětlivé změny a jejich kaskádu v oblasti makrocirkulace, kde vede k poškození chlopní a žilní stěny, a v oblasti mikrocirkulace až k úplné destrukci tkáně.

Klíčová slova: chronické žilní onemocnění, etiopatogeneze, role zánětu

Inflammation as a cause of venous disease

Chronic venous disease includes the full spectrum of morphological and functional abnormalities of venous system a long-running, which are manifested either by symptoms and/or signs indicating the need for investigation and/or care. Clinical signs as the cause and functional changes in relation to the subjective symptoms most accurately defines CEAP classification. In the etiopathogenesis of chronic venous disease play an important role venous hypertension with reflux, which induce inflammation changes and their cascade in the part of macrocirculation, in which leads to damage of valve and venous wall, in the part of microcirculation to the complete destruction of tissues.

Key words: chronic venous disease, etiopathogenesis, the role of inflammation

Úvod a prevalence

Onemocnění žilního systému dolních končetin patří k nejrozšířenějším chorobám v civilizované části světa a je významným onemocněním se sociálními aspekty a utrpením. Velmi výstižně je charakterizuje prof. Kappert, který píše: „Na žilní onemocnění se musíme dívat jako na onemocnění lidové“ (1). Podle literárních údajů prevalence žilních onemocnění dosahuje až 60 % (2).

Definice a klasifikace chronického žilního onemocnění

Pojem „chronické žilní onemocnění“ (CVD) zahrnuje všechny morfologické a funkční abnormality žilního systému, které trvají delší dobu, manifestují se buď symptomy nebo klinickými projevy, indikované k vyšetření a léčbě (3). Na jedné straně se může jednat o projevy klinicky bezvýznamné, spíše kosmetického charakteru, ale často s výraznými subjektivními stesky, které mohou být odrazem skryté funkční poruchy, na druhé straně někteří nemocní se zřetelnými známkami žilního onemocnění jsou asymptomatictí (4). Bohužel se však často setkáváme s tím, že většina projevů přechází do chronického průběhu a stavu chronické žilní insuficience, neboť v minulých letech nebyla chorobám žilního systému dolních končetin u nás věnována příliš velká pozornost, léčba

příčin a následků poruch žilního oběhu byla kdesi na okraji zájmu participujících oborů (5).

Klinické známky s ohledem na příčinu a funkční změny v souvislosti se subjektivními symptomy nejuvýstižněji definuje CEAP klasifikace, tzv. Havajská klasifikace, která byla ustanovena v r. 1994 a aktuálně doplněna v r. 2004 (tabulka 1).

Etiopatogeneze CVD

Klíčovou roli v etiopatogenezi CVD sehrává žilní hypertenze spojená s refluxem.

Žilní systém dolních končetin je systémem nízkotlakovým, s nízkou rychlostí krevního toku. Jeho hlavní úlohou je návrat žilní krve k srdci, současně však slouží i jako rezervoár krve (2). Na fyziologickém návratu krve k srdci se podílí tzv. hemokinetický aparát (tabulka 2).

Jestliže jsou porušeny některé ze složek návratu žilní krve, zejména jedná-li se o insuficienci chlopní v povrchových, hlubokých a perforujících žilách zapříčínující reflux žilního toku, nebo jde-li o špatnou průchodnost hlubokých žil, či kombinaci refluxu a obstrukce, dochází v žilním systému ke stáze a vzniku žilní hypertenze (tabulka 3).

Na rozvoji CVD se často podílí i tzv. rizikové faktory, které se u predisponovaných osob uplatňují jako spouštěcí mechanismy žilní hypertenze (tabulka 4).

Výzkumy z posledních let však ukazují, že v rozvoji CVD se uplatňuje **zánětlivý proces**, který postihuje chlopně i žilní stěnu. Iniciálním faktorem, který navozuje zánětlivé změny a jejich kaskádu, je žilní hypertenze a odchýlný stříhový stres krevního proudu, který působí podél žilní stěny a povrchu chlopní, zapříčínující "varikózní" reflux. Za fyziologických podmínek je proudění krve v žilách laminární, působením stříhového stresu se mění v proudění vířivé, turbulentní. Chlopně jsou schopny odolávat zvýšenému žilnímu tlaku pouze limitovanou dobu, později účinkem biofyzikálních složek dochází ke ztenčení, elongaci, napnutí, případně roztržení chlopní, což je spojeno s následnými degenerativními změnami chlopní, které vedou k jejich ztluštění, kontrakci, ev. adhezi, jak potvrzují četné endoskopické nálezy (6). Podobně i žilní stěna dokáže do určité míry vzdorovat zvýšenému žilnímu tlaku nežli dojde k porušení distenzibility.

Současně s těmito biofyzikálními účinky probíhají v žilní stěně a cípech chlopní zánětlivé změny, což dokazují infiltráty monocytů a makrofágů v cípech chlopní a v žilní stěně u pacientů s CVD. Tyto nálezy potvrzují, že zánětlivý proces souvisí se strukturální remodelací žilních chlopní a vedou k vývoji varixů. Zároveň také vysvětlují, proč se subjektivní

Tab. 1. Klasifikace CEAP

C – klinické projevy (stupeň 0–6)
C 0 a,s – žádné viditelné známky CVI
C 1 a,s – teleangiektázie, retikulární varixy
C 2 a,s – varixy
C 3 a,s – otok
C 4 a,s – kožní změny – pigmentace, ekzém, lipodermatoskleróza, atrophia blanche
C 5 a,s – kožní změny a jizva po zhojeném vředu
C 6 a,s – kožní změny a floridní ulcerace
E – etiologická klasifikace (Ec, Ep, Es):
Ec – kongenitální příčina
Ep – primární forma
Es – sekundární forma (posttrombotická, posttraumatická a jiná)
En – žilní příčina není definována
A – anatomická klasifikace (As, Ad, Ap):
As – postižení povrchových žil
Ad – postižení hlubokých žil
Ap – postižení perforátorů
An – lokalita není určena
P – patofyziologická klasifikace (Pr, Po, Pr,o):
Pr – reflux
Po – obstrukce
Pr,o – reflux, obstrukce
Pn – není specifikována patofyziologie

Tab. 2. Hemokinetický aparát

■ Vis e tergo
■ Vis e fronte
■ Žilní chlopně
■ Tonus žilní stěny
■ Svalová pumpa (svalově-žilní pumpa)
■ Žilní plantární zatížení
■ Pulzace paravenózních arterií

Tab. 3. Příčina rozvoje žilní hypertenze

■ Nedomykavost chlopní v hlubokých žilách
■ Dysfunkce chlopní v povrchových žilách
■ Insuficience perforátorů
■ Obstrukce venózního toku
■ Poruchy kloubního mechanismu svalové pumpy
■ Jiné poruchy hemokinetického aparátu
■ Jejich kombinace

Tab. 4. Spouštěcí mechanismy a rizikové faktory zánětlivé reakce u CVD

■ Snížený počet chlopní
■ Dlouhodobá statická zátěž
■ Nedostatek pohybu
■ Zvýšený abdominální tlak – sedavé zaměstnání, obostipace
■ Obezita
■ Hormonální vlivy – receptory pro estrogen a progesteron, hormonální antikoncepce, opakovaná gravidita
■ Odchylný stříhový stres krevního proudu
■ Věk – stárnutí, stoupající prevalence s věkem
■ Genetická predispozice

potíže často objevují již v začátku onemocnění (7, 8, 9).

Zvýšeným žilním tlakem a odchylným stříhovým stresem se leukocyty pohybují podél endoteliální vrstvy, exprimujícími adhezivními molekulami (L-selektin, integriny-CD 11b) adherují k buňkám endotelu kranálního po-

vrchu chlopníových cípů a žilní stěny vazbou s adhezivními molekulami (ICAM-1,VCAM, E-selektin). Následně pronikají do subendoteliálních vrstev. Při kontaktu s endotelem se aktivují, uvolňují proteolytické enzymy a volné radikály, které vedou k buněčné apoptóze, remodelaci extracelulární matrix a k poškození tkání. Hlavní úlohu v tomto procesu sehrávají monocyty, které se považují za hlavního strůjce tkáňového poškození chlopní, které infiltrací do žilní stěny a chlopní se mění v makrofágy se širokým spektrem účinnosti. Autoři prací, které se zabývaly vývojem zánětlivých pochodů, se zaměřili na časné změny detekovatelné především v komisurálním prostoru (7, 10). Buněčná infiltrace monocytů byla větší na kranální straně chlopníových cípů nežli na kaudální, a také intenzivnější infiltráty monocytů, makrofágů v proximální části žilní stěny než v distální, což odpovídá účinku zvýšeného žilního tlaku a vířivému proudění.

Na poškození žilní stěny se kromě zánětlivé reakce podílí zvýšený tlak sloupce žilní krve, který poškozuje vasa vasorum v medii a adventicii, což vede k hypoxii mediální vrstvy a jejímu dalšímu poškození.

Zánětlivé změny, které probíhají v oblasti **makrocirkulace**, se s následnou sekvencí promítají do **mikrocirkulace** – kapilár, intersticia a lymfatických kapilár, zejména do postkapilárních venul, a jsou příčinou lipodermatosklerózy a dalších trofických změn, které vyúsťují až v bérkový vřed. Nejexponovanějšími kapilárami jsou kapiláry v dolní třetině bérce, zejména v krajinách kotníků, kde současně působí hydrodynamický a hydrostatický tlak. Tyto vektorové síly produkují mimořádně vysoký tlak na kožní venuly a subepidermální tkáň (11).

Důsledkem žilní hypertenze jsou kapiláry dilatované, elongované, stočené a u těžších forem CVD výrazně v počtu redukovány. Žilní hypertenze snižuje tlakový gradient v kapilárách, snižuje kapilární perfuzní tlak, a tím i kapilární průtok. Leukocyty při zpomaleném průtoku a současném působení stříhového stresu se shlukují v kapilárách, pohybují se podél vnitřní stěny kapilár mnohem menší rychlostí než volně unášené buňky centrálním proudem („rolování“) a posléze působením adhezivních molekul k poškozenému endotelu adherují. Při kontaktu s cévním endotelem se aktivují, nastává jejich degranulace s následným uvolňováním proteolytických enzymů a reaktivních forem kyslíku a dusíku.

Vazbou adhezivních molekul aktivované leukocyty migrují přes endotelium do intersti-

ciální tkáň, kde produkcí toxicky účinkujících volných radikálů působí destruktivně na lipidy buněčných membrán, na proteiny a na další složky vazivové tkáň. Kumulující se leukocyty v kapilárách mohou být příčinou jejich okluze a následné hypoxie tkáň. Průvodním jevem těchto změn je shlukování erytrocytů v lumen kapilár a tvorba mikrotrombóz, které přispívají v příslušné oblasti k ischemii (12), případně až k rozpadu tkáň za vzniku bércového vředu.

Terapie chronického žilního onemocnění

Cílem léčby chronického žilního onemocnění je – pokud možno – odstranění vyvolávající příčiny, eliminace všech nežádoucích faktorů, které se na jejím vzniku podílejí, redukce klinických příznaků a subjektivních symptomů. Léčba musí být zaměřena na korekci žilní hypertenze a na snížení aktivace a adheze leukocytů k endoteliálním buňkám. Zahnuje postupy aktivní – chirurgické, sklerotizační a konzervativní – kompresivní a medikamentózní léčbu, případně jejich kombinace. Volba způsobu léčby vychází z precizně diagnostikovaného patologicko-anatomického nálezu doplněného funkčním vyšetřením. „Zlatým standardem“ léčby CVD je léčba zevní kompresí, která vyvíjí příslušný tlak na končetinu použitím různých materiálů od elastických až po rigidní. V systémové léčbě CVD dominují venoaktivní léky, které blokují rozvoj zánětlivé reakce. V současné době máme na našem farmaceutickém trhu poměrně velkou nabídku venoaktivních prostředků. Na základě kvalitních, kontrolovaných studií byly v minulosti důkazy o těchto účincích prokázány u hydroxyethylrutosidu a v současné době největším množstvím publikovaných dat a studií vyniká diosmin-hesperidin, jehož efekt u nemocných s CVD byl hodnocen v mnoha komparativních i nekomparativních studiích, v nichž byla prokázána úleva od subjektivních symptomů a zmírnění progresu žilního onemocnění (13, 14, 15).

Závěr

Nové poznatky o patogenezi žilního onemocnění potvrdily, že interakce leukocyt-endotel, má významnou roli v rozvoji CVD, a to již v samém počátku, ve stadiu bez klinických projevů. Kaskáda zánětlivých reakcí, která navazuje na interakci leukocyt-endotel, je s největší pravděpodobností také odpovědná za mnohé symptomy dolních končetin.

Literatura

1. Chronische venöse Insuffizienz-Neue Aspekte. Ein internationale Symposium Porto, Sardinie, Italien, 3–7. Oktober, 1970. Basel Ciba-Geigy: 1970.
2. Karetová D a kol. Chronické žilné onemocnění. Diagnostické a terapeutické postupy. Novelizace 2016: 12.
3. Eklöf B, Perrin M, Konstantinos T, et al. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN Term transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49(2): 498–501.
4. Allegra C. Patients with chronic venous disease-related symptoms without sign: prevalence and hypotheses. *Medicographia* 2006; 28: 123–127.
5. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology* 1997; 48: 67–69.
6. Bergan J. Leukocytes and venous valve damage in chronic venous disease. *Medicographia* 2006; 28, 2: 101–108.
7. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaidis AN, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488–498.
8. Boisseau MR. How are leukocytes involved in the symptoms of chronic venous disease? *Medicographia* 2006; 28(2): 128–136.
9. Coleridge Smith P. Update on chronic-venous-insufficiency -induced inflammatory process. *Angiology* 2001; 52(Suppl. 1): 35–42.
10. Buján J, Pascual G, Bellón JM. Leukocytes and varicose vein etiology. *Medicographia* 2006; 28(2): 109–114.
11. Coleridge Smith P. Leukocytes and capillaries in chronic venous disease. *Medicographia* 2006; 28(2): 115–122.
12. Schmid-Schönbein GW, Takase S, Bergan JJ. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001; 52(Suppl. 1): 27–34.
13. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease. rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovas Surg* 2011; 41(1): 117–125.
14. Černohorská J. Nebezpečí refluxu u chronického žilního onemocnění a adherence pacientů k jeho léčbě. *Practicus* 2015; 10: 9–11.
15. Perrin M, Nikolaidis A. The management of chronic venous disorders of the lower limbs and the place of venoactive drugs. *Int Angiol* 2013; 32(Suppl. 1): 106–107.

Článek je převzatý z:
Med. praxi 2017; 14(3): 111–114

Prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.

Dermatovenerologické oddělení FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

Pospisilova.Alena@fnbrno.cz
