

## ВЫВОДЫ

1. Остеопороз у больных раком молочной железы фертильного возраста после комплексного лечения выявляется в 69,7% случаев, а болевой синдром — в 75,8% случаев. Показатели минеральной плотности кости на фоне и после лечения статистически значительно различаются в сравнении с показателями до лечения ( $p < 0,001$ ), выраженность болевого синдрома на фоне лечения также нарастает ( $p < 0,01$ ).

2. Остеопороз чаще развивается у пациенток, которым проведено комплексное лечение с блокировкой функций яичников, то есть наступлением искусственной менопаузы. Этим пациенткам необходимо проведение остеоденситометрии для своевременной диагностики остеопороза и коррекции проводимой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дума С.Н., Игнатова А.В., Беспалова Т.С., Авксентюк А.В. Болевой синдром при остеопорозе. *Боль и её лечение*. 1999; (10): 23–25. [Duma S.N., Ignatova A.V., Bepalova T.S., Avksentyuk A.V. Pain syndrome in osteoporosis. *Bol' i ee lechenie*. 1999; (10): 23–25. (In Russ.)]
2. Кузьменко В.В., Фокин В.А., Маттис Э.Р. и др. Психологические методы количественной оценки боли. *Соврем. мед.* 1986; (10): 44–48. [Kuz'menko V.V., Fokin V.A., Mattis E.R. et al. Psychological methods of pain quantitative assessment. *Sovremennaya meditsina*. 1986; (10): 44–48. (In Russ.)]
3. *Лекарственная терапия рака молочной железы*. Под ред. Н.И. Переводчиковой, М.Б. Стениной. М.: Практика. 2014; 181–207. [*Lekarstvennaya terapiya raka molochnoy zhelezy*. (Breast cancer drug therapy.) Ed. by N.I. Perevodchikova, M.B. Stenina. Moscow: Praktika. 2014; 181–207. (In Russ.)]
4. Оганов В.С., Новиков В.Е., Кабицкая О.Е. и др.

Остеопороз — медико-социальная проблема: патогенетические факторы и совершенствование диагностики. *Технол. живых систем*. 2008; 5 (5–6): 22–30. [Oganov V.S., Novikov V.E., Kabitskaya O.E. et al. Osteoporosis — medico social problem: the pathogenetic factors and improvement of diagnosis. *Tekhnologii zhivyykh system*. 2008; 5 (5–6): 22–30. (In Russ.)]

5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. и др. Биологическое обоснование планирования лечения рака молочной железы. *Врач*. 2012; (11): 2–4. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Paltuev R.M. et al. Biological rationale for planning the treatment of breast cancer. *Vrach*. 2012; (11): 2–4. (In Russ.)]

6. Снеговой А.В. Проблема остеопороза на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии. *Практич. онкол.* 2011; 12 (3): 136–145. [Snegovoy A.V. The osteoporosis problem amid antiandrogenic and antiandrogenic therapy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2011; 12 (3): 136–145. (In Russ.)]

7. Шварц Г.Я. Фармакотерапия постменопаузального остеопороза. *Клин. фармакол. и терап.* 1996; (1): 70–75. [Shvarts G.Ya. Pharmacotherapy of postmenopausal osteoporosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 1996; (1): 70–75. (In Russ.)]

8. Coleman R.E., Abrahamson P.A., Hadji P. *Handbook of cancer-related bone disease*. BioScientifica. 2010; 1–231.

9. Gnant M., Mlineritsch B., Luschin-Ebengreuth G. et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet. Oncol.* 2008; 9: 840–849.

10. Hadji P., Body J.J., Aapro M.S. et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1407–1416.

11. Kanis J.A. Pathogenesis of osteoporosis and fracture. In: *Osteoporosis*. London, England: Blackwell Healthcare Communications Ltd. 1997; 22–55.

12. Sumihisa Orita, Seiji Ohtori, Gen Inoue, Kazuhisa Takahashi. *Osteoporotic pain, osteoporosis*. 2012. <http://www.intechopen.com/books/osteoporosis/osteoporotic-pain/> (access date: 02.09.2015). DOI: 10.5772/29691.

13. Tilman D.R., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: Now and the future. *Lancet*. 2011; 377: 1276–1287.

14. Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P. et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1269–1277.

УДК 616-006: 616-073.43: 616.131-005.6: 616.14-002

## ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОКОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Ильяс Агьямович Камалов<sup>1\*</sup>, Рефат Сеитосманович Куртасанов<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

<sup>3</sup>Приволжский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, г. Казань, Россия

Поступила 12.01.2016; принята в печать 04.02.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-212

**Цель.** Определение возможности выявления прокоагулянтной активности злокачественных новообразований методом ультразвуковой визуализации идиопатических тромбозов.

**Методы.** Обследованы 587 пациентов. В основную группу были включены 347 пациентов со злокачественными новообразованиями, диагностированными в условиях поликлиники Республиканского клинического онкологического диспансера (г. Казань). В контрольную группу включены 240 пациентов, у которых онкологическая патология была исключена. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и частоте не обусловленных злокачественными новообразованиями факторов риска развития венозных тромбозомболических осложнений. В обеих группах

проводили клиническое обследование, а также ультразвуковые исследования нижней полой вены, дистального отдела брюшного отдела аорты, подвздошных артерий и вен, артерий и вен нижних конечностей.

**Результаты.** Клинические проявления тромбозов выявлены у 12 пациентов, в том числе у 9 больных основной группы и 3 пациентов контрольной группы. В большинстве случаев венозных тромбозов в основной группе (34 человека, 79%) клинические признаки тромбоза отсутствовали и выявлялись лишь при ультразвуковом обследовании, которое позволило обнаружить венозные тромбы у 43 пациентов основной группы (12,4%) и 5 пациентов контрольной группы (2,1%;  $t=3,2$ ,  $p < 0,05$ ).

**Вывод.** Частота тромбозов вен системы нижней полой вены у больных со злокачественными новообразованиями статистически значительно превышает таковую у пациентов без онкологических заболеваний, что свидетельствует о высокой прокоагулянтной активности злокачественных новообразований; ультразвуковое исследование имеет высокую чувствительность в выявлении идиопатических тромбозов у онкологических больных, и его следует проводить вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений венозных тромбозомболических осложнений.

**Ключевые слова:** венозные тромбозомболические осложнения, идиопатические тромбозы, тромбозомболия лёгочной артерии, бессимптомные тромбозы, злокачественные новообразования.

#### DETECTION OF MALIGNANT NEOPLASMS PROCOAGULANT ACTIVITY

*I.A. Kamalov<sup>1</sup>, R.S. Kurtasanov<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup>Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>Volga Region Branch of Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Kazan, Russia

**Aim.** To determine possibilities of malignant neoplasms procoagulant activity detection by idiopathic thrombosis ultrasound imaging.

**Methods.** 587 patients were examined. 347 patients with malignant neoplasms diagnosed in the outpatient clinic settings of the Tatarstan Regional Clinical Cancer Center (Kazan), were included in the main group. 240 patients, in which cancer pathology was excluded, were included in the control group. The groups were matched on age, sex and frequency of venous thromboembolic complications development risk factors not caused by malignant neoplasms. Both groups underwent clinical examination and ultrasound examination of the inferior vena cava, distal abdominal aorta, iliac arteries and veins, lower extremities arteries and veins.

**Results.** Thrombosis clinical manifestations were detected in 12 patients, including 9 patients of the main group and 3 patients of the control group. In most cases of venous thrombosis in the main group (34 people, 79%) there were no clinical signs of thrombosis and it was detected only by ultrasound examination, which allowed to detect venous thrombus in 43 patients of the main group (12.4%) and in 5 patients of the control group (2.1%;  $t=3.2$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The inferior vena cava system venous thrombosis frequency in patients with malignant neoplasms was significantly higher than that in patients without cancer, which indicates malignant neoplasms high procoagulant activity; ultrasonography has high sensitivity in the idiopathic thrombosis detection in cancer patients, and it should be performed regardless of the presence or absence of venous thromboembolic complications clinical manifestations.

**Keywords:** venous thromboembolic complications, idiopathic thrombosis, pulmonary embolism, asymptomatic thrombosis, malignant neoplasms.

Изучение проявлений прокоагулянтной активности злокачественных новообразований в виде идиопатических тромбозов, не спровоцированных специальным лечением опухолевого процесса, представляет большой клинический интерес и является актуальной проблемой современной онкологии [7–9, 11, 12, 17–19]. Ещё 1865 г. французский врач Арман Труссо в своей лекции «Phlegmasia Alba Dolens» впервые высказал предположение о наличии причинно-следственной связи между тромбозами и злокачественными новообразованиями [6, 22]. Теоретическая предпосылка Армана Труссо оказалась верной.

В настоящее время известно, что злокачественным новообразованиям присуща высокая прокоагулянтная активность. В понимании генеза раковых тромбозов первоочередное значение имело осознание того факта, что опухолевые клетки синтезируют и выделяют в кровь большое количество прокоагулянтных молекул [7, 8]. Прокоагулянтная активность злокачественных новообразований часто непредсказуема. Венозный тромбоз и тромбозомболия лёгочной артерии

могут возникнуть у больных с онкологической патологией на любой стадии развития болезни, и зачастую эти осложнения оказываются первыми клиническими проявлениями нераспознанного злокачественного новообразования [3, 4].

Результаты лабораторных исследований крови малоинформативны для прогнозирования венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных. Корреляции между данными лабораторных исследований крови и частотой развития венозных тромбозов у больных со злокачественными опухолями не выявлено [1, 3]. Нередки случаи, когда тромбозы развиваются у пациентов с гипокоагуляцией, даже на фоне гепаринотерапии тромбозы могут прогрессировать и трансформироваться в эмбоопасные формы [5, 15, 21].

Большинству венозных тромбозов присуща бессимптомность. Часто у пациентов со злокачественными новообразованиями развиваются тромбозы при отсутствии известных факторов риска их возникновения [2, 8, 10, 13, 14, 16, 18, 20].

Таблица 1

## Структура локализаций злокачественных новообразований в основной группе

Локализации злокачественных новообразований	Количество пациентов
Желудок	24
Билиопанкреатодуоденальная зона	21
Ободочная кишка	27
Прямая кишка	29
Кости, мягкие ткани, кожа	20
Пищевод и кардиоэзофагеальная зона	21
Лёгкие	29
Молочная железа	30
Голова, шея	25
Матка, яичники	28
Почки и надпочечники	25
Мочевой пузырь	20
Предстательная железа	25
Лимфопролиферативные заболевания	23
Всего	347

Цель исследования — определение возможности выявления прокоагулянтной активности злокачественных новообразований методом ультразвуковой визуализации идиопатических тромбозов.

Исследование проведено в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ «РКОД МЗ РТ»). В условиях поликлиники №1 ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» на этапе диагностики находились под наблюдением и были обследованы 587 пациентов.

В основную группу были включены 347 пациентов (185 женщин и 162 мужчины; средний возраст пациентов составил 68 лет) со злокачественными новообразованиями различных локализаций (табл. 1). В контрольную группу были включены 240 пациентов (130 женщин и 110 мужчин; средний возраст пациентов составил 69 лет), которые были направлены в поликлинику с подозрением на наличие у них злокачественных новообразований; в процессе обследования онкологические заболевания у них были исключены. В обеих группах частота факторов риска развития венозных тромбозомболических осложнений (не обусловленных наличием злокачественного новообразования) была одинаковой.

Пациенты были отобраны с применением таблицы случайных чисел. Проверку однородности групп проводили с учётом

распределений пациентов в основной и контрольной группах по возрасту, полу и риску развития венозных тромбозомболических осложнений (не обусловленному наличием злокачественных новообразований).

Пациентам обеих групп в период обследования в условиях поликлиники №1 ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» выполняли ультразвуковые исследования нижней полой вены, дистального отдела брюшной части аорты, подвздошных артерий и вен, артерий и вен нижних конечностей. Исследования проводили на ультразвуковом сканере Logiq 7 производства корпорации General Electric (США).

При первичном осмотре у пациентов обеих групп анализировали следующие клинические проявления венозных тромбозов:

- 1) характерные жалобы;
- 2) наличие отёков мягких тканей конечностей, гиперемии, уплотнений по ходу подкожных вен;
- 3) характерные симптомы тромбозов вен нижних конечностей:

а) симптом Хоманса — наличие резкой тянущей боли в икрожных мышцах по задней поверхности голени при тыльном сгибании стопы в положении пациента лёжа;

б) симптом Мозеса — болезненность при сдавливании средней трети голени в переднезаднем направлении.

Клинические проявления венозных тромбозов сопоставляли с результатами ультразвуковых исследований нижней полой вены, подвздошных сосудов, сосудов нижних конечностей (табл. 2). Ультразвуковые исследования проводили до начала специального лечения пациентов основной группы.

Клинические проявления тромбозов были выявлены у 12 пациентов, в том числе у 9 больных основной группы и 3 пациентов контрольной группы. В большинстве случаев венозных тромбозов в основной группе (34 человека, 79%) клинические признаки тромбоза отсутствовали и выявлялись лишь при ультразвуковом обследовании, которое позволило обнаружить венозные тромбы у 43 пациентов основной группы (12,4%) и 5 пациентов контрольной группы (2,1%;  $t=3,2$ ,  $p < 0,05$ ).

Двусторонний процесс был диагностирован у 9 из 19 пациентов основной группы (у 7 — тромбоз суральных вен, у 2 — тромбоз общей бедренной вены, поверхностной бедренной вены, подколенной вены и вен голени). В процессе проведения ультразву-

Таблица 2

**Выявленные клинические признаки тромбозов вен нижних конечностей и результаты УЗИ в основной и контрольной группах**

Группы пациентов	Клинические проявления			Результаты УЗИ					Количество случаев совпадений клинических проявлений тромбозов и результатов УЗИ
	Отек конечности, гиперемия по ходу подкожных вен	Симптом Хоманса	Симптом Мозеса	Тромбофлебит (тромбоз) БПВ	Тромбоз суральных вен	Тромбоз вен голени, ПКВ, ПБВ	Тромбоз ОБВ, ПБВ, ПКВ и вен голени	Илеофemorальный тромбоз	
Основная группа, n=347	1	4	4	5	19	12	6	1	9
Контрольная группа, n=240	2	1	–	3	2	–	–	–	3
Всего	3	5	4	8	21	12	6	1	12

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование; БПВ – большая подкожная вена; ПКВ – подколенная вена; ПБВ – поверхностная бедренная вена; ОБВ – общая бедренная вена.

ковых исследований подвздошных артерий и артерий нижних конечностей тромбозы артерий не выявлены ни в основной, ни в контрольной группах.

В контрольной группе эмболоопасных тромбозов не было. В основной группе у 8 пациентов были обнаружены признаки эмболоопасности венозного тромба: флотация проксимальной части тромба (у 6 пациентов), фрагментация тромба (у 2 больных). Во всех случаях выявления тромбозов было назначено соответствующее лечение. По отношению к 4 пациентам с эмболоопасными формами венозных тромбозов были предприняты хирургические меры профилактики тромбоземболии лёгочной артерии.

Непредсказуемая прокоагулянтная активность злокачественных новообразований, проявляющаяся даже в отсутствие других известных (не обусловленных злокачественной опухолью) факторов риска развития венозных тромбоземболических осложнений, становится причиной образования тромбов в системе нижней полой вены у значительного количества онкологических больных. В группе пациентов со злокачественными новообразованиями (основная группа) частота тромбозов вен системы нижней полой вены статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

Кроме этого, результаты проведённого исследования показывают, что значительное количество венозных тромбозов было бессимптомным. В основной группе у 43 пациентов с венозными тромбозами клинические признаки тромбозов присутствовали только у 9 больных, и выполнение запланированных с целью выявления тромбозов

ультразвуковых исследований стало решающим фактором их диагностики.

Венозные тромбоземболические осложнения у онкологических больных тесно взаимосвязаны с прокоагулянтной активностью злокачественных новообразований и часто становятся одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний. Выявление тромбозов в системе нижней полой вены имеет большое практическое значение, поскольку позволяет своевременно провести результативную профилактику тромбоземболии лёгочной артерии.

**ВЫВОДЫ**

1. Частота тромбозов вен системы нижней полой вены у больных со злокачественными новообразованиями статистически значимо превышает таковую у пациентов без онкологических заболеваний, что свидетельствует о высокой прокоагулянтной активности злокачественных новообразований.

2. Ультразвуковое исследование имеет высокую чувствительность в выявлении идиопатических тромбозов у онкологических больных, и его следует проводить вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений венозных тромбоземболических осложнений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Асамов Р.Э., Туляков Р.П., Муминов Ш.М. и др. Бессимптомные флеботромбозы и наследственная тромбофилия у больных со скелетной травмой. *Ангиол. и сосудист. хир.* 2008; 14 (3): 73-75. [Asamov R.E., Tulyakov R.P., Muminov Sh.M. et al. Free phlebothrombosis

and hereditary thrombophilia in patients with a skeletal injury. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2008; 14 (3): 73-75. (In Russ.)]

2. Баркаган З.С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных. В кн.: *Поддерживающая терапия у онкологических больных. Европейская школа по онкологии*. Под ред. М. Личиницер. М.: Арго. 1996; 217-224. [Barkagan Z.S. Pathogenesis and treatment of hemostatic disorders in cancer patients. In: *Podderzhivayushchaya terapiya u onkologicheskikh bol'nykh. Evropeyskaya shkola po onkologii*. (Supportive therapy in cancer patients. European School of Oncology.) Ed. by M. Lichinitser. Moscow: Argo. 1996; 217-224. (In Russ.)]

3. Гуляев Д.В. Эффективность и перспективы применения антикоагулянтов при лечении больных со злокачественными новообразованиями. *Онкология*. 2000; 2 (3): 218-224. [Gulyayev D.V. Effectiveness and perspectives of anticoagulant therapy in management of cancer patients. *Onkologiya*. 2000; 2 (3): 218-224. (In Russ.)]

4. Гуляев Д.В. Тромбоз у «нехирургических» больных со злокачественными новообразованиями: профилактика и лечение. *Онкология*. 2001; 3 (2-3): 113-118. [D.V. Gulyayev Thrombosis in «non-surgical» cancer patients: prevention and treatment. *Onkologiya*. 2001; 3 (2-3): 113-118. (In Russ.)]

5. Макаренко Т.П., Харитоновна Л.Г., Богданов А.В. Ведение больных общехирургического профиля в послеоперационном периоде. М.: Медицина. 1989; 75-221. [Makarenko T.P., Kharitonova L.G., Bogdanov A.V. *Vedenie bol'nykh obshchekhirurgicheskogo profilya v posleoperatsionnom periode*. (The management of general surgery profile patients in the postoperative period.) Moscow: Meditsina. 1989; 75-221. (In Russ.)]

6. Тарабрин О.А., Мазуренко А.И. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных. *Онкогинекология*. 2015; (3): 48-56. [Tarabrin O.A., Mazurenko A.I. Hemostasis system disorders in oncological patients. *Onkoginekologiya*. 2015; (3): 48-56. (In Russ.)]

7. Шапошников С.А., Синьков С.В., Заболотских И.Б. Нарушения гемостаза при онкологическом процессе: современный взгляд на проблему. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011; 22 (3): 12-20. [Shaposhnikov S.A., Sinkov S.V., Zabolotskikh I.B. Hemostasis abnormalities associated with cancer: contemporary overview. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2011; 22 (3): 12-20. (In Russ.)]

8. Шилова А.Н., Баркаган З.С. Современные данные о частоте и патогенезе онкотромбозов. *Тромбоз. Гемостаз. Реология*. 2006; (1): 6-15. [Shilova A.N., Barkagan Z.S. Modern data about frequency and pathogenesis of

oncothrombosis. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2006; (1): 6-15. (In Russ.)]

9. Carrier M., LeGal C., Wells P.S. et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann. Int. Med.* 2008; 149 (5): 323-333.

10. Carson J.L., Relley M.A., Duff A. et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1240-1245.

11. Cornuz J., Pearson S.D., Creager M.A. et al. Importance of findings of the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 785-793.

12. Dotsenko O., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer. *Ann. Oncol.* 2006; 17 (10): 81-84.

13. Goldberg R.J., Seneff M., Gore J.M. et al. Occult malignant neoplasms in patients with deep venous thrombosis. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 251-253.

14. Griffin M.R., Stanson A.S., Brown M.L. et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasm. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 1907-1911.

15. Imberti D., Ageno W., Dentali F. et al. Management of primary care patients with suspected deep vein thrombosis: use of a therapeutic dose of low-molecular-weight heparin to avoid urgent ultrasonographic evaluation. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4 (5): 1037-1041.

16. Nordstrom M., Lindbald B., Anderson H. et al. Deep vein thrombosis and occult malignancy: An epidemiological study. *Br. Med. J.* 1994; 308: 891-894.

17. Piccioli A., Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis*. 2001; 31 (1): 37-39.

18. Prandoni P., Lensing A.W.A., Buller H.R. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1128-1133.

19. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005; 6 (6): 401-410.

20. Sheikh M.A., Topoulos A.P., Deitcher S.R. Isolated internal jugular vein thrombosis and the subsequent diagnosis of cancer. *Thromb. Haemost.* 2001. Suppl. Abst. OC 1018.

21. Subramaniam R.M., Heath R., Chou T. et al. Deep venous thrombosis: Withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US findings. *Radiology*. 2005; 237 (1): 348-352.

22. Trousseau A. *Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris*. London: New Sydenham Society. 1872; 281-295.