Модель расчета риска венозных тромбозов

Голубь А. В.[1], Бокарев И. Н.[2], Попова Л. В.[3], Герасимов А. Н.[3], Каневская М. З.[4], Хлевчук Т. В.[3], Кондратьева Т. Б.[3], Аксенова М. Б.[3], Патрушев Л. В.[4], Коваленко Т. Ф.[4], Беленков Ю. Н.[3]

Цель. Разработка модели расчета риска развития венозного тромбоза с учетом наличия известных факторов риска, сопутствующей патологии и врожденных тромбофилий.

Материал и методы. В ходе работы с 2015 по 2017гг было обследовано 79 пациентов с венозными тромбозами (36 мужчин и 43 женщины, средний возраст — 56,76±15,57). Группу контроля составили 83 пациента стационара и здоровых добровольцев без тромбоза в настоящий момент и в анамнезе (35 мужчин и 48 женщин, средний возраст — 43,95±18,136). Всем лицам, включенным в исследование, проводился анализ на наличие мутаций G1691A в гене фактора V, G20210A в гене протромбина, полиморфизм C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, а также полиморфизм в гене *SERPINE1* ингибитора активатора плазминогена-1. Для выявления мутаций применялась полимеразная цепная реакция методом Real time. Для создания модели расчета риска был проведен линейный регрессионный анализ.

Результаты. Нами была разработана модель расчета риска венозных тромбозов. Полученная формула показала высокую прогностическую точность (площадь под ROC-кривой — 95,9%). Для пациентов, у которых нет данных о наличии перечисленных мутаций, была разработана короткая версия модели расчета риска (площадь под ROC-кривой — 94,6%).

Заключение. Нами была разработана модель расчета риска с учетом наличия известных факторов, врожденных тромбофилий и сопутствующей патологии. Следует обсуждать необходимость тромбопрофилактики при индивидуальном риске более 0,45, что соответствует высокому риску развития венозных тромбозов. Пациентам, которым раннее не проводилась диагностика тромбофилий и находящихся в средней группе риска венозного тромбоза, по данным укороченной версии модели рекомендуется проводить скрининг на врожденные тромбофилии для уточнения риска.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):37–43
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-37-43

Ключевые слова: врожденная тромбофилия, избыточная масса тела, ожирение, тромбоз вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, модель расчета риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

[1]ГБУЗ ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва; [2]Всероссийская Ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А. А. Шмидта-Б. А. Кудряшова, Москва; [3]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; [4]ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Россия.

Голубь А. В.* — к.м.н., врач клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-2029-8268, Бокарев И. Н. — д.м.н., профессор, президент Ассоциации, ORCID: 0000-0001-5331-2655, Попова Л. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3496-6466, Герасимов А. Н. — д.ф. — м.н., профессор, зав. кафедры медицинской информатики и статистики Медико-профилактического факультета, ORCID: 0000-0003-4549-7172, Каневская М. З. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9935-2126, Хлевчук Т. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-1453-7290, Кондратьева Т. Б. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7938-1763, Аксенова М. Б. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-4802-6544, Патрушев Л. В. — д.б.н., профессор, в.н.с. лаборатории биотехнологии, ORCID: 0000-0001-6228-8722, Коваленко Т. Ф. — м.н.с. лаборатории биотехнологии, ORCID: 0000-0001-6091-892X, Беленков Ю. Н. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3014-6129.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lafleur-7777@yandex.ru

FV Leiden — мутация G1691A в гене фактора V, PAI-1 675 — полиморфизм в гене *SERPINE1* ингибитора активатора плазминогена-1, БА — бронхиальная астма, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МРР — модель расчета риска, МТГФР — полиморфизм C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 12.12.2018
Рецензия получена 04.02.2019
Принята к публикации 18.02.2019

CC BY 4.0

Model for calculating the risk of venous thrombosis

Golub A. V.[1], Bokarev I. N.[2], Popova L. V.[3], Gerasimov A. N.[3], Kanevskaya M. Z.[4], Khlevchuk T. V.[3], Kondratieva T. B.[3], Aksenova M. B.[3], Patrushev L. V.[4], Kovalenko T. F.[4], Belenkov Yu. N.[3]

Aim. To develop a model for calculating the risk of venous thrombosis, taking into account the presence of known risk factors, comorbidity and congenital thrombophilia.

Material and methods. During the study (2015 to 2017), 79 patients with venous thrombosis were examined (36 men and 43 women, mean age — 56,76±15,570). The control group consisted of 83 patients and healthy volunteers without thrombosis at the moment and in history (35 men and 48 women, average age — 43,95±18,136). All individuals included in the study were analyzed for the presence of G1691A mutations in the factor V gene, G20210A in the prothrombin gene, C677T polymorphism in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene, and polymorphism in the *SERPINE1* gene of plasminogen activator inhibitor. Real-time polymerase chain reaction was used to identify mutations. To create a risk calculation model, a linear regression analysis was performed.

Results. We have developed a model for calculating the risk of venous thrombosis. The resulting formula showed high prognostic accuracy (the area under the ROC curve is 95,9%). For patients who do not have data on the presence of these mutations, a short version of the risk calculation model was developed (the area under the ROC curve is 94,6%).

Conclusion. We have developed a risk calculation model taking into account the presence of known risk factors, congenital thrombophilia and comorbidities. Thromboprophylaxis is necessary in >0,45 individual risk, which corresponds to a high risk of developing venous thrombosis. Patients who have not previously been diagnosed with thrombophilia and are in the middle risk group for venous thrombosis, according to a short version of the model, must be screened for congenital thrombophilia to clarify the risk.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):37–43
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-37-43

Key words: congenital thrombophilia, overweight, obesity, venous thrombosis of the lower extremities, pulmonary embolism, risk calculation model.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

[1]A. K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow; [2]A. A. Schmidt-B. A. Kudryashov All-Russian Association for the Study of thrombosis, hemorrhage and vascular pathology, Moscow; [3]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; [4]M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia.

Golub A. V. ORCID: 0000-0002-2029-8268, Bokarev I. N. ORCID: 0000-0001-5331-2655, Popova L. V. ORCID: 0000-0002-3496-6466, Gerasimov A. N. ORCID: 0000-0003-4549-7172, Kanevskaya M. Z. ORCID: 0000-0001-9935-2126, Khlevchuk T. V. ORCID: 0000-0003-1453-7290, Kondratieva T. B. ORCID: 0000-0001-7938-1763, Aksenova M. B. ORCID: 0000-0003-4802-6544, Patrushev L. V. ORCID: 0000-0001-6228-8722, Kovalenko T. F. ORCID: 0000-0001-6091-892X, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

Received: 12.12.2018 **Revision Received:** 04.02.2019 **Accepted:** 18.02.2019

По данным исследования “Глобальное бремя болезней” тромбозы служат причиной каждой четвертой смерти в мире [1]. Данная статистика формируется в основном артериальными тромбозами, однако цифра была бы более устрашающей, если бы учитывался вклад венозных тромбозов. К сожалению, данные о распространенности и смертности от венозной тромбоэмболии (ВТЭ) ограничены, доступна только информация из нескольких крупных регионов. Ежегодно появляются около 10 млн новых случаев ВТЭ по всему миру [2]. Смертность от данной патологии в США достигает 300-600 тыс. случаев в год [3], в Европе — 544 тыс. человек в год погибают от ВТЭ [4]. В Российской Федерации по данным Ассоциации флебологов России ежегодно регистрируется около 80 тыс. новых случаев, что составляет население среднего города нашей страны [5]. Заболеваемость ВТЭ значительно повысилась за последние десятилетия, что было выявлено в популяционном когортном исследовании жителей округа Олмстед (США) [6].

На развитие ВТЭ влияет большое количество факторов. Так, предрасполагающими приобретенными факторами риска являются травмы, операции, онкологические заболевания, химиотерапия, гормональные контрацептивы и гормональная заместительная терапия, беременность, послеродовый период, иммобилизация, ожирение, пожилой возраст и прочее [7]. Значимым фактором риска тромбозов служат врожденные тромбофилии [8].

Несмотря на высокий уровень распространенности и смертности, ВТЭ предотвратим [9]. Грамотно проведённая профилактика данных заболеваний позволяет значительно снизить частоту его развития. В то же время назначение в качестве профилактики антикоагулянтов приведет к увеличению риска развития кровотечений, особенно, у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которые имеют наиболее высокий риск тромбообразования [10].

Мы предполагаем, что применение нашей модели расчета риска (MPP) венозных тромбозов позволит учесть максимальное количество факторов, а применение ее на практике уменьшит риск развития тромбозов без значимого роста числа кровотечений.

Материал и методы

В ходе работы с 2015 по 2017гг было обследовано 79 пациентов с венозными тромбозами (36 мужчин и 43 женщины, средний возраст — 56,76±15,57), у которых диагностирована тромбоэмболия легочной артерии и тромбозы поверхностных и глубоких вен нижних конечностей (44,3%), тромбозы глубоких вен нижних конечностей (2,9%), тромбоэмболия легочной артерии без установленного источника (22,8%).

Группу контроля составили 83 пациента стационара и здоровых добровольцев без тромбоза в настоящий момент и в анамнезе (35 мужчин и 48 женщин, средний возраст — 43,95±18,14).

Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет; наличие тромбоза, инструментально подтвержденного в данный момент или в анамнезе; согласие пациента на исследование. Критериями исключения служили возраст моложе 18 лет; беременность и 6 недель после нее; наличие онкологических заболеваний.

Диагностика тромбозов осуществлялась в соответствии с принятыми в настоящее время российскими рекомендациями. За время госпитализации у всех испытуемых были собраны анамнез, данные физикального, лабораторного и инструментального исследований. Всем лица, включенным в исследование, проводился анализ на наиболее часто встречающиеся тромбофилии: мутации G1691A (FV Leiden) в гене фактора V свертывающей системы крови, G20210A в гене протромбина, полиморфизм C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), а также полиморфизм в гене *SERPINE1* (PAI-1 675) ингибитора активатора плазминогена-1. Для выявления мутаций применялась ПЦР диагностика методом Real time.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартом надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Для оценки риска развития венозного тромбоза был осуществлен регрессионный анализ, в ходе которого было установлено, что для прогнозирования наличия венозного тромбоза у больных необходимо учитывать такие данные, как возраст, вес и рост пациента, случаи ранней смерти в семье (табл. 1). Из факторов риска важно наличие крупной травмы, оперативного вмешательства, из сопутствующих заболеваний — ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности по NYHA (ХСН), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обострения воспалительных заболеваний кишечника, также имеет значение длительность бронхиальной астмы (БА), фибрилляции предсердий (ФП) и сахарного диабета (СД). Из врожденных тромбофилий было значимо наличие сочетания мутаций, присутствие мутаций фактора V Leiden, протромбина G20210A, полиморфизмов *MTHFR* C677T и PAI-1.

Величина риска для прогноза развития венозного тромба рассчитывается как:

Риск развития венозного тромбоза = -2,4813 + 0,1105 × (ХСН по NYHA) + 0,0031 × (вес пациента) + 0,0124 × (возраст) — 0,2923 × (ХОБЛ) — 0,1344 × (случаи ранней смерти в семье) + 0,1960 × (мутация фактора V Leiden) + 0,0042 × (длительность БА) + 0,2550 × (травма) + 0,0126 × (рост) + 0,3303 × (оперативные вмешательства) + 0,2300 × (есть ли сочетание мутаций) — 0,0041 × (длительность ФП) — 0,0915 × (ИБС) + 0,2932 × (обострение воспалительных заболеваний кишечника) — 0,1853 × (полиморфизм *MTHFR* C677T) + 0,0018 × (длительность СД) + 0,1000 × (мутация протромбина G20210A) — 0,0101 × (полиморфизм PAI-1), где:

- ХСН по NYHA (0 — Нет ХСН, 1 — I ФК по NYHA, 2 — II ФК по NYHA, 3 — III ФК по NYHA, 4 — IV ФК по NYHA);
- масса пациента, кг;
- возраст, лет;
- ХОБЛ (0 — Нет ХОБЛ, 1 — Стадия I: легкое течение ХОБЛ, 2 — Стадия II: среднетяжелое течение ХОБЛ, 3 — Стадия III: тяжелое течение ХОБЛ, 4 — Стадия IV: крайне тяжелое течение ХОБЛ);
- случаи ранней смерти в семье (0 — не было, 1 — были случаи ранней смерти в семье);
- мутация фактора V Leiden (0 — нет мутации, 1 — есть мутация);
- длительность БА, лет;
- травма (0 — не было травмы, 1 — была травма);
- рост пациента, см;
- оперативные вмешательства (0 — не было операций, 1 — была операция);
- есть ли сочетание мутаций (0 — нет сочетания мутаций, 1 — есть сочетание мутаций);
- длительность ФП, лет;

Таблица 1

Регрессионные коэффициенты прогноза наличия венозного тромбоза

Фактор	B	β
(Константа)	-2,481	-
ХСН по NYHA	0,111	0,245
Вес пациента (кг)	0,003	0,140
Возраст пациента на момент осмотра	0,012	0,441
ХОБЛ	-0,292	-0,458
Случаи ранней смерти в семье	-0,134	-0,095
Мутация фактора V Leiden	0,196	0,062
Длительность бронхиальной астмы	0,004	0,114
Травма	0,255	0,098
Рост пациента (см)	0,013	0,220
Оперативные вмешательства	0,330	0,074
Есть ли сочетание мутаций	0,230	0,230
Длительность фибрилляции предсердий	-0,004	-0,113
Ишемическая болезнь сердца	-0,092	-0,177
Заболевания тонкой и толстой кишки	0,293	0,103
Полиморфизм *MTHFR* C677T	-0,185	-0,185
Длительность сахарного диабета	0,002	0,070
Мутация протромбина G20210A	0,100	0,035
Полиморфизм PAI-1	-0,010	-0,008

Примечание: B — нестандартизованные коэффициенты, β — стандартизованные коэффициенты.

- ИБС (0 — Нет ИБС, 1 — ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, 2 — ИБС: постинфарктный кардиосклероз, 3 — ИБС: стабильная стенокардия напряжения, 4 — ИБС: вазоспастическая стенокардия);
- обострение воспалительных заболеваний кишечника (0 — нет обострения, 1 — есть обострение);
- полиморфизм *MTHFR* C677T (0 — нет мутации, 1 — есть мутация);
- длительность СД, лет;
- мутация протромбина G20210A (0 — нет мутации, 1 — есть гетерозиготное носительство, 2 — гомозиготное носительство);
- полиморфизм PAI-1 (0 — нет мутации, 1 — есть мутация).

Полученная формула показала достаточную высокую прогностическую точность и клиническую значимость. Для анализа точности прогнозирования была рассчитана ROC-кривая (рис. 1).

Далее для перевода риска в вероятность наличия тромбоза нами было рассчитано совместное распределение риска и наличия тромбоза, для чего были сформированы 4 группы риска (табл. 2). В нашем исследовании в группе с низким риском венозного тромбоза было 2% пациентов с тромбозами, в группе со средним риском — 22,6%, в группе с высоким риском — 63,2%, а в группе с очень высоким риском — 96,4%.

Таблица 2

Распределение пациентов с венозными тромбозами по группам риска

Группы риска развития венозного тромбоза		Нет тромбоза	Есть тромбоз	Всего	Доля, %
Низкий	до 0,2615	50	1	51	2,0
Средний	от 0,2615 до 0,45	24	7	31	22,6
Высокий	от 0,45 до 0,627	7	12	19	63,2
Очень высокий	от 0,627	2	54	56	96,4

Низкий риск Средний риск Высокий риск Очень высокий риск

Таблица 3

Уровни риска развития венозного тромбоза у виртуальной пациентки в зависимости от наличия мутаций и повышенного ИМТ

Вес	ИМТ	Без мутаций	PAI-1	MTHFR + PAI-1	F2 G/A	F2 G/A + MTHFR	F2 A/A	F5 Leiden	F5 Leiden + MTHFR	F2 A/A + MTHFR	F2 G/A + PAI-1	F2 A/A + PAI-1	F5 Leiden + PAI-1	F5 Leiden + F2 G/A
Нормальный вес	23,44	0,14	0,13	0,18	0,24	0,29	0,34	0,34	0,38	0,39	0,46	0,56	0,56	0,67
Избыточная масса тела	26,56	0,17	0,16	0,21	0,27	0,32	0,37	0,37	0,42	0,42	0,49	0,59	0,59	0,70
Ожирение I степени	30,86	0,21	0,20	0,24	0,31	0,35	0,41	0,41	0,45	0,45	0,53	0,63	0,63	0,74
Ожирение II степени	35,16	0,24	0,23	0,28	0,34	0,39	0,44	0,44	0,48	0,49	0,56	0,66	0,66	0,77
Ожирение III степени	41,02	0,29	0,28	0,33	0,39	0,44	0,49	0,49	0,53	0,54	0,61	0,71	0,71	0,82

Сокращения: F2 A/A — гомозиготная мутация в гене протромбина, F2 G/A — гетерозиготная мутация в гене протромбина, F5 Leiden — мутация в гене V фактора, *MTHFR* — ген метилентетрагидрофолатредуктазы, PAI-1 — мутация в гене ингибитора активатора плазминогена-1.

Низкий риск Средний риск Высокий риск Очень высокий риск

Таблица 5

Группы риска развития венозных тромбозов для версии MPP без учета тромбофилий

Группы риска развития венозного тромбоза		Нет тромбоза	Есть тромбоз	Всего	Доля, %
Низкий	до 0,32	55	2	57	3,5%
Средний	от 0,32 до 0,49	20	9	29	31,0%
Высокий	от 0,49 до 0,66	6	14	20	70,0%
Очень высокий	от 0,66	2	53	55	96,4%

Низкий риск Средний риск Высокий риск Очень высокий риск

Приведем несколько примеров для демонстрации работы калькулятора. Допустим, что у пациентки 35 лет (рост — 160 см, вес — 58 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 22,66 кг/м^2) нет врожденных тромбофилий и сопутствующей патологии. Из нашей прогностической MPP следует, что риск составляет 0,14, соответственно, пациентка находится в группе низкого риска венозного тромбоза.

При наличии у пациентки избыточной массы тела (рост — 160 см, вес — 68 кг, ИМТ — 26,56 кг/м^2) риск развития венозного тромбоза составит — 0,17 (низкий риск), при ожирении I степени (рост — 160 см, вес — 79 кг, ИМТ — 30,86 кг/м^2) риск составит 0,21 (низкий риск), при II степени (рост — 160 см, вес — 90 кг, ИМТ — 35,16 кг/м^2) риск будет равен 0,24 (низкий риск). Только при III степени ожирения риск составит 0,29 (рост — 160 см, вес — 105 кг, ИМТ — 41,02 кг/м^2), то есть пациентка попадает в группу среднего риска развития венозного тромбоза. Следовательно, при отсутствии мутаций пациентка оказывается в группе среднего риска развития венозного тромбоза только при ожирении III степени (табл. 3).

Если пациентка будет носителем одной легкой мутации (для примера мы выбрали полиморфизм PAI-1), то риск развития тромбоза в зависимости от ИМТ будет примерно такой же. Сочетание двух слабых мутаций (полиморфизмы *MTHFR* C677T и PAI-1) переведет пациентку в группу среднего риска уже при наличии ожирения II степени.

Гомозиготное носительство протромбина G20210A и мутации фактора V Leiden приведет к высокому риску развития тромбоза при ожирении III степени. При сочетании мутаций протромбина G20210A или фактора V Leiden с полиморфизмом *MTHFR* C677T

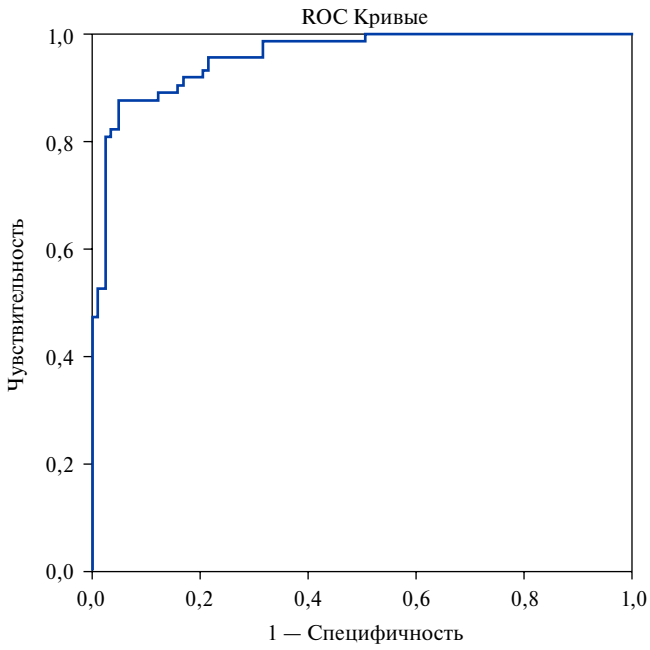

Рис. 1. ROC-кривая прогноза наличия венозного тромбоза с учетом врожденных тромбофилий.
Примечание: площадь под ROC-кривой — 95,9%.

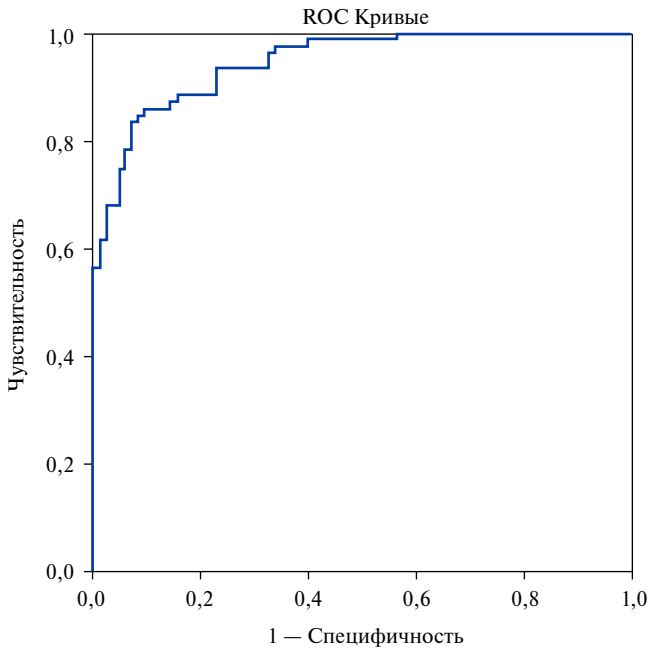

Рис. 2. ROC-кривая прогноза наличия венозного тромбоза с учетом врожденных тромбофилий.
Примечание: площадь под ROC-кривой — 94,6%.

средний риск развития тромбоза будет при нормальном весе и избыточной массе тела, а при любой степени ожирения риск будет высоким. В сочетании с полиморфизмом PAI-1 риск будет высоким при нормальном весе и избыточной массе тела, а при ожирении риск будет очень высоким. При сочетании мутации протромбина G20210A и мутации фактора V Leiden риск будет очень высоким при любой массе тела.

Кроме мутаций и повышенного ИМТ, на риск развития тромбоза будут влиять возраст, наличие ИБС, ХСН, ХОБЛ, случаев ранней смерти в семье, недавних травм и оперативных вмешательств, заболеваний тонкой и толстой кишки, а также длительность БА, ФП и СД. Так, если пациентка с ИМТ =22,66 с мутацией фактора V Leiden и полиморфизмом PAI-1 будет страдать СД 2 типа в течение 3 лет, а БА в течение 8 лет, то риск развития венозного тромбоза будет очень высоким уже при избыточной массе тела и составит 0,63.

Если у пациента нет данных о наличии перечисленных мутаций, то возможно использовать укороченную версию МРР (табл. 4). Алгоритм вычисления риска развития венозного тромбоза аналогичен.

При использовании обсуждаемой МРР можно рассчитать индивидуальный риск развития венозных тромбозов (табл. 5) и обосновать назначение скрининга на тромбофилии для уточнения степени риска. Так, например, средний риск развития тромбоза (0,32) по укороченной версии МРР будет у пациентки из примера со II степенью ожирения (рост — 160 см, вес — 90 кг, ИМТ — 35,16 кг/м^2), что является обоснованием для проведения скрининга на тромбофилии для уточнения риска развития венозного тромбоза.

Однако, полная версия калькулятора обладает более высокой точностью прогнозирования (площадь под ROC-кривой — 95,9) по сравнению с укоро-

Таблица 4

Регрессионные коэффициенты прогноза наличия венозного тромбоза для версии МРР без учета тромбофилий

Фактор	B	β
(Константа)	-2,488	0,224
ХСН по NYHA	0,101	0,142
Вес пациента (кг)	0,003	0,453
Возраст пациента на момент осмотра	0,013	-0,482
ХОБЛ	-0,312	-0,104
Случаи ранней смерти в семье	-0,148	0,103
Длительность бронхиальной астмы	0,004	0,127
Травма	0,334	0,22
Рост пациента (см)	0,013	0,224
Оперативные вмешательства	0,332	0,074
Длительность фибрилляции предсердий	-0,005	-0,149
Ишемическая болезнь сердца	-0,089	-0,174
Заболевания тонкой и толстой кишки	0,345	0,131
Длительность сахарного диабета	0,009	0,074

Примечание: B — нестандартизованные коэффициенты, β — стандартизованные коэффициенты.

ченной версией калькулятора (площадь под ROC-кривой — 94,6) (рис. 2).

Обе версии МРР в виде онлайн калькулятора будут доступны на сайте http://1mgmu.com.

Обсуждение

ВТЭ является серьезной медицинской проблемой во всем мире [1]. Риск тромбоза у пациента зависит от индивидуальных факторов. Точная оценка риска тромбоза порой вызывает затруднения у медицинских работников. Для того чтобы помочь врачам в решении вопроса о необходимости профилактики существует много шкал, калькуляторов и МРР венозных тромбозов. Самыми известными ММР являются: 4-Element MMP (4-Element RAM), Caprini MMP (Caprini RAM), полная логистическая МРР (the full logistic model), шкала Geneva (Geneva score), IMPROVE-MMP (IMPROVE-RAM), MPP Kucher (Kucher Model), мультифакторная МРР "Multivariable Model", шкала Padua (Padua Prediction Score), калькулятор QThrombosis. Идеальная МРР должна пройти проверку внешними исследованиями для выявления пациентов, находящихся в группе высокого риска развития ВТЭ, улучшать показатели тромбопрофилактики и клинических исходов, а также являться экономически эффективной [10]. Она не должна содержать слишком много критериев и должна быть легко применима в рутинной клинической практике [11]. Ни одна из существующих МРР не отвечает этим критериям [10]. Потенциальные ограничения большинства МРР включают в себя отсутствие проспективной валидации, применимость только к подгруппам высокого риска и чрезмерную сложность [12].

Почти во все МРР включались такие факторы, как ВТЭ в анамнезе, длительная иммобилизация, наличие центрального венозного катетера, онкологические заболевания, пожилой возраст, травмы, оперативные вмешательства, прием гормон-заместительной терапии или оральных контрацептивов. Наличие артериальных тромбозов как факторов риска учитывается в МРР Caprini, Geneva Risk Score и Padua Prediction Score. Сопутствующая патология, как ХСН, ХОБЛ, воспалительные заболевания суставов и кишечника, принималась во внимание в Caprini, Geneva Risk Score, Padua Prediction Score и "Multivariable Model". Ожирение (при индексе массы тела >30) выступает как фактор риска в каждой МРР, кроме IMPROVE-MPP и 4-Element-MPP. В МРР Caprini оценивалось наличие таких тромбофилий, как мутации фактора V Leiden и протромбина G20210A; повышенный уровень гомоцистеина; волчаночный антикоагулянт [10]. В Padua Prediction Score учитывался дефицит антитромбина, протеинов С или S, мутации фактор V Leiden и протромбина G20210A [13], а в IMPROVE-MPP — дефицита антитромбина, протеинов С или S, мутации фактор V Leiden и протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром [14]. Наличие тромбофилий оценивалось и в Geneva Risk Score и Multivariable Model [10].

Внешнюю проверку прошли модели Padua Prediction Score, Geneva Risk Score, Kucher Model, где было показано улучшение назначения тромбопрофилактики [15]. В проспективных исследованиях изучались только шкалы Geneva Risk Score, the Padua Prediction Score и IMPROVE-RAM.

Мы постарались разработать калькулятор с учетом наличия и известных факторов риска, и врожденных тромбофилий и сопутствующей патологии, причем каждый из факторов имел не просто баллы, а свой коэффициент риска. Следует обсуждать необходимость тромбопрофилактики при индивидуальном риске более 0,45, что соответствует высокому риску развития венозных тромбозов. Пациентам, которым ранее не проводилась диагностика наличия тромбофилий, находящимся в средней группе риска венозного тромбоза по данным укороченной версии нашей МРР, рекомендуется проводить скрининг на врожденные тромбофилии для уточнения риска.

Заключение

Преимуществами нашей МРР являются малое количество факторов, необходимых для расчета риска, учет наличия четырёх тромбофилий и онлайн доступ. К сожалению, наша МРР тоже не лишена недостатков. Наше исследование было моноцентровым и в него было включено небольшое количество пациентов. Несмотря на это, полученная формула показала достаточную высокую прогностическую точность и клиническую ценность, однако для проверки эффективности данной МРР необходимо провести внешнее проспективное исследование. Нам кажется, что данная МРР поможет медицинским работникам решить вопрос о проведении тромбопрофилактики в должном объеме и минимизировать ошибки.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanko AN, et al. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. J Thromb Haemost. 2014;12:1580-90. doi:10.1111/jth.12698.
2. Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, et al. The global burden of unsafe medical care: analytic modeling of observational studies. BMJ Qual Saf 2013. 2013;22:809-15. doi:10.1136/bmjqs-2012-001748.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2017 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e146-e603. doi:10.1007/s12325-017-0618-4.
4. Milling TJ Jr, Frontera J. Exploring indications for the Use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. Am J Manag Care. 2017;23:S67-S80.
5. Andriyashkin AV, Andriyashkin VV, Arutyunov GP, et al. National Guidelines of diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism. Phlebology. 2015;2:3-52. (In Russ.) Андрияшкин А. В., Андрияшкин В. В., Арутюнов Г. П., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015;2:3-52.
6. Heit JA, Ashrani A, Crusan DJ, et al. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2017;2:390-400. doi:10.1160/TH16-07-0509.
7. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis. Blood Transfus. 2011;9:120-38. doi:10.2450/2010.0066-10.
8. Bokarev IN, Popova LV. Modern problems of arterial and venous thrombosis. Practical medicine. 2014;6:13-7. (In Russ.) Бокарев И. Н., Попова Л. В. Современные проблемы тромбозов артерий и вен. Практическая медицина. 2014; 6:13-7.
9. Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2015;385:117-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
10. Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients. A systematic review. Thromb Haemost. 2017;4:801-8. doi:10.1160/TH16-08-0631.
11. Camden R, Ludwig S. Prophylaxis against venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients: Update and practical approach. Am J Health Syst Pharm. 2014;11:909-17. doi:10.2146/ajhp130475.
12. Spyropoulos AC, McGinn T, Khorana AA. The use of weighted and scored risk assessment models for venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2012;108:1072-6. doi:10.1160/TH12-07-0508.
13. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8:2450-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
14. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. Chest. 2011;3:706-14. doi:10.1378/chest.10-1944.
15. Rossetto V, Barbar S, Vedovetto V, et al. Physicians' compliance with the Padua Prediction Score for preventing venous thromboembolism among hospitalized medical patients. J Thromb Haemost. 2013;11:1428-30. doi:10.1111/jth.12258.