

Czynniki ryzyka rozwoju niewydolności żylnych kończyn dolnych w ciąży – część I

Risk factors for the development of venous insufficiency of the lower limbs during pregnancy – part 1

Ropacka-Lesiak Mariola¹, Kasperczak Jarosław², Bręborowicz Grzegorz H.¹

¹ Klinika Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

² Oddział Chirurgiczny, Wojewódzki Szpital w Kaliszu, Polska

Streszczenie

Układ żylny w ciąży poddany jest zmianom wpływającym bezpośrednio na jego funkcjonowanie. Zmiany te mają charakter funkcjonalny, jak i strukturalny. Staje się on szczególnie podatny na rozwój zakrzepicy żylnych i związanych z nią powikłań.

Do niekorzystnych czynników działających na żyły w ciąży należą: wzrost objętości krwi krążącej, powiększanie się macicy, wzrost masy ciała, zmniejszenie aktywności ruchowej, zmiany w gospodarce hormonalnej. Bardzo istotny wpływ na układ żylny mają zmiany w składzie osocza. W ciąży obserwujemy wzrost stężenia fibrynogenu oraz czynników krzepnięcia VII, VIII, IX i X, a także czynnika von Willenbranda. Dodatkowo niekorzystnie wpływają krótkie odstępy między ciążami, uwarunkowania genetyczne, przebyta zakrzepica żylna lub obecność niewydolności żylnych w zakresie układu powierzchownego i głębokiego. Także wykonanie cięcia cesarskiego jest czynnikiem zwiększającym ryzyko zakrzepicy żylnych.

Czynniki rodzinne są związane z dziedziczeniem powstawania zmian żylakowych i niewydolności żylnych w sposób zarówno dominujący, jak i recesywny, a także związany z płcią. Wśród innych czynników mających wpływ na rozwój niewydolności żylnych w trakcie ciąży można wyróżnić: rodzaj pracy (stojąca, siedząca, w pozycjach wymuszonych i przy wibracjach), przerwy między ciążami (warunkujące możliwości regeneracji zdolności fizjologicznych ustroju). W przypadku kobiet, które były w ciąży więcej niż jeden raz, ryzyko rozwoju żylaków kończyn dolnych i innej niewydolności żylnych wzrasta dwukrotnie.

Słowa kluczowe: **niewydolność żylna / ciąża / czynniki ryzyka /**

Adres do korespondencji:

Mariola Ropacka-Lesiak
Klinika Perinatologii i Ginekologii
Uniwersytet Medyczny
60-535 Poznań, Polna 33,
Tel. +48601765336; fax 48 61 8419 646
e-mail: mariolaropacka@poczta.onet.pl

Otrzymano: 10.07.2012
Zaakceptowano do druku: 10.10.2012

Summary

The venous system alters its function in pregnancy - the changes are both functional and structural. It becomes particularly vulnerable to the development of venous thrombosis and related complications. These adverse factors acting on the veins in pregnancy include: an increase in circulating blood volume, expansion of the uterus, weight gain, reduced physical activity, hormonal changes.

The changes in the plasma have a significant impact on the venous system. In pregnancy, an increased level of fibrinogen and coagulation factors VII, VIII, IX and X, and von Willenbrand factor, can be observed. Smooth muscle relaxation and relaxation of collagen fibers are caused by progesterone and estrogen, and it may result in the development of varicose veins, venous thrombosis and venous insufficiency. The relationships between the hormones and the muscle pump efficiency has not been proven as yet. Estrogens cause an increase in the synthesis of coagulation proteins and it may result in the high risk of venous thrombosis and its consequences. Progesterone inhibits smooth muscle contraction, while estrogens cause relaxation and loosening of the bonds between the collagen fibers. The increase in the level of progesterone is of particular importance. It has a relaxing effect on the muscle, resulting in disorders of the vein shrinkage, affecting the increase of their capacity, and valvular insufficiency, and valvular edges are not in contact with each other due to the vasodilatation. Estrogens have a similar effect, and additionally it may also cause an impairment in the collagen fibers connection and synthesis.

This can result in the formation of telangiectasia without venous hypertension. Estrogens may also affect the synthesis of prostaglandins and nitric oxide. Estradiol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and stimulates cell migration and secretion of matrix proteins, as well as regeneration of the damaged vessels. Estrogen inhibits the production of cytokines, adhesion molecules, and reduce platelet response, i.e. the aggregation and adhesion in the presence of monocytes. Estradiol increases the production, activity and bioavailability of nitric oxide, a molecule with a strong vasodilating effect.

Additionally, adverse affects may appear due to short intervals between pregnancies, genetics, presence of venous thrombosis or venous insufficiency in the superficial and deep system in anamnesis. Caesarean section is also a risk factor for venous thrombosis. Family factors are associated with inheritance of the formation of varicose changes and venous insufficiency in both ways, dominant and recessive, and also sex-related. Among other factors affecting the development of venous insufficiency during pregnancy, the following can be distinguished: type of work (standing, sitting, in forced positions and vibration), interval between pregnancies (determining the possibility of regeneration of physiological regeneration of the system). In case of women who were pregnant more than once, the risk of developing varicose veins and other venous insufficiency is doubled.

Key words: **venous insufficiency / pregnancy / risk factors /**

1. Układ żylny w ciąży

Przyczyny większej zapadalności kobiet na przewlekłą niewydolność żylną są bardzo złożone. W patofizjologii układu żylnego szczególną uwagę zwraca się na znaczenie otoczenia mięśniowego, oraz osłonięcie tkanką tłuszczową układu naczyniowego kończyn dolnych. U kobiet tkanka otaczająca naczynia jest luźno związana z otaczającymi mięśniami i przestrzeniami powięziowymi. Wokół naczyń jest zdecydowanie więcej tkanki tłuszczowej. Patofizjologia układu żylnego u ciężarnych jest związana z kaskadą czynników wzajemnie powiązanych, których suma działania i różnorodne nasilenie daje obraz złożoności problemu niewydolności żyłnej kończyn dolnych w ciąży.

Układ żylny w ciąży poddany jest zmianom wpływającym bezpośrednio na jego funkcjonowanie. Zmiany te mają charakter funkcjonalny, jak i strukturalny. Staje się on szczególnie podatny na rozwój zakrzepicy żyłnej i związanych z nią powikłań. Do niekorzystnych czynników działających na żyły w ciąży należą: wzrost objętości krwi krążącej, powiększanie się macicy, wzrost masy ciała, zmniejszenie aktywności ruchowej, zmiany w gospodarce hormonalnej [1, 2]. Dodatkowo niekorzystnie wpływają krótkie odstępy między ciążami, uwarunkowania genetyczne, przebyta zakrzepica żylna lub obecność niewydolności żyłnej w zakresie układu powierzchownego i głębokiego [3]. Także wykonanie cięcia cesarskiego jest czynnikiem zwiększającym

ryzyko zakrzepicy żyłnej. Występuje ona 3 - 16 razy częściej u kobiet rodzących tym sposobem [3,4]. Wg danych z Wielkiej Brytanii zakrzepica żylna w układzie powierzchownym występuje znacznie częściej w okresie porodu. U kobiet z jasną karnacją obserwuje się wyraźne poszerzenie rysunku żylnego na kończynach dolnych. Ciekawym zjawiskiem jest tzw. fizjologiczny refluks żylny nasilający się w ciąży, związany z relaksacją ściany żyłnej w wyniku zmian hormonalnych oraz zmiany warunków hemodynamicznych, bez uszkodzenia zastawek żylnych [5, 6]. Zjawisko to ustępuje w trakcie porodu. W trakcie ciąży dochodzi także do istotnego zmniejszenia powrotu żylnego. Szczególnemu nasileniu ulega w 28-29 tygodniu ciąży i szczyt osiąga w 36 tygodniu ciąży. Po 6 tygodniach porodu obserwuje się zazwyczaj normalizację powrotu żylnego.

1.1 Zmiany w układzie hemostazy osoczowej

Bardzo istotny wpływ na układ żylny mają zmiany w składzie osocza. W ciąży obserwujemy wzrost stężenia fibrynogenu oraz czynników krzepnięcia VII, VIII, IX i X, a także czynnika von Willenbranda [3, 7]. Za te zjawiska odpowiedzialne są estrogeny, szczególnie pod koniec I trymestru ciąży. Wzrasta poziom tkankowego aktywatora plazminogenu, natomiast nie rośnie poziom samej plazminy. W drugim i trzecim trymestrze ciąży czas lizy skrzepu z euglobulin osoczowych wyraźnie ulega wydłuże-

niu, co przemawia za zaburzeniem mechanizmów fibrynolitycznych w tym okresie. Układ ten ulega normalizacji po oddzieleniu się łożyska od macicy. Co do zmian w aktywności płytek krwi w literaturze brak jest jednoznacznych opinii. Obserwuje się ich wzmożoną aktywność w przypadku obrzęków i zastoju żylnego. Związane jest to ze zmianami w śródbłonku żył z powodu zastoju krwi. Zwiększenie objętości krwi krążącej poprzez zwiększenie obecności wody w organizmie i pozorny spadek stężenia albumin, powoduje zwiększenie obrzęków kończyn dolnych [3, 7, 8]. W ciąży może dochodzić do obniżenia aktywności antytrombiny III. Jej niedobór jest przyczyną zakrzepicy żyłnej u 32 – 44% kobiet [3, 9]. W przypadku trombofilii wrodzonych szczególnie trudne do diagnostyki są niedobory białka C i S. W ciąży fizjologicznej obserwuje się obniżenie poziomu białka S wkrótce po porodzie. Nie wyjaśniono tego zjawiska jednoznacznie. W przypadku zdrowych położnic nie obserwuje się zakrzepicy żylnych z tego powodu. W przypadku niedoborów białka C i S znacznie częściej dochodzi do rozwoju zakrzepicy w trakcie porożu niż w ciąży [3, 9].

1.2 Zastój żylny

Zastój żylny powodowany jest osłabieniem napięcia żylnego związanego z zaburzeniami hormonalnymi, uciskiem powiększającej się macicy na żyły biodrowe i sploty żyłne miednicy, zwiększeniem objętości krwi krążącej, wzrostem masy ciała i zmniejszeniem aktywności ruchowej [3, 9, 10]. Nie bez znaczenia jest osłabienie pompy mięśniowej i krzyżowanie się lewej osi żyłnej biodrowej z prawą tętnicą biodrową wspólną. Dochodzić może do tzw. zespołu Cocketta, czyli wzrostu powikłań żylnych po lewej stronie. Zastój żylny powoduje, tzw. pułapkę leukocytną. W wyniku rozpadu leukocytów zalegających w zatokach zastawek dochodzi do uszkodzenia ściany naczynia [3, 8, 11, 10].

Czynnikiem mechanicznym jest powiększająca się macica, która uciskając na sploty żyłne miednicy małej, może uciskać na żyłę główną dolną powodując zaburzenia powrotu żylnego do serca, a tym samym osłabiać wartość siły ssącej. Innym czynnikiem jest zwiększanie się objętości krwi krążącej u ciężarnych. Powoduje to zwiększenie siły parcia na ściany naczyń, co może skutkować ich osłabieniem, zwiotczeniem oraz rozwojem niewydolności żyłnej. Do najważniejszych czynników powodujących zmiany w naczyniach krwionośnych w ciąży należą zmiany hormonalne, które są elementem fizjologii tego okresu w życiu kobiety.

Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia białek w surowicy krwi o ok. 15%, obniżenie poziomu samych albumin o ok. 25% z jednoczesnym zwiększeniem stężenia globulin, powoduje znaczne zaburzenia równowagi osmotycznej tkanek. Dodatkowo dodatni bilans sodowy w ciąży powoduje zatrzymywanie wody w organizmie. Zmiany te powodują rozwój obrzęków również w ciąży o przebiegu prawidłowym, zazwyczaj w jej drugiej połowie. Zwiększenie aktywności kory nadnerczy i poziomu hormonów płciowych nasila również rozwój obrzęków i pojawiania się uczucia ciężkości nóg w ciąży [3].

1.3 Hormony płciowe

Około 70-80% żylaków pojawia się w I trymestrze ciąży, w którym rola czynników mechanicznych jest znikoma. Relaksacja mięśni gładkich oraz rozluźnienie włókien kolagenowych,

za które to zjawiska odpowiadają progesteron i estrogeny mogą powodować powstawanie żylaków, zakrzepicy żyłnej i niewydolności żyłnej. Nie udowodniono zależności między działaniem hormonów, a wydolnością pompy mięśniowej [12]. Estrogeny powodując wzrost syntezy białek układu krzepnięcia powodują bezpośrednie zwiększenie niebezpieczeństwa powstania zakrzepicy żyłnej i jej następstw. O znaczeniu układu hormonalnego świadczy fakt, że w okresie menopauzy zacierają się różnice między kobietami i mężczyznami w zapadalności na chorobę zakrzepowo-zatorową [12, 13, 14].

Układ hormonalny działa na żyły ciężarnych w sposób bezpośredni i pośredni. W układzie żylnym znajduje się tylko 3,2% receptorów progesteronowych i 12,5% receptorów estrogenowych [3, 15, 16]. Progesteron hamuje kurczliwość mięśni gładkich, natomiast estrogeny powodują ich relaksację i rozluźnienie wiązań pomiędzy włóknami kolagenowymi. Szczególnie istotny jest wzrost poziomu progesteronu. Ma on relaksacyjny wpływ na mięśniówkę naczyń żylnych powodując zaburzenia w obkurczaniu się żył, wpływając na wzrost ich pojemności i niewydolność zastawek, których brzegi nie stykają się ze sobą z powodu rozszerzenia naczyń żylnych. Podobny wpływ mają estrogeny, które dodatkowo powodują zaburzenia w połączeniach włókien kolagenowych oraz zaburzenia w ich produkcji. Może to powodować powstawanie teleangiektazji bez udziału nadciśnienia żylnego. Estrogeny wpływają także na syntezę prostaglandyn i tlenu azotu [16, 17]. Estradiol hamuje proliferację mięśni gładkich naczyń, pobudza migrację komórek i sekrecję białek macierzy i pobudza regenerację uszkodzonych naczyń. Estrogeny hamują produkcję cytokin, białek adhezyjnych i zmniejszają odpowiedź płytkową, tj. reakcję agregacji i adhezji w obecności monocytów. Estradiol powoduje wzrost produkcji, aktywności i biodostępności tlenu azotu, który działa silnie wazodilatacyjnie. Powoduje wzrost produkcji prostaglandyn rozszerzających naczynia oraz hamuje produkcję i działanie endoteliny - 1, jednego z najsilniejszych wazopresorów [1, 3, 16, 17]. Dodatkowo estrogeny powodują rozluźnienie włókien kolagenowych i atonię mięśni gładkich poprzez ich osłabioną reakcję na bodźce pochodzące z układu nerwowego [16].

1.4 Uszkodzenie ścian naczyń

Zmniejszenie napięcia ściany żyłnej powoduje obniżenie przepływu w żyłach łączących oraz w układzie powierzchownym. Spowodowane jest to relaksacją ściany żyłnej z powodu zmian w mięśniach gładkich, w budowie kolagenu naczyń oraz w rozluźnieniu przedziałów powięziowych goleni. W mikrokrążeniu pojawiają się dodatkowe zmiany degeneracyjne śródbłonka, z powodu aktywacji enzymów z rozpadających się leukocytów, obecności wysięku i obrzęku zewnątrznaczyniowego, zakrzepicy powodującej niedrożność mikrokrążenia, co powoduje uwolnienie mediatorów stanu zapalnego i eskalację zmian degeneracyjnych [3, 8, 18, 19, 20].

2. Czynniki ryzyka rozwoju niewydolności żyłnej

Czynniki rodzinne są związane z dziedziczeniem powstawania zmian żylakowych i niewydolności żyłnej w sposób zarówno dominujący, jak i recesywny, a także związany z płcią. Jeżeli oboje rodzice mieli żylaki to u 90% ich dzieci dochodzi również do rozwoju żylaków. W przypadku choroby żylakowej u jednego

z rodziców ryzyko rozwoju żylaków u dzieci wynosiło 62% dla kobiet i 25% dla mężczyzn. Kiedy rodzice nie cierpieli z powodu choroby żylakowej to ryzyko rozwoju żylaków u dzieci wynosiło 20%. Dlatego typ dziedziczenia autosomalny recesywny jest zgodny w przytoczonych danych. Drugim czynnikiem jest aktywność fizyczna, a właściwie jej brak. Wśród kobiet, które były aktywne fizycznie 3 razy w tygodniu po co najmniej 30 minut, 40% nie wykazywało objawów niewydolności żyłnej, natomiast tylko 14% kobiet z objawami niewydolności żyłnej deklarowało taką aktywność [21, 22].

Otyłość jest czynnikiem wkładającym nie tylko ciążę. Jest ona przyczyną rozwoju dolegliwości ze strony układu żylnego. Otyłość indukuje niewydolność żylną na poziomie mikrokrążenia oraz nadciśnienia tętniczego powodującego kardiomiopatię. Otyłość indukuje hiperinsulinemię, hiperurykemię i dyslipidemię, powodując znaczny stopień zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym. Otyłość dodatkowo osłabia ruchomość przepony, co zmniejsza siłę ssącą serca i podciśnienie w klatce piersiowej. Powoduje również deformację łuku stopy, co jest bardzo istotne dla odpływu krwi z jej sieci żyłnej, a co za tym idzie dochodzi do znacznego osłabienia pompy mięśniowej kończyn dolnych. Dlatego niekontrolowany wzrost BMI jest czynnikiem ważnym w patologii krążenia krwi w układzie żylnym [23, 24, 25, 26].

Przebyte ciąży i porody wpływają również na rozwój niewydolności żyłnej kończyn dolnych. Zauważono, że objawy niewydolności żył kończyn dolnych pojawiały się po drugiej ciąży u 10 – 62% kobiet, natomiast u kobiet, które nie rodziły występowały w 4 – 26% przypadków [27]. Jeżeli objawy niewydolności żyłnej wystąpiły przed urodzeniem pierwszego dziecka nasilenie zmian żylnych oceniano na 9% po pierwszym porodzie, 23% po drugim porodzie, a 20% po kolejnych porodach [22].

Innym czynnikiem etiologicznym może być hormonalna antykoncepcja. Podaje się, że może ona być przyczyną powikłań w układzie żylnym kończyn dolnych u 34% ciężarnych, które miały objawy niewydolności żyłnej przed ciążą, a u 17% ciężarnych bez powikłań żylnych. Jeżeli hormonalna terapia doustnymi lekami antykoncepcyjnymi trwała powyżej 4 lat nie obserwowano znamienych różnic w powikłaniach żylnych w czasie ciąży [16].

Wśród innych czynników mających wpływ na rozwój niewydolności żyłnej w trakcie ciąży można wyróżnić: rodzaj pracy (stojąca, siedząca, w pozycjach wymuszonych i przy wibracjach), przerwy między ciążami (warunkujące możliwości regeneracji zdolności fizjologicznych ustroju). W przypadku kobiet, które były w ciąży więcej niż jeden raz, ryzyko rozwoju żylaków kończyn dolnych i innej niewydolności żyłnej wzrasta dwukrotnie. Bóle kończyn dolnych przed miesiączką sugerują dwukrotnie większą zapadalność na chorobę żylakową kończyn dolnych [28].

Najgroźniejszym powikłaniem przewlekłej niewydolności żyłnej jest wystąpienie zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i jej powikłań. Szczególnie groźna jest zatorowość płucna, która jest najczęstszą, niepołożniczą przyczyną zgonów wśród ciężarnych. Najpoważniejsze czynniki wywołujące ją to: zastój żylny, zwiększenie poziomu czynników krzepnięcia II, VII, VIII, X i fibrynogenu, wzrost czynnika von Willenbranta, zwiększenie poziomu inhibitorów plazminogenu, spadek poziomu białka S i uwalnianie dużych ilości tromboplastyny z łożyska [3, 9, 29, 30, 31, 32, 33].

Piśmiennictwo

1. Allaert F, Levardon M. Influence of estrogens and progesterone on the venous system of lower limbs in women. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992, 18, 888-892.
2. Kasperczak J, Ropacka-Lesiak M, Musiał-Świder J, [i wsp.] Analiza czynników ryzyka rozwoju niewydolności żyłnej oraz pojawiania się objawów klinicznych w czasie ciąży oraz porodu w grupie ciężarnych bez oraz z objawami niewydolności żyłnej kończyn dolnych. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 183-188.
3. Krasowski G, Pichurski J, Rybak Z. Zakrzepica żył w ciąży i porodu. *Prze Flebol.* 2002, 10, 33-43.
4. Andersen B, Steffensen F, Sorensen H, [et al.]. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. 11 year Danish population based 63300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998, 77, 170-173.
5. Gloviczki P, Yao James S, [et al.]. Kliniczny przewodnik chorób żył. Alfa-medica Press, 2003.
6. Paul A, Dubbins P, McDicken N, [et al.]. Clinical Doppler Ultrasound. Livingstone: Churchill, 2006, 119-146.
7. Simpson E, Lawrenson A, Nightingale R. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium incidents and additional risk factors from a London perinatal database. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001, 108, 56-60.
8. Milek T, Milek T, Goliszewski J, [i wsp.] Przewlekła niewydolność żylna kończyn dolnych u kobiet w ciąży wg klasyfikacji CEAP. *Med Dopl.* 2002, 11/6, 139-148.
9. Greer I. Thrombosis in pregnancy: Maternal and fetal issues. *Lancet.* 1999, 1258-1265.
10. Robert B, Gherman T, Goodwin M, [et al.]. Incidence of clinical characteristic and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999, 94, 730-734.
11. Majewski E, Urbanek T, Drażkiewicz T, [i wsp.] Żyłki w ciąży-zapobieganie i leczenie. *Prze Flebol.* 1995, 3, 97-107.
12. Krasowski G, Rybak Z. Niewydolność żylna kończyn dolnych w ciąży - fizjologia, czy patofizjologia? *Prze Flebol.* 2001, 4, 1-8.
13. Polak J, Wilkinson D. Ultrasonographic diagnosis of symptomatic deep venous thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991, 89, 625-629.
14. Mullane D. Varicose veins in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1952, 63, 620-626.
15. Goldman M, Weiss R, Bergman J. Diagnosis and treatment of varicose veins: a review. *J Am Acad Derm.* 1994, 31, 393-413.
16. Niemczyk W, Krasowski G, Rybak Z, [i wsp.]. Wpływ terapii estrogenowo-gestagenowej na układ żylny kobiet. *Prze Flebol.* 2007, 15, 61-65.
17. Goldsmith J, Neddleman S. A comparative study of thromboxane and prostacyclin release from ex vivo and cultured bovine vascular endothelium. *Prostaglandin.* 1982, 24, 173.
18. Maissner A. Zespół pozakrzepowy. W: Zakrzepy i zatory. Red. Łopaciuk S. PZWL, 1996, 20.
19. Milek T, Goliszewski J, Kwiatkowski W, [i wsp.]. Niewydolność żylna kończyn dolnych według klasyfikacji CEAP u kobiet w ciąży. *Prze Flebol.* 2001, 9, 23-25.
20. Nicolaidis N. Przewlekła niewydolność żylna kończyn dolnych. *Medicigraphia.* 1995, 1, 2-3.
21. Lewandowski K, Zawilska K. Postępy w rozpoznawaniu i zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w okresie ciąży i porodu. *Klin Perinatol Ginekol.* 1994, 11, 29-31.
22. Nicolaidis A. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation.* 2000, 102, 126-163.
23. Krasowski G, Rybak Z, Niemczyk W, [i wsp.]. Wpływ przyrostu masy ciała w ciąży na stan funkcjonowania układu żylnego kończyn dolnych. *Prze Flebol.* 2007, 15, 1-4.
24. Kroger K, Ose C, Rudofsky G, [et al.]. Peripheral veins: influence of gender, body mass index, age and varicose veins on cross-sectional area. *Vasc Med.* 2003, 4, 249-255.
25. Musil D, Herman J. Chronic venous insufficiency-outpatient study of risk factors. *Vnitr Lek.* 2004, 1(50), 14-20.
26. Pascarella L, Al-Tuwajri M, Bergan J, [et al.]. Lower extremities superficial venous aneurysms. *Am Vasc Surg.* 2005, 10, 888-892.
27. Guidelines for the diagnosis and therapy of diseases of the veins and lymphatic vessels of Italian College of Phlebology. *Int Ang.* 2001, 20, (supl.2), 3-40.
28. Krasieński Z, Dziedziuchowicz Ł, Krasieńska B, [i wsp.]. Czynniki ryzyka rozwoju żylaków kończyn dolnych w wieku rozrodczym w Wielkopolsce. *Prze Flebol.* 2006, 14, 211-214.
29. Beaglehole R. Epidemiology of Varicose veins. *Clin Obstet Gynecol.* 1981, 8, 455-474.
30. An ad hoc committee American Venous Forum. Classification and trading of chronic venous disease in the lower limbs. *J Cardiovasc Surg.* 1997, 38, 437-441.
31. Rybak Z, Dorobisz A, Korta K, [i wsp.]. Zatorowość płucna w chorobie żylakowej. Red. Mackiewicz Z, W: Wybrane zagadnienia z chirurgii. Fundacja-Polski. *Przegląd Chirurgiczny.* 1999, 108, 70-74.
32. Rybak Z. Własna metoda rozpoznawania schorzeń układu żylnego kończyn dolnych. Praca habilitacyjna, Wrocław: Akademia Medyczna, 1995.
33. Stanowisko zespołu ekspertów PTG w zakresie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej – nadroparyny wapniowej w położnictwie i ginekologii. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 230-233.