

TROMBOZA VENOASĂ SUPERFICIALĂ A MEMBRELOR INFERIOARE: TERMINOLOGIA ȘI CLASIFICĂRI CONTEMPORANE

SUPERFICIAL VEIN THROMBOSIS OF LOWER LIMBS: CONTEMPORARY TERMINOLOGY AND CLASSIFICATION

ТРОМБОЗ ПОДКОЖНЫХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ТЕРМИНОЛОГИЯ И СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Bzovii Florin, asistent universitar, student-doctorand an. I, **Casian Dumitru**, conferențiar universitar, d.ș.m.
Catedra de chirurgie generală-semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Tromboza venoasă superficială a membrilor inferioare reprezintă o patologie acută în care formarea maselor trombotice în sistemul venos superficial este asociată cu un răspuns inflamator al peretelui venos. Patologia dată se întâlnește cel mai frecvent la pacienții cu maladii varicoase, sau la cei cu afecțiuni subiacente, cum ar fi tumoarea malignă sau trombofilia. Pe parcursul ultimelor decenii au fost propuse mai multe noțiuni și clasificări, bazate pe cunoștințele noi despre tromboza venoasă superficială, îmbunătățirea rezultatelor clinice, precum și implementarea diverselor metode diagnostice și curative în practica clinică. În această revistă a literaturii se vor detalia noțiuni generale, precum și diverse clasificări folosite în descrierea trombozei venoase superficiale, ceea ce va permite înțelegerea mai clară și unificarea terminologiei contemporane în domeniul respectiv.

Cuvinte-cheie: tromboza venoasă superficială, maladia varicoasă, membrele inferioare, clasificarea trombozei.

Summary

Superficial vein thrombosis of lower limbs is an acute disease where the formation of thrombus in the superficial venous system is associated with an inflammatory response of the venous wall. This disease is the most common among patients with varicose veins, but can also occur in those with an underlying condition, such as a malignant tumor or thrombophilia. Over the past decades, there were proposed several new terms and classifications, based on new findings related to superficial venous thrombosis, improving clinical outcomes and implementation of different diagnostic and curative approaches in clinical practice. This literature review will generalize information regarding actual terminology and various classifications of the superficial vein thrombosis that will contribute to a better understanding and unification of modern terminology used for its description.

Key words: superficial vein thrombosis, varicose veins, lower limbs, thrombosis classification.

Резюме

Тромбоз подкожных вен нижних конечностей является острой патологией, при которой образование тромбов в поверхностной венозной системе связано с воспалительной реакцией венозной стенки. Данная патология встречается преимущественно у пациентов с варикозным расширением вен, но может возникать и у пациентов, страдающих некоторыми сопутствующими заболеваниями, такими как злокачественная опухоль или тромбофилия. На протяжении последних десятилетий были предложены различные термины и классификации, основанные на дополненных знаниях о поверхностном венозном тромбозе, улучшении клинических результатов, а также внедрении разнообразных лечебно-диагностических подходов в клиническую практику. В представленном обзоре литературы рассмотрены как общие понятия, так и различные классификации, используемые в описании тромбоза поверхностных вен, что способствует лучшему пониманию и унификации современной терминологии, применяемой при данном заболевании.

Ключевые слова: тромбоз поверхностных вен, варикозная болезнь, нижние конечности, классификация тромбоза

Terminologia contemporană

Prima descriere a trombozei venoase aparține chirurgului britanic John Hunter, care, în 1793, a introdus în practica medicală un termen nou – *tromboflebită* [13]. În trecut se considera că în tromboflebită predomină un proces inflamator primar, care afectează peretele venos și doar ulterior se formează trombul strâns aderat la peretele vascular. Respectiv, riscul de detașare și migrare al acestui tromb este minimal. Această viziune timp de mai muți ani a persistat în manuale și monografiile clasice chirurgicale, reieșind din aceasta s-a

elaborat și tactica de tratament. Flebotromboza, la rândul său, se considera un proces de formare a trombului în lumenul vasului, fără modificări inflamatorii ale peretelui venos. Prin aceasta se explică simptomatologia locală relativ săracă a flebotrombozei și riscul crescut de migrare a trombului în circuitul sistemic, cu dezvoltarea tromboemboliei arterei pulmonare (TEAP) [9].

Majoritatea specialiștilor chirurși din spațiul post-sovietic tradițional utilizează diagnosticul de tromboflebită pentru a da noțiune leziunilor venelor superficiale cu semne evidente de inflamație locală, în timp ce termenul flebotromboza presupune

afectarea venelor profunde [3]. La cele din urmă semnele de flebită sunt puțin evidente, deoarece vena este localizată profund, subfascial, iar despre tromboză se poate expune după semnele de dereglare a fluxului venos prin edem, cianoză și durere la nivelul membrului afectat. Totodată, modificări macro- și microscopice la nivelul peretelui venos cu caracter inflamator sunt prezente și în acest caz, și sunt identice cu cele din tromboza venoasă superficială [7]. Excepții prezintă rarele cazuri de tromboză venoasă septică, care poate apărea atât la nivelul sistemului venos superficial, cât și la cel profund.

Numeroase divergențe care există la momentul actual în terminologia medicală și formularea diagnosticului clinic la pacienții cu patologii venoase, nu rareori duc la dificultăți în identificarea strategiilor optime de diagnostic și tratament. Cum a fost menționat mai sus, în limbajul științific medical actual se folosesc 3 noțiuni diferite pentru definirea leziunilor trombotice a sistemului venos al extremităților: „tromboza venoasă”, „flebotromboza” și „tromboflebită” [3]. Referitor la noțiunea „tromboză venoasă” divergențe de opinii între specialiști de regulă nu apar, deoarece este o denumire generică a acestui grup de patologii. Din punct de vedere a medicinei bazate pe dovezi, divizarea terminologică sus-numită a trombozelor venoase nu și-a demonstrat suficient argumentarea științifică și conform viziunilor flebologiei contemporane, astăzi este clar că nu există deosebire semnificativă în patogenia tromboflebitei și flebotrombozei. Modificările inflamatorii ale peretelui venos de diferită genă (de obicei aseptice) duc la formarea maselor trombotice în lumenul vasului și reciproc prezența trombului în venă este întotdeauna asociată cu reacția endoteliului și dezvoltarea flebitei. Aceste două procese: tromboza și inflamația – mereu se dezvoltă concomitent. Întrebarea ce apare primar, flebita sau tromboza, rămâne deschisă, dar pe de altă parte este mai puțin importantă din punct de vedere practic. De rezultatele acestor contradicții nu depinde riscul complicațiilor locale și embolice ale trombozei și nici tactica diagnostică-curativă. Așadar, terminologia flebologică contemporană prevede utilizarea în practică a unei singure noțiuni – „tromboză venoasă”, care înglobează în sine toate variantele etiologice și anatomice ale procesului patologic, cu specificarea ulterioară a sistemului venos afectat: tromboza venoasă superficială și tromboza venoasă profundă. Pentru a exclude neclarități și controverse în opinii, majoritatea ghidurilor și documentelor de consens contemporane din domeniul flebologiei nu recomandă utilizarea termenilor de „tromboflebită” și „flebotromboză”.

Cazuistic sunt întâlnite forme particulare ale trombozei venoase superficiale ce necesită utilizarea terminologiei specifice. Tromboza venelor subcutanate ale peretelui toracic anterior, peretelui abdominal anterior, venelor mamare sau venelor peniene poartă denumirea de boala Mondor [3]. Tromboflebita migratorie (sindromul Trousseau) cuprinde o totalitate de semne: coagulopatia diseminată asociată cu microangiopatia, endocardita și embolii arteriale și se dezvoltă la pacienții cu cancer [16]. O variantă specifică a trombozei venoase superficiale, cu importanță practică majoră, reprezintă așa-numita formă ascendentă ce se caracterizează prin răspândirea rapidă în direcția proximală a procesului trombotic pe traiectul venelor safene (de obicei *safena magna*) cu o posibilă propagare a trombozei spre sistemul venos profund [4]. Trebuie de menționat că criteriul de timp, care poate fi utilizat pentru stabilirea diagnosticului de tromboza venoasă superficială ascendentă, adică viteza progresării trombozei în sens proximal,

nu este bine definitivat.

Factorii de risc și epidemiologia trombozei venoase superficiale

Starea lichidă stabilă a sângelui și păstrarea capacității ei fluide depind de echilibrul sistemelor procoagulant și anticoagulant, starea endoteliului și fluxul laminar activ al sângelui [19]. Există numeroși factori care pot dereglă acest echilibru, ceea ce explică cauza apariției trombozelor venoase în diverse situații clinice, complicarea evoluției multor patologii cu care se confruntă medicii de diferite specialități. Cel mai frecvent tromboza pornește de la trombofiliile congenitale și cele dobândite, determinate de deficitul inhibitorilor naturali de coagulare sau defectele în funcționarea sistemului fibrinolitik (deficit de antitrombina III, proteina C, proteina S, disfibrinogenemie, deficit de fibrinogen și dereglarea eliberării activatorului plasminogenului, mutația genei protrombinei, etc.) [3, 11]. Defectele în sistemul de hemostază se acumulează cu vârsta, iar la pacienții de peste 45 ani, probabilitatea apariției trombozei venoase crește de 2 ori la fiecare 10 ani [10]. Intervențiile chirurgicale la nivelul membrului inferior și organelor bazinului mic, traumele aparatului osos, imobilizarea, hipodinamia postoperatorie, regimul la pat după infarct miocardic suportat, pareza, reprezintă factori de risc pentru apariția trombozei venoase superficiale și profunde. Tromboza venoasă superficială poate fi indusă de preparatele ce conțin estrogeni, administrate cu scop de contracepție și terapie de substituție [14]. Sarcina, avorturile, nașterea și perioada de lăuzie frecvent se complică cu tromboflebită, deoarece odată cu modificările statutului hormonal are loc scăderea activității fibrinolitice a sângelui și creșterea nivelului fibrinogenului [15]. Aceste stări se asociază cu dilatarea venelor, staza venoasă, iar în timpul decolării placentei și cu eliberarea în fluxul sangvin a tromboplastinei tisulare. Patologiile ficatului și rinichilor, bolile inflamatorii intestinale, la rândul lor, participă la dereglarea echilibrului sintezei, inactivării și eliminării componentelor de coagulare și substanțelor fibrinolitice [1, 8]. Totodată, localizarea subcutanată a venelor superficiale contribuie la traumatizarea lor ușoară și apariția trombozei. Cazurile de tromboza pot fi observate după traumatisme minore ale țesuturilor moi, inclusiv înțepături, mușcături de insecte. Tromboflebita poate avea și o etiologie iatrogenă după o cateterizare sau după o puncție venoasă, mai ales dacă au fost introduse substanțe iritante sau soluții concentrate (ex. sol. glucoză 40%). În cazuri rare tromboza venoasă superficială implică și alte segmente, cum ar fi peretele abdominal anterior, peretele toracic și gâtul [6]. Afectarea trombotică a venelor membrului superior se complică mult mai rar cu TEAP masiv, comparativ cu tromboza în sistemul venei cave inferioare [3, 17].

Incidența trombozei venoase superficiale în populația generală variază de la 3% la 11%, iar prevalența este de 0,05 per 1000 bărbați/an și 0,31 per 1000 femei/an. În majoritatea cazurilor tromboza venoasă superficială afectează venele subcutanate ale membrului inferior și reprezintă o complicație a maladiei varicoase [6]. Potrivit studiului multicentric descriptiv STEPH din Franța (2014), tromboza venoasă superficială implică vena *safena magna* în 50-60% din cazuri, vena *safena parva* în 11-15% cazuri, iar tributarele safeniene în 30-40% cazuri [6].

Venele varicoase prezintă un teren favorabil pentru dezvoltarea trombozei, deoarece modificările degenerative

la nivelul peretelui venos și stagnarea fluxului sunt cele mai importante cauze ale trombogenezii. În rețeaua venelor superficiale ale membrelor inferioare se creează un complex de condiții pentru dezvoltarea procesului trombotic, la care contribuie fragilitatea peretelui venos, supraîncărcarea statică, deformarea, dilatarea peretelui venos și incompetența aparatului valvular [3]. Modificările corespunzătoare ale capacităților adeziv-agregaționale ale elementelor figurate ale sângelui și ale căii intrinseci a hemostazei, pe fon de stază venoasă și flux turbulent în venele superficiale favorizează formarea maselor trombotice [1]. Modificările venelor superficiale, lezarea endoteliului și staza venoasă progresează odată cu durata maladiei varicoase [5]. Creșterea severității refluxului venos, obezitatea, sedentarismul, eforturile statice prelungite cresc considerabil riscul dezvoltării trombozei de vene varicoase [12], care se întâlnește mai frecvent la femei în proporție de 50-70% [9].

Clasificări ale trombozei venoase superficiale

În literatura de specialitate au fost descrise mai multe clasificări ale trombozei venoase superficiale care diferă semnificativ după principiile, complexitatea și aplicabilitatea practică. În anul 2012 E.Kalodiki și coaut. au propus o clasificare complexă ce include descrierea localizării, a factorilor de risc și a etiologiei trombozei venoase superficiale [8]. Conform acestei clasificări tromboza poate fi divizată în 2 forme: dezvoltată pe fondalul maladiei varicoase (TVS-V) și tromboza venelor superficiale nonvaricoase (TVS-NV) (Tab. 1).

Tabelul 1

Clasificarea trombozei venoase superficiale după localizare, factori de risc și etiologie

Forma clinică	Localizare	Factori de risc	Etiologie
TVS-V	VSM, VSP sau tributare varicoase	Modificări endoteliale sau hemodinamice	Traume, infecții, după ablația endovenoasă cu laser sau ablația cu radiofrecvență.
TVS-NV	Orice venă superficială	Modificări ale statutului de coagulare	Tromboză în timpul sarcinii Contraceptive orale Neoplazii
		Alterări endoteliale	Vasculite, boala Bürger, Behçet, Mondor
Altele	Membrele superioare sau inferioare		Post-traumatic Arsuri Iatrogenii (catetere intravenoase, hemodializă) Septică
VSM – vena safena magna; VSP – vena safena parva			

Avantajul implementării acestei clasificări constă în evidențierea clară a celor 2 forme de tromboză venoasă superficială: cu și fără varice, evaluate prin prisma localizării trombozei, cât și a factorilor de risc cu aprecierea unei eventuale etiologii. Afectarea trombotică, dezvoltată pe fondalul maladiei varicoase, mai rar se asociază cu afecțiuni concomitente oncologice sau sistemice și nu necesită efectuarea testelor suplimentare pentru excluderea acestor nosologii. Pe de altă parte, la planificarea strategiei curative la acești bolnavi este necesar de ținut cont nu numai de tratamentul trombozei, dar și de tratamentul varicelor propriu-zise. Vice-versa, prezența

trombozei de tip TVS-NV de regulă dictează necesitatea efectuării unui screening oncologic, iar tratamentul trombozei este în exclusivitate conservator. Mai mult ca atât, conform datelor literaturii, TVS-NV mai frecvent se complică cu tromboza profundă și TEAP. Deși clasificarea Kalodiki rămâne puțin cunoscută de medicii practicieni, se pare că utilizarea acesteia în activitatea clinică de rutină poate asigura un suport pentru selectarea tratamentului optimal.

Recent, cu scop de a unifica raportarea cazurilor de tromboză venoasă superficială, la Congresul al XXV-lea al Ligii Mediteraneene de Angiologie și Chirurgie Vasculară din Ljubljana (Slovenia) a fost propusă clasificarea numită **SEAP** (*Situation, Etiologic, Anatomic, Pathophysiological*) [1]. Acronimul se aseamănă cu clasicul acronim CEAP (*Clinical, Etiologic, Anatomic, Pathophysiological*) utilizat în caracterizarea insuficienței venoase cronice și cunoscut de majoritatea specialiștilor implicați în tratamentul pacienților flebologici. În loc de criteriul C din clasificarea CEAP se folosește *criteriul „S” (situation)*, care redă topografia anatomică a maselor trombotice. Criteriul „S” poate fi însoțit cu indexul **I** – tromboza „izolată” ce implică doar o tributară, **M** – „multifocală” când sunt implicate mai multe tributare cu sau fără trunchiul venos, **D** (*deep*) – „tromboza venoasă profundă” care poate fi ipsilaterală cu tromboza venoasă superficială sau dezvoltată într-un alt teritoriu anatomic. Semnificația circumstanțelor etiologice este notată în sistemul SEAP prin **criteriul E**, și poate fi nonvaricoasă (**NV**), varicoasă (**V**) sau limitată la afectarea venelor reticulare de calibru 2-3 mm (**R**). Repartizarea segmentară anatomică a trombozei este descrisă de **criteriul A** și semnifică: **A** (*above*) – tromboza mai sus de genunchi; **B** (*below*) – mai jos de genunchi; **S** – tromboza implică trunchiului safenian și **J** – tromboza implică joncțiunea safeno-femurală sau safeno-poplitee. Caracterul patofiziologic presupus este exprimat prin **criteriul P** cu următoarele variante posibile: **S** – tromboza spontană; **M** – tromboza pe fondal de afecțiune malignă; **I** – tromboza cauzată de un proces inflamator; **T** – tromboza post-traumatică și **H** – tromboza hematologică, adică asociată cu maladii ale sîngelui.

Clasificarea SEAP a fost propusă pentru a recunoaște multitudinea de variații la prezentare, într-o încercare de a unifica standardele de raportare. Ca și în cazul clasificării CEAP, datorită complexității sale, utilizarea în practica chirurgicală a sistemului SEAP poate fi destul de dificilă. Spre exemplu, în cazul unui pacient care suferă de maladie varicoasă, apariția spontană a maselor trombotice în lumenul tributarei varicoase mai jos de genunchi, cu extinderea în trunchiul venei *safena magna*, dar fără implicarea sistemului profund și a joncțiunii safeno-femorale poate fi codificată cum urmează: Tromboza venoasă în bazinul venei *safena magna* S_IE_VA_{BS}P_S. Putem presupune că utilizarea integrală a clasificării SEAP este mai mult recomandată cu scop de cercetare științifică, pentru unificarea descrierii multilaterale a cohortei de cazuri studiate și compararea diferitor loturi de bolnavi. În practica medicală pot fi utilizate separat unele criterii ale clasificării, așa cum se practică frecvent în cazul clasificării CEAP.

Din punct de vedere clinic o atenție deosebită necesită cazuri de tromboză venoasă superficială asociate cu propagare maselor trombotice spre joncțiunea safeno-femurală sau safeno-poplitee și sistemul venos profund [2]. Cu scop de stratificare a riscului emboligen al trombozei venoase superficiale încă în secolul precedent a fost propusă clasificarea Verrel-Steckmeier, care include următoarele patru tipuri: tipul I – prezența maselor

trombotice la nivelul trunchiului safenian fără implicarea valvei terminale și venelor profunde; tipul II – prezența maselor trombotice la nivelul joncțiunii safeno-femorale cu implicarea valvei terminale, dar fără pătrundere în venele profunde; tipul III – prezența maselor trombotice la nivelul joncțiunii safeno-femorale cu implicarea valvei terminale și cu extinderea în vena femurală comună; tipul IV – prezența concomitentă a maselor trombotice în sistemul venos profund, superficial și în venele perforante. Conform opiniei autorilor acestei clasificări tipul I și tipul IV trebuie să fie tratate conservativ, iar în tipul II și III – este indicat tratamentul chirurgical în mod urgent [18]. Ceva mai târziu A.Kirienko propune o clasificare practic similară cu cea a lui Verrel-Steckmeier, dar completată cu tipul V în care masele trombotice sunt localizate în sistemul venos superficial și profund (la același membru sau la membrul controlateral) dar fără implicarea joncțiunilor.

Importanța clasificării Verrel-Steckmeier rezultă din cunoașterea localizării procesului trombotic, cât și a riscului de dezvoltare a embolismului pulmonar. În cazul tipului I procesul trombotic este localizat distal de articulația genunchiului, iar riscul de TEAP practic lipsește. În cazul tipului II tromboza se răspândește până la joncțiunea safeno-femurală și, deși riscul direct de TEAP încă nu există, masele trombotice în scurt timp pot propaga în vena femurală comună. În tipul III tromboza se extinde în sistemul venos profund, frecvent are un caracter flotant și se asociază cu riscul real de TEAP. Din această motiv chirurgii germani au numit în trecut joncțiunea safeno-femurală la pacienții cu tromboza venoasă superficială drept „*incubator al emboliilor fatale*” [18]. Este evident că tipul trombozei poate să se modifice pe parcursul evoluției maladiei: tromboza

poate progresa sau să se rezolve sub acțiunea tratamentului anticoagulant. În cazul tipului IV și V riscul de TEAP rămâne a fi crescut din cauza prezenței trombozei simultane în sistemul venos superficial și profund. Deși clasificarea Verrel-Steckmeier este pe larg aplicată în practica medicală, putem remarca câteva neajunsuri ale acesteia: imposibilitatea utilizării în cazul trombozei izolate a tributariilor safeniene, tromboza venei *safena parva* sau a venelor safene accesorii.

Dezavantajele menționate au fost parțial rezolvate într-o altă clasificare, elaborată de chirurghi din Rusia în baza analizei datelor clinice și ale duplex scanării a 110 pacienți cu tromboză venoasă superficială [20]. Autorul distribuie tromboza apărută pe fondal de boala varicoasă în patru tipuri. În cazul prezenței maselor trombotice la nivelul tributarelor cu răspândire spre trunchiul venei *safena magna* sau *parva* se încadrează în tipul II. În cazul tipului III tromboza implică trunchiul safenian până la nivelul 1/3 superioare a acestuia fără implicarea joncțiunii. Tromboza cu implicarea joncțiunii poartă denumirea de tromboză superficială totală sau tipul IV.

Clasificările prezentate mai sus sunt mai puțin cunoscute pentru majoritatea chirurgilor practici, iar variabilitatea largă a terminologiei și a sistemelor de stratificare a cazurilor de tromboză venoasă generează dificultăți în standardizarea asistenței medicale. În așa mod abordarea unificată a nomenclurii și implementarea clasificărilor ce corespund cerințelor actuale poate contribui la optimizarea tacticii diagnostic-curative la pacienții cu tromboza venoasă superficială și indiscutabil va facilita comunicarea între specialiști în domeniu.

Bibliografie

1. ALLEGRA C., ANTIGNANI P.L., KALODIKI E. – in *Tips and Tricks in Angiology*, M. Medica, Editor. 2016: Torino. p. 206.
2. BELL L.N., et al. – Thromboembolic complications following a first isolated episode of superficial vein thrombosis: a cross-sectional retrospective study. *J Thromb Thrombolysis*, 2017; 43(1): 31-37.
3. COSMI B. – Superficial vein thrombosis: new perspectives and observations from recent clinical trials. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2017; 15(1): 32-35.
4. DI MINNO M.N., et al. – Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2016; 14(5): 964-72.
5. FALCINELLI E., et al. – Endothelial activation in patients with superficial vein thrombosis (SVT) of the lower limbs. *Thromb Res*, 2017; 157: 20-22.
6. FRAPPE P., et al. – Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost*, 2014; 12(6): 831-8.
7. JIAN F.G., et al. – Morphological characteristics of the walls of thrombophlebitic saphenous vein. *Phlebology*, 2014; 29(3): 164-70.
8. KALODIKI E., et al. – Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol*, 2012; 31(3): 203-16.
9. LEON L., et al. – Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005; 29(1): 10-7.
10. LITZENDORF M.E. and SATIANI B. – Superficial venous thrombosis: disease progression and evolving treatment approaches. *Vasc Health Risk Manag*, 2011; 7: 569-75.
11. RAFFETTO J.D. – Superficial thrombophlebitis in varicose vein disease: the particular role of methylenetetrahydrofolate reductase. *Phlebology*, 2011; 26(4): 133-4.
12. SANDORT T. – [Superficial venous thrombosis. A state of art]. *Orv Hetil*, 2017; 158(4): 129-138.
13. SHUKRI K. SH., TIMOTHY R. CH. – *Fegan's Compression Sclerotherapy for Varicose Veins*. 2003: Springer. 122.
14. STUIJVER D.J., et al. – Levels of prolactin in relation to coagulation factors and risk of venous thrombosis. Results of a large population-based case-control study (MEGA-study). *Thromb Haemost*, 2012; 108(3): 499-507.
15. VAN ZAANE B., et al. – Prolactin and venous thrombosis: indications for a novel risk factor? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011; 31(3): 672-7.
16. VARKI A. – Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*, 2007; 110(6): 1723-9.
17. VERLATO F., et al. – An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg*, 1999; 30(6): 1113-5.
18. VERREL F., et al. – [Stage-adapted therapy concept in ascending thrombophlebitis]. *Zentralbl Chir*, 2001; 126(7): 531-6.
19. КИРИЕНКО А.И., МАТЮШЕНКО А.А., АНДРИЯШКИН В.В. – Острый тромбоз флебит. 2006: Литтерра. 108.
20. СЕРЕДИЦКИЙ А.В., – Диагностика и склерохирургическое лечение острого поверхностного варикотромбоза нижних конечностей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. . 2005. p. 24.