

## ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА

Чазов С.А.<sup>1</sup>, Мехряков С.А.<sup>2</sup>, Павлова А.В.<sup>1</sup>, Кулеш А.А.<sup>1,2</sup>, Сыромятникова Л.И.<sup>1,2</sup>, Каракулова Ю.В.<sup>1</sup>, Шестаков В.В.<sup>1</sup>, Астанин П.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Введение.** По данным зарубежных исследований, частота бессимптомного тромбоза глубоких вен (ТГВ) в остром периоде инсульта варьирует от 10 до 75%, клинически явного — от 2 до 10%. ТГВ является жизнеугрожающим осложнением, так как может привести к развитию тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). **Цель исследования:** выявить предикторы развития ТГВ нижних конечностей у пациентов с инсультом по данным регистра регионального сосудистого центра (РСЦ).

**Материал и методы.** Обследованы 100 пациентов с инсультом, которые поступили в палаты/блок интенсивной терапии РСЦ с ноября по декабрь 2021 г. Помимо стандартного обследования, всем пациентам проводилось дуплексное сканирование вен нижних конечностей при поступлении и на 7-й день стационарного лечения.

**Результаты.** Частота встречаемости ТГВ составила 13%. В сравнении с пациентами без ТГВ, пациенты с тромбозом характеризовались более высокими медианными значениями показателей возраста (77 vs 67 лет,  $p = 0,015$ ), времени от развития инсульта до поступления в стационар (24 vs 5 часов,  $p = 0,026$ ), тяжести инсульта по шкале NIHSS при поступлении (16 vs 5 баллов,  $p = 0,006$ ) и завершении первого этапа лечения (10 vs 3 баллов,  $p = 0,010$ ), двигательных нарушений в ноге по шкале Medical Research Council (4 vs 1 баллов,  $p = 0,011$ ) и шкалы IMPROVE-VTE (4 vs 2 баллов,  $p < 0,001$ ). У половины пациентов с ТГВ тромбоз имел место уже при поступлении в стационар, у остальных возник в процессе лечения. У четверти пациентов тромбоз вовлек проксимальные вены и осложнился у одного пациента развитием ТЭЛА, у остальных наблюдался дистальный ТГВ. Во всех случаях ТГВ развивался в паретичной конечности. У всех пациентов тромбоз изначально расценен как бессимптомный и диагностирован только при дуплексном сканировании вен. К наиболее значимым факторам риска развития ТГВ в остром периоде инсульта отнесены возраст от 64 лет и выше (ОШ = 8,1), тяжесть инсульта по шкале NIHSS при поступлении от 6 баллов и выше (ОШ = 5,6), время до поступления от 10 часов и выше (ОШ = 3,8), сила в ноге не более 3 баллов (ОШ = 4,5) и результат шкалы IMPROVE-VTE от 3 баллов и выше (ОШ = 9,5). При построении логистической регрессионной модели с использованием выявленных факторов риска получены значения точности, равные 83% и 85% для обучающей и тестовой выборки соответственно.

**Заключение.** ТГВ наблюдается у 13% пациентов в остром периоде инсульта и ассоциирован с возрастом пациентов, тяжестью инсульта и двигательных нарушений, временем от развития симптомов до поступления в стационар и риском венозных тромбоэмболических осложнений по шкале IMPROVE-VTE.

**Ключевые слова:** инсульт, тромбоз глубоких вен, ультразвуковая диагностика, предикторы

**Для цитирования:** Чазов С.А., Мехряков С.А., Павлова А.В., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Каракулова Ю.В., Шестаков В.В., Астанин П.А. Предикторы развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(5):36–44. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-36-44

**Для корреспонденции:** Кулеш Алексей Александрович — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

### Информация об авторах

Чазов С.А., <https://orcid.org/0000-0001-5239-744X>

Мехряков С.А., <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>

Павлова А.В., <https://orcid.org/0000-0001-6151-6412>

Кулеш А.А., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Сыромятникова Л.И., <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Каракулова Ю.В., <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Шестаков В.В., <https://orcid.org/0000-0002-6310-9316>

Астанин П.А., <https://orcid.org/0000-0002-1854>

### PREDICTORS OF THROMBOSIS DEVELOPMENT IN THE ACUTE PERIOD OF STROKE

Chazov S.A.<sup>1</sup>, Mekhryakov S.A.<sup>2</sup>, Pavlova A.V.<sup>1</sup>, Kulesh A.A.<sup>1,2</sup>, Syromyatnikova L.I.<sup>1,2</sup>, Karakulova J.V.<sup>1</sup>, Shestakov V.V.<sup>1</sup>, Astanin P.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia

<sup>2</sup>State Autonomous Institution of Health of Perm “City Clinical Hospital №4”, Perm, Russia

<sup>3</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov” of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

### Abstract

**Introduction.** According to foreign studies, the frequency of asymptomatic deep vein thrombosis (DVT) in the acute period of stroke varies from 10 to 75%, clinically obvious — from 2 to 10%. DVT is a life-threatening complication as it can lead to the development of pulmonary embolism (PE).

**Purpose of the study:** to identify predictors of DVT development in the lower extremities in patients with stroke according to the registry of the Regional Vascular Center (RVC).

**Materials and methods.** 100 patients with stroke who were admitted to the wards/intensive care unit of the RVC from November to December 2021 were examined. In addition to the standard examination, all patients underwent duplex scanning of the veins of the lower extremities upon admission and on the 7th day of inpatient treatment.

**Results.** The incidence of DVT was 13%. Compared with patients without DVT, patients with thrombosis were characterized by higher median values of age (77 vs 67 years,  $p = 0.015$ ), time from stroke to hospital admission (24 vs 5 hours,  $p = 0.026$ ), stroke severity by NIHSS score at admission (16 vs 5 points,  $p = 0.006$ ) and completion of the first stage of treatment (10 vs 3 points,  $p = 0.010$ ), movement disorders in the leg according to the Medical Research Council scale (4 vs 1 points,  $p = 0.011$ ) and IMPROVE-VTE scales (4 vs 2 points,  $p < 0.001$ ). In half of patients with DVT, thrombosis occurred already at admission to the hospital, in the rest it occurred during treatment. In a quarter of patients, thrombosis involved the proximal veins and was complicated by the development of PE in one patient, the rest had distal DVT. In all cases, DVT developed in the paretic limb. In all patients, thrombosis was initially regarded as asymptomatic and was diagnosed only by duplex scanning of the veins. The most significant risk factors for developing DVT in the acute period of stroke were age 64 years and over (OR = 8.1), stroke severity on the NIHSS scale at admission of 6 points and above (OR = 5.6), time to admission from 10 hours or more (OR = 3.8), leg strength not more than 3 points (OR = 4.5) and an IMPROVE-VTE score of 3 points or more (OR = 9.5). When building a logistic regression model using the identified risk factors, accuracy values were obtained equal to 83% and 85% for the training and test samples, respectively.

**Conclusion.** DVT is observed in 13% of patients in the acute period of stroke and is associated with the age of patients, the severity of stroke and movement disorders, the time from the development of symptoms to hospital admission, and the risk of venous thromboembolic complications according to the IMPROVE-VTE scale.

**Key words:** stroke, deep vein thrombosis, ultrasound diagnostics, predictors

**For citation:** Chazov S.A., Mekhryakov S.A., Pavlova A.V., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Karakulova J.V., Shestakov V.V., Astanin P.A. Predictors of thrombosis development in the acute period of stroke. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(5):36–44. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-36-44

**For correspondence:** Kulesh Alexey Aleksandrovich — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

### Information about authors

Chazov S.A., <https://orcid.org/0000-0001-5239-744X>

Mekhryakov S.A., <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>

Pavlova A.V., <https://orcid.org/0000-0001-6151-6412>

Kulesh A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Syromyatnikova L.I., <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Karakulova J.V., <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Shestakov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-6310-9316>

Astanin P.A., <https://orcid.org/0000-0002-1854>

Received 22.04.2022  
Accepted 28.08.2022

**Сокращения:** ВМК — внутримозговое кровоизлияние; ОШ — отношения шансов; РСЦ — региональный сосудистый центр; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоемболия легочной артерии; CDUS (complete duplex ultrasound) — полное дуплексное сканирование; IMPROVE-VTE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) — инструмент Международного медицинского регистра профилактики венозной тромбоемболии; MRC (Medical Research Council) — шкала оценки двигательного дефицита; mRS (Modified Rankin Scale) — модифицированная шкала Рэнкина; NIHSS (National Institutes of Health

Stroke Scale) — шкала инсульта Национального института здоровья.

**Введение.** Пациенты с инсультом подвержены высокому риску тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. По данным зарубежных исследований, частота бессимптомного ТГВ при инсульте варьирует от 10 до 75%, клинически явного — от 2 до 10%. При этом внутримозговое кровоизлияние характеризуется в 2–4 раза более высоким риском развития осложнения [1–5]. Тогда как дистальный тромбоз (суральные вены), как правило, относительно безопасен, проксимальный ТГВ (подколенная вена и выше) ассоциирован с 15% летальностью

ввиду повышения риска развития тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) [4]. Определение ТГВ у иммобилизованных пациентов на основании клинических характеристик невозможно [6], что обосновывает необходимость проведения скрининга. Диагностика ТГВ при помощи дуплексного сканирования представляется приемлемым в рутинной практике методом, так как в случае его обнаружения позволит изменить профилактическую стратегию, которая включает низкие дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина и/или перемежающуюся пневмокомпрессию [2], на лечебную — антикоагулянты в полной дозе [7]. Однако тотальный скрининг неоправдан по причине высоких экономических затрат, что актуализирует важность поиска клинических предикторов ТГВ у пациентов в остром периоде инсульта.

**Цель исследования:** выявить предикторы развития ТГВ нижних конечностей у пациентов с инсультом по данным регистра регионального сосудистого центра (РСЦ).

**Материал и методы.** Обследованы 100 пациентов с инсультом, в экстренном порядке поступившие в неврологическое отделение РСЦ с ноября по декабрь 2021 г. Критерии включения в исследование: ишемический инсульт или внутримозговое кровоизлияние (ВМК), острый период заболевания, поступление пациента в палату/блок интенсивной терапии. В исследование не включались пациенты без нарушения мобильности (индекс мобильности Ривермид 7 и выше) на момент поступления в стационар. Из исследования исключались пациенты, не прошедшие оба скрининговых ультразвуковых исследования.

**Стандартное обследование.** Всем пациентам выполнялась экстренная нейро- и ангиовизуализация, объем которой определялся, исходя из необходимости проведения реперфузионной терапии, а также обследование, направленное на поиск причины инсульта.

**Шкалы и индексы.** Использовались следующие шкалы: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale — шкала инсульта Национального института здоровья) для оценки выраженности неврологического дефицита, mRS (Modified Rankin Scale — модифицированная шкала Рэнкина) для оценки общей инвалидизации, шкала оценки мышечной силы MRC (Medical Research Council — шкала оценки двигательного дефицита), индекс мобильности Ривермид и шкала IMPROVE-VTE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism — инструмент Международного медицинского регистра профилактики венозной тромбозии) для прогнозирования риска венозной тромбозии [8].

**Ультразвуковое исследование.** Всем пациентам при поступлении в стационар и на седьмые сутки проводилось ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей. Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате GE Vivid S70N. В качестве методики выбора применялось сканирование CDUS

(complete duplex ultrasound — полное дуплексное сканирование), заключающееся в компрессии глубоких вен на всем протяжении от паховых связок до лодыжек с обеих сторон, а также в использовании спектрального доплера и цветового доплеровского картирования. Компрессия датчиком выполнялась с интервалом 2 см [9].

**Профилактика ТГВ.** Всем пациентам проводилась профилактика ТГВ в соответствии с рекомендациями Европейского общества инсульта [2] в виде назначения низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе (пациентам с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК) антикоагулянт назначался на вторые сутки — после контрольной компьютерной томографии головного мозга) и перемежающейся пневмокомпрессии (при отсутствии противопоказаний, таких как открытые раны на ногах, наличие ТГВ, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, тяжелые заболевания периферических артерий, спутанное сознание и выраженные когнитивные нарушения). Комбинированную профилактику ТГВ получали 58% пациентов.

**Статистическая обработка.** В описательных таблицах для количественных данных рассчитывались медиана, 25% и 75% перцентили (Me [P25; P75]). Для качественных признаков рассчитывались доли, выраженные в процентах (%). Анализ различий между количественными и ранговыми признаками для независимых групп осуществлялся с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для качественных данных осуществлялось построение таблиц сопряженности, после чего производилась оценка взаимосвязи между параметрами с использованием точного критерия Фишера. Оценка связи между количественными и ранговыми показателями производилась с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми при проверке статистических гипотез считались результаты при  $p < 0,050$ .

Выявление предикторов развития ТГВ производилось в несколько этапов. На первом этапе выполнялась оценка межгрупповых различий (для групп пациентов с развитием ТГВ и без развития ТГВ) по предполагаемым предикторам с использованием перечисленных ранее непараметрических методов оценки различий. На втором этапе для статистически значимо различающихся клинических параметров рассчитывались отношения шансов (ОШ) с определением доверительного интервала (95%) и оценкой статистической значимости для соответствующего порогового значения. На третьем этапе производился корреляционный анализ с целью выявления и исключения сильно коррелирующих переменных, после чего осуществлялось построение бинарного классификатора с использованием алгоритма логистической регрессии. Для реализации всех указанных статистических методов, включая построение логистической регрессионной модели, использованы собственные программные инструменты, разработанные с применением специализированных библиотек языка программирования

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Критерий	Пациенты без ТГВ (n = 87)	Пациенты с ТГВ (n = 13)	p
Возраст, годы	67,0 [58,0; 74,0]	77,0 [67,0; 83,5]	<b>0,015</b>
Мужской пол	39 (44,8%)	5 (38,5%)	0,770
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,3 [25,2; 32,0]	27,5 [25,4; 29,6]	0,724
Пневмония	9 (10,3%)	3 (23,1%)	0,187
Мочевая инфекция	20 (23,0%)	4 (30,8%)	0,506
СРБ при поступлении, мг/л	7,0 [2,7; 24,9]	25,7 [8,7; 43,4]	0,081
Злокачественные новообразования	5 (5,7%)	3 (23,1%)	0,066
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Тип инсульта: ишемический/внутричерепное кровоизлияние	81 (93,1%)/6 (6,9%)	11 (84,6%)/2 (15,4%)	0,278
Внутривенный тромболитис	31 (35,6%)	2 (15,4%)	0,210
Время до поступления, часы	5,0 [2,0; 15,0]	24,0 [4,3; 84,0]	<b>0,023</b>
Длительность лечения, дни	9,0 [8,0; 12,0]	14,0 [9,5; 16,0]	<b>0,034</b>
mRS до инсульта $\geq 3$ , баллы	12 (13,8%)	2 (15,4%)	1,000
NIHSS при поступлении, баллы	5,0 [3,0; 12,0]	16,0 [6,5; 21,0]	<b>0,006</b>
Индекс Ривермид на 2-й день	3,0 [1,0; 7,0]	0,0 [0,0; 1,0]	<b>&lt; 0,001</b>
Сила в ноге при поступлении, баллы	4,0 [2,0; 5,0]	1,0 [0,0; 4,5]	<b>0,011</b>
NIHSS при выписке, баллы	3,0 [0,0; 8,0]	10,0 [5,0; 15,5]	<b>0,010</b>
mRS при выписке $\geq 3$ , баллы	42 (48,3%)	12 (92,3%)	<b>0,003</b>
IMPROVE-VTE, баллы	2,0 [1,0; 3,0]	4,0 [3,5; 6,0]	<b>&lt; 0,001</b>

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоз легочной артерии; NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья США; mRS — модифицированная шкала Рэнкина; IMPROVE-VTE — шкала Международного регистра медицинской профилактики венозной тромбозии (International Medical Prevention Registry of Venous Thromboembolism).

Table 1

Characteristics of the examined patients

Criterion	Patients without DVT (n = 87)	Patients with DVT (n = 13)	p
Age, years	67.0 [58.0; 74.0]	77.0 [67.0; 83.5]	<b>0.015</b>
Male gender	39 (44.8%)	5 (38.5%)	0.770
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	27.3 [25.2; 32.0]	27.5 [25.4; 29.6]	0.724
Pneumonia	9 (10.3%)	3 (23.1%)	0.187
Urinary infection	20 (23.0%)	4 (30.8%)	0.506
CRP at admission, mg/l	7.0 [2.7; 24.9]	25.7 [8.7; 43.4]	0.081
Malignant neoplasms	5 (5.7%)	3 (23.1%)	0.066
History of DVT/PE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.000
Type of stroke: ischemic/intracerebral hemorrhage	81 (93.1%)/6 (6.9%)	11 (84.6%)/2 (15.4%)	0.278
Intravenous thrombolysis	31 (35.6%)	2 (15.4%)	0.210
Time to admission, hours	5.0 [2.0; 15.0]	24.0 [4.3; 84.0]	<b>0.023</b>
Duration of treatment, days	9.0 [8.0; 12.0]	14.0 [9.5; 16.0]	<b>0.034</b>
mRS before stroke $\geq 3$ , points	12 (13.8%)	2 (15.4%)	1.000
NIHSS at admission, points	5.0 [3.0; 12.0]	16.0 [6.5; 21.0]	<b>0.006</b>
Rivermead index for day 2	3.0 [1.0; 7.0]	0.0 [0.0; 1.0]	<b>&lt; 0.001</b>
Strength in the leg at admission, points	4.0 [2.0; 5.0]	1.0 [0.0; 4.5]	<b>0.011</b>
NIHSS at discharge, points	3.0 [0.0; 8.0]	10.0 [5.0; 15.5]	<b>0.010</b>
mRS at discharge $\geq 3$ , points	42 (48.3%)	12 (92.3%)	<b>0.003</b>
IMPROVE-VTE, points	2.0 [1.0; 3.0]	4.0 [3.5; 6.0]	<b>&lt; 0.001</b>

Note: CRP — C-reactive protein; DVT — deep vein thrombosis; PE — pulmonary embolism; NIHSS — US National Institutes of Health Stroke Scale; mRS — modified Rankin scale; IMPROVE-VTE — International Medical Prevention Registry of Venous Thromboembolism.

Ryhton (3.7). Для валидации логистической регрессионной модели исследуемая выборка предварительно разделялась на обучающую и тестовую в соотношении 60:40. Ввиду сильного дисбаланса классов непосредственно перед построением модели производилась процедура структурной компенсации (oversampling) минорного класса в обучающей выборке. Структура тестовой выборки не изменялась с целью достижения условий, максимально

приближенных к реальной клинической практике, при оценке качества работы модели. Оценка качества классификации осуществлялась с использованием таких метрик, как точность и F1-мера (для каждого из двух классов).

**Результаты.** В результате скрининга у 13 пациентов (13%) за время стационарного лечения (первый этап) выявлен ТГВ. Характеристика пациентов с ТГВ и без такового представлена в табл. 1.

Как следует из таблицы, статистически значимых межгрупповых различий между пациентами с ТГВ и без такового не выявлено по полу, индексу массы тела, уровню СРБ, типу инсульта, величине mRS до инсульта, частоте проведения внутривенного тромболитика, а также наличию пневмонии, мочевой инфекции, ТГВ/ТЭЛА и злокачественных новообразований в анамнезе. В сравнении с пациентами без тромбоза пациенты с ТГВ отличались по таким параметрам, как возраст, время от развития инсульта до поступления в стационар и длительность стационарного лечения. Медианные значения по всем указанным параметрам были выше в группе пациентов с ТГВ. Также пациенты статистически значимо различались по степени тяжести инсульта по NIHSS при поступлении и при выписке из отделения, выраженности двигательных нарушений в нижней конечности, иммобилизации в соответствии с индексом Ривермида и функциональному дефициту по шкале Рэнкина при завершении первого этапа лечения. Медианные значения по всем представленным клиническим параметрам были выше в группе с ТГВ. Медианный балл по шкале IMPROVE-VTE оказался в два раза выше в группе ТГВ, чем у пациентов без тромбоза ( $p < 0,001$ ).

Как отражено на рис. 1, у 7 пациентов (7%) ТГВ выявлен при поступлении: у 6 из них имелся дистальный тромбоз (вены голени), у одного — проксимальный (подколенная вена). У 2 пациентов обнаружено двустороннее поражение, у остальных ТГВ

локализовался только с одной стороны. У двоих из 7 пациентов произошла полная реканализация к моменту 2-го скрининга, у одного пациента отмечалась частичная реканализация (проксимальный тромбоз перешел в дистальный); у одного пациента ТГВ развился с противоположной стороны. Еще у 6 пациентов (6%) ТГВ выявлен при повторном сканировании, из них дистальный ТГВ — у 4, проксимальный — у 2 пациентов. Все тромбозы расценены как бессимптомные, визуально конечности были не изменены. Двигательные нарушения в ногах имели место у 10 пациентов; из них ТГВ развился в 10 паретичных конечностях и 3 непаретичных.

Следующим этапом исследования верифицированы статистически значимые факторы риска развития ТГВ (табл. 2).

Из табл. 2 следует, что повышение IMPROVE-VTE до уровня 3 баллов и более увеличивало риск развития ТГВ в 9,5 раза ( $p = 0,002$ ). Пожилой возраст пациента (64 года и старше) приводил к возрастанию риска развития ТГВ в 8,1 раза ( $p = 0,029$ ). Остальные значимые факторы риска представлены в таблице.

Для прогнозирования риска развития ТГВ у пациента необходимо зафиксировать значения пяти параметров: IMPROVE-VTE (в баллах), возраст (в годах), NIHSS при поступлении (в баллах), парез в ноге (в баллах), время до поступления (в часах). Указанные значения приводятся к стандартизированной форме с использованием табл. 3 и формулы X:

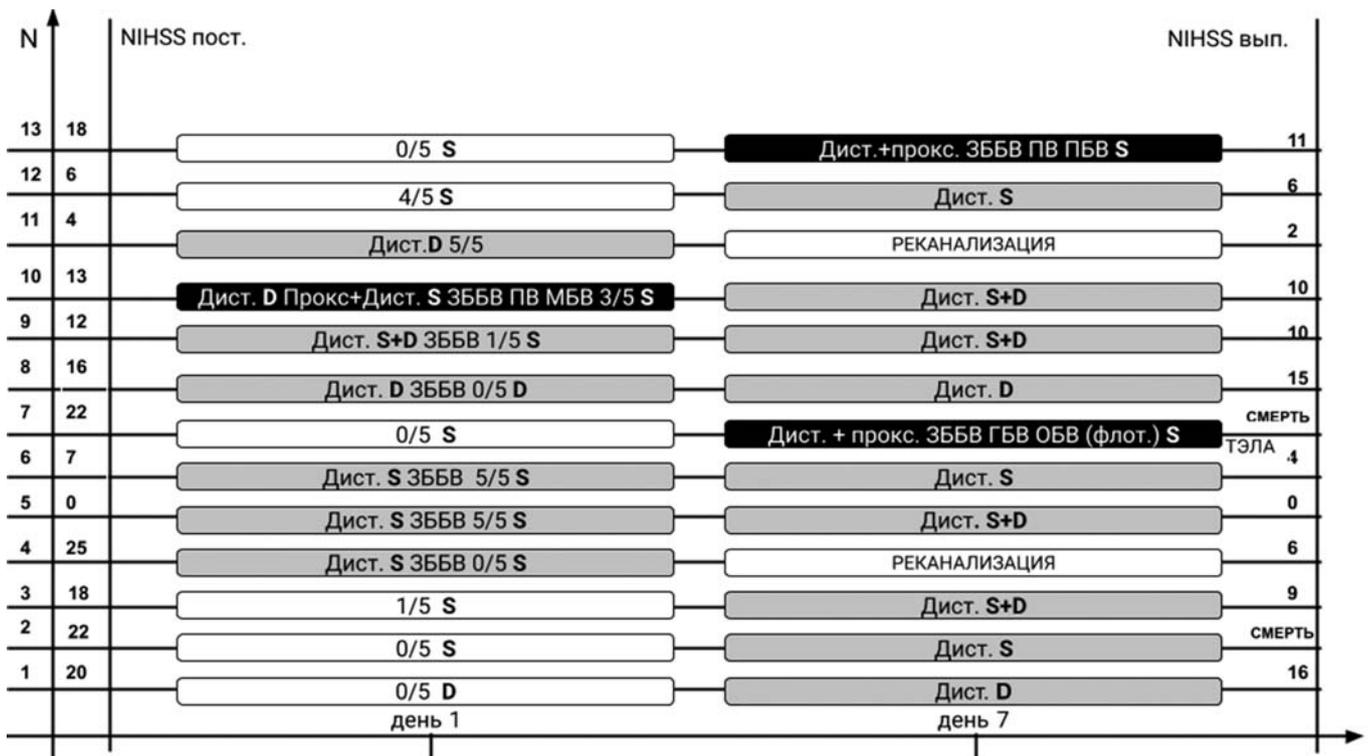


Рис. 1. Характеристика пациентов с тромбозом глубоких вен при первом и втором скрининге

Цифрами указаны баллы по шкале MRC: d — справа, s — слева

Примечание: NIHSS — шкала инсульта национальных институтов здоровья США; ОБВ — общая бедренная вена; ГБВ — глубокая бедренная вена; ПВ — поверхностная бедренная вена; ПБВ — подколенная вена; ЗББВ — задние большеберцовые вены; МБВ — малоберцовые вены; ТЭЛА — тромбоз легочной артерии

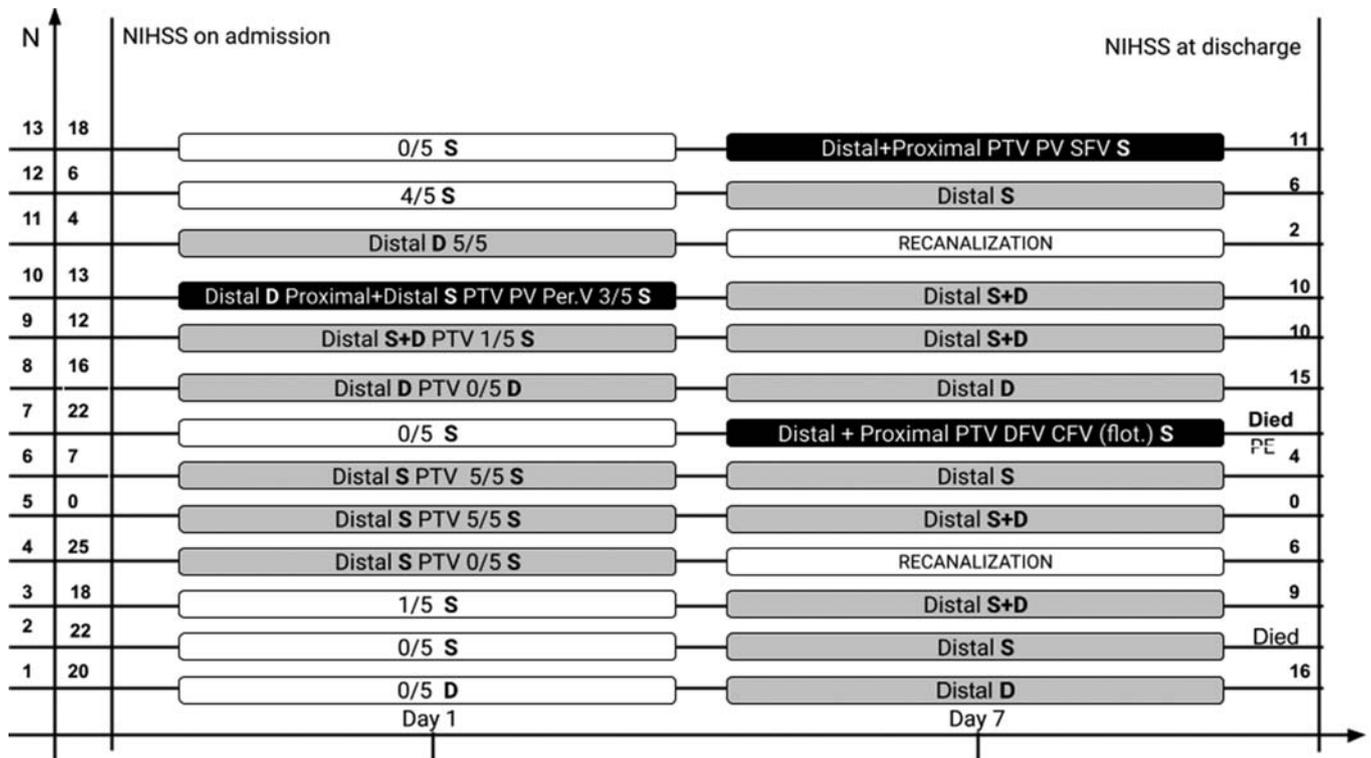


Fig. 1. Characteristics of patients with deep vein thrombosis at the first and second screenings

The numbers indicate the scores on the MRC scale: d — on the right, s — on the left

Note: NIHSS — US National Institutes of Health Stroke Scale; CFV — common femoral vein; DFV — deep femoral vein; SFV — superficial femoral vein; PV — popliteal vein; PTV — posterior tibial veins; Per.V — peroneal veins; PE — pulmonary embolism

$$x_{standard} = \frac{x_i - u_i}{s_i}, \quad (1)$$

где  $x_{standard}$  — стандартизованное значение параметра;  $x_i$  — исходное значение параметра, зарегистрированное у пациента;  $u_i$  — значение  $u$  из таблицы 3 для соответствующего параметра;  $s_i$  — значение  $s$  из таблицы 3 для соответствующего параметра.

Каждое из пяти стандартизованных значений клинических параметров используется для расчета величины логистической функции ( $y$ ) по следующей формуле:

$$y = -0,875 + 0,511 \times \text{Возраст} + 0,230 \times \text{Время до поступления} + 0,260 \times \text{NIHSS при поступлении} + 0,172 \times \text{Парез в ноге} + 0,961 \times \text{IMPROVE} - \text{VTE}. \quad (2)$$

Таблица 2

Статистически значимые факторы риска развития тромбоза глубоких вен

Параметр	ОШ [L <sub>95%</sub> ; U <sub>95%</sub> ]	p
IMPROVE-VTE, баллы ≥ 3	9,5 [2,0; 45,4]	0,002
Возраст, лет ≥ 64	8,1 [1,0; 64,9]	0,029
NIHSS при поступлении, баллы ≥ 6	5,6 [1,2; 26,9]	0,019
Парез в ноге, баллы ≤ 3	4,5 [1,3; 15,9]	0,028
Время до поступления, часов ≥ 10	3,8 [1,1; 12,6]	0,025

Table 2

Statistically significant risk factors for developing deep vein thrombosis

Parameter	OR [L <sub>95%</sub> ; U <sub>95%</sub> ]	p
IMPROVE-VTE score ≥ 3	9.5 [2.0; 45.4]	0.002
Age, years ≥ 64	8.1 [1.0; 64.9]	0.029
NIHSS at admission score ≥ 6	5.6 [1.2; 26.9]	0.019
Paresis in the leg, points ≤ 3	4.5 [1.3; 15.9]	0.028
Time to admission, hours ≥ 10	3.8 [1.1; 12.6]	0.025

Таблица 3

Значения эмпирических показателей распределения для стандартизации значений при персонализированной оценке вероятности развития тромбоза глубоких вен

Параметр	u	s
IMPROVE-VTE	2,35	1,79
Возраст	67,34	12,38
NIHSS при поступлении	8,66	7,29
Парез в ноге	3,30	1,90
Время до поступления	21,98	40,89

Table 3

Values of empirical distribution indicators for standardization of values in a personalized assessment of the likelihood of developing deep vein thrombosis

Parameter	u	s
IMPROVE-VTE	2.35	1.79
Age	67.34	12.38
NIHSS at admission	8.66	7.29
Paresis in the leg	3.30	1.90
Time to admission	21.98	40.89

Таблица 4

Метрики классификации для модели логистической регрессии

Параметр	Обучающая выборка	Тестовая выборка
Точность	83%	85%
F <sub>1</sub> -мера для классификации лиц с риском развития ТГВ	83%	70%
F <sub>1</sub> -мера для классификации лиц без риска развития ТГВ	82%	90%

Table 4

Classification metrics for the logistic regression model

Parameter	Training set	Test sample
Accuracy	83%	85%
F <sub>1</sub> -measure to classify individuals at risk of developing DVT	83%	70%
F <sub>1</sub> -measure to classify individuals without risk of developing DVT	82%	90%

Затем рассчитанное значение логистической функции ( $y$ ) используется для вычисления вероятности развития ТГВ у пациента:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}} . \quad (3)$$

Значение  $p$  представляет собой вероятность развития ТГВ у пациента. При значении  $p \geq 0,5$  прогнозируется развитие ТГВ, при значении  $p < 0,5$  развитие ТГВ у пациента не прогнозируется.

Полученная модель обладает высокой прогностической способностью, о которой свидетельствуют адекватные значения метрик, рассчитанные для обучающей и валидационной (тестовой) выборок и представленные в табл. 4. Близость значений метрик указывает на отсутствие выраженного переобучения классификатора и на возможность его применения в клинической практике благодаря репрезентативности и воспроизводимости результатов. Важно отметить, что выраженный дисбаланс классов накладывает определенные ограничения на спектр применяемых метрик для оценки классификации:

общепринятые в клинической среде значения чувствительности, специфичности и прогноза теряют свою информативность. Вместо них были использованы интегральные метрики F<sub>1</sub>, характеризующие качество прогнозирования для каждой когорты пациентов. Итоговая оценка качества бинарной классификации производилась с применением ROC-анализа, результаты которого представлены на рис. 2. Значения AUC (площади под кривой) составили 0,905 и 0,914 для обучающей и тестовой выборок соответственно.

**Обсуждение.** Впервые в отечественной популяции на основании стандартизированного тотального ультразвукового скрининга проанализированы частота и предикторы развития ТГВ у пациентов в первую неделю стационарного лечения инсульта. Общая характеристика включенных в скрининг пациентов свидетельствует о типичности их клинического портрета для палат интенсивной терапии: пожилой возраст, преобладание ишемического инсульта над ВМК в соотношении 9:1, проведение внутривенного тромболитика в каждом третьем случае и существенная частота инфекционных осложнений (инсульт-ассоциированная пневмония и мочевиная инфекция).

Показано, что ТГВ наблюдается у 13% пациентов. Полученные данные в целом соответствуют результатам последних зарубежных исследований с поправкой на тип инсульта и сроки проведения скринингового дуплексного сканирования. Так, в исследовании Т. Могі и соавт. дуплексное сканирование, выполненное в первые 72 ч инсульта (ишемический инсульт — 80%), позволило выявить ТГВ у 17,6% пациентов [10]. В исследовании Х.-С. Liu и соавт. при оценке в первые 2 нед. мозговой катастрофы частота ТГВ составляла 21,1% для ишемического инсульта и 28,5% для ВМК [11]. В работе Z. Liu и соавт. ТГВ наблюдался в первые 72 ч у 15,8% пациентов с ишемическим инсультом, которым выполнен внутривенный тромболитик [12].

Среди 13 наших пациентов с ТГВ у 7 тромбоз имел место уже при поступлении в стационар, у 6 пациентов возник в процессе лечения, несмотря

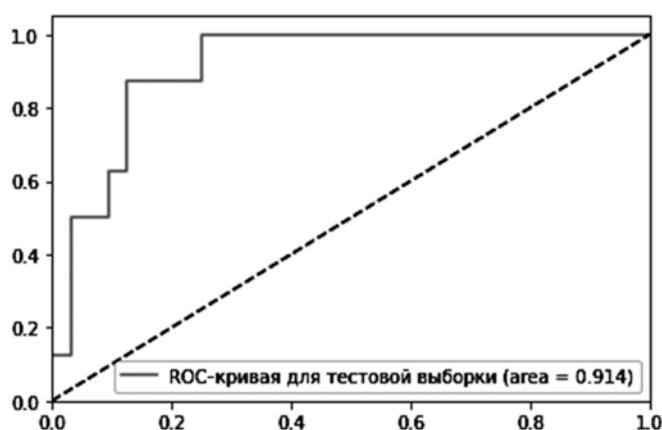
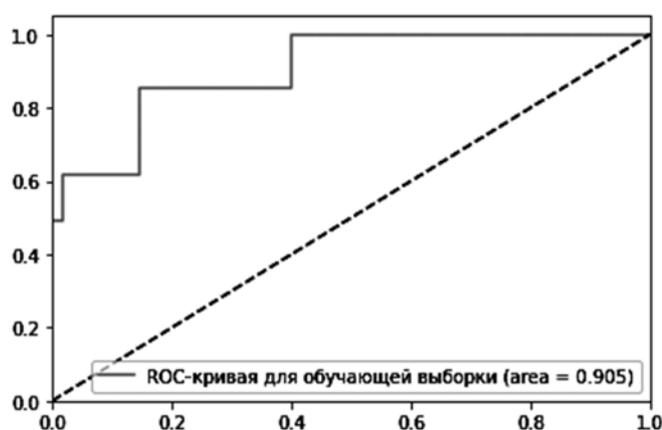


Рис. 2. ROC-анализ для модели логистической регрессии  
Fig. 2. ROC analysis for a logistic regression model

на проводимую профилактику. Важно отметить, что различий между подгруппами пациентов с ТГВ и без такового по составу и интенсивности профилактики ТГВ (антикоагулянты, пневмокомпрессия) не установлено.

У четверти пациентов тромбоз вовлекал проксимальные вены и осложнился в одном случае развитием ТЭЛА с летальным исходом; у остальных пациентов наблюдался дистальный ТГВ. Во всех случаях ТГВ развился в паретичной конечности. Двусторонний тромбоз выявлен у четырех пациентов (поровну при первом и втором скрининге). У всех обследованных тромбоз расценен как бессимптомный и диагностирован только при дуплексном сканировании вен. В исследовании CLOTS 1&2 (the Clots in Legs Or sTocking s after Stroke) включены 5632 иммобилизованных пациентов с инсультом. ТГВ выявлен у 11,4% пациентов при первом скрининге при помощи дуплексного сканирования (7–10-й день) и у 3,1% пациентов при втором скрининге (25–30-й день). При этом у 60% пациентов ТГВ был бессимптомным, ТЭЛА осложнила течение заболевания в 5% случаев. Тромбоз вен голени имел место у 39% пациентов, подколенных вен — у 21% и бедренных вен — у 40% обследованных. Паретичная нижняя конечность страдала у 73% пациентов, в 16% случаев наблюдался двусторонний тромбоз [13]. Допуская сопоставимость исходных характеристик обследованных нами пациентов и выборки исследования CLOTS 1&2, установлена сопоставимая частота ТГВ при более высокой встречаемости двустороннего, клинически явного, проксимального тромбоза, а также ТЭЛА, что может быть обусловлено различиями в профилактике венозных тромбозомболических осложнений.

По результатам предшествующих исследований, ведущими факторами риска ТГВ у пациентов с инсультом являются иммобилизация, двигательные нарушения в ноге, высокий балл NIHSS (данные факторы определяют 68% риска), а также наличие инфекционных осложнений, дегидратация, пожилой возраст, злокачественные новообразования, ожирение, наличие ТГВ в анамнезе и др. [2, 5, 10, 12, 14–17]. В нашей работе к наиболее значимым факторам риска развития ТГВ в остром периоде инсульта отнесены (в порядке уменьшения значимости): результат IMPROVE-VTE  $\geq 3$  баллов, возраст  $\geq 64$  лет, NIHSS при поступлении  $\geq 6$  баллов, сила в ноге  $\leq 3$  баллов и время до поступления  $\geq 10$  часов. При построении логистической регрессионной модели с использованием выявленных факторов риска получены значения точности, равные 83% и 85% для обучающей и тестовой выборок соответственно. Аналогичный подход оценки риска ВТЭО у пациентов с инсультом представлен в недавнем китайском исследовании [18], в котором разработана номограмма риска ТГВ у пациентов с инсультом. Система стратификации риска включала несколько иные факторы риска, такие как возраст, пол, наличие пневмонии, злокачественные новообразования, фибрилляцию предсердий и парез нижних конечностей, что может быть

обусловлено специфическими характеристиками популяции, особенностями профилактики.

**Заключение.** Частота встречаемости ТГВ в остром периоде инсульта составляет 13%, при этом у половины пациентов осложнение имелось уже на момент поступления в стационар. У всех пациентов ТГВ носил бессимптомный характер и развивался преимущественно в дистальных венах паретичной нижней конечности. К наиболее значимым факторам риска ТГВ в остром периоде инсульта отнесены возраст, NIHSS при поступлении, время до поступления, парез в ноге и результат шкалы IMPROVE-VTE. Скрининговое проведение дуплексного сканирования вен нижних конечностей представляется эффективным методом ранней диагностики ТГВ у пациентов с инсультом, однако необходимо определение групп пациентов, в которых данная диагностическая стратегия будет наиболее оправданной.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с настоящим исследованием.

**Информация о спонсорстве.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liu L.P., Zheng H.G., Wang D.Z., Wang Y.L., Hussain M., Sun H.X. et al. Risk assessment of deep-vein thrombosis after acute stroke: a prospective study using clinical factors. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(5):403–10. <https://doi.org/10.1111/cns.12227>
2. Dennis M., Caso V., Kappelle L.J., Pavlovic A., Sandercock P.; 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. <https://doi.org/10.1177/2396987316628384>
3. Rinde L.B., Småbrekke B., Mathiesen E.B., Løchen M.L., Njølstad I., Hald E.M. et al. Ischemic Stroke and Risk of Venous Thromboembolism in the General Population: The Tromsø Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(11):e004311. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004311>
4. Khan MT, Ikram A, Saeed O, Afridi T, Sila CA, Smith MS, et al. Deep Vein Thrombosis in Acute Stroke — A Systemic Review of the Literature. *Cureus.* 2017;9(12):e1982. <https://doi.org/10.7759/cureus.1982>
5. Cai Q., Zhang X., Chen H. Patients with venous thromboembolism after spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Thromb J.* 2021;19(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00345-z>
6. Dennis M., Sandercock P., Reid J., Graham C., Murray G., Venables G. et al. CLOTS Trials Collaboration. Can clinical features distinguish between immobile patients with stroke at high and low risk of deep vein thrombosis? Statistical modelling based on the CLOTS trials cohorts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(10):1067–73. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.235945>
7. Mazzolai L., Aboyans V., Ageno W., Agnelli G., Alatri A., Bauersachs R. et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4208–4218. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx003>
8. Spyropoulos A.C., Anderson F.A. Jr., FitzGerald G., Decousus H., Pini M., Chong B.H. et al.; IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011;140(3):706–714. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1944>

9. Needleman L., Cronan J.J., Lilly M.P., Merli G.J., Adhikari S., Hertzberg B.S. et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation*. 2018;137(14):1505–1515. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687>
10. Mori T., Yoshioka K., Tanno Y. Frequency of deep vein thrombosis at admission for acute stroke and associated factors: a cross-sectional study. *Thromb J*. 2021;19(1):62. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00315-5>
11. Liu X.C., Chen X.W., Li Z.L., Wang S.C., Chen C. Anatomical distribution of lower-extremity deep venous thrombosis in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(7):104866. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104866>
12. Liu Z., Liu D., Guo Z.N., Jin H., Sun T., Ni C., Yan X. Incidence and Risk Factors of Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis After Thrombolysis Among Patients with Acute Ischemic Stroke. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021;14:1107–1114. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S321084>
13. Dennis M., Mordi N., Graham C., Sandercock P.; CLOTS trials collaboration. The timing, extent, progression and regression of deep vein thrombosis in immobile stroke patients: observational data from the CLOTS multicenter randomized trials. *J Thromb Haemost*. 2011;9(11):2193–200. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04486.x>
14. Morelli V.M., Sejrup J.K., Småbrekke B., Rinde L.B., Grimnes G., Isaksen T. et al. The Role of Stroke as a Trigger for Incident Venous Thromboembolism: Results from a Population-based Case-Crossover Study. *TH Open*. 2019;3(1):e50–e57. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681020>. PMID: 31249982; PMCID: PMC6524907.
15. Garg A., Dhanesha N., Shaban A., Samaniego E.A., Chauhan A.K., Leira E.C. Risk of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Acute Ischemic Stroke Versus Other Neurological Conditions. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(11):106077. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106077>
16. Chu Q., Liao L., Wei W., Ye Z., Zeng L., Qin C., Tang Y. Venous Thromboembolism in ICU Patients with Intracerebral Hemorrhage: Risk Factors and the Prognosis After Anticoagulation Therapy. *Int J Gen Med*. 2021;14:5397–5404. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S327676>
17. Bembenek J., Karlinski M., Kobayashi A., Czlonkowska A. Early stroke-related deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;32(1):96–102. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0548-3>
18. Cheng H.R., Huang G.Q., Wu Z.Q., Wu Y.M., Lin G.Q., Song J.Y. et al. Individualized predictions of early isolated distal deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke: a retrospective study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):140. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02088-y>

Поступила 22.04.2022  
Принята к печати 28.08.2022