

Предикторы венозных тромбозных осложнений у больных ишемическим инсультом

Уланова Н.Д., Починка И.Г., Ботова С.Н.

Цель. Выявить предикторы развития венозных тромбозов (ВТЭ) у больных ишемическим инсультом (ИИ).

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование. Критерии включения: 1) наличие ИИ, подтвержденного данными нейровизуализации, 2) длительность госпитализации на момент включения ≤ 72 ч, 3) индекс мобильности Rivermead Mobility Index (RMI) ≤ 3 баллов. Скринированы 126 пациентов. Исследование подразумевало 2 визита: на 3 ± 1 сут. госпитализации и 10 ± 1 сут. госпитализации. Из исследования исключались пациенты без выявленного тромбоза глубоких вен (ТГВ) на первом визите, у которых второй визит не состоялся. Исследуемую группу составили 94 пациента. На визитах выполнялись ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и сердца, исследование биомаркеров, при выявлении ТГВ проводилась компьютерная томография-ангиопульмонография.

Результаты. Всего в исследованной группе больных ИИ выявлено 46 случаев ТГВ (49%), из них 26 "ранних" тромбозов (ТГВ на визите 1) и 20 "поздних" тромбозов (ТГВ диагностирован на визите 2). Предикторами "ранних" тромбозов являются уровень лейкоцитов крови при поступлении $>10,6$ (отношение шансов (ОШ) 3,58, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,12-11,39, $p=0,028$) и количество баллов по шкале Padua >5 (ОШ 5,14, 95% ДИ: 1,62-16,29, $p=0,005$). В качестве предикторов "поздних" тромбозов предлагаются — уровень d-димера на 3 сут. ≥ 3 -кратного превышения верхней границы референсного интервала (ОШ 26,6, 95% ДИ: 3,0-232,9, $p=0,004$) и отношение скоростей кровотока на передней большеберцовой вене (ПББВ) со стороны поражения к противоположной стороне $\leq 0,90$ (ОШ 4,1, 95% ДИ: 1,1-15,4, $p=0,039$).

Заключение. При ИИ наблюдается высокая частота ВТЭ (49%) среди маломобильных больных (RMI ≤ 3). Тромбозы можно разделить на "ранние" (3 ± 1 сут.) и "поздние" (10 ± 1 сут. госпитализации). Предикторами "ранних" тромбозов являются 1) количество баллов по Padua >5 и 2) лейкоциты при поступлении $>10,6 \cdot 10^9$. Предикторами "поздних" тромбозов являются 1) 3-кратное повышение верхнего референса уровня d-димера и 2) отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне $\leq 0,90$ на 3 ± 1 сут. госпитализации.

Ключевые слова: венозная тромбозная эмболия, ишемический инсульт.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Уланова Н.Д.* — врач приемного отделения, ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5107-6051, Починка И.Г. — д.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-5709-0703, Ботова С.Н. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0001-7085-2207.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ulanova.nina.1996@yandex.ru

ВТЭ — венозная тромбозная эмболия, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, ПББВ — передняя большеберцовая вена, СРБ — С-реактивный белок, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование, AUC — площадь под кривой (Area Under Curve), NIHSS — шкала тяжести инсульта (National Institutes of Health Stroke Scale), RMI — индекс мобильности пациента (Rivermead Mobility Index), ROC — receiver operating characteristic.

Рукопись получена 09.01.2025

Рецензия получена 29.03.2025

Принята к публикации 02.06.2025



Для цитирования: Уланова Н.Д., Починка И.Г., Ботова С.Н. Предикторы венозных тромбозных осложнений у больных ишемическим инсультом. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6245. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6245. EDN: YJEWBK

Predictors of venous thromboembolism in patients with ischemic stroke

Ulanova N. D., Pochinka I. G., Botova S. N.

Aim. To identify predictors of venous thromboembolism (VTE) in patients with ischemic stroke (IS).

Material and methods. This single-center prospective study had following inclusion criteria: 1) IS confirmed by neuroimaging, 2) length of hospital stay at the time of inclusion ≤ 72 h, 3) Rivermead Mobility Index (RMI) ≤ 3 . A total of 126 patients were screened. The study involved 2 visits: on day 3 ± 1 of hospitalization and day 10 ± 1 of hospitalization. Patients without deep vein thrombosis (DVT) detected at the first visit, who did not have the second visit, were excluded from the study. The study group consisted of 94 patients. During the visits, lower limb vein and cardiac ultrasound and biomarker assessment were performed. If deep vein thrombosis was detected, CT pulmonary angiography was performed.

Results. In total, 46 cases of DVT (49%) were detected in the studied group of patients with IS, including 26 "early" thromboses (DVT at visit 1) and 20 "late" thromboses (DVT diagnosed at visit 2). Predictors of "early" thromboses are white blood cell (WBC) count upon admission $>10,6$ (odds ratio (OR) 3,58, 95% confidence interval (CI): 1,12-11,39, $p=0,028$) and Padua score >5 (OR 5,14, 95% CI: 1,62-16,29, $p=0,005$). The following are proposed as predictors of "late" thrombosis: d-dimer level on day 3 ≥ 3 -fold exceeding the upper reference limit (OR 26,6, 95% CI: 3,0-232,9, $p=0,004$) and the ratio of anterior tibial vein (ATV) flow velocity on the affected side to the opposite one $\leq 0,90$ (OR 4,1, 95% CI: 1,1-15,4, $p=0,039$).

Conclusion. In IS, there is a high rate of VTE (49%) among low-mobility patients (RMI ≤ 3). Thrombosis can be divided into "early" (3 ± 1 days) and "late" (10 ± 1 days

of hospitalization). Predictors of "early" thrombosis are Padua score >5 and WBC count on admission $>10,6 \cdot 10^9$. Predictors of "late" thrombosis are 3-fold increase in the d-dimer upper reference level and the ratio of ATV flow velocity on the affected side to the opposite one $\leq 0,90$ on day 3 ± 1 of hospitalization.

Keywords: venous thromboembolism, ischemic stroke.

Relationships and Activities: none.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

Ulanova N. D.* ORCID: 0000-0002-5107-6051, Pochinka I. G. ORCID: 0000-0001-5709-0703, Botova S. N. ORCID: 0000-0001-7085-2207.

*Corresponding author:
ulanova.nina.1996@yandex.ru

Received: 09.01.2025 Revision Received: 29.03.2025 Accepted: 02.06.2025

For citation: Ulanova N. D., Pochinka I. G., Botova S. N. Predictors of venous thromboembolism in patients with ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2025; 30(8):6245. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6245. EDN: YJEWBK

Ключевые моменты

- При ишемическом инсульте (ИИ) наблюдается высокая частота венозных тромбоэмболий (ВТЭ) (49%) у маломобильных пациентов ($RMI \leq 3$).
- ВТЭ при ИИ можно разделить на "ранние" (3 ± 1 сут.) и "поздние" (10 ± 1 сут. госпитализации).
- Выявление предикторов "ранних" и "поздних" тромбозов позволяет определить показания к назначению антикоагулянтов для профилактики ВТЭ у больных ИИ.

Key messages

- In ischemic stroke (IS), there is a high rate of venous thromboembolism (VTE) (49%) in patients with limited mobility ($RMI \leq 3$).
- VTE in ischemic stroke can be divided into "early" (3 ± 1 days) and "late" (10 ± 1 days of hospitalization).
- Identification of predictors of "early" and "late" thromboses makes it possible to determine indications for anticoagulant administration for VTE prevention in patients with IS.

Инсульт является наиболее частым цереброваскулярным заболеванием и остается одной из ведущих причин смертности во всем мире, унося ~5,5 млн жизней в год [1]. Заболеваемость инсультом в Российской Федерации составляет 2,5-4 случая на 1 тыс. человек [2], из которых 85% случаев приходится на долю ишемического инсульта (ИИ) [1]. Инсульт, сопровождающийся обездвиженностью, является известным фактором риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), клинически проявляющейся в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Инсульт принято относить к категории умеренных факторов риска ВТЭ [3]. По данным российского регистра СИРЕНА, доля больных с инсультом в структуре причин ТЭЛА составила 4,6% [4], доля больных, перенесших инсульт в анамнезе, — 9,9% [5]. Причем среди больных ТЭЛА с фибрилляцией предсердий доля пациентов с инсультом в анамнезе достигает 23,8% [6]. В случае развития ВТЭ у больного ИИ прогноз существенно ухудшается [7].

На сегодняшний день имеются доказательства высокой эффективности антикоагулянтной терапии в отношении профилактики ВТЭ у больных ИИ. На фоне применения антикоагулянтов отношение шансов (ОШ) ТГВ при ИИ составляет 0,21, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,15-0,29 [8]. В то же время использование антикоагулянтов сопровождается повышением риска как внутричерепных кровоизлияний (ОШ 1,68, 95% ДИ: 1,11-2,55), так и внемозговых кровоизлияний (ОШ 1,65, 95% ДИ: 1,0-2,75) [8]. Авторы метаанализа клинических исследований с ранним рутинным применением антикоагулянтов при ИИ приходят к выводу, что риск внутричерепной геморрагии превышает пользу от снижения частоты ВТЭ [9]. Поэтому современные клинические рекомендации не дают конкретного алгоритма при определении показаний к назначению антикоагулянтов для профилактики ВТЭ и предлагают врачу самостоятельно определять баланс между пользой от предотвращения ВТЭ и потенциальным риском внутричерепных и внемозговых кровоизлияний¹. Сохраняющаяся в настоящее время неопределенность в этом вопросе делает актуальным поиск дополнительных надежных предикторов ВТЭ при ИИ, использование которых позволит конкретизировать критерии для назначения профилактической антикоагулянтной терапии.

Цель исследования: выявить предикторы развития ВТЭ у больных ИИ.

Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование. Больные ИИ, госпитализированные в Региональный сосудистый центр на базе ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода, включались с ноября 2022г по февраль 2024г. Использовались следующие критерии включения: 1) наличие ИИ, подтвержденного данными нейровизуализации (компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография головного мозга), 2) длительность госпитализации на момент включения ≤ 72 ч, 3) индекс мобильности Rivermead Mobility Index (RMI) ≤ 3 баллов. Всего были скринированы 126 пациентов. Оценка риска ВТЭ проводилась с помощью шкалы Padua [10]. Протокол исследования предполагал два визита: визит 1 на 3 ± 1 сут. госпитализации и визит 2 на 10 ± 1 сут. госпитализации. На визите 1 пациентам проводились триплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей с определением скорости кровотока в глубоких венах (УЗИ-1) и эхокардиография с помощью аппарата Medison HS30, Samsung, а также забор образцов крови на определение следующих биомаркеров — С-реактивного белка (СРБ) (набор реагентов Beckman Coulter, на биохимическом анализаторе Olympus AU 680), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (набор реагентов Вектор-Бест, на иммуноферментном анализаторе FAX-2100) и d-димера (экспресс-

¹ Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Дата размещения: 20.11.2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/814_1.

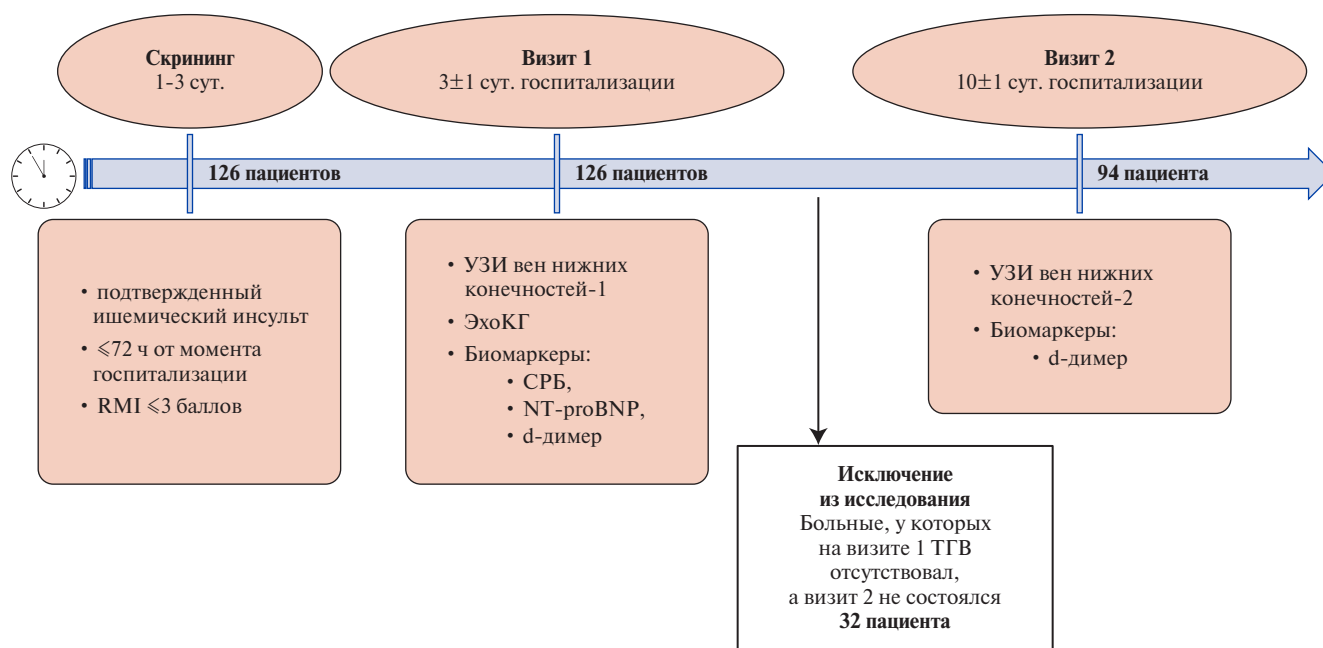


Рис. 1. Дизайн и движение пациентов в исследовании.

Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, ТГВ — тромбоз глубоких вен нижних конечностей, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозгового натрийуретический пептид, RMI — индекс мобильности пациента.

тест, на флуориметрическом анализаторе Ramp Clinical Reader). На визите 2 выполнялось повторное УЗИ вен нижних конечностей (УЗИ-2). Из исследования исключались пациенты, у которых на визите 1 ТГВ отсутствовал, а визит 2 не состоялся по любой причине (смерть, ранняя выписка и др.). Пациенты с выявленным ТГВ на визите 1 из исследования не исключались даже в случае отсутствия визита 2. Таким образом, исследуемую группу составили все пациенты с выявленным ТГВ на визите 1, а также больные без ТГВ на визите 1, которые прошли визит 2. Исследуемая группа включала 94 пациента. Дизайн исследования и включение пациентов представлены на рисунке 1. Всем пациентам проводились диагностические и лечебные мероприятия в соответствии с российскими клиническими рекомендациями "Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых" 2021г. Больным, у которым по данным УЗИ выявлялись признаки ТГВ, при отсутствии противопоказаний, проводилась КТ-ангиопульмонография для диагностики ТЭЛА. Противопоказаниями к проведению КТ-ангиографии считали непереносимость йодсодержащих контрастных препаратов и расчетная скорость клубочковой фильтрации <20 мл/мин.

Статистический анализ данных проведен с помощью программ STATISTICA 10 (StatSoft) и MedCalc (MedCalc software LTD). Количественные данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Нормальность распределения количественных данных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При сравнении количествен-

ных переменных в группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался критерий χ^2 -Pearson. Для количественной оценки связи между параметрами применялся метод ранговой корреляции Спирмена. При построении многофакторной модели бинарного исхода использовалась логистическая регрессия. Для оценки качества бинарной классификации использовался ROC-анализ (receiver operating characteristic).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование выполнено без привлечения внешнего финансирования.

Результаты

В исследуемой группе, включающей 94 больных ИИ, ВТЭ диагностированы в 46 случаях (49%). У всех 46 больных с ВТЭ был выявлен ТГВ нижних конечностей, из них в 40 случаях пациентам выполнена КТ-ангиопульмонография, ТЭЛА диагностирована у 31 пациента (78% от числа обследованных больных с ТГВ). Среди 48 больных без ВТЭ смертельный исход в стационаре произошел в 3 случаях (летальность 6%). Зарегистрировано 23 смертельных исхода больных, имеющих ВТЭ (летальность составила 50%), $p < 0,001$ χ^2 -Pearson. При этом из 15 пациентов с ТГВ без ТЭЛА скончались в стационаре 9 (60%), из 31 па-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов в подгруппах

Параметр	Подгруппа 1 (нет ТГВ), n=48	Подгруппа 2 ("ранний" ТГВ), n=26	Подгруппа 3 ("поздний" ТГВ), n=20	p-значение для попарного сравнения*		
				p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Возраст, лет	73 [63; 84]	77 [70; 84]	74 [64; 84]	0,239	0,762	0,432
Пациенты мужского пола	13 (27%)	8 (31%)	5 (25%)	0,737	0,859	0,667
ИМТ, кг/м ²	27 [25; 31]	26 [24; 29]	26 [24; 32]	0,567	0,772	0,885
Больные, госпитализированные в пределах 4,5 ч от начала симптомов	8 (17%)	4 (15%)	3 (15%)	0,886	0,865	0,971
ИИ в бассейне среднечерепной артерии	37 (77%)	20 (77%)	16 (80%)	0,988	0,792	0,802
NIHSS, балл	14 [9; 21]	18 [13; 25]	18 [13; 21]	0,047	0,111	0,666
RMI, балл	1 [0; 2]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,017	0,329	0,277
Наличие ФП/ТП	19 (40%)	7 (27%)	12 (60%)	0,276	0,124	0,024
ФВ ЛЖ, %	53 [46; 58]	52 [46; 57]	49 [43; 56]	0,885	0,201	0,247
Гемоглобин, г/л	134 [124; 144]	131 [121; 144]	138 [125; 147]	0,704	0,581	0,394
Уровень лейкоцитов при поступлении, *10 ⁹	9,1 [7,6; 11,2]	12,4 [8,9; 15,1]	7,9 [6,7; 14,0]	0,013	0,408	0,056
Уровень тромбоцитов, *10 ⁹	215 [181; 272]	216 [141; 279]	213 [171; 280]	0,408	0,941	0,690
МНО	1,00 [0,94; 1,09]	1,08 [0,93; 1,14]	1,05 [0,95; 1,14]	0,174	0,211	0,833
Значение глюкозы крови при поступлении, ммоль/л	7,1 [6,3; 8,0]	7,7 [6,2; 10,0]	7,1 [6,3; 11,9]	0,277	0,662	0,790
Общий холестерин	5,16 [4,51; 6,39]	4,57 [3,80; 5,72]	4,53 [4,18; 5,26]	0,105	0,054	0,816
рСКФ, мл/мин	62 [49; 79]	64 [36; 80]	65 [52; 86]	0,483	0,415	0,445
СРБ, мг/мл	35,7 [12,2; 77,5]	100,0 [74,0; 126,2]	66,0 [30,8; 134,2]	<0,001	0,058	0,204
NT-proBNP, пг/мл	258 [35; 762]	399 [150; 671]	501 [142; 890]	0,284	0,160	0,530
d-димер, мкг/мл	1,04 [0,47; 2,36]	5,00 [4,13; 7,04]	2,63 [1,76; 5,00]	<0,001	<0,001	0,045
Отношение скоростей кровотока на ПББВ при УЗИ-1 (сторона поражения к здоровой стороне)	0,94 [0,84; 0,97]	0,00 [0,00; 0,87]	0,84 [0,69; 0,91]	<0,001	0,005	0,006
Количество случаев ТЛТ	3 (6%)	1 (4%)	2 (10%)	0,662	0,589	0,402
Применение ОАК до ИИ	6 (13%)	2 (8%)	3 (15%)	0,524	0,782	0,430
Профилактическое применение НМГ с 1-2 суток	1 (2%)	4 (15%)	0 (0%)	0,090	0,649	0,191
Шкала Padua, баллы	5 [5; 5,5]	6 [5; 7]	5 [5; 6,5]	0,001	0,225	0,226
Шкала риска кровотечений IMPROVE	3,0 [2,5; 4,0]	2,75 [2,5; 4,0]	4,0 [2,5; 5,0]	0,578	0,931	0,517

Примечание: * — при сравнении количественных переменных использовался тест Mann-Whitney, при сравнении долей — χ^2 -Pearson.

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, ИМТ — индекс массы тела, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ОАК — оральные антикоагулянты, ПББВ — передняя большеберцовая вена, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЛТ — тромболитическая терапия, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, NIHSS — шкала тяжести инсульта National Institutes of Health Stroke Scale, NT-proBNP — N-концевой промозгового натрийуретический пептид, RMI — индекс мобильности пациента.

пациента с ТГВ, осложненным ТЭЛА, смерть наступила в 14 случаях (45%), $p=0,345$.

Исходя из факта и срока выявления ВТЭ, пациенты были разделены на три подгруппы следующим образом: 1 подгруппу составили 48 больных (51%), у которых ТГВ не был выявлен на обоих визитах, 2 подгруппу составили 26 пациентов, у которых ТГВ был выявлен на визите 1 (3 ± 1 сут. госпитализации), такие ВТЭ называли "ранними". 3 подгруппу составили 20 пациентов, у которых на визите 1 тромбозы отсутствовали, но ТГВ выявлен при контрольном УЗИ-2 на визите 2 (10 ± 1 сут. госпитализации), такие тромбозы именовали "поздними". Таким образом, частота развития "ранних" тромбозов составила 20% от числа пациентов, прошедших скрининг (26 случаев из 126 больных), а частота "поздних" тромбозов составила

29% от числа пациентов, не имеющих ТГВ по данным УЗИ-1 (20 случаев из 68 больных). Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 1. Из 26 пациентов с "ранним" тромбозом ТЭЛА развилась в 17 случаях (65%), из 20 пациентов с "поздними" тромбозами ТЭЛА выявлена в 14 случаях (70%), $p=0,74$.

Обратимся к "ранним" тромбозам. Подгруппа 2 по сравнению с подгруппой 1 характеризовалась достоверно большим количеством баллов при оценке тяжести ИИ по NIHSS и оценки мобильности по RMI, более высокими уровнями лейкоцитов при поступлении, более высокими уровнями СРБ и d-димера, достоверно более низким отношением скоростей кровотока в передней большеберцовой вене (ПББВ) и большим количеством баллов по шкале Padua, таблица 1. Биомаркеры СРБ и d-димер, а также скоростные па-

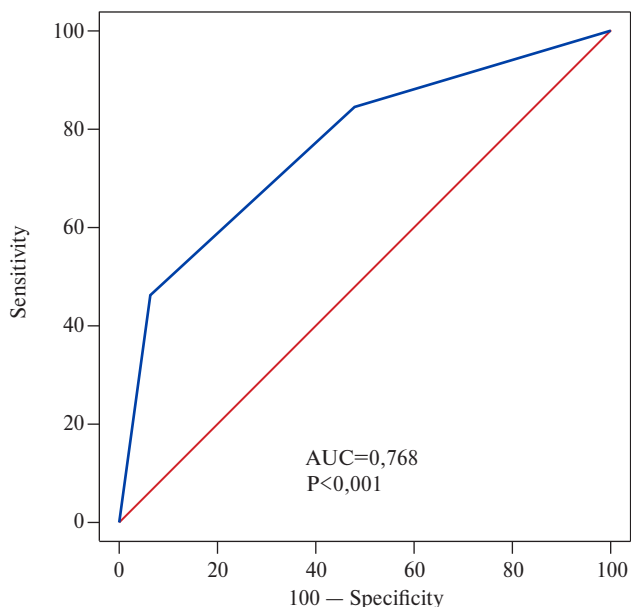


Рис. 2. ROC-анализ балльной шкалы в отношении прогнозирования "ранних" ТГВ.
Сокращение: AUC — площадь под кривой.

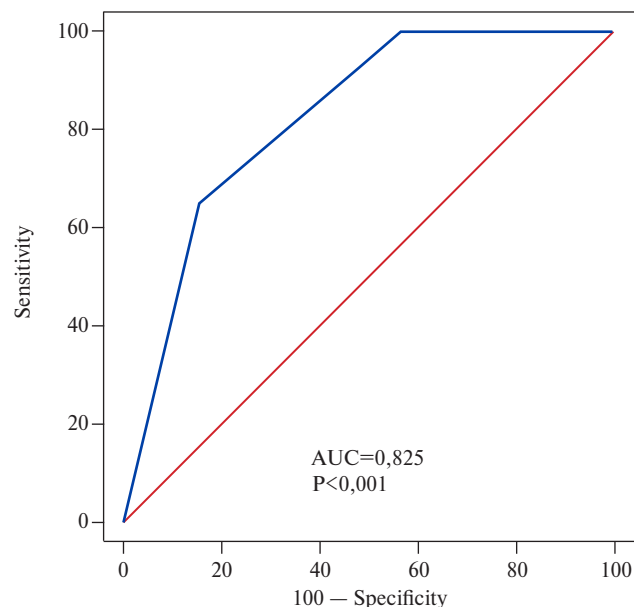


Рис. 3. ROC-анализ балльной шкалы в отношении прогнозирования "поздних" ТГВ.
Сокращение: AUC — площадь под кривой.

Таблица 2

Результаты многофакторного анализа прогнозирования "ранних" тромбозов (логистическая регрессия)

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Уровень лейкоцитов в 1-е сутки $>10,6 \cdot 10^9$, (0 — нет, 1 — да)	3,58	1,12-11,39	0,028
RMI = 0 или 1 (0 — нет, 1 — да)	4,49	0,82-24,57	0,078
Количество баллов по шкале Padua >5 , (0 — нет, 1 — да)	5,14	1,62-16,29	0,005

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, RMI — индекс мобильности пациента.

Таблица 3

Балльная шкала наличия предикторов "ранних" ТГВ

Наличие предикторов	Баллы
Отсутствие предикторов	0
Присутствует 1 из двух предикторов (либо уровень лейкоцитов в 1-е сут. $>10,6 \cdot 10^9$, либо количество баллов по шкале Padua >5)	1
Присутствуют оба предиктора (уровень лейкоцитов в 1-е сут. $>10,6 \cdot 10^9$ и количество баллов по шкале Padua >5)	2

параметры кровотока в венах исследовались на визите 1, т.е. в день выявления "ранних" ТГВ. Таким образом, изменения перечисленных характеристик отражают факт произошедшего тромбоза и не могут быть использованы в качестве предикторов "ранних" ТГВ. Обе шкалы NIHSS и RMI отражают тяжесть ИИ и характеризуются достоверной корреляцией между собой: $r=-0,48$ ($p<0,001$). Поэтому для дальнейшего

анализа в качестве претендентов на роль предикторов "ранних" тромбозов отобраны уровень лейкоцитов, оценка по RMI при поступлении и количество баллов по шкале Padua.

Проведен ROC-анализ для уровня лейкоцитов в общем анализе крови в отношении прогнозирования "ранних" тромбозов: $AUC=0,674$, $p=0,007$, точка отсечения (уровень лейкоцитов, соответствующий индексу Youden) $>10,6 \cdot 10^9$ лейкоцитов. По результатам ROC-анализа для шкалы Padua $AUC=0,716$, $p<0,001$, точка отсечения (количество баллов по шкале Padua, соответствующее индексу Youden) >5 . При $RMI \leq 1$ частота "ранних" ТГВ составила 34%, при RMI в диапазоне 2-3 баллов — 8% ($p=0,014$). Однако при проведении многофакторного анализа только уровень лейкоцитов и количество баллов по шкале Padua продемонстрировали достоверную связь с развитием ранних тромбозов (табл. 2).

В таблице 3 представлена балльная шкала предикторов "ранних" тромбозов. Наличию каждого предиктора присваивается 1 балл. Представленная шкала лучше предсказывает развитие "ранних" тромбозов, чем каждый из предикторов в отдельности. По результатам ROC-анализа $AUC=0,768$, $p<0,001$, рисунок 2. Прогностическая ценность отрицательного результата предлагаемой шкалы прогнозирования "ранних" ТГВ составляет 0,86, прогностическая ценность положительного результата при наличии 1 балла составляет 0,33, при наличии 2 баллов — 0,80, $p<0,001$, таблица 4.

Теперь обратимся к "поздним" тромбозам. Подгруппа 3 по сравнению с подгруппой 1 характеризовалась достоверно более высоким уровнем d-димера и низким отношением скоростей кровотока на ПБВВ

Таблица 4

Наличие предикторов и "ранние" тромбозы

Количество баллов по шкале	0 (нет предикторов)	1 (наличие одного из предикторов)	2 (наличие двух предикторов)
Тромбозов нет (количество наблюдений)	25	20	3
"Ранний" тромбоз (количество наблюдений)	4	10	12

Таблица 5

Результаты многофакторного анализа прогнозирования "поздних" тромбозов (логистическая регрессия)

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Уровень d-димера на 3-и сут. ≥ 3 -кратного превышения верхней границы референсного интервала (0 — нет, 1 — да)	26,6	3,0-232,9	0,004
Отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне $\leq 0,90$ (0 — нет, 1 — да)	4,1	1,1-15,4	0,039

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПББВ — передняя большеберцовая вена.

Таблица 6

Балльная шкала наличия предикторов "поздних" ТГВ

Наличие предикторов	Баллы
Отсутствие предикторов	0
Присутствует 1 из двух предикторов (либо уровень d-димера на 3-и сут. ≥ 3 -кратного превышения верхней границы референсного интервала, либо отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне $\leq 0,90$)	1
Присутствуют оба предиктора (уровень d-димера на 3-и сут. ≥ 3 -кратного превышения верхней границы референсного интервала и отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне $\leq 0,90$)	2

Сокращение: ПББВ — передняя большеберцовая вена.

Таблица 7

Наличие предикторов и "поздние" тромбозы

Количество баллов по шкале	0 (нет предикторов)	1 (наличие одного из предикторов)	2 (наличие двух предикторов)
Тромбозов нет (количество наблюдений)	20	19	7
"Поздний" тромбоз (количество наблюдений)	0	7	13

со стороны поражения к противоположной стороне (табл. 1). Оба параметра были получены на визите 1, поэтому могут претендовать на роль предикторов "поздних" тромбозов, выявляемых на визите 2. Проведен ROC-анализ для уровня d-димера в отношении прогнозирования "поздних" ТГВ: AUC=0,74, $p<0,001$, точка отсечения определена на уровне $\geq 1,5$ нг/мл, что соответствует трехкратному превышению верхней границы референсного интервала. Также проведен ROC-анализ для отношения скоростей на ПББВ: AUC=0,718, $p=0,002$, точка отсечения определена на уровне $\leq 0,90$. При проведении многофакторного анализа подтверждена достоверная связь "поздних" тромбозов как с повышенным уровнем d-димера, так и с низким отношением скоростей венозного кровотока (табл. 5).

В таблице 6 представлена балльная шкала предикторов "поздних" тромбозов: наличие каждого предиктора присваивается 1 балл. Представленная шкала лучше предсказывает развитие "поздних" тромбозов, чем каждый из предикторов в отдельности. По результатам ROC-анализа AUC=0,825, $p<0,001$, рисунок 3.

Прогностическая ценность отрицательного результата предлагаемой шкалы прогнозирования поздних ТГВ составляет 1,00, прогностическая ценность положительного результата при наличии 1 балла составляет 0,27, при наличии 2 баллов — 0,65, $p<0,001$, таблица 7. Таким образом, балльная шкала предикторов характеризуется высокой предсказательной ценностью отрицательного результата, что может быть использовано в алгоритмах назначения антикоагулянтов для профилактики ВТЭ у больных ИИ.

Обсуждение

Исследование показало, что у маломобильных пациентов с ИИ (RMI ≤ 3) частота ВТЭ достигает 49%. Уже к третьим суткам у 20% больных развивается "ранний" ТГВ, а в следующие 7 дней у каждого четвертого фиксируется "поздняя" ВТЭ. При диагностированном ТГВ у 78% пациентов КТ-ангиопульмонография подтверждает наличие ТЭЛА. Обнаруженная частота ТЭЛА при ТГВ у больных ИИ значительно превышает данные, представленные в других публикациях [11]. Наличие ВТЭ, включа-

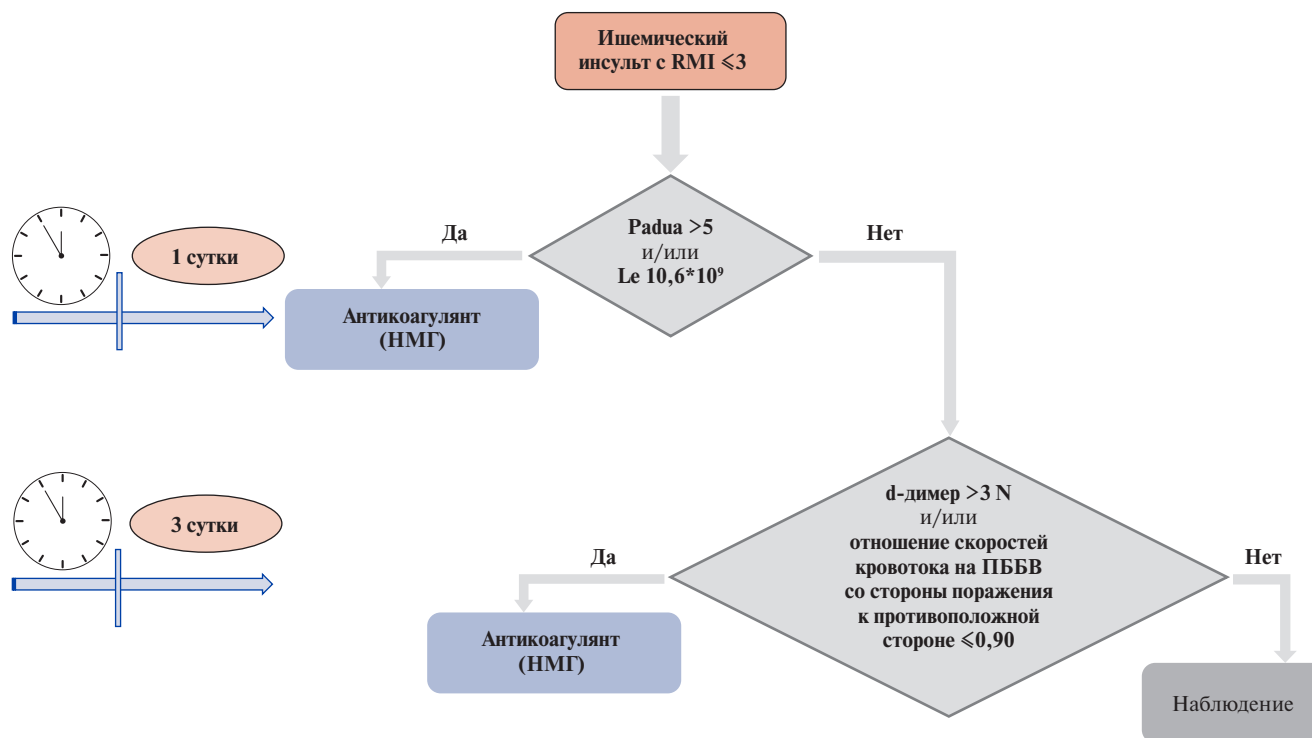


Рис. 4. Алгоритм определения показаний к назначению антикоагулянтов для профилактики ВТЭ у больных ИИ.

Сокращения: НМГ — низкомолекулярные гепарины, ПББВ — передняя большеберцовая артерия, RMI — индекс мобильности, Le — уровень лейкоцитов, N — верхний предел референсного интервала.

ющей как изолированный ТГВ, так и ТГВ с ТЭЛА, сопровождается достоверным многократным повышением риска летального исхода во время стационарного лечения по поводу ИИ (ОШ 15, 95% ДИ: 4-56, $p < 0,001$). При этом выявление ТЭЛА у больного с ранее диагностированным ТГВ не приводило к достоверному влиянию на частоту летальных исходов. Следует заметить, что подтверждение ТЭЛА у больного с ТГВ в сущности не меняет медикаментозную терапию ВТЭ — наличие ИИ является противопоказанием к тромболитической терапии ТЭЛА [3], при выявлении ВТЭ в любом ее проявлении (ТГВ, ТГВ с ТЭЛА) показано применение антикоагулянтов в лечебных дозах. Отсутствие влияния диагностированной ТЭЛА как на характер антитромботической терапии, так и на летальность при ИИ с ТГВ, делает закономерным вопрос о целесообразности проведения КТ-ангиопульмонографии для верификации ТЭЛА в данной группе пациентов. Действительно, в такой ситуации всегда присутствующий риск развития йод-индуцированной нефропатии не уравнивается очевидными преимуществами от проведения КТ-ангиографии. Между тем, согласно клиническим рекомендациям, выполнение КТ-ангиографии показано всем пациентам с высокой клинической вероятностью наличия ТЭЛА [3]. Полагаем, что выполнение визуализации необходимо, т.к. КТ-ангиография не ограничивается описа-

нием проходимости легочных артерий, но также дает информацию о легочной паренхиме и плевральных полостях, что востребовано при лечении тяжелых лежащих больных ИИ. У пациентов с низкой расчетной скоростью клубочковой фильтрации (и, соответственно, с максимальным риском контраст-индуцированной нефропатии) для диагностики ТЭЛА предпочтительно использование эхокардиографии.

Высокая летальность при ИИ, осложненном ВТЭ, подчеркивает важность выявления предикторов тромбозов для определения показаний к медикаментозной профилактике ТГВ. Ранние тромбозы достаточно надежно прогнозировались шкалой Padua (AUC 0,716), рекомендуемой для оценки риска ВТЭ у нехирургических больных. Но в отличие от классической интерпретации данной шкалы (высокий риск ≥ 4 баллов), в контексте тяжелого ИИ предиктором ВТЭ следует считать > 5 баллов. Комбинация шкалы Padua и лейкоцитоза улучшает прогнозирование, подтверждая связь воспаления и гиперкоагуляции при ранних тромбозах.

Повышенный уровень d-димера и низкое отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне, выявляемые уже на визите 1, не только претендуют на роль предикторов "поздних" тромбозов, но и наводят на мысль, что субклинический тромботический процесс у больных с "поздними" тромбозами начинается рано, за несколько дней до появления визуализируемого ТГВ.

Можно обратить внимание, что профилактическое применение низкомолекулярных гепаринов использовалось только в 5 случаях (табл. 1). Клинические рекомендации, как отечественные, так и зарубежные, остаются неопределёнными в отношении раннего применения антикоагулянтов для профилактики ТГВ из-за риска внутричерепных кровоизлияний. Однако предложенные предикторы ВТЭ помогают выделить пациентов с высоким риском тромбозов, для которых использование антикоагулянтов может быть оправданным.

Предполагается, что наличие большого количества баллов по Padua (>5) и лейкоцитоза ($>10,6 \cdot 10^9$) в первые сутки пребывания в стационаре могут являться критериями для применения антикоагулянтов для профилактики "ранних" ТГВ при ИИ. На 3 сут. пребывания в стационаре 3-кратное повышение верхнего предела референсного интервала уровня d-димера и отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне $\leq 0,90$ могут являться критериями для назначения антикоагулянтов с целью профилактики "поздних" ТГВ (рис. 4). Важно отметить, что пациенты с ВТЭ не имели достоверных отличий по шкале риска кровотечений IMPROVE, только 4 пациента по этой шкале имели ≥ 7 баллов, соответствующих высокому риску кровотечений (2 в подгруппе больных без ВТЭ и 2 в подгруппе "поздних" ВТЭ). Предлагаемый алгоритм

оценки риска ВТЭ уточняет и структурирует подход к профилактике венозных тромбозов с помощью антикоагулянтов.

Заключение

Частота выявления ТГВ у маломобильных больных ($\text{RMI} \leq 3$) с ИИ при двукратном УЗИ вен нижних конечностей за время госпитализации составляет 49%. По времени выявления тромбозы можно разделить на "ранние" (3 ± 1 сут. госпитализации) и "поздние" (10 ± 1 сут. госпитализации). Предикторами "ранних" тромбозов являются 1) наличие количества баллов по Padua >5 и 2) лейкоцитоза при поступлении $>10,6 \cdot 10^9$. Предикторами "поздних" тромбозов являются 1) 3-кратное повышение верхнего предела референсного интервала уровня d-димера и 2) отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне $\leq 0,90$ на 3 ± 1 сут. госпитализации. Для прогнозирования ВТЭ при ИИ можно использовать шкалы балльной оценки предлагаемых предикторов. Оценка риска ВТЭ на основании выявления предикторов позволяет определить пациентов, обоснованно нуждающихся в профилактическом применении антикоагулянтов.

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

Литература/References

- Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, et al.; GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439-58. doi:10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
- Klochikhina OA, Sprah VV, Stakhovskaya LV, et al. Dynamics of stroke incidence and mortality over an eight-year period in regions included in the federal stroke care reorganization program. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021;6(1):75-80. (In Russ.) Ключихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В. и др. Динамика показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за восьмилетний период на территориях, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021;6(1):75-80. doi:10.29413/ABS.2021-6.1.10.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Cherepanova NA, Erih AD, Pavlova TV, et al. Validation of the SIRENA scale for assessing the risk of in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism on an independent sample. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(2S):4984. (In Russ.) Черепанова Н.А., Эрлих А.Д., Павлова Т.В. и др. Валидизация шкалы SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии на независимой выборке. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(2S):4984. doi:10.15829/1560-4071-2022-4984.
- Erih AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):3849. (In Russ.) Эрлих А.Д., Атаканова А.Н., Нешпапа А.Г. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849.
- Aliyeva EH, Syromyatnikova LI, Erih AD, et al. Pulmonary embolism and atrial fibrillation: analysis of data from the Russian registry "SIRENA". *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5035. (In Russ.) Алиева Э.Х., Сыромятникова Л.И., Эрлих А.Д. и др. Тромбоэмболия легочной артерии и фибрилляция предсердий: анализ данных Российского регистра "СИРЕНА". *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5035. doi:10.15829/1560-4071-2022-5035.
- Keller K, Schmitt VH, Hahad O, et al. Outcome of Pulmonary Embolism with and without Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(10):2730. doi:10.3390/jcm13102730.
- Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2016;1(1):6-19. doi:10.1177/2396987316628384.
- Geeganage CM, Sprigg N, Bath MW, et al. Balance of symptomatic pulmonary embolism and symptomatic intracerebral hemorrhage with low-dose anticoagulation in recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(7):1018-27. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.005.
- 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(11):2450-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
- Ryabinkina YV, Gnedovskaya EV, Maksimova MYu, et al. Stroke: frequency and risk factors of venous thromboembolic complications in intensive care unit patients. *Anesthesiology and Reanimatology.* 2015;60(5):54-9. (In Russ.) Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Максимова М.Ю. и др. Инсульт: частота развития и факторы риска венозных тромбозомболических осложнений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2015;60(5):54-9.