Флебология 2024, т. 18, №4, с. 274–282
https://doi.org/10.17116/flebo202418041274

Journal of Venous Disorders 2024, vol. 18, no 4, pp. 274–282
https://doi.org/10.17116/flebo202418041274

Положительная предсказательная способность шкалы Wells в диагностике тромбоза глубоких вен нижних конечностей: результаты байесовского анализа

© И.В. СЧАСТЛИВЦЕВ[1], К.В. ЛОБАСТОВ[1], С.Н. ЦАПЛИН[1, 2], Н.Н. БУРЛОВ[3], М.С. КУЗНЕЦОВ[4], С.В. ЖУРАВЛЕВ[2], Г.В. РОДОМАН[1]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ Свердловской области «Городская больница ЗАТО Свободный», пос. Свободный, Россия;
[4]ООО «ВИТАКОР» Консалтинг, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить предсказательную способность шкалы Wells для диагностики тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей в зависимости от его распространенности в популяции.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ проспективно собранных данных всех пациентов, направленных на госпитализацию с подозрением на ТГВ в Клиническую больницу №1 УДП РФ в период с 2012 по 2018 г. При поступлении всем больным проводили оценку предтестовой вероятности наличия ТГВ с помощью шкалы Wells с последующим подтверждением диагноза по данным ультразвукового ангиосканирования. На рубеже 2013—2014 гг. начато внедрение образовательной программы по повышению осведомленности врачей, направляющих пациентов в стационар, о методах диагностики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений. На основании выявленных изменений с применением методов байесовского анализа была рассчитана положительная (PPV) и отрицательная (NVP) посттестовая вероятность с 89% байесовским доверительным интервалом (БДИ) для 2 баллов и более по шкале Wells в отношении выявления ТГВ в зависимости от его распространенности.

Результаты. Всего в клинику поступили 867 пациентов с подозрением на ТГВ: 425 (49%) мужчин и 442 (51%) женщины в возрасте от 19 лет до 101 года (в среднем 62,4±16,3 года). Среди них 467 (53,9%) пациента имели 2 балла и более по шкале Wells, ТГВ был подтвержден в 462 (53,3%) случаях. Чувствительность и специфичность шкалы Wells во всей выборке составили 92,9 и 90,6% соответственно. В 2012—2013 гг., до внедрения образовательной программы, распространенность ТГВ составляла 35,3%, а в 2014—2018 гг. — увеличилась до 64,1%. По результатам расчета PPV увеличивалась от 9,05% (89% БДИ 7,37—11,24%) до 99,47% (89% БДИ 99,34—99,59%) а NVP — от 0,09% (89% БДИ 0,07—0,11%) до 63,03% (89% БДИ 56,84—68,25%) при повышении распространенности ТГВ от 1 до 95%.

Заключение. Предсказательная способность шкалы Wells зависит от популяции пациентов, в которой она применяется. При распространенности ТГВ среди поступивших больных >30% положительная посттестовая вероятность шкалы Wells превышает 80%, что оправдывает начало антикоагулянтной терапии до момента верификации диагноза.

Ключевые слова: *шкала Wells, тромбоз глубоких вен, венозные тромбоэмболические осложнения, антикоагулянты, байесовский анализ.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Счастливцев И.В. — https://orcid.org/0000-0002-1306-1502
Лобастов К.В. — https://orcid.org/0000-0002-5358-7218
Цаплин С.Н. — https://orcid.org/0000-0003-1567-1328
Бурлов Н.Н. — https://orcid.org/0000-0003-3407-4406
Кузнецов М.С. — https://orcid.org/0000-0002-4891-9169
Журавлев С.В. — https://orcid.org/0000-0003-1423-1849
Родоман Г.В. — https://orcid.org/0000-0001-6692-1425
Автор, ответственный за переписку: Счастливцев И.В. — e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Бурлов Н.Н., Кузнецов М.С., Журавлев С.В., Родоман Г.В. Положительная предсказательная способность шкалы Wells в диагностике тромбоза глубоких вен нижних конечностей: результаты байесовского анализа. *Флебология*. 2024;18(4):274–282. https://doi.org/10.17116/flebo202418041274

Positive Predictive Value of the Wells Score in Diagnosis of Deep Vein Thrombosis: Results of Bayesian Analysis

© I.V. SCHASTLIVTSEV[1], K.V. LOBASTOV[1], S.N. TSAPLIN[1, 2], N.N. BURLOV[3], M.S. KUZNETSOV[4], S.V. ZHURAVLEV[2], G.V. RODOMAN[1]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Clinical Hospital No. 1 of the Presidential Executive Office, Moscow, Russia;
[3]Municipal Hospital, Svobodny, Russia;
[4]VITAKOR Consulting LLC, Kazan, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate the positive predictive value of the Wells score for diagnosis of deep vein thrombosis (DVT) depending on prevalence in population.

Material and methods. We retrospectively analyzed the prospectively collected data of all patients who admitted to the Clinical Hospital No. 1 of the Presidential Executive Office with suspected DVT in 2012—2018. Upon admission, we assessed the risk of DVT using Wells score with subsequent Doppler ultrasound. In 2013—2014, an educational program was launched to increase the awareness of physicians about the methods of diagnosis and treatment of venous thromboembolism (VTE). We analyzed positive and negative post-test probability with 89% credible interval for Wells score ≥2 regarding the risk of DVT depending on prevalence using Bayesian analysis.

Results. There were 867 patients with suspected DVT (425 (49%) men and 442 (51%) women) aged 19—101 years (mean 62.4±16.3). Of these, 467 (53.9%) ones had Wells score ≥2. DVT was confirmed in 462 (53.3%) cases. Sensitivity and specificity of the Wells score in the entire sample were 92.9% and 90.6%, respectively. In 2012—2013 (before introduction of educational program), the prevalence of DVT was 35.3%, in 2014—2018 — 64.1%. Positive predictive value increased from 9.05% (89% credible interval 7.37—11.24) to 99.47% (89% credible interval 99.34—99.59), negative predictive value — from 0.09% (89% credible interval 0.07—0.11) to 63.03% (89% credible interval 56.84—68.25) with DVT prevalence increase from 1% to 95%.

Conclusion. Predictive value of the Wells score depends on population. In case of DVT prevalence > 30%, positive post-test probability of the Wells score exceeds 80%. This justifies anticoagulation before establishing the diagnosis.

Keywords: *Wells score, deep vein thrombosis, venous thromboembolism, anticoagulation, Bayesian analysis.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Schastlivtsev I.V. — https://orcid.org/0000-0002-1306-1502
Lobastov K.V. — https://orcid.org/0000-0002-5358-7218
Tsaplin S.N. — https://orcid.org/0000-0003-1567-1328
Burlov N.N. — https://orcid.org/0000-0003-3407-4406
Kuznetsov M.S. — https://orcid.org/0000-0002-4891-9169
Zhuravlev S.V. — https://orcid.org/0000-0003-1423-1849
Rodoman G.V. — https://orcid.org/0000-0001-6692-1425
Corresponding author: Schastlivtsev I.V. — e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Schastlivtsev IV, Lobastov KV, Tsaplin SN, Burlov NN, Kuznetsov MS, Zhuravlev SV, Rodoman GV. Positive Predictive Value of the Wells Score in Diagnosis of Deep Vein Thrombosis: Results of Bayesian Analysis. *Journal of Venous Disorders*. 2024;18(4):274–282. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/flebo202418041274

Введение

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) — распространенное заболевание с частотой развития 0,5—1,2 случая на 1000 населения в год [1—4]. Опасные для жизни и социально значимые осложнения ТГВ включают тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и посттромботическую болезнь нижних конечностей. Актуальные рекомендации на протяжении ряда лет постулируют раннее начало антикоагулянтной терапии у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) [5—7]. Они основаны на данных о снижении общей смертности и частоты рецидива ВТЭО на фоне адекватной по характеру и длительности антикоагулянтной терапии [8—10].

Проблема ранней диагностики упирается в низкую специфичность симптомов ТГВ. Согласно современным рекомендациям, основным методом верификации венозного тромбоза является ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) [7, 11]. Однако существуют многочисленные объективные организационные, технические и экономические сложности, не позволяющие в кратчайшие сроки выполнить исследование всем пациентам с подозрением на тромбоз [12—17].

Одним из инструментов объективизации клинической диагностики ВТЭО являются шкалы клинической (предтестовой) вероятности, способные оценить шанс наличия патологического процесса до момента его инструментальной верификации. Они представляют собой набор наиболее распространенных и относительно специфичных факторов риска и симптомов заболевания, наличие которых позволяет разделить пациентов на 2 или 3 группы (2- или 3-уровневая стратификация) в соответствии с вероятностью подтверждения диагноза, что лежит в основе выбора оптимального диагностического алгоритма. Для ТГВ наиболее известной и валидированной является шкала Wells, разработанная с целью исключения заболевания без проведения дополнительной инструментальной визуализации венозного русла. В сочетании с тестом на D-димер шкала Wells демонстрирует высокую отрицательную прогностическую ценность [18, 19]. В то же время такой подход не позволяет подтвердить наличие тромбоза ввиду низкой специфичности теста на D-димер [19, 20].

Таким образом, вопрос обоснованного начала антикоагулянтной терапии при подозрении на ТГВ до момента его инструментального подтверждения остается открытым. Диагностическая точность шкалы Wells была изучена преимущественно в популя-

циях с низкой частотой ТГВ, тогда как положительная прогностическая ценность при высокой распространенности заболевания не оценена. Современные методы статистического моделирования, в частности с использованием байесовского анализа, позволяют прогнозировать точность методов диагностики на основании априорной распространенности заболевания. Такой подход позволяет предсказывать положительную прогностическую способность шкалы Wells в популяциях с высокой распространенностью ТГВ.

Цель исследования — оценить предсказательную способность шкалы Wells для диагностики ТГВ нижних конечностей в зависимости от его распространенности в популяции.

Материал и методы

Для достижения указанной цели был проведен ретроспективный анализ проспективно собранных данных всех пациентов, направленных на госпитализацию с подозрением на ТГВ в Клиническую больницу №1 Управления делами Президента РФ в период с 2012 по 2018 г. При поступлении в стационар всем больным проводили оценку предтестовой вероятности наличия ТГВ с помощью шкалы Wells с последующей верификацией диагноза (посттестовая вероятность или распространенность ТГВ) с помощью УЗАС.

В исследовании использовали шкалу Wells в модификации 2003 г. [19]. Она включает в себя 9 клинических факторов риска и симптомов, каждый из которых оценивается в 1 положительный балл: активный рак (6 мес с момента диагностики и/или начала лечения); параличи, парезы или гипсовая иммобилизация нижних конечностей; постельный режим более 3 дней или большая операция в течение предшествующих 12 нед; локальная болезненность при пальпации по ходу глубоких вен; отек всей нижней конечности; отек голени >3 см по сравнению со здоровой ногой (измеряется на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости); отек с ямкой на больной ноге; расширенные, но не варикозно, поверхностные вены, ранее перенесенный ТГВ. При наличии альтернативного диагноза из общей суммы вычитаются 2 балла. На основании итоговой суммы баллов пациентов разделили на 2 группы (2-уровневая оценка): ТГВ маловероятен (низкая вероятность) при наличии 1 балла и менее и ТГВ вероятен (высокая вероятность) при наличии 2 баллов и более.

В соответствии с классическим алгоритмом применения шкалы Wells у всех больных с низкой вероятностью ТГВ дополнительно определяли уровень D-димера при поступлении в стационар. При высокой клинической вероятности или низкой клинической вероятности, но повышении D-димера начинали введение лечебных доз парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного или низкомолекулярного гепарина) до верификации ТГВ. Выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) в течение 6 ч после поступления пациента для окончательного подтверждения тромбоза. При этом в обязательном порядке осматривали все поверхностные и глубокие вены обеих нижних конечностей, включая мышечные вены голени и подвздошные вены.

На рубеже 2013—2014 гг. авторами было начато внедрение образовательной программы по повышению осведомленности врачей, направляющих пациентов в стационар, о методах диагностики и лечения ВТЭО. Одной из целей программы было снижение числа пациентов, необоснованно направляемых на госпитализацию с подозрением на ТГВ нижних конечностей. Таким образом, весь период анализа включал два временных интервала, которые соответствовали низкой (2012—2013 гг.) и более высокой (2014—2018 гг.) распространенности ТГВ в исследуемой популяции.

Статистический анализ. Данные представлены в виде средних величин со стандартными отклонениями или процентов. Сравнение абсолютных величин выполнено с помощью t-теста, относительных — с помощью точного теста Фишера. Диагностическая ценность была рассчитана для 2 баллов и более по шкале Wells (с оценкой предтестовой вероятности — распространенности по имеющимся данным) в отношении подтвержденного с помощью УЗАС ТГВ и включала: чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность, положительное (LR+) и отрицательное (LR−) отношение правдоподобия. На основании данных литературы [21], априорные значения чувствительности и специфичности шкалы Wells (67 и 90% соответственно) были использованы для моделирования β-распределений ($\alpha1=12$, $\beta1=6$; $\alpha2=47$, $\beta2=5$). Затем после 10 000 итераций LR+ и LR− были рассчитаны апостериорные распределения значений положительной (PPV) и отрицательной (NPV) посттестовой вероятности для каждого уровня распространенности ТГВ в популяции (от 1 до 99%), а также определен 89% байесовский доверительный интервал (БДИ) для каждого из значений. Статистическая обработка данных выполнена в программном обеспечении R с открытым исходным кодом версии 4.2.2 (The R Foundation, http://www.R-project.org) с пакетами «tidyverse», «epiR», «gt», «ggplot2», «tidybayes», «ggdist».

Результаты

С 2012 по 2018 г. в клинику поступили 867 пациентов с подозрением на ТГВ: 425 (49%) мужчин и 442 (51%) женщины в возрасте от 19 лет до 101 года (в среднем 62,4±16,3 года). Среди них 467 (53,9%)

Таблица 1. **Распространенность тромбоза глубоких вен у пациентов в соответствии с баллами по шкале Wells**
Table 1. **DVT prevalence according to Wells scores**

Год	Пациенты без ТГВ (*n*)			Пациенты с ТГВ (*n*)			Распространенность ТГВ (%)
	всего	W⩽1	W⩾2	всего	W⩽1	W⩾2	
2012—2013	211	193	18	115	9	106	35,3
2014—2018	194	174	20	347	24	323	64,1
Всего, 2012—2018	405	367	38	462	33	429	53,3

Таблица 2. **Распространенность основных факторов риска и симптомов тромбоза глубоких вен в соответствии со шкалой Wells**
Table 2. **Prevalence of major risk factors and symptoms of DVT according to Wells scores**

Фактор риска или симптом, абс. (%)	ТГВ есть *n*=462	ТГВ нет *n*=405	*p*
Активный рак (6 мес с момента диагностики и/или начала лечения)	39 (8,4)	6 (1,5)	<0,001
Параличи, парезы, или гипсовая иммобилизация нижних конечностей	34 (7,4)	15 (3,7)	0,026
Постельный режим более 3 дней или большая операция в течение предшествующих 12 нед	62 (13,4)	23 (5,7)	<0,001
Локальная болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	371 (80,3)	238 (58,8)	<0,001
Отек всей нижней конечности	138 (29,9)	13 (3,2)	<0,001
Отек голени >3 см по сравнению со здоровой ногой (измеряется на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости)	219 (47,4)	35 (8,6)	<0,001
Отек с ямкой на больной ноге	315 (68,2)	140 (34,6)	<0,001
Расширенные неварикозные поверхностные вены	94 (20,3)	8 (2,0)	<0,001
Ранее перенесенный ТГВ	36 (7,8)	18 (4,4)	0,05
Наличие альтернативного диагноза	52 (11,3)	85 (21,0)	<0,001

Таблица 3. **Диагностическая точность 2 балла и более по шкале Wells в отношении верификации тромбоза глубоких вен**
Table 3. **Diagnostic accuracy of Wells score ≥2 for DVT verification**

Параметр	Значение	95% ДИ
Распространенность, %	53,29	49,90—56,65
Чувствительность, %	92,86	90,11—95,03
Специфичность, %	90,62	87,35—93,27
Положительная предсказательная способность, %	91,86	89,00—94,18
Отрицательная предсказательная способность, %	91,75	88,61—94,25
Положительное отношение правдоподобия	9,897	7,304—13,41
Отрицательное отношение правдоподобия	0,079	0,057—0,11

больных имели 2 балла и более по шкале Wells (высокая предтестовая вероятность), а ТГВ был подтвержден в 462 (53,3%) случаях **(табл. 1)**. Распространенность оцененных клинических факторов риска и симптомов представлена в **табл. 2**. Пациенты с подтвержденным ТГВ имели значимо более высокий средний балл по шкале Wells (2,6±1,0 балла против 0,8±0,7 балла; $p<0,001$), у них чаще отмечали наличие высокой предтестовой вероятности (92,9% против 7,1%; $p<0,001$). Таким образом, диагностическая точность шкалы Wells в общей популяции пациентов с распространенностью ТГВ на уровне 53,3% оказалась высокой. При этом чувствительность достигала 92,86%, а специфичность — 90,62% **(табл. 3)**.

Начальная лечебная доза парентеральных антикоагулянтов до момента выполнения УЗАС была введена 467 пациентам с высокой клинической вероятностью (⩾2 баллов) и 32 — с низкой вероятностью (⩽1 балл), но повышенным уровнем D-димера. Таким образом, всего 499 (57,55%) пациентов получили хотя бы одну инъекцию антикоагулянта, среди них ТГВ не был подтвержден у 14,03%. После исключения ТГВ при УЗАС введение антикоагулянтов было прекращено, а пациенты были оценены на предмет развития геморрагических осложнений в период стационарного лечения. Ни одного эпизода большого или небольшого, но клинически значимого кровотечения у больных, получивших начальную лечебную дозу гепарина, выявлено не было.

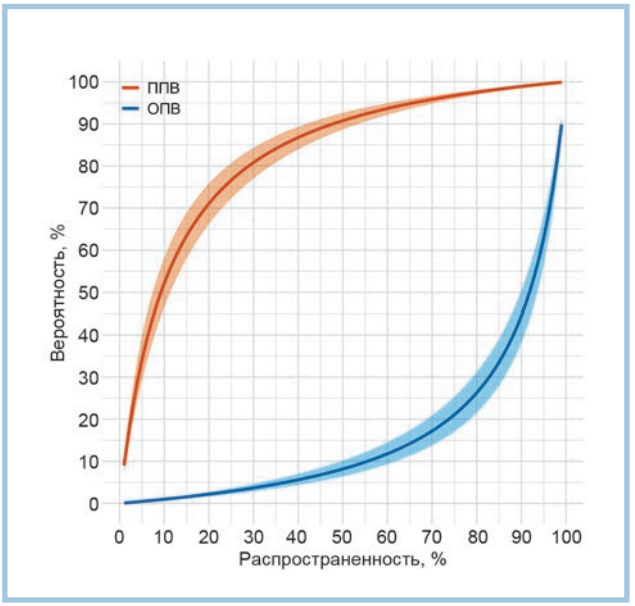
При анализе данных в предусмотренных временны́х интервалах выяснилось, что в 2012—2013 гг. распространенность ТГВ среди поступивших больных составила 35,3%, в то время как после активного внедрения образовательной программы в 2014—2018 гг. она увеличилась до 64,1%. Полученные данные были использованы для расчета положительной и отрица-

Таблица 4. **Посттестовая вероятность выявления тромбоза глубоких вен в зависимости от его распространенности в исследуемой популяции**

Table 4. **Wells score post-test probability depending on DVT prevalence**

Распространенность ТГВ (%)	PPV (89% БДИ) (%)	NPV (89% БДИ) (%)
1	9,05 (7,37—11,24)	0,09 (0,07—0,11)
5	33,94 (29,14—39,55)	0,46 (0,36—0,58)
10	52,00 (46,43—57,97)	0,97 (0,75—1,22)
15	63,22 (57,9—68,64)	1,53 (1,19—1,92)
20	70,87 (66,06—75,59)	2,15 (1,67—2,7)
25	76,42 (72,17—80,49)	2,84 (2,21—3,56)
30	80,63 (76,91—84,13)	3,62 (2,82—4,53)
35	83,93 (80,69—86,93)	4,51 (3,52—5,62)
40	86,59 (83,79—89,16)	5,51 (4,31—6,85)
45	88,78 (86,36—90,97)	6,67 (5,23—8,27)
50	90,78 (88,7—92,62)	8,17 (6,42—10,1)
55	92,46 (90,75—93,98)	9,97 (7,88—12,25)
60	93,76 (92,32—95,03)	11,95 (9,48—14,61)
65	94,89 (93,69—95,94)	14,36 (11,47—17,46)
70	95,88 (94,91—96,74)	17,39 (13,99—20,97)
75	96,77 (95,99—97,44)	21,28 (17,28—25,42)
80	97,55 (96,96—98,07)	26,48 (21,77—31,23)
85	98,26 (97,83—98,63)	33,76 (28,25—39,13)
90	98,90 (98,62—99,13)	44,72 (38,45—50,49)
95	99,47 (99,34—99,59)	63,03 (56,84—68,25)

тельной посттестовой вероятности обнаружения ТГВ в зависимости от его распространенности методами байесовской статистики **(табл. 4, рисунок)**. Было показано, что PPV увеличивается от 9,05% (89% БДИ 7,37—11,24%) до 99,47% (89% БДИ 99,34—99,59%), а NVP — от 0,09% (89% БДИ 0,07—0,11%) до 63,03% (89% БДИ 56,84—68,25%) при повышении распространенности ТГВ от 1 до 95%. Таким образом, при распространенности венозного тромбоза в популяции >30% вероятность его обнаружения при УЗАС у пациентов с наличием 2 баллов и более по шкале Wells превышает 80%, что позволяет принимать обоснованное решение о начале антикоагулянтной терапии до момента инструментальной верификации патологии.



Посттестовая вероятность выявления тромбоза глубоких вен в зависимости от его распространенности в исследуемой популяции.

ППВ — положительная предсказательная вероятность; ОПВ — отрицательная предсказательная вероятность.

Wells score post-test probability of DVT depending on prevalence in study population.

PPV — positive probability value; NVP — negative probability value.

Обсуждение

В настоящее время ранняя диагностика ТГВ нижних конечностей остается не до конца решенной проблемой при оказании медицинской помощи пациентам с этой патологией. Сложности прежде всего обусловлены низкой специфичностью симптомов ТГВ. Отек, боли в конечности или икроножных мышцах, болезненность по ходу сосудисто-нервного пучка являются симптомами как ТГВ, так и других заболеваний. Основным методом диагностики венозного тромбоза является УЗАС [7, 11]. Метод высокоинформативен при проксимальной локализации тромба и характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью на уровне 94—96 и 94—98% соответственно [22]. Однако своевременное выполнение УЗАС не всегда возможно, что связано с организационными вопросами, высокой себестоимостью метода, отсутствием квалифицированного специалиста, особенно в ночное время и в выходные дни [12—17].

Таблица 5. **Распространенность тромбоза глубоких вен среди поступивших пациентов по данным литературы и собственным данным**

Table 5. **DVT prevalence according to literature and own data**

Исследование	Число пациентов с подозрением на ТГВ (абс.)	Число пациентов с подтвержденным ТГВ (абс.)	Доля верных диагнозов ТГВ (%)	Метод инструментального обследования
D. Anderson и соавт. (1999) [12]	344	45	13,1	УЗИ, флебография
D. Bauld, M. Kovacs (1999) [13]	128	44	34,37	УЗИ
D. O'Shaughnessy и соавт. (2000) [14]	5191	1347	25,95	УЗИ, флебография
D. Imberti и соавт. (2006) [16]	534	102	19,1	УЗИ
P. Gagne и соавт. (2009) [17]	276	103	37,31	УЗИ
P. Wells и соавт. (1997) [18]	593	95	16,0	УЗИ, флебография
P. Wells и соавт. (2003) [19]	1082	172	15,7	УЗИ, флебография
И.В. Счастливцев (данные 2012—2013 гг.)	326	115	35,3	УЗИ
И.В. Счастливцев (данные 2014—2018 гг.)	541	347	64,1	УЗИ

Современные клинические рекомендации постулируют обязательное назначение антикоагулянтной терапии при ВТЭО [7, 11]. По данным S. Smith и соавт., раннее начало введения антикоагулянтов ассоциируется со снижением смертности от легочной эмболии. Авторы сравнили внутрибольничную и 30-дневную летальность у пациентов 2 групп: одним антикоагулянтную терапию начинали в отделении неотложной помощи, другим — после подтверждения диагноза и госпитализации в специализированное отделение [8]. Оказалось, что у больных, получивших гепарин еще до подтверждения диагноза, были более низкими показатели внутрибольничной (1,4% против 6,7%; p=0,009) и 30-дневной (4,4% против 15,3%; p<0,001) летальности. Более того, пациенты, у которых терапевтический диапазон активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) был достигнут в течение 24 ч, имели более низкие показатели внутрибольничной (1,5% против 5,6%; p=0,093) и 30-дневной (5,6% против 14,8%; p=0,037) летальности [8]. Исследование R. Hull и соавт. наглядно показало важность быстрого обеспечения терапевтической антикоагуляции при лечении ВТЭО. Отсутствие целевых значений АЧТВ в течение первых 24 ч ассоциировалось с частотой рецидива ВТЭО на уровне 23,3% по сравнению с 4—6% при их достижении (p=0,02) [10].

На рубеже конца XX и первого десятилетия XXI века остро встал вопрос о необходимости начала антикоагулянтной терапии у пациентов с подозрением на ТГВ до момента инструментального подтверждения диагноза. Проводились исследования по разработке способов клинической оценки вероятности наличия тромбоза с акцентом на удобство использования при оказании первичной медико-санитарной помощи, что могло бы помочь в принятии решения о начале антикоагулянтной терапии до получения результатов УЗАС. Для этого было необходимо решить два основных вопроса: насколько безопасно начинать введение антикоагулянтов у больных без тромбоза и как определить группу пациентов с высокой вероятностью наличия ТГВ.

Многочисленные исследования доказали безопасность введения лечебных доз антикоагулянтов у пациентов с вероятным ТГВ до момента инструментальной верификации [12—17]. Частота обнаружения тромбоза в этих исследованиях колебалась в интервале от 13,1 до 37,3%, в который укладывается цифра 35,3%, полученная в текущей работе при анализе данных за 2012—2013 гг. **(табл. 5)** [12—19].

Довольно низкая частота подтверждения диагноза ТГВ среди больных с подозрением на тромбоз высвечивает вторую проблему: необходимость выявления группы пациентов с высоким шансом наличия ТГВ по клинической картине. Для ее реализации потребовалась разработка шкал балльной оценки предтестовой вероятности ТГВ. Среди множества описанных в литературе шкал (Wells, Oudega, Hamilton, Kahn, Constans, St Andre) наиболее известной и валидированной является шкала Wells [23].

Первая версия шкалы Wells, предложенная в 1995 г., оказалась сложной и неудобной [24]. Она включала в себя 7 основных критериев (активный рак; паралич, парез или недавняя гипсовая иммобилизация нижних конечностей; постельный режим более 3 дней или большая операция в течение 4 нед; локальная болезненность по ходу глубоких вен; отек голени и бедра; отек голени >3 см по сравнению со здоровой ногой; семейный анамнез ВТЭО) и 5 второстепенных (травма конечности, в которой подозревают тромбоз, в последние 60 дней, локальный отек конечности, расширенные неварикозные поверхностные вены, госпитализация в последние 6 мес; эритема). Клиническая вероятность ТГВ оценивалась как высокая, умеренная или низкая на основании комбинации основных и второстепенных показателей. Отсутствие альтернативного диагноза, включающего травмы опорно-двигательного аппарата, целлюлит или выраженную лимфаденопатию паховой области, во всех случаях являлось обяза-

тельным условием диагностики ТГВ. Распространенность тромбоза среди пациентов с высокой предтестовой вероятностью составила 85%, с умеренной — 33%, с низкой — всего 5%.

Позже была разработана упрощенная шкала Wells, которая успешно прошла валидацию в проспективном когортном исследовании с участием 593 амбулаторных пациентов [18]. Некоторые критерии были исключены, оставлены 8 описанных выше клинических факторов риска и симптомов, каждый из которых оценивается в 1 положительный балл; 9-й признак — альтернативный диагноз, при наличии которого из общей суммы вычитаются 2 балла. Шкала разделяет пациентов на 3 группы: низкой (<1 балла), средней (1—2 балла) и высокой (>3 баллов) вероятности наличия ТГВ, в которых распространенность заболевания достигает 3, 17 и 75% соответственно.

В 2003 г. шкала Wells была модифицирована [19]. Был добавлен еще один параметр — ТГВ в анамнезе, увеличена продолжительность признака «предшествующая большая операция» с 4 до 12 нед, а также введена упрощенная 2-уровневая оценка. При наличии 1 балла и менее диагноз ТГВ считают маловероятным, а при наличии 2 баллов и более — вероятным.

Последующие исследования показали сопоставимую точность оценки при использовании как исходной (1997 г.), так и модифицированной (2003 г.) шкалы Wells [25, 26].

С целью улучшения диагностики ТГВ и снижения количества УЗИ к использованию шкал балльной оценки клинической вероятности добавили тест на D-димер. Было показано, что сочетание низкой клинической вероятности по шкале Wells с нормальным уровнем D-димера позволяет безопасно исключить ТГВ, не прибегая к выполнению УЗАС. Риск пропустить тромбоз при таком подходе составляет всего 0,4—0,5% [19, 27]. Метаанализ 13 исследований с использованием исходной или модифицированной шкалы Wells и различных тестов на D-димер, объединивший данные о 10 002 пациентах, подтвердил безопасность описанной стратегии при риске ошибки на уровне 1,2% (95% ДИ 0,7—1,8%) [28]. Внедрение данного подхода позволяет сэкономить до 24% от общей стоимости диагностического комплекса для каждого пациента и исключить ТГВ почти у 30—40% пациентов без помощи инструментальных методов [29].

К сожалению, анализ на D-димер, нормальные значения которого представляют большую ценность для исключения венозного тромбоза, не способен помочь в определении диагноза при его повышении ввиду низкой специфичности этого маркера [19, 20].

Таким образом, вопрос о том, кому необходимо назначать антикоагулянтную терапию при подозрении на ТГВ без инструментальной верификации, остается открытым. Настоящее исследование позволяет по-новому взглянуть на шкалу Wells в фокусе выделения пациентов с высокой вероятностью венозного тромбоза и начала лечения до инструментального подтверждения диагноза.

По данным настоящего исследования, при распространенности тромбоза в популяции >30% положительная посттестовая вероятность для оценки 2 балла и более по шкале Wells превышает 80%, что позволяет принимать обоснованное решение о введении антикоагулянта до выполнения УЗАС. Так же, как и в ранее проведенных исследованиях, не было получено ни одного геморрагического осложнения при назначении гепаринов до инструментального подтверждения диагноза ТГВ [12—17].

Внедренная образовательная программа по повышению осведомленности врачей, направляющих пациентов в стационар, о методах диагностики и лечения ВТЭО позволила увеличить долю верных диагнозов с 35,3 до 64,1%. При этом положительная предсказательная способность шкалы Wells зависит от распространенности ТГВ в исследуемой популяции, что объясняет высокий разброс доли больных с подтвержденным диагнозом среди группы высокой вероятности. В работе D. Anderson и соавт. диагноз ТГВ был инструментально подтвержден в 49% случаев у пациентов из группы высокой вероятности, в 14,3% — умеренной, в 3,3% — низкой [12]. В исследовании D. Imberti и соавт. частота ТГВ составила 50,5, 14,8, 4,4% в таких группах соответственно [16]. В публикации P. Wells и соавт. (1997) частота ТГВ в группах риска составила 75, 17, 3% соответственно [18]. Однако уже в 2003 г. на вдвое большей когорте больных, используя 2-уровневую шкалу, P. Wells и соавт. получили данные, кардинально отличающиеся от предыдущих: доля верных диагнозов ТГВ в группе высокой вероятности составила всего 27,9%, а в группе низкой вероятности — 5,5% [19].

Полученное распределение PPV в зависимости от распространенности ТГВ дает возможность каждому учреждению или региону принимать решение о целесообразности начала терапии тромбоза до момента его верификации, исходя из эпидемиологической ситуации и материально-технической оснащенности, что имеет потенциальные перспективы повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с венозным тромбозом.

Ограничения исследования. Основным ограничением исследования является его ретроспективный дизайн. В то же время основные данные были собраны по единой форме проспективным образом, что повышает их достоверность.

Заключение

Предсказательная способность шкалы Wells зависит от популяции пациентов, в которой она приме-

няется. При распространенности ТГВ среди поступивших больных >30% положительная посттестовая вероятность шкалы Wells превышает 80%, что оправдывает начало антикоагулянтной терапии до подтверждения диагноза.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Счастливцев И.В., Лобастов К.В.
Сбор и обработка материала — Счастливцев И.В., Цаплин С.Н.
Статистическая обработка данных — Лобастов К.В., Бурлов Н.Н., Кузнецов М.С.
Написание текста — Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Бурлов Н.Н.
Редактирование — Родоман Г.В., Журавлев С.В.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19-25. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.01.018
2. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4656. https://doi.org/10.1136/bmj.d4656
3. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):692-699. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x
4. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, Becker RC, Goldberg RJ. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006 Jul;21(7):722-727. https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00458.x
5. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S. https://doi.org/10.1378/chest.08-0658
6. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S. https://doi.org/10.1378/chest.1412S3
7. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H. Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L, Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352. https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026
8. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest*. 2010 Jun;137(6):1382-1390. Epub 2010 Jan 15. https://doi.org/10.1378/chest.09-0959
9. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*. 1960 Jun 18;1(7138):1309-1312. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(60)92299-6
10. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1997;157(22):2562-2568.
11. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., Апханова Т.В., Ахметзянов Р.В., Ахтямов И.Ф., Баринов В.Е., Бахметьев А.С., Белов М.В., Бобров С.А., Божкова С.А., Бредихин Р.А., Булатов В.Л., Вавилова Т.В., Варданян А.В., Воробьева Н.А., Гаврилов Е.К., Гаврилов С.Г., Головина В.И., Горин А.С., Дженина О.В., Дианов С.В., Ефремова О.И., Жуковец В.В., Замятин М.Н., Игнатьев И.А., Калинин Р.Е., Камаев А.А., Каплунов О.А., Каримова Г.Н., Карпенко А.А., Касимова А.Р., Кательницкая О.В., Кательницкий И.И., Каторкин С.Е., Князев Р.И., Кончугова Т.В., Копенкин С.С., Кошевой А.П., Кравцов П.Ф., Крылов А.Ю., Кульчицкая Д.Б., Лаберко Л.А., Лебедев И.С., Маланин Д.А., Матюшкин А.В., Мжаванадзе Н.Д., Моисеев С.В., Муштин Н.Е., Николаева М.Г., Пелевин А.В., Петриков А.С., Пирадов М.А., Пиханова Ж.М., Поддубная И.В., Порембская О.Я., Потапов М.П., Пыregов А.В., Рачин А.П., Рогачевский О.В., Рябинкина Ю.В., Сапелкин С.В., Сонькин И.Н., Сорока В.В., Сушков С.А., Счастливцев И.В., Тихилов Р.М., Трякин А.А., Фокин А.А., Хороненко В.Э., Хруслов М.В., Цатурян А.Б., Цед А.Н., Черкашин М.А., Чечулова А.В., Чуйко С.Г., Шиманко А.И., Шмаков Р.Г., Явелов И.С., Яшкин М.Н., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Стойко Ю.М., Сучков И.А. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152-296. Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, Apkhanova TV, Akhmetzyanov RV, Akhtyamov IF, Barinov VE, Bakhmetiev AS, Belov MV, Bobrov SA, Bozhkova SA, Bredikhin RA, Bulatov VL, Vavilova TV, Vardanyan AV, Vorobiev NA, Gavrilov EK, Gavrilov SG, Golovina VI, Gorin AS, Dzhenina OV, Dianov SV, Efremova OI, Zhukovets VV, Zamyatin MN, Ignatiev IA, Kalinin RE, Kamaev AA, Kaplunov OA, Karimova GN, Karpenko AA, Kasimova AR, Katelnitskaya OV, Katelnitsky II, Katorkin SE, Knyazev RI, Konchugova TV, Kopenkin SS, Koshevoy AP, Kravtsov PF, Krylov AYu, Kulchitskaya DB, Laberko LA, Lebedev IS, Malanin DA, Matyushkin AV, Mzhavanadze ND, Moiseev SV, Mushtin NE, Nikolaeva MG, Pelevin AV, Petrikov AS, Piradov MA, Pikhanova ZhM, Poddubnaya IV, Porembskaya OYa, Potapov MP, Pyregov AV, Rachin AP, Rogachevsky OV, Ryabinkina YuV, Sapelkin SV, Sonkin IN, Soroka VV, Sushkov SA, Schastlivtsev IV, Tikhilov RM, Tryakin AA, Fokin AA, Khoronenko VE, Khruslov MV, Tsaturyan AB, Tsed AN, Cherkashin MA, Chechulova AV, Chuiko SG, Shimanko AI, Shmakov RG, Yavelov IS, Yashkin MN, Kirienko AI, Zolotukhin IA, Stoyko YuM, Suchkov IA. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. Russian Experts Consensus. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(3):152-296. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/flebo202317031152
12. Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, Robinson KS, Bormanis J, Mitchell M, Lewandowski B, Flowerdew G. Thrombosis in the emergency department: use of a clinical diagnosis model to safely avoid the need for urgent radiological investigation. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):477-482. https://doi.org/10.1001/archinte.159.5.477
13. Bauld DL, Kovacs MJ. Dalteparin in emergency patients to prevent admission prior to investigation for venous thromboembolism. *Am J Emerg Med*. 1999;17(1):11-15. https://doi.org/10.1016/s0735-6757(99)90004-9
14. O'Shaughnessy D, Miles J, Wimperis J. UK patients with deep-vein thrombosis can be safely treated as out-patients. *QJM*. 2000;93(10):663-667. https://doi.org/10.1093/qjmed/93.10.663
15. Langan EM 3rd, Coffey CB, Taylor SM, Snyder BA, Sullivan TM, Cull DL, Youkey JR, Gray BH. The impact of the development of a program to reduce urgent (off-hours) venous duplex ultrasound scan studies. *J Vasc Surg*. 2002 Jul;36(1):132-136. https://doi.org/10.1067/mva.2002.125021
16. Imberti D, Ageno W, Dentali F, Giorgi Pierfranceschi M, Croci E, Garcia D. Management of primary care patients with suspected deep vein thrombosis: use of a therapeutic dose of low-molecular-weight heparin to avoid urgent ultrasonographic evaluation. *J Thromb Haemost*. 2006 May;4(5):1037-1041. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01940.x
17. Gagne P, Simon L, Le Pape F, Bressollette L, Mottier D, Le Gal G; pour le groupe Géné-GETBO. Réalisation d'un score clinique de prédiction de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs spécifique à la médecine générale [Clinical prediction rule for diagnosing deep vein thrombosis in primary care]. *Presse Med*. 2009;38(4):525-533. (In French). https://doi.org/10.1016/j.lpm.2008.09.022

18. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350(9094):1795-1798. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08140-3
19. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1227-1235. https://doi.org/10.1056/NEJMoa023153
20. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost*. 1994 Jan;71(1):1-6.
21. Modi S, Deisler R, Gozel K, Reicks P, Irwin E, Brunsvold M, Banton K, Beilman GJ. Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma patients. *World J Emerg Surg*. 2016;11:24. https://doi.org/10.1186/s13017-016-0078-1
22. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005;5:6. https://doi.org/10.1186/1471-2342-5-6
23. Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, Bingham L, Spagou K, Davies AH. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2017 Sep;32(8):516-531. https://doi.org/10.1177/0268355516678729
24. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345(8961):1326-1330. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92535-x
25. Engelberger RP, Aujesky D, Calanca L, Staeger P, Hugli O, Mazzolai L. Comparison of the diagnostic performance of the original and modified Wells score in inpatients and outpatients with suspected deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 2011;127(6):535-539. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.02.008
26. Ambid-Lacombe C, Cambou JP, Bataille V, Baudoin D, Vassal-Hebrard B, Boccalon H, Rivière AB. Excellentes performances du score de Wells et du score de Wells modifié dans le diagnostic de thrombose veineuse profonde proximale ou distale chez des patients hospitalisés ou ambulatoires au CHU de Toulouse: étude TVP-PREDICT [Excellent performances of Wells' score and of the modified Wells' score for the diagnosis of proximal or distal deep venous thrombosis in outpatients or inpatients at Toulouse University Hospital: TVP-PREDICT study]. *J Mal Vasc*. 2009 May;34(3):211-217. (In French). https://doi.org/10.1016/j.jmv.2009.02.004
27. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ*. 2004;329(7470):821. https://doi.org/10.1136/bmj.38226.719803.EB
28. Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, Bates SM, Hoes AW, Kraaijenhagen RA, Oudega R, Schutgens RE, Stevens SM, Woller SC, Wells PS, and Moons KG. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g1340. https://doi.org/10.1136/bmj.g1340
29. Verma K, Legnani C, Palareti G. Cost-minimization analysis of venous thromboembolism diagnosis: Comparison of standalone imaging with a strategy incorporating D-dimer for exclusion of venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(1):57-61. https://doi.org/10.1002/rth2.12008

Поступила 22.06.2024
Received 22.06.2024
Принята к печати 18.07.2024
Accepted 18.07.2024