

СТАНОВИЩЕ

**от проф. д-р Фани Георгиева Мартинова, д.м.н.
Лаборатория по трансфузионна хематология
УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД - София**

**за дисертационен труд на тема “Ротационна тромбеластометрия като метод за
оценка на хемостазните промени и риска от варикозно кървене при болни с
чернодробна цироза”**

на д-р Камен Валентинов Данов

за присъждане на образователна и научна степен “Доктор”

по научна специалност „Вътрешни болести“,

в професионално направление 7.1. Медицина от област на висше образование

7. Здравеопазване и спорт

Пациентите с тежки чернодробни заболявания, като цироза или остра чернодробна недостатъчност, често са с хеморагична диатеза, тромбоцитопения и портална хипертония, като тези промени са различни при острите и хроничните състояния. Хемостазата в трите ѝ фази (първична хемостаза, коагулация и фибринолиза) се влияе от чернодробните заболявания. При пациенти с цироза първичната хемостаза се счита за нарушена поради тромбоцитна дисфункция и тромбоцитопения, фазата на коагулация също е нарушена и тези пациенти по-скоро са в състояние на хиперкоагулация, отколкото с тенденция към кървене. Това е в резултат на повишени нива на фактор VIII и фон Вилебранд фактор (vWF), на ендотелно активиране, понижени нива на протеин С от намалена чернодробна синтеза и евентуално увеличена консумация. И накрая, фазата на резорбиране на съсирека при хемостазата се счита за нарушена при пациенти с цироза, поради намалени нива на профибринолитични протеини.

Стандартните тестове за изследване на коагулацията, PT/INR или aPTT, оценяват само плазмените събития при хемостазата, като пропускат оформянето на съсирека от тромбоцитите, както и взаимодействията с другите клетъчни компоненти на кръвта. Следователно INR и aPTT не са информативни и могат да предоставят неадекватна и евентуално подвеждаща оценка на риска от кървене при пациенти с чернодробно заболяване.

Дисертационният труд на д-р Камен Данов е актуален и важен за медицинската наука и практика проблем, свързан с приложението на ротационната тромбеластометрия (ROTEM), като модерна концепция за балансирана хемостаза при пациенти с чернодробна

цироза и портална хипертония, за оценка на промените в цялостната хемостаза и оценка на риска от варикозно кървене при тези пациенти.

Дисертационният труд е представен на 198 страници, онагледен с 91 таблици и 60 фигури. Структуриран е според изискванията за дисертационен труд.

В целенасочен и изчерпателен **литературен обзор** д-р Камен Данов представя литературни данни относно промените, особеностите и диагностиката на хемостазата при болни с чернодробна цироза. Представени са съвременните теории за причините за варикозното кървене, структурните и функционални промени и фактори в патогенезата на порталната хипертония, особеностите на хемостазата при чернодробно заболяване, принципите на глобалните методи за мониторинг на коагулацията, принципите и параметрите на ротационната тромбеластометрия, сравнителни данни за приложението на конвенционалните коагулационни методи, данни за практическото приложение на тромбеластометрията при чернодробна цироза.

Цитираната литература обхваща 254 заглавия, от които 249 на английски език и 5 на български език. Обзорът е от актуални литературни източници (36% са от последните 10 години) и свидетелства за отличната информираност на докторанта относно разглежданата проблематика.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно - 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.

Задачите за постигането на целта са 5, определени са точно и логично и са свързани с основната цел. Те включват проучване при пациенти с чернодробна цироза с и без варикозно кървене и сравняване на отделните показатели на ROTEM, сравняване на ROTEM показателите с тези на конвенционалните коагулационни тестове, проучване на диагностичната стойност на ROTEM и разработване на диагностичен алгоритъм за оценка на риска при кървене на пациентите с чернодробна цироза.

Клиничният контингент включва 108 пациенти на възраст от 39 до 69 години, 91 мъже и 17 жени. Пациентите са разпределени в 3 групи: 55 пациенти с чернодробна цироза и кървене от варици на хранопровода, 29 пациенти с чернодробна цироза без кървене от варици на хранопровода и 24 пациенти без чернодробна патология, като контролна група.

Методите на изследване са хематологични методи за оценка на ПКК (брой на кръвните клетки, Hb и Ht), биохимични методи за оценка на тежестта на чернодробната цироза (ALAT, ASAT, GGT, AF, CRP), методи за изследване на хемостазата: конвенционални методи за изследване на Fibrinogen, PTT, INR и метод на ротационна тромбеластометрия с автоматичен анализатор ROTEM Sigma и статистически методи със статистически пакет IBM SPSS за въвеждане и обработване на данните.

Изследванията чрез ROTEM са извършени в 4 панела: **EXTEM** (активиране на външната система и общия път на кръвосъсирване); **INTEM** (активиране на вътрешната

са в референтни граници; 2) MCF в панела INTEM показва липса на значима разлика между двете групи. Пациентите с чернодробна цироза формират съсирек със сходна здравина, независимо от смутената коагулация в двете системи. 3) MCF в панела EXTEM показва значимо по-ниски стойности за I група, с кървене, т.е. има значима разлика в MCF между вътрешната и външната система на коагулацията.

9. Параметри на FIVTEM: FIVTEM е допълнителен панел към EXTEM и INTEM, който показва отклонения в хемостазата при пациенти с чернодробна цироза. 1) CT – 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 параметри, показва значими промени във фибринолизата при пациенти от I група с чернодробна цироза и кървене; 2) MCF не показва значителни разлики в трите групи в сравнение с останалите параметри на панелите, но е с отклонения от нормата при пациентите с варикозно кървене.

10. Параметри на HEPTEM: 1) CT в двете групи с чернодробна цироза показва тенденция за скъсяване на времето за съсирване, особено в група I и промени, суспектни за наличие на ендогенна хепатизация, също в група I; 2) MCF резултатите се различават за първите две групи в сравнение с контролната. Наблюдават се хемостазни промени при пациентите с чернодробна цироза, наличие на ендогенна хепаринизация, независимо от наличието на епизод на кървене, особено при пациентите от група I.

11. Сравнителен анализ на резултатите на ROTEM и конвенционалните хемостазни тестове: 1) INR показва значима разлика в двете групи с чернодробна цироза, в сравнение с контролната група. Няма значима разлика между групата с кървене и групата без кървене; 2) aPTT – липсва разлика в стойностите между първите 2 групи и зависимост с наличието на кървене. В контролната група стойностите на aPTT са в референтни граници.

12. Диагностична надежност на конвенционалните хемостазни тестове: Установява се 1) ниска диагностична стойност и липса на зависимост между параметрите на EXTEM и INR, като параметър на външната с-ма на хемостаза. Липсва връзка между показателите на ROTEM и INR; 2) Липсва връзка между показателите на INTEM и aPTT, като параметър на външната система на хемостазата; 3) Повишен тромбоцитен брой и повишени стойности на CFT в INTEM; 4) Понижен тромбоцитен брой и повишени стойности на CFT (удължено време за образуване на съсирек) в INTEM; 5) Удълженото време за CFT не зависи само от тромбоцитния брой, който в двете групи е в близък диапазон.

Изводи и приноси

Въз основа на получените резултати д-р Камен Данов оформя **5 извода**, които са свързани с целта и задачите на дисертационната тема и с резултатите от отделните научни детайли на проучването.

Приносите на дисертационния труд, според автора са 6. За първи път у нас 1) извършено е проучване за приложимостта на метода ротационна тромбоеластометрия за

система и общия път на кръвосъсирване); **FIBTEM** (подтискане на тромбоцитната функция за оценка на фибриноген/фибрин в образуването на съсирека); **HEPTEM** (оценка на наличието на хепарин). Проследени са показателите време на съсирване (СТ), време на образуване на съсирека (CFT); максимална здравина на съсирека (MCF), индекс на тромбодинамичен потенциал (TPI).

Собствените резултати включват:

- 1. Изследване на конвенционалните хемостазни тестове (PT sec., PT%, INR, aPTT) и разпределението им сред пациентите в трите групи и по пол.** Установяват се най-високи стойности на INR в групи I и II, а на aPTT – в група II, без кървене.
- 2. Изследване на тромбоцитен брой** - най-ниски стойности се установяват при пациентите от група I с кървене, по-често при жени.
- 3. Тестове за възпалителна активност (брой левкоцити, CRP) –** левкоцитният брой не показва значимо повишаване или отклонения в трите групи; повишени са серумните нива на CRP в група I.
- 4. Параметри на INTEM:** 1) СТ и CFT не показват съществена разлика между група I и група II, но се различават значимо от контролната група, особено група I с кървене; 2) TPI показва значима връзка с наличието на епизоди на кървене при чернодробна цироза; 3) в контролната група III няма коагулационни нарушения и TPI при ROTEM е съизмерим за всеки отделен случай, поради липса на чернодробна патология.
- 5. Параметри на EXTEM:** значителни промени има в стойностите на СТ, CFT и TPI; 1) в група I се наблюдават две тенденции - за влошена коагулация и за хиперкоагулация; 2) TPI значимост в група II, без кървене; 3) TPI с висока чувствителност и по-ниска специфичност за контролната група III, без чернодробна патология и служи като референтна група.
- 6. Параметри на FIBTEM:** наблюдава се тенденция към изразена фибринолиза или смутена фибринолиза, значими разлики в 5-те показателя за оценка; сигнификантна разлика за I група с кървене, в сравнение с II група и контролата; СТ показва най-голям диапазон на стойности в I група и потвърждава, че е налице състояние на хиперкоагулация с нарушена фибринолиза или състояние с хипокоагулация със смутена фибринолиза.
- 7. Параметри на HEPTEM:** наблюдава се значителна разлика в активността на този панел и хетерогенността на коагулационните нарушения при пациентите с епизод на кървене I група; силно завишени и значителен брой понижени стойности са на СТ и CFT.
- 8. Изследване на TPI в EXTEM и INTEM тестовете и определяне на референтните граници на показателите TPI, CFT, MCF:** 1) TPI - Индексът на тромбодинамичния потенциал е показател, който определя способността за коагулация в двете системи на кръвосъсирването. Пациентите с чернодробна цироза са с промени във формирането на съсирека, които не са еднопосочни - част от тях са със смутена коагулация с недостатъчно образуван съсирек, а при друга – в състояние на хиперкоагулация. Различията на резултатите са при I група с кървене, в сравнение с тези във II група, при която стойностите

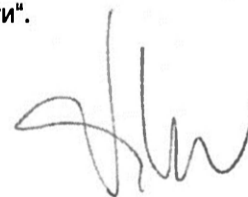
оценка на хемостазните промени при пациенти с чернодробна цироза и варици на хранопровода; 2) чрез ротационна тромбоеластометрия са проучени хемостазните промени при пациенти с кървене от варици на хранопровода; 3) извършен е сравнителен анализ на конвенционалните тестове за изследване на хемостазата при болни с чернодробна цироза с кървене и без кървене и резултатите са сравнени с параметрите на ротационната тромбоеластометрия; 4) установени са праговите стойности на тромбодинамичния потенциал на болни с чернодробна цироза с кървене и без кървене; 5) систематизирани са данните от сравнителното проучване и е определена диагностичната надеждност на конвенционалните тестове за изследване на хемостазата и параметрите на ротационната тромбоеластометрия; 6) систематизирани са диагностичните критерии за бърза оценка на риска от кървене при пациенти с чернодробна цироза чрез използване на ротационната тромбоеластометрия.

Във връзка с дисертацията са публикувани общо 4 статии в български списания.

В заключение, дисертационният труд на д-р Камен Данов е много добре планиран, изпълнен и написан на правилен български език и научен стил, в достатъчен обем и убедително илюстриран с таблици и фигури. Разработената тема е съвременна, актуална в теоретичен и в практически аспект. Използването на съвременната ротационна тромбоеластометрия като диагностичен метод за оценка на хемостазата, за оценка на риска от кървене и необходимостта от хемотрансфузии, за оценка на терапевтичната стратегия при нарушенията на хемостазата, високата надеждност и бързина на изследване са изключително важни за дейностите в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“. В това отношение д-р Камен Данов е „пионер“ във въвеждането на ротационната тромбоеластометрия за цялостната оценка на хемостазата при пациенти с чернодробна патология и кървене. Теоретичните изводи от това проучване са оригинални и важни за българската гастроентерология.

По своето съдържание, изводи и научно-практически приноси представеният дисертационен труд отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД - София и убедено препоръчвам на членовете на уважаемото научно жури да присъди на д-р Камен Валентинов Данов образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Вътрешни болести“.

21.10.2020 год.
София



Проф. д-р Фани Мартинова, д.м.н.