

УМБАЛСМ „Н. И. ПИРОГОВ“- СОФИЯ

КЛИНИКА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

ОТДЕЛЕНИЕ ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

Д-Р КАМЕН ВАЛЕНТИНОВ ДАНОВ

**РОТАЦИОННА ТРОМБЕЛАСТОМЕТРИЯ КАТО МЕТОД
ЗА ОЦЕНКА НА ХЕМОСТАЗНИТЕ ПРОМЕНИ И РИСКА
ОТ ВАРИКОЗНО КЪРВЕНЕ ПРИ БОЛНИ С
ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА**

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“

Научна специалност „Вътрешни болести“

Научни ръководители:

Доц. д-р Петър Йорданов Атанасов, дм

Доц. д-р Олег Георгиев Чолаков, дм

София

2020

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	6
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	10
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	58
IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	59
V. РЕЗУЛТАТИ.....	68
VI. ОБСЪЖДАНЕ.....	162
VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	167
VIII. ИЗВОДИ.....	168
IX. ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА.....	170
X. ЛИТЕРАТУРА.....	171
XI. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	198

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ADAMS 13- протеаза, разцепваща фактора на фон Вилебранд

aPTT- активирано парциално тромбoplastиново време

AT- антиромбин

CAT- калибрирана автоматизирана тромбoграфия

CFT- време на формиране на съсирек

CLI- индекс на лиза на съсирека в TEG

CT- време на съсирване

eNOS- ендотелна NO синтаза

ETP- ендогенен тромбинов потенциал

GAGs- гликозаминогликани

GPIIb/IIIa- тромбоцитни глицопротеин IIb/IIIa рецептори

HSC- чернодробните стелатни клетки

INR- международно нормализирано отношение за PT

ITP- идиопатична тромбоцитопенична пурпура

K- K стойност в TEG

LPS- липозахариди

Ly30- лиза на 30 минута като отношение към MA в TEG

MA- максимална амплитуда в TEG

MCF- максимална твърдост на съсирека

PAI 1- инхибитор на плазминогенния активатор 1

PC- протеин С

PT- протромбиново време

R- време на реакция в TEG

ROTEM ротационна тромбоеластометрия

Sig- значимост

TAFI- инхибитор на фибринолизата, активиращ тромбина

TEG- тромбоеластография

TF- тъканен фактор

TG- thrombin generation- тест за генериране на тромбин

TLRs- toll-like рецептори

tPA- тъканен плазминогенен активатор

TPI- индекс на тромбодинамичния потенциал

TT- време на кървене

VEGF- васкуларния ендотелен растежен фактор

VEGF- съдов ендотелен растежен фактор

vWF- фактор на фон Вилебранд

ПЗП- прясно замразена плазма

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничните заболявания на черния дроб и чернодробната цироза са свързани с комплексни дефекти в хемостазата, които въвличат началото на хемостазата, коагулацията и фибринолизата [93]. Тези дефекти са причината за усложненията, свързани с кървене при пациентите с чернодробна цироза, а неясната връзка между рутинните тестове за коагулация и риска от кървене представляват проблем при преценката на необходимата профилактика и лечение на коагулационните нарушения [35].

Чернодробната цироза се характеризира с намален синтез на фактори на коагулацията с изключение на фактор VIII [104] и фактора на фон Вилебранд [132]. Тези дефекти в индивидуалната коагулация обикновено се измерват лабораторно с удължаване на протромбиновото време (PT) или активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT).

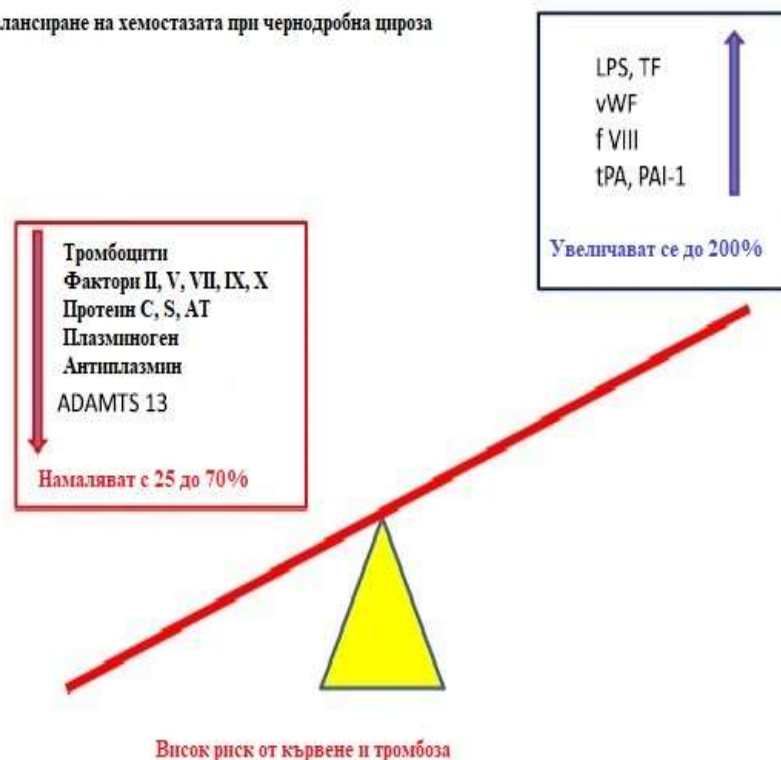
Използваните конвенционални коагулационни показатели са недостатъчно информативни и не дават адекватна оценка на риска от кървене при пациентите с чернодробна цироза, като прогностичната им стойност е много ниска. С развитието на ротационната тромбеластометрия става възможно провеждането на разширен хемостазен мониторинг и оценка на глобалните хемостазни промени при чернодробно болни, с цел терапевтичен контрол на първичната и вторична хемостаза и на фибринолитичната активност. Този контрол дава възможност за по-адекватна оценка на риска от кървене при такива пациенти и избор на клиничен и терапевтичен подход.

Концепцията за причинно-следствената връзка между стандартните тестове за коагулация, като PT и INR и повишения риск от кървене е широко застъпена теза сред клиницистите. Това е видно от обичайната практика за използване на тези тестове за скрининг на пациенти преди инвазивни процедури и практиката за прилагане на лечение при стойности извън референтните граници чрез преливане на прясно замразена плазма [227].

Въпреки че повишеният риск от кървене се счита за традиционна отличителна черта на острите и хронични чернодробни заболявания [13], съвременното схващане е, че присъстват и системна хиперкоагулация и тромбоза и тези пациенти не могат да се считат за пациенти, които винаги имат намалена способност за коагулация [44]. Състоянието на типичния пациент с цироза се определя от множество противоположно действащи фактори, които влияят върху регулацията на хемостазата и процеса на образуване на съсирек, а дефекти се наблюдават във всички компоненти на хемостатичната система. При пациенти със стабилно протичаща чернодробна цироза се наблюдава фин баланс на хемостатичния профил [218]. Доказателство се намира в нарастващия брой пациенти с чернодробна цироза, които преминават през чернодробна трансплантация, без необходимост от преливане на кръв или кръвни компоненти (фигура 1) [142]. Хемостатичният баланс обаче е несигурен и ендогенни, и екзогенни фактори могат лесно да насочат баланса към тенденция за кървене или към хиперкоагулация, тъй като тези пациенти нямат капацитет за буфериране и голям функционален резерв със съответните регулаторни механизми, които се наблюдават в здравия черен дроб [51].

Количественото определяне на известния коагулационен дисбаланс при чернодробна цироза е ключът към установяването на клинично полезна информация за определяне на риска от кървене при пациенти с чернодробна цироза [158]. Различни нарушения се наблюдават при пациенти с епизод на кървене и такива без епизод на кървене. При варикозно кървене наличието на инфекция също причинява отклонения в коагулацията чрез генериране на ендогенни хепариноиди [141]. Бъбречната недостатъчност и ендотелната дисфункция са други фактори, които допринасят за хемостатичния дисбаланс при циротично преустроен черен дроб [199].

Механизъм на балансиране на хемостазата при чернодробна цироза



Фигура.1. Схема на хемостазата при цироза

Друг механизъм, който се смята за важен в патогенезата на варикозното кървене при пациенти с чернодробна цироза, е порталната хипертония. Порталната хипертония е чест клиничен синдром, който се характеризира с повишено портално венозно налягане. Това води до увеличаване градиента на налягането между порталната вена и долната празна вена над нормалните стойности (1–5 mmHg). Порталната хипертония е най-често причинена от хронично чернодробно заболяване, от шистозомиаза и от прехепатална оклузия на порталната вена. Последните две състояния са особено чести в Северна Африка, Азия и Амазония, където шистозомиазата има висока честота.

При пациенти с цироза на черния дроб наличието на синдром на портална хипертония е основна причина за смърт и необходимост от чернодробна трансплантация. Само в Европа се изчислява, че от хронично чернодробно заболяване страдат 29 мил. пациенти и че 170 хил. умират всяка година от усложнения от цироза, честота, надвишаваща смъртността от рак на гърдата [22].

По-нататъшното усъвършенстване на познанията за молекулните механизми, участващи в регулацията на спланхниковата и чернодробната циркулация, довеждат до появата на нови разбирания, които се основават на доказателства, показващи, че не само структурните механизми, но и вазоактивните компоненти и елементите на хемостазата имат съществено значение за комплексните патофизиологични механизми на повишения риск от варикозно кървене при някои болни от чернодробна цироза.

Съвременната тенденция в изследването на риска от кървене, при пациенти с чернодробна цироза, се развиват в посока търсене на надежден показател или група показатели, които имат значима предиктивна стойност и могат да се използват за контрол на терапевтичното поведение.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Теории за причините за варикозно кървене при пациенти с чернодробна цироза

Дълги години порталната хипертония се приема за основен механизъм, предизвикващ кървене от варици при пациенти с чернодробна цироза. Независимо от множеството усложнения, вследствие на портална хипертония при чернодробна цироза, през последните десетилетия се наблюдава значително подобрене на прогнозата при такива пациенти. Основна причина за това е въвеждането на рационални терапевтични подходи, базирани на нови патофизиологични концепции, разработени през 80-те години на миналия век. Най-добрият пример е използването на неселективни бета-блокери и вазопресинови аналози, соматостатин и неговите производни.

Познанията за патофизиологията на порталната хипертония са се променили драстично през последните десетилетия, поради комбинацията от наличието на нови методи за клинична оценка, въвеждането на надеждни експериментални модели и прилагането на последните постижения в клетъчната и молекулярната патофизиология. Друга важна, неотдавнашна концепция е, че за да се появят усложненията от порталната хипертония, порталното налягане трябва да се повиши над критичната прагова стойност от 10 mmHg, която определя това, което е известно като клинично значима портална хипертония [72]. Косвен извод от тази концепция, който обаче не се потвърждава в практиката е, че ако успеем да предотвратим градиента на порталното налягане да надвиши > 10 mmHg, бихме могли да предотвратим всички усложнения на порталната хипертония и декомпенсацията на цирозата [86]. Кървене от варици на хранопровода и асцит рядко се появяват, когато порталният градиент на налягането се увеличи над 12 mmHg, което показва ниво на висока значимост, явяващо се и цел на терапията при тези пациенти [85]. В същото време повечето автори признават, че може да се постигне значително намаляване на риска от варикозно кървене/повторно кървене с по-малко редуциране на градиента на порталното налягане [5, 29, 47, 229].

Първата концепция, която трябва да се подчертае при разглеждане на патофизиологията на порталната хипертония, е, че според хемодинамичното приложение на закона на Ом, градиентът на порталното налягане (ΔP) е пряко пропорционален на количеството на кръвния поток, циркулиращ през порталната венозна система (Q) и съпротивлението, противопоставящо се на този поток (R) ($\Delta P = Q \times R$). Следователно, от теоретична гледна точка, увеличението на порталното налягане може да се счита за следствие от увеличаване на съпротивлението, увеличаване на притока на кръв или комбинация от двата фактора. Това е и известната концепция за хипердинамичен кръвен ток при чернодробна цироза.

Историята на теориите за порталната хипертония може да бъде разделена на два отделни периода, през които патофизиологията на порталната хипертония е доминирана от две противоположни концепции. В миналото, концепция започнала по времето на Хипократ (Кос, 460 г. пр. Н. Е.) и Гален (160 г. сл. Хр.) и продължила през 20-ти век, счита, че порталната хипертония е резултат от „задръстване“ на порталната циркулация поради увеличена резистентност към порталния кръвен поток през твърдия циротичен черен дроб. По-късно, след докладите на Groszmann и Cohn [83,119], се развива теория, описваща, че въпреки повишената устойчивост на притока на кръв през циротичния черен дроб, спланхникусовата циркулация при портална хипертония не е „претоварена“, но се наблюдава хиперемия. Тези контрастни мнения са били в основата на два коренно различни лечебни подхода за портална хипертония: докато традиционната „конгестивна“ хипотеза довежда до въвеждането и широкото използване на хирургични портално-кавални шънтове (и на други операции като мезокавален и сплено-бъбречен шънт), демонстрацията, че повишеният кръвен поток играе критична роля за провокиране на напреднала портална хипертония, довежда до съвременни терапии, базирани на използването на спланхникусови вазоконстриктори (терлипесин, соматостатин и неговите производни) [19,30] и на неселективни бета-блокери [128] за понижаване на порталния кръвоток, респективно порталното налягане.

Следващата промяна в начина на разбиране на патофизиологията на порталната хипертония е показана от Батал и Гросман [15]. Повишената чернодробна резистентност към порталния кръвен ток през циротичния черен дроб е не само механична последица от архитектурното нарушаване на чернодробната съдова анатомия, причинено от фиброза и образуване на регенараторни възли, но заедно с този структурен компонент има динамичен компонент поради повишен чернодробен съдов тонус. Освен това авторите доказват, че динамичният компонент на повишена чернодробна резистентност може да се дължи на дефицит на ендогенни вазодилататори и/или на прекомерно производство на вазоконстриктори, което може да представлява около една трета от повишената чернодробна резистентност, причинявайки портална хипертония при цироза. По този начин насочването към това повишено съпротивление би могло да позволи постигане на над 30 % намаление на порталното налягане при цироза [19,30]. Последващи разработки демонстрират ролята на недостиг на азотен оксид (NO). Причината за този динамичен компонент се дължи на ендотелната дисфункция в чернодробните синусоидни клетки [90], ролята на контракцията на активираните чернодробни перицитоподобни стелатни клетки [179], въздействието на простагландини и други вазоконстриктори [81,82], и възможността за подобряване на чернодробната ендотелна дисфункция чрез различни стратегии [4, 48, 98, 127, 143, 180, 245, 246].

Успоредно с тези разработки, по-доброто познаване на връзката между чернодробните синусоидални ендотелни клетки и чернодробните стелатни клетки (HSC), и нейните последици по отношение на активирането на фиброгенезата и ангиогенезата [50, 51, 141] дава нови перспективи, посочвайки, че фиброгенезата при цироза може да се модулира чрез въздействие върху етиологични фактори, метаболизъм на колаген, ангиогенеза и ендотелна дисфункция (отделно или в комбинация) [73]. В допълнение, наблюденията върху хистологични препарати разкриват значението на съдовата оклузия в черния дроб за прогресията на лезии на паренхимата [237]. Заедно с новата концепция, че цирозата може да опосредства хиперкоагулация, доведе до предложението да се използват антикоагуланти, за да забавят или да предотвратят прогресията на цироза [234].

Внимателният анализ на рисковете за варикозно кървене при формирана чернодробна цироза води до обосноващото предположение, че порталната хипертония не е единствен и изолиран фактор за поява на епизод на кървене. Това твърдение се подкрепя от факта, че при пациенти с еднакъв коагулационен статус, измерен чрез протромбиновото време и с еднакво развита портална хипертония, имат различна честота на поява на епизоди на кървене.

Интрахепатална циркулация и цироза. Описание на структурните и функционалните промени.

Редица промени се проявяват в чернодробните синусоиди по време на процеса на напредване на чернодробното увреждане и развитие на цироза [107]. Дори хепатоцитната плазмемембрана, съседна на синусоида, претърпява някои от тези промени, включително загуба на микровили, но най-забележимите промени настъпват в самите синусоидални клетки, включително синусоидалната ендотелна клетка и HSC. Синусоидалните ендотелни клетки обикновено съдържат фенестри, организирани в сито. Смята се, че те улесняват транспортирането на макромолекули от синусоидалния лумен до аблуминалните хепатоцити. В отговор на нараняване и ранно развитие на цироза, тези фенестри се губят. Самите ендотелни клетки също претърпяват драматично препрограмиране по отношение на техните функционални фенотипи и ангиокринни сигнални пътища.

HSC също претърпяват промени. При нормални условия клетката пребивава до голяма степен като депо на витамин А-клетка, съхраняваща липиди. Спорно е дали има контрактилни свойства, но с оглед на състоянието на синусоидите при нормални условия, контрактилните свойства на стелатните клетки вероятно са пренебрежимо малки [194]. В отговор на увреждане на черния дроб настъпват редица промени, които са разпознати като „активиране“ на HSC [179]. Това включва фенотипни промени на клетката и може да се обобщи като увеличаване на контрактилитета, миграционния капацитет, отлагания в матрикса и промяна в профила при освобождаването на паракринни фактори.

Промените в молекулярния фенотип на синусоидалните клетки водят до драматични патофизиологични промени в структурата и функцията на

чернодробните синусоиди. Тези промени също така водят и до повишено отлагане на матричните протеини в чернодробните синусоиди и до повишен контрактилитет на перисинусоидните клетки и до последващо свиване на самите синусоиди. Докато по-ранните концепции се фокусират върху ефектите на матрикса върху порталната хипертония чрез чист механичен феномен, анализът на наличната фактология е довел до разбирането, че увеличаването на съдовата резистентност също допринася значително за повишената интрахепатална резистентност при порталната хипертония [107]. Различните проучвания показват, че синусоидалният компонент представлява от 30 % до 40 % от повишената интрахепатална резистентност. Вероятно има важна взаимовръзка между тези механизми и съдовия компонент, тъй като много от матричните протеини имат много важни ефекти върху синусоидалните клетки, които в крайна сметка регулират и съдовия фенотип, включително матричните протеини като фибронектин. Тази комбинация от промени, както на механичните, така и на съдовите компоненти в синусоидите, е посочена като патологично синусоидно ремоделиране [207]. По този начин промените, които настъпват в чернодробните синусоиди, в отговор на напреднало чернодробно увреждане и цироза, водят до повишено интрахепатално съдово съпротивление и са комбинация от ефекти на промени в матрикса и промени в тонуса. Настоящият литературен обзор е съсредоточен върху новите идеи в молекулярната патобиология на чернодробните синусоиди.

Ролята на синусоидалната ендотелна клетка в развитието на порталната хипертония се потвърждава от множество изследвания. Проучванията от последните две десетилетия ясно показват, че синусоидалният ендотел допринася значително за повишената интрахепатална резистентност при развитието на портална хипертония [107]. Това наблюдение е с особена важност, тъй като преди тази констатация, на клетките се е гледало като на имащи пасивна роля в процеса на макромолекулен транспорт през синусоидите. След тези първоначални наблюдения ролята на ендотелната клетка в развитието на портална хипертония продължава да расте [194]. Концепцията за ендотелна дисфункция подчертава нарушеното освобождаване на вазодилаторни молекули от синусоидални

ендотелни клетки по време на прогресия на чернодробното увреждане. Това се характеризира най-вече с намаленото производство на мощния вазодилатор NO, възникващ чрез редица пост-транслационни действия, произведени от ендотелната NO синтаза (eNOS) [90, 195]. Наблюдава се и увеличаване на вазоконстриктивното молекулно освобождаване чрез ендотелиновите протеини. Редица други вазорегулиращи молекули също са замесени в този процес. Няколко терапевтични стратегии за облекчаване на ендотелната дисфункция са оценени при животински модели и при хора. Проучвани са съединения, които са донори на NO. Независимо от това, медикаменти с най-много изследвани потенциални терапевтични ползи, са статините [2, 4, 212].

През последните няколко години, ролята на ангиогенезата в чернодробните синусоиди също е изяснена [64, 206, 207]. Неоангиогенезата се определя като растеж и пролиферация на съществуващите ендотелни клетки и е свързана не само с повишена интрахепатална резистентност в синусоидите, но и с процеса на развитие на фиброза. Точната връзка между ангиогенезата и повишената интрахепатална резистентност, и фиброгенезата остават неясни, но може да се предполага ангиокринна сигнализация чрез ангиогенни ендотелни клетки [55, 56]. Тази ангиокринна сигнализация вероятно регулира фенотипа на редица други клетки в синусоида, най-вече на чернодробната стелатна клетка. Проучено е, че ангиогенните ендотелни клетки могат да стимулират активирането на HSC. Въпреки това, има редица неизяснени елементи на тази концепция, което може да наложи разработване на потенциални нови терапии. Например, някои ангиокринни сигнали също поддържат HSC ареактивност [50]. Независимо, че ангиогенезата и ангиогенните молекули са важни за развитието на повишена интрахепатална резистентност и ранна фиброза, същите тези молекули могат също да бъдат важни за развитие на чернодробно увреждане и ранна фиброза. Такъв пример е васкуларният ендотелен растежен фактор (VEGF), мощна ангиогенна молекула, която също може да допринесе за активиране на HSC [163]. Въпреки това, VEGF може да улесни развитието на ранното увреждане на черния дроб чрез навлизането на макрофаги. Функция, която има значение при ранната циротична преустройство [243].

Друга интересна и еволюираща концепция, отнасяща се до синусоидалните ендотелни клетки, е свързана с капиляризацията. Въпреки че капиляризацията е описана от Fenton и Schaffner преди няколко десетилетия, нейната роля продължава да се преразглежда [107]. Капилизицията протича с отлагането върху клетъчната мембрана на матрични протеини, както и промените в структурата на синусоидалния ендотел, които настъпват по време на ранна фиброза. Скорошни резултати предполагат, че тези промени могат да играят много важна патогенетична роля в последващите етапи на чернодробна фиброза и подчертават потенциалната роля на синусоидалната ендотелна клетка като много ранен механизъм, не само при повишена интрахепатална резистентност, но и при чернодробно увреждане и развитието на самата фиброза [50, 52].

Участие в развитието на портална хипертония имат и чернодробните стелатни клетки - HSC. [179, 14]. HSC се идентифицират като вродени имунни клетки. Редица проучвания посочват, че агонистите на вродените имунни рецептори, включително toll-подобният рецептор 4 (TLR4), водят до активиране на чернодробните стелатни клетки, водейки до синусоидно стесняване и отлагане на матрични протеини [189, 249]. Липополизахаридите са лиганд за TLR4. Липополизахаридът, получен от лумена на червата, има участие в процесите на чернодробно увреждане, фиброза и развитие на портална хипертония [108, 192]. Купферовата клетка също има роля за развитието на порталната хипертония. Интересно е, че редица други лиганди за TLRs пребивават в чернодробните синусоиди и се освобождават от увредени клетки в черния дроб. Един такъв пример за лиганд е HMGB1, който се освобождава от увредени клетки в отговор на различни влияния, включително алкохолно увреждане на черния дроб [193]. По този начин, вродената имунна функция на HSC може да допринесе за изява на порталната хипертония чрез получени от червата лиганди на TLR4 и чрез лиганди, които се отделят от увредени клетки в самия черен дроб. Участието на стелатните клетки в сигналните пътища на възпалението при портална хипертония също е добре описано [147].

HSC участват в множество сигнални пътища. Ренин-ангиотензиновата система взаимодейства с HSC и със спланхникусовата циркулация [80, 212].

Калциевата сигнализация също влияе на HSC, като калциевите сигнални пътища участват както в свиването, така и в матричното отлагане чрез HSC [212].

Освобождането на матрични протеини от HSC вероятно води до повишена интрахепатална резистентност не само чрез механичните ефекти на матрикса, но и чрез сигнални пътища. Протеин, който има такова влияние е фибронектинът [109, 248]. Фибронектинът се освобождава от редица клетки в черния дроб като разтворим фибронектин, който може да се отложи като матричен протеин. След отлагането си, той има много важни ефекти върху редица клетъчни типове, включително HSC и синусоидалния ендотел и води до проява, която е описана като активационен фенотип на двете клетки.

Ролята на тромбозата също се обсъжда в патогенезата на порталната хипертония. Съществуват доказателства за повишена тромбоза при пациенти с портална хипертония, наред с повишения риск от кървене [159]. В рамките на синусоидите се наблюдават микротромби, които предизвикват повишена интрахепатална резистентност, чернодробно увреждане и развитие на фиброза [198]. Въпреки че това е основният механизъм при форми на чернодробна конгестия, като синдрома на Budd-Chiari и кардиачна фиброза. Този механизъм участва и при други форми на цироза с портална хипертония. Съществуват множество проучвания, които идентифицират като причина за паренхимно изчерпване, образуването на микротромби [237]. Опити за фармакологично повлияване на тромбогенезата показват ролята и за развитието на фиброзата в чернодробния паренхим. Съществува такова проучване за наличие на потенциални благоприятни ефекти на еноксапарин при подгрупи пациенти с цироза [134].

Нараства броят на клиничните проучвания за развитието на цироза и портална хипертония, които се отнасят до механизмите, чрез които клетките сигнализират помежду си. Докато традиционните концепции се фокусират върху паракринното освобождаване на молекули, които действат върху съседни клетки в синусоида, все повече доказателства показват важна роля на извънклетъчните везикули в моделите за сигнализиране. Извънклетъчните везикули включват екзосоми, микрочастици и апоптотични тела. Именно тези извънклетъчни

везикули могат да бъдат доста важни при патофизиологията на порталната хипертония [71, 173, 242]. Освободените протеини поддържат стабилност в съдовата мрежа на по-дълги разстояния поради тяхната защита в извънклетъчната везикула. Извънклетъчните везикули имат специфичните механизми за своите сигнални действия.

Синусоидите допринасят за развитието на портална хипертония чрез повишаване на чернодробната резистентност. По-старите теории посочват, че синусоидите са просто инертен съдов слой, на който липсва вазорегулаторна функция, но действието на някои алфа-блокери служи като опровержение на това разбиране. Карведилол е съединение, което има алфа-антагонистични свойства, които предизвикват вазодилатация на синусоидите и по този начин се обяснява механизмът на действие на този бета блокер при портална хипертония без асцит [12, 31, 213].

През 1953 г. въз основа на клиничното наблюдение, че пациентите с цироза често имат „топли крайници, кожни съдови звезди, голямо пулсово налягане и капилярни пулсации в нокътните легла“, Kowalski и Abelmann [120] първи показват, че цирозата е свързана с хипердинамична циркулация, характеризираща се с увеличаване на сърдечния дебит и намаляване на периферното съдово съпротивление. Този синдром, въпреки че е общопризнат като усложнение на цироза, може да бъде по-добре концептуализиран като усложнение на порталната хипертония. Тези промени се наблюдават при всички форми на портална хипертония, причинени от състояния, различни от цироза и потвърдени в различни експериментални модели на портална хипертония.

Лошата прогноза при пациенти с портална хипертония винаги е свързана със системна и спланхникусова вазодилатация и техните ефекти [87]. Смята се, че в бъбреците вазодилатацията е отговор на вазодилатацията в другите кръвоносни съдове.

Синдромът на системната циркулаторна хипердинамичност изглежда вторичен спрямо промените, настъпващи в регионалните съдове. Всяка промяна в периферното съдово съпротивление бързо се компенсира от промени в сърдечната честота [91]. Първоначалната вазодилатация се проявява в спланхникусовата

циркуляция и сърдечният отговор е пряко свързан с комбинация от спланхникусова вазодилатация и разширяване на плазмения обем, заедно с повишено преднатоварване към сърцето, чрез портално-системни шънтове [152]. През 70-те години на миналия век поредица от изследвания на Groszmann и Cohn при пациенти с чернодробна цироза предполагат, че спланхниковата циркуляция е хипердинамична [84]. Въпреки това, в модела на стесняване на порталната вена (PVL), преди да се получи хипердинамика, се наблюдава хиподинамичен период в началото на еволюцията на порталната хипертония [197]. Това хиподинамично спланхникусово кръвообращение, най-вероятно се наблюдава и при ранна цироза, когато порталната хипертония се дължи главно на увеличаване на интрахепаталното съдово съпротивление, а портално-системните колатерали все още не са се развили. Вероятно е по време на този етап да се развива хипоксия в спланхникуса, което предизвиква ангиогенен отговор [236] и развитие на портално-системни колатерали и хипердинамична циркуляция.

През 80-те години на миналия век поредица от проучвания върху животински модели на портална хипертония позволиха да бъдат характеризирани напълно хемодинамичните събития, които следват индуцирането на портална хипертония. Тези проучвания демонстрират, че след кратък начален период на хиподинамично спланхникусово кръвообращение порталната хипертония трансформира циркуляционното спланхникусово легло в хипердинамично циркуляционно състояние. Този механизъм допринася за тежестта на порталната хипертония [197]. Тази теория е наречена теорията на „forward flow“ и е в основата на обосновката за използването на спланхникусови вазоконстриктори при пациенти с портална хипертония.

През 80-те години поредица от проучвания върху животински модели на портална хипертония характеризират напълно хемодинамичните събития, които следват индуцирането на порталната хипертония. След кратък начален период на хиподинамично спланхникусово кръвообращение порталната хипертония трансформира спланхниковата циркуляция в хипердинамична и задълбочава порталната хипертония [197].

Вазодилатацията е ключов компонент на хипердинамичния синдром. Голямо разнообразие от вазодилаторни молекули играят роля за индуциране на съдоразширяващото състояние. От всички тези молекули NO е най-важната [240]. Първоначалните механизми и степента на увеличение на порталното налягане, необходими за задействане на производството на NO, се определят чрез изучаване на системната и спланхникусова хемодинамика. Експресията на eNOS и VEGF при плъхове с различна степен на портална хипертония (PVL) и порто-системни шънтове изисква продукция на NO като тригерен механизъм [3]. В сравнение с контролната група плъхове, всички PVL плъхове проявяват характеристики на хипердинамична циркулация. Плъхове с минимална портална хипертония показват ранно увеличаване на VEGF и eNOS експресията селективно в йеюнума. Инхибирането на VEGF сигнализацията значително намалява увеличаването на eNOS експресията. В заключение, лекото повишаване на порталното налягане е достатъчно, за да се регулира eNOS при чревната микроциркулация и това се случва, поне отчасти, чрез регулацията на VEGF. По този начин, за разлика от вътрехепаталната циркулация, има излишък от локално производство на NO, което е свързано с понижена реакция на мезентериалната циркулация към вазоконстриктори. NO предизвиква вазодилатация чрез стимулиране на разтворима гуанилил циклаза, за да генерира cGMP в съдовите гладко мускулни клетки. NO също допринася за увеличаване на спланхникусовия кръвен поток чрез улесняване на ангиогенезата [129]. Сигналният път на eNOS се активира при портална хипертония от множество ендотелни клетъчни стимули. Те включват VEGF, ангиотензин (1–7) (чрез Mas Receptor) [80], стрес и възпалителни цитокини [66, 147], регулирани чрез различни механизми, включително бактериалната транслокация 1, медирана GTP-циклохидролаза I, който генерира eNOS чрез увеличаване на кофактора тетрахидробиоптерин [66]. Участието на индуцируема NOS също се съобщава по време на декомпенсирана цироза [147]. Други вазодилатори, които също са свързани с хипердинамичния синдром, са въглероден оксид, простаглицлини, анандамид, ендоканабиноиди, невропептиди, хиперполяризиращ фактор, произведен от ендотела, глюкагон, вазо-чревен пептид и други [66].

VEGF стимулира няколко ангиогенни фактора, експресирани в сплахникусовата съдова мрежа при портална хипертония. Сред тях са плацентарния растежен фактор и тъканният растежен фактор, извлечен от тромбоцитите [66]. Ангиогенезата и вазодилатацията са паралелни процеси, които се стимулират взаимно. Същият VEGF, който регулира развитието на портално-системни колатерали [65], модулира увеличаването на eNOS, което води до спланхникусова вазодилатация [65]. Комбинацията от циркулаторна хипоксия [67] и стреса в съдовата стена инициират ранно повишаване на порталното налягане и активация на последователни събития, които индуцират хипердинамичния кръвоток.

Ендогенният инхибитор на ангиогенезата Vasoinhibin-1 селективно се индуцира от проангиогенния растежен фактор VEGF като следствие от специфичен регулаторен механизъм за отрицателна обратна връзка на патологичната ангиогенеза. Vasoinhibin-1 намалява производството на VEGF до междинно стабилно ниво, достатъчно за поддържане на съдова хомеостаза или физиологична ангиогенеза, свързана със зарастване на рани, но не и за стимулиране на патологична ангиогенеза, намалявайки хемодинамичните аномалии и порталното налягане в модели на цироза на черния дроб [42].

Езофагеалните и стомашни варици са особено чести портално-системни колатерали, които се развиват при портална хипертония. Те са причина за едно от животозастрашаващите и тежки усложнения на порталната хипертония - масивни остри кръвоизливи. Други последствия от порто-системните шънтове са чернодробната енцефалопатия, обострянето на чернодробната недостатъчност, загуба на ефект на първо преминаване при перорално прилагани лекарства, анормален метаболизъм на ендо и ксенобиотици, повишена чувствителност към сепсис и обостряне на хиперкинетичната циркулация и нейните последици [65].

Езофагеалните и стомашни варици се образуват чрез съвкупност от анатомични, физически и биологични фактори. Традиционната концепция е, че колатералите се развиват чрез отваряне и дилатация на съществуващи съдове в местата на ембрионална връзка между порталната и системна циркулация, поради повишеното портално налягане. Някои от тези колатерали се развиват в

разширени вени чрез специфични анатомични условия на венозното кръвообращение на хранопровода. Порталната хипертония задейства дилатацията на субмукозните вени, които стават варикозни, поради недостатъчност в перфорантните вени, свързващи субмукозните и периезофагелните вени. Липсата на външна тъканна подкрепа и отрицателното вътрезофагеално налягане по време на инспириум допринасят за по-нататъшното разширяване на вече разширените субмукозни вени и прогресивно увеличаване на размера на езофагеалните варици [175]. Този традиционен възглед е оспорван, когато Fernández et al. [65] съобщават за първи път, че формирането на порто-системни колатерали при портална хипертония се модулира от активна ангиогенеза. По-конкретно, те са били под контрола на сигналната каскада VEGF, дотолкова, че намесата в VEGF, било чрез моноклонални антитела анти-VEGF рецептор 2, или в производството на VEGF, е довело до инхибиране на образуването на колатерали в повече от половината случаи, независимо от промяна на порталното налягане. Оттогава тези автори документират, че се подтиска образуването на колатерали и се наблюдава регресия на вече образувани колатерали при комбинираното инхибиране на VEGF и тромбоцитния растежния фактор с използване на мултикиназния инхибитор сорафениб [63, 148].

Смята се, че механизмът на варикозно кървене се дължи на ерозията на тънката стена на вариците като следствие от гастроезофагеален рефлукс, улеснен от травмата от поглъщане на твърда храна. Тази хипотеза обаче е изоставена преди почти 30 години поради липсата на обективни подкрепящи доказателства, било то от физиологични изследвания или от патофизиологичното изследване на езофагеалната лигавица при пациенти, умиращи от варикозно кървене. Първоначалното разбиране е заменено от т. нар. „Експлозивна теория“, която предлага като възможен механизъм на варикозно кървене разкъсването на тънките съдови стени, причинено от напрежение, надвишаващо еластичния праг на съдовете. Съгласно закона на Лаплас, варициалното напрежение на стената (Wt) се определя от уравнението:

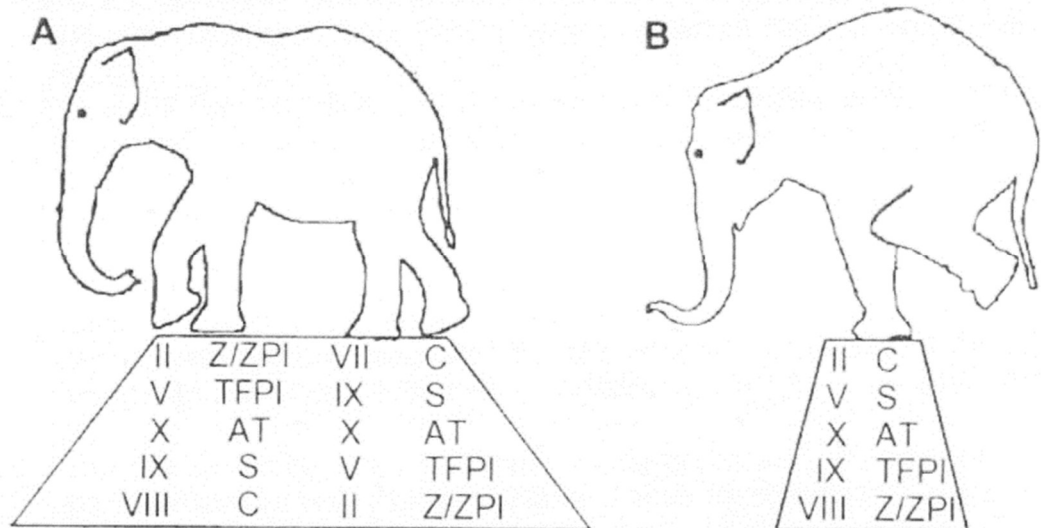
$$Wt = (Pv - Po) \times r / t$$

В това уравнение P_v е вътреварикозното налягане (определено от увеличеното портално налягане), P_o е налягането в лумена на хранопровода, r е радиусът на варикса и t дебелината на стената му. Следователно, напрежението в стената се увеличава с повишено портално налягане и този ефект се умножава чрез увеличаване на размера на вариците и намалена дебелина на варикозната стена [12, 175]. Този изглед обяснява прогностичната стойност на варикозните рискови фактори: С-класът на Child-Pugh добре корелира с по-високото портално налягане; големият варикозен размер предполага по-голям диаметър, а ендоскопските „червени цветни петна“ вероятно отразяват области с намалена дебелина на варикозната стена. И накрая, езофагеалното луменно налягане е по-ниско от вътреабдоминалното налягане и става отрицателно по време на инспириум, заедно с липсата на външна тъканна поддръжка езофагеалните варици са по-склонни да кървят, отколкото други портално-системни колатерали. Въпреки, че е приемана като класическа тази теория не може да обясни честотата на кървене при еднакви условия и клинично протичане. Не съществува и сигурен прогностичен белег за риска от кървене, който да се вписва в класическите изчисления, които се базират на закона на Лаплас.

Разбирания за хемостазата при чернодробна цироза

Смята се, че при стабилно протичаща цироза коагулацията е в норма ако има достатъчно количество тромбоцити, които да осигурят образуването на достатъчно тромбин, необходим на плазмата [21, 45, 60, 93]. Този извод може да обясни лошата ефикасност на повечето, широко използвани антихеморагични средства, независимо от скъсяването на PT [21, 45, 60, 93]. Промяната в способността да се генерират хемостатични нива тромбин в плазмата е много малко променена, но коагулацията като цяло се намира в състояние на стрес и е лимитирана в своите възможности. (фигура 2) [226]. Много автори посочват, че най-често използваните тестове за оценка на коагулацията имат твърде малка стойност като предиктори на кървене при пациенти с цироза, както и като тестове,

подпомагащи вземането на решения по отношение на терапевтичната стратегия при подобни пациенти.



Фигура.2. Коагулационен баланс: А) при нормални условия; В) при цирроза и запазен баланс на факторите. Monroe and Hoffman

Протромбиновото време е тест, въведен от Armand Quick през 1935 г. за изследване на пациенти с чернодробни заболявания [171]. Тестът се състои в определяне на времето, необходимо на плазма без тромбоцити да се коагулира след прибавяне на тъканен екстракт (тромбопластин) и калциев хлорид. РТ е свързано с вродени или придобити дефицити на фактори VII, X, V, II и фибриноген. Типът на тромбопластина е основния фактор, влияещ върху чувствителността на теста при коагулационен дефект. Резултатът може да бъде изразен като време в секунди или процент на активност, интерполирана от дозозависимата крива построена при тестването на увеличаващи се разреждания на нормална стандартизирана плазма, чиято активност е определена на 100%. Друг начин за изразяване на резултатите е т.нар. международно нормализирано отношение (INR), което се получава като се конвертират стойностите на РТ чрез международен индекс за чувствителност (ISI), препоръчан от СЗО. ISI се получава

като се калибрира системата за измерване спрямо международен стандартизиран тромбoplastин [231].

INR представлява стойност, израз на протромбиновото време и е въведен през 1983 г. за хармонизиране на резултатите на отделните лаборатории. INR дава възможност да се сравняват резултатите от протромбиновото време само при пациенти, които приемат антагонисти на витамин К [231]. ISI, който е необходим, за да се пресметне резултатът на INR, обикновено е определен като средна стойност при плазма от пациенти, вземащи антагонисти на витамин К [231]. ISI се различава и по начините на калибриране, използвани от различните производители на техника и консумативи [125]. Използването на INR за оценка на пациенти, които са с чернодробно заболяване изисква определяне на съответната стойност на ISI за тази група пациенти [16, 218].

Активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) е въведено през 1953 г. [125] и модифицирано през 1961 г. [170]. Това е времето в секунди, необходимо на плазма без тромбоцити да формира съсирек, когато се смеси с активатор на контактната коагулация (фактор XII, пре-каликреин, високо молекулен кининоген) и негативно заредени фосфолипиди като тромбоцитни заместители. aPTT се променя при вродени и придобити дефицити на всички фактори на кръвосъсирването с изключение на фактор VII и XIII. Типът, концентрацията и комбинацията на активаторите и фосфолипидите, които се използват, определят чувствителността на теста. Резултатите, които обикновено се изразяват във време или отношение (резултат към нормално време на коагулация) варират в зависимост от търговските китове, които се ползват. Няма схема за стандартизация и хармонизиране на резултатите между лабораториите [185].

Протромбиновото време и aPTT са най-често използваните тестове за оценка на коагулацията при пациенти с цироза, независимо от това, че се знае, че тези тестове са с ниска значимост при определяне на риска от кървене при тази категория пациенти [25, 33, 53, 54, 60, 79, 145, 185, 191, 205]. PT и aPTT не могат да отразят реалното състояние на баланса на коагулацията при напреднали чернодробни заболявания, тъй като *in vivo* освен, че са намалени нивата на

естествени антикоагуланти като протеин С и антитромбин, са намалени и тези на прокоагулантите [226]. Освен това *in vivo* протеин С се активира от тромбин, заедно с неговия ендотелен рецептор тромбомодулин [45]. Плазмата и реагентите, които се използват не съдържат тромбомодулин. Резултатът е, че активацията на протеин С е ограничена и не може да се оцени неговата пълна антикоагулантна активност [226]. Може да се направи извода, че РТ и аРТТ отразяват изцяло образуването на тромбин като функция на прокоагулантите, но в много малка степен отразяват инхибирането на тромбина, медирано от антикоагулантите. РТ и аРТТ са подходящи тестове за оценка на вродени дефицити на прокоагуланти, но не са подходящи за оценка на вродени дефицити на антикоагуланти и придобити дефицити на про- и антикоагуланти, каквото е и състоянието при цироза [226]. Това е една от причините тези широко употребявани тестове да са недостатъчни за определяне на риска от кървене при пациенти, които имат цироза. Балансът на про- и антикоагуланти при стабилно протичаща цироза остава в норма, измерен с образуването на тромбин в присъствието на тромбомодулин [226], като този баланс не се нарушава дори при удължени РТ и аРТТ [226]. Този факт прави трудна преценката при каква стойност над нормата за двата теста може да се подозира нарушение в баланса на коагулация. Тромбоцитите способстват за образуването на тромбин [21], теоритично тромбоцитопенията или тромбоцитопатиите, често срещани при цироза, могат да се отразят върху образуването на тромбин [21]. Проучване на Tripodi et al. показва, че образуването на тромбин, измерено в плазма, взета от пациенти със стабилна цироза, богата на тромбоцити и в присъствие на тромбомодулин, не е показала различия, сравнено със контролите при едни и същи условия. Тромбоцитите са били повече от $60 \times 10^9/L$ [222].

Първична хемостаза при чернодробни заболявания

Тромбоцитите упражняват важни хемостатични функции, включително образуване на първична тромбоцитна запушалка (адхезия/агрегация) и осигуряват мембранна повърхност за сформирание на комплекси, необходими за генерирането

на тромбин. Промените в първичната хемостатична система включват нисък брой и нарушена функция на тромбоцитите. При хронично чернодробно заболяване броят на тромбоцитите намалява прогресивно, поради порталната хипертония и хиперспленизъм, секвестрация в слезката и нарушен чернодробен синтез на тромбopoетин. Това предизвиква нарушения във функцията на тромбоцитите. Повишените нива на фактора на von Willebrand (vWF) и намалената активност на ензима, който фрагментира- ADAMTS-13, произведен от чернодробните стелатни клетки, компенсират някои от тези промени [134]. Установява се хиперактивност на тромбоцитите при пациенти с холестатично чернодробно заболяване [17, 168]. VWF е адхезивен гликопротеин, секретиран от съдовия ендотел в голяма, мултимерна форма (ULVWF), който се разгръща при условия на голям стрес върху места, към които тромбоцитите активно се прилепват и агрегират. Обикновено тази голяма молекула бързо се фрагментира от ADAMTS- 13, което позволява освобождаването на по-малки, по-малко активни форми на VWF в циркулацията. Недостигът на ADAMTS13 води до загуба на регулаторния контрол на VWF и може при екстремно високи количества да доведе до пълна оклузия на съдове чрез хиперреактивен ULVWF и тромбогенеза. Смята се, че този механизъм може да допринесе и да изостри налична портопулмонална хипертония, а също така може да доведе до тежки реакции при тромбоцитни трансфузии [58]. В поредица от post mortem проучвания при пациенти, които са имали внезапен сърдечно-съдов колапс при претърпяване на чернодробна трансплантация, са открити обширни тромбоцитни агрегати, в които са запушени малки белодробни артериоли и алвеоларни капиляри, без макроскопски данни за тромбоза. В повечето от тези случаи се съобщава за внезапен спад в броя на тромбоцитите и повишаване на белодробното артериално налягане [184]. Трябва да се отбележи, че трансфузията на тромбоцити е основен независим рисков фактор за смъртността при чернодробна трансплантация, а остро увреждане на белите дробове е единственият механизъм, който се наблюдава при такива пациенти [167]. Анализ, оценяващ качествени и количествени аспекти на тромбоцитната функция [235], заключава, че при първичната хемостаза, при цироза обикновено не се установяват дефекти. Следователно, ниският брой на

тромбоцитите не трябва непременно да се счита за повишен риск от кървене, с предупреждението, че при тежка тромбоцитопения се препоръчва корекция само при поява на кървене или преди извършване на инвазивни процедури. Съществува консенсус, че трансфузията на тромбоцитите е показана при пациенти с цироза с нисък брой на тромбоцитите (50 000 или по-малко) по време на активно кървене [88]. Намаленият брой на тромбоцитите при пациенти с цироза се счита за функционално достатъчен [178] и това се доказва от изследвания, установяващи наличие на достатъчно генериране на тромбин независимо от тромбоцитопетията [222]. Giannini проучва 121 пациенти, които се оценяват за чернодробна трансплантация и са подложени на инвазивни процедури. Кървене е наблюдавано при 31% с тежка тромбоцитопения и при нито един от тези с умерена тромбоцитопения [76]. Тромбоцитната функция традиционно се оценява чрез време на кървене (ТТ) [7]. Въпреки това, при цироза не съществува зависимост между броя на тромбоцитите и времето на кървене. Удължено време на кървене може да се наблюдава при пациенти с брой на тромбоцитите над 100 хил., както и обратната корелация - нисък брой на тромбоцитите с нормално време на кървене [23]. Тъй като активирането на тромбоцитите не намалява, но може и да се засили при някои пациенти с цироза, възможно е удължаването на времето на кървене да е резултат и от промени във вазореактивността и/или артериалната дисфункция в организма при циротична преустройство на черния дроб [23].

Вторична хемостаза и чернодробно заболяване

При хронична чернодробна болест повечето про-коагулантни фактори са намалени, с изключение на фактор VIII, който е повишен. Намалените нива на прокоагуланти се придружават от съпътстващо намаляване на системните антикоагуланти (антитромбин, протеин С и S), увеличени при стабилна чернодробна болест в сравнение със здрави индивиди, когато тестът е модифициран, за да включва физиологичните антикоагулантни пътища [74, 226]. Този очевиден парадокс се обяснява с факта, че протеин С (РС) и антитромбин (АТ) трябва да бъдат активирани, за да упражняват пълната си антикоагулантна

активност с тромбомодулин и с гликозаминогликани (GAGs) [45, 106], които са разположени върху съдовия ендотел. Този аспект не се оценява при по-голямата част от коагулационните анализи, което е особено важно при цироза, където едновременно и антикоагулантите и прокоагулантите намаляват [215].

Фибринолиза и чернодробно заболяване

Фибринолизата е важен компонент на хемостазата и представлява сложен физиологичен процес, включващ взаимодействието и баланса между редица различни активатори и инхибитори. При чернодробна цироза има засилване на фибринолизата, поради промяна в баланса между про- и анти- фибринолитичните механизми [130]. Повишената фибринолитична активност и нестабилността на съсиреците се дължат на повишените нива на тъканния плазминогенен активатор (tPA). tPA се повишава поради повишения синтез от съдовия ендотел, намаления чернодробен клирънс, и ниските нива на фибринолитични инхибитори, алфа 2 антиплазмин и инхибитор на фибринолизата, активиращ тромбина (TAFI). В същото време нивата на на фактор XIII са ниски, а той е необходим за ефективна полимеризация и стабилизиране на фибриновия съсирек. Изброените промени обаче се балансират от повишени нива на острофазовия белтък, инхибитор на плазминогенния активатор (PAI-1), който е основният инхибитор на tPA. Нивата на PAI-1 са особено високи при остра чернодробна недостатъчност и при холестатична чернодробна болест и значителна фибринолиза е рядка при тези групи пациенти [190, 203]. В допълнение, плазминогенът, който се превръща в плазмин чрез tPA, е нисък поради нарушена чернодробна синтеза.

Ограничения на стандартните тестове за коагулация при пациенти с чернодробна цироза

Тестовете *in vitro* за активирано частично тромбoplastиново време (aPTT) и протромбиново време (PT) са най-често използваните тестове за коагулация и измерват времето, изминало от активирането на коагулационната каскада при

различни условия за генерирането на фибрин. Цитратната плазма и активатор (тъканен фактор за PT и фосфолипиди за aPTT) се добавят заедно и се инкубират при 37°C. Добавя се калций и се измерва времето, необходимо за образуването на съсирек. APTT се използва за оценка на активацията на контакта и целостта на вътрешния път на коагулация (фактори XII, XI, IX и VIII) и крайния общ път (фактор II (протромбин), V, X и фибриноген). Удължен aPTT се установява при изолирани коагулационни дефицити, селективно инхибиране на фактори на вътрешната система и след прилагане на хепарин. PT се използва за оценка на целостта на външната система, която се състои от TF, фактор VIIa и фактори на коагулация на общия път. Удължаването на PT има при наследствени или придобити недостатъци на фактор VII, прилагане на антагонисти на витамин K или дефицит на витамин K (фактори II, VII, IX и X), чернодробно заболяване и инхибитори на фактор VII. PT е стандартизиран (за контрол на варфарин) чрез използването на международното нормализирано съотношение. Когато и двата теста aPTT и PT са удължени, като причина може да бъде наследствен или придобит дефицит на фактори X, V, протромбин или фибриноген.

Удължаването на PT и aPTT при чернодробно заболяване отразява нарушения синтез на съсирващите фактори от болния черен дроб и се използва широко в системите за оценка (Child-Pugh, MELD и UKELD) при хронични чернодробни заболявания и като прогностично средство за мониторинг на чернодробна функция при остра чернодробна недостатъчност. Тъй като и двата теста са по-ефективни при отчитане нивата на прокоагуланти, отколкото на антикоагуланти, те се удължават, дори когато редуцията на прокоагуланти е съпроводена от едновременно намаляване на нивата на антикоагуланти, което води до нормално генериране на тромбин и „балансирана“ хемостаза [221]. Следователно те създават невярно впечатление за повишен риск от кървене при тези пациенти.

PT/INR е разработен за следене на пероралната антикоагулантна терапия с антагониста на витамин K Варфарин, а aPTT за изследване на наследствените недостатъци на един фактор, например хемофилия и за проследяване на терапията с хепарин. Тези тестове никога не са били предназначени за моделиране на *in vivo*

хемостаза или за оценка на риск от кървене. Много пациенти с чернодробно заболяване имат нормално PT, въпреки леките дефицити на основни стойности на множество прокагулантни фактори. Това може да се дължи на повишените нива на фактор VIII, които скъсяват PT и компенсират множествените недостатъци на прокагулантните фактори [156]. PT / INR се използва широко за оценка на риска от кървене при пациенти с чернодробно заболяване, въпреки че, данните от клиничната практика и литературата са, че не корелира с кървене след чернодробна биопсия или други процедури [60, 191]. Въпреки това, често се използва трансфузия на прясно замразена плазма в опит да се коригира INR [11, 60]. Епидемиологичните проучвания предполагат, че пациентите с хронично чернодробно заболяване имат най-голям индивидуален риск от остро увреждане на белия дроб, свързано с трансфузията (TRALI), в сравнение с други групи от населението [18]. Други проучвания показват, че дори големи процедури, като чернодробна трансплантация, могат да се извършват без прилагане на прясно замразена плазма, въпреки увеличаване на INR [57]. Най-важното е, че стойностите на INR варират „между лабораториите“ при пациенти с чернодробно заболяване, така че определянето на референтна стойност е проблемно [169]. Други ограничения на PT/INR са, че не е възможно да се оцени общата сила и стабилност на съсирека, тъй като тези тестове се отчитат при започване на фибринова полимеризация, което се случва при много ниски нива на генериране на тромбин от около 10 до 20nM, което е по-малко от 5% от общия тромбин, който може да се генерира [139].

Референтната стойност на INR от 1,5 за риск от кървене се извлича от проучвания, при които първоначално е използвана стойност на PT и тромбoplastинови реагенти, които имат международен индекс на чувствителност (ISI) по-голям или равен на 2. Докато изчисленият INR от 1,5 математически съответства на съотношение на PT от 1.5 за тромбoplastинови реагенти с ISI от 1.0, както се използва и понастоящем. Не се взема предвид фактът, че много от по-ранните проучвания на PT са правени с по-малко чувствителни тромбoplastини и съответният INR всъщност би бил 2,25 до 4,0 [156]. Имайки предвид, че INR не отразява едновременното намаляване на нивата на

антикоагуланти при пациенти с чернодробна цироза, може да се обясни защо няма пряка връзка между епизоди на кървене и леко до умерено увеличаване на INR при пациенти с чернодробна цироза.

Няма обосновани доказателства за профилактичното прилагане на прясно замразена плазма според изходния INR [153, 202]. Има голяма променливост при отчитане на резултатите в коагулацията след използване на ПЗП. Tripodi et al. оценяват ефекта от използване на незамразена плазма *in vitro*, добавена към плазмата на 58 възрастни пациенти с напреднала цироза и доказват, че въпреки значителното съкращаване на PT, няма промяна в генерирането на тромбин. Тези резултати поставят под съмнение ефикасността на прясно замразената плазма за намаляване на риска от кървене при пациенти с чернодробно заболяване, които са подложени на инвазивни процедури [217] и е въпрос, който остава недобре проучен.

Стандартните коагулационни тестове остават неадекватни за оценка на риска от кървене и тромботичния риск при пациенти с чернодробна цироза и това налага търсене на алтернативни методи за оценка, които да отразяват по-добре функционалните промени в коагулацията [10].

Алтернативни глобални методи за мониторинг на коагулацията

Тестове за генериране на тромбини

Тестовете за генериране на тромбин са глобални коагулационни тестове, които измерват динамиката на производството на тромбин. При стартиране на теста плазмата без тромбоцити се инкубира с малки количества тъканен фактор, като коагулационен тригер и фосфолипиди, които действат като заместители на тромбоцитите [94]. Тестовете за генериране на тромбин се използват за идентифициране на пациенти с повишен риск от тромбоза [20, 105, 219] и висок ендогенен тромбинов потенциал (ETP), свързан с повишен риск от повтарящи се тромбози. Противоположно, намаленото генериране на тромбин е документирано при пациенти с тенденция към кървене [188, 232]. Нормалното или дори засилено генериране на тромбин при стабилни пациенти с хронично чернодробно заболяване обяснява, поне отчасти, защо много от тези пациенти нямат значителен повишен риск от кървене и може да са изложени на повишен риск от тромбоза [219]. След ключовото проучване на Tripodi, който доказва, че генерирането на тромбин при цироза е същото като при здрави хора, когато е добавен тромбомодулин за активиране на протеин С [222]. Други автори установяват, че генерирането на тромбин при цироза може да се увеличи [131]. Gatt et al. [74] изследват 73 възрастни пациенти с цироза, а също и 38 здрави индивиди. Генерирането на тромбин се оценява с помощта на калибрирана автоматизирана тромбография (CAT) [95]. Вместо тромбомодулин се използва Protac® модифициран TG (thrombin generation). (Protac е екстракт от змийска отрова, който активира протеин С). Това проучване показва хиперкоагулируем TG профил в плазмата на пациенти с цироза, с повишена скорост на генериране на тромбин и по-високи съотношения на ендогенен тромбинов потенциал (ETP). Същият профил имат пациенти с дефицит на протеин С/ протеин S и фактор V Leiden, при които съществува по-голям риск от тромбоза [99]. Като цяло, данните за скоростта на TG и резистентността на Protac показват протромботична тенденция в плазмата на пациенти с цироза. Тези открития са в съответствие с докладите, че пациентите с чернодробно заболяване не са защитени от тромбоза,

въпреки повишен INR [160, 200] и имат повишен тромботичен риск в сравнение с контролна група на същата възраст. Въпреки че проучванията за генериране на тромбини са допринесли много за изследването на коагулопатията при чернодробна цироза, за момента те не намират широко приложение.

Вискоеластични тестове за коагулация

Групата вискоеластични тестове създават възможност да се преодолеят много от ограниченията на рутинните тестове за коагулация, тъй като измерват целия процес на коагулация, от образуването на фибрин до крайното укрепване на съсирека и фибринолизата. Тестовете се провеждат с цяла кръв, като плазмената коагулационна система си взаимодейства с тромбоцитите и червените кръвни клетки, като отразяват по-подробно и с по-голяма точност процесите *in vivo*.

Принципи на вискоеластичните тестове за коагулация

Въпреки, че рутинните тестове за измерване на коагулацията (РТ, аРТТ) предоставят ценна информация относно количествения статус на прокоагулантните протеини, те игнорират взаимодействието на клетъчните елементи и ендогенните антикоагулантни фактори [216]. В момента на приключване на отчитането на тези тестове се е образувала само малка част (<5%) от общия тромбин, който ще се генерира по време на процеса на коагулация, като по този начин те могат да дадат само ограничена информация за общия хемостатичен статус на пациента [103]. В допълнение, те са нечувствителни към повечето тромбинозависими реакции, свързани с нормална хемостаза, т.е. тромбоцити, протеин С и активиране на фактор V и VIII [110]. Изследванията на хемостазата, които демонстрират в пълнота основните фази и компоненти на хемостатичния процес, по-добре представят хемостатичния капацитет и диференцират механизмите, свързани с нарушения в съсирването [110].

Механични свойства на съсирека и връзка с хемостазата

Образуването на съсирек включва динамичното взаимодействие между съдовата ендотелна стена, тромбоцитите, vWF, про- и антикоагулантните фактори и кръвния поток. Местоположението и механичните свойства на образувания съсирек са от съществено значение за ефективността на хемостазата. Съсирекът се състои от триизмерна мрежа от преплетени фибринови влакна с тромбоцити и други кръвни клетки, хванати в мрежата на влакната. Тази фибринова мрежа е със значима твърдост и достатъчна еластичност, за да устои на деформация. Тази устойчивост на деформация се измерва чрез индекс на силата на съсирека. Тромбоцитите повишават еластичните свойства на фибриновата мрежа чрез свързване с фибрин чрез специфични тромбоцитни рецептори (Glycoprotein IIb / IIIa). В клетъчния модел на хемостазата, образуването на тромбин, фибриновата структура и взаимодействието на фибриноген с тромбоцитите са взаимно зависими процеси, които допринасят за здравината на съсирека [37]. Смята се, че функцията на тромбоцитите е от по-голямо значение за здравината и стабилността на съсирека отколкото абсолютния им брой [32].

Аномалиите в здравината на съсирека са свързани, както с кръвоизливи, така и с тромботични прояви. Клетъчният модел на хемостаза [103], за разлика от традиционното описание на вътрешни и външни пътища, подчертава ролята на тромбоцитите във физиологичното образуване на тромбин и подчертава значението на динамиката на генерирането на тромбин, влияеща върху качеството и стабилността на образувания съсирек. Многофакторната етиология и понякога непредсказуемият характер на много периперативни коагулопатии означава, че конвенционалните тестове са недостатъчни за целите на мониторинга, диагностицирането и лечението на коагулопатиите. За да се прояви ефективно хемостазата, трябва да има достатъчно генериране на тромбин (коагулационни фактори и тромбоцити), достатъчен субстрат (фибриноген) и стабилност на съсиреците. Вискоеластичните хемостатични тестове измерват промените в силата на опъване на съсиреците във времето и дават информация за динамиката на образуването на съсиреци (фактор на коагулация и антикоагулантна

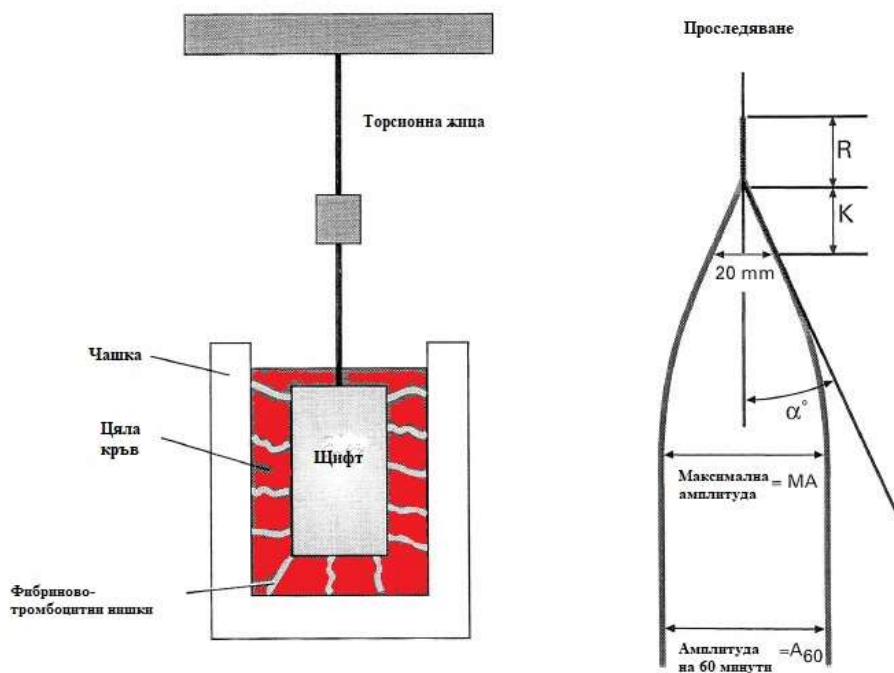
активност), здравината на съсиреците (тромбоцити и фибриноген) и стабилността на съсиреците (фибринолиза и фактор XIII).

Принципи на тромбоеластометрията

Съществуват две системи, базирани на изобретението на Hartert през 1948 г. [92], TEG® (Haemonetics Corporation, Braintree, MA, САЩ) и ROTEM® (TEM International GmbH, Мюнхен, Германия). Тези вискоеластични тестове осигуряват бърза информация за глобалното съсирване в цяла кръв и стават все по-широко използвани като мониторинг при подготовка за чернодробна трансплантация, сърдечна хирургия, операции при травматизъм и в акушерството.

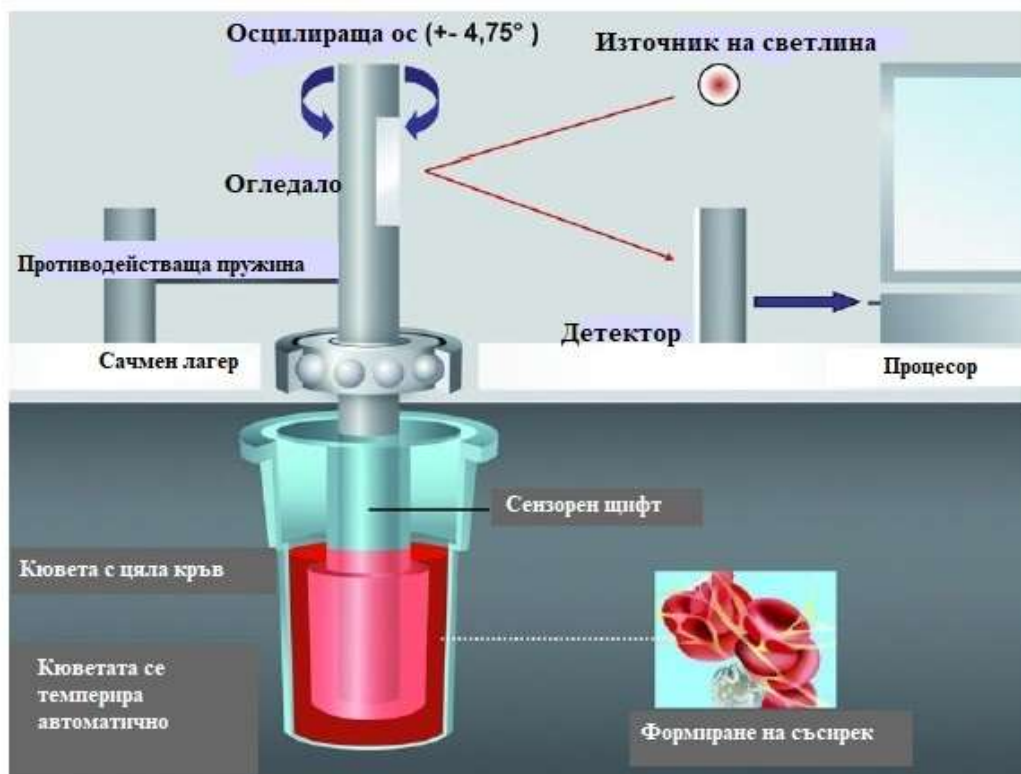
Основни принципи на тромбеластометрията

Тромбоеластографията (TEG) и тромбоеластометрията (ROTEM) измерват вискоеластичните свойства на развиващ се съсирек в проба от цяла кръв след добавяне на специфичен активатор при базови равни условия. Те предоставят информация в реално време за качеството на съсирека и кинетиката на неговото образуване. Вискоеластичната (опъваща) сила между чашата и потопения щифт е резултат от взаимодействието между активираните тромбоцитни гликопротеинови (GP) IIb / IIIa рецептори и полимеризиращия фибрин по време на ендогенно генериране на тромбин и разграждане на фибрина чрез фибринолиза [176]. И в двете модификации на теста 0,37 микрона пълна кръв се пипетират в нагрятата чаша, в която е окачен щифт. В TEG, платформата, върху която е поставена чашата, осцилира под ъгъл 4°45' и всеки цикъл на въртене продължава 10 секунди. Стационарен щифт, свързан с торсионна жица, е окачен в кръвната проба. След като кръвта започне да се съсирва, нишките от фибрин започват да свързват движението на чашата с щифта и промяната на въртящия момент се превръща чрез механично-електронен преобразувател в електронен сигнал. Изходът е пряко свързан със силата на образувания съсирек (фигура 3).



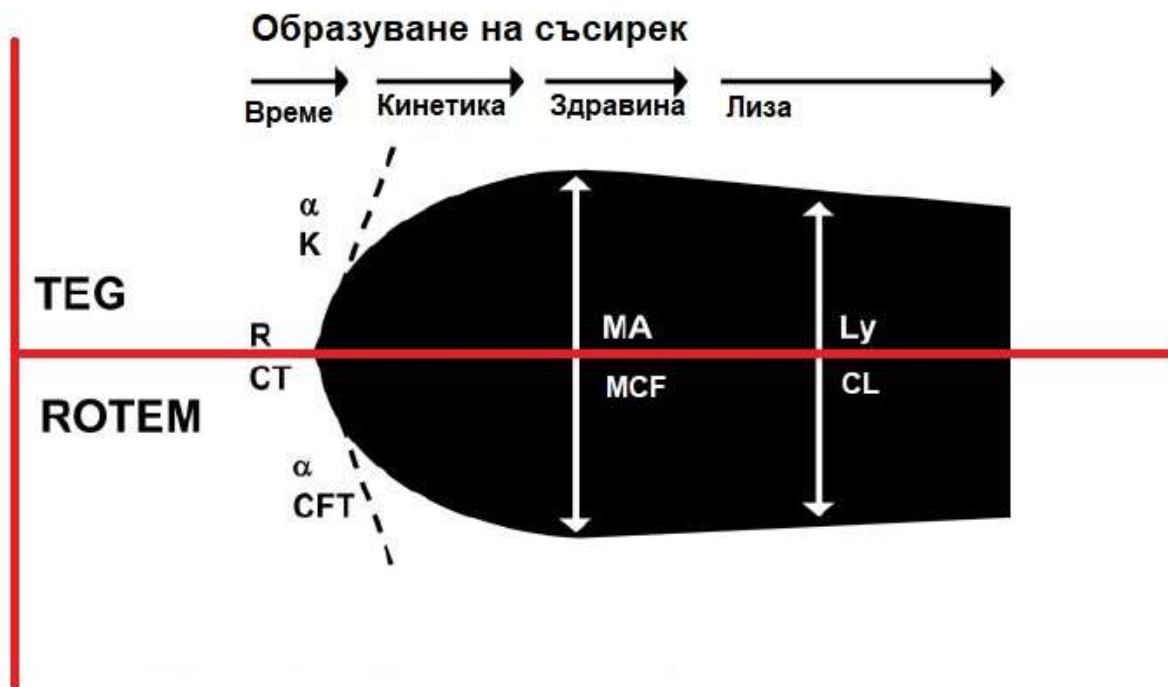
Фигура.3. Принципи на тромбеластометрията TEG

В ROTEM щифтът е фиксиран към въртящ се вал, а чашата е неподвижна. Тъй като съсирекът започва да се образува и развива, съпротивлението срещу въртенето на вала се увеличава и това се измерва с ъгъла на отражение на светлината върху огледало (фигура 4). Скоростта на полимеризация и общата сила на съсиреците се показва визуално върху графика на TEG / ROTEM, а също и числено като осигурява пълна картина на инициацията, образуването и стабилността на съсирека [136]. След като кръвта започне да се съсирва, нишките от фибрин започват да свързват чашата към щифта. Промяната на въртящия момент се открива електронно в TEG и оптично в ROTEM. Дисоциацията на фибриновите нишки от стената на чашата, поради ретракция на съсирека или разграждането на фибрина чрез фибринолиза, променя въртящия момент [114]. Компютърно обработеният сигнал се представя като проследяване на образуването на съсирек и, ако е налице, разтваряне на съсирека. Поради механизма на измерване ROTEM е ротационен метод на еластография.



Фигура.4. Принципи на тромбеластометрията ROTEM

Приема се, че първоначалният въртящ момент е нулев (т.е. няма съсирек) за обработката на сигнала и следователно е от съществено значение да се започне измерването веднага след добавяне на активатор на коагулация към пробата. Параметрите, произведени от профила на коагулация от вискоеластичните тестове, са идентични за TEG и ROTEM, но в терминологията, използвана за назоваване на отделните параметри, има малка разлика за всяка машина (фигура 5). Всеки параметър идентифицира конкретен етап от процеса на коагулация (таблица 1).



Фигура.5. Схема на параметрите на TEG/ROTEM

Таблица.1. Описание на параметрите на TEG / ROTEM. Тези параметри измерват етапи на коагулация от инициране на съсирек (R / CT), през развитие на съсирек и кинетика на неговото образуване (k / CFT и алфа ъгъл), до крайната сила на съсирека (MA / MCF). Индексите на прибиране на съсиреци или патологична фибринолиза са описани от Ly30 / CLI.

	TEG	ROTEM	
Инициация на съсирека/ време на съсирване	R (време на реакция)	CT (време на съсирване)	Период на начално формиране на фибрин
Кинетика на съсирека	K (K стойност)	CFT (време на формиране на съсирек)	Измерване на скоростта на достигане на специфично ниво на здравина на съсирека
	α (Ъгъл, измерван в градуси)	α	Измерва скоростта на формиране на съсирек, отразява скоростта на образуване на фибрин и неговото свързване
Здравина на съсирека	MA (максимална амплитуда)	MCF (максимална твърдост на съсирека)	Представява крайната твърдост на съсирека (тромбоцити и фибрин), функция от максималните динамични свойства на фибрина и тромбоцитното свързване през GPIIb/IIIa рецепторите
Стабилност на съсирека	Ly30 (лиза на 30 минута като отношение към MA)	CLI (Индекс на лиза на съсирека)	Измерва скоростта на редукция на здравината на съсирека спрямо максималната здравина за 30 минути. Отразява фибринолизата.

Параметри на ROTEM

EXTEM - рекомбинантен тъканен фактор и фосфолипиди за активиране на външна система и общия път на кръвосъсирване.

INTEM - парциален тромбопластин от заешки мозък- каолинза активиране на вътрешна система и общия път на кръвосъсирване.

FIBTEM - рекомбинантен тъканен фактор, фосфолипиди и цитохалазин D за подтискане на тромбоцитната функция.

HEPTEM - парциален тромбопластин от заешки мозък- каолин и хепариназа за разграждане на хепарин.

APTEM - рекомбинантен тъканен фактор и фосфолипиди и апротинин за инхибиране на фибринолизата.

EXTEM се стартира с активиран с тъканен фактор, INTEM, с контактна активация, FIBTEM с тъканен фактор и cytochalasin D за премахване на функцията на тромбоцитите, APTEM с тъканен фактор и aprotinin, с цел инхибиране на *in vitro* фибринолизата.

Двете техники предоставят по същество еквивалентна информация, но алгоритмите, базирани на едната, не се прехвърлят директно на другата, тъй като те използват различни активиращи реагенти, а чашките имат дори и в малка степен, но различни физико-химични свойства [40, 157]. Клиничните референтни стойности се различават между двете системи и трябва да бъдат интерпретирани по подходящ начин [233]. Нативната пълна кръв е използвана в по-ранните проучвания с TEG [111] и все още се използва в някои случаи, тъй като липсата на активиращи средства позволява по-фините промени в коагулационния статус да бъдат по-добре оценени. Това обаче изисква кръвта да се постави в чашата за тестване 2 минути след вземането на пробата. Използването на цитратна цяла кръв вече е стандарт за повечето тромбоеластографски системи. Преди тестване, цитрираните проби се подготвят чрез добавяне на 20 μL 0,2 mmol / l калциев хлорид, което води до минимално разреждане (10%) на пробата, като времето за анализ на пробата е важно, а стабилността и възпроизводимостта на тестовете е най-добра между 30 минути и 2 часа след вземане на пробата [84]. Стандартните епруветки за най-новите модификации на системата ROTEM съдържат всичко

необходимо и осигуряват еднаква стандартизация на пробите. Методите за вземане на проби трябва да бъдат стандартизирани и да се установят референтни диапазони за конкретния метод. Възможността за използване на различни реагенти увеличава диагностичните възможности на тези тестове: например хепариназа за инхибиране на ендогенния хепарин (хепариназа TEG / HEPTEM), тъканен фактор за ускоряване на образуването на съсиреци (бърз TEG) и аprotинин за обратна фибринолиза (APTEM).

Ограничения на вискоеластичните тестове

Много фактори влияят върху тестовете TEG/ROTEM, поради „глобалния“ им характер. Необходимо е определяне на референтни граници за всеки отделен профил пациенти, поради влиянието на типа активатор и фактори от страна на заболяването на пациента. Използването на цяла кръв означава, че тестът може да бъде повлиян от всички компоненти на пълния състав на кръвта, включително съдържанието на бели и червени кръвни клетки, броя и функцията на тромбоцитите, концентрацията на фибриноген, както и функцията и баланса на коагулационните протеини [135]. Концентрациите на всички клетъчни и плазматични елементи в цяла кръв трябва да се вземат предвид при интерпретирането на резултатите от вискоеластичните тестове.

Нормалните стойности за тромбоеластографските параметри зависят от пред-аналитичните фактори, като повторна калцификация, време от вземането на кръв до изследването на пробите [122], както и от типа, и от крайната концентрация на активатора [135], които варират значително между двете системи. Времето на съсирване и времето на образуване на съсирек силно зависят от вида на използвания активатор и концентрацията на тъканния фактор и заедно влияят на тромбоеластографските параметри [201]. Вариациите в резултатите от теста е по-ниска след външна активация с тъканен фактор (коефициент на вариабилност [CV] 3-5%), но значително по-висока при вътрешно активиране с каолин или елагова киселина (коефициент на вариабилност 12-15%). Вариацията е най-малка за MA: maximum amplitude/MCF: maximum clot firmness показателя

(коефициент на вариабилност 5%), независимо от използвания активатор [70]. За всички анализи крайната стабилност на съсирека зависи от много фактори, включително използвания активатор, концентрации на различни фактори като фибриноген, хематокрит и количеството, и скоростта на първоначалното генериране на тромбин.

Необходимо е да се създадат референтни граници за конкретната изследвана популация, тъй като е известно, че полът, бременността, възрастта и основните коморбидни състояния влияят на параметрите на вискоеластичните тестове. Парадоксално е, че увеличаването на хематокрита води до леко намаляване на общата якост на съсиреците, измерено чрез максималната амплитуда [24]. Този факт вероятно се дължи на по-лоша структура на съсирека, когато нарастващите количества еритроцити се включват в фибриновата мрежа [75]. Съществуват значителни различия между половете в TEG променливите, с тенденция към увеличаване на коагулацията при мъже, небременни жени, сравнено с бременни [78]. Референтните стойности и/или праговете, които изискват хемостатични интервенции, трябва да бъдат локално оценявани за всяка система и съответната популация пациенти.

Стандартизация на методиката и контрол на качеството

Вискоеластичните тестове не са подлагани на всички процедури за валидиране, през които са преминали конвенционалните хемостатични тестове през годините. При конвенционалните тестове многократно е оценявана променливост и повтаряемост и методите за калибриране и контрол на качеството [183]. Основна критика на тези устройства е, че те не са добре стандартизирани по отношение на преаналитичните и аналитични фактори. В опит да демонстрират възпроизводимост и значимост на тестовете, използвайки тези устройства, е организирана международната работна група TEG / ROTEM, а лаборатории от редица страни извършват слепи тестове на панели от нормална плазма и плазма с дефицит на фактор VIII [39]. Коефициентът на вариабилност е различен за различни параметри на вискоеластичните тестове, като K value/ CFT са с най-

високата вариабилност. Има значителна междулабораторна дисперсия на коефициентите на вариабилност, в някои случаи повече от 10%. Във Великобритания са предприети стъпки за оценка на предоставянето на материал за външна оценка на качеството (EQA) за тези устройства, като се използват лиофилизирани плазмени проби за подобряване на осигуряването на качеството и контрола на качеството. Достига се до заключение, че механизъм за осигуряване на качествен контрол и за редовна проверка на квалификацията на лицата, извършващи тези тестове, е много важен [117]. Понастоящем, външният мониторинг се извършва с материал, който обикновено е лиофилизирана плазма. Вътрешният контрол е наличен, както за TEG, така и за ROTEM. Те се използват за проверка на ежедневните промени и позволяват ранно откриване на тестови проблеми, които могат да повлияят на резултатите на пациента. Преминването към автоматизиране на метода с отделна касета на качествен контрол прави методът значително по-лесен за обслужване и изискванията към квалификация на персонала по-малки [117].

Въвеждането на последните подобрения в анализаторите, включително пълна автоматизация, едновременно стартиране на тестовете с множество активатори, интегриран софтуер за анализ, значително подобряват възпроизводителността на тези апарати.

Корелация на конвенционалните коагулационни тестове и вискоеластичните тестове

Протомбиново време / INR

Тестовите от плазма, РТ и аРТТ, отразяват времето за образуване на неполимеризиран фибринов гел след външно (тъканен фактор) и респективно вътрешно (елагична киселина, каолин) активиране. Корелацията между времето за реакция и времето на съсирване (R/CT) и РТ/INR е слаба [$r = 0,24-0,37$] [9, 41, 182, 225]. Това може частично да се обясни с използването на различни активатори, но и с факта, че R/CT, за разлика от РТ/INR, отразява баланса, както на про, така и на антикоагулантите в плазмата. Съотношението R/CT не е чувствително към леко до умерено повишаване на INR ($= <1.6$) [96, 154] и няма полезна корелация между тези конвенционални коагулационни тестове и вискоеластичните параметри R и CT. При модели на разреждаща коагулопатия, увеличение на времето на съсирване се проявява само когато концентрациите на факторите на съсирване се намаляват до нива под 30% [68]. Експоненциалната връзка на факторите на коагулация върху РТ/INR не винаги се отразява и е една от причините прясно замразената плазма да не повлиява с достатъчен коефициент на коагулация, за да коригира РТ/INR с 50 %, когато има минимално удължен РТ/INR [1]. Следователно R/CT може да бъде по-добро отражение на истинския потенциал на кървене от INR, като удължаване (при липса на излишни антикоагуланти) обикновено се наблюдава само когато нивата на прокоагулант са по-ниски от хемостатичния праг от 30% [6]. За разлика от плазмената основа на конвенционалните тестове, включването на тромбоцити (т.е. на цялата кръв) във вискоеластичните тестове повлиява началото (R/CT) и скоростта (K, CFT) на фибринова полимеризация, дължаща се на тромбоцит-медиран прокоагулантни реакции и взаимодействието на тромбоцит-фибриноген. При чернодробно заболяване широките девиации на INR не предизвикват подобни промени във вискоеластичните тестове и това потвърждава факта, че INR е лош предиктор за риск от кървене [191].

Брой на тромбоцитите

Физиологичната активност на тромбоцитите, определена от максималната амплитуда (МА) или максималната плътност на съсирека (МСФ), е силно повлияна, както от нивата на фибриноген, така и от броя на тромбоцитите. Вискоеластичните тестове дават оценка на цялостното взаимодействие между тромбоцитните GPIIb/IIIa рецептори и фибриногена [124], тъй като активираните тромбоцити осигуряват места за свързване на фибриногена. Минималният брой на тромбоцитите за нормално образуване на съсиреци в китовете за вискоеластични тестове не е изяснен и е силно повлиян от нивото на фибриноген. В проучване при пациенти с идиопатична тромбоцитопенична пурпура (ИТП) е установено, че критичната граница на броя на тромбоцитите, която влияе на стойностите на МСФ, е 31×10^9 , а критичното ниво на фибриноген е 375 mg/dl [89]. Максималната плътност на съсирека (МСФ) е най-важният параметър при прогнозиране на кървене при пациенти с идиопатична тромбоцитопенична пурпура. МСФ значително намалява, когато броят на тромбоцитите падне под 50×10^9 [126]. При чернодробно заболяване, при което нивата на фибриноген обикновено са в нормални граници, броят на тромбоцитите може да има по-голямо влияние върху промените в МА/МСФ. Tripodi et al установяват, че при пациенти с компенсирана цироза, корелацията на броя на тромбоцитите с МСФ е 0,691 в сравнение с 0,590 за фибриноген [225]. Тъй като здравината на съсирека (МА/МСФ) е съставно отражение на взаимодействието на тромбоцит с фибриноген, дори ако има нисък брой на тромбоцитите, може да се постигне адекватна сила на съсиреците при нормални или повишени нива на фибриногена. Комбинацията, както с нисък брой на тромбоцитите, така и с нисък фибриноген, винаги води до намален МА/МСФ и е силно свързана с повишена склонност към кървене. [77]

Фибриноген

Ниските нива на фибриноген при пациенти с чернодробна цироза могат да бъдат предиктор на кървене при оперативни интервенции. Към настоящия момент

методът на Klausс е златния стандарт за определяне на фибриногена. Той е турбидометричен и зависи от образуването на фибрин, индуцирано от тромбин. Той се влияе от множество фактори, включително наличието на колоидни разтвори (нишесте и желатини), а също и директни инхибитори на тромбина [62, 150]. В теста ROTEM FIBTEM добавянето на цитохалазин D инхибира взаимодействието GPIIb/IIIa, като по този начин премахва приноса на тромбоцитите към MCF и има добра корелация с плазмените нива на фибриноген [149]. Функционален анализ на фибриноген също е наличен и за TEG [36]. Въпреки това, доскоро той не е използван рутинно в TEG анализите и липсата на стандартизиран протокол за TEG за разграничаване на хипофибриногемията от тромбоцитопенията е диагностичен максимум при определяне на необходимостта от заместваща терапия с фибриноген [164]. Проучване при пациенти с чернодробна трансплантация установява, че функционалният фибриноген корелира силно с фибриногена на Klausс ($r = 0,9$) в началото, но отчита по-високи нива от реалното след реперфузия на присадката, когато плазмените нива на фибриноген често са по-ниски от 1 g/l [243].

Нивото на фибриноген под 1,5 g/l е свързано с увеличаване на риска от кървене и се счита за гранична стойност за голяма операция [61]. При коагулопатия, индуцирана от травма, амплитудата на FIBTEM след 10 минути (A10) по-малка от 5 mm е добра прогноза при нисък плазмен фибриноген (<1 g/l) с чувствителност 91% и специфичност от 85% [182]. Възможността за наблюдение и определяне на нивата на фибриноген в кръвното русло е довело до увеличена употреба на фибриногенни концентрати и криопреципитати в сърдечната хирургия и при тежки травматични състояния, което позволява намаляването на трансфузиите като цяло [77, 172, 187]. При разреждане и масивно кървене, фибриногенът е първият фактор, който пада до критични нива [101]. Bollinger изследва минималната концентрация на фибриноген, над която образуването на съсирек се нормализира и установява, че са необходими концентрации на фибриноген над 2 g/l [28]. Всички параметри на вискоеластичните тестове се променят прогресивно по време на хемодилуция или кръвозагуба, тъй като вискоеластичната сила е силно зависима от фибриновата полимеризация.

Фибриногенът се явява незаменим субстрат на тромбина и нивата му са критични за хемостазата. Добавката на фибриноген може също да компенсира дефектите във фибриновата полимеризация, а също и ниския брой на тромбоцитите [123], като по този начин да намали загубата на кръв. При проспективно проучване при 20 пациенти с чернодробна трансплантация и приложение на фибриногенен концентрат за поддържане на MCF, преливането на кръв, прясно замразена плазма и тромбоцити е намалено с повече от 50%, а процентът на пациентите, които не са получили трансфузия, се е увеличил от 3,5% на 20%, в сравнение с кохорта от предходната година [162].

Фибринолиза

Времето за лизиране на еуглобулинов кръвен съсирек е основния метод, използван за оценка на фибринолизата и отразява общата фибринолитична активност в плазмата. Понастоящем до голяма степен е заменен от специфични функционални и имунологични анализи. Валидирането на вискоеластичните тестове за оценка на фибринолитичната активност и за определяне на основната индивидуална чувствителност към фибринолизата е област на нарастващ интерес [69, 121]. Клинично значимата фибринолиза се оценява чрез индекса на лизиране на съсирека (CLI), когато има бърз спад на MA/MCF във времето. CLI > 15% (намалението на MA/MCF за 1 час е повече от 15%) се счита за патологично активна фибринолиза [26]. ROTEM, който използва тест, съдържащ аprotинин (APTEM), потвърждава диагнозата и в допълнение, чрез реверсиране на фибринолизата, позволява предварителна оценка на профила на коагулация след прилагането на антифибринолитична терапия на пациента, като по този начин дава възможност за по-ранно приложение на хемостатична терапия, ако е необходимо [70]. Тъй като плазмата обикновено съдържа високи концентрации на инхибитор на плазминогенния активатор (PAI-1) и алфа 2 антиплазмин, фибринолитичният отговор обикновено е ограничен до повърхността на тромба и липсата на значителна фибринолиза във вискоеластичните тестове не изключва наличие на фибринолиза в съдовото русло. Това предполага, че системната концентрация на tPA не е достатъчно висока, за да предизвика повишена

фибринолиза *ex vivo*. [174] Фибриновият съсирек е по-податлив на фибринолиза след масивна хемодилуция, поради прогресивната загуба на ендогенни инхибитори на фибринолизата [27].

Данни за практическо приложение на вискозноеластичните тестове на коагулация при пациенти с чернодробни заболявания

История на навлизането на вискоеластичните тестове

Протромбиновото време (PT) и международното нормализирано съотношение (INR) се използват в системите за оценка на чернодробна цироза (Child-Pugh, MELD, UKELD), включително като прогностично средство и за динамичен мониторинг на чернодробната функция при остри чернодробни заболявания. Известно е, че тези тестове са неинформативни предиктори на риска от кървене при чернодробно заболяване, но те продължават да влияят на клиничното поведение. Проучванията на коагулацията при чернодробни заболявания, по-специално генерирането на тромбин, променя разбирането и води до приемане на твърдението, че хемостазата е сравнително добре запазена при компенсирана чернодробна цироза. Глобалните вискоеластични тестове от пълна кръв (TEG® / ROTEM®) дават динамична картина на целия процес на коагулация и имат потенциал да предоставят клинично значима информация при пациенти с чернодробно заболяване.

Конвенционалните коагулационни тестове са абнормни при остри и хронични чернодробни заболявания и се тълкуват като добра оценка за тежестта на чернодробното увреждане, включително по отношение на опасността от кръвоизливи по типа на диатеза. Това е така, защото силно влошените резултати предполагат „коагулопатия“, независимо от ниската специфичност. Въпреки това, стандартните тестове за коагулация не предричат възможно кървене, нито предоставят достатъчно информация за оптимизиране на хемостазата и намаляване на риска от кървене при тежки усложнения, като варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза [140, 220]. Недостатъците на

тази класическа интерпретация на коагулопатията на чернодробната болест все повече се признават през последните години [35]. Наблюдава се промяна в разбирането за хемостазата при тези пациенти и сега тя се описва концептуално като „ре-балансирана” [134]. Генерирането на тромбин при пациенти с чернодробно заболяване е добре запазено и се налага извод, че съществува риск от тромбоемболия при пациенти с чернодробна цироза [200].

Тестовите за генериране на тромбин разкриват важна нова информация за хемостазата при чернодробно заболяване, но тези тестове не са лесно достъпни и следователно имат слаба клинична приложимост. Освен това няма проучвания, сравняващи теста за генериране на тромбин с клиничната картина. В допълнение, тестовите за генериране на тромбин обикновено се извършват в плазма без тромбоцити и следователно липсва информация за взаимодействието на хемостазните протеините с кръвни клетки. Глобалните вискоеластични тестове от пълна кръв все по-често се използват за анализ на клиничното поведение при усложнените коагулопатии, които могат да възникнат по време на сърдечна хирургия и след голяма травма [186, 196]. Те се различават от конвенционалните тестове, тъй като оценяват кинетиката на коагулацията от началното образуване на съсирек до крайната стабилност на съсирека. Тези динамични тестове осигуряват съставна картина, отразяваща взаимодействието на плазма, кръвни клетки и тромбоцити, и по-точно отразяват ситуацията *in vivo*. Вискоеластичните тестове предоставят ценна информация за наличието и тежестта на фибринолизата, както и за хиперкоагулационни състояния [113]. От началото на 80-те години на миналия век вискоеластични тестове се използват за наблюдение на коагулацията по време на ортотопична чернодробна трансплантация (OLT) [111]. Наличието на значително по-голяма клинична полза от използването на вискоеластични тестове вместо конвенционални тестове за оценка и предсказване на кръвене или тромботичен риск при пациенти с чернодробно заболяване, е идея, която набира все по-голяма популярност, но изисква проспективни клинични резултати за определяне на точен клиничен подход [225]. Все повече са и публикациите, които сочат, че вискоеластичните тестове са значим предиктор на

кървене от варикозен и неварикозен произход при болни с чернодробна цироза [134, 225].

Вискоеластични тестове и чернодробна цироза

В група от 273 пациенти с компенсирана цироза е установено, че средните стойности на TEG са в нормални граници, въпреки че максималната амплитуда намалява пропорционално на тежестта на тромбоцитопенията и тежестта на чернодробната цироза [204]. При подгрупа от 48 пациенти с декомпенсирана, но стабилна цироза (INR > 1,5), средната максимална амплитуда е под нормалните граници, вероятно поради по-ниския брой на тромбоцитите при по-тежко болни пациенти. Tripodi et al. сравняват параметрите на ROTEM между 58 здрави доброволци и 51 възрастни пациенти с цироза [225]. Нормите на теста са определени като над 95-ти перцентил за CT и CFT или под 5-ти перцентил за MCF. ROC кривите са конструирани за идентифициране на пациенти с цироза (истински позитиви) и от здрави индивиди (истински негативи). CT не дава разлика между здрави и пациенти с цироза, и няма връзка между PT и CT ($r = -0,264$) като само 27% от пациентите с цироза са имали някакво удължаване на CT, въпреки факта, че протромбиновото време е било удължено. MCF е добър дискриминатор и 76% от пациентите с цироза имат аномална (ниска) стойност. MCF също корелира добре с MELD резултата. Има добра корелация между броя на тромбоцитите и MCF ($r = 0,691$), а също и CFT ($r = 0,741$). Клаусовият фибриноген корелира добре с MCF ($r = 0,590$).

Пациенти с компенсирана цироза имат нормални стойности на тромбеластометрия [210] и това подкрепя тезата, че общата хемостаза е сравнително добре запазена при тези пациенти и че компенсаторните механизми, които се появяват при чернодробно заболяване, поддържат състояние на балансирана хемостаза. Направена е оценка на процеса на генериране на плазмен тромбин и образуването на съсирек (ROTEM, активиран с TF, със и без tPA) при 73 пациенти с компенсирана чернодробна цироза (Child Pugh A= 52, B= 15, C= 6). Резултатите са сравнени с 20 здрави контроли. Активността на коагулационния

път се измерва чрез анализ на комплекси на фактор VIIa и Xa-antithrombin. Генерирането на тромбин се увеличава с увеличаване на тежестта на цирозата, но има прогресивно забавяне на скоростта на образуване на съсирек и намаляване на силата на съсирека, пропорционално на увеличаване тежестта на цирозата. Има увеличено генериране на фактор VIIa, без видимо повишено активиране на фактор X. Резултатите показват, че пациентите с цироза имат обща прокоагулантна плазмена среда, но намален капацитет за образуване на ефективен кръвен съсирек, с очевидно непроменена устойчивост към лиза на съсирека [118].

Промени в резултатите от ROTEM при цироза

Налице е прогресивно увеличаване на времето за образуване на съсирек и намаляване на максимума на плътността на съсирека с увеличаване на тежестта на чернодробните заболявания. Няма промяна във фибринолизата при тези пациенти. Профилактично преливане на тромбоцити преди инвазивни процедури, като например чернодробна биопсия, обикновено се предприема при брой на тромбоцитите под 50×10^9 [178]. Това обаче не отчита множеството промени в хемостатичния профил на пациенти с чернодробно заболяване, като например повишените нива на VWF или по-високите нива на фибриноген, които могат да доведат до сравнително нормален съсирек и твърдост на коагулума, въпреки тромбоцитопенията. [97, 116]. Повишените нива на vWF, наблюдавани при пациенти с цироза, означават, че броят на тромбоцитите може да бъде подвеждащ като диагностичен инструмент за прогнозиране на кръвене при пациенти с чернодробна недостатъчност. Рандомизирано контролирано проучване при пациенти с цироза на лечение с Eltrombopag, агонист на тромбопоетиновия рецептор, е прекратено преждевременно, поради тромботични усложнения в лекуваната група [8]. Смята се, че повишените нива на vWF, заедно с нормализирания брой на тромбоцитите, са основна причина за тромботични състояния при тези пациенти.

Ефектът от профилактична тромбоцитна трансфузия за предотвратяване на кръвене, в резултат на инвазивни процедури при пациенти с цироза, е до голяма

степен приета за даденост, но без обективни доказателства. Наблюдавани са 26 пациенти с цироза и тромбоцитопения, подложени на процедура по лигиране на варици. Извършена е еднократна трансфузия на тромбоцитна маса и са оценени ефектите върху генерирането на тромбин и ROTEM теста. Въпреки че има незначимо увеличение в броя на тромбоцитите, от средно 39G/L (16-64) до средно 52G/L (19-91), няма значителен ефект върху генерирането на тромбин, а само много малко подобрене в параметрите на ROTEM, без достигане на нормални стойности на тестовете [224]. Наблюдаването на пациенти, подложени на чернодробна трансплантация, поставя практиката на профилактични тромбоцитни трансфузии при малко инвазивни процедури под съмнение [238]. Рандомизирано контролирано проучване при 60 пациенти с цироза, публикувано през 2015 г., показва, че профилактиката с прясно замразена плазма и/или тромбоцитна маса преди инвазивни процедури е значително редуцирана при използване на тромбеластография, в сравнение със стандартните тестове за коагулация [тромбоцитен брой $\leq 50\ 000/L$ и INR $\geq 1,8$], без увеличаване на усложненията, свързани с кървене (De Pietri L et al. E-pub Hepatology 2015) [49]. Само 16,7% от групата, изследвани с тромбеластография са получили трансфузия, докато всички пациенти от групата със стандартни тестове са получили трансфузия. Докладван е само един епизод на кървене (парацентеза с голям обем), който е в групата, използваща конвенционални коагулационни тестове.

Хепариноподобен ефект и цироза

Тромбеластометрията е изключително чувствителен метод към присъствието на хепарин и хепариноподобни вещества. Coppell et al. изследват ефектите на нефракциониран хепарин, хепарин с ниско молекулно тегло и данапароид върху нативен и хепаринизиран тромбеластометричен тест. Разликата между резултатите от двата теста разграничава диапазон от много ниски концентрации (0,005–0,05 U/ml) при използването на хепарин и хепариноподобни вещества [43]. Въпреки че стандартният анализ за мониторинг на нискомолекулни хепарини е чрез инхибиране на фактор Ха (анти-Ха активност), този тест не е

широко достъпен и има висока променливост. Тромбеластометрията се явява несъмнено най-чувствителният метод за откриване на ниски концентрации на хепарин [239].

През последните години се увеличават проучванията върху значението на ендогенните хепарини. При условия на ендотелен стрес, като хирургични интервенции или сепсис, се установява ендогенно освобождаване на много малки количества гликозаминогликани [146]. Незначителните нарушения на ендотелния гликокаликс могат да доведат до селективно отцепване на разклонения на молекулите на хепаран и хондроитин сулфат от луминалния слой на гликокаликса. Когато има по-значително увреждане на съдовия ендотел от исхемия или сепсис, се насърчава системното активиране на коагулацията и се смята, че освобождаването на глюкозаминогликани в циркулацията е адаптивен отговор за запазване на микросъдовете, отворени чрез ендогенна хепаринизация [155]. Пет процента от пациентите с тежко травматично увреждане имат данни за остра ендогенна хепаринизация при извършване на тромбеластометрия. Отчитането на значително повишени нива на синдекан 1 може да бъде механично свързано с разграждането на ендотелния гликокаликс [165]. Освободените глюкозаминогликани запазват антикоагулантната си активност и това се открива чрез тромбеластометричен анализ. Тези ендогенни глюкозаминогликани могат да представляват повишен риск от кървене за някои пациенти [115, 141]. В проучване при 30 пациенти с цироза, Mancuso et al. демонстрира, че цитратни проби, изследвани със закъснение след вземането, дават сравними резултати с проби, които се изследват незабавно. Това наблюдение значително улеснява техническите изисквания при пробовземане [137]. Бактериална инфекция при цироза индуцира хепариноподобни ефекти, установими с тромбеластометрия [141], като ефектът се повлиява с използване на антибиотици и саниране на инфекцията. От 30 пациенти с инфекция, 28 имат значително подобрени тромбеластометрични параметри в модифицирана с хепариназа еластография.

Хепариноподобният ефект е свързан с отчитане на активност на анти-Ха фактор [166, 208] и диференцира пациентите с повишен риск от повторно кървене от варици на хранопровода [38]. За разлика от вискоеластичните тестове, нито

един от стандартните лабораторни изследвания на хемостазата (INR, aPTT и брой тромбоцити) не се явява предиктор на кървене от варици. Установен е преходен хепариноподобен ефект в системна венозна кръв след трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт (TIPS), което предполага висока концентрация на хепариноиди в порталната венозна система преди поставянето на TIPS [209].

Хиперкоагулация и чернодробна цироза

Хиперкоагулация се наблюдава при чернодробна цироза, а интрахепаталните микрокоагулуми са част от механизма на прогресирането на фиброзата на черния дроб [161]. Тромбозата на порталните вени е често усложнение на чернодробната цироза с честота 10-25% като склонността към тромбоза се увеличава при увеличение на тежестта на чернодробното заболяване [228]. Намаленият портален кръвоток и увреждането на кръвоносните съдове може да играе важна роля за повишения риск от тромбоза на порталната вена [156]. При цироза съотношението на двата най-мощни про- и антикоагуланти в плазмата, фактор VIII и протеин С съответно показват баланс в полза на фактор VIII, т.е. склонност към хиперкоагулация [223]. Рискът от дълбока венозна тромбоза също е по-голям при пациенти с цироза, сравнено с пациенти без чернодробно заболяване [214].

Ben-Ari et al. оценяват чрез тромбеластометрия наличието на хиперкоагулация при пациенти с първична билиарна цироза и първичен склерозиращ холангит. Установено е, че 28% от пациентите с първична билиарна цироза и 43% от пациентите с първичен склерозиращ холангит са в състояние на хиперкоагулация, в сравнение с 5% при пациенти с цироза без холестаза и пълна липса на хиперкоагулация при здрави контроли [17]. Не се отчита разлика при INR между групите пациенти с билиарна цироза и нехолестатична цироза. Тези наблюдения могат да обяснят защо пациентите с първична билиарна цироза и първичен склерозиращ холангит имат по-рядко усложнения от кървене и по-рядко имат нужда от интраоперативна трансфузия по време на чернодробна

трансплантация. Относителната хиперкоагулируемост се дължи на повишена тромбоцитна реактивност и по-високи концентрации на фибриноген при пациенти с холестатично чернодробно заболяване [168].

Проспективно проучване при неалкохолен стеатохепатит установява значително по-изразена здравина на съсирека при болни, сравнено със здрави контроли (МА 58.3 ± 6.3 vs 52 ± 10 mm, $p = 0.01$), чрез използването на тромбеластометрия. Тромбоцитната компонента в общата здравина на съсирека е по-голяма при пациенти с неалкохолен стеатохепатит с тенденция към намалена лиза на съсирека ($p = 0,03$) [100]. Прави се извод, че пациентите с неалкохолен стеатохепатит са относително протромботични и имат повишена честота на тромбоза [112]. Проспективно проучване при 23 пациенти с обструктивна жълтеница, установява при 80% хиперкоагулация при тромбеластометричен анализ и това е независимо от неколкостратно повишеното протромбиново време. Контролно изследване три седмици след дренажна процедура на жлъчните пътища показва връщане на всички показатели в референтни граници [34].

Клиничното значение на тези новоописани факти все още не е оценено. Съществуващите доказателства обаче сочат, че установимата с вискоеластични тестове хиперкоагулация може да постави пациентите в рискова група както за венозни, така и за артериални тромбози [113, 144, 211]. Скорошен систематичен преглед на 10 проучвания при хирургични пациенти показва, че повишената максимална амплитуда при TEG е най-важният параметър за прогнозиране на постоперативни тромбози. Съществува значителни различия по отношение на това кои параметри са използвани за определяне на повишената коагулация при различните проучвания. Въпреки това, по-голямата част от пациентите, които са имали тромботично усложнение са с установена хиперкоагулация по един или повече тромбеластометрични параметри [46].

Няколко проучвания изследват промените във вискоеластичните тестове при остро развили се усложнения у пациенти с цироза. Установено е, че пациентите с ранно повторно кървене от варици на хранопровода имат значителни разлики от пациентите, които не са кървели повече от един път. По-дълги са r и k времената и алфа ъгълът е по-остър- показател за недостатъчна коагулация [38]. При

пациентите с повторно кървене и такива, които не са кървели в TEG теста, MA и традиционните тестове за коагулация не се различават. При установяване на бактериална инфекция пациентите с цироза имат доказуема хипокоагулация, изследвана чрез TEG [166]. Тези промени се подобряват при пациенти, чиято инфекция е овладяна и персистират при тези пациенти, чийто инфекциозен процес е активен. Друго проучване, оценяващо пациенти с цироза и инфекция, открива наличието на ендогенни хепариноиди при пациенти с цироза и инфекция за разлика от контроли без инфекция. Предполага се потенциален механизъм на смутена коагулация при пациенти с цироза и инфекция [151]. Пациенти с цироза и тромбоза на порталната вена, сравнени с пациенти без тромбоза нямат откриваема разлика в ROTEM параметрите [181].

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Да се проучи приложимостта на метода ротационна тромбеластометрия за оценка на хемостазните промени и риска от варикозно кървене при пациенти с чернодробна цироза и портална хипертония и евентуалната му употреба като метод за оценка на риска от варикозно кървене при такива пациенти.

ЗАДАЧИ

1. Да се проучат и сравнят резултатите от изследваните показатели на ротационната тромбеластометрия - СТ, CFT и MCF в INTEM, EXTEM, FIBTEM и НЕРТЕМ и ТРІ в INTEM и EXTEM при пациенти с чернодробна цироза със и без епизод на варикозно кървене и контролна група.

2. Да се изследва корелацията на показателите на ротационната тромбеластометрия при пациенти с чернодробна цироза с епизод на варикозно кървене и пациенти без епизод на варикозно кървене.

3. Да се изследва корелацията на резултатите от ротационната тромбеластометрия и тези от конвенционалните хемостазни тестове - РТ, аРТТ, брой тромбоцити при пациенти с чернодробна цироза със и без варикозно кървене.

4. Да се проучи диагностичната надежност на показателите от ротационната тромбеластометрия при разграничаване на коагулационните нарушения при пациенти с чернодробна цироза и да се определят референтни стойности, подходящи за такива пациенти.

5. Да се разработи диагностичен алгоритъм за оценка на риска от кървене при пациенти с чернодробна цироза.

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

A. МАТЕРИАЛИ

Подбор на пациенти

Проучването е проспективно при пациенти хоспитализирани в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ и УМБАЛ „Александровска“ за периода 2013-2020 г. Изследвани са 108 пациенти, от които 17 жени (15,7%) и 91 мъже (84,3%), със средна възраст $50,06 \pm 9,79$ години. Най-младият пациент е на 39 години, най-възрастният на 69 години. Пациентите от контролната група са без чернодробна патология и с нормални конвенционални коагулационни тестове. Пациентите с чернодробна цироза са хоспитализирани по повод лечение на чернодробната цироза и нейните усложнения. При всички пациенти са изследвани брой на левкоцити, еритроцитен брой, хемоглобин, тромбоцити, общ и директен билирубин, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза, С-реактивен протеин, фибриноген, активирано парциално протромбиново време (аРТТ), протромбиново време и INR. При всички пациенти е извършена ротационна тромбеластометрия ROTEM. При пациентите с епизод на кървене от варици на хранопровода, кървенето е установено чрез извършването на видеогастроскопия, а ротационна тромбеластометрия е извършена до 24 часа след регистрирането на епизод на кървене. Изследването е извършено чрез вземане на 4,5ml цитратна кръв по системата Vacutainer и стартиране на теста максимум до 2 часа от вземането на кръвта.

Включващи и изключващи критерии

В първата група са включени пациенти, които са хоспитализирани по повод кървене от варици на хранопровода или пациенти, хоспитализирани по повод чернодробна цироза, при които е установен епизод на кървене от варици на хранопровода.

Във втората група са включени пациенти, които са хоспитализирани по повод лечение на чернодробна цироза, нямат анамнеза за кървене от варици на хранопровода и кървене не е установено при ендоскопско изследване.

В третата група са включени пациенти без чернодробна патология, без данни за варици на хранопровода и без данни за кървене от какъвто и да е произход.

Изключващи критерии за всичките групи са:

- Вродени и придобити коагулопатии;
- Хронични и остри хематологични и онкохематологични заболявания;
- Трансфузия на тромбоцитна маса или ПЗП при настоящата хоспитализация преди момента на изследване на лабораторните показатели и извършване на тромбеластометрия;
- Приложение на фактори на кръвосъсирването като терапия преди и към момента на извършване на лабораторните изследвания и тромбеластометрията;
- Прием на антикоагуланти и антиагреганти.

На всички пациенти са извършвани ултразвуково изследване на коремни органи, стандартен за лечебното заведение пакет лабораторни изследвания, видеоезофагогастродуоденоскопия.

Разпределение по групи

Пациентите са разпределени в следните групи (таблица 2):

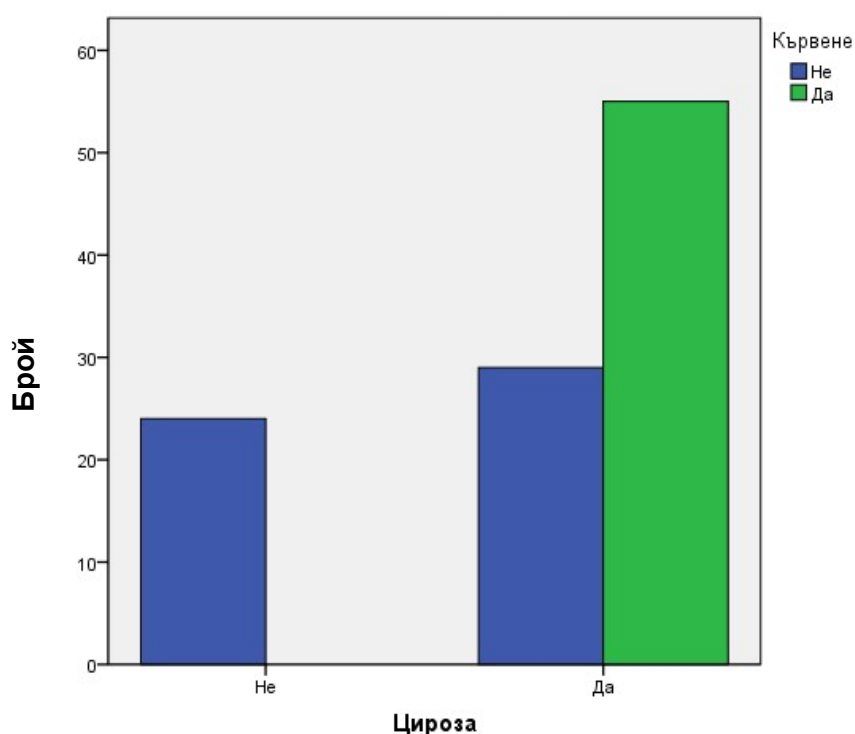
- I група: Пациенти с чернодробна цироза и епизод на кървене от варици на хранопровода;
- II група: Пациенти с чернодробна цироза без данни за кървене от варици на хранопровода;
- III група: Пациенти без чернодробна патология - контролна група.

77,8% от пациентите в цялото проучване са групата с чернодробна цироза със или без кървене, 22,2% от цялата група представлява контролната група.

Таблица 2. Разпределение на пациентите по групи

Група	Брой пациенти
I група	55
II група	29
III група	24

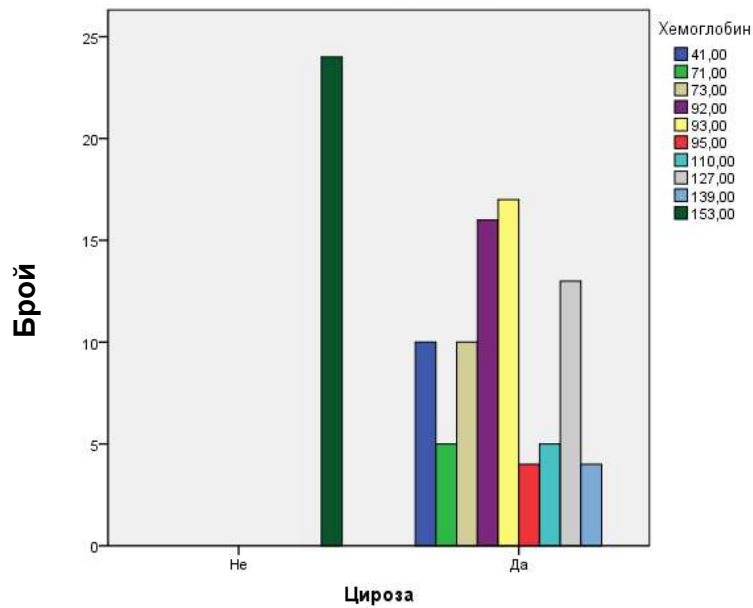
Разпределението по признаци цирроза и наличие на кървене е представено графично на фигура 6.



Фигура 6. Разпределение по признаци

Разпределение на пациентите спрямо хемоглобина

Пациентите с чернодробна цирроза и кървене имат хемоглобин от 41g/l до 110 g/l. Пациентите с чернодробна цирроза и липса на кървене имат хемоглобин от 95 g/l до 127 g/l. Няма данни за изходния хемоглобин преди започване на епизода на кървене. Разпределението спрямо хемоглобина на пациентите е показано на фигура 7.

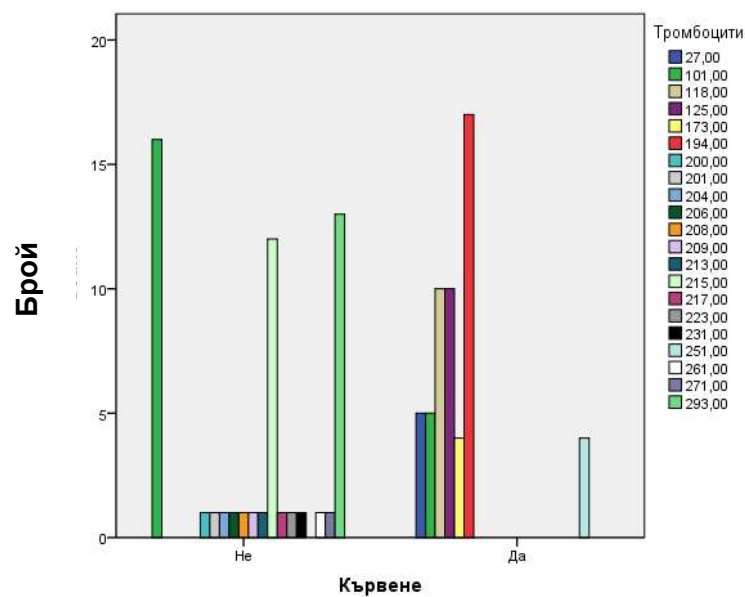


Фигура 7. Разпределение спрямо ниво на Хемоглобина

Разпределение на пациентите спрямо тромбоцитния брой

Пациентите с чернодробна цироза имат тромбоцитен брой от 27G/l до 293G/l, като пациентите с кървене имат тромбоцитен брой от 27G/l до 251G/l.

Разпределението на пациентите с чернодробна цироза спрямо средния тромбоцитен брой е представено на фигура 8.



Фигура 8. Разпределение спрямо тромбоцитен брой на пациентите с чернодробна цироза

Работни показатели

На таблица 3 са представени средните стойности на работните показатели в трите групи изследвани пациенти.

Таблица 3. Средни стойности на работните показатели в трите групи пациенти

	N (брой)	Минимум	Максимум	Средно		Стандартна девиация	Вариация
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Statistic
Левкоцити	108	2,60	13,00	9,2337	,19380	2,01399	4,056
Еритроцити	108	1,52	5,15	3,5291	,11587	1,20414	1,450
Хемоглобин	108	41,00	153,00	105,1574	3,33938	34,70386	1204,358
Хематокрит	108	,14	,46	,3295	,00941	,09780	,010
Ер обем	108	82,30	109,90	94,7296	,84827	8,81545	77,712
Тромбоцити	108	27,00	293,00	173,2685	6,84699	71,15596	5063,170
Билирубин общ	108	6,30	173,80	45,5880	4,55057	47,29086	2236,426
Билирубин дир	108	1,40	89,40	20,4759	2,28797	23,77723	565,357
ALAT	108	11,00	74,00	33,1296	1,36141	14,14814	200,170
ASAT	108	13,00	115,00	65,7685	3,94540	41,00185	1681,152
GGT	108	17,00	1293,00	355,9907	42,90003	445,83020	198764,570
Алкална фосфатаза	108	28,00	324,00	146,3981	9,28486	96,49114	9310,541
CRP	108	,19	7,85	2,4862	,24660	2,56271	6,567
aPTT	108	26,60	45,10	33,4611	,57415	5,96673	35,602
Фибриноген	108	1,70	5,70	3,4028	,13320	1,38425	1,916
Протр време секунди	108	13,70	27,50	20,2685	,46950	4,87919	23,806
Протр време %	108	43,42	110,77	72,5622	2,34455	24,36527	593,667
INR	108	,86	2,00	1,4131	,03956	,41109	,169
Valid N (listwise)	108						

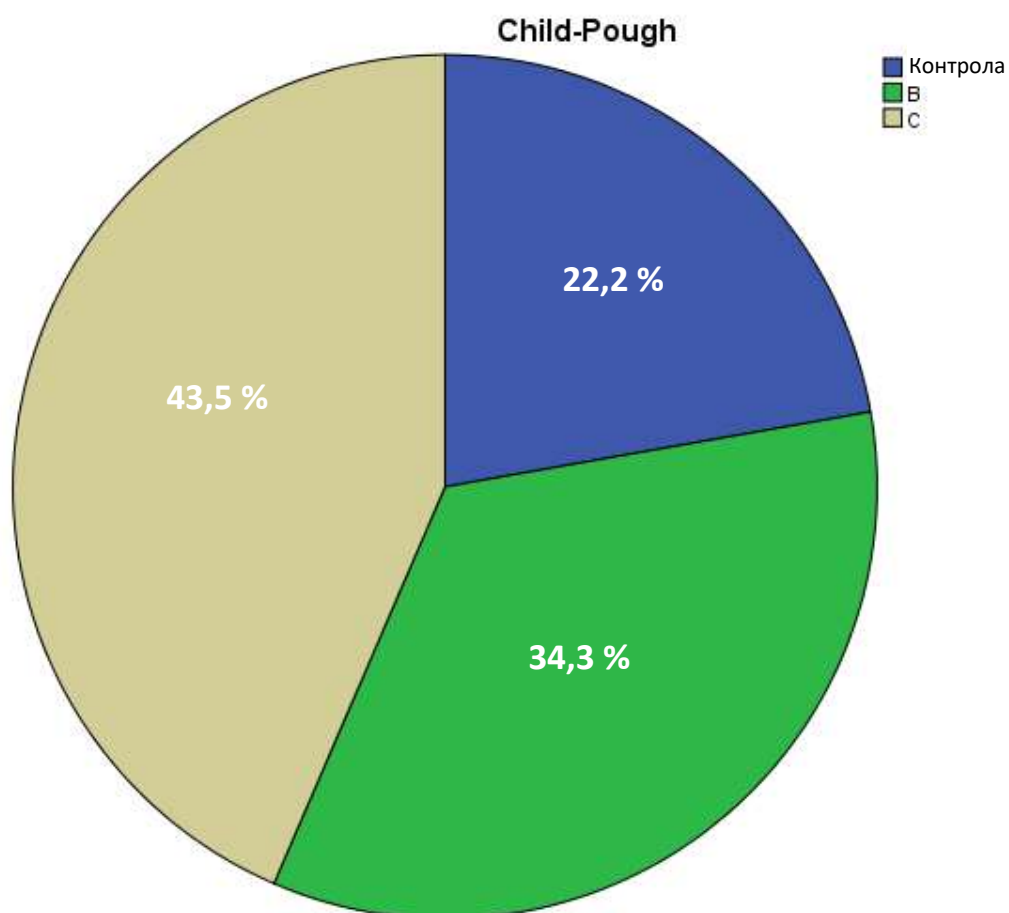
Тежест на чернодробната цироза

На таблица 4 е представено разпределението на пациентите спрямо тежестта на чернодробната цироза, стадирана по Child-Pough. На фигура 9 е представено разпределението на всички пациенти спрямо тежестта на чернодробната цироза. В синьо е оцветена частта на контролната група.

Таблица 4. Разпределение на пациентите спрямо стадий на цирозата по Child-Pough

		Честота	В проценти	Валидиран процент	Кумулативно
Valid	Контрола	24	22,2	22,2	22,2
	В	37	34,3	34,3	56,5
	С	47	43,5	43,5	100,0
	Total	108	100,0	100,0	

Фигура 9 Графичен вид на разпределението от Таблица 4.



Б. МЕТОДИ

Методи за изследване на хемостазата

При всички пациенти е изследвана хемостазата чрез определяне на протромбиново време в секунди и процентно съотношение, aPTT и INR.

При всички пациенти е извършена ротационна тромбеластометрия на автоматичен анализатор ROTEM Sigma, като изследването е извършено чрез вземане на 4,5 ml цитратна кръв по системата Vacutainer, стандартни епруветки и стартиране на теста максимум до 2 часа от вземането на кръвта. Автоматичният анализатор сам определя количеството кръв, което постъпва в четирите раздела на касетата и времето на постъпване на кръвта.

Извършени са изследвания в следните четири панела:

- EXTEM - рекомбинантен тъканен фактор и фосфолипиди за активиране на външна система и общия път на кръвосъсирване;
- INTEM - парциален тромбoplastин от заешки мозък- каолинза активиране на вътрешна система и общия път на кръвосъсирване;
- FIBTEM - рекомбинантен тъканен фактор, фосфолипиди и цитохалазин Д за подтискане на тромбоцитната функция;
- HEPTTEM - парциален тромбoplastин от заешки мозък- каолин и хепариназа за разграждане на хепарин.

Времето на проследяване на резултатите е до 30 минути от началото на теста. Проследени са следните показатели:

- Време на съсирване - CT (clotting time), времето от стартиране на реакцията до нарастване на амплитудата на тромбеластограмата до 2 mm, измерено в секунди. Представлява израз на инициирането на коагулационната система, образуването на тромбин и първия фибринополимер;
- Време на образуване на съсирека - Clotting formation time (CFT) е времето на нарастване на амплитудата на тромбеластограмата от 2 до

20 mm, измерено в секунди. Представява израз на разпростирането на формирания съсирек;

- Максимална здравина на съсирека - Maximum clot firmness (MCF)- максималната амплитуда, измервана в милиметри. Измерва се до 30 минута и е израз на здравината и качеството на съсирека;
- Изчислен индекс на тромбодинамичен потенциал - Thrombodynamic potential index (TPI). Представява общ показател за динамиката на тромбообразуването и за промени в здравината на съсирека, изчислен по следната формула: $TPI = [(100 \times MCF) / (100 - MCF)] / CFT$.



Фигура 10. Автоматичен анализатор ROTEM Sigma

Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS

19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$. Приложени са следните методи:

- Дескриптивен анализ - за оценка на честотното разпределение на разглеждани признаци;
- Графичен анализ - за визуализация на получените резултати;
- Непараметричен тест на Колмогоров - Смирнов за проверка на вида на разпределението;
- Непараметричен тест на Shapiro-Wilk - за проверка на разпределението за нормалност;
- Корелационен анализ - за търсене на линейна зависимост между два количествени признака;
- Корелационен анализ на Pearson и Spearman за търсене на статистическа значимост между два признака;
- ROC curve - за определяне на праговите стойности на количествени показатели, използвани за класификация;
- Хи-квадрат метод;
- Критерий на Fisher;
- Коефициент на контингенцията.

V. РЕЗУЛТАТИ

Конвенционални хемостазни тестове

Значимо удължаване на INR се наблюдава в групи I и II, сравнено с контролната група, като няма значима разлика между двете групи на пациенти с чернодробна цироза. Разликата между групата на пациентите с епизод на кървене и тези без епизод на кървене е 0,08 по-висока средна стойност за групата с чернодробна цироза без кървене.

Най-високата измерена стойност на INR в групата с кървене е 2. Най-ниската стойност в същата група е 1,04, средна стойност 1,54.

Най-високата измерена стойност на INR в групата пациенти с цироза без варикозно кървене е 1,88, а най-ниската стойност е 1,31, средно 1,62.

Стойностите на INR при контролната група се движат между 1,06 и 0,86, средна стойност 0,88.

Удължаване на aPTT съществува в група I и II, сравнено с група III. Прави впечатление, че удължаването е отчетено повече за група II - чернодробна цироза без епизод на кървене.

Най-високата измерена стойност на aPTT в групата с кървене е 36,6 секунди. Най-ниската стойност в същата група е 28,5 секунди, средна стойност 33,67 секунди.

Най-високата измерена стойност на aPTT в групата пациенти с цироза без варикозно кървене е 45,1 секунди, най-ниската стойност е 28,8 секунди, средно 37,79 секунди.

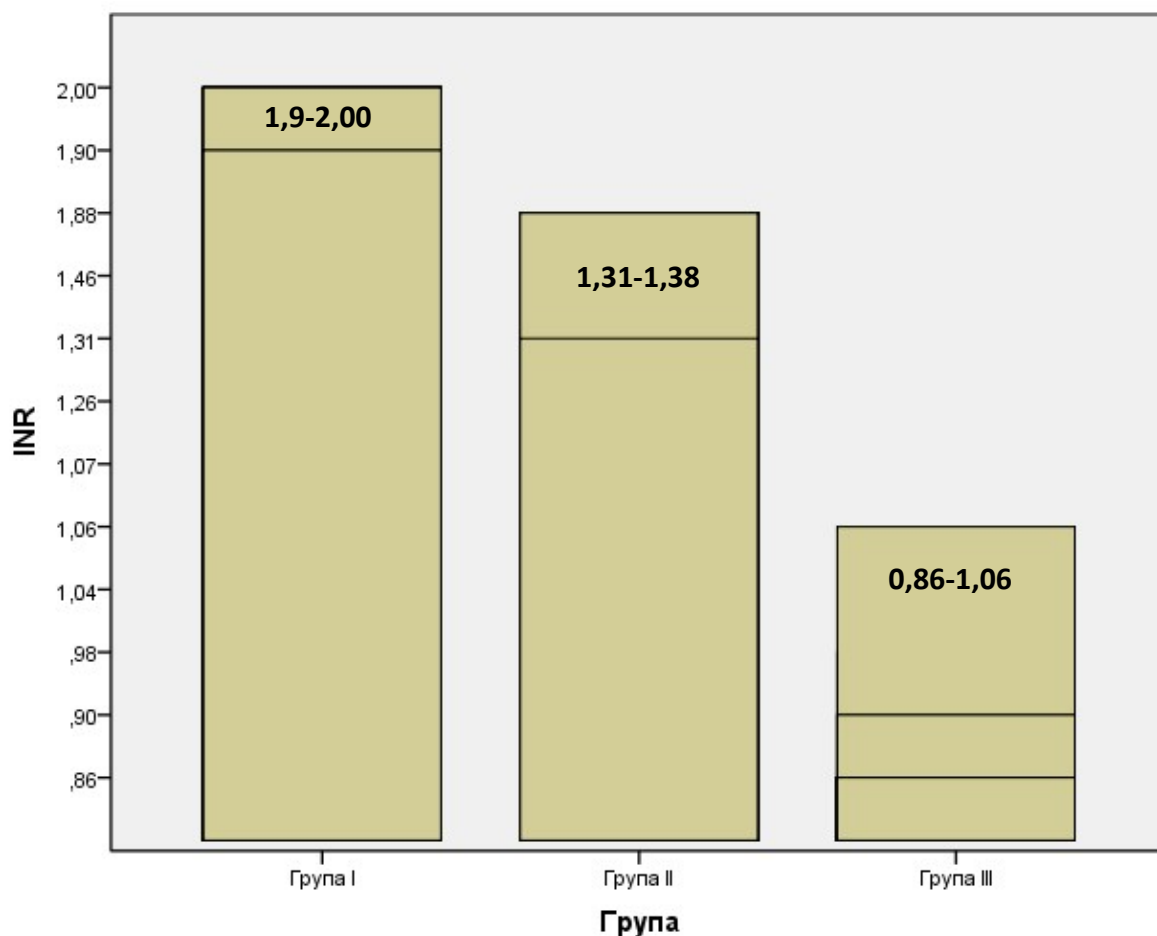
Стойностите на aPTT при контролната група се движат между 26,6 и 27,8 секунди, средна стойност 27,73 секунди.

Разпределението на стойностите на конвенционалните хемостазни тестове е представено на таблица 5.

Таблица 5 Разпределение на стойностите на конвенционалните хемостазни тестове

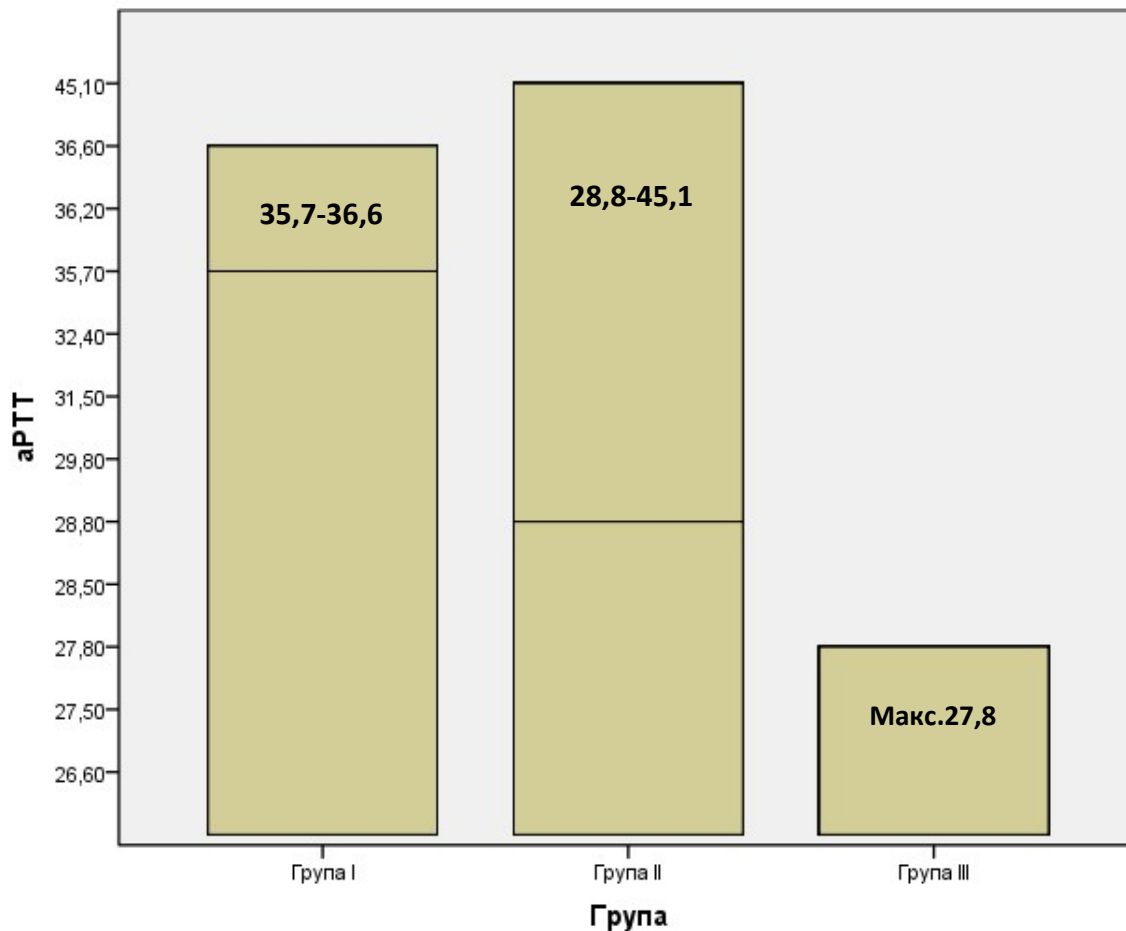
Група		aPTT	Протр време секунди	Протр време %	INR
Група I	N	55	55	55	55
	Средно	33,6745	21,8418	63,4631	1,5429
	Медиана	35,7000	20,4000	66,9000	1,4600
	Минимум	28,50	15,60	43,42	1,04
	Максимум	36,60	27,50	96,80	2,00
	Диапазон	8,10	11,90	53,38	,96
Група II	N	29	29	29	29
	Средно	37,7931	22,7207	58,1990	1,6245
	Медиана	45,1000	25,5000	48,7000	1,8800
	Минимум	28,80	19,30	48,70	1,31
	Максимум	45,10	25,50	69,89	1,88
	Диапазон	16,30	6,20	21,19	,57
Група III	N	24	24	24	24
	Средно	27,7375	13,7917	105,6425	,8767
	Медиана	27,8000	13,7000	110,7700	,8600
	Минимум	26,60	13,40	11,02	,86
	Максимум	27,80	15,50	110,77	1,06
	Диапазон	1,20	2,10	99,75	,20
Total	N	108	108	108	108
	Средно	33,4611	20,2889	71,4228	1,4168
	Медиана	31,5000	19,3000	68,3950	1,3100
	Минимум	26,60	13,40	11,02	,86
	Максимум	45,10	27,50	110,77	2,00
	Диапазон	18,50	14,10	99,75	1,14

На фигура 11 е представено разпределението на числените стойности на INR в трите групи. Прави впечатление, че числовата стойност е най-висока в групи I и II. На фигура 12 е представено разпределението на стойността на aPTT в трите групи. Най-високи стойности над нормата се наблюдават в група II - без кървене. На фигура 13 е представено разпределението на aPTT в групи по пол. На фигура 14 е представено разпределението на INR по групи и по пол.



Фигура 11. Разпределение на стойностите на INR по групи

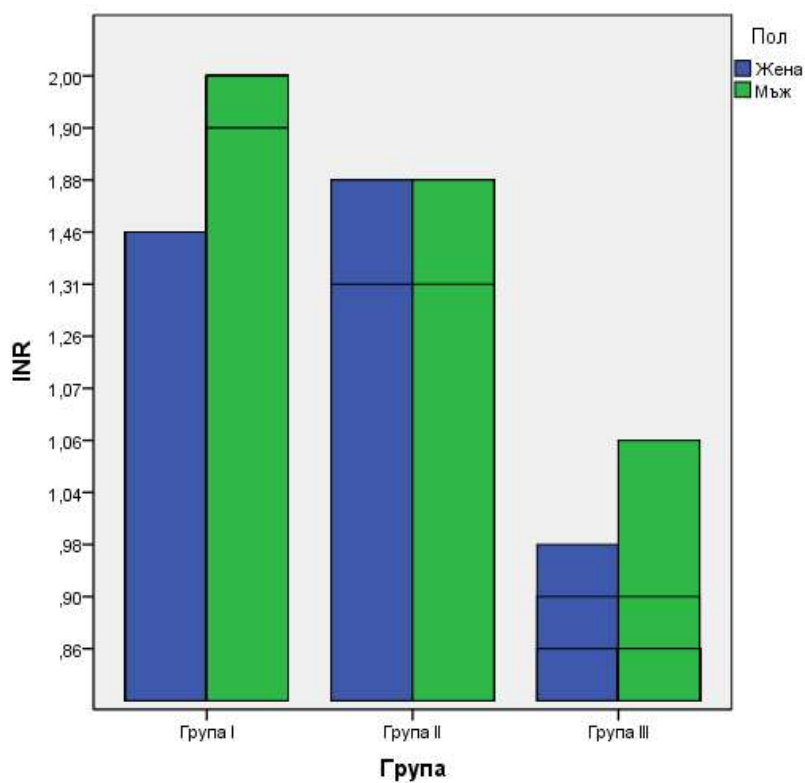
Стойностите на INR в група III са в рефертни граници. Максималната стойност е 1,06. Стойностите в група I достигат 2,0, като се движат между 1,9 и 2,0. В група II стойностите достигат 1,88 като се движат между 1,31 и 1,88.



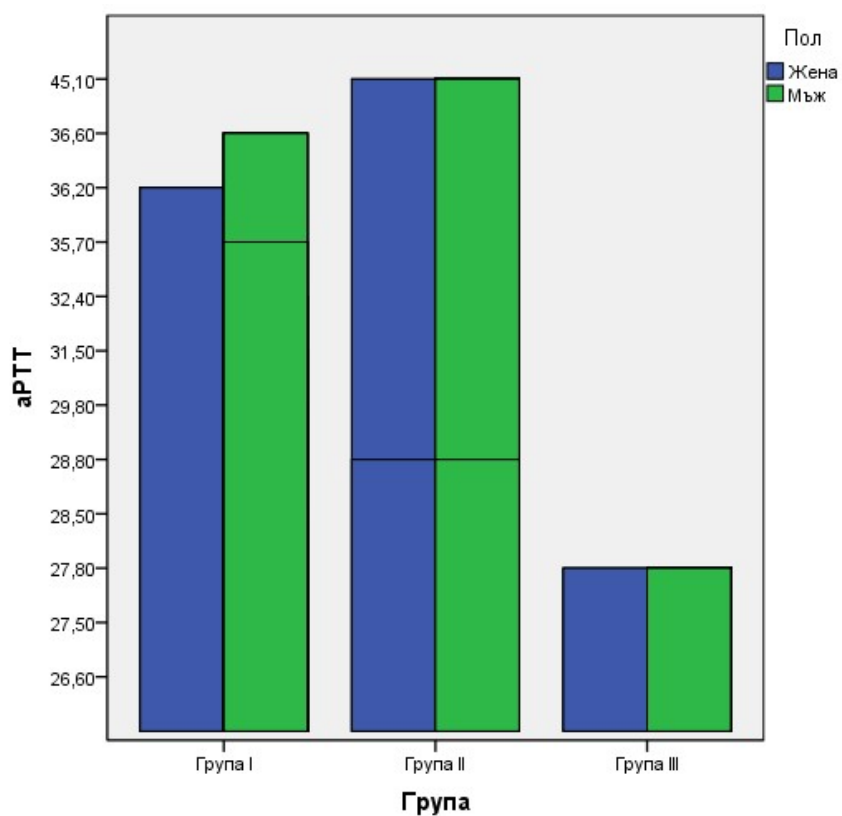
Фигура 12. Разпределение на стойностите на аРТТ по групи

Стойностите на аРТТ в група I са между 35,7 и 36,6 секунди. В група II- без кървене се наблюдава по-висока максимална стойност- 45,1 секунди, като стойността е между 28,8 и 45,1 секунди. В III група е заложена нормална стойност на аРТТ, предвид липсата на промени в коагулацията.

По отношение на разпределението по пол, статистически значима разлика в стойностите на INR се наблюдава само в група I. При жените средната максимална стойност на INR е 1,46, докато при мъжете е между 1,9 и 2,0. За показателя аРТТ значими разлики в средните максимални и минимални стойности за двата пола не се наблюдават.



Фигура 13. Разпределение на стойностите на INR по групи и по пол



Фигура 14. Разпределение на стойностите на aPTT по групи и по пол

Тромбоцитен брой

Броят на тромбоцитите се предполага, че играе съществено значение за риска от кървене при декомпенсирана чернодробна цироза. В група I се наблюдава най-голяма хетерогенност по отношение на тромбоцитния брой. Той варира от 27 до 251 G/l при средно 146, 61 G/l. В група II максималният тромбоцитен брой е 293 G/l при минимален 101G/l. Средният брой е 187,06 G/l. Очаквано най-малка хетерогенност при стойности изцяло в рефертни граници е тромбоцитният брой в контролната група.

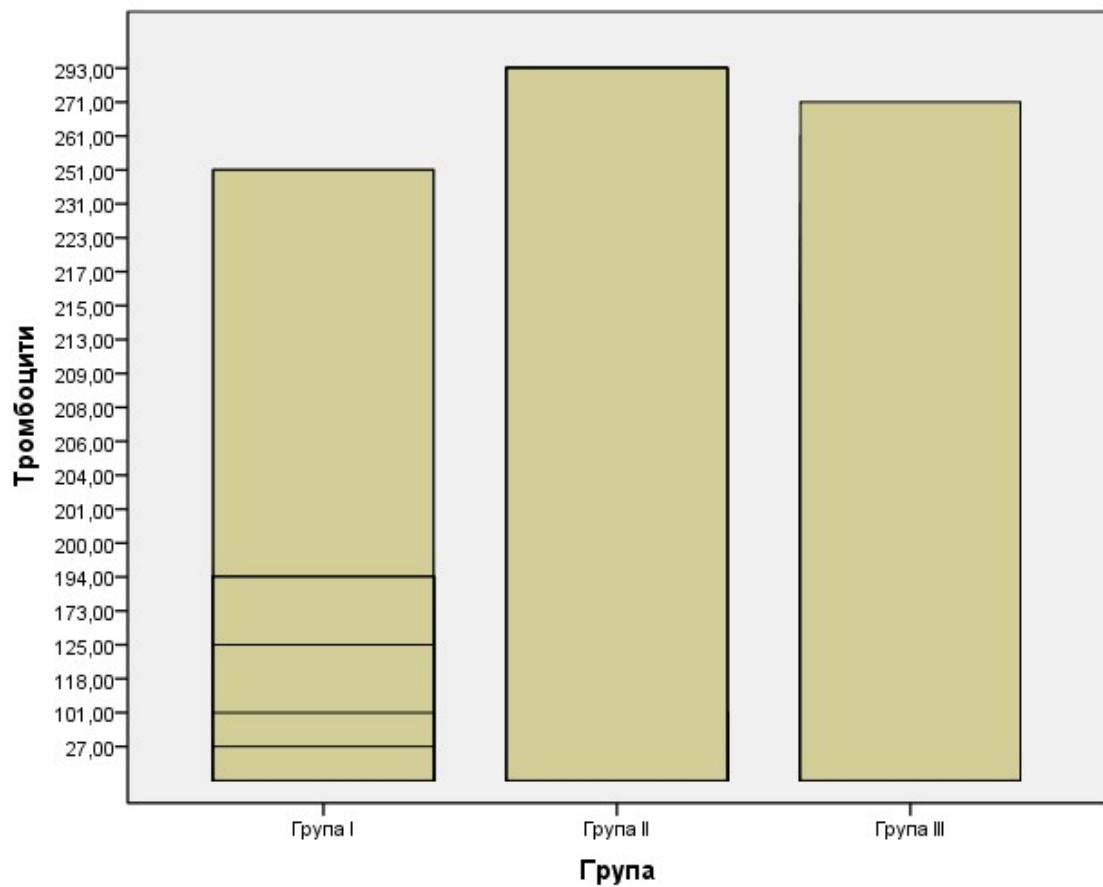
Резултатите са представени на таблица 6.

Таблица 6. Минимални, максимални и средни стойности на тромбоцитния брой по групи

Тромбоцитен брой G/l						
Група	N (Брой)	Средно	Медиана	Минимум	Максимум	Диапазон
Група I	55	146,6182	125,0000	27,00	251,00	224,00
Група II	29	187,0690	101,0000	101,00	293,00	192,00
Група III	24	217,6667	215,0000	200,00	271,00	71,00
Total	108	173,2685	194,0000	27,00	293,00	266,00

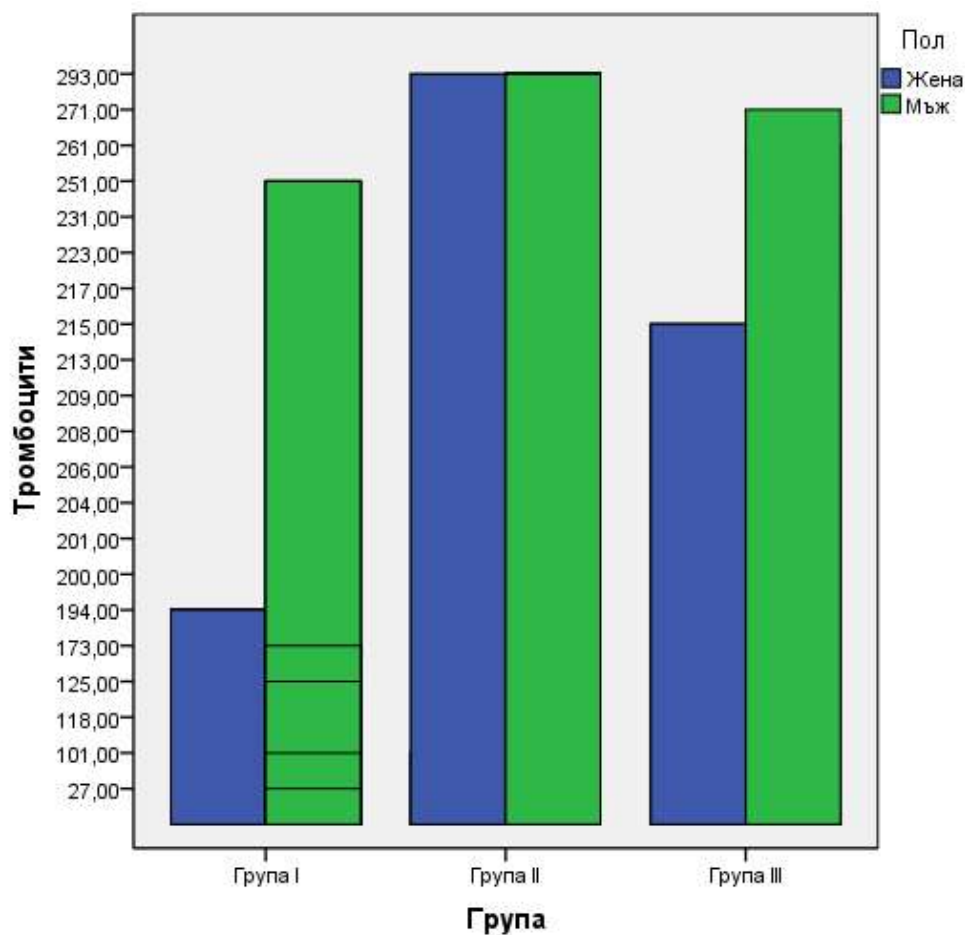
На фигура 15 е представено разпределението в трите групи в графичен вид. Прави впечатление, че във втората група има максимална стойност, която незначимо надхвърля максималната стойност на тромбоцитния брой при контролната група. Единствено минималните стойности на тромбоцитния брой имат статистически значимо различие за първата група, сравнено с втората и третата група. Пациентите с тромбоцити над 194 G/l са най-малката част от извадката в първата група, докато във втората група и контролната група

разпределението е значително по-хомогенно. На фигура 16 е представено разпределението по пол.



Фигура 15. Разпределение на средните, максимални и минимални стойности на тромбоцитния брой в G/l за трите групи.

Разпределението по пол на тромбоцитния брой за трите групи има значима разлика единствено за първата група - с кървене. В групата има пациент с максимален брой на тромбоцитите 251 G/l. Разпределението в групите е относително хомогенно, като максимална честота с тромбоцитен брой под реферетни граници се наблюдава в първа група при жени.



Фигура 16. Разпределение по пол на тромбоцитния брой в трите групи

Тестове, предполагащи възпалителна активност

При пациентите в трите групи е изследван левкоцитен брой и CRP (С-реактивен протеин). По отношение на левкоцитния брой в трите групи не се наблюдава тенденция. Левкоцитният брой не показва значими повишавания или голямо стандартно отклонение и в трите групи. Средният левкоцитен брой е 8,23 G/l за първата група, 10,3 G/l за втора група и 9,29 G/l за контролната група.

Различни са резултатите при стойностите на CRP. Значително по-високи са стойностите на CRP в първата и втората група, като разликата между групата с кървене и групата без кървене също е значима с по-високи стойности за групата с кървене.

Таблица 7. Стойности - средни, максимални, минимални, стандартно отклонение по групи за левкоцитен брой и С-реактивен протеин

Маркери за възпаление		
Група	Левкоцити (G/l)	CRP (mg/dl)
Група I		
Средно	8,2320	3,5595
Минимална стойност	2,60	,30
Максимална стойност	13,00	7,85
Диапазон	10,40	7,55
Стандартно отклонение	2,40969	2,76494
Вариабилност	5,807	7,645
Група II		
Средно	10,3069	2,3355
Минимална стойност	9,76	,65
Максимална стойност	10,80	4,41
Диапазон	1,04	3,76
Стандартно отклонение	,52160	1,90301
Вариабилност	,272	3,621
Група III		
Средно	9,2958	,2533
Минимална стойност	6,90	,19
Максимална стойност	10,20	,46
Диапазон	3,30	,27
Стандартно отклонение	,98178	,07106
Вариабилност	,964	,005
N	108	108
Средно	9,0256	2,4961
Минимална стойност	2,60	,19
Максимална стойност	13,00	7,85
Диапазон	10,40	7,66
Стандартно отклонение	1,99847	2,55408
Вариабилност	3,994	6,523

Наблюдава се значима вариабилност за стойностите на CRP, изчислена общо за трите групи, което показва значима хетерогенност.

Параметри на теста INTEM

Разпределението на резултатите от параметрите на INTEM е показано подробно на таблица 8 и таблица 9. Параметрите CT и CFT не показват съществена разлика при първите две групи с цироза (с кървене и без кървене), като и двете групи се различават значимо от контролната група по отношение на средните стойности, медиана, максимални и минимални стойности.

Таблица 8. Разпределение на резултатите от CT, CFT и TPI по групи

		Стойности по групи		
Група		INTEM CT	INTEM CFT	INTEM TPI
Група I	Средно	171,8000	80,8182	3,3648
	Медиана	178,0000	58,0000	4,0900
	Минимум	101,00	44,00	,46
	Максимум	231,00	146,00	7,19
	Диапазон	130,00	102,00	6,73
	Стандартно отклонение	41,21192	34,32313	2,08212
Група II	Средно	172,7241	83,5517	1,8876
	Медиана	179,0000	84,0000	1,5200
	Минимум	165,00	83,00	1,52
	Максимум	179,00	84,00	2,34
	Диапазон	14,00	1,00	,82
	Стандартно отклонение	7,08568	,50612	,41502
Група III	Средно	156,1667	77,1667	2,4233
	Медиана	156,0000	77,0000	2,4100
	Минимум	156,00	77,00	2,41
	Максимум	157,00	78,00	2,49
	Диапазон	1,00	1,00	,08
	Стандартно отклонение	,38069	,38069	,03046
Total	Средно	168,5741	80,7407	2,7589
	Медиана	165,0000	77,0000	2,4100
	Минимум	101,00	44,00	,46
	Максимум	231,00	146,00	7,19
	Диапазон	130,00	102,00	6,73
	Стандартно отклонение	30,24671	24,48779	1,62876

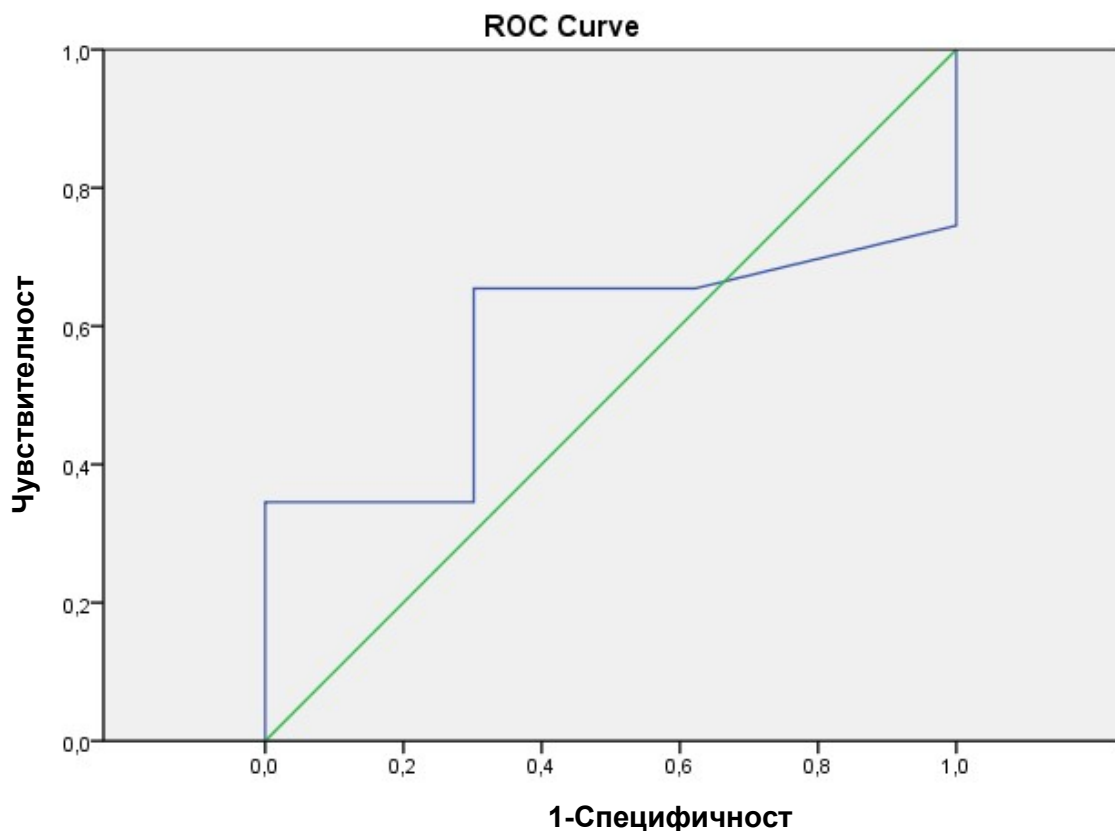
Стойностите на индекса на тромбодинамичен потенциал- ТРІ показват значими разлики за трите групи. Диапазонът на стойностите и средните стойности са значително по-големи, максималните и минимални стойности показват значително отклонение.

Таблица 9. Разпределение на резултатите от А10, А20, А30 и МСF по групи

		Стойности по групи			
Група		INTEM A10	INTEM A20	INTEM A30	INTEM MCF
Група I	Средно	54,8182	60,7636	61,7091	62,2182
	Медиана	62,0000	67,0000	67,0000	67,0000
	Минимум	39,00	43,00	44,00	44,00
	Максимум	68,00	74,00	75,00	76,00
	Диапазон	29,00	31,00	31,00	32,00
	Стандартно отклонение	10,00572	9,52183	9,22692	9,16453
Група II	Средно	52,1379	59,0345	60,4828	61,0345
	Медиана	49,0000	55,0000	56,0000	57,0000
	Минимум	49,00	55,00	56,00	57,00
	Максимум	56,00	64,00	66,00	66,00
	Диапазон	7,00	9,00	10,00	9,00
	Стандартно отклонение	3,54284	4,55508	5,06120	4,55508
Група III	Средно	55,1667	62,1667	64,0000	65,1667
	Медиана	55,0000	62,0000	64,0000	65,0000
	Минимум	55,00	62,00	64,00	65,00
	Максимум	56,00	63,00	64,00	66,00
	Диапазон	1,00	1,00	,00	1,00
	Стандартно отклонение	,38069	,38069	,00000	,38069
Total	Средно	54,1759	60,6111	61,8889	62,5556
	Медиана	55,0000	62,0000	64,0000	65,0000
	Минимум	39,00	43,00	44,00	44,00
	Максимум	68,00	74,00	75,00	76,00
	Диапазон	29,00	31,00	31,00	32,00
	Стандартно отклонение	7,44303	7,24193	7,15690	7,07547

Стойностите на параметрите А10, А20, А30 и МСF показват значително по-голям диапазон в групата с кървене от варици на хранопровода, но не се установява тенденция. Максималната здравина на съсирека покава значими различия независимо от другите параметри в групата с кървене.

ROC кривите за определяне на праговите стойности за определяне на количествени показатели на параметъра СТ в INTEM са представени на фигури 17, 18 и 19. Областите на кривата и координатите на получената крива са представени в табличен вид на Таблицы 10, 11, 12, 13, 14 и 15. В група I за СТ параметъра в INTEM е установена диагонална зависимост.



Фигура 17. ROC крива на параметъра СТ в INTEM при група I

Чрез ROC кривите са определени праговите стойности и съотношението между сензитивност и чувствителност за съответния параметър в конкретната група пациенти при изследване на INTEM панела. Определена е стандартната грешка за метода и горна и долна граница при изчислението на съответната статистическа методика.

Таблица 10 Област под кривата за СТ в INTEM за Група I

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,578	,059	,160	,463	,694

Установява се диагонална зависимост.

a. Под непараметричното предложение

b. Нулева хипотеза: true area = 0.5

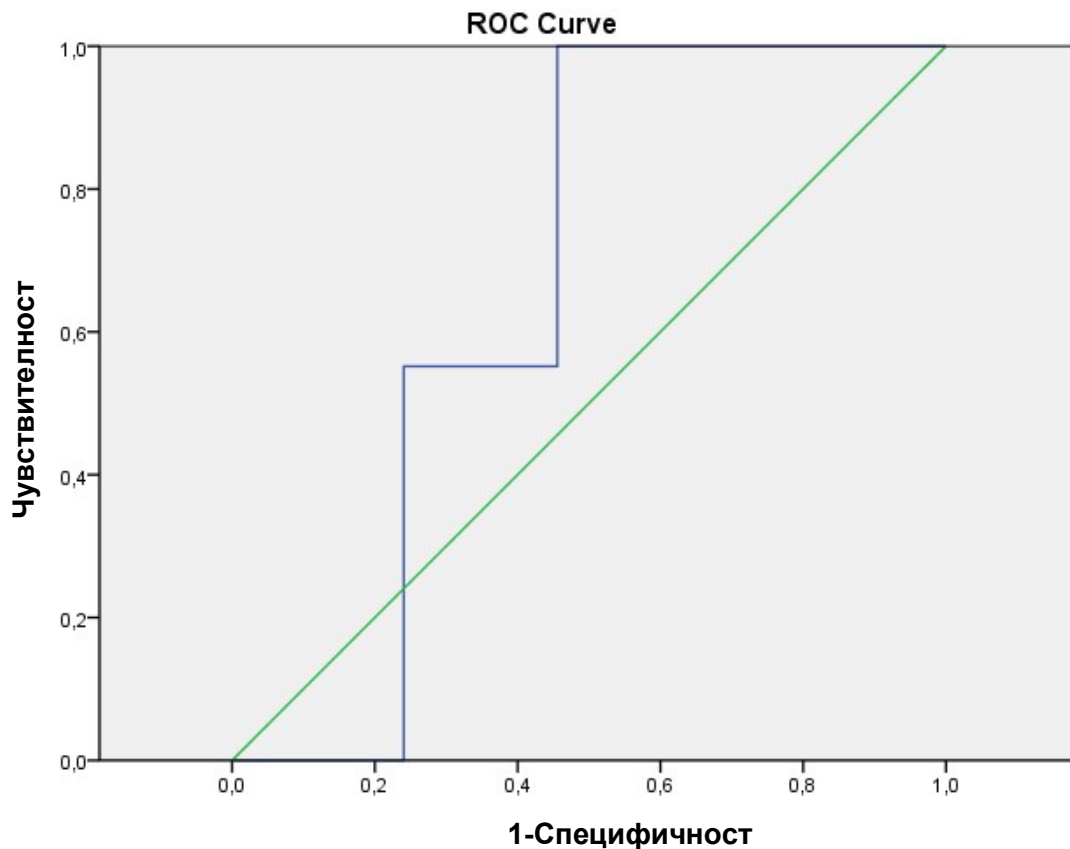
Областта под кривата при първа група е 0,578. Тестът има относително добра чувствителност и специфичност за конкретната извадка- Група I. При стойности над 171,5 специфичността рязко намалява над 0,5. Този вид статистическо представяне е подходящо за подпомагане на определянето на прагови стойности за отделните параметри в INTEM. Така може да се направи извод за референтните граници на конкретния параметър.

Таблица 11. Координати на ROC кривата за параметъра СТ на INTEM при група I

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
100,0000	1,000	1,000
127,5000	,818	1,000
155,0000	,745	1,000
156,5000	,655	,623
161,0000	,655	,547
171,5000	,655	,302
178,5000	,345	,302
181,0000	,345	,000
190,5000	,255	,000
214,5000	,182	,000
232,0000	,000	,000

a. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

ROC кривата за СТ параметъра в INTEM при Група II е представена на фигура 18. Областта на графиката под кривата и координатите на кривата са представени в табличен вид на таблици 12 и 13. Най-голямата област под кривата 0,663 се наблюдава при група II.



Фигура 18. ROC крива на параметъра СТ в INTEM при група II

Таблица 12 Област под кривата за СТ в INTEM за Група II

Област	Стандартна грешка ^а	Асимптотична значимост ^б	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,663	,051	,010	,564	,762

а. Под непарацентричното предложение

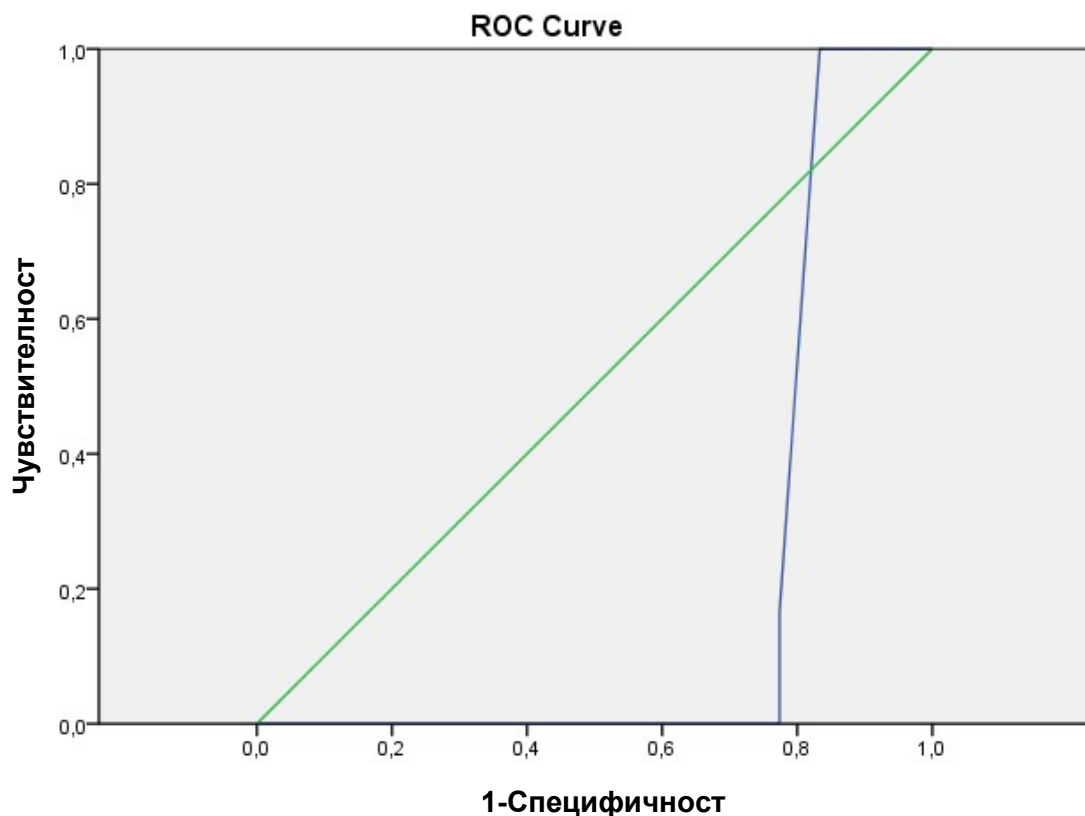
б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 13. Координати на ROC кривата за параметъра СТ на INTEM при група II

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
100,0000	1,000	1,000
127,5000	1,000	,873
155,0000	1,000	,823
156,5000	1,000	,506
161,0000	1,000	,456
171,5000	,552	,456
178,5000	,552	,241
181,0000	,000	,241
190,5000	,000	,177
214,5000	,000	,127
232,0000	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

ROC кривата за СТ в INTEM при Група III е представена на фигура 19.



Фигура 19. ROC крива на параметъра СТ в INTEM при група III

Областта под кривата за СТ параметъра на INTEM при група III и координатите на кривата са представени в табличен вид в таблици 14 и 15. Прави впечатление малката област под кривата - 0,201 и стойностите на долната и горната граница на доверителния интервал.

Таблица 14 Област под кривата за СТ в INTEM за Група III

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,201	,042	,000	,118	,285

а. Под непараметричното предложение

б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

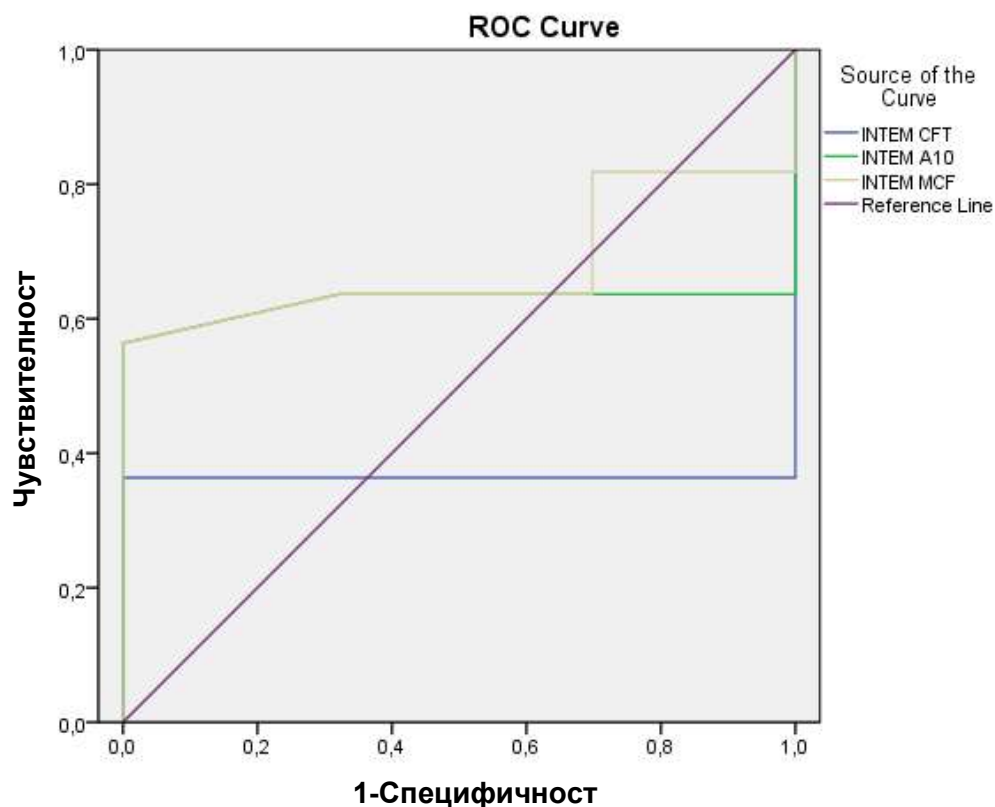
Наблюдава се по-голяма чувствителност отколкото специфичност на параметъра при група III. На база на специфичността може да се направи извод за използваемостта на параметъра за целите на проучването.

Таблица 15. Координати на ROC кривата за параметъра СТ на INTEM при група III

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
100,0000	1,000	1,000
127,5000	1,000	,881
155,0000	1,000	,833
156,5000	,167	,774
161,0000	,000	,774
171,5000	,000	,619
178,5000	,000	,417
181,0000	,000	,226
190,5000	,000	,167
214,5000	,000	,119
232,0000	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

На фигура 20 са представени ROC кривите за параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM изчислени за Група I - пациенти с цироза и кървене от варици на хранопровода. Областта на кривата и координатите на кривата са представени на таблици 16 и 17.



Фигура 20. ROC крива на параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM за Група I

Таблица 16 Област под кривата за параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM за Група I

Параметър	Област	Стандартна грешка	Асимптотична значимост. ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
INTEM CFT	,364	,065	,015	,237	,491
INTEM A10	,625	,064	,025	,499	,750
INTEM MCF	,680	,057	,001	,567	,792

Установява се диагонална зависимост.

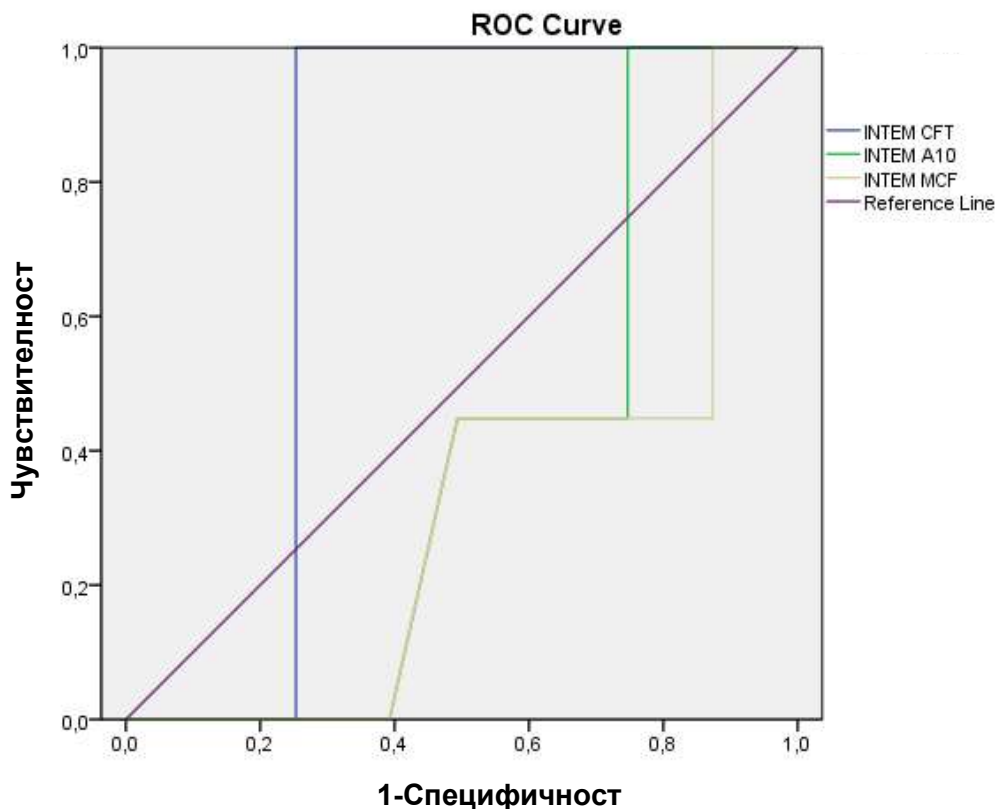
а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 17. Координати на ROC кривата за параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM за Група I

Параметри	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
INTEM CFT	43,0000	1,000	1,000
	48,0000	,927	1,000
	55,0000	,745	1,000
	65,0000	,436	1,000
	74,5000	,364	1,000
	77,5000	,364	,623
	80,5000	,364	,547
	83,5000	,364	,302
	98,0000	,364	,000
	118,5000	,182	,000
	135,5000	,091	,000
147,0000	,000	,000	
INTEM A10	38,0000	1,000	1,000
	39,5000	,909	1,000
	42,5000	,818	1,000
	47,0000	,636	1,000
	52,0000	,636	,698
	55,5000	,636	,321
	59,0000	,564	,000
	65,0000	,073	,000
	69,0000	,000	,000
INTEM MCF	43,0000	1,000	1,000
	45,5000	,909	1,000
	52,0000	,818	1,000
	57,5000	,818	,698
	61,5000	,636	,698
	65,5000	,636	,321
	66,5000	,564	,000
	67,5000	,255	,000
	72,0000	,073	,000
	77,0000	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

На фигура 21 са представени ROC кривите за параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM изчислени за Група II. Областта на кривата и координатите на кривата са представени на таблици 18 и 19.



Фигура 21. ROC крива на параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM за Група II

Таблица 18 Област под кривата за параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM за Група II

Параметър	Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
INTEM CFT	,747	,049	,000	,651	,843
INTEM A10	,389	,053	,079	,285	,494
INTEM MCF	,320	,055	,004	,212	,427

Установява се диагонална зависимост.

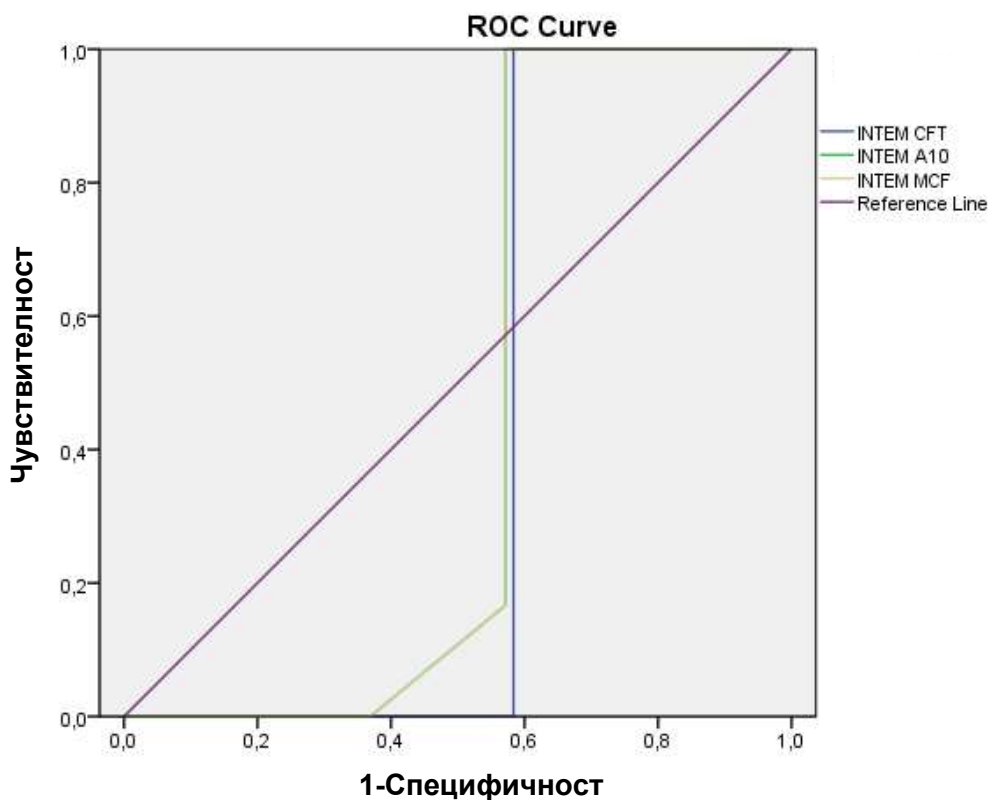
а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 19. Координати на ROC кривата за параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM за Група II

Параметри	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
INTEM CFT	43,0000	1,000	1,000
	48,0000	1,000	,949
	55,0000	1,000	,823
	65,0000	1,000	,608
	74,5000	1,000	,557
	77,5000	1,000	,304
	80,5000	1,000	,253
	83,5000	,552	,253
	98,0000	,000	,253
	118,5000	,000	,127
	135,5000	,000	,063
147,0000	,000	,000	
INTEM A10	38,0000	1,000	1,000
	39,5000	1,000	,937
	42,5000	1,000	,873
	47,0000	1,000	,747
	52,0000	,448	,747
	55,5000	,448	,494
	59,0000	,000	,392
	65,0000	,000	,051
	69,0000	,000	,000
INTEM MCF	43,0000	1,000	1,000
	45,5000	1,000	,937
	52,0000	1,000	,873
	57,5000	,448	,873
	61,5000	,448	,747
	65,5000	,448	,494
	66,5000	,000	,392
	67,5000	,000	,177
	72,0000	,000	,051
	77,0000	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

На фигура 22 са представени ROC кривите за параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM изчислени за Група III. Областта на кривата и координатите на кривата са представени на таблици 20 и 21.



Фигура 22. ROC крива на параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM за Група III

Таблица 20 Област под кривата за параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM за Група III

Параметър	Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
INTEM CFT	,417	,054	,214	,311	,522
INTEM A10	,445	,053	,416	,341	,550
INTEM MCF	,445	,053	,416	,341	,550

Установява се диагонална зависимост.

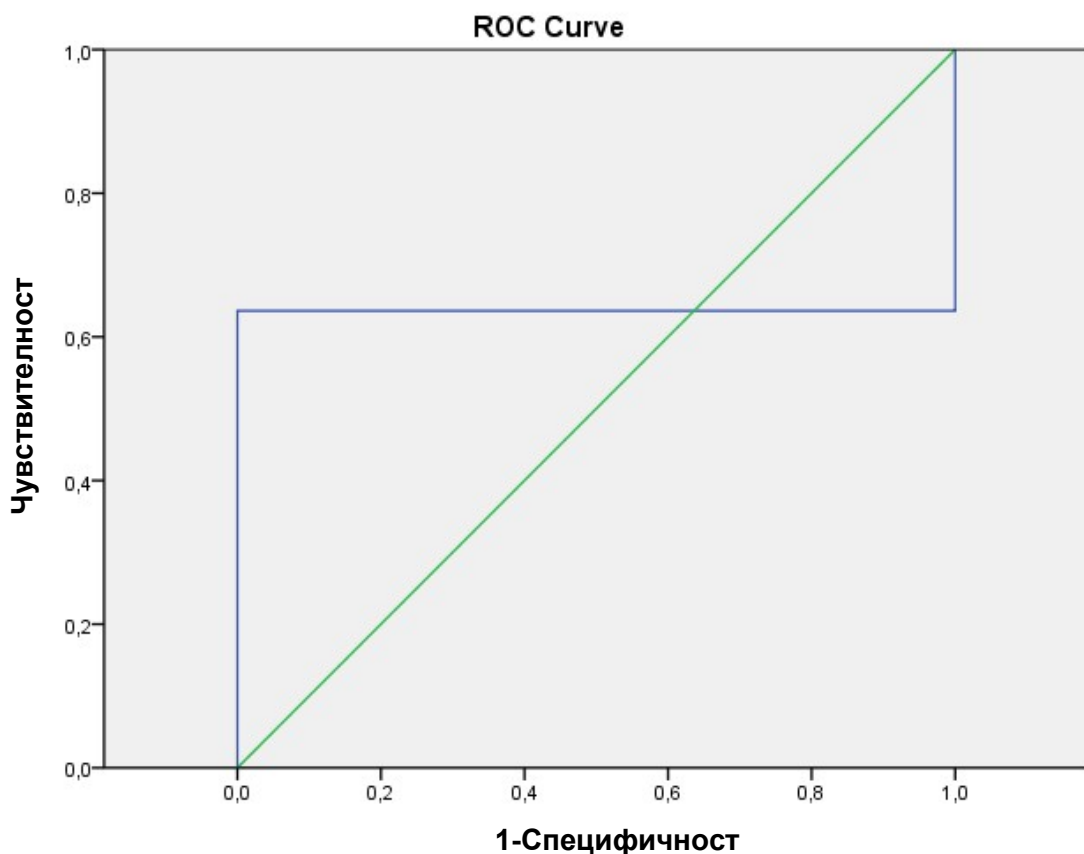
а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 21. Координати на ROC кривата за параметрите CFT, A10 и MCF в INTEM за Група III

Параметри	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
INTEM CFT	43,0000	1,000	1,000
	48,0000	1,000	,952
	55,0000	1,000	,833
	65,0000	1,000	,631
	74,5000	1,000	,583
	77,5000	,167	,583
	80,5000	,000	,583
	83,5000	,000	,429
	98,0000	,000	,238
	118,5000	,000	,119
	135,5000	,000	,060
147,0000	,000	,000	
INTEM A10	38,0000	1,000	1,000
	39,5000	1,000	,940
	42,5000	1,000	,881
	47,0000	1,000	,762
	52,0000	1,000	,571
	55,5000	,167	,571
	59,0000	,000	,369
	65,0000	,000	,048
69,0000	,000	,000	
INTEM MCF	43,0000	1,000	1,000
	45,5000	1,000	,940
	52,0000	1,000	,881
	57,5000	1,000	,690
	61,5000	1,000	,571
	65,5000	,167	,571
	66,5000	,000	,369
	67,5000	,000	,167
	72,0000	,000	,048
	77,0000	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

Индексът на тромбодинамичен потенциал ТРІ показва най-голяма значимост и връзка с наличието на епизод на кървене при пациентите с чернодробна цироза при извършения дескриптивен анализ на резултатите от INTEM. На фигура 23 е представена ROC кривата за този параметър в група I за определяне на праговите стойности като количествен показател. На таблици 22 и 23 са представени областите на кривата и координатите на кривата.



Фигура 23. ROC крива на параметъра ТРІ в INTEM за Група I

Таблица 22 Област под кривата за параметъра ТРІ в INTEM за Група I

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,636	,065	,015	,509	,763

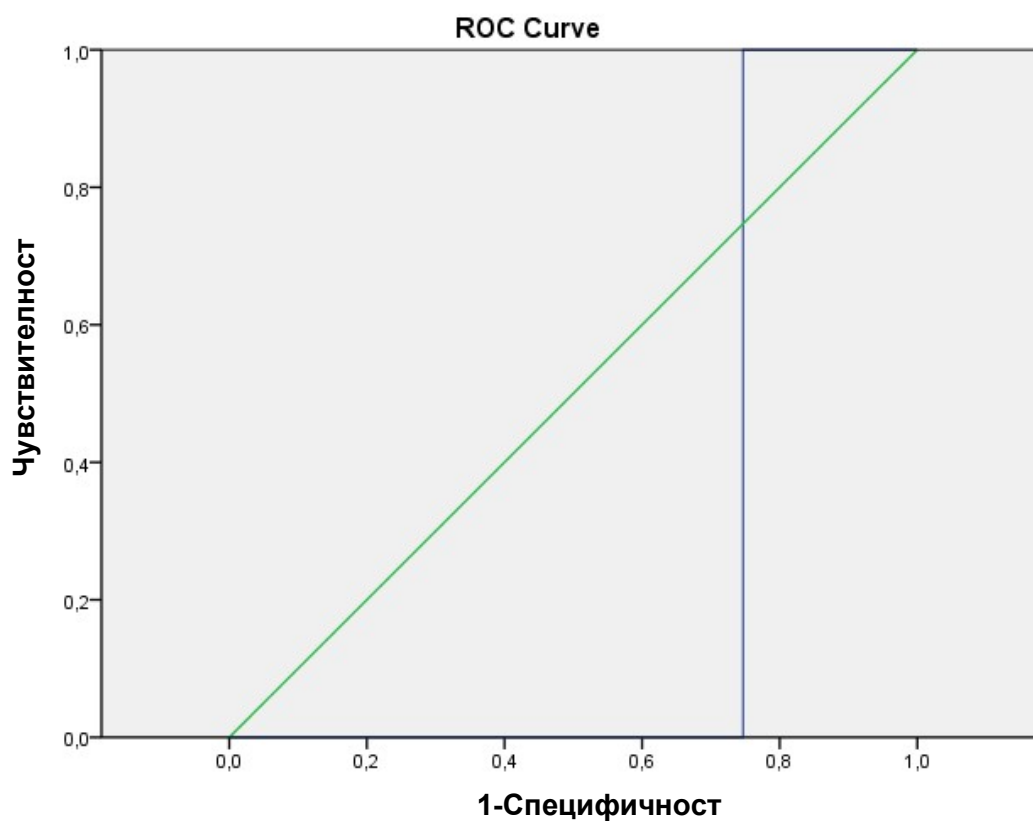
а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 23. Координати на ROC кривата за параметъра TPI в INTEM за Група I

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
-5400	1,000	1,000
,5850	,909	1,000
,9700	,818	1,000
1,3750	,636	1,000
1,9300	,636	,698
2,3750	,636	,453
2,4500	,636	,075
2,7300	,636	,000
3,5300	,564	,000
4,5560	,382	,000
6,1060	,073	,000
8,1900	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

ROC кривата за Група II е представена на фигура 24.



Фигура 24. ROC крива на параметъра TPI в INTEM за Група II

На таблици 24 и 25 са представени съответно областта под кривата за Група II без епизод на кървене и координатите на кривата за същата група.

Таблица 24 Област под кривата за параметъра TPI в INTEM за Група II

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,253	,049	,000	,157	,349

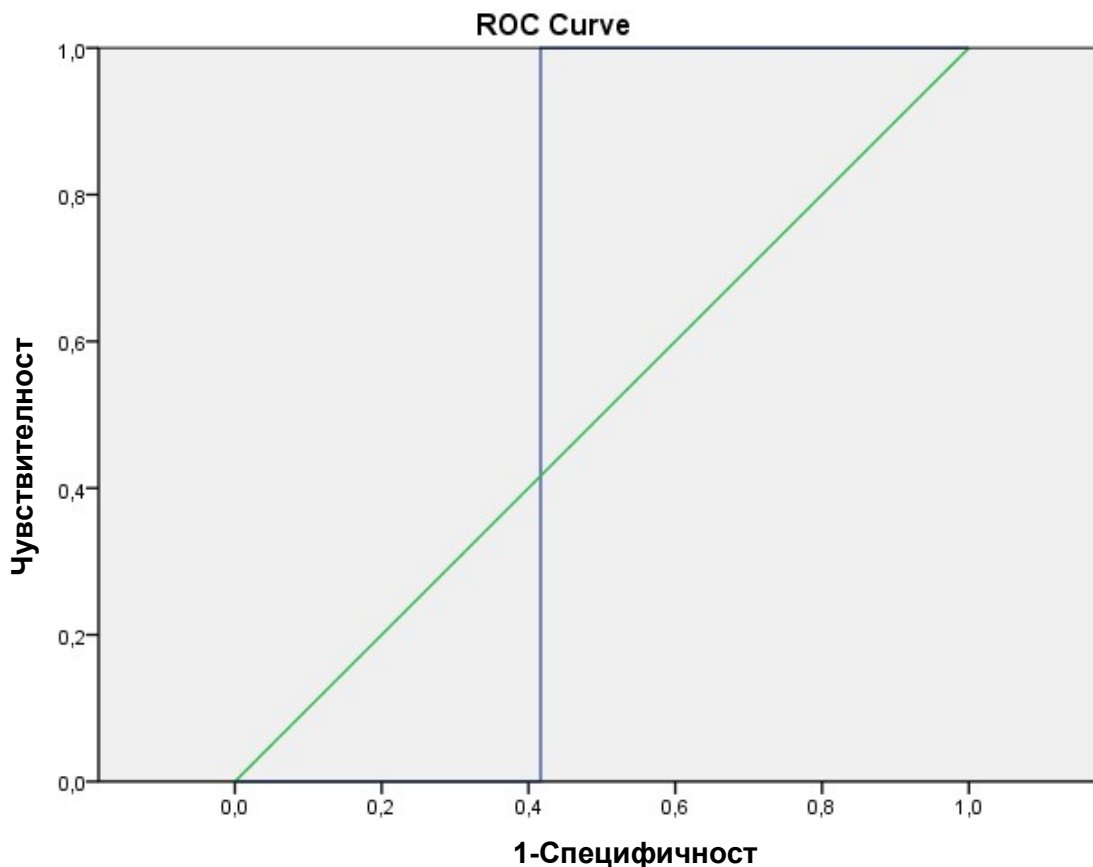
a. Под непараметричното предложение b. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 25. Координати на ROC кривата за параметъра TPI в INTEM за Група II

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
-,5400	1,000	1,000
,5850	1,000	,937
,9700	1,000	,873
1,3750	1,000	,747
1,9300	,448	,747
2,3750	,000	,747
2,4500	,000	,494
2,7300	,000	,443
3,5300	,000	,392
4,5560	,000	,266
6,1060	,000	,051
8,1900	,000	,000

a. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

ROC кривата в графичен вид за параметъра TPI в INTEM за Група III е представена на фигура 25. В табличен вид са представени областта под кривата и координатите на кривата съответна на таблици 26 и 27 за същата група пациенти - контролна група.



Фигура 25. ROC крива на параметъра TPI в INTEM за Група III

Разпределението в контролната група показва най-голяма симетрия с малък доверителен интервал и пренебрежимо малка стандартна грешка. Това се отдава на факта, че в тази група пациентите нямат никакви коагулационни нарушения и тромбодинамичният потенциал при ротационната тромбеластометрия е съизмерим за всеки отделен случай, поради липсата на патология.

Останалите две групи явно имат изразена хетерогенност по отношение на коагулационните нарушения, които се отразяват и в количествените стойности на индекса на тромбодинамичен потенциал. Сравнението на стойностите на TPI и обработката на резултатите показва, че разликата в параметрите между първата и втората група може да се използва като отправна точка за определяне на гранични стойности на критичност, извън които може да се говори за риск от кървене и тежки коагулационни нарушения. Определянето на тези граници е осъществено с допълнителен анализ на параметъра TPI. Чрез извършения анализ се определят прагови стойности и на СТ, CFT, които показват значими промени при пациентите с кървене - Група I.

Таблица 26 Област под кривата за параметъра TPI в INTEM за Група III

Област	Стандантна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,583	,054	,214	,478	,689

a. Под непараметричното предложение b. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 27. Координати на ROC кривата за параметъра TPI в INTEM за Група III

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
-,5400	1,000	1,000
,5850	1,000	,940
,9700	1,000	,881
1,3750	1,000	,762
1,9300	1,000	,571
2,3750	1,000	,417
2,4500	,167	,417
2,7300	,000	,417
3,5300	,000	,369
4,5560	,000	,250
6,1060	,000	,048
8,1900	,000	,000

a. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

При анализ на параметрите на теста INTEM, при трите групи пациенти прави впечатление, че тромбодинамичният потенциал (TPI), времето на формиране на съсирек (CFT) и времето на кървене (CT) са показатели, които показват значими промени при групата пациенти с кървене. Наблюдава се значима количествена разлика за пациентите с цироза, сравнено с пациентите в контролната група. Единствено диапазонът на стойностите показва значителна разлика между групата с кървене и тази без кървене (Групи I и II). Средните стойности на показателите не показват значими разлики в първите две групи, но се различават значително от средните стойности в контролната група.

Параметри на теста EXTEM

Значителни промени в стойностите на времето на съсирване, времето на формиране на съсирек и изчисленият индекс на тромбодинамичен потенциал се установяват в Група I - пациенти с цироза и кървене от варици на хранопровода. Наблюдава се и значителен интервал на стойностите на A10, A20, A30 и MCF. Разпределението на числовите стойности е представено на таблици 28 и 29.

Таблица 28. Разпределение на числовите стойности на параметрите CT, CFT и TPI в EXTEM

Група		EXTEM CT	EXTEM CFT	EXTEM TPI
Група I	Средно	83,4545	101,6000	2,6804
	Медиана	72,0000	117,0000	2,2200
	Минимална	48,00	38,00	,48
	Максимална	135,00	150,00	7,27
	Интервал	87,00	112,00	6,79
	Стандартно отклонение	35,90255	39,01595	2,34060
Група II	Средно	62,6897	84,1379	1,9590
	Медиана	60,0000	94,0000	1,3000
	Минимална	60,00	72,00	1,30
	Максимална	66,00	94,00	2,77
	Интервал	6,00	22,00	1,47
	Стандартно отклонение	3,03672	11,13464	,74400
Група III	Средно	54,1667	80,3333	2,3283
	Медиана	54,0000	80,0000	2,3200
	Минимална	54,00	80,00	2,32
	Максимална	55,00	82,00	2,37
	Интервал	1,00	2,00	,05
	Стандартно отклонение	,38069	,76139	,01903
Total	Средно	71,3704	92,1852	2,4084
	Медиана	60,0000	94,0000	2,2200
	Минимална	48,00	38,00	,48
	Максимална	135,00	150,00	7,27
	Интервал	87,00	112,00	6,79
	Стандартно отклонение	28,54529	29,92362	1,73318

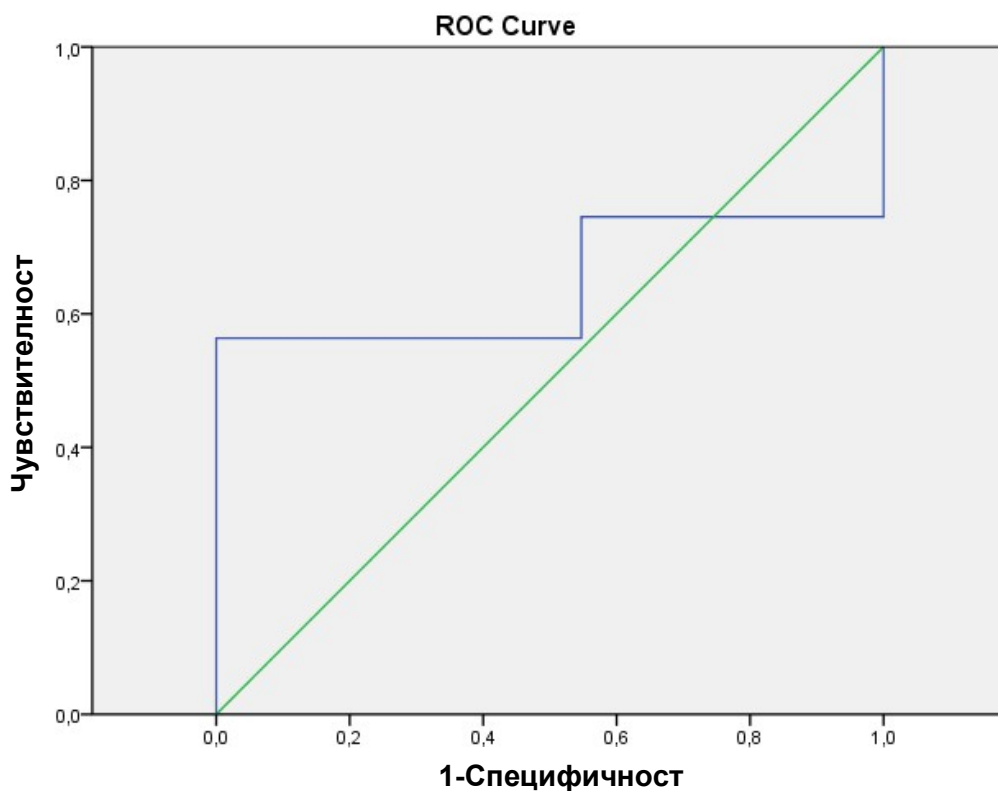
В групата с кървене от варици на хранопровода се наблюдават две тенденции: тенденция за влошена коагулация, измерена с всички параметрия на ЕХТЕМ и тенденция за хиперкоагулация. Като най-удобна оценка за тези тенденции се представя индексът ТРІ, който предлага числов израз на обща тенденция в коагулацията.

Таблица 29. Разпределение на числовите стойности на параметрите А10, А20, А30 и МСF в ЕХТЕМ

Група		ЕХТЕМ А10	ЕХТЕМ А20	ЕХТЕМ А30	ЕХТЕМ МСF
Група I	Средно	51,1818	57,0909	59,2000	59,2000
	Медиана	55,0000	62,0000	65,0000	65,0000
	Минимална	33,00	38,00	41,00	42,00
	Максимална	69,00	75,00	77,00	77,00
	Интервал	36,00	37,00	36,00	35,00
	Стандартно отклонение	11,85263	12,20697	12,14633	11,69584
Група II	Средно	52,4828	59,3793	60,8276	60,8276
	Медиана	48,0000	54,0000	55,0000	55,0000
	Минимална	48,00	54,00	55,00	55,00
	Максимална	58,00	66,00	68,00	68,00
	Интервал	10,00	12,00	13,00	13,00
	Стандартно отклонение	5,06120	6,07344	6,57956	6,57956
Група III	Средно	55,1667	62,1667	64,1667	65,1667
	Медиана	55,0000	62,0000	64,0000	65,0000
	Минимална	55,00	62,00	64,00	65,00
	Максимална	56,00	63,00	65,00	66,00
	Интервал	1,00	1,00	1,00	1,00
	Стандартно отклонение	,38069	,38069	,38069	,38069
Total	Средно	52,4167	58,8333	60,7407	60,9630
	Медиана	55,0000	62,0000	64,0000	65,0000
	Минимална	33,00	38,00	41,00	42,00
	Максимална	69,00	75,00	77,00	77,00
	Интервал	36,00	37,00	36,00	35,00
	Стандартно отклонение	8,95067	9,43497	9,46945	9,27153

На фигура 26 е представена ROC кривата за времето за съсирване в теста ЕХТЕМ при Група I - с епизод на кървене. На таблици 30 и 31 са представени областта под кривата и координатите на кривата за този параметър. По-високите

стойности показват по-значима положителна обратна връзка за съответния параметър.



Фигура 26. ROC крива на параметъра CT в EXTEM за Група I

Наблюдава се висока статистическа значимост и малка стандартна грешка при определянето на доверителния интервал за времето на съсирване при първата група.

Таблица 30. Област под кривата за CT в EXTEM за Група I

Област	Стандартна грешка ^а	Асимптотична значимост ^б	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,646	,059	,009	,530	,762

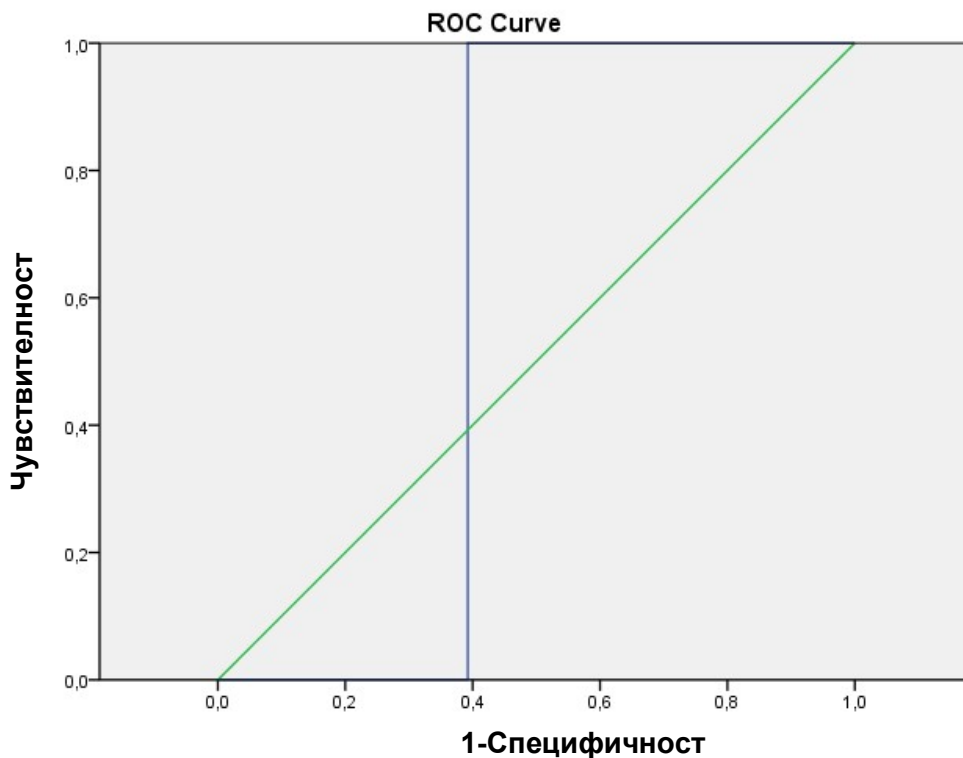
а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 31. Координати на ROC кривата за СТ параметъра на EXTEM в
Група I

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
47,0000	1,000	1,000
50,5000	,818	1,000
53,5000	,745	1,000
54,5000	,745	,623
56,0000	,745	,547
57,5000	,655	,547
59,0000	,564	,547
63,0000	,564	,245
69,0000	,564	,000
73,0000	,491	,000
104,5000	,309	,000
136,0000	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

Определени са стойности на ROC кривите за всички изследвани параметри от теста EXTEM по групи.



Фигура 27. ROC крива на параметъра СТ в EXTEM за Група II

На Фигура 27 е представена ROC кривата за СТ на ЕХТЕМ при Група II. Стойностите под кривата и координатите на кривата са представени на таблици 32 и 33.

Таблица 32. Област под кривата за СТ в ЕХТЕМ за Група II

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,608	,055	,087	,500	,715

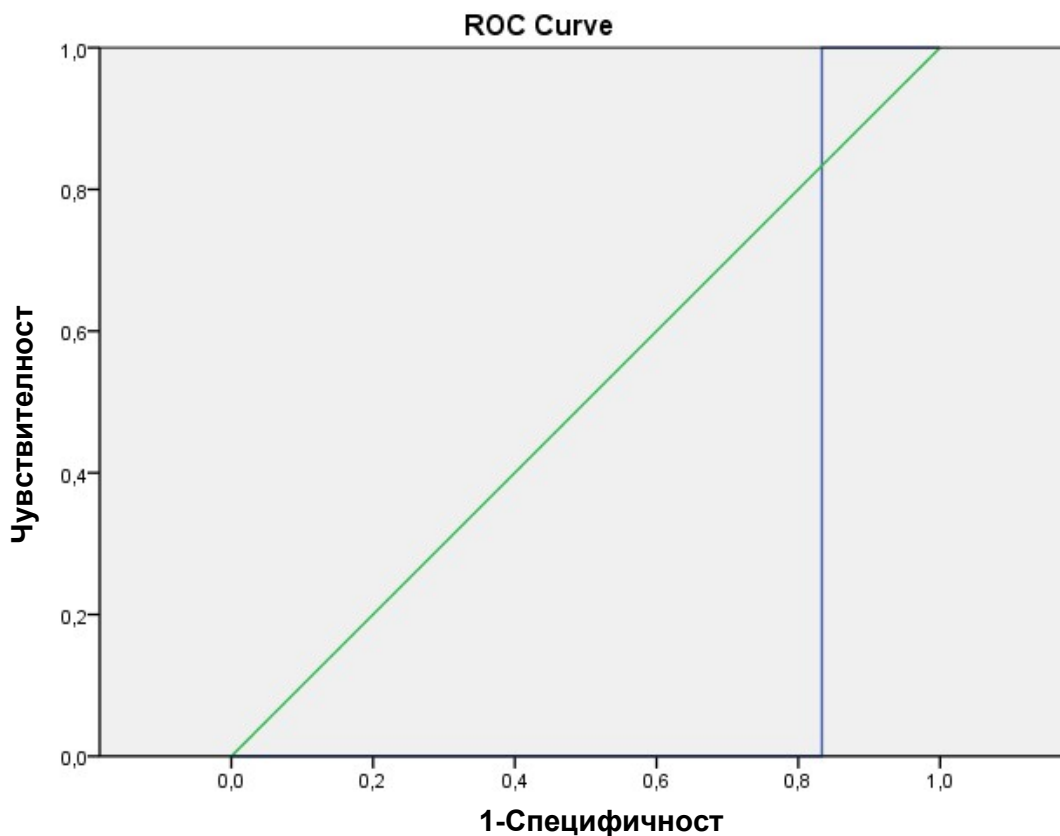
а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 33. Координати на ROC кривата за СТ параметъра на ЕХТЕМ в Група II

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
47,0000	1,000	1,000
50,5000	1,000	,873
53,5000	1,000	,823
54,5000	1,000	,570
56,0000	1,000	,519
57,5000	1,000	,456
59,0000	1,000	,392
63,0000	,448	,392
69,0000	,000	,392
73,0000	,000	,342
104,5000	,000	,215
136,0000	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

На Фигура 28 е представена ROC кривата за СТ на ЕХТЕМ при Група III. Стойностите под кривата и координатите на кривата са представени на таблици 34 и 35.



Фигура 28. ROC крива на параметъра CT в EXTEM за Група III

Таблица 34. Област под кривата за CT в EXTEM за Група III

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,167	,041	,000	,087	,246

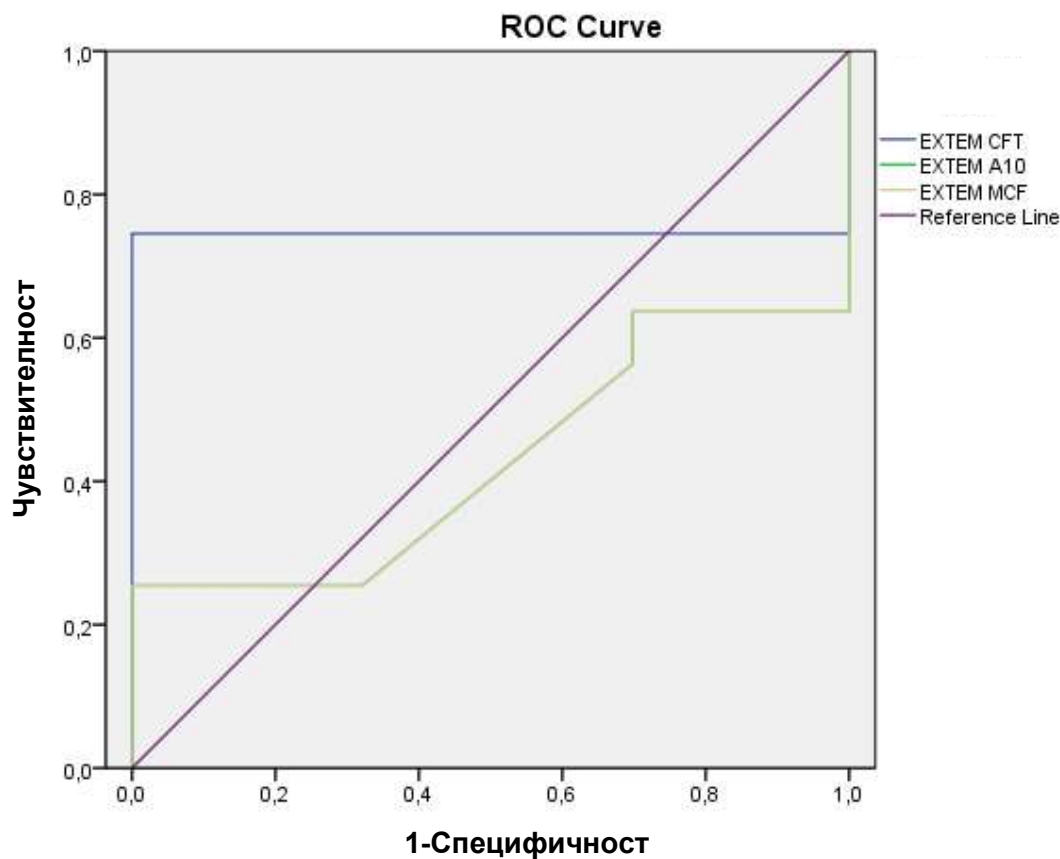
а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 35. Координати на ROC кривата за СТ параметъра на ЕХТЕМ в
Група III

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
47,0000	1,000	1,000
50,5000	1,000	,881
53,5000	1,000	,833
54,5000	,167	,833
56,0000	,000	,833
57,5000	,000	,774
59,0000	,000	,714
63,0000	,000	,524
69,0000	,000	,369
73,0000	,000	,321
104,5000	,000	,202
136,0000	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

На фигура 29 са представени ROC кривите за параметрите CFT, A10 и MCF в теста ЕХТЕМ за група I. Трите показателя са представени на една графика, за да бъде сравнено разпределението спрямо референтната линия. И при трите показателя се наблюдава много малка стандартна грешка. В табличен вид са представени областта под кривата за трите показателя на таблица 36 и координатите на кривите за трите показателя на таблица 37. Сензитивността и специфичността и за трите параметъра са съизмерими. Така представени ROC кривите могат да се използват за определяне на праговите стойности на всички представени количествени показатели за трите групи.



Фигура 29. ROC крива на параметрите CFT, A10 и MCF в EXTEM за Група I

Таблица 36. Област под кривата за параметрите CFT, A10 и MCF в EXTEM за Група I

Параметър	Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
EXTEM CFT	,745	,059	,000	,630	,861
EXTEM A10	,428	,058	,198	,315	,541
EXTEM MCF	,428	,058	,198	,315	,541

a. Под непараметричното предложение b. Нулева хипотеза: true area = 0.5

По отношение на A10 и MCF се наблюдава статистическа връзка между групите като има диагонално разпределение на кривата.

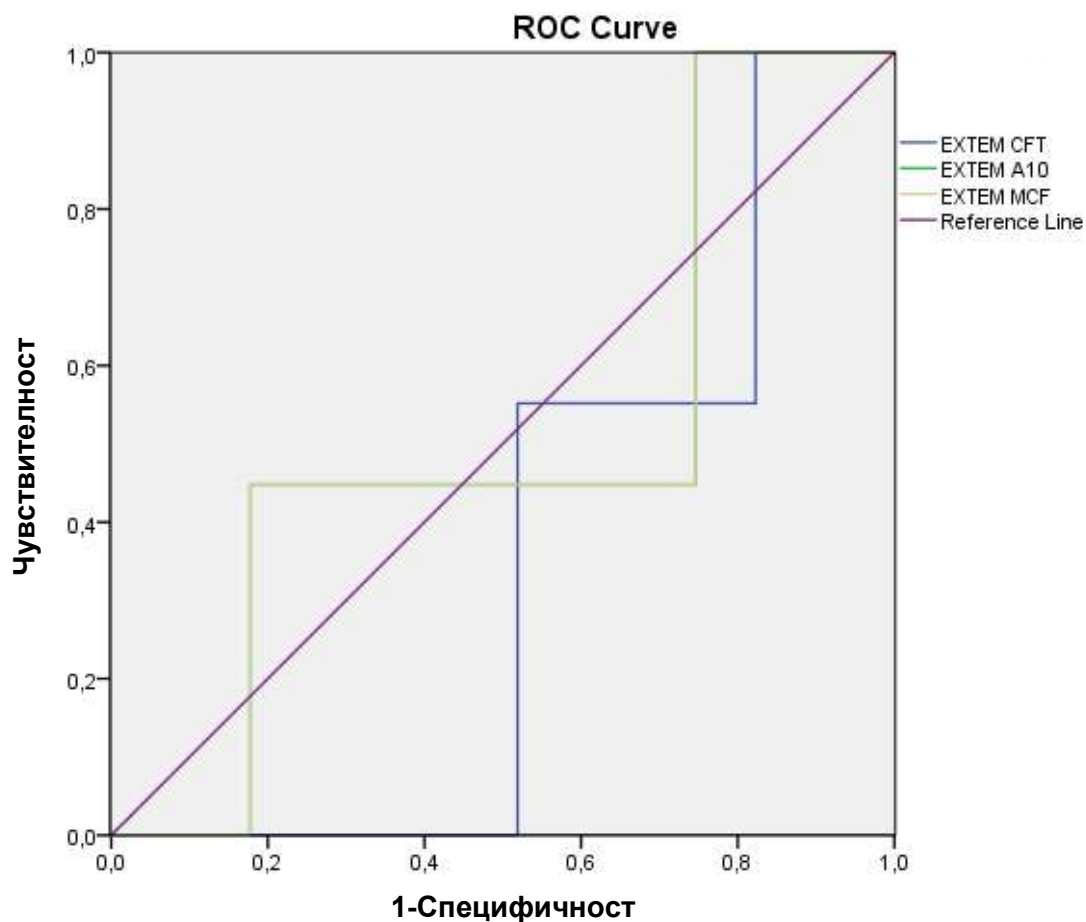
Таблица 37. Координати на ROC кривата за CFT, A10 и MCF в ЕХТЕМ за

Група I

Параметър	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
ЕХТЕМ CFT	37,0000	1,000	1,000
	42,0000	,818	1,000
	59,0000	,745	1,000
	76,0000	,745	,755
	81,0000	,745	,377
	88,0000	,745	,302
	98,0000	,745	,000
	103,5000	,655	,000
	111,0000	,582	,000
	119,0000	,273	,000
	135,5000	,182	,000
151,0000	,000	,000	
ЕХТЕМ A10	32,0000	1,000	1,000
	37,0000	,818	1,000
	42,0000	,727	1,000
	45,5000	,636	1,000
	49,5000	,636	,698
	53,0000	,564	,698
	55,5000	,255	,321
	57,0000	,255	,245
	61,5000	,255	,000
	67,0000	,073	,000
70,0000	,000	,000	
ЕХТЕМ MCF	41,0000	1,000	1,000
	44,0000	,818	1,000
	47,5000	,727	1,000
	52,0000	,636	1,000
	58,5000	,636	,698
	63,5000	,564	,698
	65,5000	,255	,321
	67,0000	,255	,245
	69,0000	,255	,000
	73,5000	,073	,000
	78,0000	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

На фигура 30 са представени ROC кривите за параметрите CFT, A10 и MCF в теста ЕХТЕМ за група II. Трите показателя са представени на една графика, за да бъде сравнено разпределението спрямо референтната линия. В табличен вид са представени областта под кривата за трите показателя на таблица 38 и координатите на кривите за трите показателя на таблица 39.



Фигура 30. ROC крива на параметрите CFT, A10 и MCF в EXTEM за Група II

Таблица 38. Област под кривата за параметрите CFT, A10 и MCF в EXTEM за Група II

Параметър	Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
EXTEM CFT	,345	,052	,014	,243	,447
EXTEM A10	,509	,065	,892	,382	,635
EXTEM MCF	,509	,065	,892	,382	,635

а. Под непараметричното предложение

б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

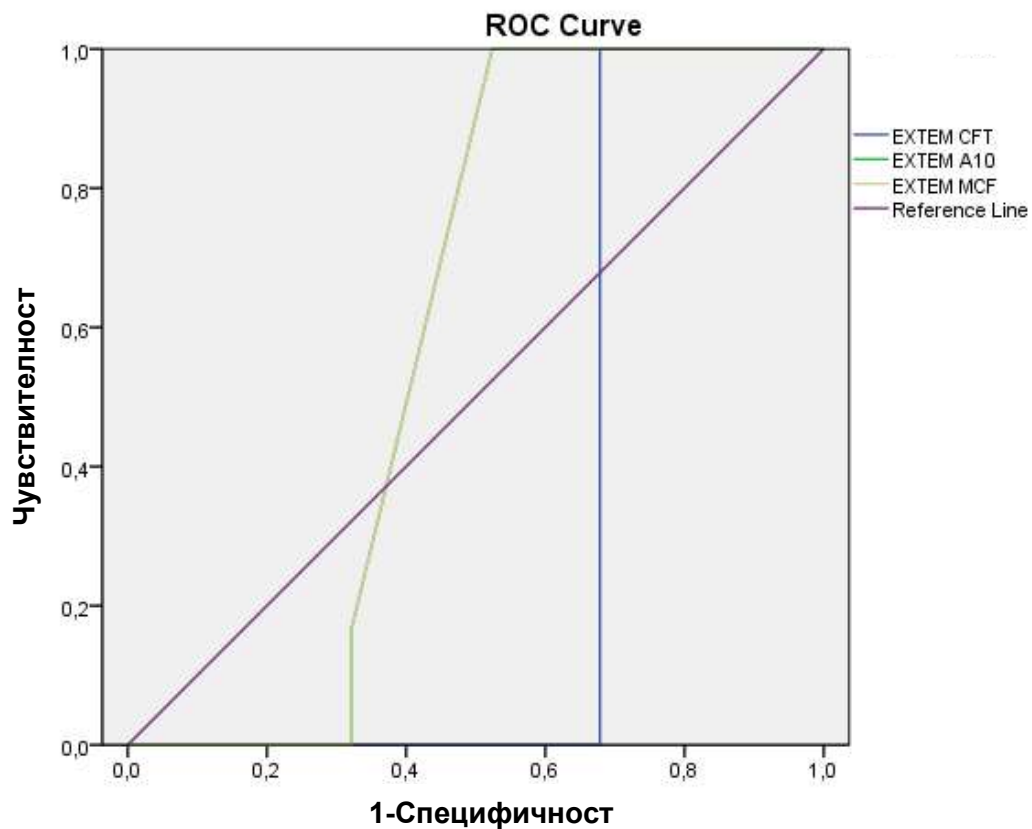
Таблица 39. Координати на ROC кривата за CFT, A10 и MCF в EXTEM за
Група II

Параметър	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
EXTEM CFT	37,0000	1,000	1,000
	42,0000	1,000	,873
	59,0000	1,000	,823
	76,0000	,552	,823
	81,0000	,552	,570
	88,0000	,552	,519
	98,0000	,000	,519
	103,5000	,000	,456
	111,0000	,000	,405
	119,0000	,000	,190
	135,5000	,000	,127
151,0000	,000	,000	
EXTEM A10	32,0000	1,000	1,000
	37,0000	1,000	,873
	42,0000	1,000	,810
	45,5000	1,000	,747
	49,5000	,448	,747
	53,0000	,448	,696
	55,5000	,448	,228
	57,0000	,448	,177
	61,5000	,000	,177
	67,0000	,000	,051
70,0000	,000	,000	
EXTEM MCF	41,0000	1,000	1,000
	44,0000	1,000	,873
	47,5000	1,000	,810
	52,0000	1,000	,747
	58,5000	,448	,747
	63,5000	,448	,696
	65,5000	,448	,228
	67,0000	,448	,177
	69,0000	,000	,177
	73,5000	,000	,051
	78,0000	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

На фигура 31 е представена ROC кривата за параметрите на CFT, A10 и MCF в панела EXTEM за група III - контролна група. Числовите стойности на графиката за трите параметъра са представени на таблици 40 и 41.

Прави впечатление наличието на значима връзка за A10 и MCF при определянето на диапазона, което е сходно с останалите две групи.



Фигура 31. ROC крива на параметрите CFT, A10 и MCF в EXTEM за Група III

Таблица 40. Област под кривата за параметрите CFT, A10 и MCF в EXTEM за Група III

Параметри	Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Горна граница	Долна граница
EXTEM CFT	,321	,051	,008	,222	,421
EXTEM A10	,594	,051	,160	,494	,695
EXTEM MCF	,594	,051	,160	,494	,695

а. Под непараметричното предложение

б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

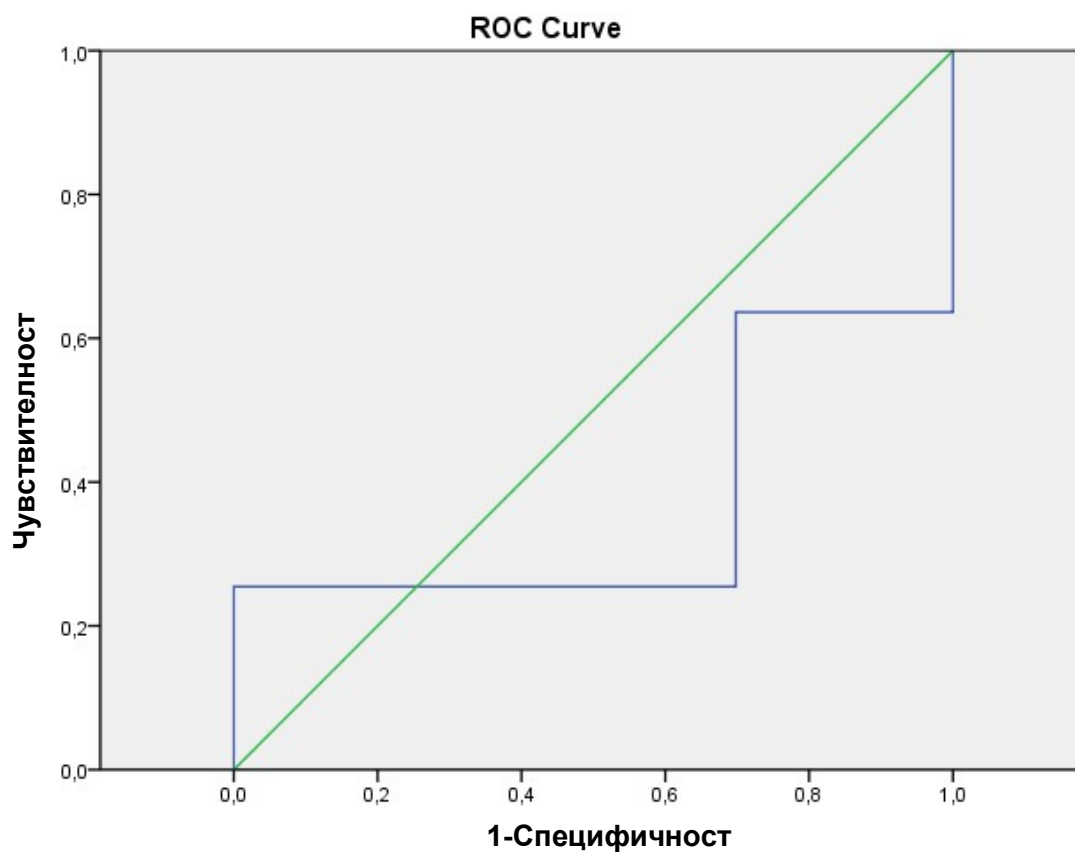
Таблица 41. Координати на ROC кривата за CFT, A10 и MCF в EXTEM за
Група III

Параметър	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
EXTEM CFT	37,0000	1,000	1,000
	42,0000	1,000	,881
	59,0000	1,000	,833
	76,0000	1,000	,679
	81,0000	,167	,679
	88,0000	,000	,679
	98,0000	,000	,488
	103,5000	,000	,429
	111,0000	,000	,381
	119,0000	,000	,179
	135,5000	,000	,119
151,0000	,000	,000	
EXTEM A10	32,0000	1,000	1,000
	37,0000	1,000	,881
	42,0000	1,000	,821
	45,5000	1,000	,762
	49,5000	1,000	,571
	53,0000	1,000	,524
	55,5000	,167	,321
	57,0000	,000	,321
	61,5000	,000	,167
	67,0000	,000	,048
70,0000	,000	,000	
EXTEM MCF	41,0000	1,000	1,000
	44,0000	1,000	,881
	47,5000	1,000	,821
	52,0000	1,000	,762
	58,5000	1,000	,571
	63,5000	1,000	,524
	65,5000	,167	,321
	67,0000	,000	,321
	69,0000	,000	,167
	73,5000	,000	,048
78,0000	,000	,000	

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

На фигура 32 е представена ROC кривата за индекса на тромбодинамичен потенциал - TPI за Група I- пациенти с епизод на кървене от варици на хранопровода. Кривата е използвана за определяне на чувствителността и специфичността на индекса като комплексна оценка на хемостазата във всяка една група. Областта под кривата е определена чрез непараметрична оценка. Областта на вярност за нулевата хипотеза е 0,5. Анализът показва, че специфичността и чувствителността са високи. На таблици 42 и 43 са представени числовите

стойности на статистическата обработка, съответно за областта под кривата и за координатите на кривата.



Фигура 32. ROC крива на индекса TPI в EXTEM за Група I

Таблица 42. Област под кривата за параметъра TPI в EXTEM за Група I

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Горна граница	Долна граница
,370	,058	,020	,256	,484

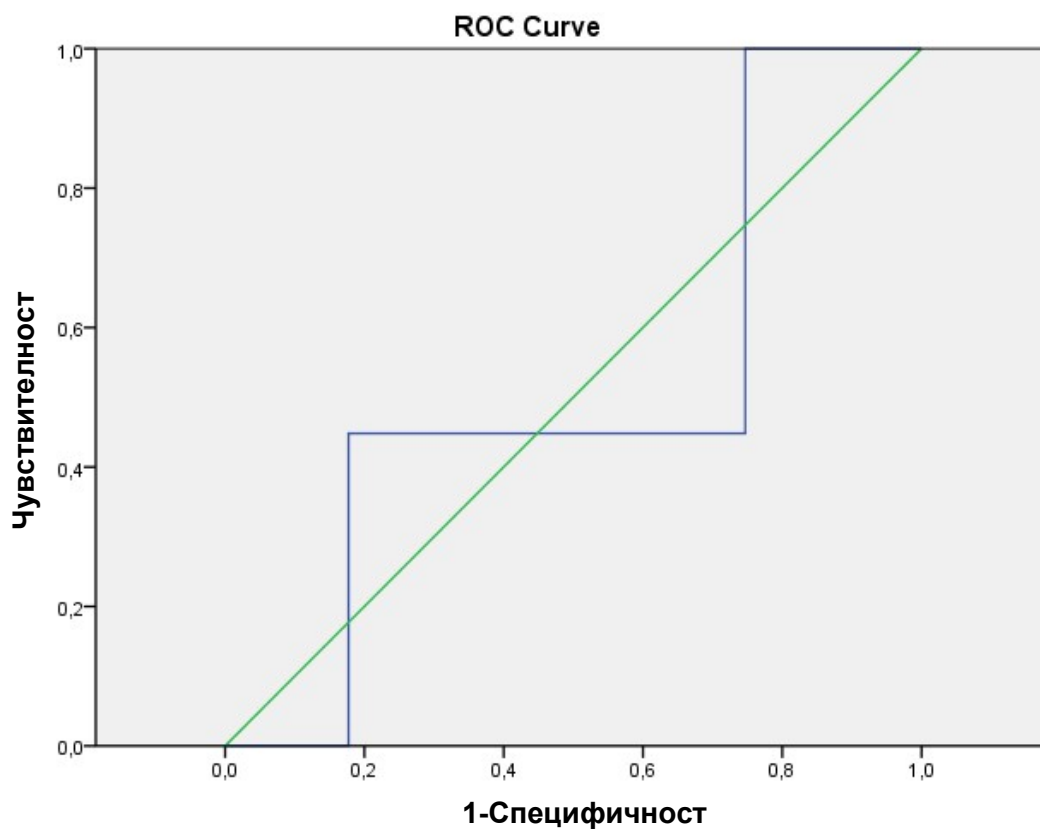
а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 43. Координати на ROC кривата за TPI в EXTEM за Група I

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
-,5200	1,000	1,000
,5900	,818	1,000
,8200	,727	1,000
1,1200	,636	1,000
1,4250	,636	,698
1,8850	,564	,698
2,2700	,255	,698
2,3450	,255	,321
2,5700	,255	,245
4,4550	,255	,000
6,7050	,073	,000
8,2700	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности.

На фигура 33 е представена ROC кривата за параметъра TPI в EXTEM.



Фигура 33. ROC крива на индекса TPI в EXTEM за Група II

Прави впечатление голямата област на значимост на индекса на тромбодинамичен потенциал в групата на пациенти с чернодробна цироза без кървене от варици на хранопровода. Областта под кривата е представена на таблица 44, а координатите на кривата са представени на таблица 45.

Таблица 44. Област под кривата за параметъра TPI в EXTEM за Група II

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,509	,065	,892	,382	,635

а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

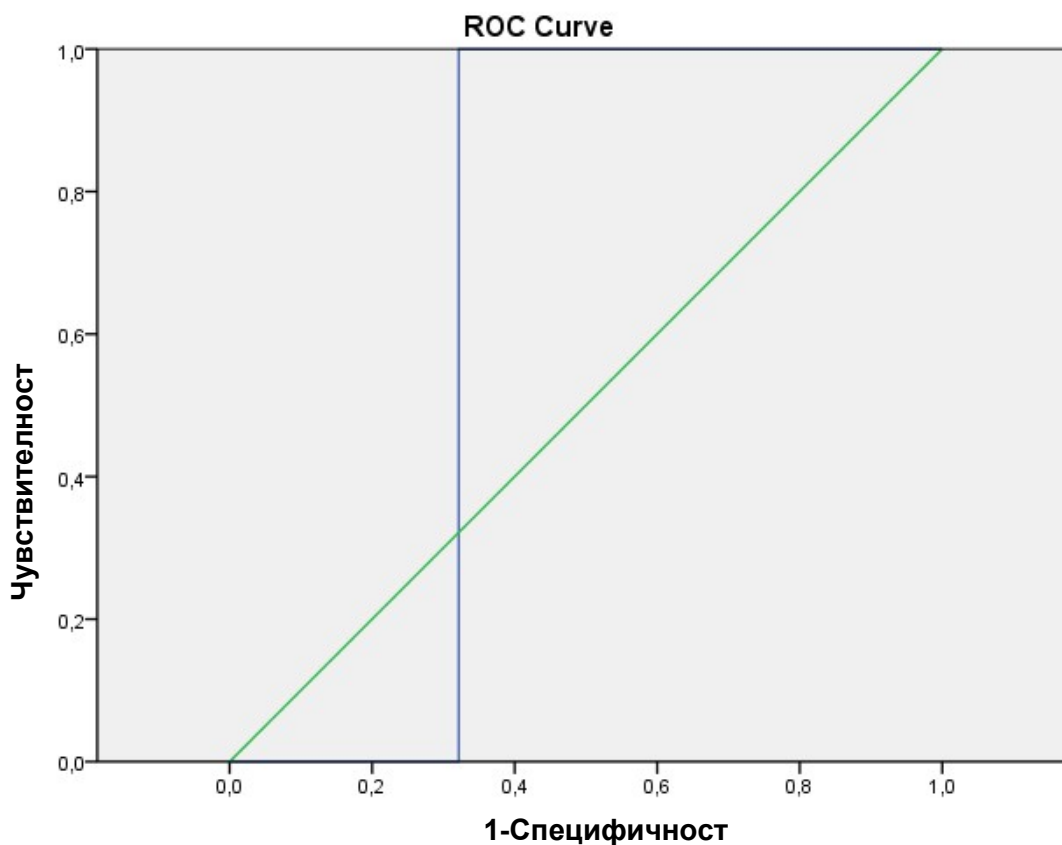
Таблица 45. Координати на ROC кривата за TPI в EXTEM за Група II

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
-,5200	1,000	1,000
,5900	1,000	,873
,8200	1,000	,810
1,1200	1,000	,747
1,4250	,448	,747
1,8850	,448	,696
2,2700	,448	,481
2,3450	,448	,228
2,5700	,448	,177
4,4550	,000	,177
6,7050	,000	,051
8,2700	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности

На фигура 34 е представена Roc кривата на тромбодинамичния потенциал - TPI в EXTEM за група III. Числовите стойности на областта под кривата е представена на таблица 46. Координатите на кривата са представени с

числови стойности в табличен вид в таблица 47. Наблюдава се много висока чувствителност и по-ниска специфичност за индекса на тромбодинамичен потенциал за контролната група- Група III. Тази тенденция за висока чувствителност е очаквана за контролната група, която е подбрана без наличие на чернодробна патология или промени в хемостазата и служи като референтна група.



Фигура 34. ROC крива на индекса TPI в EXTEM за Група III

Таблица 46. Област под кривата за параметъра TPI в EXTEM за Група III

Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,679	,051	,008	,579	,778

а. Под непараметричното предложение б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 47. Координати на ROC кривата за TPI в EXTEM за Група III

Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
-,5200	1,000	1,000
,5900	1,000	,881
,8200	1,000	,821
1,1200	1,000	,762
1,4250	1,000	,571
1,8850	1,000	,524
2,2700	1,000	,321
2,3450	,167	,321
2,5700	,000	,321
4,4550	,000	,167
6,7050	,000	,048
8,2700	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности

Параметри на теста FIBTEM

В панела за оценка на фибринолизата има значими разлики в по-голяма част от параметрите на оценка, които показват сигнификантна разлика в стойностите за първата група пациенти с варикозно кървене, сравнено с групата пациенти с цироза без кървене и контролната група. Оценката обхваща всичките 5 показателя, които се отчитат при теста FIBTEM. Значително увеличен е диапазонът на резултатите за първата група, която показва очаквана хетерогенност. Наблюдава се както тенденция към изразена фибринолиза, така и значителна подгрупа с отчитане на смутена фибринолиза. Средната стойност е значително по-висока за A10, A20, A30 и MCF при първата група сравнено с останалите групи. Тенденцията за голям диапазон на стойности с голямо отклонение над и под медианата се наблюдава за всички параметри: A10, A20, A30, MCF и CT. Времето на съсирване показва най-голям диапазон на стойности в първата група. Тези резултати потвърждават, че става въпрос, както за състояния на хиперкоагулация с нарушена фибринолиза, така и състояния на хипокоагулация със смутена фибринолиза. На таблица 48 са представени

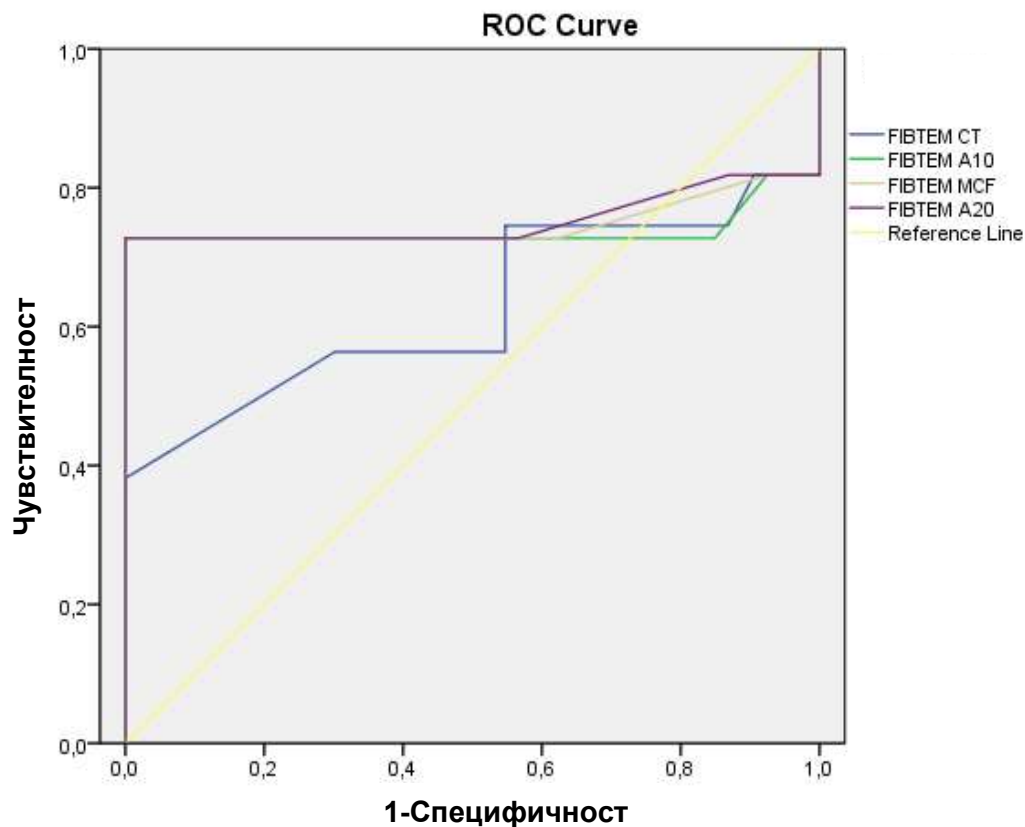
средните, максимални, минимални стойности, стандартната грешка и диапазона на стойностите на отделните параметри.

Таблица 48. Средни стойности, медиана, максимални, минимални, стандартна грешка и диапазон за CT, A10, MCF, A20 и A30 в FIBTEM по групи

Дескриптивна статистика за случаите в трите групи

Група		FIBTEM CT	FIBTEM A10	FIBTEM MCF	FIBTEM A20	FIBTEM A30
Група I	Средно	64,5455	17,7636	19,3455	18,6909	19,4545
	Медиана	65,0000	21,0000	22,0000	21,0000	22,0000
	Стандартна грешка	1,54567	,72797	,69690	,71108	,70487
	Минимум	48,00	9,00	11,00	10,00	11,00
	Максимум	79,00	23,00	26,00	25,00	25,00
	Интервал	31,00	14,00	15,00	15,00	14,00
Група II	Средно	63,6552	13,0000	14,4483	14,0000	14,4483
	Медиана	65,0000	13,0000	14,0000	14,0000	14,0000
	Стандартна грешка	,28195	,00000	,09398	,00000	,09398
	Минимум	62,00	13,00	14,00	14,00	14,00
	Максимум	65,00	13,00	15,00	14,00	15,00
	Интервал	3,00	,00	1,00	,00	1,00
Група III	Средно	52,7500	11,5833	13,0000	12,5833	13,0000
	Медиана	53,0000	12,0000	13,0000	13,0000	13,0000
	Стандартна грешка	,31993	,17974	,12039	,16936	,13460
	Минимум	50,00	10,00	12,00	11,00	12,00
	Максимум	56,00	13,00	14,00	14,00	15,00
	Интервал	6,00	3,00	2,00	3,00	3,00
Total	Средно	61,6852	15,1111	16,6204	16,0741	16,6759
	Медиана	62,0000	13,0000	14,0000	14,0000	14,5000
	Стандартна грешка	,91596	,45636	,44782	,44723	,45436
	Минимум	48,00	9,00	11,00	10,00	11,00
	Максимум	79,00	23,00	26,00	25,00	25,00
	Интервал	31,00	14,00	15,00	15,00	14,00

На фигура 35 е представена ROC кривата за всички параметри на FIBTEM теста за група I. По-високите стойности на теста за отделните параметри показват по-голяма доказателствена стойност за реалното значение на теста. За стойностите на A10 съществува силно изразена статистическа връзка на значимост по отношение на група I.



Фигура 35. ROC криви за параметрите на FIBTEM за група I

На таблица 49 е представена областта под кривата за параметрите на FIBTEM. На таблица 50 са представени координатите на кривата за параметрите на FIBTEM.

Таблица 49. Област под кривата за CT, A10, MCF и A20 в FIBTEM теста за група I

Параметри	Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
FIBTEM CT	,627	,057	,023	,515	,739
FIBTEM A10	,738	,058	,000	,624	,851
FIBTEM MCF	,748	,056	,000	,637	,858
FIBTEM A20	,753	,056	,000	,644	,862

a. Под непараметричното предложение

b. Нулева хипотеза: true area = 0.5

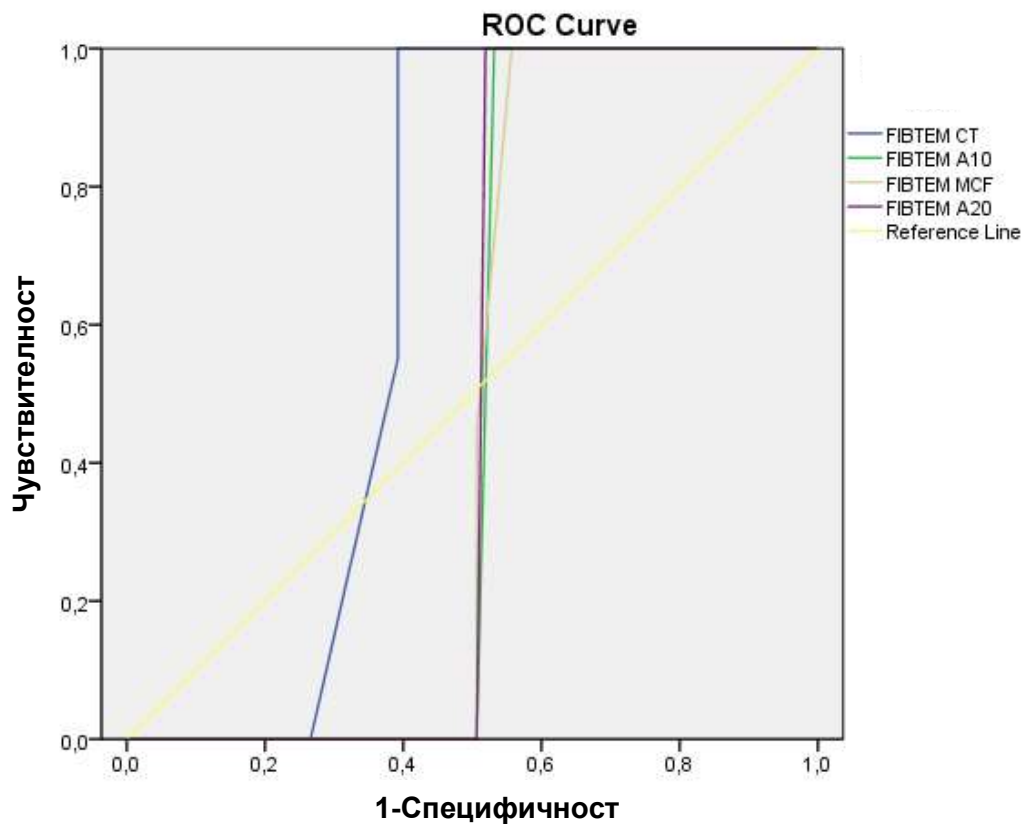
Таблица 50. Координати за кривите за СТ, А10, МСF и А20 в FIBTEM
теста за група I

Параметър	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
FIBTEM СТ	47,0000	1,000	1,000
	49,0000	,818	1,000
	50,5000	,818	,943
	51,5000	,818	,906
	52,5000	,745	,868
	53,5000	,745	,642
	55,0000	,745	,585
	58,0000	,745	,547
	60,5000	,655	,547
	61,5000	,564	,547
	63,5000	,564	,302
	65,5000	,382	,000
FIBTEM А10	72,5000	,309	,000
	80,0000	,000	,000
	8,0000	1,000	1,000
	9,5000	,818	1,000
	10,5000	,818	,925
	11,5000	,727	,849
	12,5000	,727	,585
	14,0000	,727	,000
	18,0000	,636	,000
FIBTEM МСF	21,5000	,327	,000
	22,5000	,073	,000
	24,0000	,000	,000
	10,0000	1,000	1,000
	11,5000	,818	1,000
	12,5000	,818	,925
	13,5000	,727	,623
	14,5000	,727	,245
	16,0000	,727	,000
	19,5000	,636	,000
	22,5000	,327	,000
FIBTEM А20	23,5000	,145	,000
	25,0000	,073	,000
	27,0000	,000	,000
	9,0000	1,000	1,000
	10,5000	,818	1,000
	11,5000	,818	,925
	12,5000	,818	,868
	13,5000	,727	,566
	15,0000	,727	,000
	18,5000	,636	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности

Стойностите на МСF, А10, А20 и СТ имат изразена статистическа значимост.

На фигура 36 е представена ROC кривата на параметрите на теста FIBTEM за група II - пациенти с чернодробна цироза без кървене.



Фигура 36. ROC криви за параметрите на FIBTEM за група II

На таблица 51 е представена областта под кривата за параметрите на FIBTEM при група II - пациенти с чернодробна цироза без варикозно кървене.

Таблица 51. Област под кривата за параметрите на FIBTEM за група II

Параметър	Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
FIBTEM CT	,643	,052	,024	,541	,744
FIBTEM A10	,481	,056	,763	,372	,590
FIBTEM MCF	,480	,055	,747	,371	,588
FIBTEM A20	,487	,056	,841	,378	,597

a. Под непараметричното предложение

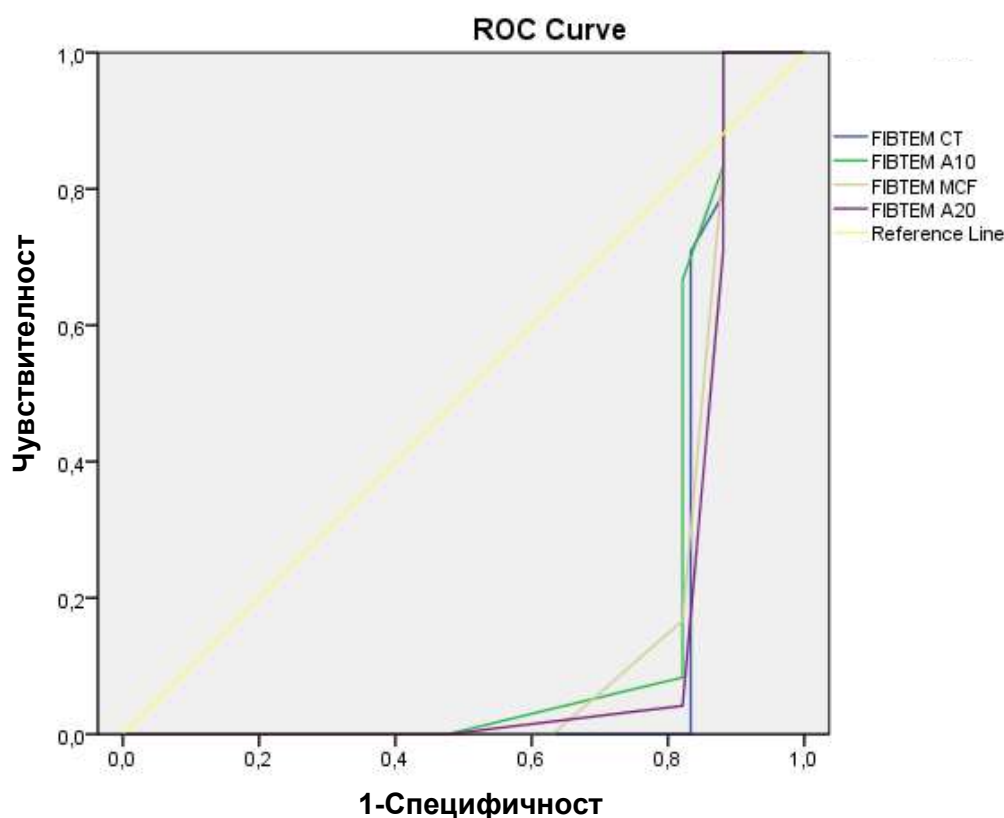
b. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 52. Координати на кривите при изследваните параметри на FIBTEM за група II

Параметър	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
FIBTEM CT	47,0000	1,000	1,000
	49,0000	1,000	,873
	50,5000	1,000	,835
	51,5000	1,000	,810
	52,5000	1,000	,734
	53,5000	1,000	,582
	55,0000	1,000	,544
	58,0000	1,000	,519
	60,5000	1,000	,456
	61,5000	1,000	,392
	63,5000	,552	,392
	65,5000	,000	,266
	72,5000	,000	,215
80,0000	,000	,000	
FIBTEM A10	8,0000	1,000	1,000
	9,5000	1,000	,873
	10,5000	1,000	,823
	11,5000	1,000	,709
	12,5000	1,000	,532
	14,0000	,000	,506
	18,0000	,000	,443
	21,5000	,000	,228
	22,5000	,000	,051
24,0000	,000	,000	
FIBTEM MCF	10,0000	1,000	1,000
	11,5000	1,000	,873
	12,5000	1,000	,823
	13,5000	1,000	,557
	14,5000	,448	,506
	16,0000	,000	,506
	19,5000	,000	,443
	22,5000	,000	,228
	23,5000	,000	,101
	25,0000	,000	,051
27,0000	,000	,000	
FIBTEM A20	9,0000	1,000	1,000
	10,5000	1,000	,873
	11,5000	1,000	,823
	12,5000	1,000	,785
	13,5000	1,000	,519
	15,0000	,000	,506
	18,5000	,000	,443
	22,0000	,000	,228
	23,5000	,000	,101
	24,5000	,000	,051
26,0000	,000	,000	

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности

На фигура 37 са представени ROC кривите за параметрите на FIBTEM за третата група. Наблюдава се по-висока чувствителност на всички параметри сравнено със специфичността. Това се обяснява с характеристиката на контролната група, при която не се наблюдават големи отклонения от средните стойности на параметрите и медианата на стойностите. На таблица 53 са представени стойностите под кривата за отделните параметри, а на таблица 54 са представени координатите на отделните криви.



Фигура 37. ROC криви за параметрите на FIBTEM за група III

Таблица 53. Област под кривата за параметрите на FIBTEM за група III

Параметър	Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
FIBTEM CT	,155	,038	,000	,080	,230
FIBTEM A10	,178	,040	,000	,099	,257
FIBTEM MCF	,165	,038	,000	,090	,240
FIBTEM A20	,149	,037	,000	,075	,222

а. Под непараметричното предложение

б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 54. Координати на кривите при изследваните параметри на FIBTEM за група III

Параметър	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
FIBTEM CT	47,0000	1,000	1,000
	49,0000	1,000	,881
	50,5000	,875	,881
	51,5000	,792	,881
	52,5000	,708	,833
	53,5000	,208	,833
	55,0000	,083	,833
	58,0000	,000	,833
	60,5000	,000	,774
	61,5000	,000	,714
	63,5000	,000	,560
	65,5000	,000	,250
	72,5000	,000	,202
80,0000	,000	,000	
FIBTEM A10	8,0000	1,000	1,000
	9,5000	1,000	,881
	10,5000	,833	,881
	11,5000	,667	,821
	12,5000	,083	,821
	14,0000	,000	,476
	18,0000	,000	,417
	21,5000	,000	,214
	22,5000	,000	,048
24,0000	,000	,000	
FIBTEM MCF	10,0000	1,000	1,000
	11,5000	1,000	,881
	12,5000	,833	,881
	13,5000	,167	,821
	14,5000	,000	,631
	16,0000	,000	,476
	19,5000	,000	,417
	22,5000	,000	,214
	23,5000	,000	,095
	25,0000	,000	,048
27,0000	,000	,000	
FIBTEM A20	9,0000	1,000	1,000
	10,5000	1,000	,881
	11,5000	,833	,881
	12,5000	,708	,881
	13,5000	,042	,821
	15,0000	,000	,476
	18,5000	,000	,417
	22,0000	,000	,214
	23,5000	,000	,095
	24,5000	,000	,048
26,0000	,000	,000	

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности

Параметри на теста НЕРТЕМ

За панела НЕРТЕМ са изследвани СТ, CFT, A10, A20, A30 и MCF. За всички изследвани показатели най-широк интервал се наблюдава в група I. Това показва значителна разлика в активността и на този панел и хетерогенността на коагулационните нарушения при пациентите с епизод на кървене. Наблюдават се силно завишени и значителен брой понижени стойности на времето за съсирване и времето за формиране на съсирек.

На таблици 55 и 56 са показани числовите разпределения на стойностите на параметрите в НЕРТЕМ. Изчислени са средни стойности, медиана, отклонение като стандартна грешка, максимални и минимални стойности.

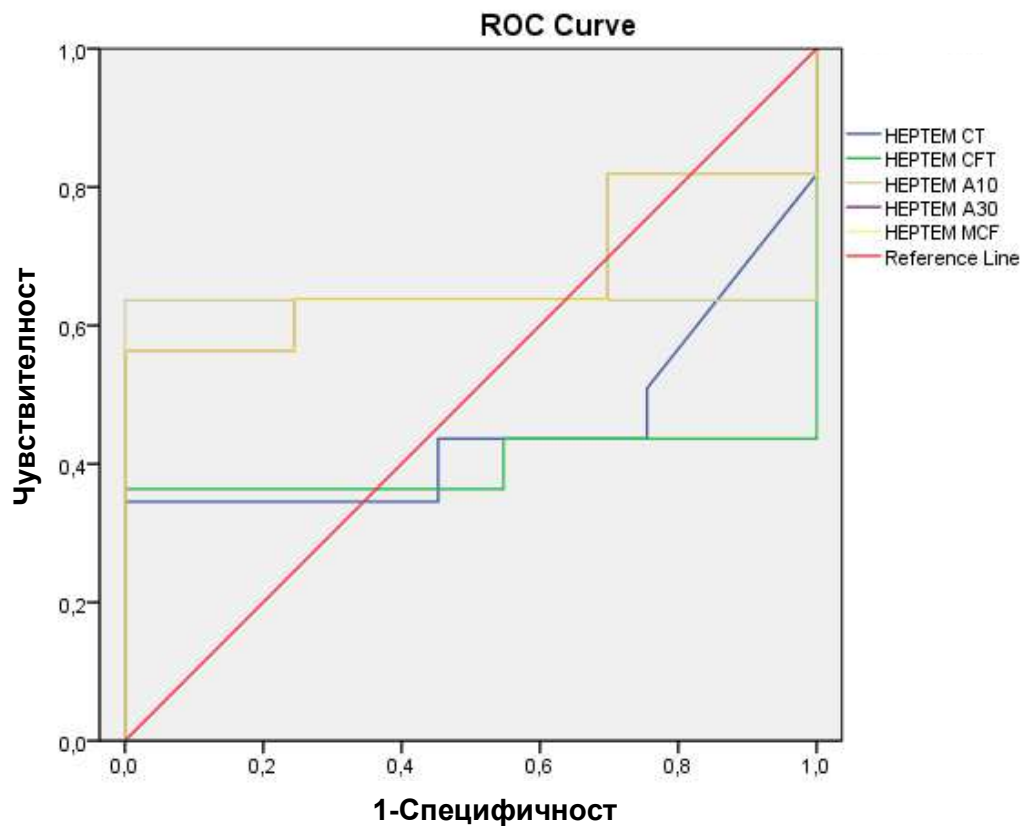
Таблица 55. Стойностите на СТ и CFT в НЕРТЕМ

Дескриптивна статистика			НЕРТЕМ СТ	НЕРТЕМ CFT
Група				
Група I	Средно		174,9091	90,4545
	Медиана		172,0000	70,0000
	Стандартна грешка		5,64185	5,00275
	Минимум		101,00	49,00
	Максимум		233,00	164,00
	Интервал		132,00	115,00
Група II	Средно		176,7241	89,2414
	Медиана		183,0000	87,0000
	Стандартна грешка		1,31578	,46992
	Минимум		169,00	87,00
	Максимум		183,00	92,00
	Интервал		14,00	5,00
Група III	Средно		191,8333	81,8333
	Медиана		192,0000	82,0000
	Стандартна грешка		,07771	,07771
	Минимум		191,00	81,00
	Максимум		192,00	82,00
	Интервал		1,00	1,00
Total	Средно		179,1574	88,2130
	Медиана		183,0000	82,0000
	Стандартна грешка		2,95586	2,56109
	Минимум		101,00	49,00
	Максимум		233,00	164,00
	Интервал		132,00	115,00

Таблица 56. Стойности на A10, A20, A30 и MCF в НЕРТЕМ

		Дескриптивна статистика			
Група		НЕРТЕМ A10	НЕРТЕМ A20	НЕРТЕМ A30	НЕРТЕМ MCF
Група I	Средно	52,6909	59,0364	60,5636	61,0727
	Медиана	59,0000	65,0000	66,0000	66,0000
	Стандартна грешка	1,29643	1,24369	1,19645	1,19225
	Минимум	37,00	42,00	43,00	43,00
	Максимум	66,00	72,00	73,00	74,00
	Интервал	29,00	30,00	30,00	31,00
Група II	Средно	50,7931	57,5862	59,4828	59,4828
	Медиана	49,0000	54,0000	55,0000	55,0000
	Стандартна грешка	,37594	,75187	,93984	,93984
	Минимум	49,00	54,00	55,00	55,00
	Максимум	53,00	62,00	65,00	65,00
	Интервал	4,00	8,00	10,00	10,00
Група III	Средно	52,6667	59,8333	61,8333	61,8333
	Медиана	53,0000	60,0000	62,0000	62,0000
	Стандартна грешка	,15542	,07771	,07771	,07771
	Минимум	51,00	59,00	61,00	61,00
	Максимум	53,00	60,00	62,00	62,00
	Интервал	2,00	1,00	1,00	1,00
Total	Средно	52,1759	58,8241	60,5556	60,8148
	Медиана	53,0000	60,0000	62,0000	62,0000
	Стандартна грешка	,67053	,66613	,66071	,65925
	Минимум	37,00	42,00	43,00	43,00
	Максимум	66,00	72,00	73,00	74,00
	Интервал	29,00	30,00	30,00	31,00

На фигура 38 са представени ROC кривите на параметрите на НЕРТЕМ за група I. На таблици 57 и 58 са представени съответно областта под кривите и координатите на кривите за група I. Колкото по-високи са стойностите, толкова по-голяма е чувствителността на съответния параметър. За всички параметри на НЕРТЕМ специфичността е по-висока от чувствителността.



Фигура 38. ROC криви за параметрите на HEPTEM за група I

Таблица 57. Област под кривата в HEPTEM за група I

Параметър	Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
HEPTEM CT	,451	,060	,380	,333	,569
HEPTEM CFT	,397	,064	,064	,272	,521
HEPTEM A10	,636	,065	,015	,509	,763
HEPTEM A30	,673	,057	,002	,562	,785
HEPTEM MCF	,673	,057	,002	,562	,785

а. Под непараметричното предложение

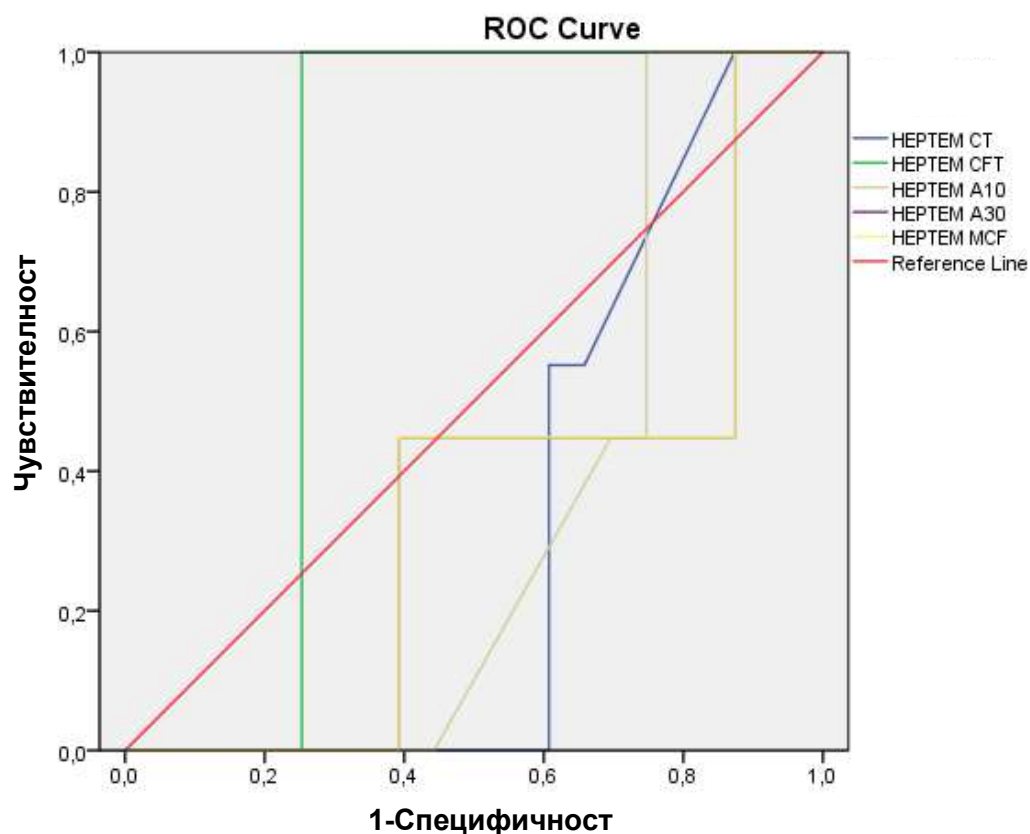
б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 58. Координати на кривите в НЕРТЕМ за група I

Параметър	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
НЕРТЕМ СТ	100,0000	1,000	1,000
	135,0000	,818	1,000
	170,5000	,509	,755
	177,5000	,436	,755
	186,0000	,436	,453
	190,0000	,345	,453
	191,5000	,345	,377
	193,0000	,345	,000
	197,5000	,255	,000
	217,0000	,182	,000
	234,0000	,000	,000
НЕРТЕМ CFT	48,0000	1,000	1,000
	51,5000	,927	1,000
	62,0000	,745	1,000
	75,5000	,436	1,000
	81,5000	,436	,925
	84,0000	,436	,547
	86,5000	,364	,547
	89,5000	,364	,245
	105,5000	,364	,000
	129,0000	,182	,000
	151,5000	,091	,000
165,0000	,000	,000	
НЕРТЕМ A10	36,0000	1,000	1,000
	37,5000	,909	1,000
	41,0000	,818	1,000
	46,5000	,636	1,000
	50,0000	,636	,698
	52,0000	,636	,623
	53,5000	,636	,000
	56,5000	,564	,000
	59,5000	,255	,000
	63,0000	,073	,000
	67,0000	,000	,000
НЕРТЕМ A30	42,0000	1,000	1,000
	44,5000	,909	1,000
	50,5000	,818	1,000
	55,5000	,818	,698
	58,5000	,636	,698
	61,5000	,636	,623
	62,5000	,636	,245
	64,0000	,564	,245
	65,5000	,564	,000
	69,5000	,073	,000
	74,0000	,000	,000
НЕРТЕМ MCF	42,0000	1,000	1,000
	44,5000	,909	1,000
	50,5000	,818	1,000
	56,5000	,818	,698
	59,5000	,636	,698
	61,5000	,636	,623
	63,0000	,636	,245
	64,5000	,564	,245
	65,5000	,564	,000
	70,0000	,073	,000
	75,0000	,000	,000

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности

На фигура 39 са представени ROC кривите в НЕРТЕМ за група II. На таблица 58 са представени областите под кривата за група II. На таблица 59 са представени координатите на кривите за група II.



Фигура 39. ROC криви за параметрите на НЕРТЕМ за група II

Таблица 59. Област под кривата в НЕРТЕМ за група II

Параметър	Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
HEPTEM CT	,321	,050	,005	,224	,419
HEPTEM CFT	,747	,049	,000	,651	,843
HEPTEM A10	,333	,050	,008	,234	,431
HEPTEM A30	,342	,058	,012	,229	,456
HEPTEM MCF	,342	,058	,012	,229	,456

а. Под непараметричното предложение

б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

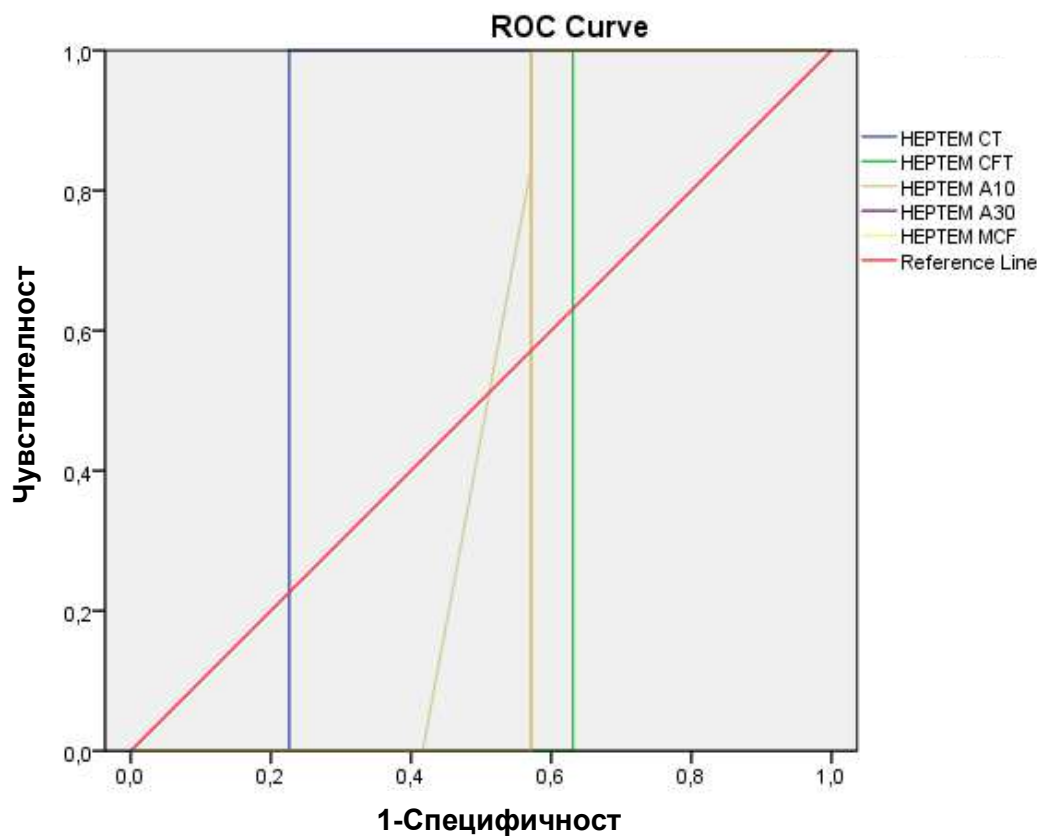
Таблица 60. Координати на кривите в НЕПТЕМ за група II

Параметър	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
НЕПТЕМ СТ	100,0000	1,000	1,000
	135,0000	1,000	,873
	170,5000	,552	,658
	177,5000	,552	,608
	186,0000	,000	,608
	190,0000	,000	,544
	191,5000	,000	,494
	193,0000	,000	,241
	197,5000	,000	,177
	217,0000	,000	,127
234,0000	,000	,000	
НЕПТЕМ CFT	48,0000	1,000	1,000
	51,5000	1,000	,949
	62,0000	1,000	,823
	75,5000	1,000	,608
	81,5000	1,000	,557
	84,0000	1,000	,304
	86,5000	1,000	,253
	89,5000	,448	,253
	105,5000	,000	,253
	129,0000	,000	,127
151,5000	,000	,063	
165,0000	,000	,000	
НЕПТЕМ A10	36,0000	1,000	1,000
	37,5000	1,000	,937
	41,0000	1,000	,873
	46,5000	1,000	,747
	50,0000	,448	,747
	52,0000	,448	,696
	53,5000	,000	,443
	56,5000	,000	,392
	59,5000	,000	,177
	63,0000	,000	,051
67,0000	,000	,000	
НЕПТЕМ A30	42,0000	1,000	1,000
	44,5000	1,000	,937
	50,5000	1,000	,873
	55,5000	,448	,873
	58,5000	,448	,747
	61,5000	,448	,696
	62,5000	,448	,443
	64,0000	,448	,392
	65,5000	,000	,392
	69,5000	,000	,051
74,0000	,000	,000	
НЕПТЕМ MCF	42,0000	1,000	1,000
	44,5000	1,000	,937
	50,5000	1,000	,873
	56,5000	,448	,873
	59,5000	,448	,747
	61,5000	,448	,696
	63,0000	,448	,443
	64,5000	,448	,392
	65,5000	,000	,392
	70,0000	,000	,051
75,0000	,000	,000	

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности

На фигура 40 са представени ROC кривите за параметрите в НЕПТЕМ за група III - контролна група. На таблица 61 са представени областите под кривата

за параметрите в НЕРТЕМ при група III. На таблица 62 са представени координатите на кривите за група III.



Фигура 40. ROC криви за параметрите на НЕРТЕМ за група III

Таблица 61. Област под кривата в НЕРТЕМ за група III

Параметър	Област	Стандартна грешка ^a	Асимптотична значимост ^b	Асимптотичен 95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
HEPTEM CT	,774	,046	,000	,684	,863
HEPTEM CFT	,369	,053	,051	,266	,472
HEPTEM A10	,493	,052	,918	,390	,596
HEPTEM A30	,429	,054	,287	,323	,534
HEPTEM MCF	,429	,054	,287	,323	,534

а. Под непараметричното предложение

б. Нулева хипотеза: true area = 0.5

Таблица 62. Координати на кривите в НЕРТЕМ за група III

Параметър	Позитивна при \geq^a	Чувствителност	1 - Специфичност
HEPTEM CT	100,0000	1,000	1,000
	135,0000	1,000	,881
	170,5000	1,000	,524
	177,5000	1,000	,476
	186,0000	1,000	,286
	190,0000	1,000	,226
	191,5000	,833	,226
	193,0000	,000	,226
	197,5000	,000	,167
	217,0000	,000	,119
234,0000	,000	,000	
HEPTEM CFT	48,0000	1,000	1,000
	51,5000	1,000	,952
	62,0000	1,000	,833
	75,5000	1,000	,631
	81,5000	,833	,631
	84,0000	,000	,631
	86,5000	,000	,583
	89,5000	,000	,393
	105,5000	,000	,238
	129,0000	,000	,119
151,5000	,000	,060	
165,0000	,000	,000	
HEPTEM A10	36,0000	1,000	1,000
	37,5000	1,000	,940
	41,0000	1,000	,881
	46,5000	1,000	,762
	50,0000	1,000	,571
	52,0000	,833	,571
	53,5000	,000	,417
	56,5000	,000	,369
	59,5000	,000	,167
	63,0000	,000	,048
67,0000	,000	,000	
HEPTEM A30	42,0000	1,000	1,000
	44,5000	1,000	,940
	50,5000	1,000	,881
	55,5000	1,000	,690
	58,5000	1,000	,571
	61,5000	,833	,571
	62,5000	,000	,571
	64,0000	,000	,524
	65,5000	,000	,369
	69,5000	,000	,048
74,0000	,000	,000	
HEPTEM MCF	42,0000	1,000	1,000
	44,5000	1,000	,940
	50,5000	1,000	,881
	56,5000	1,000	,690
	59,5000	1,000	,571
	61,5000	,833	,571
	63,0000	,000	,571
	64,5000	,000	,524
	65,5000	,000	,369
	70,0000	,000	,048
75,0000	,000	,000	

а. Всички определени граници са средни стойности от две последователно наблюдавани стойности

Изследване на параметрите на TPI в EXTEM и INTEM тестовете и определяне на референтни граници за TPI, CFT и MCF

От статистическата обработка на резултатите се установява, че най-големи отклонения по отношение на оценката на хемостазата при пациентите от група I, които имат епизод на кървене от варици на хранопровода, се наблюдават в панелите за оценка на вътрешната и външната системи на коагулация. Като значими за оценката показатели се очертават времето за формиране на съсирек - CFT, и максималната здравина на съсирека - MCF. Производни на тези показатели са индексите на тромбодинамичен потенциал, които предоставят максимално удобство при оценка на хемостазния тест на пациента чрез ротационна тромбелостометрия. В литературата не е определена референтна граница за стойностите на индексите на тромбодинамичния потенциал за двата панела при пациенти с чернодробна цироза. Като основа за статистическата оценка и определяне на такава референтна граница е използвана разликата между стойностите и разпределенията за групите пациенти с чернодробна цироза с епизод на варикозно кървене и групата с чернодробна цироза без епизод на варикозно кървене.

На таблица 63 са представени резултатите от дескриптивната статистическа обработка за трите групи на стойностите на индекса на тромбодинамичния потенциал в EXTEM. Използвани са и тестовете на Kolmogorov-Smirnov и Shakiro-Wilk като резултатите са представени за по-добра визуална илюстрация като хистограми и графики на разпределение. На таблица 64 са представени резултатите от непараметричните тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shakiro-Wilk анализите за TPI в EXTEM.

Таблица 63. Дескриптивна статистика за TPI в ЕХТЕМ панела

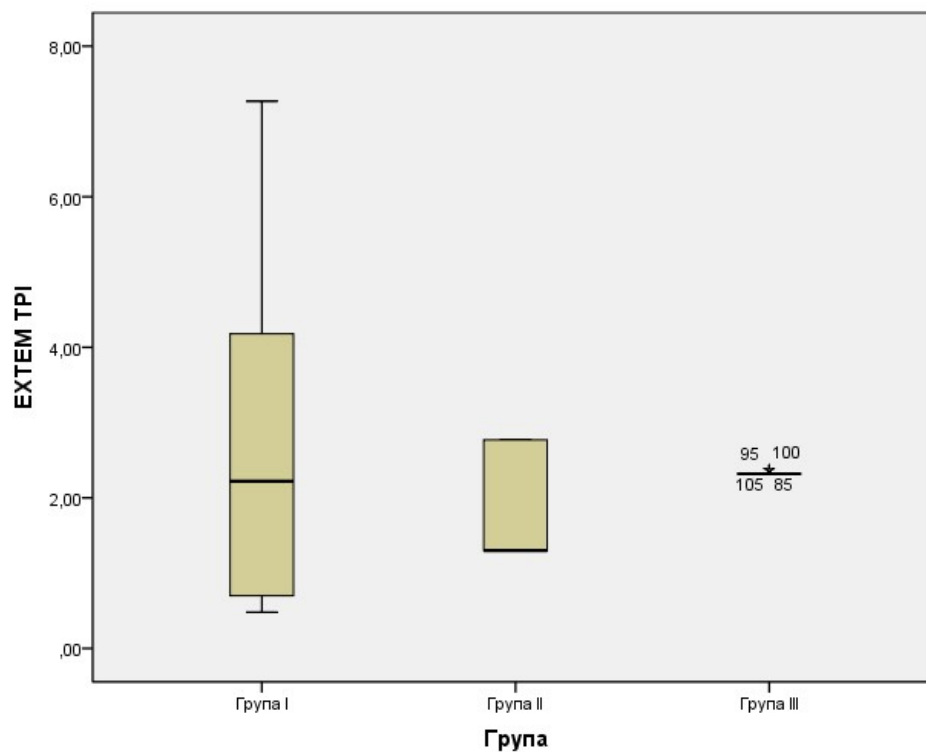
Група			Статистически резултат	Стандартна грешка
ЕХТЕМ TPI	Група I	Средно аритметично	2,6804	,31561
		95% Доверителен интервал за средната	2,0476	
		Долна граница		
		Горна граница	3,3131	
		5% Срязана средна стойност	2,5476	
		Медиана	2,2200	
		Дисперсия	5,478	
		Стандартно отклонение	2,34060	
		Минимум	,48	
		Максимум	7,27	
		Размах	6,79	
		Междуквадратичен размах	5,44	
		Коефициент на асиметрия	,932	,322
		Коефициент на ексцес	-,711	,634
	Група II	Средно аритметично	1,9590	,13816
		95% Доверителен интервал за средната	1,6760	
		Долна граница		
		Горна граница	2,2420	
		5% Срязана средна стойност	1,9505	
		Медиана	1,3000	
		Дисперсия	,554	
		Стандартно отклонение	,74400	
		Минимум	1,30	
		Максимум	2,77	
		Размах	1,47	
		Междуквадратичен размах	1,47	
		Коефициент на асиметрия	,220	,434
		Коефициент на ексцес	-2,102	,845
	Група III	Средно аритметично	2,3283	,00389
		95% Доверителен интервал за средната	2,3203	
		Долна граница		
		Горна граница	2,3364	
		5% Срязана средна стойност	2,3265	
		Медиана	2,3200	
		Дисперсия	,000	
		Стандартно отклонение	,01903	
		Минимум	2,32	
		Максимум	2,37	
		Размах	,05	
		Междуквадратичен размах	,00	
		Коефициент на асиметрия	1,910	,472
		Коефициент на ексцес	1,792	,918

Таблица 64. Непараметрични тестове за проверка на ТРІ в ЕХТЕМ

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
ЕХТЕМ ТРІ Група I	,323	55	,000	,778	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта

На фигура 41 е показано разпределението на индекса на тромбодинамичния потенциал - ТРІ в ЕХТЕМ по групи. Като референтни стойности, извън които може да се очаква епизод на кървене при пациенти с чернодробна цироза, се определят стойности между 1,30 и 2,77.



Фигура 41. Индекс на тромбодинамичния потенциал за ЕХТЕМ по групи пациенти

Таблица 65. Дескриптивна статистика за TPI в INTEM панела

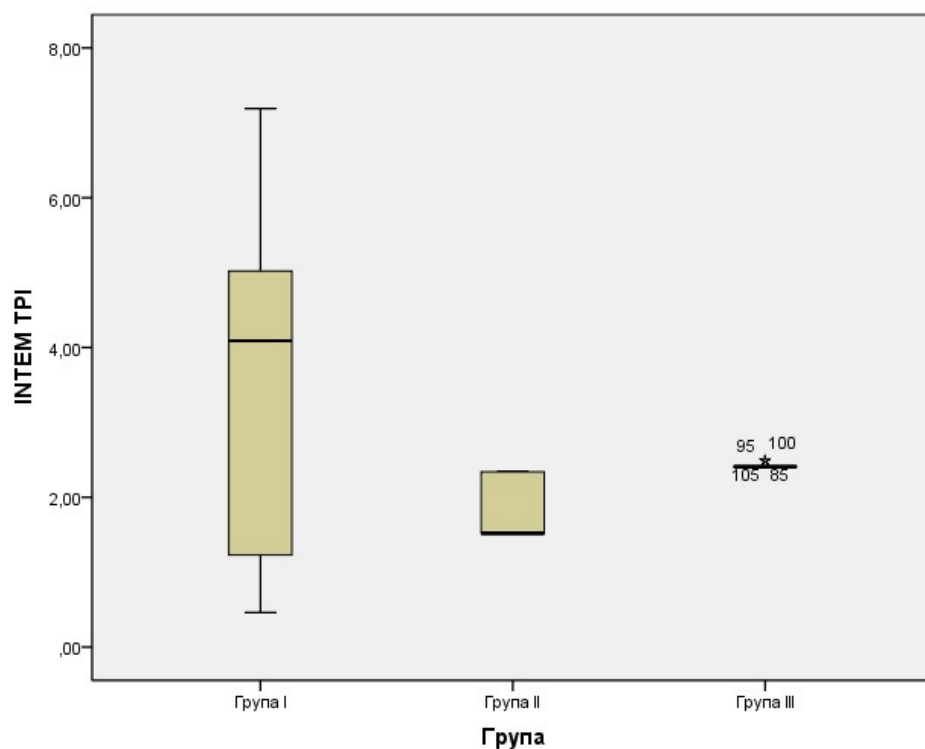
Група		Статистически резултат	Стандартна грешка		
INTEM TPI	Група I	Средно аритметично	3,3648		
		95% Доверителен интервал за средната	Долна граница Горна граница	2,8019 3,9277	
		5% Срязана средна стойност	3,3137		
		Медиана	4,0900		
		Дисперсия	4,335		
		Стандартно отклонение	2,08212		
		Минимум	,46		
		Максимум	7,19		
		Размах	6,73		
		Междуквадратичен размах	3,79		
		Коефициент на асиметрия	-,018	,322	
		Коефициент на размах	-1,193	,634	
		Група II	Средно аритметично	1,8876	,07707
			95% Доверителен интервал за средната	Долна граница Горна граница	1,7297 2,0455
			5% Срязана средна стойност	1,8829	
			Медиана	1,5200	
			Дисперсия	,172	
			Стандартно отклонение	,41502	
			Минимум	1,52	
Максимум	2,34				
Размах	,82				
Междуквадратичен размах	,82				
Коефициент на асиметрия	,220		,434		
Коефициент на размах	-2,102		,845		
Група III	Средно аритметично		2,4233	,00622	
	95% Доверителен интервал за средната	Долна граница Горна граница	2,4105 2,4362		
	5% Срязана средна стойност	2,4204			
	Медиана	2,4100			
	Дисперсия	,001			
	Стандартно отклонение	,03046			
	Минимум	2,41			
	Максимум	2,49			
	Размах	,08			
	Междуквадратичен размах	,00			
	Коефициент на асиметрия	1,910	,472		
	Коефициент на размах	1,792	,918		

На таблица 65 са представени резултатите от дескриптивната статистическа обработка за трите групи на стойностите на индекса на тромбодинамичия потенциал в INTEM. Използвани са и тестовете на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk като резултатите са представени за по-добра визуална илюстрация като хистограми и графики на разпределение. На таблица 66 са представени резултатите от непараметричните тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk като анализ за TPI в INTEM.

Таблица 66. Непараметрични тестове за TPI в INTEM

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
INTEM TPI Група I	,211	55	,000	,874	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 42. Индекс на тромбодинамичия потенциал за INTEM по групи пациенти

Като референтни стойности, извън които може да се очаква епизод на кървене при пациенти с чернодробна цироза, се определят стойности между 1,52 и 2,34 за ТРІ в ІNTEM. Чрез хистограма това разпределение е показано на фигура 42.

Индексът на тромбодинамичния потенциал се явява показател, който определя способността за коагулация в двете системи на кръвосъсирването - външна и вътрешна. Обработката на резултатите показва, че при пациентите с чернодробна цироза има промени във формирането на съсирек. Тези промени не са еднопосочни. При част от пациентите се наблюдава смутена коагулация с недостатъчно образуване на съсирек, докато при останалата част от пациентите се наблюдава състояние на хиперкоагулация. Тези тенденции са особено значими при пациентите, които имат епизод на кървене от варици на хранопровода. Чрез използването на статистически методи за определяне на граници и зависимости между параметри се определят референтни граници и за двата параметъра на ТРІ в панелите ЕХТЕМ и ІNTEM. Стойности под референтните граници и стойности над референтните граници имат в еднаква степен на тенденция за патологична хемостаза. Стойности извън определените референтни граници могат да се тълкуват като повишен риск от кървене с относително голяма статистическа значимост.

На таблица 67 са представени резултатите от дескриптивната статистическа обработка на параметъра време на съсирване в ІNTEM за трите изследвани групи. На таблица 68 са представени непараметричните тестове за нормалност на СТ в ІNTEM. На фигура 43 са представени в графичен вид разпределенията и графичните стойности за СТ в ІNTEM. Определените референтни стойности са между 156 и 179 сек. Стойности под или над посочените се явяват със значимо повишен риск от епизод на кървене при пациенти с чернодробна цироза и варици на хранопровода.

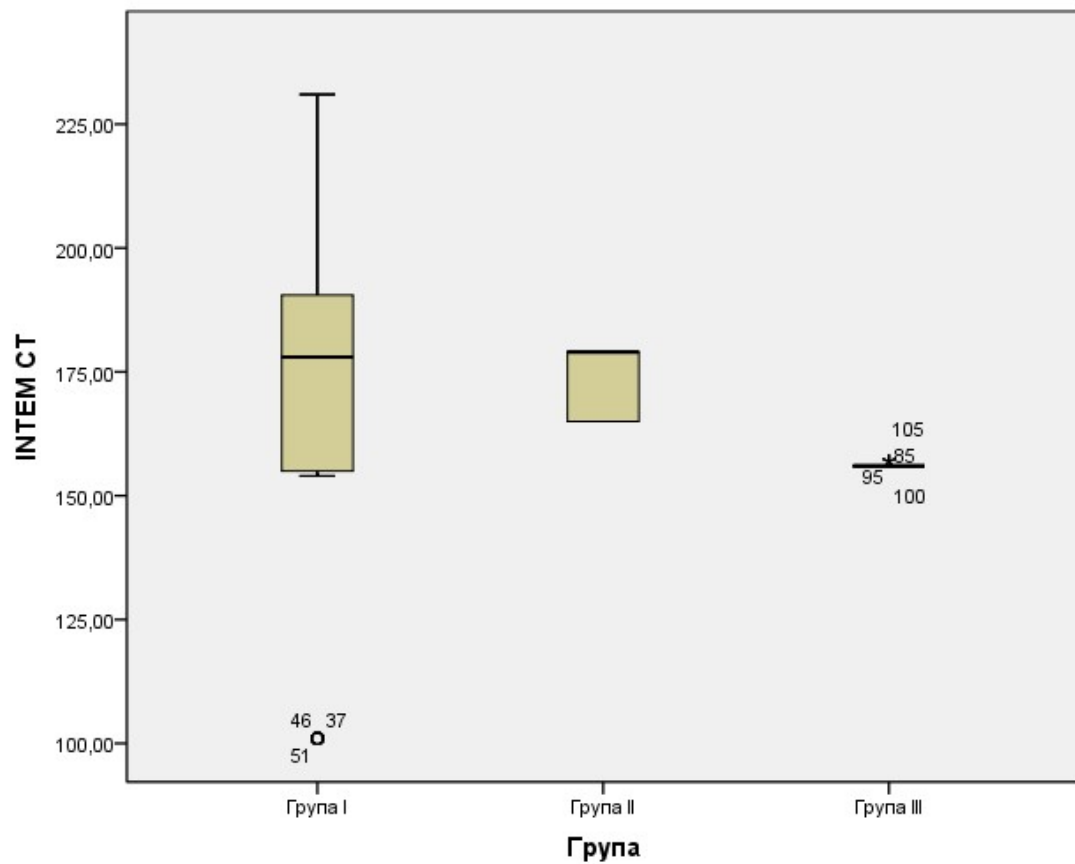
Таблица 67. Резултати от дескриптивната статистическа обработка
на СТ в INTEM

Група			Статистически резултат	Стандартна грешка			
INTEM СТ	Група I	Средно аритметично	171,8000	5,55701			
		95% Доверителен интервал за средната	Долна граница Горна граница	160,6589 182,9411			
		5% Срязана средна стойност		172,4444			
		Медиана		178,0000			
		Дисперсия		1698,422			
		Стандартно отклонение		41,21192			
		Минимум		101,00			
		Максимум		231,00			
		Размах		130,00			
		Междуквадратичен размах		44,00			
		Коефициент на асиметрия		-,394	,322		
		Коефициент на размах		-,471	,634		
		Група II	Група II	Средно аритметично	172,7241	1,31578	
				95% Доверителен интервал за средната	Долна граница Горна граница	170,0289 175,4194	
				5% Срязана средна стойност		172,8046	
Медиана				179,0000			
Дисперсия				50,207			
Стандартно отклонение				7,08568			
Минимум				165,00			
Максимум				179,00			
Размах				14,00			
Междуквадратичен размах				14,00			
Коефициент на асиметрия				-,220	,434		
Коефициент на размах				-2,102	,845		
Група III	Група III			Средно аритметично	156,1667	,07771	
				95% Доверителен интервал за средната	Долна граница Горна граница	156,0059 156,3274	
				5% Срязана средна стойност		156,1296	
		Медиана		156,0000			
		Дисперсия		,145			
		Стандартно отклонение		,38069			
		Минимум		156,00			
		Максимум		157,00			
		Размах		1,00			
		Междуквадратичен размах		,00			
		Коефициент на асиметрия		1,910	,472		
		Коефициент на размах		1,792	,918		

Таблица 68. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за CT в INTEM

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
INTEM CT Група I	,214	55	,000	,872	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 43. Разпределение на стойностите на CT в INTEM за трите групи

На таблица 69 са представени резултатите от дескриптивната статистическа обработка на параметъра време на съсирване в ЕХТЕМ за трите изследвани групи.

Таблица 69. Дескриптивна статистическа обработка на стойностите на параметъра СТ в ЕХТЕМ

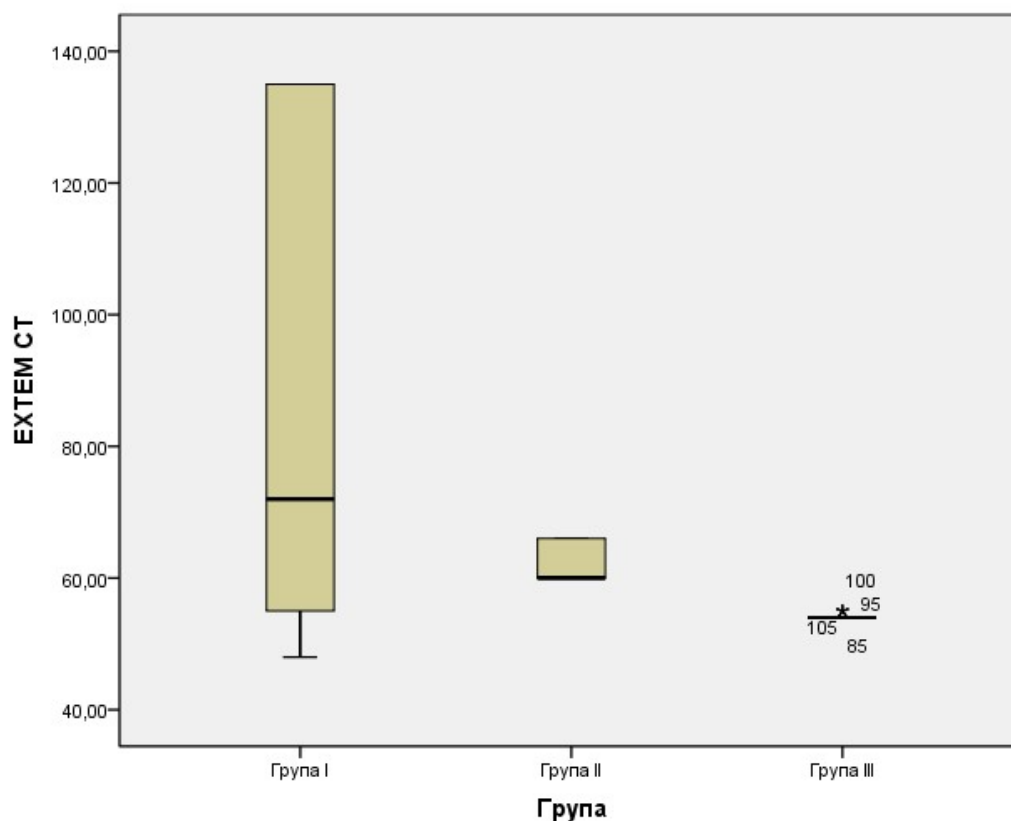
Група		Статистически резултат	Стандартна грешка		
ЕХТЕМ СТ	Група I	Средно аритметично	83,4545	4,84110	
		95% Доверителен интервал за средната	73,7487		
		Долна граница	93,1604		
		Горна граница	82,5606		
		5% Срязана средна стойност	72,0000		
		Медиана	1288,993		
		Дисперсия	35,90255		
		Стандартно отклонение	48,00		
		Минимум	135,00		
		Максимум	87,00		
		Размах	82,00		
		Междуквадратичен размах	,656		,322
		Коефициент на асиметрия	-1,381		,634
		Коефициент на размах			
			Група II		Средно аритметично
		95% Доверителен интервал за средната	61,5345		
		Долна граница	63,8448		
		Горна граница	62,6552		
		5% Срязана средна стойност	60,0000		
		Медиана	9,222		
		Дисперсия	3,03672		
		Стандартно отклонение	60,00		
		Минимум	66,00		
		Максимум	6,00		
		Размах	6,00		
		Междуквадратичен размах	,220	,434	
		Коефициент на асиметрия	-2,102	,845	
		Коефициент на размах			
	Група III	Средно аритметично	54,1667	,07771	
		95% Доверителен интервал за средната	54,0059		
		Долна граница	54,3274		
		Горна граница	54,1296		
		5% Срязана средна стойност	54,0000		
		Медиана	,145		
		Дисперсия	,38069		
		Стандартно отклонение	54,00		
		Минимум	55,00		
		Максимум	1,00		
		Размах	,00		
		Междуквадратичен размах	1,910	,472	
		Коефициент на асиметрия	1,792	,918	
		Коефициент на размах			

На таблица 70 са представени непараметричните тестове за нормалност на СТ в ЕХТЕМ. На фигура 44 са представени в графичен вид разпределенията и графичните стойности за СТ в ЕХТЕМ. Определените референтни стойности са между 54 и 66 сек. Стойности под или над посочените се явяват извън референтните граници за пациенти с чернодробна цироза.

Таблица 70. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за СТ в ЕХТЕМ

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
ЕХТЕМ Група I	,295	55	,000	,749	55	,000
СТ Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 44. Стойности на СТ в ЕХТЕМ за трите групи

На таблица 71 е представена дескриптивната статистика за стойностите на времето за формиране на съсирек в INTEM в трите групи.

Таблица 71. Дескриптивна статистика за стойностите на CFT в INTEM за трите групи

Група		Статистически резултат	Стандартна грешка	
INTEM CFT	Група I	Средно аритметично	80,8182	
		95% Доверителен интервал за средната	71,5393	
		Долна граница	90,0970	
		Горна граница	90,0970	
		5% Срязана средна стойност	79,2424	
		Медиана	58,0000	
		Дисперсия	1178,077	
		Std. Deviation	34,32313	
		Minimum	44,00	
		Maximum	146,00	
		Размах	102,00	
		Междуквадратичен размах	60,00	
		Коефициент на асиметрия	,701	,322
		Коефициент на размах	-1,122	,634
	Група II	Средно аритметично	83,5517	
		95% Доверителен интервал за средната	83,3592	
		Долна граница	83,7442	
		Горна граница	83,7442	
		5% Срязана средна стойност	83,5575	
		Медиана	84,0000	
		Дисперсия	,256	
		Стандартно отклонение	,50612	
		Минимум	83,00	
		Максимум	84,00	
		Размах	1,00	
		Междуквадратичен размах	1,00	
		Коефициент на асиметрия	-,220	,434
		Коефициент на размах	-2,102	,845
	Група III	Средно аритметично	77,1667	
		95% Доверителен интервал за средната	77,0059	
		Долна граница	77,3274	
		Горна граница	77,3274	
		5% Срязана средна стойност	77,1296	
		Медиана	77,0000	
		Дисперсия	,145	
		Стандартно отклонение	,38069	
		Минимум	77,00	
		Максимум	78,00	
		Размах	1,00	
		Междуквадратичен размах	,00	
		Коефициент на асиметрия	1,910	,472
		Коефициент на размах	1,792	,918

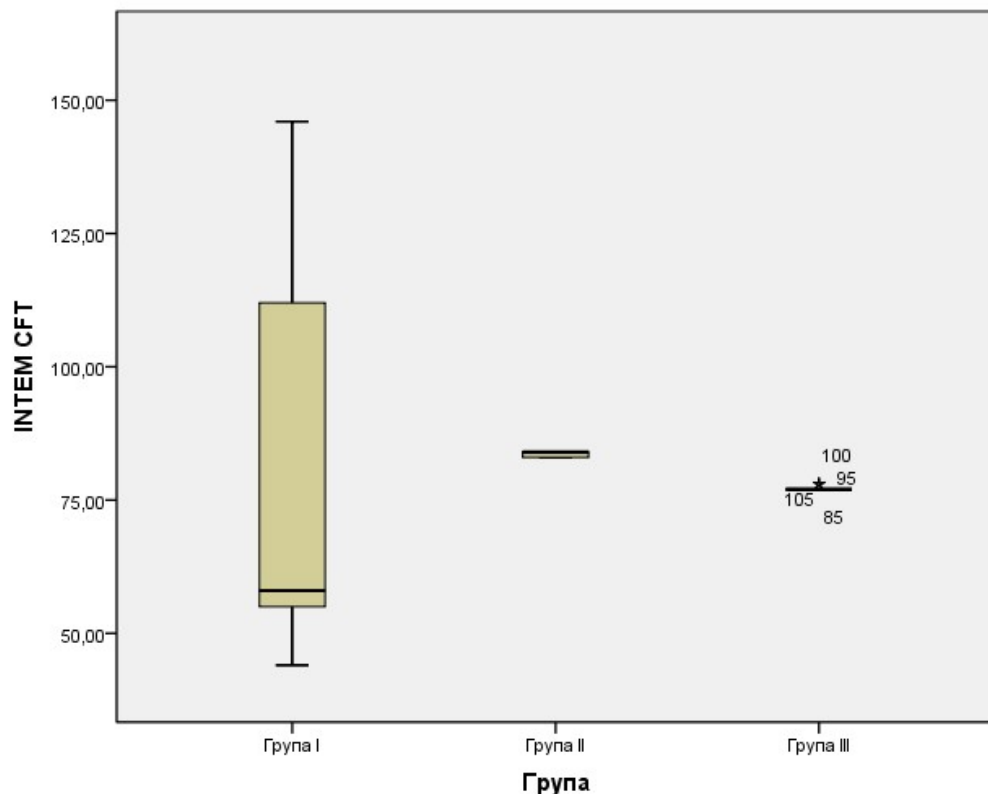
Прави впечатление голямата девиация на резултатите в група I - с епизод на варикозно кървене, в сравнение с резултатите за групата без кървене и контролната група. Независимо от наличието на чернодробна цироза, в група II стойностите са в рефертни граници, което говори за компенсация на процесите на хемостаза при тази група пациенти. На таблица 72 са представени непараметричните тестове за CFT, а на фигура 45 - графичния вид на резултатите. От приложения анализ като референтни могат да се определят границите между 84 и 77 сек.

Таблица 72. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за CFT в

INTEM

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
INTEM CFT Група I	,311	55	,000	,801	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 45. Стойности на CFT в INTEM за трите групи

На таблица 73 са представени резултатите от дескриптивната статистика за стойностите на параметъра CFT в EXTEM. Като референтни граници за пациенти с чернодробна цироза могат да се определят стойностите между 72 и 94 сек. Непараметричните тестове са представени на таблица 74.

Таблица 73. Дескриптивна статистика за стойностите на CFT в EXTEM за трите групи

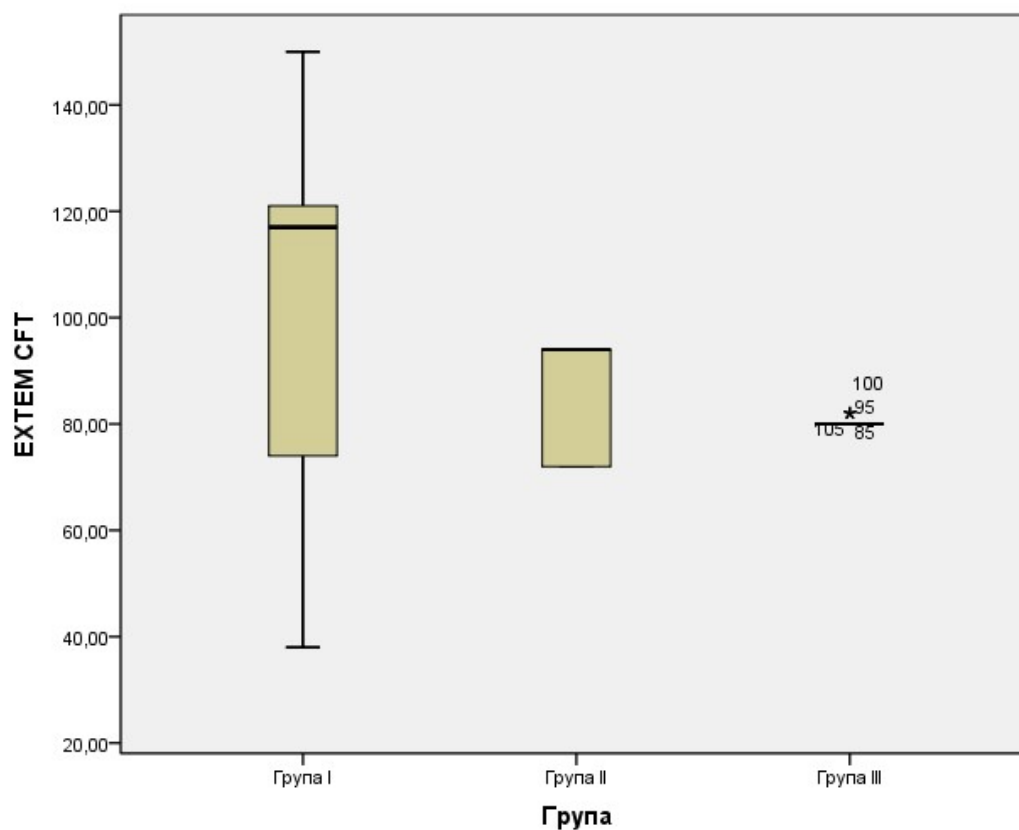
Група		Статистически резултат	Стандартна грешка	
EXTEM CFT	Група I	Средно аритметично	101,6000	
		95% Доверителен интервал за средната	Долна граница Горна граница	91,0525 112,1475
		5% Срязана средна стойност	102,4444	
		Медиана	117,0000	
		Дисперсия	1522,244	
		Стандартно отклонение	39,01595	
		Минимум	38,00	
		Максимум	150,00	
		Размах	112,00	
		Междуквадратичен размах	75,00	
		Коефициент на асиметрия	-,656	,322
		Коефициент на размах	-,866	,634
			Група II	Средно аритметично
95% Доверителен интервал за средната	Долна граница Горна граница			79,9025 88,3733
5% Срязана средна стойност	84,2644			
Медиана	94,0000			
Дисперсия	123,980			
Стандартно отклонение	11,13464			
Минимум	72,00			
Максимум	94,00			
Размах	22,00			
Междуквадратичен размах	22,00			
Коефициент на асиметрия	-,220			,434
Коефициент на размах	-2,102			,845
	Група III			Средно аритметично
		95% Доверителен интервал за средната	Долна граница Горна граница	80,0118 80,6548
		5% Срязана средна стойност	80,2593	
		Медиана	80,0000	
		Дисперсия	,580	
		Стандартно отклонение	,76139	
		Минимум	80,00	
		Максимум	82,00	
		Размах	2,00	
		Междуквадратичен размах	,00	
		Коефициент на асиметрия	1,910	,472
		Коефициент на размах	1,792	,918

Таблица 74. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за CFT в EXTEM

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
EXTEM CFT Група I	,250	55	,000	,813	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта

На фигура 46 е представен графичният вид на разпределение на стойностите за CFT в EXTEM за трите групи.



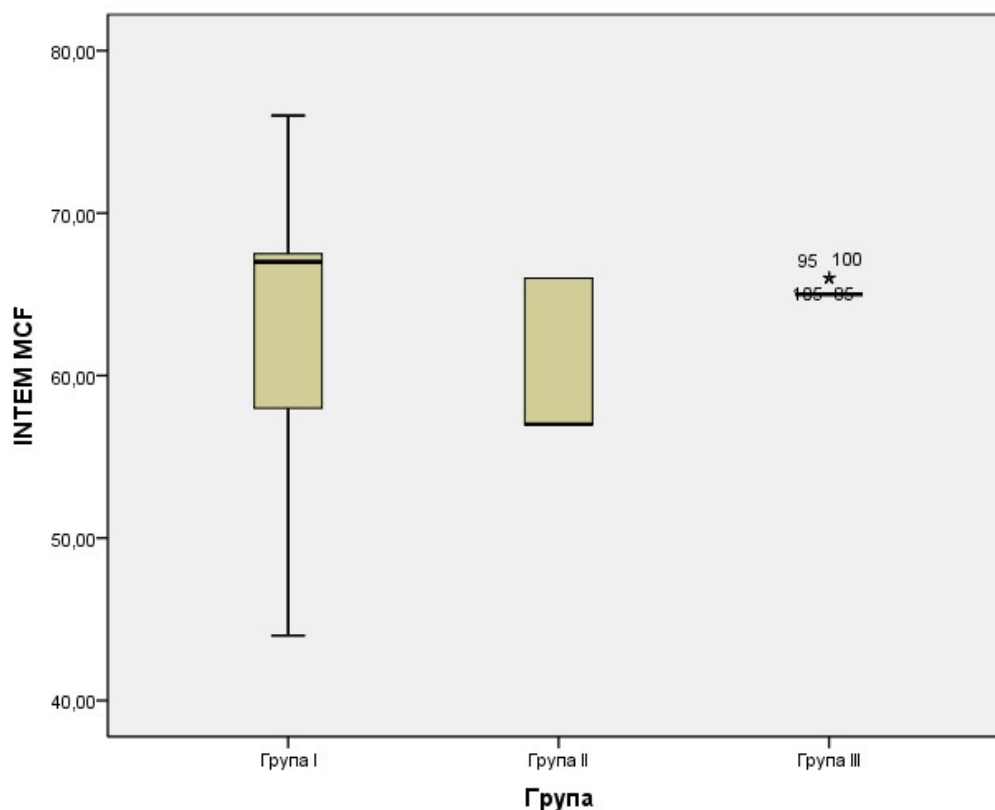
Фигура 46. Стойности на CFT в EXTEM за трите групи

Максималната здравина на съсирека в панела за изследване на вътрешната система на коагулацията не показва сигнификантна разлика между двете групи пациенти с чернодробна цироза. Пациентите с чернодробна цироза формират съсирек със сходна здравина, независимо от смутената коагулация и в двете системи на кръвосъсирването. На таблица 75 са представени резултатите от непараметричните тестове за MCF в INTEM. На фигура 47 са представени стойностите на MCF в INTEM за трите групи.

Таблица 75. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за MCF в INTEM

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически и резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
INTEM MCF Група I	,296	55	,000	,821	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 47. MCF в INTEM за трите групи пациенти

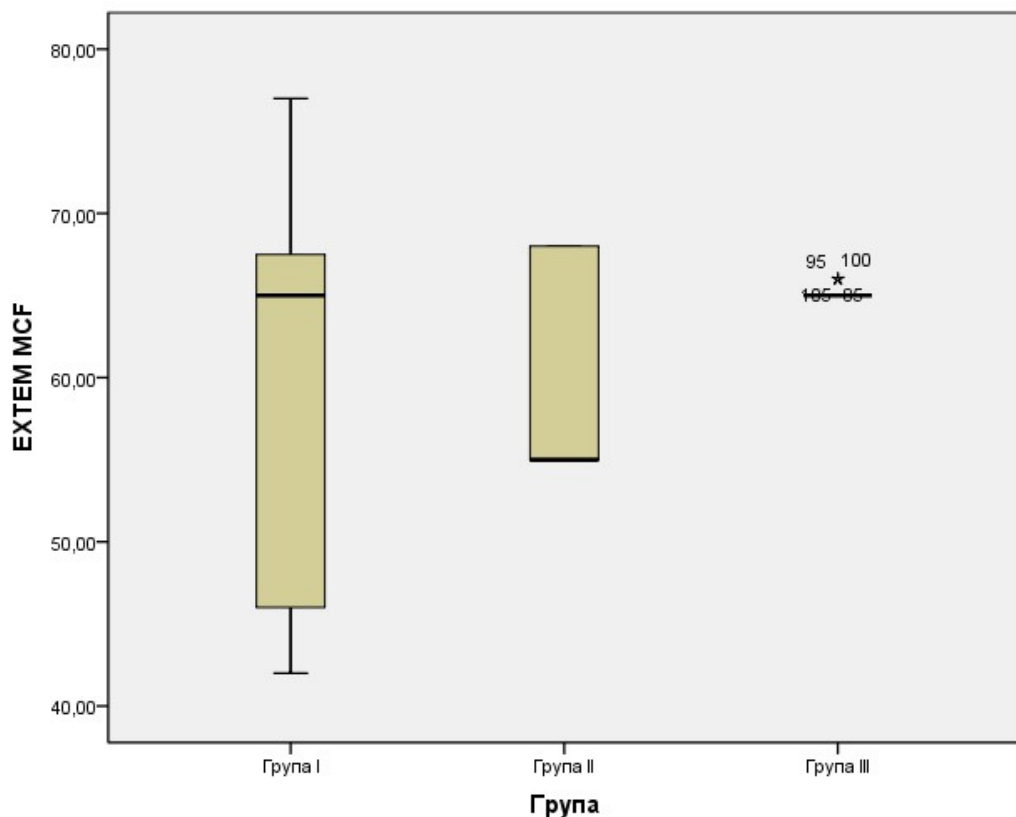
Максималната здравина на съсирека в EXTEM (външна система) показва значимо по-ниски стойности за първата група пациенти, които имат епизод на кървене от варици на хранопровода. Има значима разлика между максималната здравина на съсирека между вътрешната система на коагулация и външната система на коагулация.

На таблица 76 са представени резултатите от непараметричните тестове за MCF в EXTEM. На фигура 48 е представено графичното разпределение за MCF.

Таблица 76. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за MCF в EXTEM

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
EXTEM MCF Група I	,254	55	,000	,851	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 48. MCF в EXTEM за трите групи пациенти

Времето на съсирване в панела FIBTEM за група I показва значителна разлика от измерването на този параметър в останалите групи. Разликата с група II е също сигнификантна. Разликите в доверителните интервали и медианите за първите две групи пациенти с чернодробна цироза не показват значителна разлика. По-малка част от пациентите с чернодробна цироза и варикозно кървене имат патологични отклонения във фибринолизата. Средната стойност за група I е 64,55 сек., за група II е 63,65сек., а за група III е 52,75 сек. Стандартната девиация, обаче показва значими разлики. За група I тя е 11,46, за група II е 1,52, а за група III е 1,57.

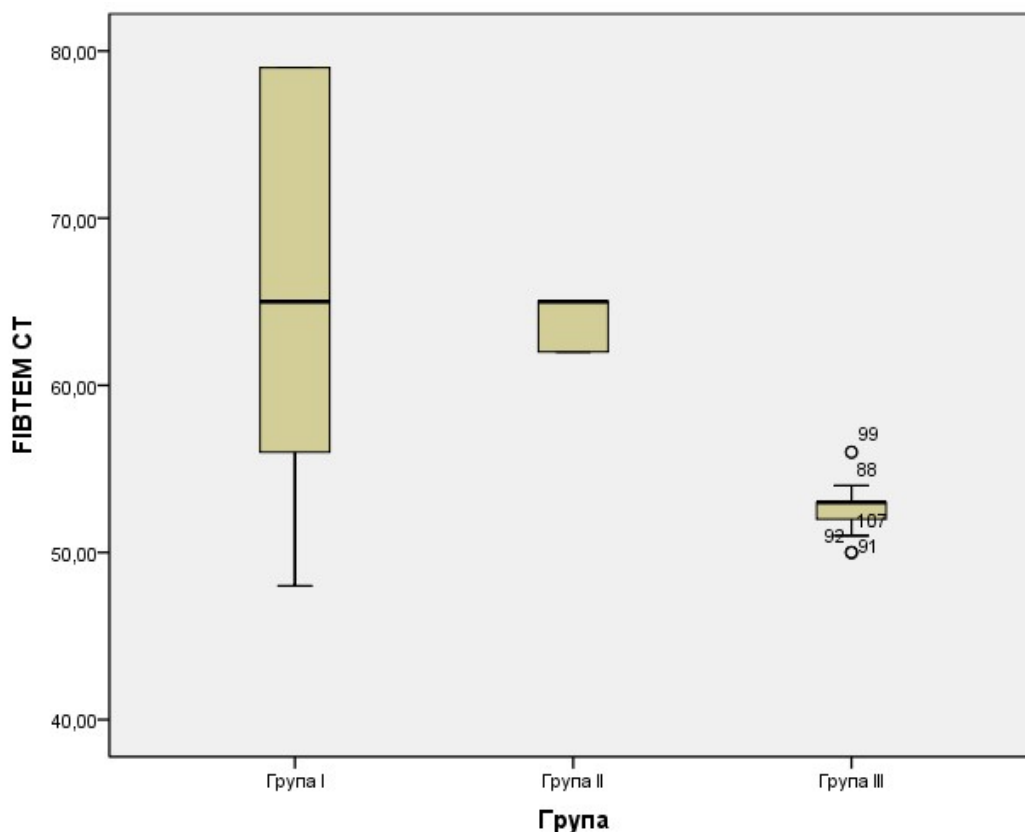
Непараметричните тестове за СТ в FIBTEM са представени на таблица 77, а графичното разпределение на фигура 49. Сравнено с изследваните параметри за тестовите INTEM и EXTEM, времето за съсирване има по-малка, но сигнификантна значимост в теста за фибринолиза. Самостоятелното използване на този параметър за оценка на кървенето е недостатъчно, но в комбинация с останалите изследвани параметри показва значими промени във фибринолизата при пациентите с чернодробна цироза и епизод на кървене.

FIBTEM се явява като допълнителен панел към панелите за изследване на външната и вътрешна система на коагулацията, който показва наличието на отклонения във функционирането на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза.

Таблица 77. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за СТ в FIBTEM

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
FIBTEM СТ Група I	,205	55	,000	,859	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,272	24	,000	,878	24	,008

а. Поправка на значимостта



Фигура 49. СТ в FIBTEM за трите групи пациенти

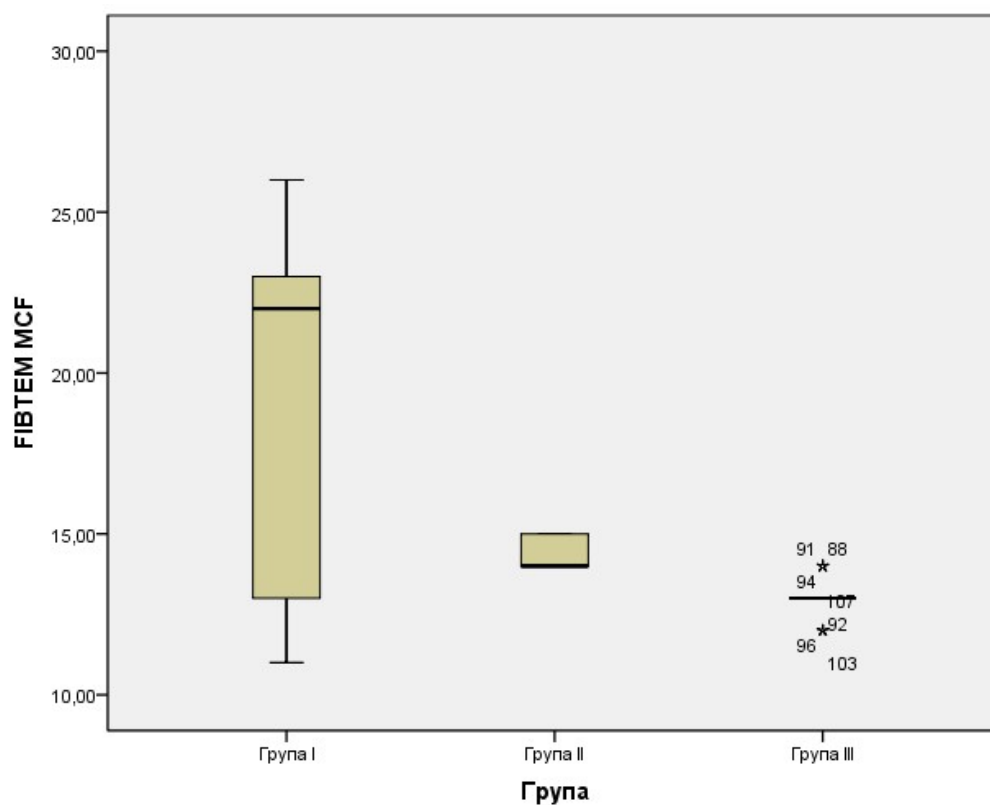
Максималната здравина на съсирека в панела FIBTEM не показва значителни разлики в трите групи сравнено с останалите изследвани параметри в панелите на ротационна тромбеластометрия. Средната стойност за група I е 19,35 mm, за група II е 14,45 mm, а за група III е 13 mm. Стандартната девиация за група I е 5,15, за група II е 0,51, а за група III е 0,59. Независимо от по-малките разлики сравнено с останалите параметри, отклонения от нормата за този параметър се наблюдава при пациентите с епизод на варикозно кървене.

На таблица 78 са представени непараметричните тестове за нормалност за MCF в FIBTEM. На фигура 50 е представено в графичен вид разпределението на стойностите на параметъра за трите групи.

Таблица 78. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за MCF в FIBTEM

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
FIBTEM MCF Група I	,333	55	,000	,808	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,333	24	,000	,756	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 50. MCF в FIBTEM за трите групи пациенти

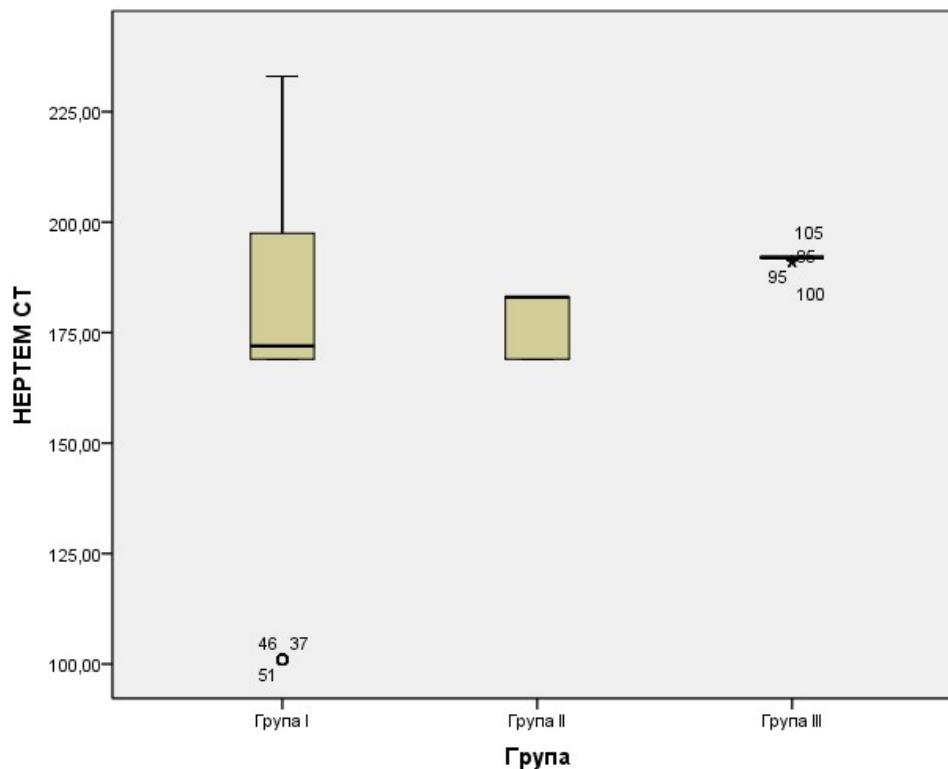
Резултатите за времето на съсирване в панела НЕРТЕМ показват по-големи девиации за група I, но стандартното отклонение е по-малко от същото за параметрите в INTEM и EXTEM. Средната стойност на СТ в панела FIBTEM е

174,90 за група I, 176,72 за група II и 191,83 за група III. Двете групи с чернодробна цироза показват тенденция за скъсяване на времето за съсирване в този панел. Разликата между първите две групи пациенти с чернодробна цироза не е сигнификантна. Разликата между групите пациенти с цироза и контролната група е значима. Пациентите с чернодробна цироза имат промени, които говорят за ендогенна хепаринизация. На таблица 79 са представени непараметричните тестове за оценка на СТ в НЕРТЕМ. На фигура 51 е представено в графичен вид разпределението за трите групи.

Таблица 79. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за СТ в НЕРТЕМ

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.	
НЕРТЕМ СТ	Група I	,262	55	,000	,858	55	,000
	Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
	Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта



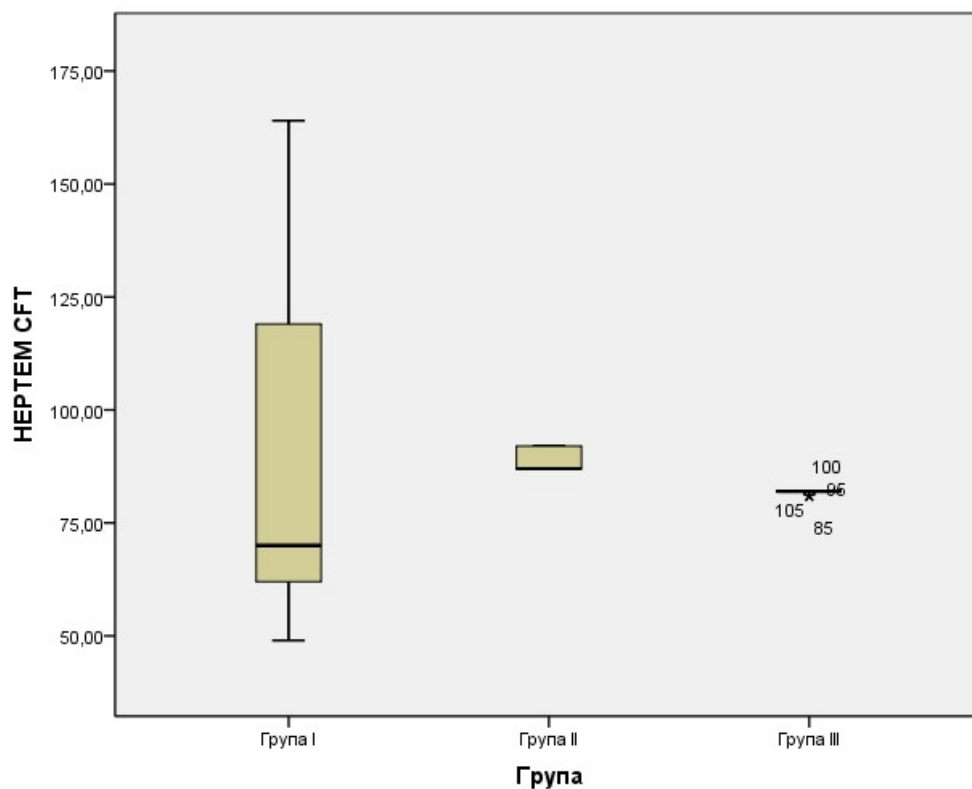
Фигура 51. СТ в НЕРТЕМ за трите групи пациенти

Изразена хетерогенност се наблюдава и при изследването на времето за формиране на съсирек в панела НЕРТЕМ за група I. Диапазонът на резултатите в група I е 115 сек., за група II е 5 сек., а за контролната група е едва 1 сек. Стандартната девиация за първата група е 37,10, за втората група е 2,53, а за контролната група е 0,38. Може да се подозира наличие на ендогенна хепаринизация при пациентите от група I. На таблица 80 са представени непараметричните тестове за CFT в НЕРТЕМ. Графичният вид на разпределението на резултатите е представен на фигура 52.

Таблица 80. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за CFT в НЕРТЕМ

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
НЕРТЕМ CFT Група I	,273	55	,000	,850	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта



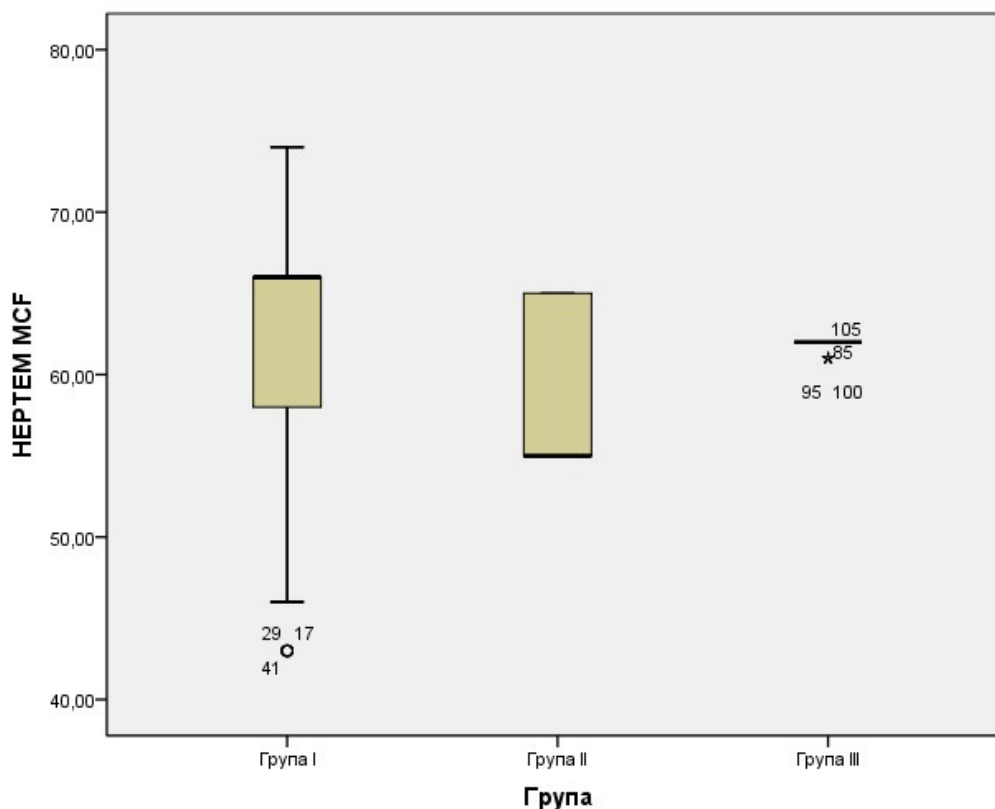
Фигура 52. CFT в НЕРТЕМ за трите групи пациенти

Максималната здравина на съсирека в панела НЕРТЕМ показва близки стойности за двете групи пациенти с чернодробна цироза с по-голяма стандартна грешка при обработката на резултатите от първата група. Диапазонът на резултати е по-голям за група II. Резултатите в контролната група значително се различават от тези за първите две групи. Наблюдават се хемостазни промени при пациентите с чернодробна цироза, които предполагат ендогенна хепаринизация, независимо от наличието на епизод на кървене. На таблица 81 е са представени непараметричните тестове за MCF в НЕРТЕМ. На фигура 53 са представени резултатите в графичен вид за трите групи пациенти.

Таблица 81. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за MCF в НЕРТЕМ

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.	
НЕРТЕМ MCF	Група I	,275	55	,000	,795	55	,000
	Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
	Група III	,503	24	,000	,454	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 53. MCF в НЕРТЕМ за трите групи пациенти

Корелационен анализ на резултатите

Най-голяма статистическа значимост се наблюдава за параметрите от тестовете EXTEM и INTEM, които оценяват съответно външната и вътрешна система на коагулация. С най-висока статистическа значимост са показателите СТ и CFT в EXTEM и СТ и CFT в INTEM. И при двата теста индексите на тромбодинамичния потенциал показват подчертана статистическа значимост като променливи за оценка на кървенето при пациенти с чернодробна цироза. TPI в теста за външната система показва по-голяма статистическа значимост, което корелира и с промените на параметрите за изследване на външната система на коагулация. Резултатите от корелационния анализ за двата панела са представени на таблици 82 и 83.

Таблица 82. Корелационен анализ на параметрите в EXTEM

Статистически метод		Група
EXTEM СТ	Pearson Correlation	-,436**
	Sig. (2-tailed)	0,0001
	Sum of Squares and Cross-products	-1077,519
	Covariance	-10,070
	N	108
EXTEM CFT	Pearson Correlation	-,310**
	Sig. (2-tailed)	0,001
	Sum of Squares and Cross-products	-802,259
	Covariance	-7,498
	N	108
EXTEM MCF	Pearson Correlation	,246*
	Sig. (2-tailed)	0,010
	Sum of Squares and Cross-products	197,852
	Covariance	1,849
	N	108
EXTEM TPI	Pearson Correlation	-,112
	Sig. (2-tailed) с референтни граници	0,001
	Sum of Squares and Cross-products	-16,879
	Covariance	-,158
	N	108

*. Корелацията е значима при ниво от 0.05 (2-tailed).

** . Корелацията е значима при ниво от 0.01 (2-tailed).

Таблица 83. Корелационен анализ на параметрите в INTEM

Статистически метод		Група
INTEM CT	Pearson Correlation	-,109
	Sig. (2-tailed)	0,006
	Sum of Squares and Cross-products	-475,204
	Covariance	-4,441
	N	108
INTEM CFT	Pearson Correlation	0,003
	Sig. (2-tailed)	0,007
	Sum of Squares and Cross-products	-90,037
	Covariance	-,841
	N	108
INTEM MCF	Pearson Correlation	0,049
	Sig. (2-tailed)	0,171
	Sum of Squares and Cross-products	81,222
	Covariance	,759
	N	108
INTEM TPI	Pearson Correlation	-,293**
	Sig. (2-tailed)	0,002
	Sum of Squares and Cross-products	-41,377
	Covariance	-,387
	N	108

*. Корелацията е значима при ниво от 0.01 (2-tailed).

** . Корелацията е значима при ниво от 0.05 (2-tailed).

Сравнителен анализ на резултатите от параметрите на ROTEM тромбеластометрията и конвенционалните хемостазни тестове

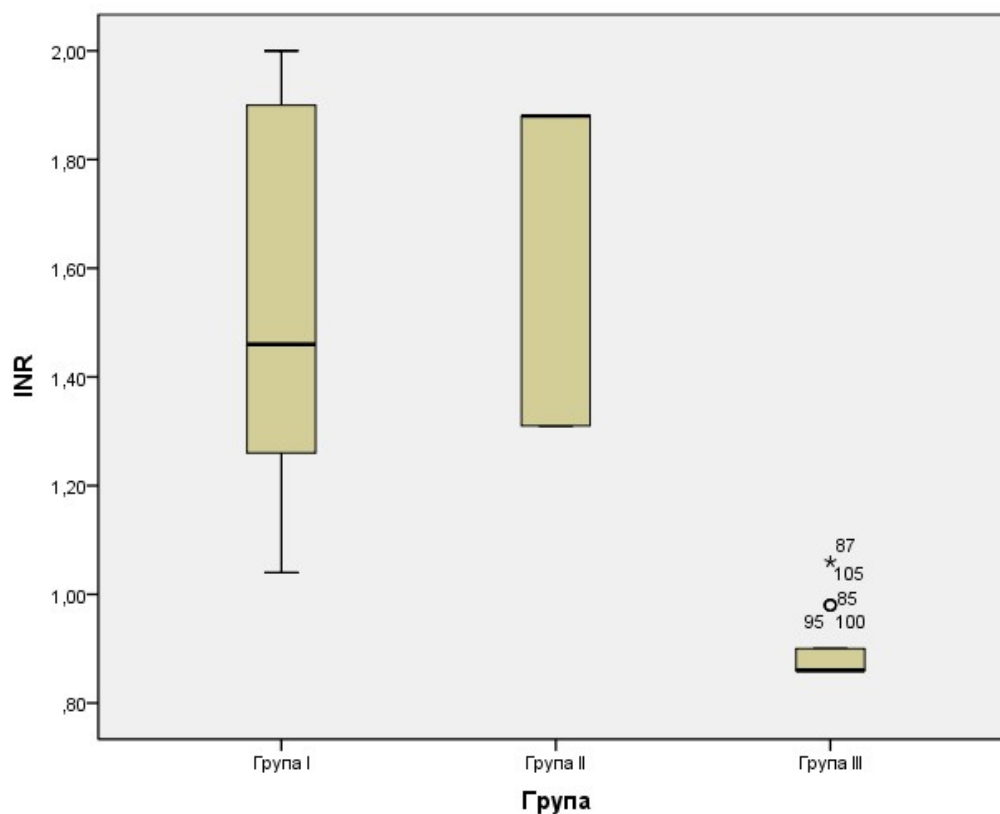
Изследването на стойностите на INR в трите групи показва значима разлика на стойностите в групите с чернодробна цироза в сравнение с контролната група. Между двете групи с чернодробна цироза - със и без епизод на варикозно кървене не се установява значима разлика в стойностите. Стойностите на INR в група I и II са сравними като разпределение. Профилът на пациентите с чернодробна цироза е сходен по отношение на параметъра INR и не дава разлики, които да разграничат групата с кървене от останалите пациенти с чернодробна цироза. Стойностите при контролната група са в референтни граници.

Непараметричните тестове за INR в трите групи са представени на таблица 84. На фигура 54 са представени разпределенията по групи в графичен вид.

Таблица 84. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за INR

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
INR Група I	,233	55	,000	,862	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,417	24	,000	,608	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 54. Графично разпределение на резултатите за INR в трите групи

При анализа на резултатите за aPTT в трите групи се установяват стойности извън референтни граници в първите две групи. В контролната група стойностите са в референтни граници за този показател. Липсва зависимост между наличието на кървене и стойностите на aPTT. В групата с епизод на кървене преобладават

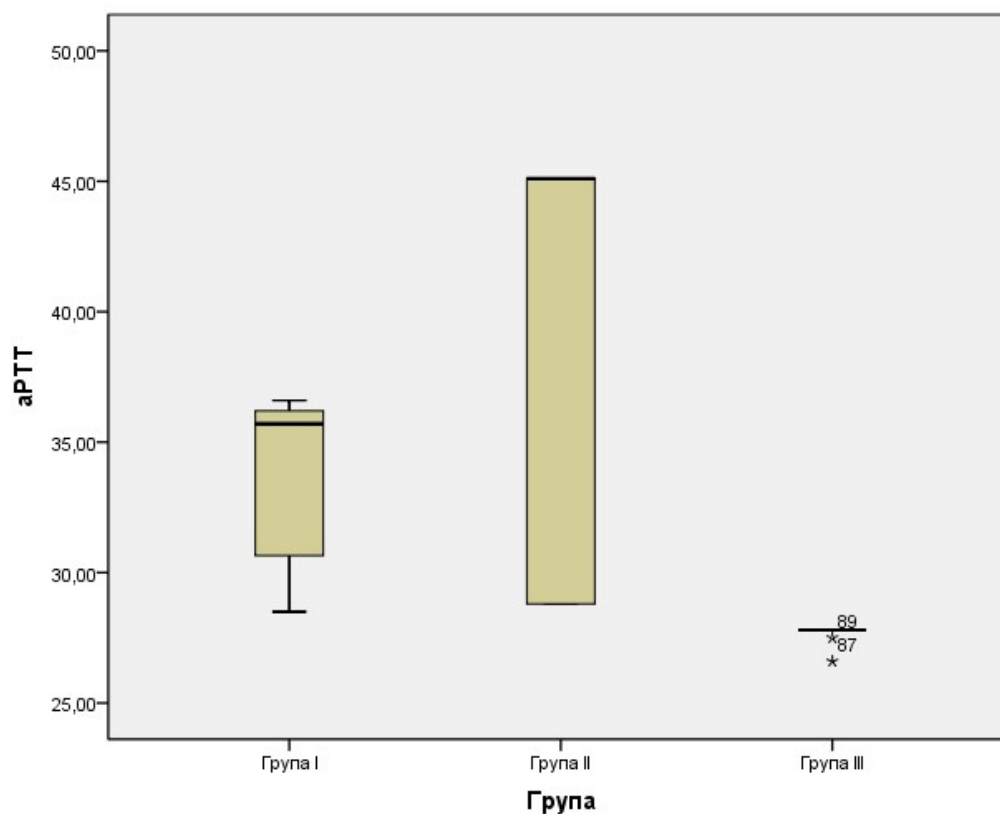
стойности по-близки до референтните в сравнение с групата с чернодробна цироза без кървене.

Непараметричните тестове за aPTT в трите групи са представени на таблица 85. На фигура 55 е представен графичният израз на разпределението на стойностите на aPTT.

Таблица 85. Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за aPTT

Група	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Статистически резултат	df	Sig.	Статистически резултат	df	Sig.
aPTT Група I	,315	55	,000	,761	55	,000
Група II	,364	29	,000	,635	29	,000
Група III	,515	24	,000	,277	24	,000

а. Поправка на значимостта



Фигура 55. Графично разпределение на резултатите за aPTT в трите групи

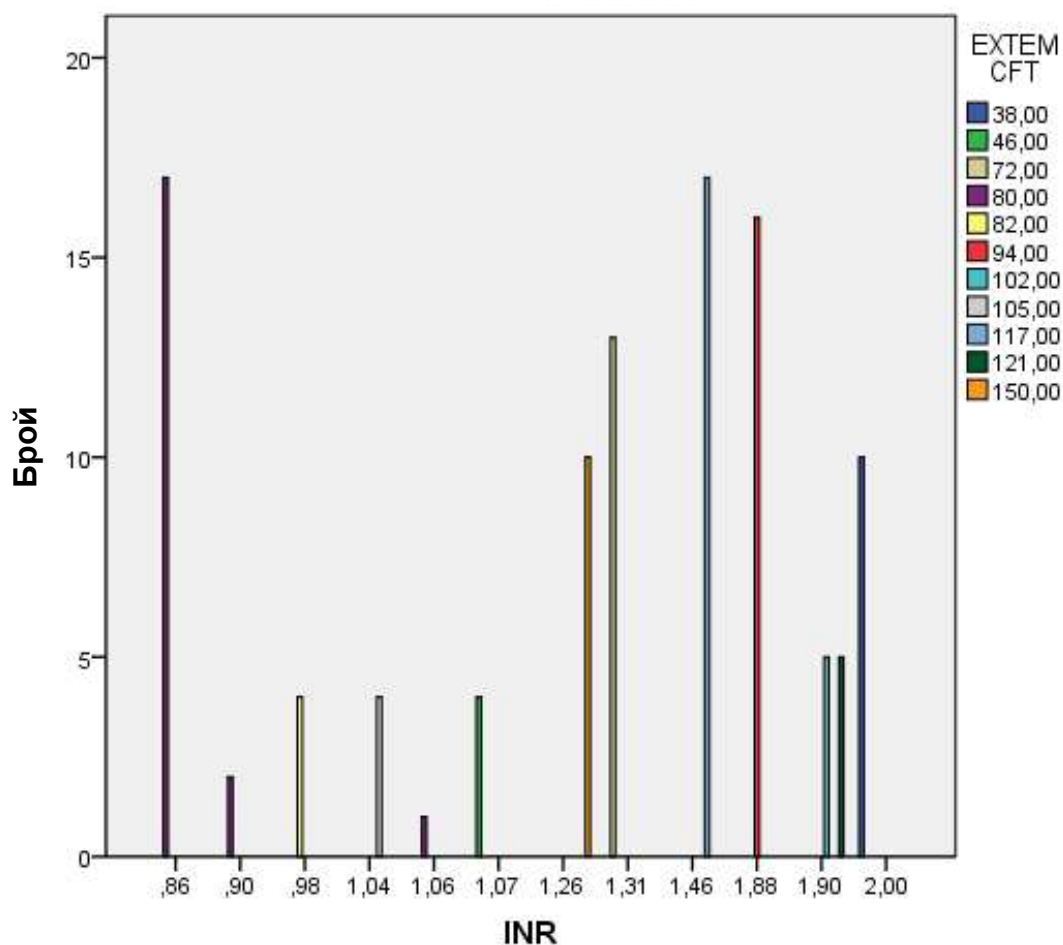
Диагностична надеждност на конвенционалните хемостазни тестове

Сравнителният анализ и проверката на връзката между категорийни признаци показва ниска диагностична стойност и липса на зависимост между параметрите на EXTEM и INR като параметър за оценка на външната система на хемостаза. Липсва връзка между показателите от ротационната тромбеластометрия и INR. Тестовите за проверка на хипотези са показани на таблица 86. На фигура 56 е показано в графичен вид разпределението на стойностите на INR и времето за образуване на съсирек в панела EXTEM за оценка на външната система на кръвосъсирване. Наблюдава се голяма дисперсия на резултатите, като високите стойности на INR не кореспондират с високи стойности на CFT в EXTEM.

Таблица 86. Тестове χ^2 , коефициент на вероятност и линейна зависимост между CFT в EXTEM и INR

Статистически метод	Стойност	df	Асимптотична значимост (2-sided)
Pearson Chi-Square	972,000 ^a	110	,000
Likelihood Ratio	468,344	110	,000
Linear-by-Linear Association	,223	1	,637
N	108		

а. 132 записа (100,0%) имат очакван брой под 5. Минималният очакван брой е 0,04.



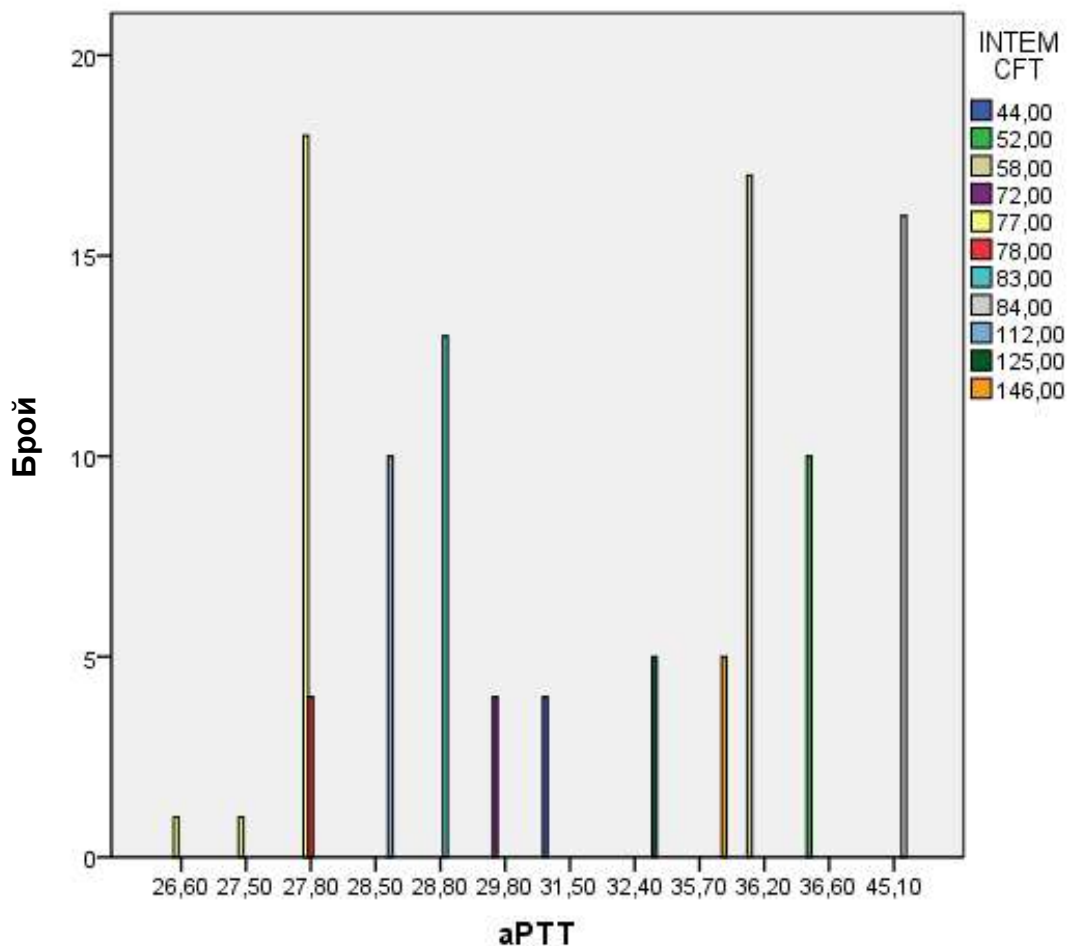
Фигура 56. Графично представяне на стойностите на INR спрямо кореспондиращите им стойности на CFT в EXTEM.

Сравнителният анализ и проверката на връзката между категорични признаци показва подчертано ниска диагностична стойност и липса на зависимост между параметрите на INTEM и aPTT като параметър за оценка на вътрешната система на хемостаза. Липсва връзка между показателите от ротационната тромбеластометрия и aPTT. Тестовите за проверка на хипотези са показани на таблица 87. На фигура 57 е показано в графичен вид разпределението на стойностите на aPTT и времето за образуване на съсирек в панела INTEM за оценка на вътрешната система на кръвосъсирване. Наблюдава се значителна дисперсия на резултатите, като високите стойности на aPTT не кореспондират с високи стойности на CFT в INTEM.

Таблица 87. Тестове χ^2 , коефициент на вероятност и линейна зависимост между CFT в INTEM и aPTT

Статистически метод	Стойност	df	Асимптотична значимост (2-sided)
Pearson Chi-Square	973,964 ^a	110	,000
Likelihood Ratio	461,345	110	,000
Linear-by-Linear Association	1,175	1	,278
N of Valid Cases	108		

а. 132 записа (100,0%) имат очакван брой под 5. Минималният очакван брой е 0,04.



Фигура 57. Графично представяне на стойностите на aPTT спрямо кореспондиращите им стойности на CFT в INTEM.

Тромбоцитният брой е показател, който показва връзка с коагулационните промени при чернодробна цироза, наблюдавани чрез ротационна тромбеластометрия. Чрез Chi-square тест и корелационен анализ са изследвани връзките между показателите в тестовете на ротационната тромбеластометрия и броя на тромбоцитите при пациентите с чернодробна цироза.

На таблица 88 са показани резултатите от Chi-square теста за броя на тромбоцитите и CFT в EXTEM. Съществува по-силно изразена линейна зависимост за броя тромбоцити и CFT в EXTEM сравнено с aPTT и INR.

Таблица 88. Тестове χ^2 , коефициент на вероятност и линейна зависимост между CFT в EXTEM и брой тромбоцити

Статистически метод	Стойност	df	Асимптотична значимост (2-sided)
Pearson Chi-Square	879,429 ^a	180	,000
Likelihood Ratio	442,403	180	,000
Linear-by-Linear Association	13,930	1	,000
N of Valid Cases	108		

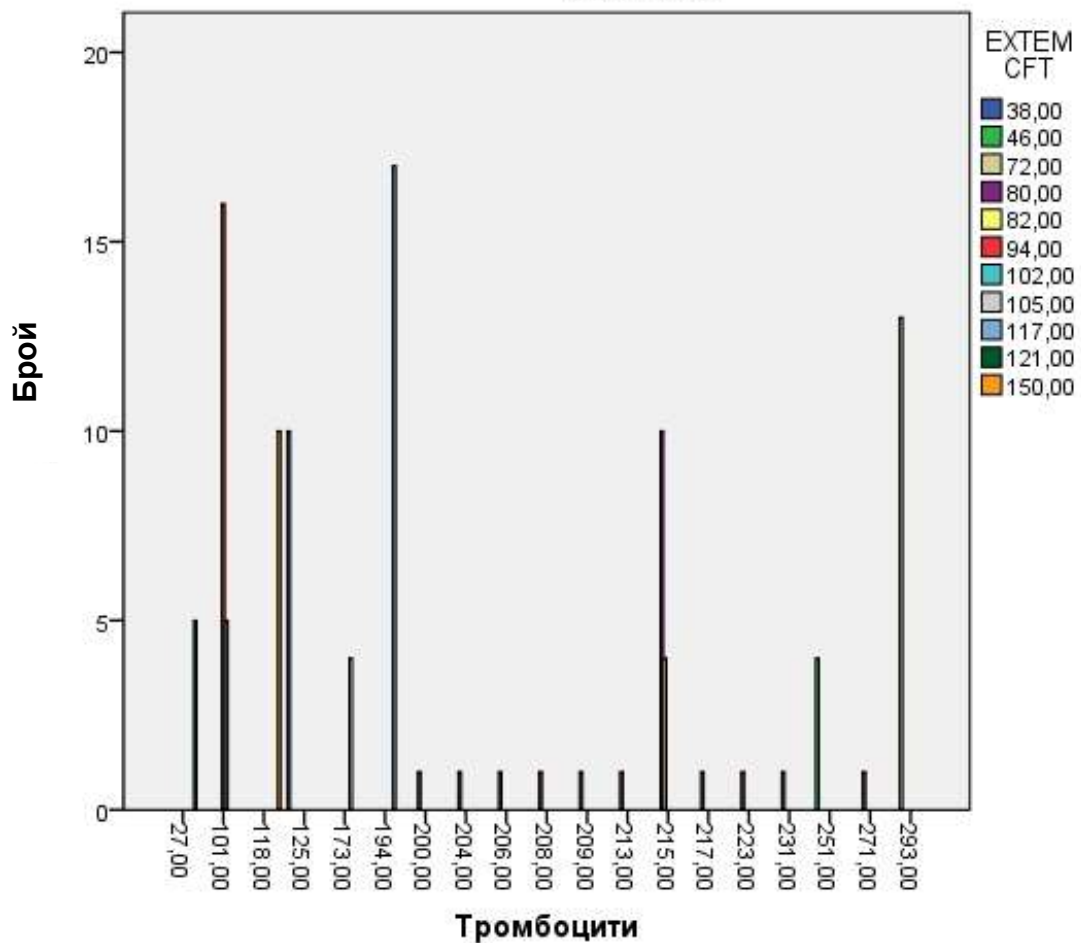
а. 209 записа (100,0%) имат очакван брой под 5. Минималният очакван брой е 0,04.

На таблица 89 са представени резултатите от корелационния анализ между броя на тромбоцитите и CFT в EXTEM. Съществува известна корелация между двата показателя, но се наблюдава голяма дисперсия на резултатите като при високи стойности на CFT има пациенти, които имат и висок брой тромбоцити. Нарушенията на кръвосъсирването във външната система не винаги са придружени от нисък брой тромбоцити, което нарушава корелационната връзка между двата показателя. Графично резултатите са представени на фигура 58.

Таблица 89. Корелационен анализ между броя на тромбоцитите и CFT в EXTEM

Статистически метод	Стойност	Асимптотична зависимост Стандартна грешка ^a	Приблизителна T ^b	Приблизителна значимост
Interval by Interval Pearson's R	-,361	,071	-3,983	,000 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	-,542	,070	-6,634	,000 ^c
N	108			

- a. Не се приема нулевата хипотеза.
- b. Използва асимптотичната стандартна грешка, приемайки нулевата хипотеза.
- c. Използва се нормално приближение.



Фигура 58. Разпределение на броя тромбоцити и съответстващите стойности на CFT в EXTEM.

Сходни са резултатите от Chi-square теста и корелационния анализ за връзката между категорични признаци и корелация между броя на тромбоцитите и CFT в INTEM. Тромбоцитите имат по-изразена корелация с коагулационните нарушения, но съществуват значителен брой пациенти, които показват силно удължено време за формиране на съсирек при висок брой тромбоцити. Това разпределение създава по-голяма дисперсия и намалява корелационната връзка между двата показателя. На таблица 90 са показани резултатите от Chi-square теста за брой тромбоцити и CFT в INTEM.

Таблица 90. Тестове χ^2 , коефициент на вероятност и линейна зависимост между CFT в INTEM и брой тромбоцити

Статистически метод	Стойност	df	Асимптотична значимост (2-sided)
Pearson Chi-Square	879,429 ^a	180	,000
Likelihood Ratio	442,403	180	,000
Linear-by-Linear Association	25,448	1	,000
N of Valid Cases	108		

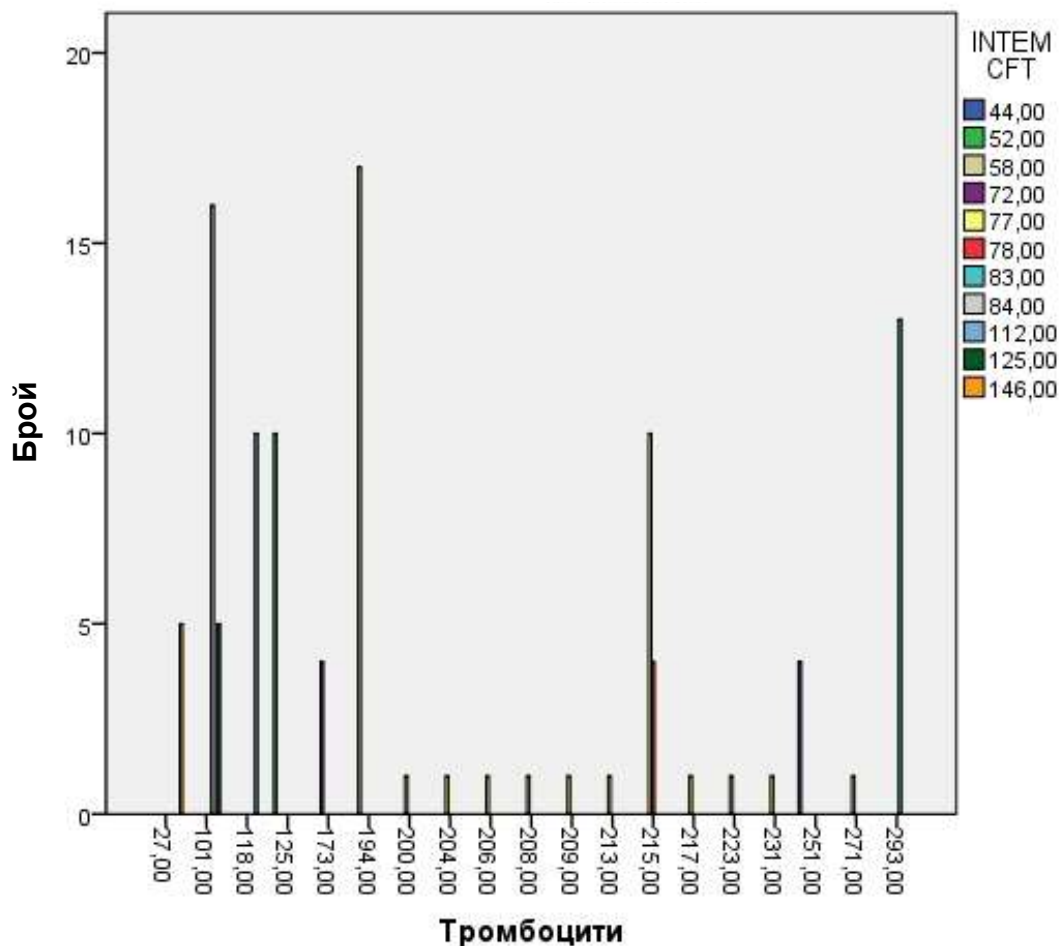
а. 209 записа (100,0%) имат очакван брой под 5. Минималният очакван брой е 0,04.

На таблица 91 са представени резултатите от корелационния анализ за двата параметъра. Графичното разпределение на стойностите на CFT в INTEM спрямо броя тромбоцити е показано на фигура 59. Пациентите с по-нисък брой тромбоцити, особено под референтните стойности, показват удължено време за образуване на съсирек, сравнено с пациентите с тромбоцитен брой в приетите референтни стойности. Удълженото време за формиране на съсирек не зависи единствено от броя на тромбоцитите, което прави връзката между двата параметъра не достътъчно сигнификантна.

Таблица 91. Корелационен анализ между броя на тромбоцитите и CFT в INTEM

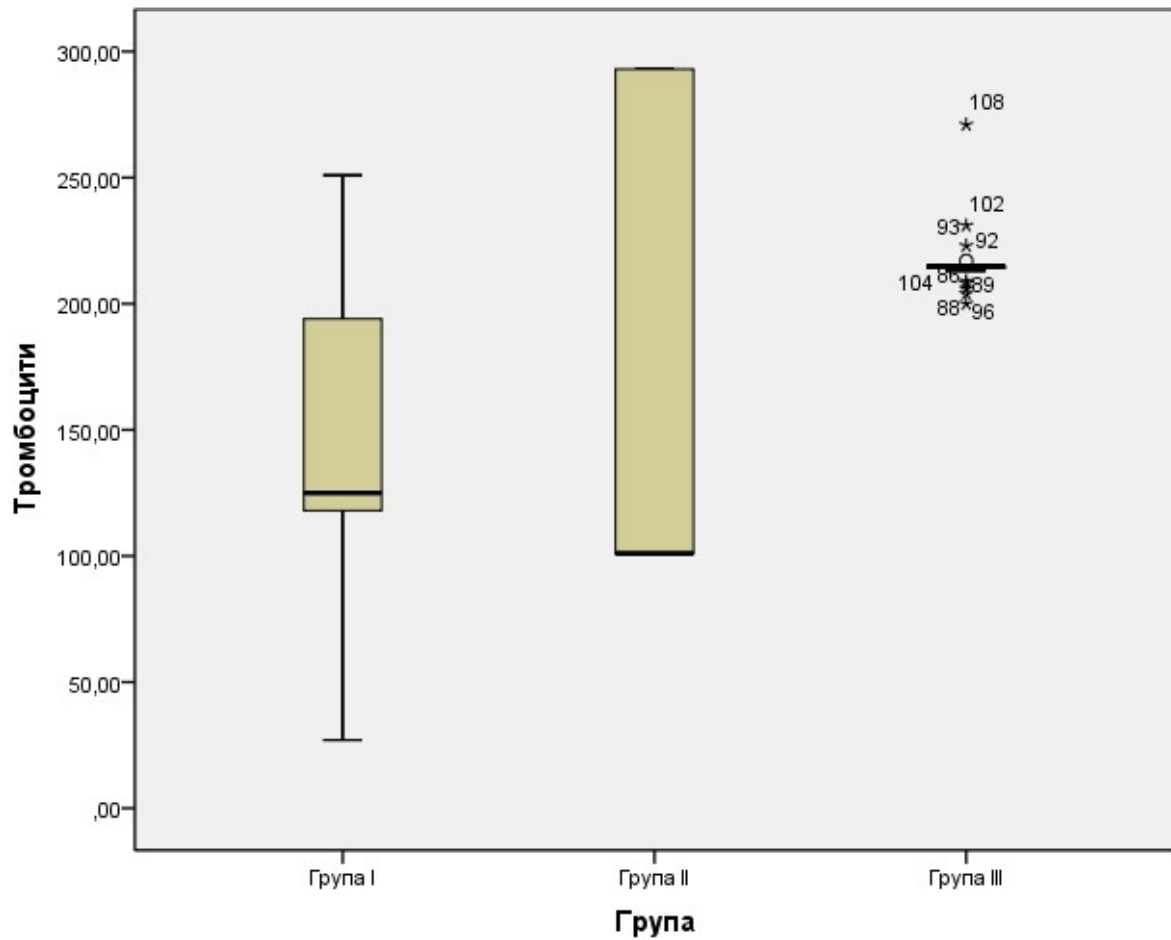
Статистически метод	Стойност	Асимптотична зависимост Стандартна грешка ^a	Приблизителна T ^b	Приблизителна значимост
Interval by Interval Pearson's R	-,488	,078	-5,751	,000 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	-,468	,097	-5,446	,000 ^c
N	108			

- a. Не се приема нулевата хипотеза.
- b. Използва асимптотичната стандартна грешка, приемайки нулевата хипотеза.
- c. Използва се нормално приближение.



Фигура 59. Разпределение на броя тромбоцити и съответстващите стойности на CFT в INTEM.

Графичното разпределение на тромбоцитния брой по групи изследвани пациенти е представено на фигура 60.



Фигура 60. Графично разпределение на тромбоцитния брой (G/l) при изследваните пациенти по групи

Стойностите на тромбоцитния брой в двете групи с чернодробна цироза имат близък диапазон. Граничната стойност на тромбоцитния брой, която се определя като критичен минимум, който се отразява на глобалната хемостаза е 57,6G/l.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

Чернодробната цироза е свързана с комплексни дефекти в хемостазата, които въвличат в различна степен началото на хемостазната каскада, коагулацията и фибринолизата. Смята се, че тези дефекти са причината за усложненията, свързани с кървене при пациентите с чернодробна цироза, а неясната връзка между рутинните тестове за коагулация и риска от кървене представляват проблем при преценката на поведението при тези пациенти. Концепцията за причинно-следствената връзка между стандартните тестове за коагулация, като PT, INR и aPTT и повишения риск от кървене е широко застъпена теза сред клиницистите, но тя не се потвърждава, както в клиничната практика, така и при опитите за оценка на комплексната хемостаза.

Настоящото проучване прави опит за въвеждане на ротационната тромбеластометрия като надежден и високочувствителен метод за оценка на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза. Използването на отделните параметри на тази методика дава богата информация за състоянието на коагулацията. Тъй като методиката не е широко използвана за оценка на чернодробно болни, резултатите са анализирани, както за детайлно наблюдение на хемостазните промени, така и за определяне на референтни стойности за всеки приложим параметър. Това е от значение, както за отдиференциране на коагулационната патология при пациенти с чернодробна цироза, така и за оценка на риска от кървене. Обвързването на повишения риск от кървене с конкретен параметър или група от параметри би улеснило клиничната практика в стадирането, определянето на тежестта и прогнозата на чернодробното заболяване. Различни нарушения се наблюдават при пациенти с епизод на кървене и такива без епизод на кървене.

Резултатите от настоящото проучване показват значение на промените в хемостазата като важен фактор за варикозното кървене наред с традиционните разбирания за значението на порталната хипертония. Установяването на хиперкоагулационни нарушения не противоречи на разбирането за

синусоидалната компонента на порталната хипертония. Различните проучвания показват, че синусоидалният компонент представлява от 30% до 40% от повишената интрахепатална резистентност. Хипотезата за множество микротромбози или състояние на „консумативна коагулопатия“, която засяга синусоидите, напълно се потвърждава в нашите наблюдения.

Тестовите *in vitro* за активирано частично тромбoplastиново време (aPTT) и протромбиново време (PT) са най-често използваните тестове за оценка на коагулацията и измерват времето, изминало от активирането на коагулационната каскада при различни условия за генерирането на фибрин. PT/INR е разработен за следене на пероралната антикоагулантна терапия с антагониста на витамин К (Варфарин), а aPTT за изследване на наследствени недостатъци като хемофилия и за проследяване на терапията с хепарин. Тези тестове никога не са били предназначени за моделиране на *in vivo* хемостаза или за оценка на риск от кървене. Нашето проучване установява, че пациенти с чернодробна цироза имат нормални стойности на INR при леки промени в ротационната тромбеластометрия. Стойностите на INR нямат ясна корелационна връзка с наличието на кървене при пациенти с варици на хранопровода. Не се установява и корелационна зависимост между INR и стойностите в EXTEM, които точно показват състоянието на външната система на кръвосъсирването.

В още по-малка степен се наблюдава връзка между стойностите на aPTT и стойностите на INTEM. При пациентите с епизод на кървене се наблюдават по-близки до нормата стойности на aPTT сравнено с пациентите с чернодробна цироза без епизод на кървене. Ако при екстремно високи стойности на INR може да се предполагат тежки нарушения на коагулацията и повишен риск от кървене от варици на хранопровода, то при aPTT такава зависимост не се установява.

Броят на тромбоцитите се явява параметър, който показва връзка с наличието на кървене при пациентите с чернодробна цироза. При пациентите от група I се наблюдават по-ниски стойности на тромбоцитния брой, в сравнение с група II.

При пациентите с чернодробна цироза се наблюдават промени в коагулацията във вътрешната система на кръвосъсирването, които не се установяват с рутинните тестове. Времето на съсирване и времето на формиране на съсирек са сигнификантно променени и в двете групи пациенти с чернодробна цироза.

По отношение на външната система на кръвосъсирване се наблюдават промени в коагулацията, които не се установяват с рутинните тестове, като промените са значително по-изразени при пациентите с епизод на кървене от варици на хранопровода. Може да се направи извод, че при пациенти с чернодробна цироза има промени в коагулацията, които остават скрити за рутинните тестове и тези промени са значително по-тежки при пациентите, които имат кървене от варици на хранопровода.

Фибринолизата е важен компонент на хемостазата и представлява сложен физиологичен процес, включващ взаимодействието и баланса между редица различни активатори и инхибитори. Нашето проучване наблюдава тенденция на активиране на фибринолизата при пациенти с чернодробна цироза, поради промяна в баланса между про- и анти- фибринолитичните фактори. Повишената фибринолитична активност и нестабилността на съсирека може да се дължат на повишените нива на тъканния плазминогенен активатор (tPA), поради повишения синтез от съдовия ендотел, а също и намаления чернодробен клирънс и ниските нива на фибринолитични инхибитори, алфа-2-антиплазмин и инхибитор на фибринолизата, активиращ тромбина (TAFI), заедно с ниски нива на фактор XIII, който е необходим за ефективна полимеризация и стабилизиране на фибриновия съсирек. Малка група пациенти с чернодробна цироза показват намалена активност на фибринолизата. Тази хетерогенност се отдава на установяваните комплексни промени в хемостазата при чернодробното заболяване.

Сходна тенденция за различни и комплексни нарушения в хемостазата се наблюдават в оценката на панела НЕРТЕМ. Параметрите на теста показват промени, които предполагат ендогенна хепаринизация.

Наблюдават се промени във всички изследвани етапи на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза. Коагулационните нарушения са комплексни и показват тежки девиации, които трудно могат да се предполагат от самостоятелното тълкуване на рутинните тестове за оценка на кръвосъсирването.

Индексът на тромбодинамичен потенциал (ТPI) е параметър, който се изчислява допълнително като се използват всички параметри на тестовете за оценка на външната и вътрешна система на кръвосъсирването. Индексите на тромбодинамичния потенциал и в двете системи на кръвосъсирване показват значими разлики в хемостазата при пациентите с чернодробна цироза и епизод на кървене сравнено с пациентите с епизод на варикозно кървене. Именно ТPI показва с голяма точност общата тенденция на хемостазата и може да се използва за оценка на риска от кървене. Пациентите с кървене показват тенденция за недостатъчна коагулация във външната система и хиперкоагулация във вътрешната система. Може да се направи заключение, че стойности на индексите на тромбодинамичния потенциал над и под определените референтни стойности показват значително повишен риск от кървене от варици на хранопровода със значителна прогнозна тежест. Склонността към микротромбози, които биха повишили налягането в синусоидите и смутената до липсваща нормална коагулационна каскада, са два механизма, които са почти поравно разпределени при наблюдаваните пациенти с чернодробна цироза и варици на хранопровода. Настоящото проучване показва, че състоянията на „хипокоагулация“ и „хиперкоагулация“ са два еднакво вероятни патологични механизма при пациентите с чернодробна цироза и варици на хранопровода.

Пациентите с чернодробна цироза имат значими и комплексни промени в хемостазата, които показват значима връзка с риска от кървене от варици на хранопровода. Тези промени не могат да се установят прецизно с рутинните тестове за коагулация, използвани в клиничната практика. Ротационната тромбеластометрия е сравнително достъпен и прецизен метод за оценка на хемостазата, който е особено подходящ за оценка на състоянието, проследяване и определяне на риска от кървене при пациенти с чернодробна цироза. Оценката на

коагулационните възможности при такива пациенти може да се извършва с всички показатели на тестовете EXTEM, INTEM, FIBTEM и HEPTEM. Определянето на наличие на риск от кървене от варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза с висока точност може да бъде определян с индексите TPI за INTEM и EXTEM.

Изследването на хемостазата при чернодробно болни има много аспекти и настоящото проучване освен, че изяснява определени въпроси на чернодробната патология, дава насоки за още по-задълбочени изследвания в тази област. Ротационната тромбеластометрия е метод, който е доказал своята ефективност при проследяването на коагулационните промени при пациенти със сърдечно-съдова патология, периперативни усложнения, вродени хемостазни дефицити и травматични коагулопатии. Настоящото проучване показва, че методът има приложимост в оценката на чернодробната патология, за която се знае, че е съпътствана от множество промени в кръвосъсирването и нормалната функция на хемостазата.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ротационната тромбеластометрия е метод, който дава детайлна и широкообхватна оценка на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза. Показателите на ротационната тромбеластометрия се различават значимо при пациенти, които имат чернодробна цироза и установено кървене от варици на хранопровода в сравнение с пациенти без епизод на кървене. Показателите на ротационната тромбеластометрия при пациенти с чернодробна цироза имат значими отклонения при болните с чернодробна цироза сравнено с контролната група и определените в литературата референтни граници на теста.

Резултатите от конвенционалните хемостазни тестове са разнопосочни за пациентите с чернодробна цироза като само тромбоцитите показват по-ниски стойности при пациентите с епизод на кървене. Тези наблюдения определят конвенционалните хемостазни тестове като тестове с ниска специфичност и почти липсваща диагностична надеждност при пациенти с чернодробна цироза.

Повечето от показателите на ротационната тромбеластометрия имат прагови стойности за изследваните групи с висока чувствителност и предсказваща стойност, което определя високата им диагностична значимост.

Съпоставката на параметрите на ротационната тромбеластометрия показва отклонения във всички етапи на хемостазата и определя индекса на тромбодинамичния потенциал за вътрешната и външна системи на кръвосъсирване като надежден предиктор на риска от кървене от варици на хранопровода с ясно отграничени референтни граници.

Определянето на стойностите на показателите в ротационната тромбеластометрия при пациенти с чернодробна цироза е от голямо значение за клиничната практика и дава бърза и комплексна оценка на пациентите с чернодробна цироза с варикозно кървене или клинично съмнение за риск от кървене.

VIII. ИЗВОДИ

1. Показателите на ротационната тромбеластометрия показват значими отклонения при пациенти с чернодробна цироза и кървене от варици на хранопровода и определят метода като приложим и подходящ за оценка и наблюдаване на пациенти с хемостазни нарушения при чернодробна цироза.

2. Установената корелация между показателите на ротационната тромбеластометрия и наличието на чернодробна цироза и епизод на кървене от варици на хранопровода дава основание да се приеме, че методът е бърз и подходящ метод за оценка, както на коагулационните нарушения при пациенти с чернодробна цироза, така и за оценка на риска от кървене от варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза. Наличието на промени в показателите на ротационната тромбеластометрия показват детайлната оценка на хемостазните промени при тези пациенти, а изчисляването на индекса TPI в INTEM и EXTEM определя риска от кървене.

3. Изследването на корелацията на резултатите от ротационната тромбеластометрия и тези от конвенционалните хемостазни тестове дава основание да се направи заключение, че ротационната тромбеластометрия е надежден и точен метод за оценка на хемостазните промени при пациенти с чернодробна цироза. Конвенционалните хемостазни тестове показват ниска надеждност и липса на предиктивна стойност по отношение на кървене от варици на хранопровода.

4. При пациенти с чернодробна цироза методът ротационна тромбеластометрия показва висока диагностична надеждност за разграничаване на нарушения в хемостазата. Изведени са прагови стойности за показателите в INTEM, EXTEM, FIBTEM и HEPTM с висока диагностична надеждност. Индексът на тромбодинамичен потенциал изчислен за INTEM и EXTEM показва значима предиктивна

стойност за риск от кървене от варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза.

5. Високата диагностична надеждност на ротационната тромбеластометрия и бързината на изследването определя методът като подходящ за включване в диагностичен алгоритъм за определяне на тежестта на хемостазните нарушения при пациенти с чернодробна цироза и оценка на риска от кървене от варици на хранопровода. Високата диагностична надеждност на изчислените индекси на тромбодинамичен потенциал в INTEM и EXTEM и точно определените прагови стойности, определя изчисляването на тези индекси като надежден и специфичен алгоритъм за оценка на риска от кървене при пациенти с чернодробна цироза.

IX. ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА

1. За първи път у нас е проведено проучване за приложимостта на метода ротационна тромбелостометрия за оценка на хемостазните промени при пациенти с чернодробна цироза и варици на хранопровода.

2. За първи път у нас е направено проучване на хемостазните промени при пациенти с кървене от варици на хранопровода чрез оценка на глобалната хемостаза чрез ротационна тромбеластометрия.

3. За първи път у нас е направен сравнителен анализ на конвенционалните тестове на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза със и без кървене от варици на хранопровода и резултатите от параметрите на ротационната тромбеластометрия при тези пациенти.

4. За първи път у нас са установени прагови стойности на индексите на тромбодинамичния потенциал при пациенти с чернодробна цироза и кървене от варици на хранопровода с цел диференциране и систематизиране на нарушенията в хемостазата.

5. За първи път у нас се прави проучване, което да систематизира данните от ротационната тромбеластометрия и конвенционалните тестове за хемостаза и да определи диагностичната надеждност на двата метода.

6. За първи път у нас са диференцирани и систематизирани диагностични критерии за бърза оценка на риска от кървене от варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза чрез използването на ротационна тромбеластометрия.

X. ЛІТЕРАТУРА

1. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*. 2006; 46(8): 1279-85.
2. Abraldes JG, Albillos A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009; 136:1651–1658.
3. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290:G980–G987.
4. Abraldes JG, Rodriguez-Vilarrupla A, Graupera M, Zafra C, Garcia-Caldero H, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2007; 46:1040–1046.
5. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003; 37:902–908.
6. Abuelkasem E, Mazzeffi MA, Lu SY, Planinsic RM, Sakai T, Tanaka KA. Ex vivo evaluation of four different viscoelastic assays for detecting moderate to severe coagulopathy during liver transplantation. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015. Epub 2015/11/27.
7. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(6):1000-7.

8. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*. 2012; 367(8):716-24.
9. Alexander DC, Butt WW, Best JD, Donath SM, Monagle PT, Shekerdemian LS. Correlation of thromboelastography with standard tests of anticoagulation in paediatric patients receiving extracorporeal life support. *Thromb Res*. 2010;125(5):387-92.
10. Assis DN, Schilsky ML. Testing and management of thrombocytopenia and coagulopathy in the pre- and postliver transplant patient. *Minerva gastroenterologica e dietologica*. 2010;56(3):331- 43.
11. Auzinger G, O'Callaghan GP, Bernal W, Sizer E, Wendon JA. Percutaneous tracheostomy in patients with severe liver disease and a high. *Crit Care*. 2007; 11(5): R110.
12. Banares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, Garcia-Pagan JC, de Diego A, et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1999; 30: 79–83.
13. Basili S, Raparelli V, Violi F. The coagulopathy of chronic liver disease: Is there a causal relationship with bleeding? Yes. *European Journal of Internal Medicine*. 2010; 21(2): 62-4.
14. Bataller R, Gines P, Nicolas JM, Gorbign MN, Garcia-Ramallo E, Gasull X, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 2000; 118:1149–1156.
15. Bathal PS, Grossmann HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol*. 1985; 1: 325–329.
16. Bellest L, Eschwège V, Poupon R, Chazouillères O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology*. 2007 Aug;46(2): 528-34.
17. Ben-Ari Z, Panagou M, Patch D, Bates S, Osman E, Pasi J, et al. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary

- sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography. *J Hepatol.* 1997; 26(3): 554-9.
18. Benson AB, Austin GL, Berg M, McFann KK, Thomas S, Ramirez G, et al. Transfusion-related acute lung injury in ICU patients admitted with gastrointestinal bleeding. *Intensive Care Med.* 2010; 36(10): 1710-7.
 19. Berzigotti A, Bosch J. Pharmacologic management of portal hypertension. *Clin Liver Dis.* 2014; 18: 303–317.
 20. Besser M, Baglin C, Luddington R, van Hylckama Vlieg A, Baglin T. High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* 2008; 6(10): 1720-5.
 21. Bevers EM, Comfurius P, Zwaal RF. Platelet procoagulant activity: physiological significance and mechanisms of exposure. *Blood rev* 1991; 5: 146-54.
 22. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013; 58:593–608.
 23. Blake JC, Sprengers D, Grech P, McCormick PA, McIntyre N, Burroughs AK. Bleeding time in patients with hepatic cirrhosis. *BMJ.* 1990; 301(6742):12-5.
 24. Bochsén L, Johansson PI, Kristensen AT, Daugaard G, Ostrowski SR. The influence of platelets, plasma and red blood cells on functional haemostatic assays. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis.* 2011; 22(3): 167-75.
 25. Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, et al. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology* 1986; 6: 79-86.
 26. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. *Transfus Med Rev.* 2011.
 27. Bolliger D, Szlam F, Levy JH, Molinaro RJ, Tanaka KA. Haemodilution-induced profibrinolytic state is mitigated by fresh-frozen plasma: implications for early haemostatic intervention in massive haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2010; 104(3): 318-25.

28. Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth.* 2009; 102(6): 793-9.
29. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009; 6: 573–582.
30. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann RJ. Current management of portal hypertension. *J Hepatol.* 2003; 38: S54–S68.
31. Bosch J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2010; 51: 2214–2218.
32. Bowbrick VA, Mikhailidis DP, Stansby G. Influence of platelet count and activity on thromboelastography parameters. *Platelets.* 2003; 14(4): 219-24.
33. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495-500.
34. Cakir T, Cingi A, Yegen C. Coagulation dynamics and platelet functions in obstructive jaundiced patients. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2009; 24(5): 748-51.
35. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, Tripodi A, Sanyal AJ; Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology.* 2006; 44(4): 1039-46.
36. Carroll RC, Craft RM, Chavez JJ, Snider CC, Kirby RK, Cohen E. Measurement of functional fibrinogen levels using the Thrombelastograph. *Journal of clinical anesthesia.* 2008; 20(3): 186-90.
37. Chakroun T, Gerotziapas GT, Seghatchian J, Samama MM, Hatmi M, Elalamy I. The influence of fibrin polymerization and platelet-mediated contractile forces on citrated whole blood thromboelastography profile. *Thromb Haemost.* 2006; 95(5): 822-8.
38. Chau TN, Chan YW, Patch D, Tokunaga S, Greenslade L, Burroughs AK. Thrombelastographic changes and early rebleeding in cirrhotic patients with variceal bleeding. *Gut.* 1998; 43(2): 267-71.

39. Chitlur M, Lusher J. Standardization of thromboelastography: values and challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(7): 707-11.
40. Coakley M, Hall JE, Evans C, Duff E, Billing V, Yang L, et al. Assessment of thrombin generation measured before and after cardiopulmonary bypass surgery and its association with postoperative bleeding. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2011; 9(2): 282-92.
41. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006; 20(4): 548-53.
42. Coch L, Mejias M, Berzigotti A, Garcia-Pras E, Gallego J, Bosch J, et al. Disruption of negative feedback loop between vasohibin-1 and vascular endothelial growth factor decreases portal pressure, angiogenesis, and fibrosis in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2014; 60:633–647.
43. Coppell JA, Thalheimer U, Zambruni A, Triantos CK, Riddell AF, Burroughs AK, et al. The effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thromboelastogram (TEG): an in-vitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with conventional coagulation assays. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2006; 17(2) :97-104.
44. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy Does Not Protect Against Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Chronic Liver Disease. *Chest*. 2010; 137(5): 1145-9.
45. Dahlback B. Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int J Hepatol* 2004; 79: 109-16.
46. Dai Y, Lee A, Critchley LAH, White PF. Does Thromboelastography Predict Postoperative Thromboembolic Events? A Systematic Review of the Literature. *Anesthesia and Analgesia*. 2009; 108(3): 734-42.
47. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1611–1624.

48. De Gottardi, A.; Berzigotti, A.; Seijo, S.; D'Amico, M.; Abraldes, JG.; Garcia-Pagan, JC., et al. Dark chocolate attenuates the post-prandial increase in HVPG in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatology*. 2010; 52; S9.
49. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, De Maria N, Di Maira T, Begliomini B, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy. A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2015.
50. DeLeve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology*. 2008; 48(3): 920–930.
51. DeLeve LD, Wang X, Hu L, McCuskey MK, McCuskey RS. Rat liver sinusoidal endothelial cell phenotype is maintained by paracrine and autocrine regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; 287:G757–G763.
52. DeLeve, LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2015. 61(5):1740-6.
53. Diaz LK, Teruya J. Liver biopsy. *N Eng J Med* 2001; 344: 2030.
54. Dillon JF, Simpson KJ, Hayes PC. Liver biopsy bleeding time: an unpredictable event. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:269-71.
55. Ding BS, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature*. 2014; 505: 97–102.
56. Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature*. 2010; 468: 310–315.
57. Dupont J, Messiant F, Declerck N, Tavernier B, Jude B, Durinck L, et al. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg*. 1996; 83(4): 681-6.
58. Elias JE, Mackie I, Eapen CE, Chu P, Shaw JC, Elias E. Porto-pulmonary hypertension exacerbated by platelet transfusion in a patient with ADAMTS13 deficiency. *J Hepatol*. 2013;58(4): 827-30.

59. Escorsell A, Bordas JM, Feu F, Garcia-Pagan JC, Gines A, Bosch J, et al. Endoscopic assessment of variceal volume and wall tension in cirrhotic patients: effects of pharmacological therapy. *Gastroenterology*. 1997; 113: 1640–1646.
60. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci*. 1981 May; 26(5): 388-93.
61. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*. 2008;101(6):769-73.
62. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion*. 2010;50(12): 2571-6.
63. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology*. 2007; 46:1208–1217.
64. Fernandez M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol*. 2009; 50: 604–620.
65. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology*. 2004; 126:886–894.
66. Fernandez, M. Molecular pathophysiology of portal hypertension. *Hepatology*. 2015; 61(4): 1406-15.
67. Folkman J. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1757–1763.
68. Fries D, Haas T, Klingler A, Streif W, Klima G, Martini J, et al. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy-a porcine model. *Br J Anaesth*. 2006; 97(4):460-7.
69. Gallimore MJ, Harris SL, Tappenden KA, Winter M, Jones DW. Urokinase induced fibrinolysis in thromboelastography: a model for studying fibrinolysis

- and coagulation in whole blood. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2005; 3(11): 2506-13.
70. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg*. 2008; 106(5): 1366-75.
71. Garcia-Pagan JC, Shah VH. Microparticles and paracrine signaling in portal hypertension: crucial conversations or idle chat? *Gastroenterology*. 2012; 143: 22–25.
72. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:823–832.
73. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010; 51:1445–1449.
74. Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, Tuddenham EG, Makris M, Burroughs AK. Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(9):1994-2000.
75. Gersh KC, Nagaswami C, Weisel JW. Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes. *Thromb Haemost*. 2009;102(6):1169-75. Epub 2009/12/08.
76. Giannini EG, Greco A, Marenco S, Andorno E, Valente U, Savarino V. Incidence of Bleeding Following Invasive Procedures in Patients With Thrombocytopenia and Advanced Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(10): 899-902.
77. Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First-line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery: A Retrospective, Single-center Cohort Study. *Anesthesiology*. 2011.
78. Gorton HJ, Warren ER, Simpson NA, Lyons GR, Columb MO. Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. *Anesth Analg*. 2000; 91(5): 1279-81.

79. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004; 40:484-8.
80. Grace JA, Klein S, Herath CB, Granzow M, Schierwagen R, Masing N, et al. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 145:874-884.
81. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Peralta C, Bragulat M, Corominola H, et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology*. 2003; 37:172-181.
82. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Titos E, Claria J, Massaguer A, Bosch J, et al. 5-lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: a possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology*. 2002; 122: 387-393.
83. Groszmann R, Kotelanski B, Cohn JN, Khatri IM. Quantitation of portasystemic shunting from the splenic and mesenteric beds in alcoholic liver disease. *Am J Med*. 1972; 53:715-722.
84. Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39(4 Suppl 2): S125-S130.
85. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990; 99:1401-1407.
86. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005; 353:2254-2261.
87. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*. 1994; 20:1359-1363.
88. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003; 122(1):10-23.

89. Gunduz E, Akay OM, Bal C, Gulbas Z. Can thrombelastography be a new tool to assess bleeding risk in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura? *Platelets*. 2011; 22(7):516-20.
90. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology*. 1998; 28:926–931.
91. Guyton, AC. Arterial pressure and hypertension. WB Saunders; Philadelphia: 1980.
92. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie; einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klinische Wochenschrift*. 1948; 26(37-38): 577-83.
93. Hedner U, Erhardsten E. Hemostatic disorders in liver disease. *Diseases of the liver*. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins; 2003. 625-35;
94. Hemker HC, Al Dieri R, De Smedt E, Beguin S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb Haemost*. 2006; 96(5): 553-61.
95. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoord R, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2003;33(1):4-15.
96. Hepner DL, Concepcion M, Bhavani-Shankar K. Coagulation status using thromboelastography in patients receiving warfarin prophylaxis and epidural analgesia. *Journal of clinical anesthesia*. 2002;14(6):405-10. Epub 2002/10/24.
97. Herbstreit F, Winter EM, Peters J, Hartmann M. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia*. 2010;65(1):44-9.
98. Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Turnes J, Bellot P, Deulofeu R, Abraldes JG, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*. 2006; 43:485–491.
99. Hezard N, Bouaziz-Borgi L, Remy MG, Florent B, Nguyen P. Protein C deficiency screening using a thrombin-generation assay. *Thromb Haemost*. 2007;97(1):165-6.

100. Hickman IJ, Sullivan CM, Flight S, Campbell C, Crawford DH, Masci PP, et al. Altered clot kinetics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology*. 2009;8(4):331-8.
101. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81(2):360-5.
102. Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *The Netherlands journal of medicine*. 2009;67(2):46-53.
103. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):958-65. Epub 2001/07/04. 19. Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(1):17-25.
104. Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost*. 2004 Feb;91(2):267-75.
105. Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;296(4):397-402.
106. Huntington JA. Mechanisms of glycosaminoglycan activation of the serpins in hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003;1(7):1535-49.
107. Iwakiri Y, Shah V, Rockey DC. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – Current status and future directions. *J Hepatol*. 2014; 61:912–924.
108. Jagavelu K, Routray C, Shergill U, O'Hara SP, Faubion W, Shah VH. Endothelial cell toll-like receptor 4 regulates fibrosis-associated angiogenesis in the liver. *Hepatology*. 2010; 52:590–601.
109. Jarnagin WR, Rockey DC, Koteliansky VE, Wang SS, Bissell DM. Expression of variant fibronectins in wound healing: cellular source and

- biological activity of the EIIIA segment in rat hepatic fibrogenesis. *J Cell Biol.* 1994; 127:2037–2048.
110. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic.* 2007;82(7):864-73.
 111. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, Jr., et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg.* 1985;64(9):888-96.
 112. Kargili A, Cipil H, Karakurt F, Kasapoglu B, Koca C, Aydin M, et al. Hemostatic alterations in fatty liver disease. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis.* 2010;21(4):325-7.
 113. Kashuk JL, Moore EE, Sabel A, Barnett C, Haenei J, Le T, et al. Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients. *Surgery.* 2009;146(4):764-74.
 114. Katori N, Tanaka KA, Szlam F, Levy JH. The effects of platelet count on clot retraction and tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis on thrombelastography. *Anesth Analg.* 2005;100(6):1781-5.
 115. Kettner SC, Gonano C, Seebach F, Sitzwohl C, Acimovic S, Stark J, et al. Endogenous heparin- like substances significantly impair coagulation in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg.* 1998;86(4):691-5.
 116. Kim WH, Park JB, Jung CW, Kim GS. Rebalanced hemostasis in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2014.
 117. Kitchen DP, Kitchen S, Jennings I, Woods T, Walker I. Quality assurance and quality control of thrombelastography and rotational Thromboelastometry: the UK NEQAS for blood coagulation experience. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(7):757-63.
 118. Kleinegris MC, Bos MH, Roest M, Henskens Y, Ten Cate-Hoek A, Van Deursen C, et al. Cirrhosis patients have a coagulopathy that is associated with decreased clot formation capacity. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* 2014;12(10):1647-57.

119. Kotelanski B, Groszmann RJ, Cohn JN. Circulation times in the splanchnic and hepatic beds in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 1972; 63:102–111.
120. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec cirrhosis. *J Clin Invest*. 1953; 32:1025–1033.
121. Kupesiz A, Rajpurkar M, Warriar I, Hollon W, Tosun O, Lusher J, et al. Tissue plasminogen activator induced fibrinolysis: standardization of method using thromboelastography. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2010;21(4):320-4.
122. Lang T, Bauters A, Braun SL, Potzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2005;16(4):301-10.
123. Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, et al. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2009;108(3):751-8.
124. Lang T, Toller W, Gutl M, Mahla E, Metzler H, Rehak P, et al. Different effects of abciximab and cytochalasin D on clot strength in thrombelastography. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2004;2(1):147-53.
125. Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM. Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests; a presumptive test for hemophilia and a simple one-stage antihemophilic factor assay procedure. *J Lab Clin Med*. 1953 Apr;41(4):637-47.
126. Larsen OH, Ingerslev J, Sorensen B. Whole blood laboratory model of thrombocytopenia for use in evaluation of hemostatic interventions. *Annals of hematology*. 2007;86(3):217-21.
127. Lavina B, Gracia-Sancho J, Rodriguez-Vilarrupla A, Chu Y, Heistad DD, Bosch J, et al. Superoxide dismutase gene transfer reduces portal pressure in CCl4 cirrhotic rats with portal hypertension. *Gut*. 2009; 58:118–125.
128. Lebrec D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol – A medical treatment for portal hypertension? *Lancet*. 1980; 2:180–182.

129. Lee FY, Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Administration of N omega-nitro-L-arginine ameliorates portal-systemic shunting in portal-hypertensive rats. *Gastroenterology*. 1993; 105:1464–1470.
130. Leebeek FW, Kluft C, Knot EA, de Maat MP, Wilson JH. A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1991;101(5):1382-90.
131. Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom IT, Hendriks HG, Meijers JC, Porte RJ. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol*. 2010;52(3):355-61.
132. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, Leebeek FW. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*. 2006 Jul;44(1):53-61.
133. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol*. 2010;53(2):362-71.
134. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116(6):878-85.
135. MacDonald SG, Luddington RJ. Critical factors contributing to the thromboelastography trace. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(7):712-22.
136. Mallett SV, Cox DJ. Thrombelastography. *Br J Anaesth*. 1992;69(3):307-13.
137. Mancuso A, Fung K, Cox D, Mela M, Patch D, Burroughs AK. Assessment of blood coagulation in severe liver disease using thromboelastography: use of citrate storage versus native blood. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2003;14(2):211- 6.
138. Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(1):17-25.
139. Mann KG. Thrombin formation. *Chest*. 2003;124(3 Suppl):4S-10S.

140. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* 2006;4(4):721-3.
141. Marrone G, Russo L, Rosado E, Hide D, Garcia-Cardena G, Garcia-Pagan JC, et al. The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial-stellate cell deactivation induced by statins. *J Hepatol.* 2013; 58:98–103.
142. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy JD, Marleau D, Lapointe R, et al. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation.* 2008;85(7):956-62.
143. Matei V, Rodriguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, Colomer D, Fernandez M, Bosch J, et al. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl4 cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 44:44–52.
144. McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, Hirsh AL, Bennett-Guerrero E. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg.* 2005; 100(6): 1576-83.
145. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, et al. A 21 year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99: 1396-400.
146. McKee RF, Hodson S, Dawes J, Garden OJ, Carter DC. Plasma concentrations of endogenous heparinoids in portal hypertension. *Gut.* 1992;33(11):1549-52.
147. Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP, Garcia-Pagan JC, Fallon MB, Shah VH, et al. Inflammation and portal hypertension – The undiscovered country. *J Hepatol.* 2014; 61:155–163.
148. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology.* 2009; 49:1245–1256.

149. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg*. 2007;105(4):905-17.
150. Molinaro RJ, Szlam F, Levy JH, Fantz CR, Tanaka KA. Low plasma fibrinogen levels with the Clauss method during anticoagulation with bivalirudin. *Anesthesiology*. 2008;109(1):160-1.
151. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol*. 2002;37(4):463-70.
152. Moreno AH, Burchell AR, Rousselot LM, Panke WF, Slafsky F, Burke JH. Portal blood flow in cirrhosis of the liver. *J Clin Invest*. 1967; 46:436–445.
153. Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, Wang AT, Paul A, Erwin PJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2010;50(6):1370-83.
154. Nascimento B, Al Mahoos M, Callum J, Capone A, Pacher J, Tien H, et al. Vitamin K- dependent coagulation factor deficiency in trauma: a comparative analysis between international normalized ratio and thromboelastography. *Transfusion*. 2012; 52(1):7-13.
155. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelsson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock*. 2008;30(6):623-7.
156. Ng VL. Liver disease, coagulation testing, and hemostasis. *Clin Lab Med*. 2009;29(2):265-82.
157. Nielsen VG. A comparison of the Thrombelastograph and the ROTEM. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2007;18(3):247-52.
158. Northup PG, Caldwell SH. New concepts of coagulation and bleeding in liver disease. *Internal and emergency medicine*. 2010;5(1):3-6.
159. Northup PG, Intagliata NM. Anticoagulation in cirrhosis patients: what don't we know? *Liver Int*. 2011; 31:4–6.

160. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(7):1524-8; quiz 680.
161. Northup PG. Hypercoagulation in liver disease. *Clin Liver Dis*. 2009;13(1):109-16.
162. Noval-Padillo JA, Leon-Justel A, Mellado-Miras P, Porrás-Lopez F, Villegas-Duque D, Gomez- Bravo MA, et al. Introduction of Fibrinogen in the Treatment of Hemostatic Disorders During Orthotopic Liver Transplantation: Implications in the Use of Allogenic Blood. *Transplantation proceedings*. 2010;42(8):2973-4.
163. Novo E, Cannito S, Zamara E, Valfre di BL, Caligiuri A, Cravanzola C, et al. Proangiogenic cytokines as hypoxia-dependent factors stimulating migration of human hepatic stellate cells. *Am J Pathol*. 2007; 170:1942–1953.
164. Ogawa S, Szlam F, Chen EP, Nishimura T, Kim H, Roback JD, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion*. 2012;52(1):14-22.
165. Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;73(1):60-6.
166. Papatheodoridis GV, Patch D, Webster GJ, Brooker J, Barnes E, Burroughs AK. Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: a prospective study using thrombelastography. *Hepatology*. 1999;29(4):1085-90. Epub 1999/03/30.
167. Pereboom ITA, de Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HGD, Lisman T, Porte RJ. Platelet Transfusion During Liver Transplantation Is Associated with Increased Postoperative Mortality Due to Acute Lung Injury. *Anesthesia and Analgesia*. 2009;108(4):1083-91.

168. Pihusch R, Rank A, Gohring P, Pihusch M, Hiller E, Beuers U. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *J Hepatol.* 2002;37(5):548-55.
169. Porte RJ, Lisman T, Tripodi A, Caldwell SH, Trotter JF, Coagulation Liver Dis Study G. The International Normalized Ratio (INR) in the MELD Score: Problems and Solutions. *American Journal of Transplantation.* 2010;10(6):1349-53.
170. Proctor RR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. *Am J Clin Pathol.* 1961; 36: 212-9.
171. Quick AJ. The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice. *J Biol Chem* 1935; 109:73-4.
172. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka K, Haverich A, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2009; 138(3): 694-702.
173. Rautou PE, Bresson J, Sainte-Marie Y, Vion AC, Paradis V, Renard JM, et al. Abnormal plasma microparticles impair vasoconstrictor responses in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012; 143:166–176.
174. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoor C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2013;11(2):307-14.
175. Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M, Mastai R, Kravetz D, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1989; 96:873–880.
176. Rivard GE, Brummel-Ziedins KE, Mann KG, Fan L, Hofer A, Cohen E. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thrombelastography. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2005;3(9):2039-43.

177. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology*. 2004;100(3):722-30.
178. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
179. Rockey DC, Housset CN, Friedman SL. Activation-dependent contractility of rat hepatic lipocytes in culture and in vivo. *J Clin Invest*. 1993; 92:1795–1804.
180. Rosado E, Rodriguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Tripathi D, Garcia-Caldero H, Bosch J, et al. Terutroban, a TP-receptor antagonist, reduces portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2013; 58:1424–1435.
181. Rossetto V, Spiezia L, Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Maggiolo S, Simioni P. Whole blood rotation thromboelastometry (ROTEM(R)) profiles in subjects with non-neoplastic portal vein thrombosis. *Thromb Res* 2013; 132: e131-e134.
182. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(2):289-95.
183. Samama CM, Ozier Y. Near-patient testing of haemostasis in the operating theatre: an approach to appropriate use of blood in surgery. *Vox sanguinis*. 2003;84(4):251-5.
184. Sankey EA, Crow J, Mallett SV, Alcock RJ, More L, Burroughs AK, et al. Pulmonary platelet aggregates: possible cause of sudden peroperative death in adults undergoing liver transplantation. *Journal of clinical pathology*. 1993;46(3):222-7.
185. Schemmer P, Decker F, Dei-Anane G, Henschel V, Buhl K, Herfarth C, Riedl S. The vital threat of an upper gastrointestinal bleeding: Risk factor analysis of 121 consecutive patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12(22):3597-601.
186. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, Jambor C. Hyperfibrinolysis After Major Trauma: Differential Diagnosis of Lysis Patterns and Prognostic Value of

- Thrombelastometry. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care*. 2009;67(1):125-31.
187. Schochl H, Posch A, Hanke A, Voelckel W, Solomon C. High-dose fibrinogen concentrate for haemostatic therapy of a major trauma patient with recent clopidogrel and aspirin intake. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. 2010;70(6):453-7.
188. Schols SEM, Lance MD, Feijge MAH, Damoiseaux J, Marcus MA, Hamulyak K, et al. Impaired thrombin generation and fibrin clot formation in patients with dilutional coagulopathy during major surgery. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010;103(2):318-28.
189. Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology*. 2006; 130:1886–1900.
190. Segal H, Cottam S, Potter D, Hunt BJ. Coagulation and fibrinolysis in primary biliary cirrhosis compared with other liver disease and during orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1997;25(3):683-8.
191. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*. 2005; 45(9): 1413-25.
192. Seki E, De MS, Osterreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med*. 2007; 13:1324–1332.
193. Seo YS, Kwon JH, Yaqoob U, Yang L, De Assuncao TM, Simonetto DA, et al. HMGB1 recruits hepatic stellate cells and liver endothelial cells to sites of ethanol-induced parenchymal cell injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013; 305:G838–G848.
194. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, et al. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest*. 1997; 100:2923–2930.
195. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced

- caveolin binding in experimental cirrhosis in the Rat. *Gastroenterology*. 1999; 117:1222–1228.
196. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999;88(2):312-9.
197. Sikuler E, Kravetz D, Groszmann RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. *Am J Physiol*. 1985; 248:G618–G625.
198. Simonetto DA, Yang HY, Yin M, deAssuncao TM, Kwon JH, Hilsher M, et al. Chronic passive venous congestion drives hepatic fibrogenesis via sinusoidal thrombosis and mechanical forces. *Hepatology*. 2014; 61(2):648–659.
199. Smalberg JH, Leebeek FW. Superimposed coagulopathic conditions in cirrhosis: infection and endogenous heparinoids, renal failure, and endothelial dysfunction. *Clin Liver Dis*. 2009;13(1):33-42.
200. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(1):96-101.
201. Sorensen B, Ingerslev J. Whole blood clot formation phenotypes in hemophilia A and rare coagulation disorders. Patterns of response to recombinant factor VIIa. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004;2(1):102-10.
202. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DBL, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *British Journal of Haematology*. 2004;126(1):139-52.
203. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, Sterling RK, Puri P, Fuchs M, et al. Acute liver injury/ failure (ALI/ALF) results in balanced hemostasis despite elevated INR. *Hepatology*. 2010;52(4):1082A-3A.
204. Stravitz RT. Potential applications of thromboelastography in patients with acute and chronic liver disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2012;8(8):513-20.

205. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, et al. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion* 2003;67:138-45.
206. Thabut D, Moreau R, Lebrec D. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011; 53:683–694.
207. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol*. 2010; 53:976–980.
208. Thalheimer U, Triantos C, Samonakis D, Patch D, Burroughs AK, Riddell A, et al. Endogenous heparinoids in acute variceal bleeding. *Gut*. 2005;54(2):310-1.
209. Thalheimer U, Triantos C, Samonakis D, Patch D, Burroughs AK. Heparin effect on thromboelastography after transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(12):1463-70.
210. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Zambruni A, Senzolo M, Leandro G, et al. A comparison of kaolin-activated versus nonkaolin-activated thromboelastography in native and citrated blood. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2008;19(6):495-501.
211. Toukh M, Siemens DR, Black A, Robb S, Leveridge M, Graham CH, et al. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer. *Thromb Res*. 2014;133(1):88-95.
212. Trebicka J, Hennenberg M, Odenthal M, Shir K, Klein S, Granzow M, et al. Atorvastatin attenuates hepatic fibrosis in rats after bile duct ligation via decreased turnover of hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 2010; 53:702–712.
213. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Multicenter randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology*. 2007; 46: 269A.

214. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2011;9(9):1713-23.
215. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(2):141-8.
216. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. *Br J Haematol*. 2009;147(1):77-82.
217. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Clerici M, Dell'era A, Aghemo A, et al. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Internal and emergency medicine*. 2012; 7(2): 139-44.
218. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, Mannucci PM. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology*. 2007;46(2): 520-7.
219. Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, Cosmi B, Palareti G, Mannucci PM. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2008;6(8):1327- 33.
220. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol*. 2007;46(4):727-33.
221. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *The New England journal of medicine*. 2011;365(2):147-56.
222. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology*. 2006; 44(2): 440-5.

223. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2105-11.
224. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Lemma L, Jovani M, Rebulli P, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013;33(3):362-7.
225. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris FM, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thrombosis Research*. 2009;124(1):132-6.
226. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005;41(3):553-8.
227. Trotter JF. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin Liver Dis*. 2006;10(3):665-78, x-xi.
228. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(3):366-74.
229. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:506–512.
230. Tygstrup N, Winkler K, Mellemaard K, Ndreassen M. Determination of the hepatic arterial blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during surgery. *J Clin Invest*. 1962; 41:447–454.
231. van den Besselaar AMPH, Poller L, Tripodi A. Guidelines for thromboplastins and plasmas used to control oral anticoagulant therapy 1999. WHO Tech Rep Ser 1999: 889;64-93.
232. van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *Br J Haematol*. 2008;142(6):889-903.

233. Venema LF, Post WJ, Hendriks HG, Huet RC, de Wolf JT, de Vries AJ. An assessment of clinical interchangeability of TEG and RoTEM thromboelastographic variables in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2010;111(2): 339-44.
234. Villa E, Camma C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012; 143:1253–1260.
235. Violi F, Basili S, Raparelli V, Chowdary P, Gatt A, Burroughs AK. Patients with Liver Cirrhosis Suffer from Primary Haemostatic Defects? Fact or Fiction? *J Hepatol.* 2011.
236. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology.* 1984; 87: 1120–1123.
237. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology.* 1995; 21: 1238–1247.
238. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfus Med Rev.* 2014; 28(3): 107-13.
239. White H, Sosnowski K, Bird R, Jones M, Solano C. The utility of thromboelastography in monitoring low molecular weight heparin therapy in the coronary care unit. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis.* 2012; 23(4): 304-10.
240. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology.* 2002; 35:478–491.
241. Windberger U, Dibiasi C, Lotz EM, Scharbert G, Reinbacher-Koestinger A, Ivanov I, Ploszczanski L, Antonova N, Lichtenegger H. The effect of hematocrit, fibrinogen concentration and temperature on the kinetics of clot formation of whole blood. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020; 10:3233/CH-190799

242. Witek RP, Yang L, Liu R, Jung Y, Omenetti A, Syn WK, et al. Liver cell-derived microparticles activate hedgehog signaling and alter gene expression in hepatic endothelial cells. *Gastroenterology*. 2009; 136:320–330.
243. Yang L, Kwon J, Popov Y, Gajdos GB, Ordog T, Brekken RA, et al. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice. *Gastroenterology*. 2014; 146:1339–1350.
244. Yang Lu S, Tanaka KA, Abuelkasem E, Planinsic RM, Sakai T. Clinical applicability of rapid thrombelastography and functional fibrinogen thrombelastography to adult liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2014;20(9):1097-105.
245. Yu Q, Shao R, Qian HS, George SE, Rockey DC. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest*. 2000; 105:741–748.
246. Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, Garca-Pagan JC, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004; 126:749–755.
247. Zambruni A, Thalheimer U, Leandro G, Perry D, Burroughs AK. Thromboelastography with citrated blood: comparability with native blood, stability of citrate storage and effect of repeated sampling. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2004;15(1):103-7.
248. Zhu Q, Zou L, Jagavelu K, Simonetto DA, Huebert RC, Jiang ZD, et al. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol*. 2012; 56:893–899.
249. Zou L, Cao S, Kang N, Huebert RC, Shah VH. Fibronectin induces endothelial cell migration through beta1 integrin and Src-dependent phosphorylation of fibroblast growth factor receptor-1 at tyrosines 653/654 and 766. *J Biol Chem*. 2012; 287:7190–7202.

250. Гарванова М. Статистическа обработка и анализ на данни със SPSS. 2014; София.
251. Георгиева М, Каменарова М. Методично ръководство по статистика с приложение на SPSS. 2015; София.
252. Григоров Н. Портална хипертония. Доплерова характеристика и анализ. Абдоминална Доплер ехография, Н. Григоров (ред), София, ЗИП 2010: 121-153.
253. Димитрова-Карамфилова А., Царянки Г., Петков Д., Баев Б., Начев Г., Тромбеластография- обзор. Анестезиология и интензивно лечение, год XL, 2011, кн.1, 27-30.
254. Димитрова-Карамфилова А. Патокова Ю., Петрова И., Соларова-Мутафчиева Т., Царянки Г., Петков Д., Баев Г., Начев Г., Ротационна тромбеластография за оценка на нарушенията на хемостазата при пациенти след сърдечни операции. Анестезиология и интензивно лечение, год XL, 2011, кн.3, 3-8.
255. Ранчов Г. Медицинска статистика. 1997; София.

XI. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСТЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Данов К., Атанасов П., Чолаков О. Промени в хемостазата при пациенти с хронични чернодробни заболявания. Спешна медицина, Притурка 2020/23/1
2. Данов К., Чолаков О., Атанасов П. Тестове за оценка на коагулацията при пациенти с чернодробна цироза. Спешна медицина, Притурка 2020/23/1
3. Данов К., Атанасов П., Чолаков О. Промени във вътрешната система на хемостаза при пациенти с чернодробна цироза и варици на хранопровода. Спешна медицина, 2020/2
4. К. Данов, О. Чолаков, П. Атанасов, Д. Тодорова, И. Цветански, Н. Григоров. Влияние на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза и портална хипертония. Българска хепатогastroентерология 11/2019г
Притурка доклади от национален конгрес по хепатология