

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**

**КАТЕДРА ПО КЛИНИЧНА ЛАБОРАТОРИЯ И КЛИНИЧНА  
ИМУНОЛОГИЯ**

**РОТАЦИОННА ТРОМБЕЛАСТОМЕТРИЯ -  
ПРИЛОЖИМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНО-  
СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И СЛЕД СЪРДЕЧНИ ОПЕРАЦИИ  
ПОД ЕКСТРАКОРПОРАЛНО КРЪВООБРАЩЕНИЕ**

**Д-р Антоанета Иванова Димитрова-Карамфилова**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**на**  
**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**  
за присъждане на научна и образователна степен  
“ДОКТОР”

**Научен ръководител:**  
**Проф. д-р Иванка Паскалева д. м.**

София - 2013

**РОТАЦИОННА ТРОМБЕЛАСТОМЕТРИЯ -  
ПРИЛОЖИМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНО-  
СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И СЛЕД СЪРДЕЧНИ  
ОПЕРАЦИИ ПОД ЕКСТРАКОРПОРАЛНО  
КРЪВООБРАЩЕНИЕ**

Д-р Антоанета Димитрова-Карамфилова,  
Клинична лаборатория, СБАЛССЗ „Света Екатерина”

## **СЪДЪРЖАНИЕ:**

<b>Въведение</b> .....	1 стр.
<b>Литературен обзор</b> .....	4 стр.
Хемостазни проблеми при пациенти със сърдечно-съдови заболявания и след сърдечни операции под екстракорпорално кръвообращение.....	4 стр.
Механизъм на хемостазата.....	6 стр.
Методични проблеми при изследване на хемостазата.....	15 стр.
Нарушения на хемостазата.....	18 стр.
Тромбеластография/тромбеластометрия.....	22 стр.
Заклучение.....	31 стр.
<b>Цел и задачи</b> .....	32 стр.
<b>Материали и методи</b> .....	33 стр.
Материали.....	33 стр.
Методи.....	37 стр.
<b>Резултати</b> .....	48 стр.
Сравнителен анализ на резултатите от параметрите на ROTEM® и конвенционалните хемостазни тестове.....	48 стр.
Корелационен анализ на общите хемостазни тестове с показателите на ротационната тромбеластометрия.....	56 стр.
Сравнителен анализ на резултатите при проследените пациенти преди и след хемотрансфузионна терапия.....	60 стр.
Определяне диагностичната стойност на показателите на ROTEM® за отдиференциране на трите групи.....	70 стр.
Определяне диагностичната стойност на конвенционалните хемостазни тестове за отдиференциране на петте групи.....	99 стр.
<b>Обсъждане</b> .....	107 стр.
<b>Диференциално–диагностичен алгоритъм на хемостазните нарушения и терапевтичен подход при пациенти след сърдечни операции под ЕКК</b> .....	119 стр.
<b>Изводи</b> .....	123 стр.
<b>Приноси</b> .....	125 стр.
<b>Литература</b> .....	126 стр.
<b>Приложения от 1 до 18</b> .....	139 стр.

## **I. ВЪВЕДЕНИЕ**

В патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания, както и при сърдечни операции важна роля имат нарушенията на хемостазата.

Сърдечната хирургия е свързана с висок риск както от тромботични усложнения, така и от масивно кървене, като резултат от една страна на самата хирургична интервенция, а от друга и поради развиващата се коагулопатия, произтичаща от особеностите на екстракорпоралното кръвообращение (ЕКК) ), които са следствие от: хемодилуция, хипотермия, травматично увреждане на кръвта, непулсативна перфузионна техника, без фази в налягането. В ранния следоперативен период обсъждането на диференциалната диагноза на кървенето и терапевтичния подход за коригирането му, се основава на степента на кървене от торакалните дренажи и стойностите на конвенционалните (общи) хемостазни тестове (протромбиново време - РТ, активирано парциално тромбoplastиново време - АРТТ, концентрация на фибриногена, брой тромбоцити). Лечението на пациентите се насочва към възстановяване на хемостазата с биопродукти и фармакологични средства, при което състоянието на хипосъсирваемост може да премине в нормо- или хиперсъсирваемост. Хемотрансфузионната терапия е предимно емперична, без ясно очертан алгоритъм, често масивна. Това води до риск от развитието на редица нежелани посттрансфузионни реакции и усложнения, които удължават хоспитализацията, повишават смъртността и честотата на сърдечно-съдовите събития в постоперативния период. Това поставя големи изисквания към диагностиката, проследяването на хемостазните нарушения, антитромбозната и хемотрансфузионна терапия при пациенти със сърдечно-съдови заболявания след сърдечни операции под ЕКК.

Хемостазата е сложна, динамична, саморегулираща се система, която обхваща поредица от физиологични процеси и механизми в определена

последователност. Тя се стреми да преустанови кръвозагубата при нараняване на телесни повърхности, без да предизвика паталогична тромбоза. Стабилността на тромба *in vivo* е функционален параметър, зависещ от интегралните процеси на компонентите на хемостазата. Затова и методите, с които измерваме хемостазата е необходимо да бъдат насочени към оценка на тези интегрални процеси.

Конвенционалните хемостазни тестове са широко използвани за диагностика и проследяване на нарушенията на хемостазата. РТ и АРТТ са лесен и достъпен метод за контрол на антикоагулантната терапия по отношение на нейната безопасност и ефективност. Чрез тях обаче може да се оцени само част от системата на кръвосъсирване. Тестове като РТ, АРТТ и концентарция на фибриногена се извършват на 37<sup>0</sup> С в плазма, бедна на тромбоцити и клетъчни елементи, като не се отчита ефекта на кръвните клетки и хипотермията върху хемостазата. Посочените тестове са нечувствителни към дефицит на фактор XIII, фибринолиза и полимеризация на фибрин.

Ротационната тромбеластометрия с анализатора ROTEM<sup>®</sup> е метод, с който се проследява непрекъснато образуването и нарастването на съсирека в пълна кръв. По този начин интегралните процеси на хемостазата могат да се оценят по - детайлно по отношение на фибринолиза, дефицит на фактори, действие на антикоагуланти, фибриноген/фибрин и неговата полимеризация, обуславяща качеството и стабилността на съсирека. Полимеризацията зависи не само от качеството и количеството на молекулата на фибриногена, но и от действието на ф.ХIIIа, фибрин/тромбоцитните взаимодействия и образуването на тромбин. Методът позволява измерването да протича по-бързо под влияние на различни активатори и инхибитори. Така оценката на образуването и качеството на съсирека протича в рамките на 10-20 min. Това извежда приложимостта на метода при диференциалната диагноза на

нарушенията на хемостазата при пациенти особено в хирургичната практика с оглед бързина и адекватен терапевтичен подход.

От значение за практиката е проучването на диагностичната надеждност на показателите на ротационната тромбеластометрия при пациенти след сърдечни операции под ЕКК при кървене в ранния постоперативен период. Няма ясно очертан диагностично-лабораторен подход за разграничаване на нарушенията на хемостазата при тези пациенти. Не са определени прагови стойности, диагностична чувствителност и специфичност на общите хемостазни показатели и параметрите на ротационната тромбеластограма, за необходимост от прилагане на биопродукти и фармакологични средства за овладяване на кървенето в ранния следоперативен период при пациенти след сърдечни операции под ЕКК.

## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### **А. Хемостазни проблеми при пациенти със сърдечно-съдови заболявания и след сърдечни операции под екстракорпорално кръвообращение**

Сърдечно-съдовите заболявания са най-честата причина за инвалидизация и смърт в света (74, 109). В патогенезата им важна роля имат нарушенията на хемостазата в посока хиперсъсирваемост - тромбоза, която в последствие в зависимост от нарушението и специфичната терапия, може да премине в коагулопатия, изразяваща се с хеморагична диатеза. Терапевтичните усилия са насочени предимно към потискане процеса на хиперсъсирваемост, чрез прилагане на антикоагуланти, антиагреганти, фибринолитици, като рискът от кървене или възвратни тромбози при неадекватна терапия е твърде висок. Сърдечно-съдовите операции и инвазивната кардиология са свързани с най-голям риск от развитието както на тромботични усложнения, така също и на хеморагична диатеза (8, 72).

Пациенти, подложени на сърдечни операции под екстракорпорално кръвообращение (ЕКК) развиват коагулопатия, която се дължи на контакта на кръвта с отрицателно заредените повърхности на оксигенаторите, което води до активация както на тромбоцитите, така и на вътрешната коагулационна система, на адхезия на фибриноген и албумин, отделяне на хепариноподобни субстанции от тромбоцити и мастоцити, излив на цитокини (1, 2). При такива условия се развива картина на синдрома на системен възпалителен отговор на организма (SIRS) (21, 45). Самата хирургична интервенция води до навлизане на големи количества тъканен фактор в кръвообращението, което активира и външната коагулационна система. От друга страна ендотелът реагира с продукция на високи нива на тъканен плазминогенов активатор (t-PA), което води до паталогично

активирана фибринолиза. В резултат е налице консумация на коагулационни фактори и тромбоцити и заедно с хемодилуцията, хипотермията и прилагането на високи дози хепарин, балансът на хемостазата от хиперсъсирваемост се превключва в хипосъсирваемост (39). Поради тези причини при сърдечно-съдови операции е налице висок риск от кървене и респективно висока честота на постоперативни ревизии за кървене, които се свързват с повишена смъртност (до 50%) (44, 72). Съобразно тези промени в ранния следоперативен период, лечението на пациентите се насочва към възстановяване на хемостазата с кръвни компоненти и фармакологични средства, при което състоянието на хипосъсирваемост може да премине в нормална хемостаза или хиперсъсирваемост (11, 101). Хемотрансфузионната терапия е предимно емпирична на базата на степента на кървене от торакалните дренажи и конвенционалните хемостазни тестове (АРТТ, РТ, фибриноген, брой тромбоцити), както и хемоглобин, хематокрит. Известно е, че масивното кръвопреливане води до риск от развитието на редица нежелани посттрансфузионни реакции и усложнения, които се дължат на имунологичен конфликт между донор и реципиент или на трансмисивни инфекции, по-рядко на лошо качество на кръвните компоненти, поради не добро съхранение и грешки в техниката на кръвопреливане (39). Недостигът на кръв и кръвни продукти е световен проблем, което заедно с останалите нарушения на хемостазата при сърдечно-съдовите операции, поставя големи изисквания към диагностициране на тези нарушения и проследяването на адекватната терапия, както по отношение на хемотрансфузионната терапия, така също и на антикоагулантната профилактика.

Тромбозата изпълнява централна роля в патогенезата на острия коронарен синдром. Това се подкрепя от наличието на тромби в мястото на руптурирали атеросклеротични плаки на коронарни съдове, намерени по

време на аутопсии или доказна ангиографски. Съвременната инвазивна кардиология е свързана също с висок риск от рецидивиращи тромбози (инстент тромбози), затова прилагането на адекватна антитромбозна профилактика е от изключително значение за дългосрочния план на сърдечно-съдовите събития. От друга страна прилагането на агресивна антиагрегантна, антикоагулантна и фибринолитична терапия по време на инвазивните процедури, се свързва с висок риск от кървене (34, 79, 106). От запазването на деликатния баланс между прокоагуланти и антикоагуланти, зависи изхода на лечението (24, 47).

### **Б. Механизъм на хемостазата**

Хемостазата е сложна, динамична, саморегулираща се система, която обхваща поредица от физиологични процеси и механизми в определена последователност. Тя се стреми да преустанови кръвозагубата при нараняване на телесни повърхности, без да предизвика паталогична тромбоза. (16, 59). Нормалната хемостаза е интегрален процес между съдова стена, кръвни клетки, особено тромбоцити, плазмени фактори на съсирване и фибринолитична система, обединени от нервни и хуморални механизми, която осигурява течното състояние на кръвта и нормалното кръвообращение. Трите “традиционни” компонента на хемостазата са ендотелните клетки, тромбоцитите и коагулационната система. Важна роля в процесите на коагулацията и фибринолизата играят и левкоцитите, които изпълнявайки специфичните си функции при възпалителни реакции отделят вазоактивни субстанции, цитокини и ензими, които активират хемостазата (65, 70).

В последните години в резултат на задълбочени проучвания бе създаден нов клетъчно-базиран модел на хемостазата, при който възможностите за инициране и разгръщане на процеса на тромбообразуването се определя основно от клетъчните повърхности,

върху които се осъществява активирането на факторите на съсирване (29). Така хемостазата се определя като процес, осъществяващ се на различни клетъчни повърхности в три стъпки: инициране, усилване и разпространение.

1. Кръвоносните съдове участват в процесите на хемостазата със своята анатомична цялост, функционално състояние и фактори на съдовата стена. Здравият ендотел препятства образуването на тромб, но субендотелът е силно тромбогенна зона. Ендотелът на кръвоносните съдове участва активно, както в процесите за предотвратяване на кръвозагубата, така и за поддържане течното състояние на кръвта (5).

Поддържането на нормален кръвоток се осъществява посредством активна и пасивна тромборезистентност. Пасивната тромборезистентност включва синтезираните от ендотелните клетки протеоглици, хепарансулфат и дерматансулфат, които обуславят електроотрицателно заредената повърхност на ендотела и по този начин отблъскват формените елементи. От друга страна хепарансулфат и дерматансулфат имат и антикоагулантен ефект. Активната тромборезистентност се осъществява чрез:

- 1.1. Синтез от ендотела на азотен оксид и простаглицин ( $\text{PGI}_2$ ), които причиняват вазодилатация, увеличаване на кръвния ток, а простаглицинът е и мощен инхибитор на тромбоцитната агрегация.
- 1.2. Секреция на тъканен плазминогенов активатор.
- 1.3. Разграждане на АДФ, вазоактивни амини и тромбин, при което се понижава тромбоцитната агрегация.
- 1.4. Освобождаване на тромбомодулин и инхибитора на пътя на тъканния фактор (TFPI).

В процесите на ограничаване на кръвозагубата, ендотелните клетки участват чрез синтез и освобождаване на прокоагуланти, като

фибронектин (осъществява тромбоцитната адхезия към колаген); витронектин (агрегация на тромбоцитите); фактор на Фон Вилебранд (прилепване на тромбоцитите към субендотела); тромбоспондин (адхезия и агрегация на тромбоцитите, свързва плазминоген, колаген, фибриноген, фибронектин и хепарин); освобождение на тъканен фактор, който активира кръвосъсирването; синтез на инхибитор на плазминогеновия активатор (РАІ).

2. Участието на тромбоцитите в хемостазата е в посока ограничаване на кръвозагубата и се осъществява след активирането им от различни стимулатори, като колаген, тромбин, АДФ, имунни комплекси. Те имат сложна морфологична и биохимична структура, която им позволява да изпълняват многобройни функции в процесите на хемостазата, в транспорта на вазоактивни субстанции (серотонин), фагоцитоза, метастазиране и др. (80, 105). Функцията на тромбоцитите в хемостазата се свежда до четири физиологични отговора:

- 2.1. Адхезия - прилепване към увредения съдов ендотел или друга чужда повърхност, което изисква наличие на съответните мембранни рецептори, колаген и фактора на Фон Вилебранд.
- 2.2. Контрахиране и промяна във формата: издути, вретеновидни или сферични с дълги псевдоподи, съдържащи новоформирани филаменти.
- 2.3. Реакция на освобождение на вътреклетъчните субстанции. Секретират се АДФ, калциеви йони, серотонин, Тромбоксан  $A_2$ , които обуславят активиране на съседни тромбоцити и експресия на адхезивни рецептори, като CD41.
- 2.4. Агрегация – прилепване на тромбоцитите един към друг, което е активен метаболитен процес с участието на калциеви йони, АДФ, фибриноген, адхезионни протеини и мембранни рецептори. Първоначално агрегацията е обратима, но след

образуването на първите количества тромбин, в резултат на активацията на външната коагулационна система и заедно с колагена, настъпва вискозна метаморфоза на тромбоцитите, при което агрегацията става необратима. В резултат на това тромбоцитен фактор 3 се експресира по тромбоцитната мембрана и функционира като фосфолипидна повърхност за активиране на коагулационната система и образуване на фибрин.

3. Главната функция на кръвосъсирването е превръщането на фибриногена във фибрин, чрез серия от ензимни реакции, описани като ензимна каскада. Плазмените фактори на кръвосъсирване се разпределят в три групи, съобразно участието им в хемоостазата: външна система (ф.III, ф.VII), вътрешна система (ф. XII, високомолекулен кининоген, прекаликреин, ф.XI, ф.IX, ф.VIII) и общ път (ф.X, ф.V, фосфолипиди, ф.II, ф.I, ф.XIII). Повечето от факторите циркулират в плазмата в неактивно състояние. Активирането им протича в определена последователност върху отрицателно заредени фосфолипиди на мембранните повърхности, като свързването им става посредством калциеви мостчета. Доказан е мултиплициращ ефект, при който малко количество от един фактор, води до формиране на значително по-голямо количество от следващия (5).

При увреждане на тъканите се освобождава тъканен тромбопластин (ф.III), който представлява отрицателно натоварен фосфолипопротеин. Съдържа се в големи количества в цитоплазмените мембрани на ендотелни клетки, белодробна, мозъчна и бъбречна тъкан, атероматозни плаки, левкоцити, но не в тромбоцити. Отделен в кръвта ф.III за секунди активира външната система на кръвосъсирване. Едновременно с това от активираните тромбоцити по клетъчната мембрана се отлага отрицателно зареден фосфолипид (тромбоцитен фактор 3), който активира и вътрешната система на кръвосъсирване.

Кръвосъсирването протича в три фази:

3.1. Образуване на активен фактор X (ф. Xa). Образуването му може да се осъществи по двата пътя-външен и вътрешен, като между тях са налице сложни взаимоотношения, като ф. XIIIa, ф. XIa и ф.Xa от вътрешната система могат да активират ф.VII, а ф.VIIIa може да активира ф.IX.

3.2. Образуване на тромбин. Превръщането на протромбина (ф.II) в тромбин (ф.IIa) изисква образуване на протромбиназния комплекс, който е съставен от ф. Xa и ф.Va, свързани посредством калциеви йони ( $Ca^{2+}$ ) към фосфолипидна повърхност (тромбоцитен фактор 3 или увредени ендотелни клетки).

3.3. Образуване на фибрин. Под действието на тромбина (ф.IIa) от фибриногена (ф.I) се отделят няколко пептида. Отделянето на фибринопептид А благоприятства вътремолекулярното преустройство и позволява свързването на отделните молекули на фибриногена помежду им, а отделянето на фибринопептид Б, води до страничното им свързване. След тяхното отделяне остават фибринови мономери, които при надхвърляне на определена концентрация полимеризират отначало лонгитудинално, а след достигане на агрегатите до определена критична точка – и трансверзално. Получава се разтворим фибринополимер (разтворим фибрин), който след въздействието на ф. XIIIa, активиран от тромбина, се превръща в неразтворим фибринов полимер. ф. XIIIa катализира формирането на напречни ковалентни връзки между  $\gamma$ -веригите на два съседни D-домена на разтворимия фибриноген, така че се образуват  $\gamma$ - $\gamma$ -димери, в които гама-веригите са разположени перпендикулярно една на друга.

4. За предпазване на организма от екцесивно кръвосъсирване и ограничаване само в мястото на увреда се включват различни саморегулиращи се механизми, като инхибитори на плазмените фактори на

кръвосъсирване, очистване на активираните фактори и разтворимите фибринмономер/фибриногенови комплекси от моноцито-макрофагеалната система, освобождаване на протеази от левкоцитите, включени в съсирека, които го разграждат, активиране на фибринолизата.

Основните инхибитори на плазмените фактори на кръвосъсирване са: Антитромбин III (АТ III), Протеин С (Pr C), Протеин S (Pr S), хепарин кофактор II (НС II), инхибитора на пътя на тъканния фактор (TFPI).

4.1. Антитромбин III инхибира почти всички серинови протеази (IIa, XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIa), с изключение на ф.Va и ф.VIIIa. При физиологични условия, действието му е бавно и прогресиращо, но в присъствието на хепарин, се ускорява около 2000 пъти.

4.2. Протеин С и S са витамин К зависими фактори, които допълват ендогенната антикоагулантна система на организма, като Pr S е кофактор на Pr C и инактивират прокоагулантните фактори ф.Va и ф.VIII : Ca. Инактивирането е бързо, като то се осъществява само върху свободен ф.Va, преди да се образува комплекса с ф. Xa и свободен ф.VIII : Ca преди комплекса му с ф. IXa. Инактивирането на ф.Va води до рязко понижаване на превръщането на протромбина в тромбин. Pr S десетократно увеличава инактивирането на ф.Va. Реакцията протича върху съдовия ендотел. Pr C циркулира в плазмата в неактивна форма, като се активира от тромбина, свързан с тромбомудолина от ендотелните клетки, при което тромбина придобива антикоагулантни свойства: активира Pr C, не активира ф.V, не превръща фибриногена във фибрин, не активира тромбоцитите. Pr C свързва и модулира инхибитора на плазминогеновия активатор (РАI) и тъканния плазминогенов активатор (t-РА), като по този начин участва и във фибринолизата.

4.3. Хепарин кофактор II (НС II) е инхибитор на тромбина, като хепаранът и дерматансулфатът усилват действието му.

Инхибиторът на пътя на тъканния фактор (TFPI) е основният вътрешен регулатор на кръвосъсирването, като инхибира комплекса ф. VIIa/ф. III при наличие на ф. Ха и  $Ca^{2+}$ . Действието му се проявява двуетапно, като най-напред се свързва с ф. Ха, след което с комплекса ф. VIIa/ф. III в присъствието на  $Ca^{2+}$  като по този начин блокира действието му върху ф. X и ф. IX.

5. Фибринолизата е сложен комплекс от процеси, която разгражда образувания кръвен съсирек, като по този начин своевременно локално ограничава процеса на кръвосъсирване.

5.1. Основният ензим на фибринолизата е плазмина, който разгражда фибрина до образуването на определени разградни продукти. От друга страна той има широка субстратна специфичност, като хидролизира различни протеини и пептиди, като по този начин участва в множество процеси в организма: протеинолиза на фибриноген, ф. V, ф. VIII, ф. XIII, активира ф. XII, ф. VII, разгражда пептидни връзки в хормони, антитела, комплемент и др. Плазминът се образува от плазминоген, който има висок афинитет към фибриноген и фибрин и се намира в големи количества в кръвни съсиреци и фибринови тромби.

5.2. Активирането на плазминогена става под действието на активатори. Те могат да бъдат вътрешни хуморални, образувани по време на кръвосъсирването, като ф. XIIa, високомолекулен кининоген и каликреин и външни активатори, като тъканен активатор на плазминогена (t-PA), урокиназа, активатори в левкоцитите, предимно моноцити, в туморните клетки или екзогенно внесени вещества, като стрептокиназа и др.

5.3. Основен регулатор на плазминогеновата активация е инхибиторът на плазминогеновия активатор-1 (PAI-1), който се продуцира от ендотелните клетки (“клетъчно-ендотелен тип”). Синтезира се в ендотел, хепатоцити, гладкомускулни клетки, фибробласти, туморни

клетки, като се установява и в тромбоцитите. Активният PAI-1 в плазмата е свързан с витронектин и хепарин, което стабилизира молекулата му. Основната му роля е бързо да образува комплекс с t-PA и урокиназа, като по този начин ги инактивира. Съществуват PAI-2, плацентарен тип, синтезиран от плацентата и PAI-3, който е инхибитор на урокиназата.

5.4. Други инхибитори са:

5.4.1. Nexin-1-протеаза, синтезирана от голям брой клетки, но при здрави не се установява в плазмата.

5.4.2. Алфа-2-антиплазмин инактивира сериновите протеази и плазмина, но плазминът не може да бъде инактивиран, ако е свързан с фибрин.

5.4.3. Алфа-2-макроглобулинът потиска образуването на плазмин, сръзва плазмин, а също и тромбин и каликреин, като по този начин частично ги инхибира.

5.4.4. Алфа-1-антитрипсин блокира действието на сериновите протеази.

На фигура 1 е показано схематично механизма на хемостазата.



## **В. Методични проблеми при изследване на хемостазата**

В лабораторната медицина съществуват различни методи за изследване. Всяка система, която измерва хемостазата, без да дава представа за баланса между прокоагуланти, антикоагуланти, фибринолитична система и кръвни клетки, не представя достатъчно интегралните процеси на хемостазата на пациента и дори може да даде подвеждаща информация.

Аналитичните принципи за изследване на хемостазата са измерване активността на факторите, измерване концентрацията на факторите и молекулни методи (за някои от факторите). Освен това методите за изследване на хемостазата могат да бъдат определени и като физиологични (функционални) и имунологични (количествени) (4, 89).

1. Физиологични или функционални методи са:

1.1. Хронометрични (коагулометрични) методи, при които активността на факторите се определя, чрез времето за образуване на фибринов съсирек. Към тях спадат глобалните (общи, пресяващи, конвенционални) коагулационни тестове- протромбиново време (РТ), активирано парциално тромбoplastиново време (АРТТ), тромбиново време (ТТ), време на кървене, активирано време на съсирване, фибриноген по метода на Клаус.

1.2. Хромогенни тестове, при които ензимната активност на серин протеазите, физиологичните инхибитори на хемостазата се отчитат спектрофотометрично- кинетично или крайноточково.

1.3. Агрегометрия – метод с който, чрез прибавяне на различни активатори, се оценява специфичната агрегационна способност на тромбоцитите за съответните рецептори и тяхната липса или подтискане.

1.4. Тромбеластография-метод с който се измерва и мониторира образуването и стабилността на съсирека в пълна кръв.

2. С имунологични или количествени методи (нефелометрия, имунотурбидиметрия) се измерват отделните фактори на кръвосъсирването, като белтък (антиген). Те не дават информация за наличие на дисфункция на измерваните фактори (3). Към количествените методи се отнася и изследването на брой тромбоцити.

Когато се мониторира нарушенията на хемостазата и ефективността на терапията или профилактиката, по-добра диагностична стойност имат функционалните методи, тъй като дават по-добра представа за баланса на компонентите вътре в самата система (58).

Едно от ограниченията на общите (конвенционални) хемостазни тестове (РТ, АРТТ, ТТ, фибриноген, брой тромбоцити) е, това че чрез тях може да се оцени само определена система или част от системата на кръвосъсирване. Те са насочени предимно за откриване на хипокоагулационни състояния, като излизат извън референтни граници при намаление активността на факторите на съсирване под 30%. Така например РТ е общ пресяващ тест за факторите на кръвосъсирване на външната система на съсирване, общия път, протромбина и фибриноген, но в действителност е най-чувствителен към дефицита на ф, VII, умерено чувствителен към ф.V и ф.X, малко чувствителен към дефицит на протромбин и фибриноген. АРТТ е пресяващ тест за оценка на функциите на вътрешната система на съсирване, общия път, протромбина и фибриногена. Ето защо лекостепенни дефицити на някои фактори на съсирване, като фибриноген, фактор II, VII, IX, von Willebrand, могат да се проявят с тежка хеморагична диатеза при големи оперативни интервенции, като общите коагулационни тестове остават в референтни граници или незначително се удължават (9, 28, 53). Проблем в лабораторната медицина е и стандартизацията на реактивите, както и разлика в апаратурата и начина на отчитане на завършека на реакцията. Различните тромбопластини имат различна чувствителност към факторите на

съсирване и съответно към степента на дефицита им, както и към прекурсорите на витамин-К зависимите коагулационни фактори. Често е необходимо да се извършат серия от изследвания, за да се диагностицира съответното нарушение. РТ е по-чувствителен тест за ниски нива на коагулационните фактори от АРТТ, което показва лъжливо отрицателни резултати, поради повишението на фактор VIII, като острофазов реактант (108).

Общите хемостазни тестове се извършват на  $37^{\circ}\text{C}$  в бедна на тромбоцити и клетъчните елементи на кръвта, като по този начин не се отчита ефекта на кръвните клетки и хипотермията върху хемостазата. Те са нечувствителни за дефицит на фактор XIII, фибринолизата и полимеризацията на фибрин (7, 31). Те са добър метод за контрол на антикоагулантната терапия по отношение на нейната безопасност и ефективност. Въпреки това, при пациенти с добър антикоагулантен контрол в препоръчаните терапевтични граници може да се наблюдават тромботични или хеморагични инциденти (31, 66, 78).

Тестове като брой тромбоцити и концентрация на фибриногена дават информация относно количеството на тези компоненти, но нямат или имат много ниска чувствителност по отношение на тяхната функционална способност, като полимеризация на фибрина и тромбоцитни функции. Намаляването на броя на тромбоцитите и свързано с това клинично значимо кървене е във висока степен индивидуално. При някои пациенти при наличие на кървене се мобилизират тромбоцитите от депата, а в други случаи и при наличие на тромбоцити под  $50 \times 10^9/\text{l}$ . не се наблюдава кървене, поради запазената им функционална активност.

Фибриногенът е основен фактор при извършването на рутинните хемостазни тестове РТ и АРТТ, тъй като се отчита времето за образуване на съсирек, което определя в значителна степен повлияването на резултатите от количеството и качеството на фибриногеновата молекула.

Съществуват два метода за определяне на фибриногена: 1. които го определят като количество белтък (имунологични, гравиметрични, преципитационни), които не дават достатъчна представа за функционалната годност на фибриногеновата молекула; 2. хронометрични (коагулометрични). Върху метода на Клаус (хронометричен), при който в излишък се добавя тромбин към изследваната плазма, фибриногеновата концентрация е пропорционална на времето на съсирване. Така този тест се повлиява от хепарин, фибриноген деградационни продукти, които фалшиво занижават стойността на фибриногена (58). Интерференция оказват и някои трансфузионни разтвори, като обем заместващите, които фалшиво завишават стойностите на фибриногена *in vitro* и нарушават полимеризацията му *in vivo* (69).

Друго ограничение на рутинните хемостазни тестове е, че при травма-асоциирана коагулопатия или масивно периперативно кървене с тях не могат да се разграничат патобиохимичните процеси, водещи до кървенето. Например удълженото АРТТ може да се дължи на дефицит на фактори на съсирване, изискващ специфична заместваща терапия, фибриногенов дефицит, изискващ преливане на фибриноген, хипотермия, изискваща затопляне, прехепаринизация, изискваща неутрализация с протамин сулфат или хиперфибринолиза, изискваща прилагането на атифибринолитици. Така една погрешна диференциална диагноза може да доведе до погрешен терапевтичен подход с неблагоприятен изход (58).

### **Г. Нарушения на хемостазата**

Нарушенията на хемостазата могат да бъдат вродени и придобити в три направления: хипо-, дис- и хиперфункция и зависят от деликатния баланс между прокоагулантна и фибринолитична система. Когато нарушението надхвърли определени граници, настъпва болестен процес, който се изразява с хеморагична диатеза или тромбоза.

Повечето от състоянията, водещи до хеморагична диатеза имат клинична или субклинична проява, като петехии, екхимози, хематоми, епистаксиси, което е насочващ признак за извършване на разширени изследвания за поставяне на съответната диагноза. Докато състоянията на хиперсъсирваемост и тромбоза често са внезапни и фатални. Поради това от изключително значение е ранното им диагностициране и съответна профилактика и/или лечение.

С термина хиперсъсирваемост на кръвта се определя състояние при което има обективни данни за активиране на процесите на хемостазата, като повишена агрегабилност на тромбоцитите и повишена съсирваемост на кръвта. С понятието тромбофилия се определя състояние, при което има нарушение на хемостазата, което излиза от контролните механизми и в крайна сметка води до патологична тромбоза (5). Състоянията на хиперсъсирваемост могат да бъдат представени като венозни или артериални тромбоемболични заболявания. Причините за тромбофилия и хиперсъсирваемост могат да се дължат на:

- съдови увреждания в резултат на васкулити, атеросклероза, травми, сепсис, нефротичен синдром, диабет и др.;

- нарушения в реологията на кръвта в резултат на полицитемия, някои вродени сърдечни пороци, сърдечна недостатъчност, имобилизация, операции и др.;

- нарушения в кръвосъсирването, като следствие на повишена или намалена концентрация на коагулационни фактори при генетични или възпалителни процеси ( ф. VIII, фибриноген, ф. VII), антифосфолипидни антитела, пароксизмална нощна хемоглобинурия и др. (10, 41, 56, 57, 67, 81);

- нарушения в тромбоцитния брой и функция, като тромбоцитоза в резултат на миелопролиферативни заболявания или тумори, захарен диабет, хиперлипидемия и др.;

- нарушена фибринолиза поради дефицит или дисфункция на t-PA и плазминоген, повишено ниво или дефект в структурата на PAI, Алфа-2-антиплазмин при васкулити, орални контрацептиви, бременност, възпалителни реакции и др.;

- нарушение в естествените инхибитори на кръвосъсирването, като дефицит или консумация при различни патологични процеси на АТ III, НС II, Pr.C/S, TFPI, Резистентност към активирания протеин С (APrC).

Тромбоемболичните нарушения са главната причина за смърт и инвалидизация в света.

Главен етиологичен фактор за развитието на артериалните съдови заболявания е атеросклерозата с емболизация в сърдечно-съдовата система. В зависимост от засегнатата част на артериалната система можем да ги разделим на сърдечно-съдови, мозъчно-съдови, аортни, периферни и бъбречносъдови заболявания. Симптомите се развиват, когато лезията в съда, респективно плаката, нараства или руптурира и така редуцира или напълно спира кръвния ток, като симптомите могат да варират в зависимост от засегнатия съд.

Венозният тромбоемболизъм (VTE) може да се изяви като дълбока венозна тромбоза (ДВТ) или белодробен тромбоемболизъм (БТЕ). Патогенезата му е мултифакторна и включва рискови фактори като имобилизация, операции, туморни процеси, бременност, прием на естрогени, като генните мутации повишават значително риска от развитието на тромбози. Венозният тромбоемболизъм е предимно заболяване на по-късната възраст, като инцидентите зачестяват с увеличаване на възрастта, както при мъже така и при жени (19, 92). Венозният тромбоемболизъм често е рецидивиращ, около 30% от пациентите получават повторен инцидент в рамките на 10 години, като честотата е най-голяма в първите 6-12 месеца (42). Най-малко 1 от 5 случаи на VTE е фатален, въпреки че данните от патологоанатомични аутопсии

демонстрират много по-голям процент на клинично неразпознати инциденти. Още повече, че БТЕ е причина за смъртността на 5-10% от хоспитализираните пациенти (15). Хроничният БТЕ с белодробна хипертония при около 5% от пациентите е резултат на непълно лизиране на тромба (85).

Артериални тромботични усложнения, могат да възникнат в резултат на различни причини, като: атеросклероза, диабет, дислипидемии, нарушения на сърдечния ритъм, съприкосновение на кръвта с нефизиологични (изкуствени) повърхности и др. Независимо от патогенезата на възникване, която също може да е мултифакторна, резултатът е екцесивно тромбообразуване, което в зависимост от органната локализация води до инфаркт на миокарда, исхемични мозъни инсулти, тромбоза на артерии, стентове, протези на сърдечни клапи (34, 79, 106).

Поради високия социално значим ефект на тромбоемболичните заболявания усилията на клиничната и лабораторна медицина са насочени към ранното им откриване. От изключително важно значение за изхода от тези състояния е проследяването ефективността и безопасността на анти тромбозната терапия и профилактика. Състоянията на хиперсъсирваемост и тромбофилия (тромбоза), не могат да бъдат установени с общите коагулационни тестове, като АРТТ в някои случаи показва по-добра диагностична стойност (73). Често, за да се диагностицира тромбозата се извършат серия от допълнителни изследвания, тъй наречените тромбофилни маркери като: тромбин-антитромбин комплекс(ТАТ), Д-димери, фибрин деградационни продукти (ФДП), фрагмент 1-2 на протромбина, и др. (4, 5). Те обаче могат да се срещнат при редица патологични състояния в организма (операции, възпаление, туморни процеси) и имат добра чувствителност, но не добра специфичност по отношение на тромбоемболични инциденти.

Както беше посочено нарушенията на хемостазата са комплексни и усилията на лабораторни специалисти и клиницисти е насочено към намирането на тестове, които да отразяват в най-голяма степен баланса между прокоагуланти, антикоагуланти, фибринолитична система и кръвни клетки, с оглед за бърза преценка на адекватна терапия. Използваните клинично-лабораторни тестове в тази насока доскоро бяха основно общите (пресяващи) коагулационни тестове (РТ, АРТТ, ТТ, фибриноген, брой тромбоцити) и тромбофилни маркери (ТАТ, Д-димери, ФДП, фрагмент 1-2 на протромбина). Както бе посочено по-горе те имат определени ограничения, както при диференциалната диагноза и терапия на масивното периперативно кървене, така и към състоянията на хиперсъсирваемост. Тъй като отговорът на хемостазата към травма или хирургична интервенция е комплексна реакция на взаимодействие между факторите на съсирване, тромбоцитите и съдовата стена (клетъчно-зависим модел на хемостазата и тъканно-факторната зависима генерация на тромбина), тя не може да бъде пресъздадена чрез тестове, извършвани *in vitro* (29, 63, 84). Във тази връзка не съществува рутинен коагулационен тест, който да е приложим за бърза диагностика на нарушенията на хемостазата при масивно кървене след травма или периперативно и съответно адекватно терапевтично поведение. Hardy et al. посочват, че е необходима адекватна диагностика и проследяване на хемостазата до леглото на болния при терапия на масивно кървене в резултат на травма или операция, което ще доведе до оптимално използване на кръвните продукти, без опасност от масивно кръвопреливане (39).

#### **Д. Тромбеластогарафия/тромбеластометрия**

Колкото повече информация получаваме за физиологичните и патологични механизми на хемостазата, толкова повече се налага тенденцията за развитието на метод, който най-глобално да представя

интегралните процеси на хемостазата, като симулиран кръвоток, кръвни клетки, коагулационни фактори, т. е. да се извършва в пълна кръв. Един от тези методи е тромбеластографията, която е глобален метод за мониториране на хемостазата в пълна кръв, създадена през 1948 г. от професор Н. Hartert от Хайделберг (40).

През 80<sup>те</sup> години на миналия век започва ренесанса на тромбеластографията в Съединените Американски Щати, като модифициран метод на класическата тромбеластография, при която се прибавя активатор на системата на кръвосъсирване и изследването протича за 10-30 минути. Основна област за нейното приложение е оценка на нарушениата на хемостазата в хирургията с оглед прецизиране на хемотрансфузионната терапия. Първото съобщение за приложението на тромбеластографията е при чернодробна трансплантация през 1985 година (52). През 1995-1999 година, методът е описан и при сърдечната хирургия (91, 97). Малко след това тромбеластографията е включена като метод за мониториране на нарушенията на хемостазата и хемотрансфузионната терапия периперативно от Американската Асоциация на Анестезиолозите (82).

Тромбеластографията е метод, при който образуването и нарастването на съсирека непрекъснато се проследява. Образуването и здравината на съсирека е функционален параметър, който зависи от множество свързани процеси: активността на факторите на съсирване, формирането на тромбин, образуването на фибрин и полимеризацията му, функционалната годност и активацията на тромбоцитите, фибрин-тромбоцитните взаимодействия, състоянието и активността на фибринолитичната система (62, 94). Тромбеластографията представя графично формирането, нарастването и последващата лиза на съсирека. Терминът тромбеластография, тромбеластограф или TEG се използва в литературата за описание на графиката, която се получава от измерването

на вискоеластичните промени, свързани с образуването на фибрин и фибриновата полимеризация. През 1996 година термина TEG се регистрира като запазена марка на Haemoscope Corporation USA и от тогава е използван за описание на изследването извършвано с апарати на тази корпорация. През 1995-1997 Pentapharm GmbH, Munich представя модифицирана ротационна тромбеластография (ROTEM®). Тя разполага с четири канала на измерване с различни активатори и използва термина тромбеластометрия за означаване на процеса на измерване и за графичното представяне на резултатите (12, 26, 62). Принципът на измерване е цялостна кръв да се инкубира на 37<sup>0</sup> С в кювета, в която е поставена игла (пин), която се завърта. Оптична система, отчита импеданса на ротацията на пина и чрез софтуерна система очертава графика, съобразно вискоеластичните промени, свързани с образуването на фибрин и фибриновата полимеризация. Системата е обезопасена по отношение на вибрации и механични удари. Снабдена е с електронна пипета, която дава възможност за по-добра възпроизводимост на резултатите (75).

Налице е система за вътрешен качествен контрол, чрез нормална и патологична плазма. Кръвосъсирването се стартира с различни активатори, което дава възможност за оценка на различните пътища на активация на хемостазата (EXTEM, INTEM), а чрез подтискане на тромбоцитната функция с цитохалазин Д в теста FIBTEM може да се оцени специфичната роля на фибриноген/фибрин в образуването на съсирека и неговата полимеризация. Чрез прибавянето на хепариназа в системата при теста HEPTEM, може да се оцени наличие на хепарин и необходимостта да се инактивира с протаминсулфат. Така M Mittermaug и съавтори показва по-добрата чувствителност на HEPTEM и отношението CT INTEM/CT HEPTEM към остатъчния хепарин след неутрализацията му с протаминсулфат след края на кардиопулмоналния байпас, а също, че

допълнително приложения протаминсулфат удължава времето на съсирване (СТ) в INTEM и HEPTEM (38, 68).

Едновременното изследване на EXTEM и APTEM дава възможност за оценка на активирана фибринолиза. Прибавянето към системата на аprotинин в теста APTEM, води до инхибиране на фибринолизата и бърза преценка за допълнителна терапия за подтискане на патологично активирана фибринолиза (62).

Хипотермията е чест проблем при пациенти, подложени на големи операции и води до повишено кървене (1, 90). Тромбеластометрията може да бъде извършвана при актуална температура на пациента, чрез регулиране температурата на апарата от 22<sup>0</sup> С до 42<sup>0</sup> С, което осигурява количествен анализ на антикоагулантния ефект индуциран от хипотермията (55).

Налице са и научноизследователски параметри, изчислени от кривата на тромбеластограмата, които по-детайлно да оценяват процесите на взаимодействие на компонентите на хемостазата, като: индекс на тромбодинамичния потенциал - Thrombodynamic potential index (TPI), максимална скорост-Maximum Velocity (maxVel), времето за максималната скорост - Time to maximum velocity (t-maxVel) и др.

Индексът на тромбодинамичния потенциал е предложен от Raby и описва глобално хемостазата на пациента (83). Изчислява се по следната формула:  $TPI = (MCFX100) / (MCF-100) / CFT$ , като приложимостта му за проследяване на нарушенията на хемостазата в посока на хипо- или хиперкоагулация е показана от Szefner at al. и Copeland at al. при пациенти с изкуствени сърца или имплантация на системи за механична поддръжка на циркулацията (18, 100). Този показател се оказва полезен за оценка на цялостната хемостаза, именно поради това, че във формулата не е включено времето на съсирване, което се повлиява от антикоагуланти (вит,

К антагонисти, хепарин), които се прилагат при пациенти с изкуствени сърца и механична поддръжка на циркулацията.

Така ротационната тромбеластометрия представя в най-голяма степен процесите протичащи в хемостазата, като не отразява участието на кръвоносните съдове, има ниска чувствителност към витамин-К антагонистите, нечувствителна е към действието на широко използваните антиагреганти аспирин и клопидогрел и слабо чувствителна към действието на антагонистите на рецепторите на тромбоцитите GP IIb/ IIIa, не чувствителна е към vWF и други вродени или придобити тромбоцитопатии (30, 48 ).

От друга страна методът може да се разглежда и като показател за индиректно измерване на тромбиновата генерация. Тромбинът е основен регулатор на хемостазата, като участва както в регулацията на коагулационната система, така и активира тромбоцитите, като засяга и двата пътя на фосфоинозиновата хидролиза и арахидоновия метаболизъм (чрез фосфолипаза С и фосфолипаза А2). Способността му да предизвиква активиране и агрегиране на тромбоцитите се запазва, въпреки инхибиране на един от двата пътя. Доказано е, че дори ниски концентрации на тромбин ( $\leq 0,1$  IU / ml) предизвикват агрегацията на тромбоцитите дори при инхибиране на тромбоцитната тромбоксан А2 (ТхА2) продукция (86, 77). Заедно с това, успешното приложение на рекомбинантен ф.VIIa (NovoSeven- Novo Nordisk) за лечение на хеморагични епизоди при тромбастения на Glanzmann, се обяснява с директната тромбинова активация на ф. X, върху тромбоцитната мембрана и частично възстановяване на агрегацията чрез други тромбоцитни рецептори, което подобрява клиничните симптоми, както и параметрите на тромбеластографията (43, 51, 107).

Поради сравнително лесната методика на извършване на анализа и представяне комплексността на процесите в хемостазата, методът се

наложи изключително в областта на хирургията (14). Публикувани са над 2500 статии използващи метода за диагностика и проследяване на нарушенията на хемостазата. У нас приложимостта на метода при чернодробни трансплантации за проследяване на хемостазните промени и ефекта от приложеното лечение е проучена от Станчева А. (3)

Изследването на тромбеластографията предоперативно показва ниска предсказващата стойност по отношение на кървенето в следоперативния период, същото се отнася и за общите хемостазни тестове (58). Така собствената и фамилна анамнеза на пациентите насочена към хеморагични инциденти, прием на антиагреганти, антикоагуланти и придружаващи заболявания, като чернодробни, бъбречни, хематологични и други се оказва с по-добра прогностична стойност за риска от кървене в следоперативния период, което е залегнало и в препоръките на асоциацията на гръдните хирурзи и сърдечно-съдови анестезиолози (25). От друга страна нормалните стойности на показателите на тромбеластографията/тромбеластометрията, заедно с високата отрицателна пресказваща стойност в следоперативния период не се свързва с кървене, поради нарушения в хемостазата, а е указание за незабавна хирургична ревизия (13).

Хемотрансфузионната терапия в периоперативния период е твърде емпирична, като се определя предимно на клиничната преценка за степента и вида на кървене, клинични и лабораторни данни за нарушения във функцията на сърцето, хипоperfузия на органи и системи и стойностите на общите хемостазни тестове и хемоглобин/хематокрит. Стойности на АРТТ и РТ над 1.5 най - често са указание за преливане на прясно-замразена плазма (ПЗП), като дозите варират много между отделните центрове. Таргетните стойности на тромбоцити и фибриноген са също различни в различните центрове, като за тромбоцитите варират от  $50 \times 10^9/l$  до 100, дори  $130 \times 10^9/l$ , докато за фибриногена - от 50 до 150 mg/dl

(46, 54, 91). След въвеждане на тромбеластографията/ тромбеластометрията са предложени различни алгоритми за хемотрансфузионна терапия при чернодробна трансплантация, сърдечно-съдови операции, пациенти след травма и др. които демонстрират и намаляване на прелятите кръв и кръвни продукти (76, 87, 96, 103). Така в значителна степен се променя хемотрансфузионната терапия, която става все по-компонентна в зависимост от установеното нарушение на хемостазата, а от там и по-безопасна за пациента. DR Spahn и съавтори демонстрират необходимостта от промяна в стратегията на хемотрансфузионната терапия на основа на новите алгоритми (95). Методът е залегнал и в препоръките на Европейската асоциация на сърдечните и гръдни хирурзи от 2008 г. за основа на трансфузионната терапия в следоперативния период, като се препоръчва да се продължат проучванията в тази област (23).

Klaus Görlinger и съавтори разработват трансфузионен алгоритъм, като първа линия прилагат концентрати на коагулационни фактори на база изследване на хемостазата с ROTEM<sup>®</sup> и импедансна агрегометрия при пациенти след сърдечни операции под ЕКК. Проучването е ретроспективно върху всички 3865 пациента, преминали през клиниката, разпределени в две групи преди 2004 година (1718 пациента) и след 2009 година (2147 пациента) след въвеждането на трансфузионен алгоритъм, изследването с ROTEM<sup>®</sup> и импедансна агрегометрия от 2005 година. Изследвани са само пациенти с висок риск от кървене и тези с клинично значимо дифузно кървене след неутрализацията на хепарин с протамин сулфат. Приблизително 17.5% от пациентите са изследвани с ROTEM<sup>®</sup> и 10.6% с импедансна агрегометрия. В резултат на разработения алгоритъм се наблюдава значимо намаление на прилагането на кръвни компоненти (еритроцитен концентрат, прясно замразена плазма), ревизии за кървене и на тромботично-тромбоемболичните усложнения, като себестойността на

лечението с алогенни кръвни продукти и концентрати на фактори на кръвосъсирване е намаляла с 6.5% за пациент. Това мащабно проучване демонстрира изключителната полза от въвеждане на метода ротационна тромбеластометрия за мониториране на нарушенията на хемостазата и терапията при пациенти след сърдечни операции под ЕКК (36).

От друга страна, както бе посочено по-горе, общите коагулационни тестове не са чуватвителни към състояния на хиперкоагулация и тромбофилия(тромбоза) (110). За разлика от тях тромбоелестографията, като метод който представя индиректно тромбиновата генерация е чувствителна към тези състояния, макар да не специфицира механизма на възникване на хиперсъсирваемостта и тромбозата ( 49, 73).

В проучване на 252 пациенти Gurbel и съавтори показват, че праметрите на тромбеластографията са значимо различни между пациенти без и със повторни исхемични инциденти след перкутанна реваскуларизация, проследени до 6 месец от процедурата, както и различия свързани с раса и пол В заключение, проучването демонстрира прогностичната стойност и оценка на индивидуалния риск за повторни исхемични събития, като разбира се препоръчва да се проведат по-широки мултицентрови рандомизирани проучвания (35).

В друго ретроспективно проучване при 240 пациенти след големи операции (ортопедични, гинекологични, неврологични, съдови, урологични, коремни) Douglas и съавт. демонстрира, че повишената максималната здравина на съсирека в ранния следоперативен период е показател за състояния на хиперкоагулация, което води до развитието на постоперативни тромботични усложнения, включително и инфаркт на миокарда (64).

В представен случай на Fries и съавтори след поставяне на левокамерно асистиращо устройство за механична поддръжка на циркулацията, независимо от двойната антиромбозна терапия (витамин К-

антагонист и аспирин), проследяването на хемостазата с ROTEM<sup>®</sup> и PFA-100<sup>®</sup> (импедансен агрегометър - SIMENCE) демонстрират хиперкоагулация, докато конвенционалните хемостазни тестове – хипокоагулация. Времето на съсирване и формирането на съсирека са скъсени (CT, CFT), докато  $\alpha$ -ъгълът и максималната здравина на съсирека (MCF) са увеличени. Намерен е тромб, обграждащ канюлата на левокамерното асистиращо устройство. Включен е и клопидогрел, като хемостазата е проследявана стриктно с ROTEM<sup>®</sup> и PFA-100<sup>®</sup> до нормализиране на параметрите, заедно с конвенционалните хемостазни тестове до постигане на терапевтичния обхват. След това не са наблюдавани прояви на тромботични или хеморагични усложнения. Три месеца по-късно пациентът е успешно трансплантиран (27).

Spiezia L демонстрира значима разлика на MCF при 30 пациента с ДВТ и 40 здрави лица (98). В проучване при 66 пациента Tóth O и съавтори показват, че показателите на ротационната тромбеластограма демонстрират тромботичната тенденция при пациенти с доказан тромбоемболизъм. Не се наблюдава разлика в параметрите между пациенти със и без доказани вродени нарушения на хемостазата, водещи до тромбемболични инциденти. От друга страна конвенционалният хепарин и нискомолекулните хепарини (LMWH) инхибират коагулацията, когато се измерва с нативна или контактна активация на хемостазата, чрез параметъра INTEM (102).

В проучване на Artang et al. за проследяване ефекта на LMWH (120 IU/kg подкожно далтепарин) при 7 здрави доброволци е прилагана заедно с anti-Xa теста и метода тромбеластография. Изследвани са проби от пациентите на 2, 4, 5 и 24 час след приложението на далтепарина. Всички измервани параметри на тромбеластографията, корелират значимо с терапевтичното ниво на anti-Xa от 0.5 – 1.0 U/ml. Най-висока специфичност и чувствителност показва времето на съсирване

(реакционното време -  $\tau$ ), съответно 100% и 68%. От изчислените параметри от кривата, най- висока специфичност и чувствителност показва тромбодинамичното отношение (TDR), съответно – 79%, 95% (8).

Чувствителността на тромбеластографията при състояния на хиперкоагулация се доказва и при пациенти с травма и синдром на системния инфекциозен отговор (45, 73). Все още е дискутабилен въпроса, може ли тромбеластографията да се използва за проследяване ефективността на антитромбозната терапия, като в повечето публикации се препоръчва да се продължат проучванията в тази насока.

### **Е. Заключение**

Всичко това извежда приложимостта на метода ротационна тромбеластометрия при диференциалната диагноза на нарушенията на хемостазата в посока на хипо-, нормо- или хиперсърсирваемост с оглед адекватен терапевтичен подход, особено в хирургичната практика.

От значение за практиката е проучването на диагностичната надеждност на показателите на ротационната тромбеластометрия при пациенти след сърдечни операции под ЕКК при кървене в ранния следоперативен период. Няма ясно очертан диагностично-лабораторен подход за разграничаване на нарушенията на хемостазата при тези пациенти. Не са определени прагови стойности, диагностична чувствителност и специфичност на общите хемостазни показатели и параметрите на ротационната тромбеластограма, за необходимост от прилагане на биопродукти и фармакологични средства за овладяване на кървенето в ранния следоперативен период. Не е установен диагностично-терапевтичен алгоритъм за проследяване и корекция на хемостазните нарушения при пациенти след сърдечни операции под ЕКК в ранния следоперативен период.

### **III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

**Цел:** Да се проучи приложимостта на метода ротационна тромбеластометрия (ROTEM®) за диагностика на нарушенията на хемостазата и за избор на адекватен терапевтичен подход при пациенти след сърдечни операции под ЕКК.

#### **Задачи:**

1. Да се проучат и сравнят резултатите от изследваните показатели на ротационната тромбеластометрия (СТ, CFT,  $\alpha$  angle, MCF) и от конвенционалните хемостазни тестове (PT, APTT, фибриноген, брой тромбоцити) при пациенти след сърдечни операции под ЕКК.

2. Да се изследва корелацията между показателите на ротационната тромбеластометрия и конвенционалните хемостазни тестове.

3. Да се проучи диагностичната надеждност на показателите на ротационната тромбеластометрия при разграничаване нарушенията на хемостазата при пациенти след сърдечни операции под ЕКК в ранния следоперативен период.

4. Да се проучи диагностичната надеждност на индекса на тромбодинамичния потенциал (TPI – Thrombodynamic potential index) при разграничаване нарушенията на хемостазата.

5. Да се разработи диференциално-диагностичен алгоритъм на кървенето и нарушенията на хемостазата в ранния следоперативен период с оглед избор на адекватен терапевтичен подход при пациенти след сърдечни операции под ЕКК.

## IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### A. Материали

#### 1. Клиничен контингент

Проучването е направено при пациенти след сърдечни операции под ЕКК, хоспитализирани в СБАЛССЗ “Света Екатерина” за периода октомври 2009 – април 2012 година. Изследвани са 157 пациента, от които 105 (67.3%) мъже и 52 (37.7%) жени, със средна възраст  $65.48 \pm 11.96$  години (от 27 до 87 години) и средно телесно тегло  $76,85 \pm 21.96$  kg (от 47 до 105 kg). Пациентите са изследвани до трети следоперативен час. При всички след края на ЕКК е приложен протокол за неутрализация с протамин сулфат на хепарина в отношение 1 mg/100 UFH, при контрол на активирано време на съсирване (Activated Cloting Time - АСТ). При висока стойност на АСТ (над 130 s) е прилаган допълнително протамин сулфат в Клиниката по реанимация и интензивно лечение. Всички пациенти са били с хемоглобин над 80 g/l, телесна температура над  $36^{\circ}$  C, нормализирано рН и йонизиран калций. При нито един пациент не са прилагани антифибринолитици периперативно. При 107 пациенти, изследването на хемостазата е извършено по повод на *увеличено кървене* в ранния следоперативен период, 50 пациенти са имали *обичайно кървене* за същия период.

#### 1. 1. Критерии за включване на пациентите

1.1.1. Пациенти с *увеличено кървене* (n=107) - кървене от торакалните дренажи за един час над 200 ml (над 5 ml/kg/h) или над 8-10 ml/kg за първите три следоперативни часа (30, 38, 54, 96). Всички пациенти, които са имали кървене за един час над 250-300 ml са били ревизирани хирургично, независимо от показателите на тромбеластометрията и конвенционалните хемостазни тестове (37).

1.1.2. Пациенти с *обичайно кървене* (n=50), при които за първи следоперативен час кървенето е било не повече от 200 ml/h или под 5-8 ml/kg за първите три следоперативни часа, като в следващите 3 до 5 часа намалява прогресивно до 60 ml/h.

## **1.2. Изключващи критерии**

В проучването не са включвани пациенти:

1.2.1. при които с изследване на АРТТ, инхибиторен тест, АСТ и теста НЕРТЕМ е установено, че кървенето се дължи на излишък на хепарин (27).

1.2.2. пациенти с активирана фибринолиза, при които максималната лиза (ML) в ЕХТЕМ е била над 15%.

## **1.3. Разпределение на пациентите по групи:**

- I-ва група **КЪРВЕНЕ БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ (кървене без ИК)** – 73-ма пациенти с **увеличено кървене**, при които **не е установен хирургичен източник на кървене**;

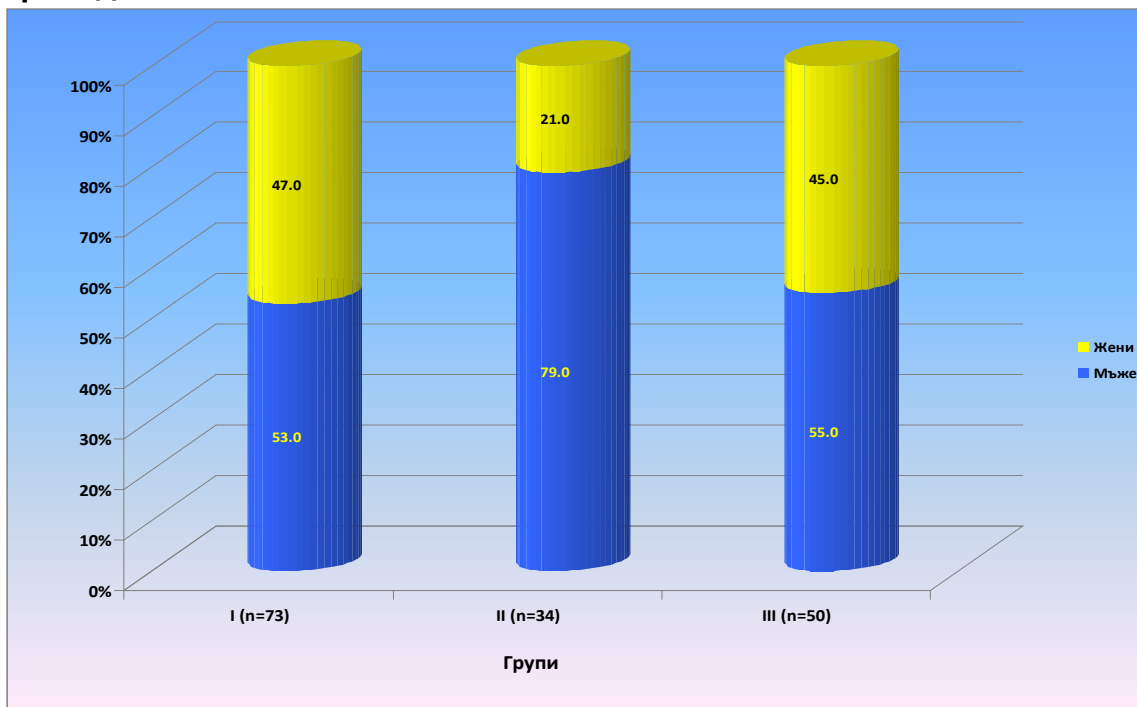
- II-ра група **КЪРВЕНЕ С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ (кървене с ИК)** - 34 пациенти с **увеличено кървене**, при които **е установен хирургичен източник на кървене**;

- III-та група **ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ (ОБК)** - 50 пациенти с **обичайно кървене**;

- Проследени след съответната хемотрансфузионна терапия 40 пациенти от I-ва група.

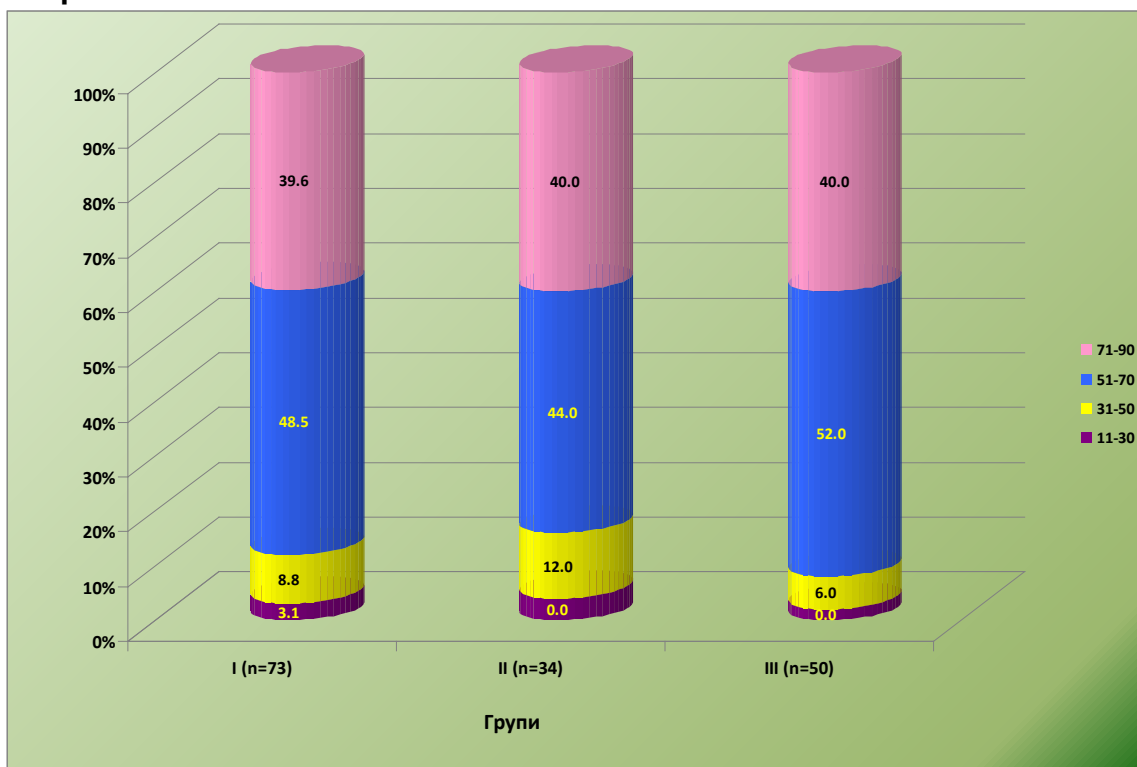
Разпределението на пациентите в обособените групи по пол, възраст и клинична характеристика е показано на фиг. 2, фиг. 3 и табл. 1.

**Фигура 2: Разпределение на участниците в проучването по групи и полова принадлежност**



I-ва и II-ра група без достоверна статистическа разлика ( $p > 0.05$ ); III-та с достоверна статистическа разлика ( $p < 0.05$ ) от I-ва и II-ра група.

**Фигура 3: Разпределение на участниците в проучването по групи и възраст**



I-ва, II-ра и III-та група без достоверна статистическа разлика ( $p > 0.05$ )

**Таблица 1: Клинична характеристика на пациентите**

Клинична характеристика	I-ва група (n= 73)	II-ра група (n= 34)	III -та група (n= 50)
Аорто- коронарен байпас (АСВ)	20.5% (n=15)	20.5% (n=7)	32% (n=16)
Протезиране на повече от една клапа	13.7% (n=10)	5.7% (n=2)	14% (n=7)
Едно - клапно протезиране	12.33% (n=9)	23.53% (n=8)	22% (n=11)
Комбинирана операция: Клапно протезиране и АСВ, резекции на аневризми и др.	37% (n=27)	41.17% (n=14)	33% (n=16)
Пластика на междупредсърден дефект	0% (n=0)	2.94% (n=1)	0% (n=0)
Операция по повод аневризми и дисекции на гръдната аорта	16.44% (n=12)	5.68%(n=2)	0% (n=0)
Продължителност на КПБ в минути	145.06 min (от 58 min до 256 min)	121.29 min (от 42 min до 305 min)	100.45 min (от 37 min до 190 min)
Хипотермия ( <sup>0</sup> С)	29.5 <sup>0</sup> (от 22 <sup>0</sup> до 34 <sup>0</sup> )	30.8 <sup>0</sup> (от 28 <sup>0</sup> до 34 <sup>0</sup> )	30.3 <sup>0</sup> (от 28 <sup>0</sup> до 32 <sup>0</sup> )
Средна стойност хемоглобин g/l	98.36 ± 12.07	103.24 ± 11.77	101.06 ± 11.83

## 2. Кардиопулмонален байпас/Екстракорпорално кръвообращение/Екстракорпорална циркулация

Кардиопулмоналният байпас (КПБ) замества функцията на сърцето и белия дроб докато сърцето е спряно, осигурявайки безкръвно и устойчиво оперативно поле. Байпас машината се състои от редица елементи, включващи резервоар, оксигенатор и топлообменник, свързани чрез серия от ролер-помпи на статичната част на машината. Понастоящем най-често използвани са мембранните оксигенатори. Преди преминаване към байпас-машина, пациентът трябва бъде антикоагулиран с хепарин 300-400 U/kg, като АСТ е необходимо да се задържи над 400 s. Кръвта се дренира от v.cava inferior и v.cava superior към резервоара (пасивен ток), където се филтрира. След това тя преминава през топлообменника, който променя температурата според изискванията и през оксигенатора се връща в пациента посредством тясна артериална канюла, поставена в аортния корен. Екстракорпоралният кръг, 1500 ml се зарежда (първичен обем) с кристалоид и нискомолекулен колоид (желатиново или скорбялно производно), 5000 UI хепарин и манитол. Машината обикновено осигурява непулсативен поток с дебит 2,4 l/min/m<sup>2</sup>. Температурата на

пациента се понижава активно до 28<sup>0</sup> - 34<sup>0</sup> С, в зависимост от типа на операцията, като в някои случаи може да достигне до дълбока хипотермия (16<sup>0</sup> С) (1).

## **Б. Методи**

### **1. Методи за изследване на хемостазата**

При всички пациенти кръвта е взета до трети час след операцията по стандартна оперативна процедура със затворена система за вземане на кръв във вакутейнер 2.7 ml, с цялостно изпълване на обема, съдържащ 0.109 mol/l буфериран (pH 5.5) натриев цитрат (BECTON DICKINSON). Кръвта е взета от централен артериален източник, след изтегляне на 5-10 ml кръв от катетъра, след което следващата 3 ml нативна кръв веднага се евакуира във вакутейнера до цялостно изпълване на обема, следва размесване, чрез внимателно обръщане на епруветката 4-5 пъти. Пробата пристига до 5 min в лабораторията по вакум пощата на болницата. Най –напред са изследвани показателите на ротационната тромбеластометрия и 10 min след началото на анализа цитратната кръв е центрофугирана на 3500 rpm/min. за 10 min, за да се изследват конвенционалните коагулационни тестове. Кръвта за изследване на брой тромбоцити е взета по същата стандартна оперативна процедура във вакутейнер 3 ml, съдържащ ЕДТА К<sub>2</sub> (BECTON DICKINSON).

#### **1.1. Методи за изследване на конвенционалните хемостазни тестове**

1.1.1. Общите коагулационни тестове са изследвани на автоматичен коагулометър STA COMPACT (Diagnostika Stago). Принципът на измерване се базира на електромеханично отчитане на образувания съсирек:

- Протромбинното време (PT) е изследвано с течен рекомбинантен тромбопластин с ISI 0.97 (DIAGON Ltd. Hungary), комбиниран с калциев двухлорид;

- Активираното парциално тромбопластиново време (APTT) е изследвано с течен реактив на DIAGON Ltd. Hungary, съдържащ заешки кефалин, като парциален тромбопластин. Към системата се прибавя и калциев двухлорид (DIAGON Ltd. Hungary);

- Фибриногенът е измерен по метода на Клаус с говежди тромбин, с концентрация 75 NIH U/ml (Trinity Biotech Plc, Ireland и DIAGON Ltd. Hungary) .

1.1.2. Броят на тромбоцитите е определен с автоматичен хематологичен анализатор Sysmex 3000 (SYSMEX CORPORATION KOBE JAPAN) с принцип на отчитане импедансен метод с хидродинамично фокусиране.

На табл. 2 е показана възпроизводимостта на PT, APTT, фибриноген и брой тромбоцити от вътрелабораторния качествен контрол, извършван минимум 1 път дневно с нормален (N) и паталогичен (P) контролен материал (STA PreciClot I и II, Diagnostika Stago) за период от 30 дни. За брой тромбоцити вътрелабораторният качествен контрол е извършван минимум 1 път седмично с контролна кръв в ниска, средна и висока област(SF CHECK™-N; H; L, SYSMEX) за период от 6 месеца.

**Таблица 2: Възпроизводимост на PT, APTT, фибриноген и брой тромбоцити от вътрелабораторния качествен контрол**

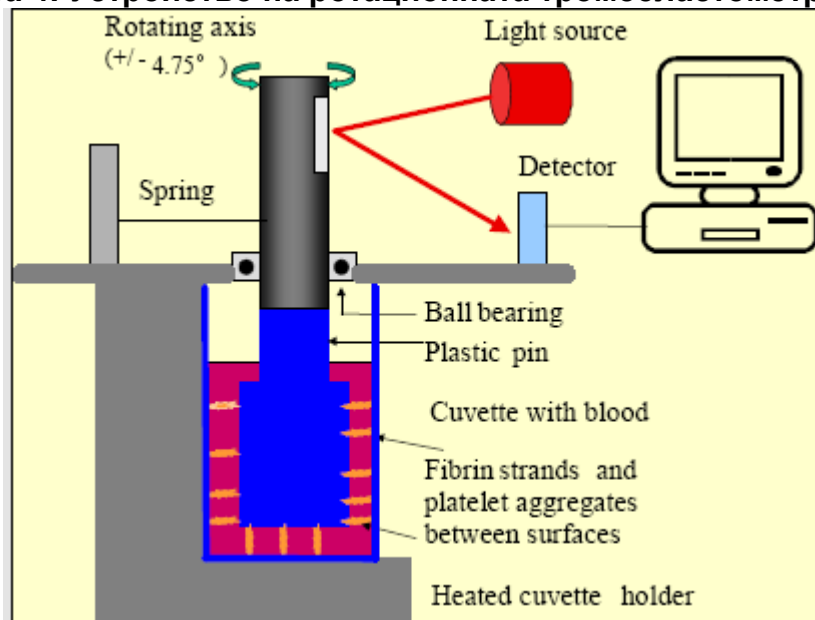
Показател	$\bar{X}$	$\pm SD$	Mediana	CV %
PT N* s	13.46	0.49	13.5	3.6
PT P** s	23.56	1.22	23.9	5.2
APTT N* s	33.22	1.44	33	4.3
APTT P** s	54.17	1.28	54	2.4
Fibr.N* g/l	2.72	0.16	2.75	5.8
Fibr.P** g/l	1.33	0.15	1.3	6.2
PlateletsL <sup>+</sup> X10 <sup>9</sup> /l	56.7	4.68	55	6.1
PlateletsN <sup>++</sup> X10 <sup>9</sup> /l	219.9	11.03	220	5.02
PlateletsH <sup>+++</sup> X10 <sup>9</sup> /l	554.7	21.32	562	3.8

\*- PreciClot I(контролна плазма в нормална област); \*\*- PreciClot II (контролна плазма в паталогична област); +- SF CHECK™- L (контролна кръв в ниска област); +++- SF CHECK™- N (контролна кръв в нормална област);++++- SF CHECK™- P (контролна кръв във висока област) –n =30;

## 1.2. Ротационна тромбеластометрия

Тромбеластометрията е извършена с модифицирана ротационна тромбеластометрична система (ROTEM<sup>®</sup>; Pentapharm Co., Munich, Germany) с добавяне на специфични субстанции към пробата, които активират или инхибират процесите на хемостазата. Измерването при всички пациенти е проследявано до 20 min (A20). Обработката на резултатите е извършена на 10 и 20 min (A10 и A20). Устройство на системата е показана на фигура 4 (102).

Фигура 4: Устройство на ротационната тромбеластометрия (102)



### 1.2.1. Измерени са следните параметри (фиг. 5):

- **Време на съсирване-Clotting Time (CT)** е времето от стартиране на реакцията до нарастването на амплитудата на тромбеластограмата до 2 mm, измерено в секунди (s). Представява графичен израз на иницирането на коагулационната система, образуването на тромбин и първия фибринополимер;

- **Време за образуване на съсирека-Clotting Formation Time (CFT)** е времето на нарастване на амплитудата на тромбеластограмата от 2 до 20

mm. Измерва се в секунди и е графичен израз на разпростирането на формирания съсирек;

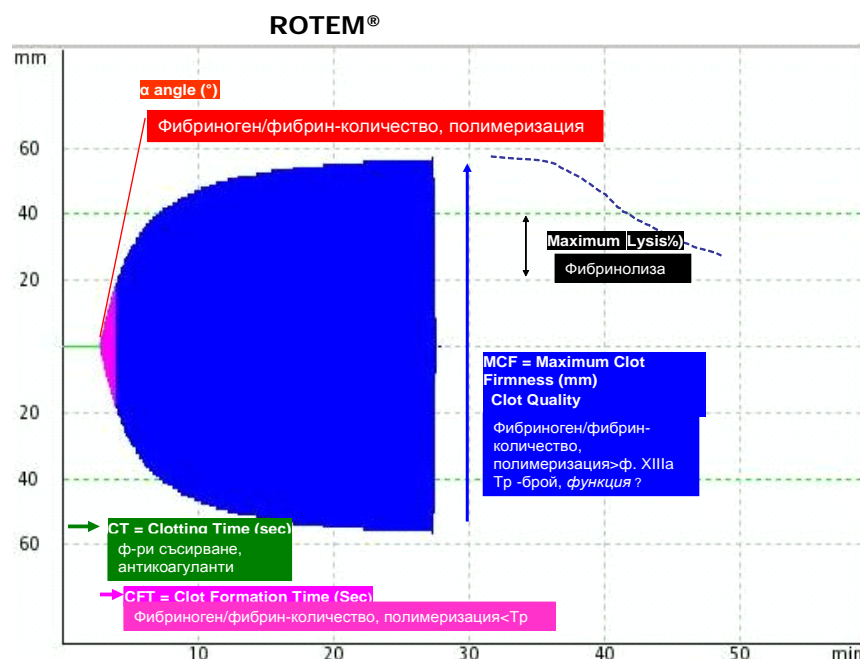
- **Алфа ъгъл-  $\alpha$  angle** – тангентата към кривата, преминаваща през точката от 2 mm. Израз на скоростта, с която се образува съсирека и се измерва в градуси ( $^{\circ}$ );

- **Максимална здравина на съсирека- Maximum Clot Firmness (MCF)** е максималната амплитуда измерена в милиметри, която достига тромбеластограмата, проследена до 20 min. Показател е за здравината и качеството на съсирека (62);

- **Максимална лиза на съсирека-Maximum Lysis (ML)** е отношението между най- малката амплитуда, която достига MCF и ширината на MCF. Зависи от състоянието и активността на фибринолитичната система;

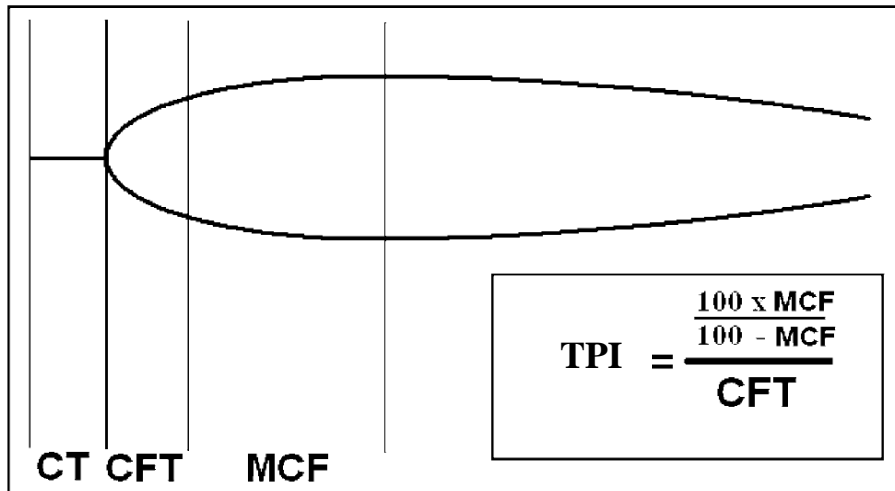
На фиг. 5 е показана схематично графиката и измерваните параметри на ротационната тромбеластометрия.

**Фигура 5: Графика на ротационната тромбеластометрия**



- Изчислен е индекс на тромбодинамичния потенциал - **Thrombodynamic potential index (TPI)**, като общ показател за динамиката на тромбообразуването, представен на фиг. 6 (83).

Фигура 6: Индекс на тромбодинамичния потенциал (TPI)



1.2.2. Извършени тестове на ротационата тромбеластометрия, показани на фиг. 7 и фиг. 8:

- **EXTEM**: 300 µl цитратна кръв се рекалцифицира с 20 µL от CaCl<sub>2</sub> 0.2 mol/L в буфер с pH 7.4 (Start-TEM; Pentapharm Co., Munich, Germany), като активацията на хемостазата се осъществява с прибавяне на 20 µl рекомбинантен тъканен фактор и фосфолипиди (Ex-TEM реактив на Pentapharm Co., Munich, Germany) за мониторинг на външна система на кръвосъсирване (фактори VII, X, V, II, I и тромбоцити);

- **INTEM**: 300 µl цитратна кръв се рекалцифицира с 20 µl от CaCl<sub>2</sub> 0.2 mol/l в буфер с pH 7.4 (Start-TEM; Pentapharm Co., Munich, Germany), като активацията на хемостазата се осъществява с прибавяне на 20 µl парциален тромбопластин от заешки мозък-каолин (In-TEM реактив на Pentapharm Co., Munich, Germany) за мониторинг на вътрешна система на кръвосъсирване ( фактори XII, XI, IX, VIII, X, II, I и тромбоцити);

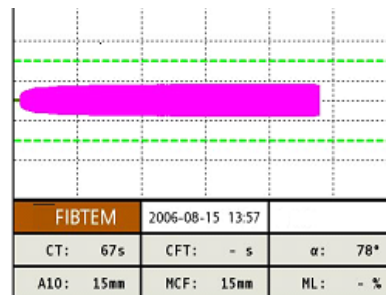
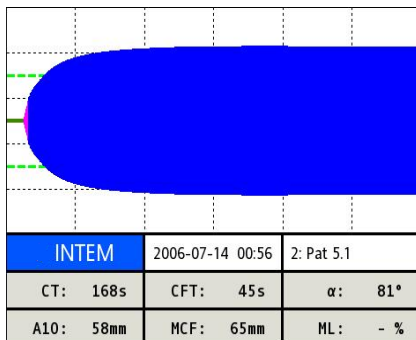
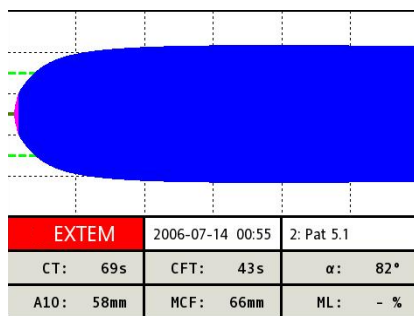
- **FIBTEM**: Към 300 µl цитратна кръв се прибавят 20 µl рекомбинантен тъканен фактор и фосфолипиди (Ex-TEM реактив на

Pentapharm Co., Munich, Germany) за активация на хемостазата и цитохалазин Д +CaCl<sub>2</sub> 0.2 mol/l в буфер с рН 7.4 (Fib-TEM реактив на Pentapharm Co., Munich, Germany) за подтискане на тромбоцитната функция. Цитохалазинът подтиска актин/миозиновата система на тромбоцитите като инхибира цитоскелетната реорганизация;

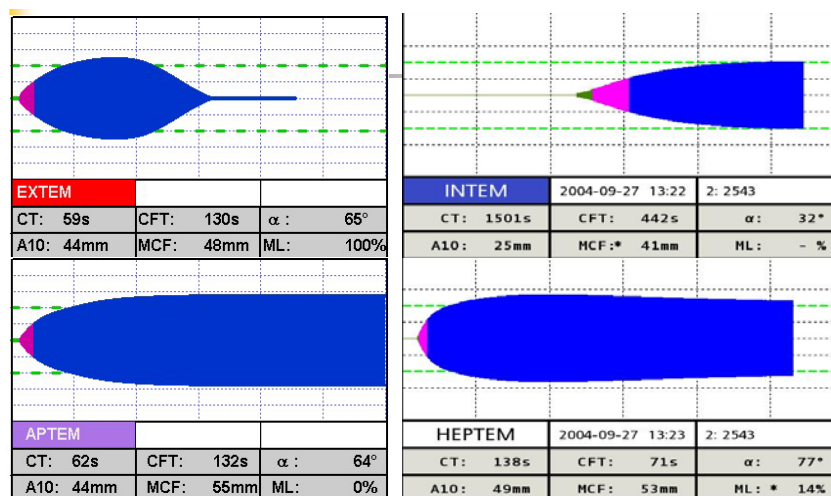
- **HEPTEM**: парциален тромбопластин от заешки мозък-каолин и хепариназа за разграждане на хепарин;

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

**Фигура 7: Тестове: EXTEM, INTEM, FIBTEM**



**Фигура 8: Тестове: АРТЕМ и НЕРТЕМ**



На таблици 3 и 4 са показани възпроизводимост на показателите на ротационната тромбеластограма от вътрелaborаторния качествен контрол, извършван минимум 1 път на две седмици с нормална и патологична плазма за тестовете EXTEM, INTEM (ROTROL N; P, Pentapharm Co., Munich, Germany) за период от 6 месеца. Лабораторията участва и във външна оценка на качеството към “INSTAND”- Düsseldorf с отлични резултати. (Приложение 18)

**Таблица 3: Данни за вътрешния контрол на качеството EXTEM, INTEM-ROTROL N (контролна плазма в нормална област)- n=30**

Показател	$\bar{X}$	$\pm SD$	Mediana	CV %
CT EXTEM N s	43,4	3,77	43	8,7
CFT EXTEM N s	54,8	4,54	54	8,3
$\alpha$ EXTEM N °C	84,8	1,42	85	1,7
MCF EXTEM N mm	43	2,45	42	5,7
A10 EXTEM N mm	32,4	1,84	33	5,7
A20 EXTEM N mm	37,47	1,81	38	4,8
CT INTEM N s	128,73	4,57	129	3,5
CFT INTEM N s	29,73	4,01	29	13,5
$\alpha$ INTEM N °C	82,93	2,81	85	3,4
MCF INTEM N mm	46,4	1,59	46	3,4
A10 INTEM N mm	37,73	2,31	39	6,1
A20 INTEM N mm	43,2	2,34	43	5,4

**Таблица 4: Данни за вътрешния контрол на качеството EXTEM, INTEM-ROTROL P (контролна плазма в патологична област)- n=30**

Показател	$\bar{X}$	$\pm SD$	Mediana	CV %
CT EXTEM P s	94,4	23,8	80	25,16
CFT EXTEM P s	129,46	26,97	130	20,83
a EXTEM P °C	81,7	2,09	81	2,63
A10 EXTEM P mm	27,3	2,89	27	10,6
A20 EXTEM P mm	29,1	3,75	28	12,9
CT INTEM P s	213,3	21,1	207	9,98
CFT INTEM P s	133,2	15,48	135	11,6
a INTEM P °C	78,9	3,09	79	3,92
A10 INTEM P mm	24,6	2,29	25	9,3
A20 INTEM P mm	27,9	2,17	28	7,8

## 2. Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано  $p < 0,05$ .

Приложени са следните методи:

- **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
- **Вариационен анализ** – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.
- **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
- **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка вида на разпределението.
- **Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA)** – параметричен метод за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
- **T-тест на Стюдънт** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
- **Непараметричен тест на Крускал-Уолис** - за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
- **Непараметричен тест на Mann-Whitney** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
- **T-тест на Стюдънт** – за проверка на хипотези за различие между две зависими извадки.
- **Непараметричен тест на Wilcoxon** – за проверка на хипотези за различие между две зависими извадки.
- **Корелационен анализ** – за търсене на линейна зависимост между два количествени признака.

- **Процедура ROC curve** - за определяне праговите стойности на количествени показатели, използвани за класификация.

**Критерии за валидиране на тестовете.**

За оценяване **валидността** на диагностичния тест са използвани следните критерии:

- Диагностична чувствителност;
- Диагностична специфичност;
- Положителна предсказваща стойност на резултатите;
- Отрицателна предсказваща стойност на резултатите;
- Прецизност – диагностична ефективност (% на верните отговори).

**Таблица 5: Възможни резултати от теста**

Резултати от теста	Със заболяване	Без заболяване	Общо
Положителен	<b>a</b> истински положителни	<b>b</b> фалшиво положителни	<b>a+b</b>
Отрицателен	<b>c</b> фалшиво отрицателни	<b>d</b> истински отрицателни	<b>c+d</b>
Общо	<b>a+c</b>	<b>b+d</b>	<b>a+b+c+d</b>

**Чувствителността** (Sensitivity) представлява способността на теста да открива лицата със заболяване. Измерва се с вероятността за

позитивен тест при изследваните болни лица:  $Se = \frac{a}{a + c}$

**Специфичността** (Specifity) характеризира способността на теста да открива здравите лица. Измерва се с вероятността за *отрицателен* тест

при изследваните здрави лица:  $Sp = \frac{d}{b + d}$

**Положителната предсказваща стойност (Positive predictive value)** на теста се измерва с вероятността за *наличие на заболяване* при

лицата с *положителен тест*: 
$$PV = \frac{a}{a + b}$$

**Отрицателната предсказваща стойност (Negative predictive value)** на теста се измерва с вероятността за *отсъствие на заболяване* при

лицата с *отрицателен тест*: 
$$NV = \frac{d}{c + d}$$

**Прецизност (Accuracy)-диагностична ефективност:** относителен

дял на верните отговори: 
$$Ac = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

## V. РЕЗУЛТАТИ

### A. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПАРАМЕТРИТЕ НА ROTEM® И КОНВЕНЦИОНАЛНИТЕ ХЕМОСТАЗНИ ТЕСТОВЕ

#### 1. ПАРАМЕТРИ НА ТЕСТА EXTEM (Таб. 6, Фиг. 9):

- Времето от стартиране на реакцията до нарастването на амплитудата на тромбеластограмата до 2 mm (време на съсирване-СТ) в теста EXTEM е значимо по-висока при пациентите от I-ва група **без източник на кървене** (66.37 s) от останалите две групи, които не се различават значимо помежду си;

- Статистически значимо удължено време за образуване на съсирека (CFT) – 171.97 s, бе установено в I-ва група **без източник на кървене** в сравнение с групите на пациентите **с обичайно кървене** и тези **с източник на кървене** (съотв. 83.74 и 90.23 s), при които не се наблюдават статистически различия в този показател.

- При  $\alpha$  ъгъл, израз на скоростта, с която се образува съсирека, бе намерена сигнификантно най-ниска средна стойност (61.08<sup>0</sup>) в групата **без източник на кървене**. При пациентите **с обичайно кървене** и тези **с източник на кървене**, средната стойност на  $\alpha$  ъгъл е 74.84<sup>0</sup> и 74.26<sup>0</sup>.

- Максималната здравина на съсирека (MCF) измерена до 20 min при пациентите **без източник на кървене**, показва сигнификантно по-ниска средна стойност (50.49 mm). Този показател не се различава сигнификантно в групите **с обичайно кървене** и **с източник на кървене**, където е съответно 62.38 и 62.2 mm.

- Измерването на MCF до 10 min показва същата зависимост, както и измерването до 20 min, като сигнификантно най-ниска стойност има при пациентите **без източник на кървене** (42.77 mm).

- Установихме сигнификантно по-нисък индекс на тромбодинамичния потенциал ТРІ (0,78) в I-ва група **без източник на кървене**. Този показател за пациентите **с обичайно кървене** и **с източник на кървене** е съответно 2.24 и 2.13.

## 2. ПАРАМЕТРИ НА ТЕСТА INTEM (Табл. 7, Фиг. 10):

- Установихме значимо по-удължено СТ (198.26 s) в групата **без източник на кървене** от останалите две групи, които не се различават значимо помежду си;

- Статистически значимо удължено време за образуване на съсирека (СFT) се наблюдава при I-ва група **без източник на кървене** (163.45 s), докато при пациентите от III-та група **с обичайно кървене** и от II-ра **с източник на кървене** не се различават помежду си (съответно: 74.98 и 85.09 s) ;

- При  $\alpha$  ъгъла сигнификантно най-ниска средна стойност се установява в I-ва група **без източник на кървене** ( $63.45^0$ ), като останалите групи не се различават статистически помежду си;

- Статистически значимо намаление на максималната здравина на съсирека, израз на качеството на образувания съсирек (МСF 20), измерена до 20 min, се наблюдава при пациентите **без източник на кървене**, съответно 48.64 mm. Останалите групи не се различават статистически помежду си, като за II-ра група **с източник на кървене** е 61 mm, а за III-та група **с обичайно кървене** е 61.64 mm.

- При измерване на МСF до 10 min най-ниска стойност (41.55 mm) наблюдаваме в I-ва група **без източник на кървене**. При групите **с обичайно кървене** и **с източник на кървене** не се наблюдава сигнификантна разлика.

- Сигнификантно най-ниска средна стойност (0.76) на индекса на тромбодинамичния потенциал (ТРІ) се установява в I-ва група **без**

**източник на кървене**, а останалите две групи не се различават статистически помежду си със средни стойности от 2.11 и 2.26.

### **3. ПАРАМЕТРИ НА ТЕСТА FIBTEM (Табл. 8, Фиг. 11):**

- Групата на пациентите **без източник на кървене** е със сигнификантно по-удължено време на съсирване (СТ-62.85 s) от останалите две групи, които не се различават значимо помежду си;

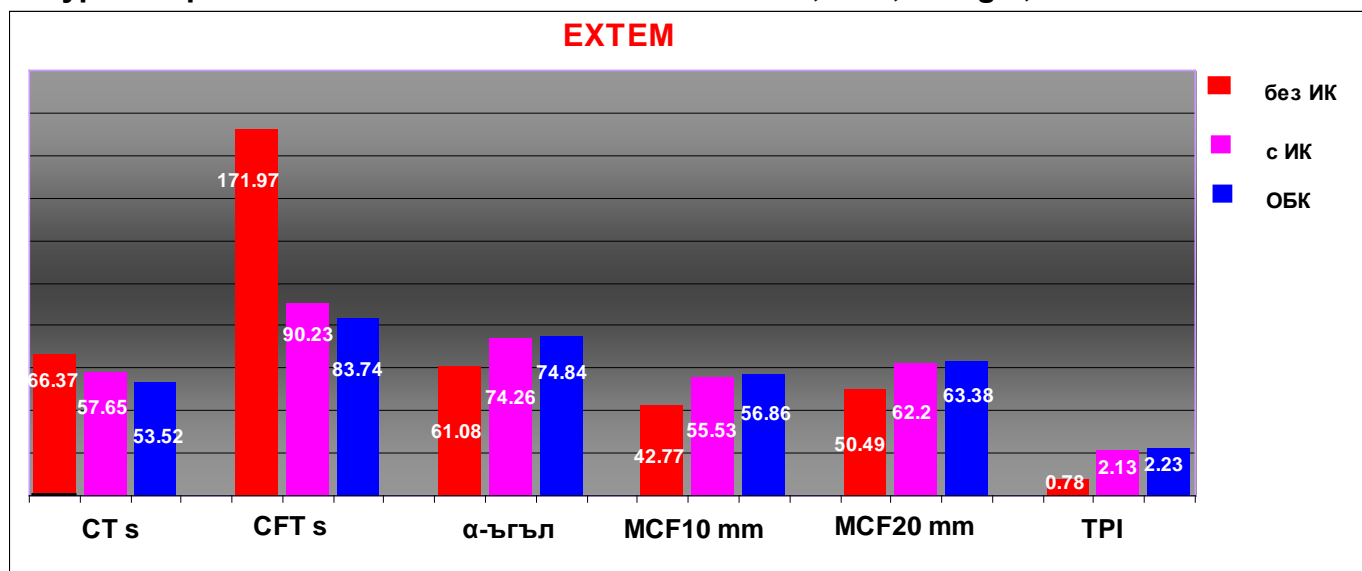
- Установихме статистически значима по-ниска средна стойност за  $\alpha$  ъгъл ( $37.77^{\circ}$ ), MCF20 (10.38 mm) и MCF10 (9.77 mm) в I-ва група **без източник на кървене**, като останалите групи не се различават статистически помежду си, съответно за  $\alpha$  ъгъл -  $72^{\circ}$  и  $75.78^{\circ}$ , за MCF до 20 min -19.05 и 19.08 mm и за MCF измерена до 10 min – 17.76 и 17.98 mm.

**Таблица 6: Сравнителен анализ на показателите CT, CFT,  $\alpha$  angle, MCF и TPI в EXTEM**

Група	CT EXTEM s		CFT EXTEM s		$\alpha$ angle EXTEM <sup>0</sup>		MCF EXTEM10 mm		MCF EXTEM20 mm		TPI EXTEM	
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\bar{x}$	$\pm$ SD
I-ва - без източник на кървене	66,37 <sup>a</sup>	28,67	171,97 <sup>a</sup>	84,1	61,08 <sup>b</sup>	9,12	42,77 <sup>a</sup>	7,49	50,49 <sup>a</sup>	7,32	0,78 <sup>a</sup>	0,41
II-ра - с източник на кървене	57,65 <sup>b</sup>	14,28	90,23 <sup>b</sup>	31,91	74,26 <sup>b</sup>	6,36	55,53 <sup>b</sup>	5,71	62,2 <sup>b</sup>	5,33	2,13 <sup>b</sup>	0,87
III-та- обичайно кървене	53,52 <sup>b</sup>	9,19	83,74 <sup>b</sup>	15,31	74,84 <sup>b</sup>	3,42	56,86 <sup>b</sup>	4,66	63,38 <sup>b</sup>	4,03	2,24 <sup>b</sup>	0,80

\*- еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0.05$ )

**Фигура 9: Сравнителен анализ на показателите CT, CFT,  $\alpha$  angle, MCF и TPI в EXTEM**

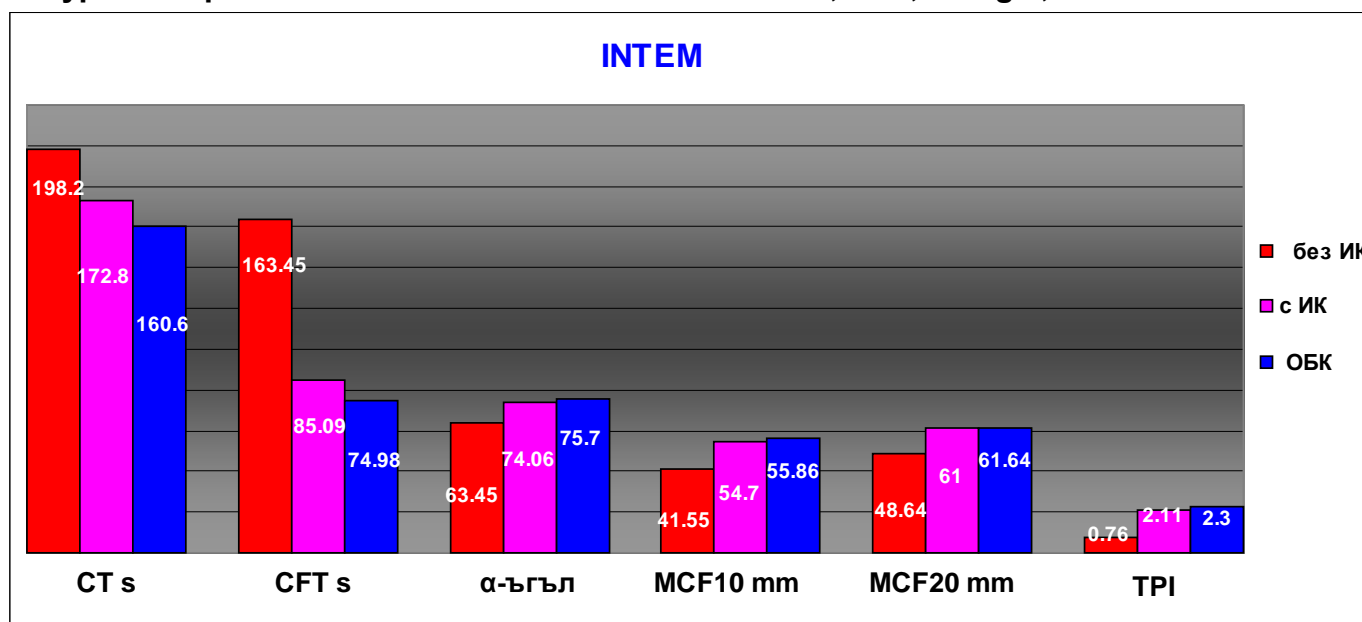


**Таблица 7: Сравнителен анализ на показателите CT, CFT,  $\alpha$  angle, MCF и TPI в INTEM**

Група	CT INTEM s		CFT INTEM s		$\alpha$ angle INTEM $^{\circ}$		MCF INTEM 10 mm		MCF INTEM 20 mm		TPI INTEM	
	$\bar{X}$	$\pm$ SD	$\bar{X}$	$\pm$ SD	$\bar{X}$	$\pm$ SD	$\bar{X}$	$\pm$ SD	$\bar{X}$	$\pm$ SD	$\bar{X}$	$\pm$ SD
I-ва - без източник на кървене	198,26 <sup>a</sup>	42,97	163,45 <sup>a</sup>	81,4	63,45 <sup>a</sup>	8,59	41,55 <sup>a</sup>	7,43	48,64 <sup>a</sup>	7,28	0,76 <sup>a</sup>	0,47
II-ра - с източник на кървене	172,8 <sup>b</sup>	29,87	85,09 <sup>b</sup>	27,83	74,06 <sup>b</sup>	4,06	54,7 <sup>b</sup>	5,98	61,00 <sup>b</sup>	5,48	2,11 <sup>b</sup>	0,82
III-та -обичайно кървене	160,60 <sup>b</sup>	30,67	74,98 <sup>b</sup>	13,61	75,70 <sup>b</sup>	2,60	55,86 <sup>b</sup>	4,57	61,64 <sup>b</sup>	3,72	2,26 <sup>b</sup>	0,78

\*- еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0.05)

**Фигура 10: Сравнителен анализ на показателите CT, CFT,  $\alpha$  angle, MCF и TPI в канала за измерване INTEM**

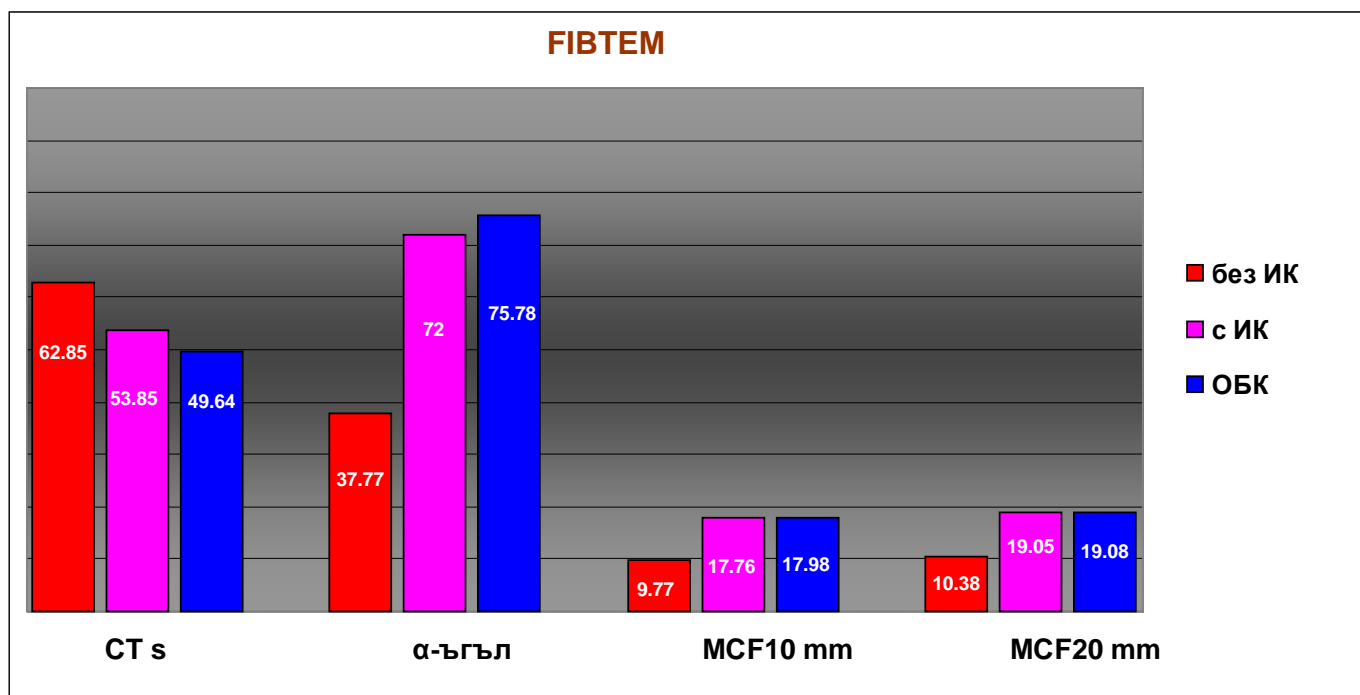


**Таблица 8: Сравнителен анализ на показателите CT,  $\alpha$  angle и MCF в FIBTEM**

Група	CT FIBTEM s		$\alpha$ angle FIBTEM <sup>0</sup>		MCF10 FIBTEM mm		MCF20 FIBTEM mm	
	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\bar{x}$	$\pm$ SD	$\bar{x}$	$\pm$ SD
I-ва - без източник на кървене	62,85 <sup>a</sup>	37,4	37,77 <sup>a</sup>	33,89	9,77 <sup>a</sup>	3,24	10,38 <sup>a</sup>	3,49
II-ра с източник на кървене	53,85 <sup>b</sup>	12,01	72,00 <sup>b</sup>	15,57	17,76 <sup>b</sup>	5,39	19,05 <sup>b</sup>	5,89
III-та -обичайно кървене	49,64 <sup>b</sup>	8,34	75,78 <sup>b</sup>	5,16	17,98 <sup>b</sup>	3,89	19,08 <sup>b</sup>	4,05

\*- еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0.05)

**Фигура 11: Сравнителен анализ на показателите CT,  $\alpha$  angle и MCF в FIBTEM .**



#### **4. КОНВЕНЦИОНАЛНИ ХЕМОСТАЗНИ ТЕСТОВЕ - PT, APTT, ФИБРИНОГЕН, БРОЙ ТРОМБОЦИТИ (Таб. 9, Фиг. 12):**

- Значимо удължаване на INR (PT) наблюдавахме в I-ва група **без източник на кървене** и II-ра група **с източник на кървене** (съответно 1,69 и 1,63), които не се различават помежду си, но се различават от групата с обичайно кървене, където PT е 1,42.

- Удължаването на APTT ratio (R-отношение) – 1,79 в I-ва група **без източник на кървене** е значимо по-високо в сравнение с групите **с обичайно кървене**, където е 1,32 и пациентите **с източник на кървене**, съответно 1,48, които не се различават помежду си;

- Значимо най-ниски стойности на фибриногена се установи в I-ва група **без източник на кървене**. Групите **с обичайно кървене** (II-ра) и пациентите **с източник на кървене** (III-та) не се различават по стойностите на фибриногена.

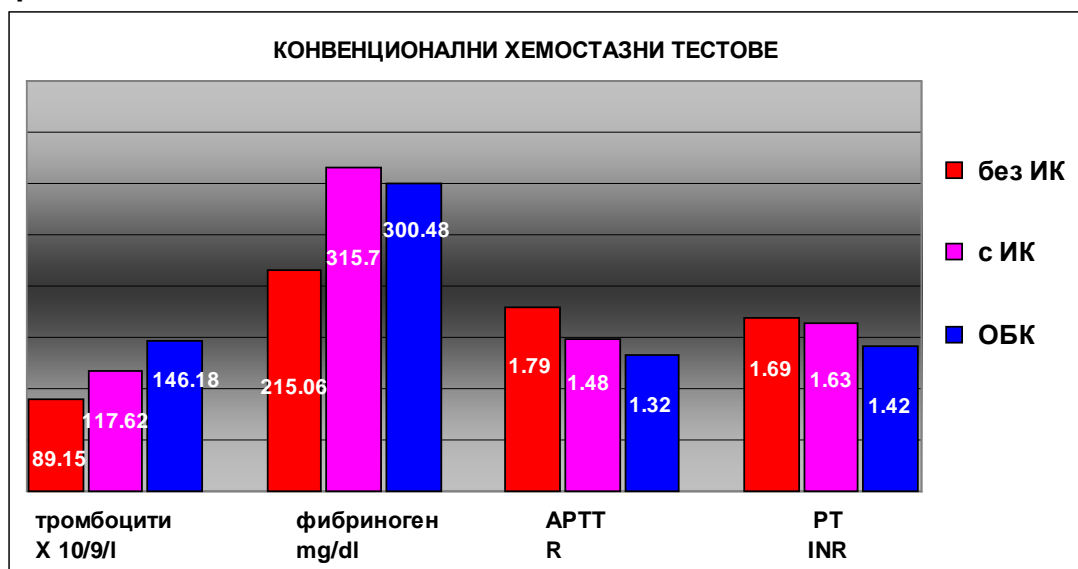
- По стойностите на тромбоцитите и трите групи се различават значимо.

**Таблица 9: Сравнителен анализ на показателите PT, АРТТ, фибриноген и тромбоцити**

Група	Фибриноген		АРТТ		PT		Тромбоцити	
	$\bar{X}$	$\pm SD$	$\bar{X}$	$\pm SD$	$\bar{X}$	$\pm SD$	$\bar{X}$	$\pm SD$
I-ва - без източник на кървене	215,06 <sup>a</sup>	52,63	1,79 <sup>a</sup>	0,56	1,69 <sup>a</sup>	0,41	89,15 <sup>a</sup>	27,52
II-ра - с източник на кървене	315,07 <sup>b</sup>	100,06	1,48 <sup>b</sup>	0,47	1,63 <sup>a</sup>	0,71	117,62 <sup>b</sup>	53,68
III-та - обичайно кървене	300,48 <sup>b</sup>	51,81	1,32 <sup>b</sup>	0,31	1,42 <sup>b</sup>	0,19	146,18 <sup>c</sup>	53,87

\*- еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0.05$ )

**Фигура 12: Сравнителен анализ на показателите PT, АРТТ, фибриноген и тромбоцити**



## **Б. КОРЕЛАЦИОНЕН АНАЛИЗ НА ОБЩИТЕ ХЕМОСТАЗНИ ТЕСТОВЕ С ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА РОТАЦИОННАТА ТРОМБЕЛАСТОМЕТРИЯ**

### **1. I-ва група без източник на кръвене (табл.10)**

- РТ корелира положително с времето на съсирване (СТ) и от трите канала на измерване, но най-силно с INTEM ( $r=0.657$ ), след това с FIVTEM ( $r=0.509$ ) и най-слабо с EXTEM ( $r=0.489$ ). Допълнително РТ корелира отрицателно и умерено с  $\alpha$  ъгъл EXTEM ( $r=0.411$ ) и значително с  $\alpha$  ъгъл INTEM ( $r=0.520$ );

- АРТТ корелира положително и значимо с СТ INTEM ( $r=0.691$ ) и по-слабо с СТ EXTEM ( $r=0.567$ );

- Фибриногенът корелира с всички показатели на тромбеластометрията, като корелацията е положителна и висока с  $\alpha$  ъгъл FIVTEM ( $r=0.766$ ), с MCF FIVTEM ( $r=0.696$ ), с  $\alpha$  ъгъл EXTEM ( $r=0.762$ ), с  $\alpha$  ъгъл INTEM ( $r=0.609$ ), и отрицателна и значима с CFT EXTEM ( $r= -0.588$ ). Най-силна е корелацията с  $\alpha$  ъгъл и при трите канала на измерване;

- Тромбоцитите корелират отрицателно и умерено с  $\alpha$  ъгъл EXTEM ( $r=0.463$ ), и значимо с  $\alpha$  ъгъл FIVTEM ( $r=0.568$ ) и MCF FIVTEM ( $r=0.610$ ).

**Таблица 10: Корелационни коефициенти на общите хемостазни тестове с показателите на тромбеластограмата в I-ва група на пациентите без източник на кървене**

Показатели	PT	APTT	Фибриноген	Тромбоцити
CT EXTEM	0,489*	0,567**	-0,396*	-0,032
CFT EXTEM	0,195	0,235	-0,588**	-0,224
$\alpha$ angle EXTEM	-0,411*	-0,381	0,762***	-0,463*
MCF EXTEM	-0,219	-0,219	0,521**	0,213
TPI EXTEM	-0,225	-0,246	0,580**	0,211
CT INTEM	0,657***	0,691***	-0,467*	0,152
CFT INTEM	0,301	0,310	-0,481*	-0,210
$\alpha$ angle INTEM	-0,520**	-0,374	0,609**	-0,245
MCF INTEM	-0,286	-0,272	0,474*	0,175
TPI INTEM	-0,315	-0,297	0,514**	0,204
CT FIBTEM	0,509**	0,370	-0,589**	0,216
$\alpha$ angle FIBTEM	-0,356	-0,203	0,766***	-0,568**
MCF FIBTEM	-0,310	-0,328	0,696***	-0,610**

\* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$

## 2. II-ра група на пациенти с кървене, при които е открит източник на кървене (табл. 11)

- Корелацията на APTT с CT INTEM е положителна и значителна ( $r = 0.643$ );
- PT корелира умерено с CT FIBTEM ( $r = 0.505$ );
- Фибриногенът корелира отрицателно и значително с CFT EXTEM ( $r = -0.634$ ), и положително и значително с:  $\alpha$  ъгъл EXTEM ( $r = 0.605$ ), TPI EXTEM ( $r = 0.530$ ). Висока положителна корелация се наблюдава с  $\alpha$  ъгъл FIBTEM ( $r = 0.790$ ) и MCF FIBTEM ( $r = 0.841$ );
- Тромбоцитите корелират умерено отрицателно с  $\alpha$  ъгъл EXTEM ( $r = -0.456$ ) и значително с  $\alpha$  ъгъл FIBTEM ( $r = -0.573$ ).

**Таблица 11: Корелационни коефициенти на общите хемостазни тестове с показателите на тромбеластограмата в II-ра група на пациентите с кървене, при които е открит източник на кървене**

Показатели	PT	APTT	Фибриноген	Тромбоцити
CT EXTEM	0,383	0,183	0,125	0,071
CFT EXTEM	-0,103	-0,053	-0,634**	0,028
$\alpha$ angle EXTEM	0,073	0,050	0,605**	-0,456*
MCF EXTEM	-0,037	-0,134	0,354	0,316
TPI EXTEM	0,048	-0,112	0,530**	0,192
CT INTEM	0,472*	0,643***	0,313	-0,297
CFT INTEM	-0,048	0,233	-0,142	-0,360
$\alpha$ angle INTEM	-0,005	-0,350	0,236	0,287
MCF INTEM	-0,031	-0,072	0,389*	0,214
TPI INTEM	-0,043	-0,187	0,234	0,367
CT FIBTEM	0,505**	0,133	0,199	-0,051
$\alpha$ angle FIBTEM	0,009	0,016	0,790***	-0,573**
MCF FIBTEM	-0,179	0,139	0,841***	-0,328

\* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$

### 3. III-та група с обичайно кървене (табл. 12)

- PT корелира положително и значително с CT FIBTEM ( $r = 0.515$ ), подобно на I-ва и II-ра група;
- Корелацията на APTT с CT INTEM е положителна и значителна ( $r = 0.633$ );
- Фибриногенът корелира отрицателно и значително с CFT EXTEM ( $r = -0.685$ ), и положително с  $\alpha$  ъгъл EXTEM ( $r = 0.633$ ) и TPI EXTEM ( $r = 0.685$ ). Най-изразена по сила висока и положителна е корелацията с  $\alpha$  ъгъл FIBTEM ( $r = 0.789$ ) и MCF FIBTEM ( $r = 0.881$ ), както при I-ва и II-ра група;
- Тромбоцитите корелират отрицателно и умерено с  $\alpha$  ъгъл EXTEM ( $r = -0.466$ ) и значително с  $\alpha$  ъгъл FIBTEM ( $r = -0.577$ ).

**Таблица 12: Корелационни коефициенти на общите хемостазни тестове с показателите на тромбеластограмата в III-та група на пациентите с обичайно кървене**

Показатели	PT	APTT	Фибриноген	Тромбоцити
CT EXTEM	0,283	0,173	0,125	0,091
CFT EXTEM	-0,113	-0,073	-0,534**	0,038
$\alpha$ angle EXTEM	0,093	0,150	0,685**	-0,466*
MCF EXTEM	-0,057	-0,144	0,374	0,436
TPI EXTEM	0,058	-0,132	0,560**	0,196
CT INTEM	0,482*	0,663***	0,353	-0,397
CFT INTEM	-0,078	0,253	-0,182	-0,380
$\alpha$ angle INTEM	-0,010	-0,370	0,239	0,387
MCF INTEM	-0,041	-0,082	0,489*	0,314
TPI INTEM	-0,053	-0,197	0,237	0,369
CT FIBTEM	0,515**	0,153	0,189	-0,071
$\alpha$ angle FIBTEM	0,008	0,026	0,798***	-0,577**
MCF FIBTEM	-0,189	0,189	0,881***	-0,318

\* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$

## В. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИ НА ПРОСЛЕДЕНИТЕ ПАЦИЕНТИ ПРЕДИ И СЛЕД ХЕМОТРАНСФУЗИОННА ТЕРАПИЯ

Назначената хемотрансфузионна и медикаментозна терапия с оглед намаляване на постоперативното кървене е съобразно предимно с промените в показателите на тромбеластометрията, съгласно препоръките на експертна група за използване на ROTEM<sup>®</sup> при периперативно кървене в сърдечната хирургия и е представена на таблица 17 (37). Извършено е повторно измерване на общите хемостазни тестове и показателите на ротационна тромбеластометрия, за да се оцени ефектът на заместителното лечение за компенсиране нарушенията в хемостазата.

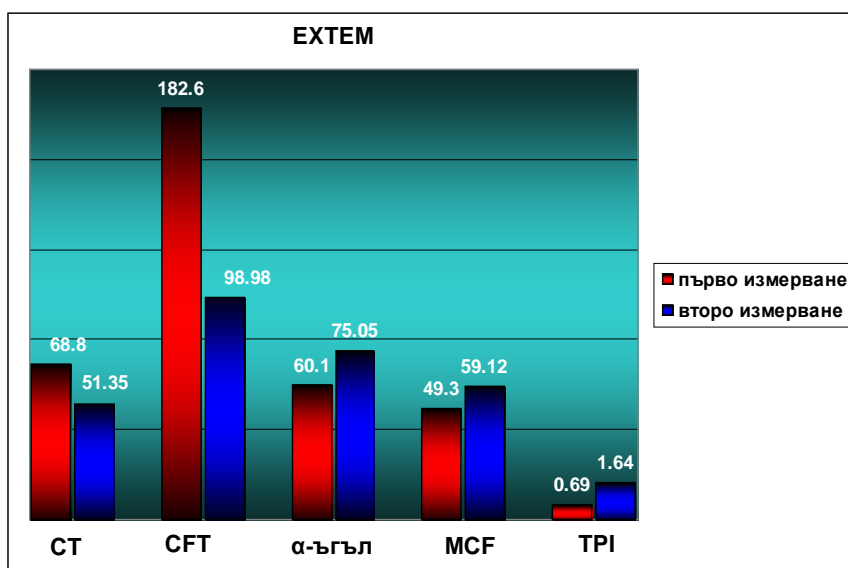
1. В теста **EXTEM** анализът на показателите CT, CFT,  $\alpha$  ъгъл, MCF и TPI показва сигнификантни разлики (табл. 13, фиг. 13):

- CT и CFT показват скъсяване на времето за образуване на съсирек и увеличаване на  $\alpha$  angle и MCF
- Относително, при TPI наблюдаваме най-висока промяна с над 100%.

**Таблица 13: Сравнителен анализ на показателите на ROTEM<sup>®</sup> в EXTEM преди и след хемотрансфузионна терапия**

Показател	n	Първо измерване преди терапия		Второ измерване след терапия		p
		$\bar{X}$	$\pm SD$	$\bar{X}$	$\pm SD$	
EXCT sec	40	68.8	48.98	51.35	7.11	0.05
EXCFT sec	40	182.6	128.58	98.98	35.15	0.002
EX $\alpha$ angle <sup>0</sup>	40	60.1	10.71	75.5	4.26	<0.000001
EXMCF mm	40	49.3	9.53	59.12	5.31	0.00037
EXTPI	40	0.69	0.40	1.64	0.65	0.00003

**Фигура 13: Сравнителен анализ на показателите на ROTEM® в EXTEM преди и след хемотрансфузионна терапия**



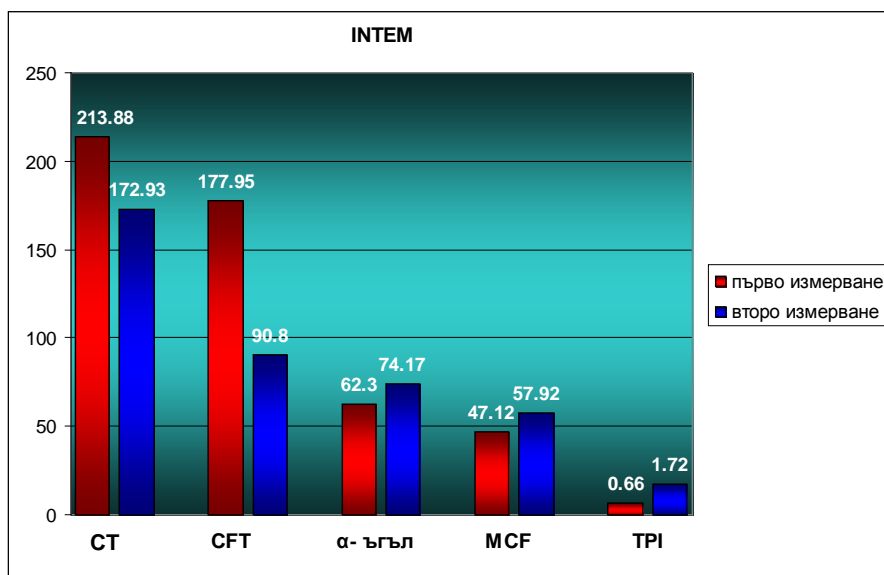
2. В теста **INTEM** също се наблюдава сигнификантна разлика между първо и второ измерване при всички показатели: CT, CFT, α ъгъл, MCF и TPI (таблица 14, фигура 14).

- При CT и CFT втората средна стойност е значимо по-ниска, а при останалите три показателя – по-висока;
- В абсолютен план най-голяма разлика се наблюдава при CFT и TPI, но в относителен – при TPI над 100%.

**Таблица 14: Сравнителен анализ на показателите на ROTEM® в INTEM преди и след хемотрансфузионна терапия**

Показател	n	Първо измерване преди терапия		Второ измерване след терапия		p
		$\bar{X}$	$\pm SD$	$\bar{X}$	$\pm SD$	
INCT sec	40	213.88	56.44	172.93	33.91	0.04
INCFT sec	40	177.95	128.62	90.8	28.41	0.001
IN $\alpha$ angle <sup>0</sup>	40	62.3	11.45	74.17	4.31	0.00008
INMCF mm	40	47.12	9.09	57.92	5.17	0.00012
INTPI	40	0.66	0.40	1.72	0.62	0.00001

**Фигура 14: Сравнителен анализ на показателите на ROTEM® в INTEM преди и след хемотрансфузионна терапия**



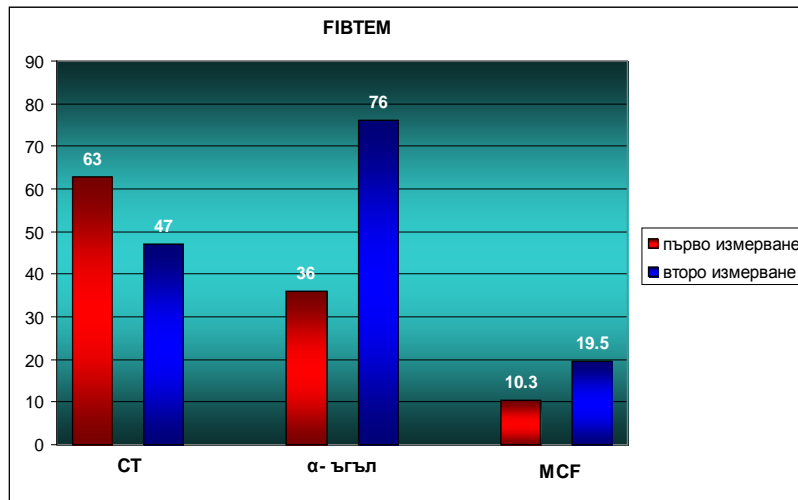
3. В теста **FIBTEM** сравнителният анализ на CT, α ъгъл и MCF показва следните по-важни особености (табл. 15, фиг.15):

- Сигнификантна разлика между първо и второ измерване се установява при всички показатели;
- При CT втората средна стойност е значимо по-ниска, а при останалите три показателя – по-висока;
- В абсолютен план най-голяма разлика се наблюдава при α ъгъл и MCF, но в относителен – при MCF – 89%.

**Таблица 15: Сравнителен анализ на показателите на ROTEM® в FIBTEM преди и след хемотрансфузионна терапия**

Показател	n	Първо измерване преди терапия		Второ измерване след терапия		p
		$\bar{X}$	±SD	$\bar{X}$	±SD	
FIBCT sec	40	63	39.89	47	6.03	0.035
FIB α angle <sup>0</sup>	40	36	32.46	76	8.72	< 0.00001
FIBMCF mm	40	10.3	3.46	19.5	4.29	< 0.00001

**Фигура 15: Сравнителен анализ на показателите на ROTEM® в FIBTEM преди и след хемотрансфузионна терапия**

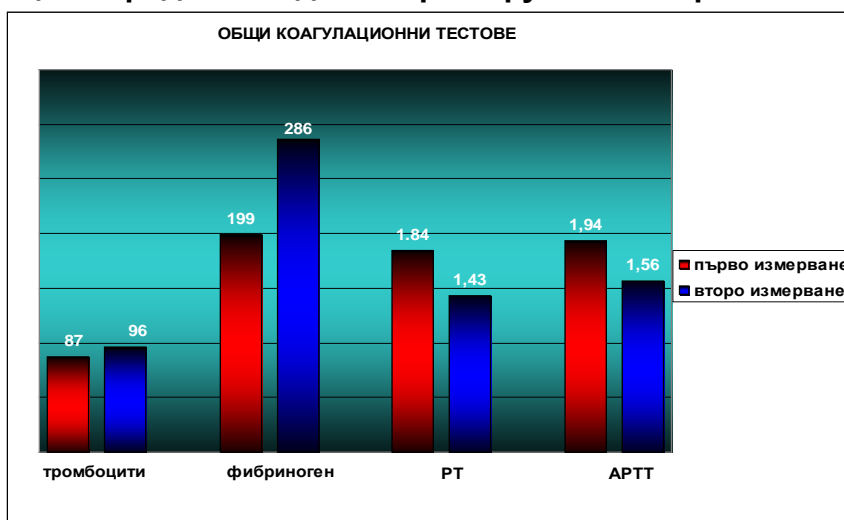


4. Сравнителният анализ на **общите хемостазни тестове** РТ, АРТТ, фибриноген и тромбоцити показва сигнификантна разлика между първо и второ измерване при РТ, АРТТ и фибриноген, докато броят тромбоцити не се различават (табл. 16, фиг. 16). В относителен план най-голяма разлика се наблюдава при фибриноген -43%.

**Таблица 16: Сравнителен анализ на показателите РТ, АРТТ, фибриноген и тромбоцити преди и след хемотрансфузионна терапия**

Показател	n	Първо измерване преди терапия		Второ измерване след терапия		p
		$\bar{X}$	$\pm SD$	$\bar{X}$	$\pm SD$	
РТ	40	1.84	0.61	1.43	0.41	0.0008
АРТТ	40	1.94	0.61	1.56	0.58	0.005
Фибриноген	40	199	49.31	286	49.61	0.00001.
Тромбоцити	40	87	32.87	96	25.53	n.s.

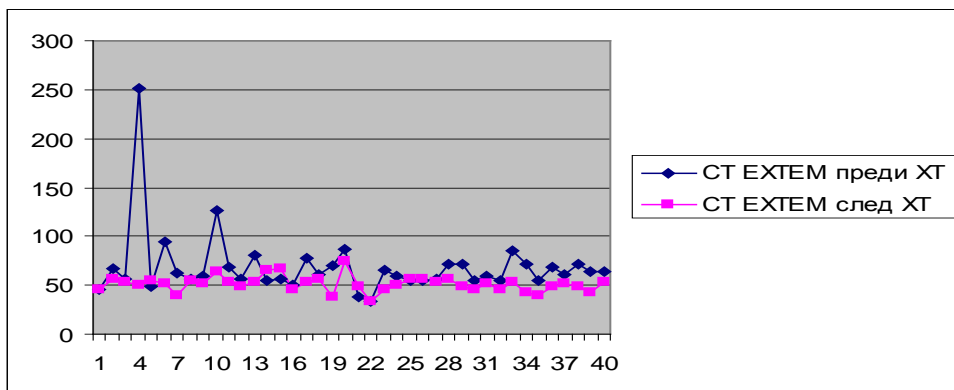
**Фигура 16: Сравнителен анализ на показателите РТ, АРТТ, фибриноген и тромбоцити преди и след хемотрансфузионна терапия**



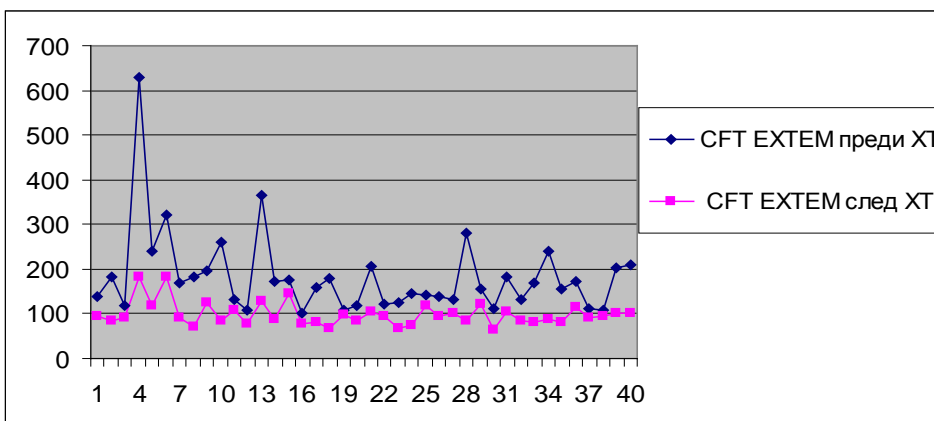
На следните графики са показани динамиката на резултатите при 40 проследени пациенти.

**EXTEM:**

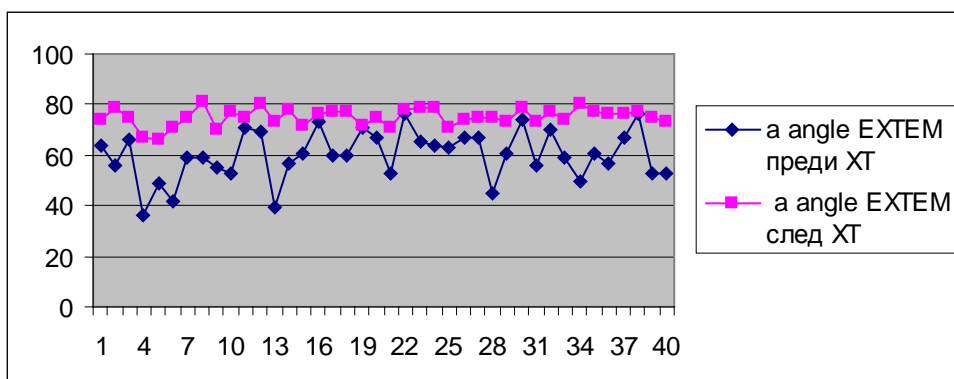
**Графика 1: СТ EXTEM при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**



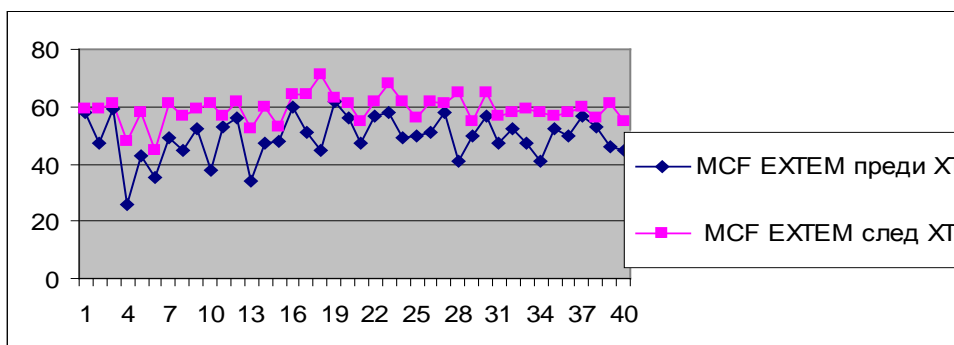
**Графика 2: CFT EXTEM при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**



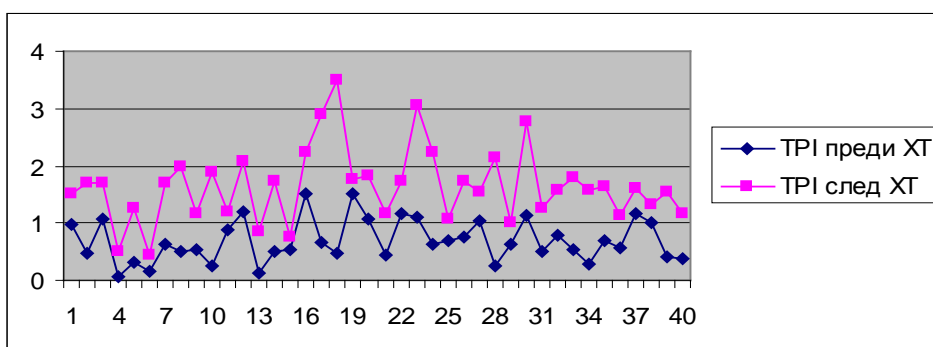
**Графика 3:  $\alpha$  ъгъл EXTEM при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**



**Графика 4: MCF ЕХТЕМ при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**

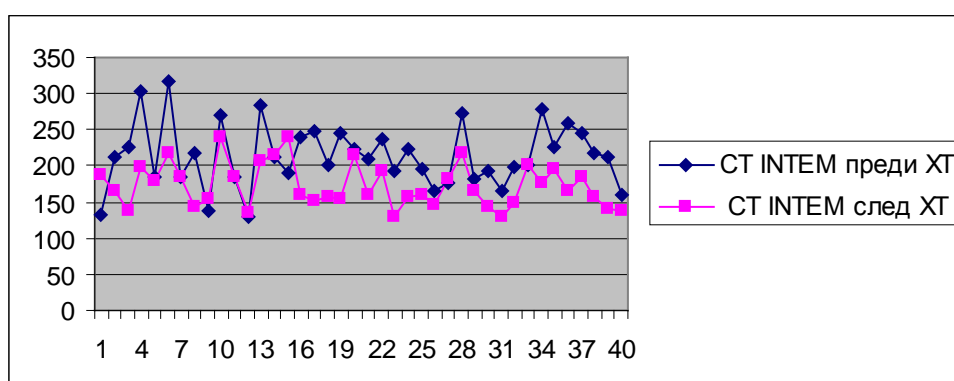


**Графика 5: ТРІ ЕХТЕМ при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**

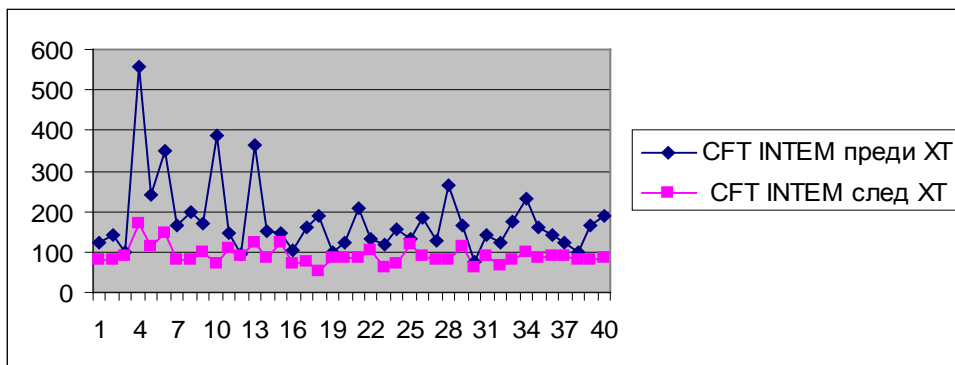


## INTEM:

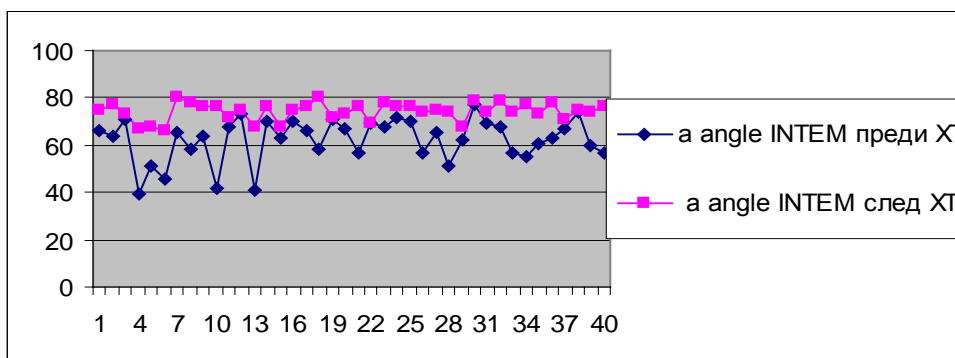
**Графика 6: СТ INTEM при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**



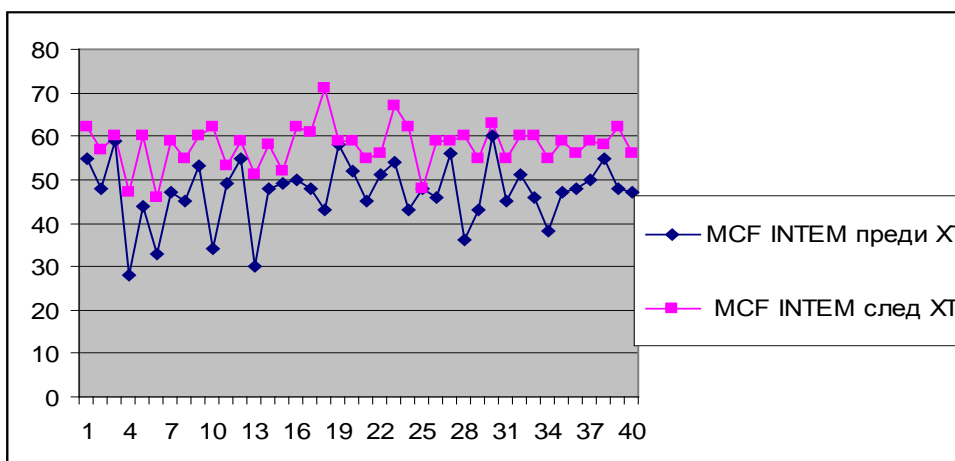
**Графика 7: CFT INTEM при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**



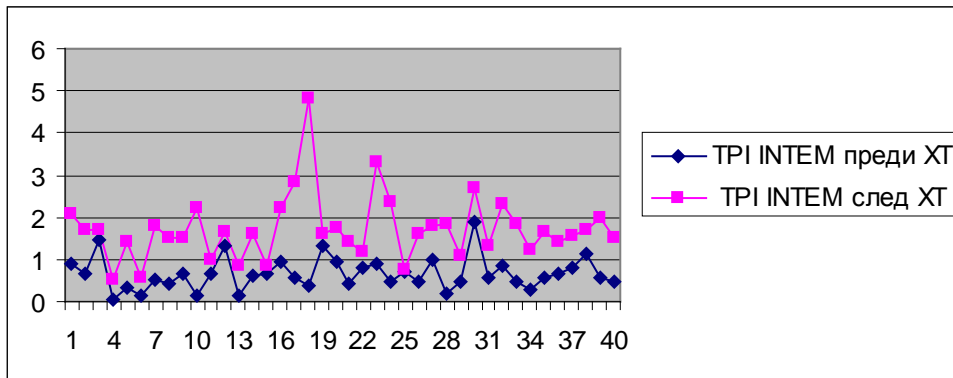
**Графика 8:  $\alpha$  ъгъл INTEM при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**



**Графика 9: MCF INTEM при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**

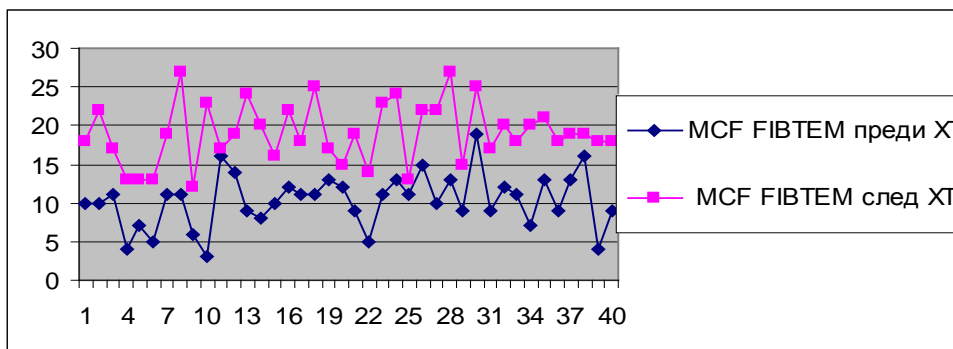


**Графика 10: TPI INTEM при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**



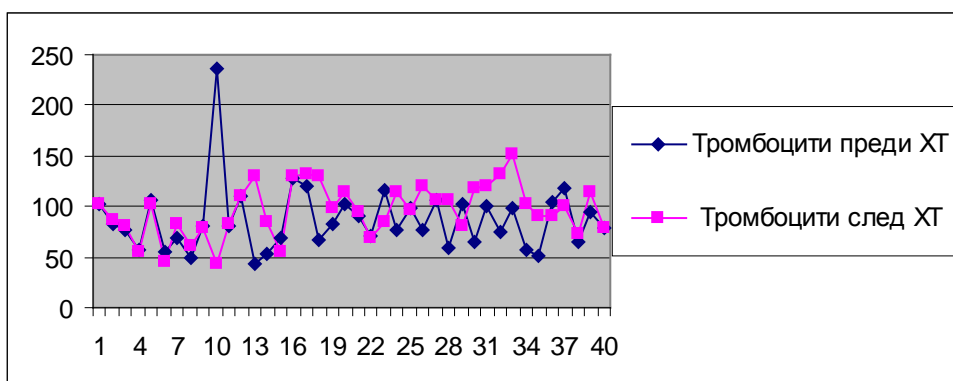
## FIBTEM

**Графика 11: MCF FIBTEM при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**

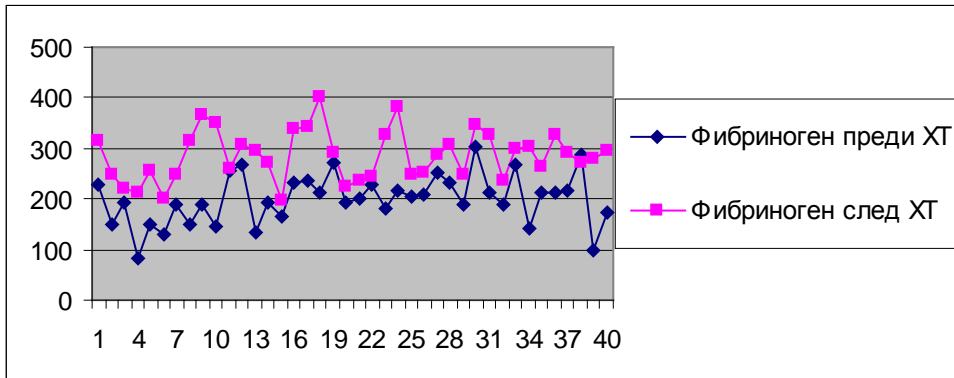


## ОБЩИ ХЕМОСТАЗНИ ТЕСТОВЕ:

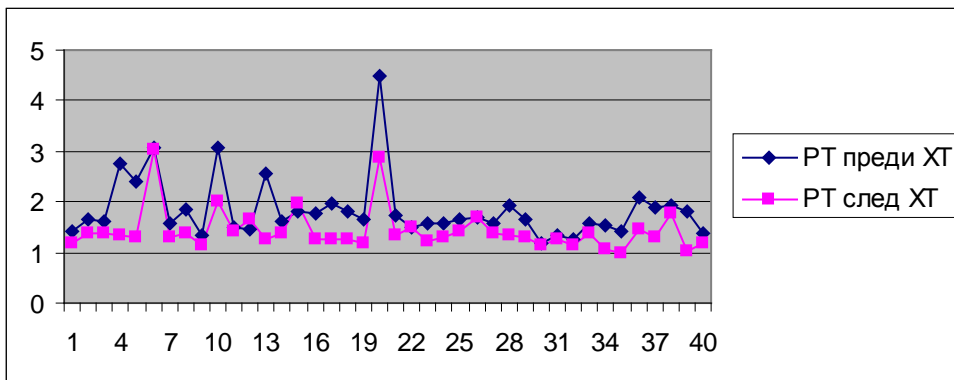
**Графика 12: Тромбоцити при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**



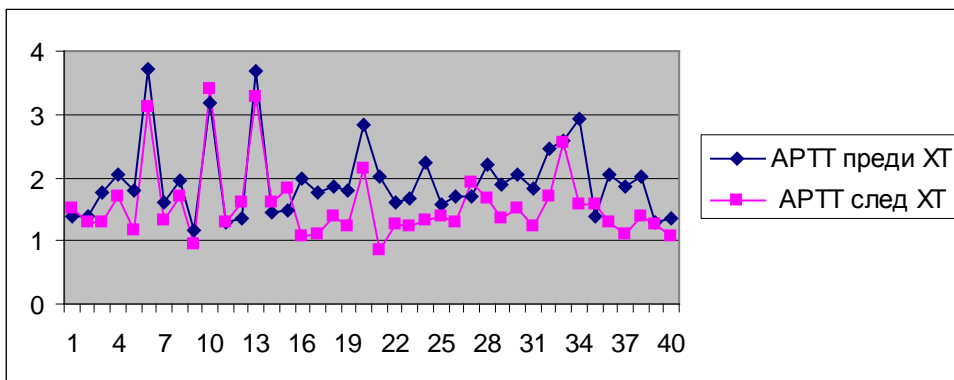
**Графика 13: Фибриноген при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**



**Графика 14: Протромбиново време (INR) при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**



**Графика 15: АРТТ (R отношение) при 40-те проследени пациента преди и след хемотрансфузионна терапия.**



**Таблица 17: Хемотрансфузионна и медикаментозна терапия при проследените пациента от I –ва група**

пациент	ПЗП ml/kg	фибриноген (Наемосompletтан P- CSL Behring GmbH) в g	ФПК (PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4- BAXTER AG) в IU/kg	Тромбо цитна маса в единици	Тромбо цити от афереза в ml	rVIIa (Novo Seven- Novo Nordisk) в mg
1	35	1				
2	20	2				
3	5					
4	10			3		4.8
5	10	1				
6	5	3	20			
7	10	2		5		4.8
8	15	2				
9	15					
10	35			3		
11	15			3		
12	15	1				
13	10	1				
14	5	2			200	
15		2	20			
16	5	1				
17	15	1		3		
18	5	1	20			
19	10	3				
20	10	3	20	5		
21		2				
22	5	2				
23	5	1				
24	10	2			400	
25	15					
26	10	2			200	
27	5	2				
28	5	1			200	
29	10	1				
30	10				200	2.4
31	10	1				
32	10	1			200	
33	10	2			400	
34	15	3	10	4		
35	21	2		2		2.4
36	15	2		2		
37	25					
38	10	2			200	
39	15	1				
40	5	2			200	

## Г. ОПРЕДЕЛЯНЕ ДИАГНОСТИЧНА НАДЕЖДНОСТ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА ROTEM® ЗА ОТДИФЕРЕНЦИРАНЕ НА ТРИТЕ ГРУПИ

С помощта на процедурата ROC curve са определени праговите стойности на показателите CT, CFT,  $\alpha$ -ъгъл и MCF20 и MCF10 в EXTEM, INTEM и MCF20, MCF10 в FIBTEM. След това са изчислени стойностите на критериите за валидиране и диагностичната ефективност за съответната група.

### 1. Време на съсирване (CT) EXTEM

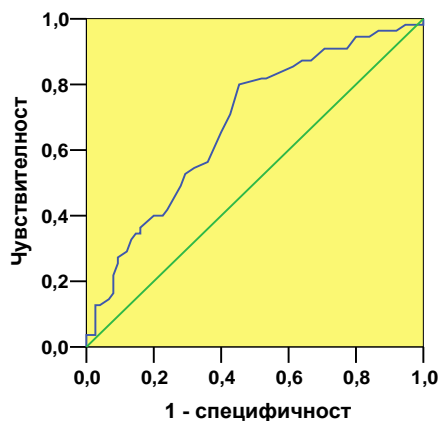
- При прагова стойност  $\geq 60.50$  групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при сравнително добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност (табл. 18 и фиг. 17);

- При групата **с източник на кървене**, този показател не може да бъде използван за отдиференциране от останалите две групи с площ под кривата 0.517 (фиг. 18, табл. 18)

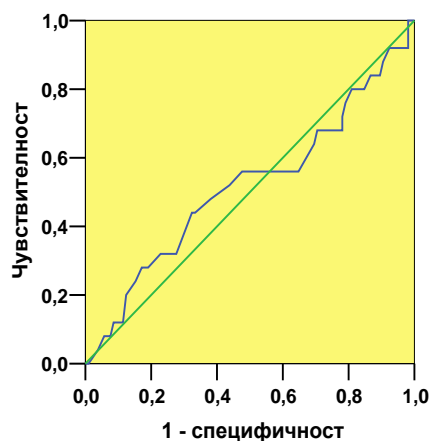
- При прагова стойност  $\leq 63.50$  групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при сравнително добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност (табл. 18 и фиг. 19);

**Таблица 18: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговете стойности на **СТ EXTEM****

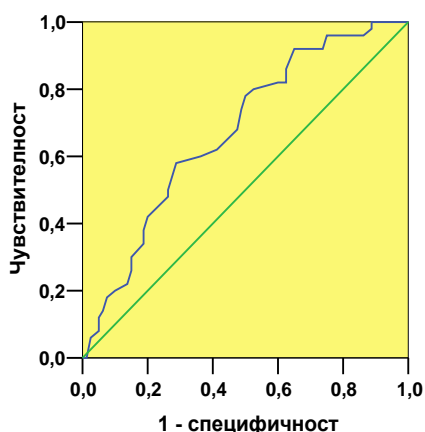
Група	Прагови стойности <b>СТ EXTEM</b>	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\geq 60.50$	82	48	54	78	62
II-ра - с източник на кървене	-	-	-	-	-	-
III-та - обичайно кървене	$\leq 63.50$	86	38	46	81	56



Фигура 17: ROC крива на **СТ EXTEM** за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.680)



Фигура 18: ROC крива на **СТ EXTEM** за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.788$ , площ под кривата 0.517)



Фигура 19: ROC крива на **СТ EXTEM** за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.001$ , площ под кривата 0.674)

## 2. Време на съсирване (СТ) INTEM

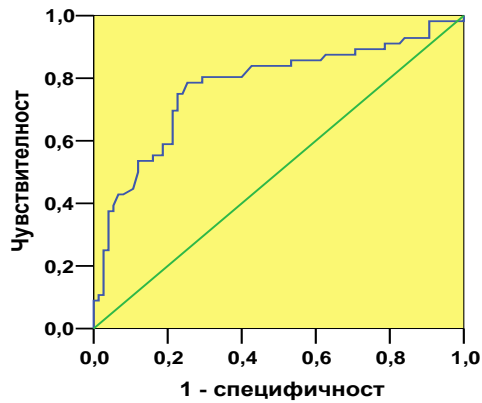
- При прагова стойност  $\geq 170$  групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при сравнително добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност (табл. 19 и фиг. 20);

- При групата **с източник на кървене**, този показател не може да бъде използван за отдиференциране от останалите две групи с площ под кривата 0.576 (фиг. 21, табл. 19)

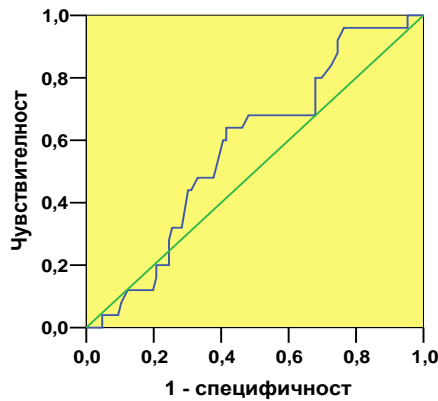
- При прагова стойност  $\leq 181.50$  групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при сравнително добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност (табл. 19 и фиг. 22);

**Таблица 19: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговете стойности на **СТ INTEM****

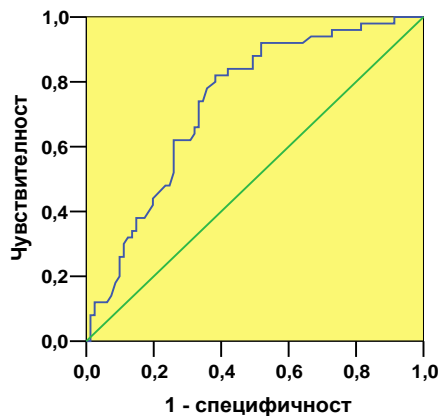
Група	Прагови стойности <b>СТ INTEM</b>	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\geq 170.0$	84	57	59	83	69
II-ра - с източник на кървене	-	-	-	-	-	-
III-та - обичайно кървене	$< 181.5$	82	60	56	84	69



Фигура 20: ROC крива на **CT INTEM** за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.774)



Фигура 21: ROC крива на **CT INTEM** за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.240$ , площ под кривата 0.576)



Фигура 22: ROC крива на **CT INTEM** за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.735)

### 3. Време за образуване на съсирека (CFT) EXTEM

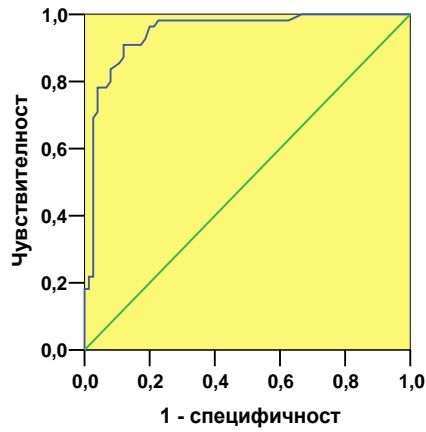
- При прагова стойност  $\geq 110.50$  групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при отлични чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, и добри специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 20 и фиг. 23)

- При прагова стойност  $\leq 109.50$  групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност, но слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 20 и фиг. 24)

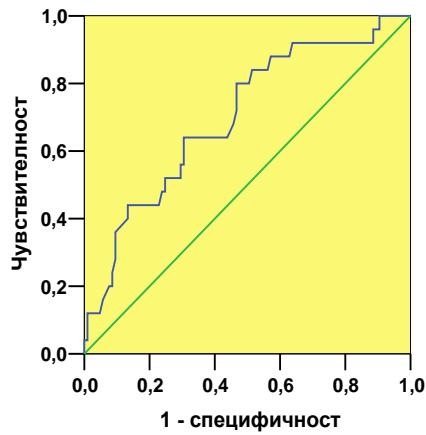
- При прагова стойност  $\leq 99.50$  групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при сравнително добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност, но не особено високи специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 20 и фиг. 25)

**Таблица 20: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговете стойности на CFT EXTEM**

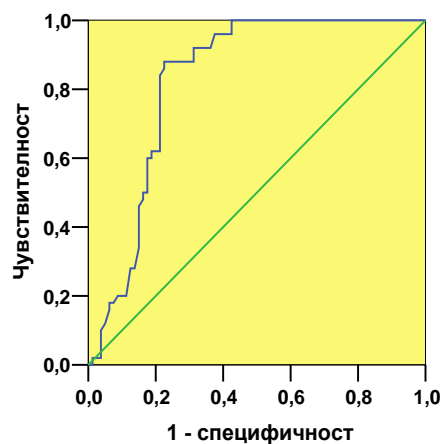
Група	Прагови стойности CFT EXTEM	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\geq 110.50$	96	80	78	97	87
II-ра - с източник на кървене	$\leq 109.50$	84	49	28	93	55
III-та - обичайно кървене	$\leq 99.50$	88	78	71	91	82



Фигура 23: ROC крива на **CFT EXTEM** за отдиференциране групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.945)



Фигура 24: ROC крива на **CFT EXTEM** за отдиференциране групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.002$ , площ под кривата 0.701)



Фигура 25: ROC крива на **CFT EXTEM** за отдиференциране групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.827)

#### 4. Време за образуване на съсирека (CFT) INTEM

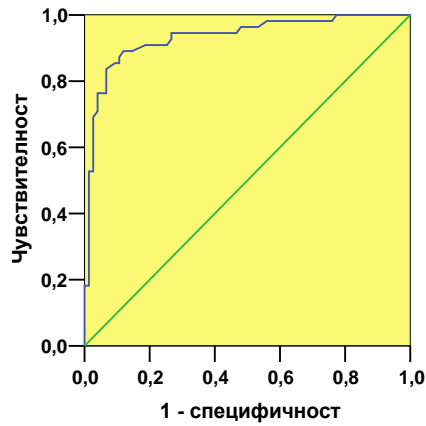
- При прагова стойност  $\geq 100.50$  групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при много добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, и добри специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 21 и фиг. 26)

- При прагова стойност  $\leq 110.00$  групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност, но слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 21 и фиг. 27)

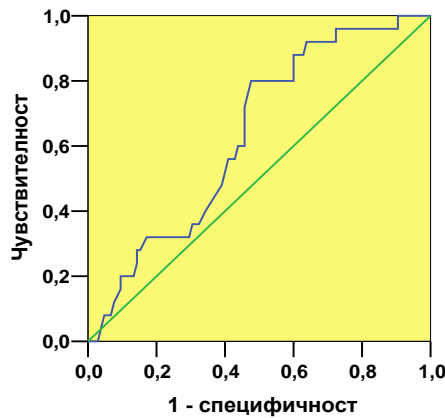
- При прагова стойност  $\leq 90$  групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност, но не особено високи специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 21 и фиг. 28)

**Таблица 21: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговите стойности на CFT INTEM**

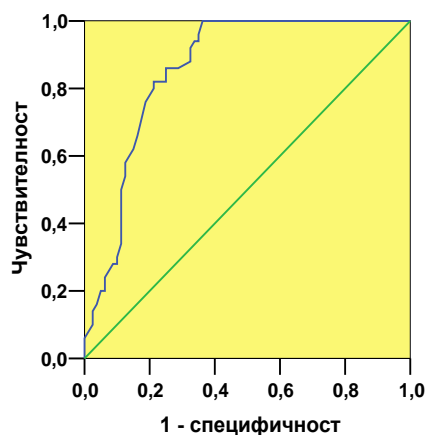
Група	Прагови стойности CFT INTEM	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\geq 100.50$	91	80	77	92	85
II-ра - с източник на кървене	$\leq 110.00$	88	40	26	93	49
III-та група - обичайно кървене	$\leq 90.00$	86	75	68	90	79



Фигура 26: ROC крива на **CFT INTEM** за отдиференциране групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.933)



Фигура 27: ROC крива на **CFT INTEM** за отдиференциране групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.037$ , площ под кривата 0.634)



Фигура 28: ROC крива на **CFT INTEM** за отдиференциране групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.858)

## 5. $\alpha$ ЪГЪЛ EXTEM

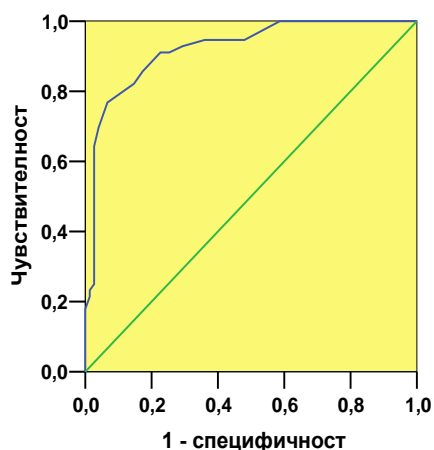
- При прагова стойност  $\leq 68.50$  групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри стойности на критериите за валидиране; (табл. 22 и фиг. 29)

- При прагова стойност  $\geq 67.50$  групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност, но слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност;(табл. 22 и фиг. 30)

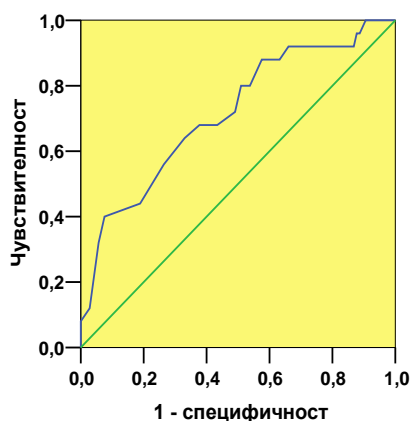
- При прагова стойност  $\geq 67.50$  групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при сравнително добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност, но не особено високи специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 22 и фиг. 31)

**Таблица 22: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговите стойности на  $\alpha$  angle EXTEM**

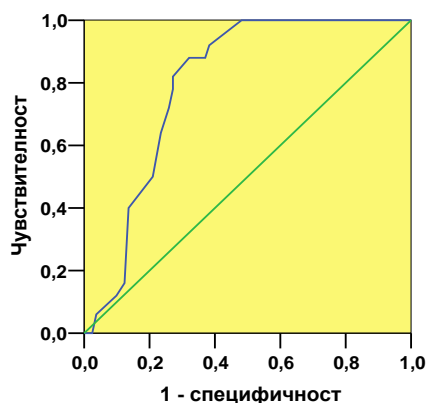
Група	Прагови стойности $\alpha$ angle EXTEM	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 68.50$	86	83	79	89	84
II-ра - с източник на кървене	$\geq 67.50$	88	42	27	94	51
III-та - обичайно кървене	$\geq 67.50$	88	68	63	90	76



Фигура 29: ROC крива на  **$\alpha$  angle EXTEM** за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.922)



Фигура 30: ROC крива на  **$\alpha$  angle EXTEM** за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.001$ , площ под кривата 0.716)



Фигура 31: ROC крива на  **$\alpha$  angle EXTEM** за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.796)

## 6. $\alpha$ ЪГЪЛ INTEM

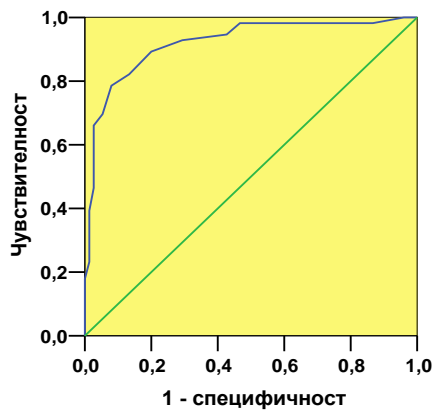
- При прагова стойност  $\leq 69.50$  групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност и добри специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност;(табл. 23 и фиг. 32)

- При прагова стойност  $\geq 68.50$  групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при много добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, и много слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност;(табл. 23 и фиг. 33)

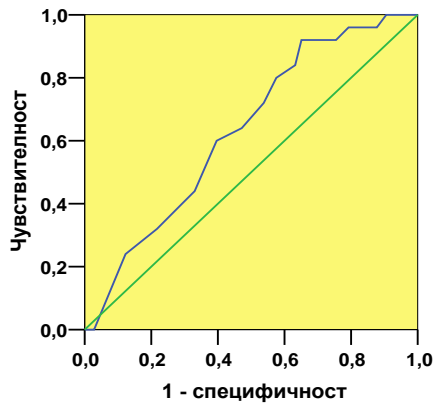
- При прагова стойност  $\geq 71.50$  групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при много добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но не особено високи специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 23 и фиг. 33)

**Таблица 23: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговете стойности на  $\alpha$  angle INTEM**

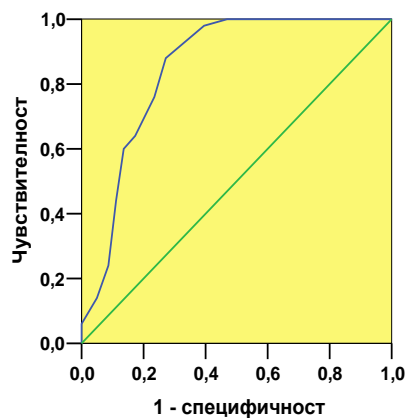
Група	Прагови стойности $\alpha$ angle INTEM	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 69.50$	89	80	77	91	84
II-ра - с източник на кървене	$\geq 68.50$	92	35	25	95	46
III-та - обичайно кървене	$\geq 71.50$	94	65	63	95	76



Фигура 32: ROC крива на  $\alpha$  angle INTEM за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.920)



Фигура 33: ROC крива на  $\alpha$  angle INTEM за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.039$ , площ под кривата 0.633)



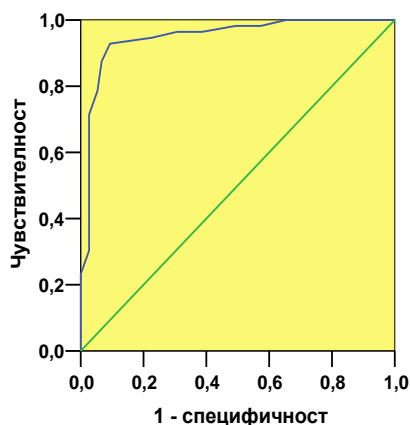
Фигура 34: ROC крива на  $\alpha$  angle INTEM за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.849)

## 7. Максимална здравина на съсирека до 20 минута на измерване (MCF20) EXTEM

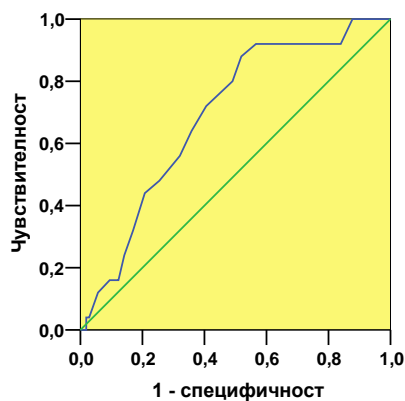
- При прагова стойност  $\leq 57.50$  групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при много добри стойности на критериите за валидизация; (табл. 24 и фиг. 35)
- При прагова стойност  $\geq 57.50$  групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност, но слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 24 и фиг. 36)
- При прагова стойност  $\geq 58.50$  групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при отлични чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, и добри специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 24 и фиг. 37)

**Таблица 24: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговите стойности на MCF20 EXTEM**

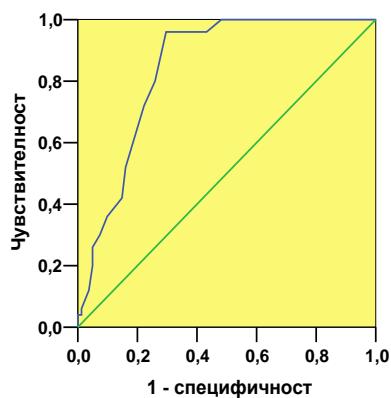
Група	Прагови стойности MCF20 EXTEM	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 57.50$	93	91	88	94	92
II-ра - с източник на кървене	$\geq 57.50$	88	48	29	94	56
III-та - обичайно кървене	$\geq 58.50$	96	70	67	97	80



Фигура 35: ROC крива на **MCF20 EXTEM** за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.949)



Фигура 36: ROC крива на **MCF20 EXTEM** за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.003$ , площ под кривата 0.691)



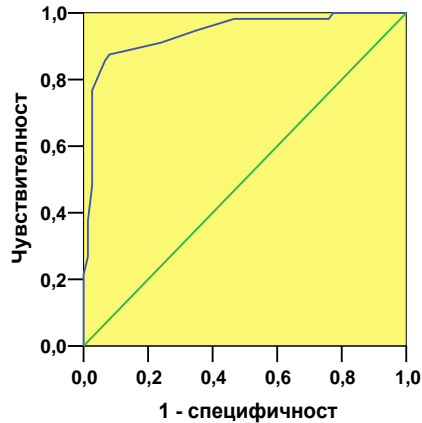
Фигура 37: ROC крива на **MCF20 EXTEM** за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.841)

## 8. Максимална здравина на съсирека до 20 минута на измерване (MCF20) INTEM

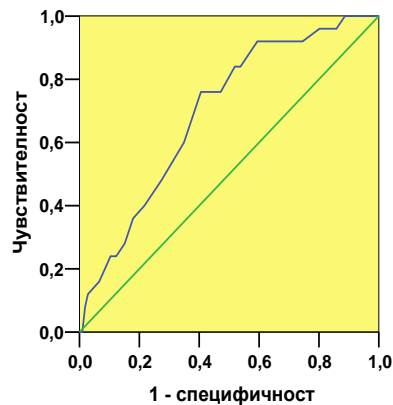
- При прагова стойност  $\leq 56.50$  групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри стойности на критериите за валидизация; ( табл. 25 и фиг. 38)
- При прагова стойност  $\geq 56.50$  групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност и много слаби специфичност, положителна предиктивна стойност, и диагностична ефективност; ( табл. 25 и фиг. 39)
- При прагова стойност  $\geq 57.50$  групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност, но не особено високи специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. ( табл. 25 и фиг. 40)

Таблица 25: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговите стойности на **MCF20 INTEM**

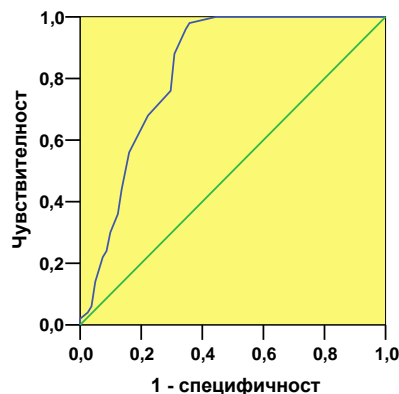
Група	Прагови стойности <b>MCF20 INTEM</b>	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 56.50$	89	84	81	91	86
II-ра - с източник на кървене	$\geq 56.50$	84	48	28	93	55
III-та - обичайно кървене	$\geq 57.50$	88	69	64	90	76



Фигура 38: ROC крива на **MCF20 INTEM** за отдиференциране на групата **БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ** от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.939)



Фигура 39: ROC крива на **MCF20 INTEM** за отдиференциране на групата **С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ** от останалите две групи ( $p = 0.003$ , площ под кривата 0.695)



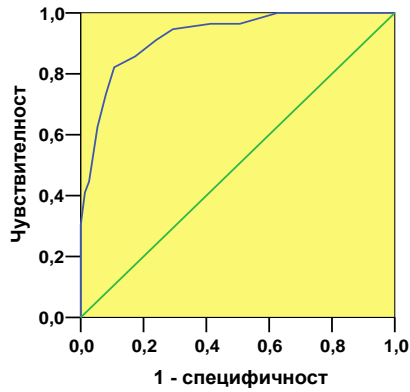
Фигура 40: ROC крива на **MCF20 INTEM** за отдиференциране на групата **ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ** от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.828)

## 9. Максимална здравина на съсирека до 20 минута на измерване (MCF20)FIBTEM

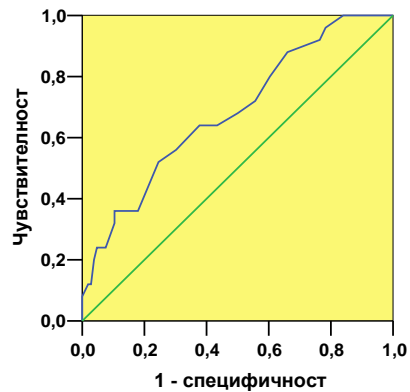
- При прагова стойност  $\leq 11.00$  групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри стойности на критериите за валидизация; ( табл. 26 и фиг. 41)
- При прагова стойност  $\geq 12.50$  групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, и много слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; ( табл. 26 и фиг. 42)
- При прагова стойност  $\geq 15.50$  групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но не особено високи специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. ( табл. 26 и фиг. 43)

Таблица 26: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговите стойности на **MCF20 FIBTEM**

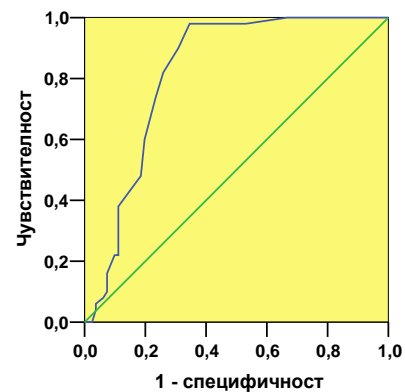
Група	Прагови стойности на <b>MCF20 FIBTEM</b>	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 11.00$	86	83	79	89	84
II-ра - с източник на кървене	$\geq 12.50$	80	40	24	89	47
III-та - обичайно кървене	$\geq 15.50$	82	74	66	87	77



Фигура 41: ROC крива на **MCF20 FIBTEM** за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.924)



Фигура 42: ROC крива на **MCF20 FIBTEM** за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.004$ , площ под кривата 0.683)



Фигура 43: ROC крива на **MCF20 FIBTEM** за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.820)

## 10. Максимална здравина на съсирека до 10 минута на измерване (MCF10) EXTEM

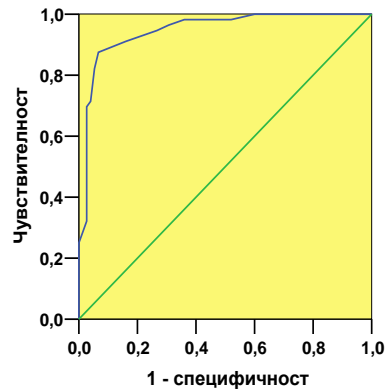
- При прагова стойност  $\leq 49.50$  на групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при много добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, и добри специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 27 и фиг. 44)

- При прагова стойност  $\geq 50.50$  на групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност, но слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 27 и фиг. 45)

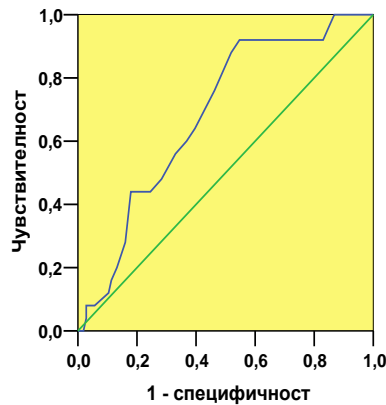
- При прагова стойност  $\geq 51.50$  на групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност и невисоки специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 27 и фиг. 46)

Таблица 27: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговете стойности на **MCF10 EXTEM**

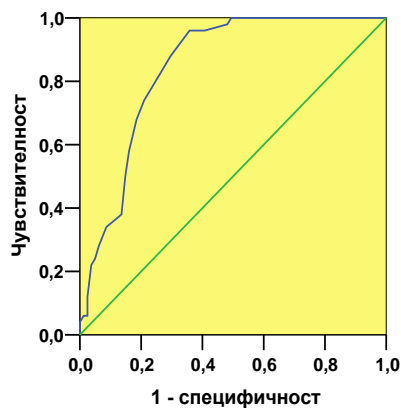
Група	Прагови стойности <b>MCF10 EXTEM</b>	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 49.50$	91	84	81	93	87
II-ра - с източник на кървене	$\geq 50.50$	88	48	29	94	56
III-та - обичайно кървене	$\geq 51.50$	88	70	65	90	77



Фигура 44: ROC крива на **MCF10 EXTEM** за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.948)



Фигура 45: ROC крива на **MCF10 EXTEM** за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.005$ , площ под кривата 0.683)



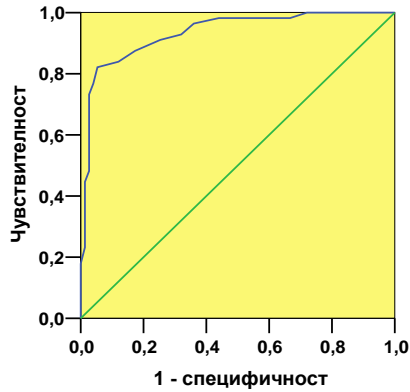
Фигура 46: ROC крива на **MCF10 EXTEM** за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.845)

## 11. Максимална здравина на съсирека до 10 минута на измерване (MCF10) INTEM

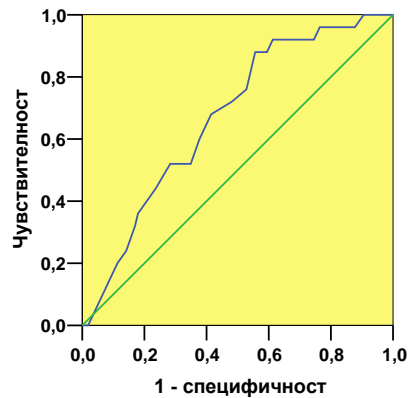
- При прагова стойност  $\leq 47.50$  на групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри стойности на критериите за валидизация; (табл. 28 и фиг. 47)
- При прагова стойност  $\geq 48.50$  на групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност и много слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 28 и фиг. 48)
- При прагова стойност  $\geq 50.50$  на групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност, но не особено високи специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 28 и фиг. 49)

**Таблица 28: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговите стойности на MCF10 INTEM**

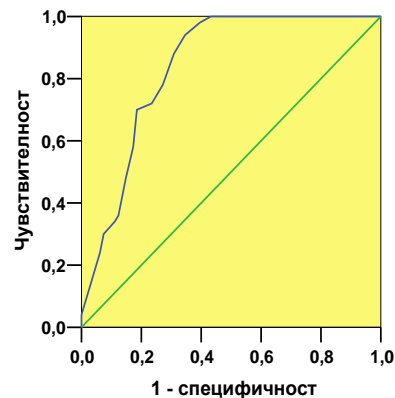
Група	Прагови стойности MCF10 INTEM	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 47.50$	88	83	79	90	85
II-ра - с източник на кървене	$\geq 48.50$	88	44	27	94	53
III-та - обичайно кървене	$\geq 50.50$	88	69	64	90	76



Фигура 47: ROC крива на **MCF10 INTEM** за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.935)



Фигура 48: ROC крива на **MCF10 INTEM** за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.008$ , площ под кривата 0.671)



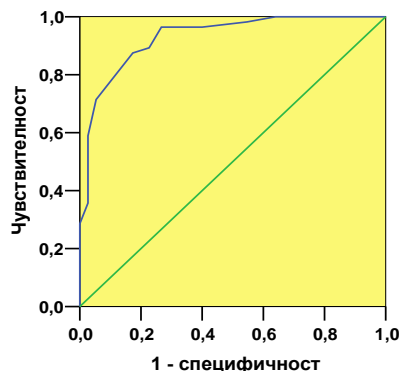
Фигура 49: ROC крива на **MCF10 INTEM** за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.839)

## 12. Максимална здравина на съсирека до 10 минута на измерване (MCF10) FIBTEM

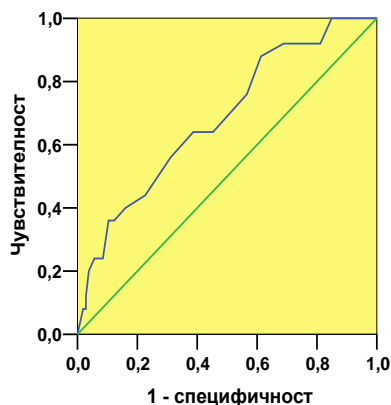
- При прагова стойност  $\leq 10.00$  на групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри стойности на критериите за валидизация; (табл. 29 и фиг. 50)
- При прагова стойност  $\geq 11.50$  на групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, много добра отрицателна предиктивна стойност и много слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 29 и фиг. 51)
- При прагова стойност  $\geq 13.50$  на групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при много добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но не особено високи специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 29 и фиг. 52)

**Таблица 29: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговите стойности на MCF10 FIBTEM**

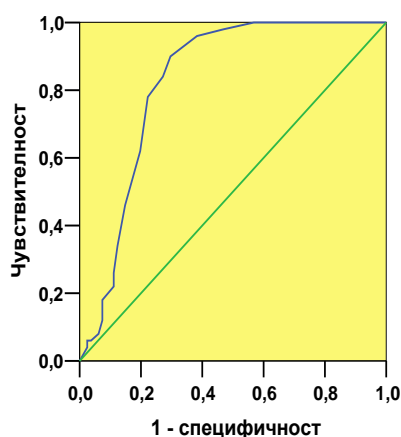
Група	Прагови стойност и MCF10 FIBTEM	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 10.00$	88	83	79	90	85
II-ра - с източник на кървене	$\geq 11.50$	88	39	25	93	48
III-та - обичайно кървене	$\geq 13.50$	90	70	65	92	78



Фигура 50: ROC крива на **MCF10 FIBTEM** за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.929)



Фигура 51: ROC крива на **MCF10 FIBTEM** за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.004$ , площ под кривата 0.684)



Фигура 52: ROC крива на **MCF10 FIBTEM** за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.825)

### 13. Индекс на тромбодинамичния потенциал (ТPI) EXTEM

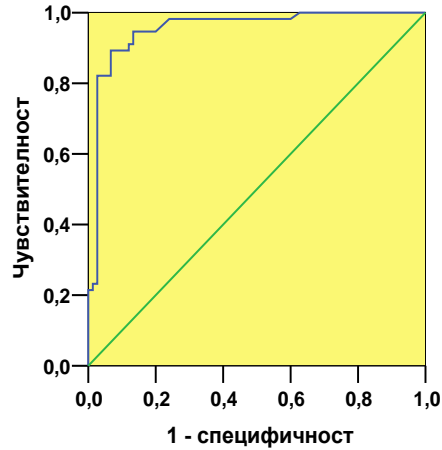
- При прагова стойност  $\leq 1,42$  на групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при много добра чувствителност и отлична отрицателна предиктивна стойност, и добри специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 30 и фиг. 53)

- При прагова стойност  $> 1,3$  на групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при много добра чувствителност, отлична отрицателна предиктивна стойност, но слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 30 и фиг. 54)

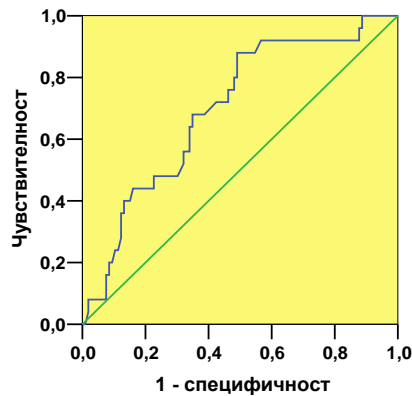
- При прагова стойност  $> 1,34$  на групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при отлични чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, и невисоки специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 30 и фиг. 55)

Таблица 30: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговете стойности на **TPI EXTEM**

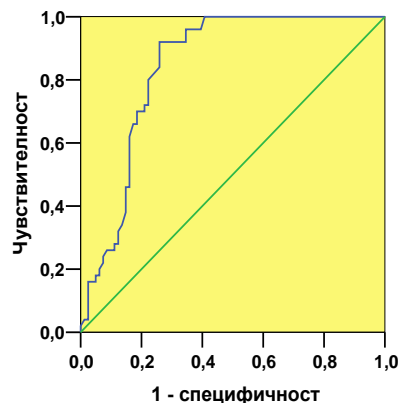
Група	Прагови стойности <b>TPI EXTEM</b>	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 1,42$	95	87	84	96	90
II-ра - с източник на кървене	$> 1,3$	92	43	28	96	53
III-та - обичайно кървене	$> 1,34$	96	65	63	96	77



Фигура 53: ROC крива на **TPI EXTEM** за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.954)



Фигура 54: ROC крива на **TPI EXTEM** за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.002$ , площ под кривата 0.698)



Фигура 55: ROC крива на **TPI EXTEM** за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.841)

## 14. Индекс на тромбодинамичния потенциал (TPI) INTEM

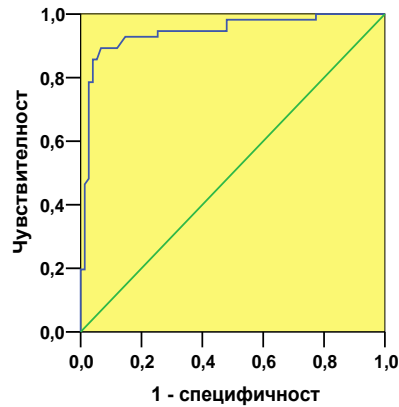
- При прагова стойност  $\leq 1,41$  групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при много добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, и добри специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 31 и фиг. 56)

- При прагова стойност  $> 1,52$  на групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при много добра чувствителност, отлична отрицателна предиктивна стойност и много слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 31 и фиг. 57)

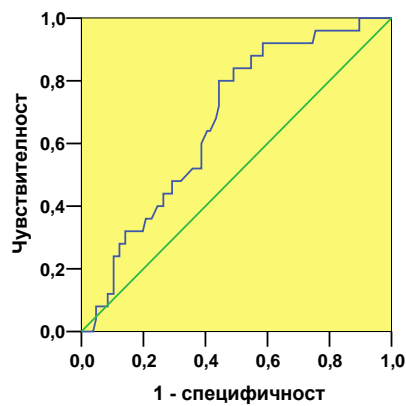
- При прагова стойност  $> 1,45$  на групата с **обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при много добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но не особено високи специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 31 и фиг. 58)

**Таблица 31: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговите стойности на TPI INTEM**

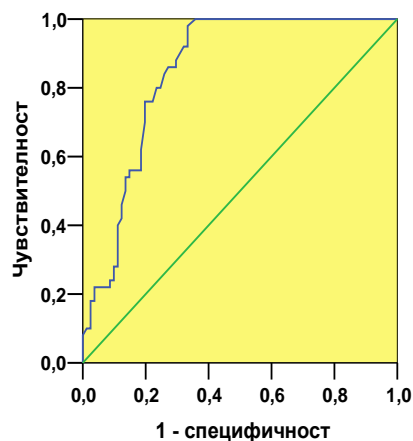
Група	Прагови стойности TPI INTEM	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 1.41$	93	85	83	94	89
II-ра - с източник на кървене	$> 1.52$	92	42	27	96	51
III-та - обичайно кървене	$> 1.45$	92	68	64	93	77



Фигура 56: ROC крива на **TPI INTEM** за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.943)



Фигура 57: ROC крива на **TPI INTEM** за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.009$ , площ под кривата 0.669)



Фигура 58: ROC крива на **TPI INTEM** за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.849)

## Д. ОПРЕДЕЛЯНЕ ДИАГНОСТИЧНА НАДЕЖДНОСТ НА КОНВЕНЦИОНАЛНИ ХЕМОСТАЗНИ ТЕСТОВЕ

### 1. Фибриноген

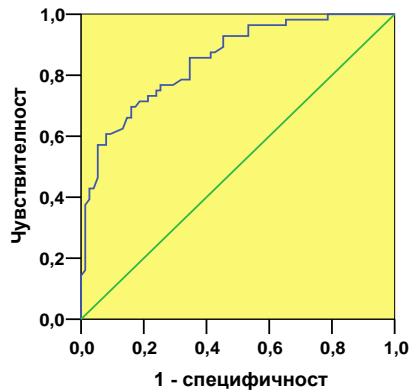
- При прагова стойност  $\leq 222,5$  на групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но сравнително ниски специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 32 и фиг. 59)

- При прагова стойност  $\geq 228,5$  на групата **с източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но много слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 32 и фиг. 60)

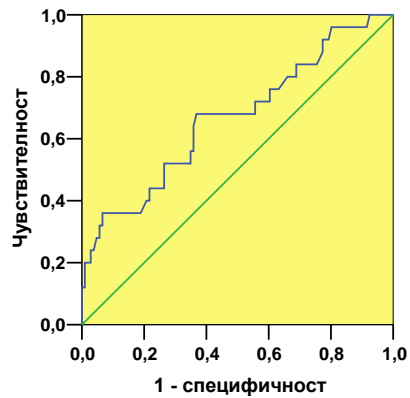
- При прагова стойност  $\geq 252$  на групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, и невисоки специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 32 и фиг. 61)

**Таблица 32: Прагови стойности и критерии за валидиране на праговете стойности на фибриноген**

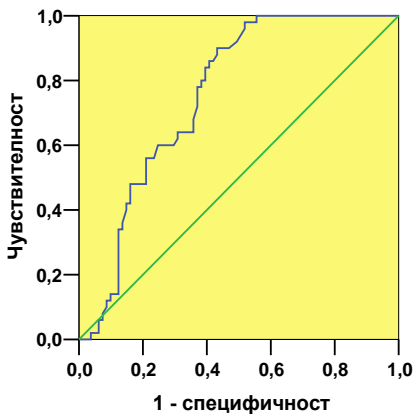
Група	Прагов и стойности на фибриноген	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 222,5$	86	65	65	86	74
II-ра - с източник на кървене	$\geq 228,5$	80	34	22	88	43
III-та - обичайно кървене	$\geq 252,0$	84	60	57	86	69



**Фигура 59: ROC крива на фибриноген за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.850)**



**Фигура 60: ROC крива на фибриноген за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.010$ , площ под кривата 0.667)**



**Фигура 61: ROC крива на фибриноген за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.754)**

## 2. Активирано парциално тромбoplastиново време (АРТТ)

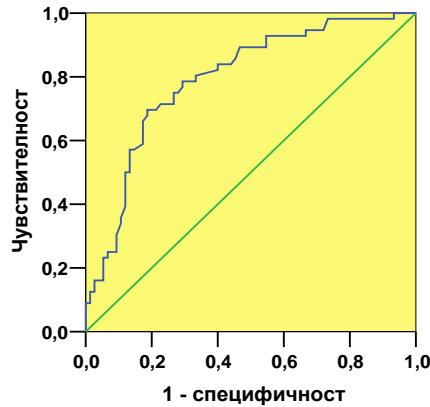
- При прагова стойност  $\geq 1.36$  на групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но ниски специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 33 и фиг. 62)

- АРТТ не може да се използва за отдиференциране на групата **с източник на кървене** от останалите две групи (табл. 33 и фиг. 63);

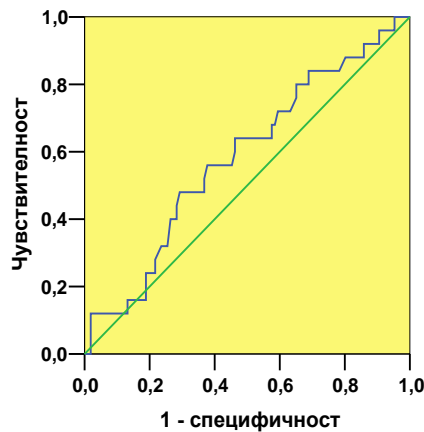
- При прагова стойност  $\leq 1.52$  на групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри чувствителност и добра отрицателна предиктивна стойност, но ниски специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 33 и фиг. 64)

**Таблица 33: Прагови стойности и критерии за валидизация на праговете стойности на АРТТ**

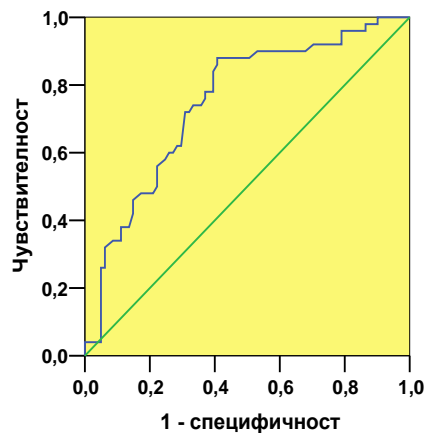
Група	Прагови стойности на АРТТ	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
<b>I-ва - без източник на кървене</b>	$\geq 1.36$	<b>84</b>	<b>57</b>	<b>59</b>	<b>83</b>	<b>69</b>
<b>II-ра - с източник на кървене</b>	-	-	-	-	-	-
<b>III-та - обичайно кървене</b>	$\leq 1.52$	<b>84</b>	<b>60</b>	<b>57</b>	<b>86</b>	<b>69</b>



**Фигура 62: ROC крива на АРТТ за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.793)**



**Фигура 63: ROC крива на АРТТ за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.196$ , площ под кривата 0.583)**



**Фигура 64: ROC крива на АРТТ за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.749)**

### 3. Протромбиново време (РТ)

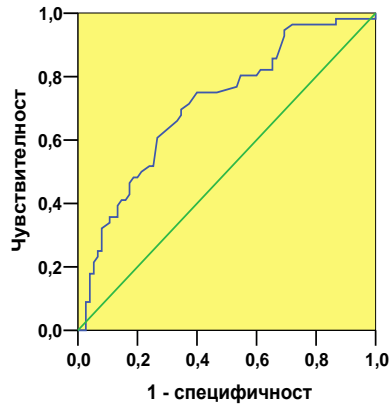
- При прагова стойност  $\geq 1.43$  на групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добра чувствителност, ниска отрицателна предиктивна стойност и слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 34 и фиг. 65)

- РТ не може да се използва за отдиференциране на групата **с източник на кървене** от останалите две групи (табл. 34 и фиг. 66);

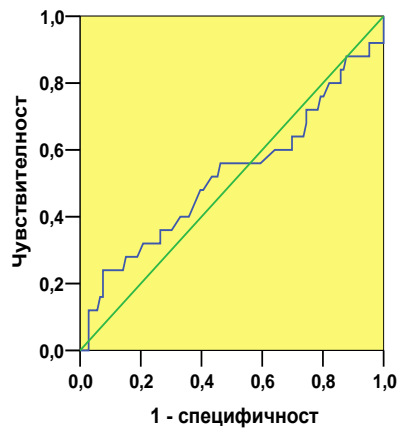
- При прагова стойност  $\leq 1.54$  на групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но ниски специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност. (табл. 34 и фиг. 67)

**Таблица 34: Прагови стойности и критерии за валидизация на праговете стойности на РТ**

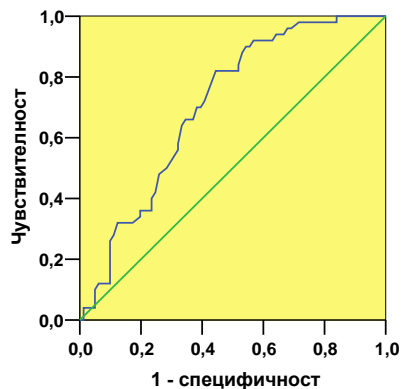
Група	Прагови стойности на РТ	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
І-ва - без източник на кървене	$\geq 1.43$	80	45	52	76	60
ІІ-ра - с източник на кървене	-	-	-	-	-	-
ІІІ-та - обичайно кървене	$\leq 1.54$	82	56	53	83	66



**Фигура 65: ROC крива на РТ за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.712)**



**Фигура 66: ROC крива на РТ за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.727$ , площ под кривата 0.522)**



**Фигура 67: ROC крива на РТ за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.705)**

#### 4. Тромбоцити

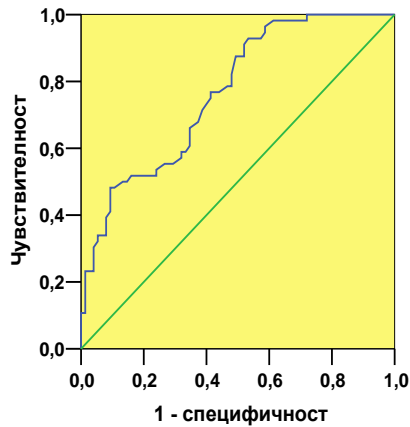
- При прагова стойност  $\leq 121.50$  на групата **без източник на кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, и ниски специфичност, положителна предиктивна стойност и диагностична ефективност; (табл. 35 и фиг. 68)

- Тромбоцитите не могат да се използват за отдиференциране на групата **с източник на кървене** от останалите две групи (табл. 35 и фиг. 69);

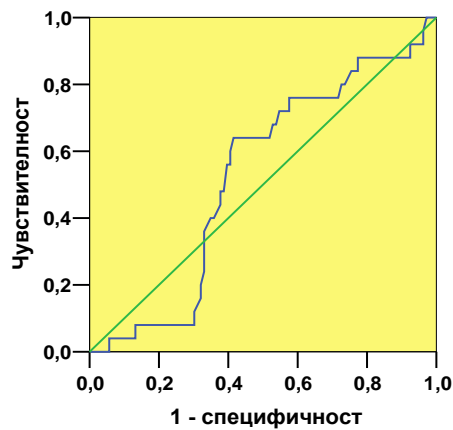
- При прагова стойност  $\geq 96$  на групата **с обичайно кървене** може да се отдиференцира от останалите две групи при добри чувствителност и отрицателна предиктивна стойност и ниски специфичност, положителна предиктивна стойност, и диагностична ефективност. (табл. 35 и фиг. 70)

**Таблица 35: Прагови стойности и критерии за валидизация на праговете стойности на тромбоцити**

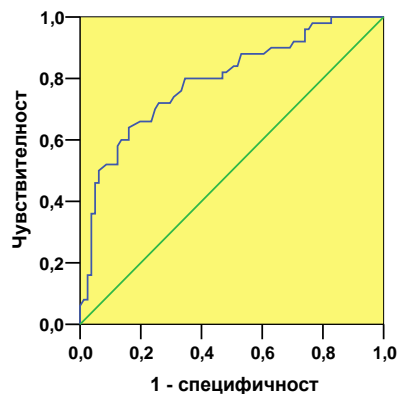
Група	Прагови стойности на тромбоцити	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Диагностична ефективност (%)
I-ва - без източник на кървене	$\leq 121.50$	88	51	57	84	66
II-ра - с източник на кървене	-	-	-	-	-	-
III-та - обичайно кървене	$\geq 96.00$	82	53	52	83	64



**Фигура 68: ROC крива на тромбоцити за отдиференциране на групата БЕЗ ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.766)**



**Фигура 69: ROC крива на тромбоцити за отдиференциране на групата С ИЗТОЧНИК НА КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p = 0.690$ , площ под кривата 0.526)**



**Фигура 70: ROC крива на тромбоцити за отдиференциране на групата с ОБИЧАЙНО КЪРВЕНЕ от останалите две групи ( $p < 0.001$ , площ под кривата 0.793)**

## VI. ОБСЪЖДАНЕ

При големи оперативни интервенции, като сърдечно-съдови операции, трансплантация на органи, травма, инвазивни кардиологични процедури оценката на състоянието на хемостазата е наложителна за диагностика на нарушенията, избор и проследяване на адекватен терапевтичен подход.

Хемостазата е комплексен процес между фактори на съсирване, клетки на кръвта (тромбоцити, еритроцити, левкоцити) и съдова стена, чиято основна функция е запазване интегритета на кръвоносната система и осигуряване на благоприятна среда за протичане на физиологичните процеси. Поради това методите за изследване, трябва да са насочени към пресъздаване на естествената среда, в която протичат тези интегрални процеси. В лабораторната медицина методите, които в голяма степен пресъздават комплексността на хемостазните процеси са функционалните методи с цялостна кръв. Един от тях е ротационната тромбеластометрия.

Измерването на кръвосъсирването в пълна кръв чрез метода тромбеластография/тромбеластометрия, може да се разглежда като индиректно измерване на образуването на тромбин и едновременно с това на взаимодействието между факторите на съсирване и фибрин/тромбоцитните взаимодействия. Тромбинът е основния регулатор на хемостазата, който след като се образува по различни пътища ограничава и усилва собствената си продукция, като действието му не е насочено само върху факторите на съсирване, но и към тромбоцитите (6, 29, 32).

С тромбеластография/тромбеластометрия се оценяват физичните свойства на съсирека ( скорост на образуване, здравина и стабилност). Тя е информативен метод за състоянието на хемостазата на пациента, в посока на нормо-, хипо- или хиперсъсирваемост.

В последните години този метод навлезе в клиничната практика, особено в хирургичната за бърза оценка на хемостазата за диагностика на масивно кървене с оглед адекватна хемотрансфузионна и фармакологична терапия (14, 76, 87, 88, 94, 97).

За разлика от класическата, ротационната тромбеластометрия има значителни предимства. Под влияние на различни активатори и инхибитори, от една страна измерването протича по-бързо. От друга страна могат да се оценят по - детайлно процесите на фибринолизата, дефицит на фактори на съсирване, действието на антикоагуланти, както и фибриноген/фибрин полимеризация, зависеща не само от количеството и качеството на фибриногена, но и от действието на ф.ХІІІа и тромбоцитите (62).

В настоящото проучване не се установяват съществени различия по пол и възраст при пациентите от отделните групи. Трите групи не се различават съществено по вида операции, с изключение на I-ва група **без източник на кървене**, където операциите по повод аневризми и дисекции на гръдната аорта са 16.44%, докато при II-ра са съответно 5.68%, а при III-та група-0%.

Кардиопулмоналният бай-пас е най-продължителен при пациентите от I-ва група **без източник на кървене** (145.06 min), където и достигнатата хипотермия е най-ниска (29.5<sup>0</sup>) (табл.1). Това е предпоставка за развитието на по-тежки нарушения на кръвосъсирването, произтичащи от особеностите на ЕКК, които са следствие от: хемодилуция, хипотермия, травматично увреждане на кръвта, непулсативна перфузионна техника, без фази в налягането. При тези пациенти не е открит хирургичен източник на кървене, което ни дава основание да считаме, че увеличеното кървене се дължи предимно на намерените и описани нарушения на хемостазата. Тези пациенти можем да ги означим, като пациенти с хемостазно кървене.

Показателят **време на съсирване (СТ- Clotting time)**, отразяващ иницирирането на съсирването показва значимо по-висока стойност в тестовете EXTEM, INTEM и FIBTEM при пациентите от I-ва група **без хирургичен източник на кървене**, като останалите две групи не се различават по този показател. СТ показва ниска диагностична надеждност (56% - 62%) поради което считаме, че *този показател самостоятелно не може да служи за разграничаване на причината за кървене при съответните групи пациенти.*

СТ във I-ва група **без източник на кървене** корелира с PT, APTT и фибриноген, но не и с брой тромбоцити, като има по-слаба корелация с PT, отколкото с APTT. Значителната корелация на APTT, както с СТ INTEM ( $r= 0.691$ ,  $p<0.001$ ), така и с СТ EXTEM ( $r= 0.657$ ,  $p<0.001$ ), както и по-добрата диагностична ефективност на СТ INTEM- 69%, с площ под кривата (AUC) 0.774, ни дава основание да приемем, че това се дължи на по-добрата чувствителност на теста INTEM за дефицит на коагулационни фактори.

Това ни дава основание да приемем, че намерените *прагови стойности на СТ INTEM над 181,5 s и СТ EXTEM над 63,5 s са индикатор за дефицит на фактори на съсирване и съответно изискват прилагане на прясно замразена плазма ( ПЗП) и/или фактори на протромбиновия комплекс (ФПК).*

Показателят **време или скоростта за образуване на съсирека (CFT-Clot formation time)** също показва значима разлика между I-ва група **без източник на кървене** и останалите две групи, които не се различават по между си. При пациентите от I-ва група, при които не е открит източник на кървене, се наблюдава два пъти по-удължено време за образуване на съсирека. CFT в тестовете EXTEM и INTEM, показва *висока диагностична ефективност до 87% с AUC 0.945-0.933* в същата група. Това заедно с

високата чувствителност (84-96%) и отрицателна предсказваща стойност (90-97%) при трите групи, ни дава основание да определим този показател като *отличен диагностичен критерий за разграничаване на типа кървене в групите (хемостазно от хирургично кървене)*. Диагностичната ефективност на CFT при пациентите от II-ра група с открит източник на кървене е по-нисък (55-49%), което предполага, че и при тези пациенти има нарушения на хемостазата.

Значителната обратна корелация на CFT с нивото на фибриногена ( $r = -0.6$ ,  $p < 0.01$ ) (с намаляване на нивото на фибриногена, се образува по-бавно съсирек) и липсваща корелация с тромбоцитите ни дава основание да считаме, че времето за образуване на съсирека се влияе предимно от количеството и качеството на фибриногена. Това заедно с високата диагностична надеждност определят, че при намерените *прагови стойности за CFT EXTEM над 110 s и CFT INTEM над 100 s* е необходимо предимно да се прилагат *прямо замразена плазма и/или фибриногенови концентрати*.

Показателят  **$\alpha$ -ЪГЪЛ** (израз на скоростта, с която се образува съсирека) е значително намален при пациенти от I-ва група **без източник на кървене** ( $61^\circ - 63^\circ$ ) за разлика от тези от II-ра с **източник на кървене** и III-та група с **обичайно кървене** ( $74^\circ - 75^\circ$ ). Заедно с това диагностичната ефективност на  $\alpha$ -ЪГЪЛА в групата **без източник на кървене** е висока ( $\alpha$ -EXTEM-84% с AUC 0.922,  $\alpha$ -INTEM-84% с AUC 0.920), което ни дава основание да определим този показател, *като много добър диагностичен критерий за разграничаване на групите*.

$\alpha$ -ЪГЪЛ EXTEM показва **висока положителна корелация с фибриногена** ( $r=0.762$ ) и умерена отрицателна с PT ( $r= -0.411$ ). С **тромбоцитите** този показател **корелира отрицателно** ( $r= -0.463$ ). Това предполага, че *намалените стойности на  $\alpha$ -ЪГЪЛ*, говорят предимно за

*ниско ниво на фибриноген и дефицит на коагулационни фактори, докато по-високите стойности са индикатор за ниски тромбоцити.*

**MCF (Maximum Clot Firmness)** предоставя информация за максималната здравина и стабилност на съсирека. MCF-качеството на съсирека нараства непрекъснато и може да бъде проследявано до 10, 15, 20, 30 min. При пациенти след сърдечни операции под ЕКК с масивно кървене е от изключително значение бързата и адекватна диагностика на причините за кървенето с оглед терапевтичното поведение. Поради това проследихме MCF до 10 и 20 min.

**MCF 20** (максималната здравина на съсирека до 20 min) в I-ва група **без източник на кървене**, за EXTEM – 50.49 mm и INTEM – 48.64 mm показват характерно намаление на стойността, което е значимо спрямо останалите групи. Определените прагови стойности за MCF под 57 и 56 mm за EXTEM и INTEM имат *много добра диагностична ефективност (92-86% с AUC 0.949 и 0.939) за разграничаване на групите. Много високата чувствителност (до 96%) и отрицателна предсказваща стойност (до 97%), гарантира високата диагностична надеждност на този показател.*

При проследяването на MCF до 10 min и при EXTEM и при INTEM средната стойност за I-ва група **без източник на кървене** е 42 mm, като останалите групи не се различават помежду си, със средна стойност 55-57 mm. Определените прагови стойности под 48-49 mm имат *много добра диагностична ефективност (87-85% с AUC 0.948 и 0.839). Макар и по-ниски от MCF20, стойностите на чувствителността (до 91%) и отрицателната предсказваща (до 93%), остават много високи, което гарантира високата диагностична надеждност на MCF10. Поради това считаме, че проследяването на тромбеластограмата до 10 минута е*

допустимо с оглед бързината на изследването, което е изключително важно за клиничната практика.

Допълнително се установи, че **МСF ЕХТЕМ** и  **$\alpha$ -ъгъл ЕХТЕМ** корелират положително със стойността на **фибриногена**, докато *тромбоцитите не корелират* с **МСF ЕХТЕМ**. Така едновременното намаляване на  **$\alpha$ -ъгъла** и **МСF ЕХТЕМ** ( $\downarrow$ ) говори за **нисък фибриноген**( $\downarrow$ ). *Нормални или по- високи стойности на  $\alpha$ -ъгъла*( $\uparrow$ ,  $\uparrow$ ) с *ниски стойности на МСF ЕХТЕМ*( $\downarrow$ ), определят **дефицит на тромбоцити**( $\downarrow$ ).

Разбира се при много тежки дефицити, както на фибриноген, така и на фактори на съсирване и тромбоцити, тези показатели намаляват драстично, което определя и прилагането на високи дози кръвни компоненти. (44, 91, 96)

**Тромбоцитите корелират обратно с  $\alpha$ -ъгъл и МСF на FIBТЕМ** (при намаляване на броя им, стойността на тези показатели се покачва и обратно), но **не корелират с МСF на ЕХТЕМ и ИНТЕМ**, докато *корелацията на фибриногена с МСF на FIBТЕМ е права и висока*( $r=0.7$ ). Ето защо едновременното определяне на МСF в тестовете ЕХТЕМ и FIBТЕМ може много бързо да ни ориентира за това дали е налице дефицит на фибриноген или тромбоцити. **Увеличена или нормална стойност на  $\alpha$ -ъгъл ЕХТЕМ**( $\uparrow$ ) и **намалена МСF ЕХТЕМ**( $\downarrow$ ), заедно с  **$\alpha$ -ъгъл и МСF FIBТЕМ**( $\uparrow$ ) **в норма или увеличени**, насочва към **нисък брой тромбоцити**( $\downarrow$ ), което определя **трансфузия предимно на тромбоцитни концентрати**. При *намаление* на  **$\alpha$ -ъгъл**( $\downarrow$ ) и **МСF ЕХТЕМ**( $\downarrow$ ) и **намален МСF FIBТЕМ**( $\downarrow$ ), причината за кървенето е **нисък фибриноген**( $\downarrow$ ) или **нарушена полимеризация на фибриногена/ фибрина**, което налага **прилагане на фибриноген предимно или прясно-замразена плазма във високи дози**.

Тези данни, заедно със статистически по-ниските средни стойности на MCF 20 и MCF 10 FIBTEM при пациентите **без източник на кървене** и определените прагови стойности *под 11 mm и под 10 mm с висока диагностична ефективност (84-85% с AUC 0.924-0.929)*, *определят прилагането на фибриногенови концентрати, като първа линия за овладяване на масивно кървене* при пациенти след сърдечни операции под ЕКК. Така се избягва преливането на високи дози ПЗП, което може да доведе до нежелани посттрансфузионни реакции.

### **TPI (Thrombodynamic potential index ) - индекс на тромбодинамичения потенциал**

Към основните параметри на графиката за оценка на кинетиката, здравината и стабилността на съсирека, са изведени допълнителни параметри. Един от тях е индексът на тромбодинамичния потенциал (TPI), който е общ показател за динамиката на тромбообразуването и представя глобално хемостазата на пациента. Този параметър е изведен от С. Raby (83) само за един активатор на хемостазата за Haemoscope Corporation USA, като изчислен от параметрите на графиката и по-късно е включен като научноизследователски параметър от Pentapharm GmbH, Munich в ротационна тромбеластограма ROTEM<sup>®</sup>. (Фигура 6) TPI представя хемостазата на пациента глобално в посока на нормо-, хипо- или хиперсърсирваемост. Изчислява се по формулата  $(100 \times \text{MCF}/100 - \text{MCF})/\text{CFT}$ , което отговаря на формулата  $\text{TPI} = \text{EMX}/\text{K}$ , изведена за TEG<sup>®</sup> (Haemoscope Corporation USA), където  $\text{EMX} = (100 \times \text{MA})/100 - \text{MA}$ . MA е максималната амплитуда, а K е времето за образуване на съсирека. EMX е т. нар. релативен еластичен модул или еластична константа на тромбеластограмата, която измерва силата (здравината) на съсирека в динове на квадратен сантиметър ( $\text{dyn}/\text{cm}^2$ ), вместо максималната амплитуда (MA за TEG<sup>®</sup>) и максималната здравина на съсирека (MCF за

ROTEM<sup>®</sup> ) в милиметри. “Дин” е единица за измерването на **сила в система от единици** (сантиметър-грам-секунди) или показва **силата необходима за ускоряването на масата на един грам в размер от един сантиметър в секунда на квадрат**. Така този параметър е много показателен за малки промени в силата (здравината) на съсирека или нарушенията му от амплитудата в mm. Разделянето на еластичната константа на показателя измерващ кинетиката на образувания съсирек (K за TEG<sup>®</sup> в милиметри и CFT за ROTEM<sup>®</sup> в секунди) дава глобална представа за кинетиката и динамиката на тромбообразуването. Както беше посочено по-горе, поради *измерването на силата (здравината) на съсирека в дуп/см<sup>2</sup>, като динамична величина, този показател е по-чувствителен към малки промени в образуването и стабилността на съсирека.*

Приложимостта на този параметър е демонстрирана от Szefner et al. и Copeland et al. при проследяването на хемостазата на пациенти с механична поддръжка на сърцето (18, 100).

Най-ниски стойности на TPI в EXTEM и INTEM намираме в групата **без източник на кървене**, съответно 0,78-0,76, като II-ра група с **източник на кървене** и III-та група с **обичайно кървене** не се различават по между си (съответно за EXTEM са 2,13-2,24, а за INTEM: 2,11-2,26). *Диагностичната ефективност на TPI в EXTEM и INTEM е много висока – 90-89% с AUC 0.954-0.943 при пациентите от I-ва група без източник на кървене. TPI показва много високи стойности за чувствителност и отрицателна предсказваща стойност до 96%, което гарантира високата диагностична надеждност на този показател.* Поради това считаме, че определените прагови стойности на TPI за EXTEM и INTEM под 1.4 са надежден показател за нарушения на хемостазата, които могат да доведат до развитието на хеморагична диатеза, дори при стойности на останалите показатели в референтен интервал.

При корелационния анализ наблюдавахме, че TPI EXTEM слабо до умерено корелира единствено с фибриногена ( $r = 0.580$ ), което считаме, че е показателно за комплексния характер на индекса на тромбодинамичния потенциал.

Обобщено TPI и в двата канала на измерване, може да се използва успешно за отдиференциране на пациенти с нарушения на хемостазата с оглед включване на адекватна терапия за коригиране на хемостазното нарушение.

### **Конвенционални хемостазни тестове**

Стойностите на фибриноген, АРТТ и брой тромбоцити на пациентите от I-ва група **без източник на кървене** са статистически по-ниски от останалите групи. PT е по-удължено, както при I-ва група **без източник на кървене** (INR 1,69), така и при II-ра група **с източник на кървене** (INR 1,63), които се различават от PT на пациентите **с обичайно кървене**.

*Диагностичната надеждност на конвенционалните хемостазни тестове е сравнително ниска при всички групи (60-74% с AUC 0.5-0.8), като в някои случаи критериите за валидиране са толкова ниски, че не могат да бъдат определени. Поради това считаме, че не са надежден метод за разграничаване на типа кървене в групите.*

Определените прагови стойности за фибриноген под 2.2 g/l и за брой тромбоцити под  $100 \times 10^9/l$  са по-високи от тези съобщавани в литературата за прилагане на биопродукти. Това вероятно се дължи на нарушените функции на плазмените и клетъчни компоненти на хемостазата по време на екстракорпоралната циркулация, които са едно от причините за масивно кървене след сърдечни операции.

Фибриногенът корелира с всички показатели на ротационната тромбеластометрия в I-ва група **без източник на кървене**. Това показва,

че по-време на ЕКК, особено при по-продължителен кардиопулмонален бай-пас, като резултат на развиващата се коагулопатия, неговата консумация е значителна. Фибриногенът е ключов фактор в коагулацията и има съществена роля в осъществяването на адекватна хемостаза. Той благоприятства агрегацията на тромбоцитите, чрез свързване на рецептора GP IIb/IIIa и от качеството и количеството на молекулата му, зависи полимеризацията на фибриновата нишка и качеството на съсирека (71, 93). Така при пациенти с хеморагична диатеза, преливането на фибриноген се оказва средство на избор, което в значителна степен намалява количеството на прелятите кръв и кръвни продукти, особено прясно замразена плазма (ПЗП) и тромбоцити (104). По този начин се избягват в голяма степен нежеланите посттрансфузионни реакции, като свързана с трансфузията остра увреда на белия дроб, реакция на трансплантанта срещу хазяина и др.(61).

Определените прагови стойности за РТ и АРТТ не се различават съществено в отделните групи, като варират между 1.36 и 1.54. *Заедно с ниската диагностична надеждност за всички групи пациенти тези тестове не са надежден метод за разграничаване на групите, както и за провеждането на компонентна хемотрансфузионна терапия.*

**Проследени пациенти от I-ва група с кървене без източник на кървене преди и след хемотрансфузионна терапия.**

Сравнителният анализ показва почти два пъти намаляване стойностите на времето за образуване на съсирека (СФТ), подобряване на  $\alpha$ -ъгълът, MCF и индекса на тромбодинамичния потенциал (ТPI). При РТ, АРТТ и фибриноген такава разлика също се наблюдава, но в по-малка степен. По-голяма разлика в относителен план се наблюдава при показателите на тромбеластометрията, отколкото при общите хемостазни тестове, като в абсолютен план най-голяма разлика се наблюдава в СФТ и

ТPI, но в относителен над 100% - при ТPI (от 0,66 на 1,72). Това очертава по-добрата клинична приложимост на тромбеластометрията както за диагностика на хемостазните нарушения, така и за проследяване и оценка на хемотрансфузионната терапия.

Стойности на MCF20 FIBTEM около 9 - 11 mm и при ниво на фибриногена в референтни граници (около 2.0-2.2 g/l) не са били достатъчни за осъществяването на адекватна хемостаза, при пациенти след сърдечни операции под ЕКК. Достигането на MCF20 в канала FIBTEM до стойности около 15-19 mm е достатъчно за адекватна хемостаза, без да е необходимо да се коригира тромбоцитния брой.

Покачването в относителен план на фибриногена от 43% и на MCF във FIBTEM до 89%, очертава *по-добрата диагностична и прогностична стойност на MCF във FIBTEM за оценка ефекта на хемотрансфузионна терапия*. Така С Solomon et al. демонстрират, че различните методи, с които се измерва фибриногена корелират много добре с MCF FIBTEM след края на кардио-пулмоналния байпас и преди прилагането на фибриногеновите концентрати, но не и след тяхното прилагане, което вероятно се дължи на измерването в MCF FIBTEM на взаимовръзките, протичащи между отделните компоненти на хемостазата и по-специално между фибриноген и тромбоцити (93). По този начин е възможно намаляване количеството на трансфузираните тромбоцити, което води до избягване на нежелани посттрансфузионни реакции.

### **Заклучение**

Показателите на ротационната тромбеластометрия *се различават значимо при пациентите от I-ва група, при които не е открит хирургичен източник на кървене*. При пациентите от останалите групи на *обичайно кървене* и при тези, при които *кървенето се е дължало на хирургичен източник*, показателите на ROTEM® *не се различават*.

Резултатите от конвенционалните хемостазни тестове са разнопосочни за трите групи, като само фибриногенът показва значимо по-

ниски стойности при пациентите без източник на кървене. Това заедно с ниската им диагностична надеждност ги определя, като не *надежден метод за разграничаване на групите и причините за кървенето в ранния следоперативен период при пациенти със сърдечни операции под ЕКК*.

Повечето от показателите на *ротационната тромбеластометрия* имат прагови стойности за отдиференциране на разглежданите групи с *много висока (до 97%) чувствителност и отрицателна предсказваща стойност*, което гарантира *високата им диагностична надеждност*. *Високата отрицателна предсказваща стойност определя, че пациенти с нормални стойности на показателите на ротационната тромбеластометрия, които имат увеличено кървене в ранния постоперативен период, не кървят поради нарушения на хемостазата. Кървенето при тези пациенти е най-често поради наличие на хирургичен източник и е указание за насочването на лечението към незабавна хирургична ревизия.*

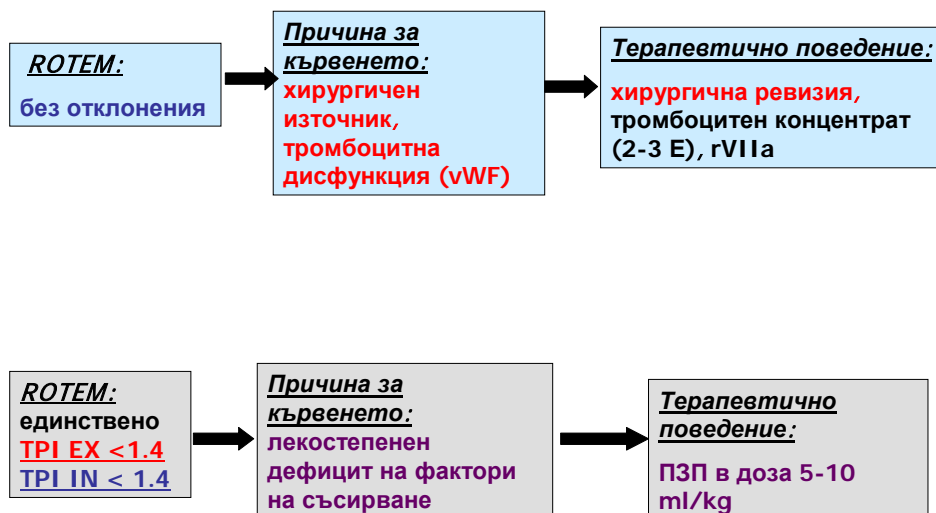
От друга страна определените *прагови стойности* на времето на съсирване (СТ), времето за образуване на съсирека (СФТ,  $\alpha$ -ъгъл) и неговата здравина (МСФ) и *едновременната им интерпретация в тестовете EXTEM, INTEM и FIVTEM, определят с голяма вероятност вида на кръвните компоненти*, които са необходими за *коригиране на нарушенията на хемостазата* при пациенти със сърдечни операции под ЕКК. Това спомага за *избягване на масивно кръвопреливане и до намаляване на нежелани посттрансфузионни реакции*.

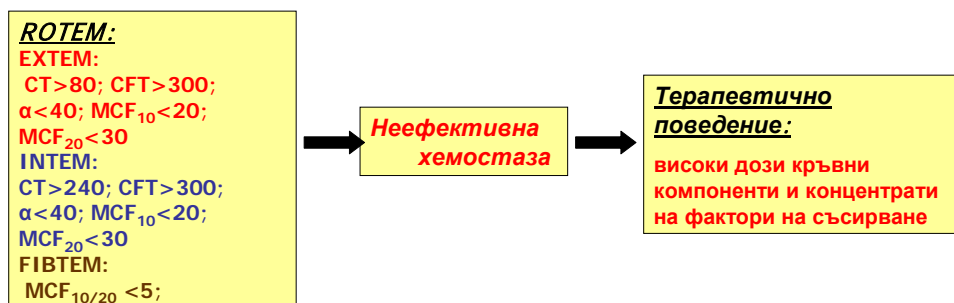
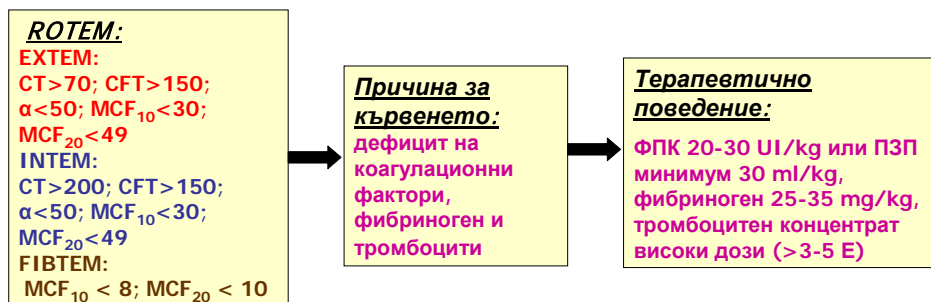
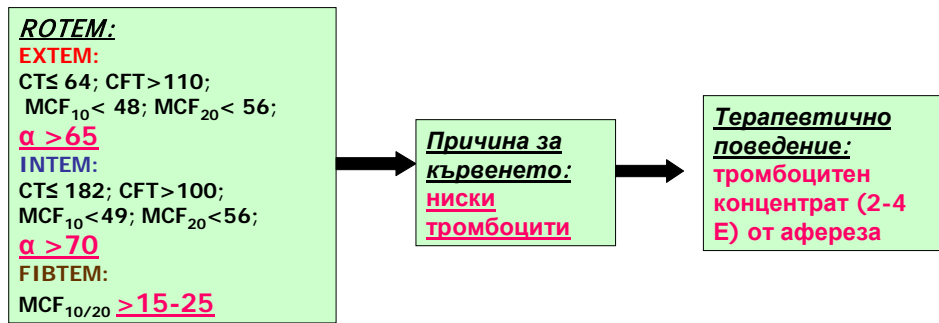
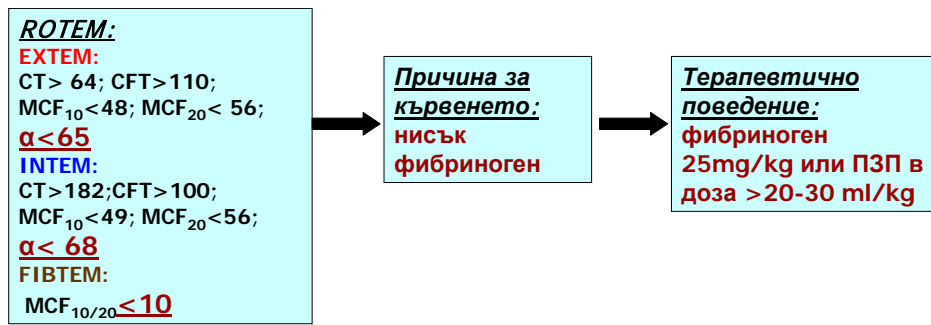
*Съпоставимата диагностична стойност на измерването на показателите до 10 минута е от изключително значение за клиничната практика, относно бързината на диагностиката на масивното кървене и адекватно терапевтично поведение.*

## VII. ДИФЕРЕНЦИАЛНО-ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ НА ХЕМОСТАЗНИТЕ НАРУШЕНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ СЛЕД СЪРДЕЧНИ ОПЕРАЦИИ ПОД ЕКК.

Диференциалната диагноза на хемостазните нарушения и хемотрансфузионния алгоритъм са разработени на база установените от нас диагностичната надеждност и прагови стойности на показателите на ротационната тромбеластометрия.

При наличие на клинично значимо кървене и изключени хиперфибринолиза и излишък на хепарин ( $ML\ EXTEM < 15\%$ ;  $CT\ HEPTEM/CT\ INTEM < 0.8$ ) при съответните данни от тромбеластометрията, предлагаме следния диференциално-диагностичен и терапевтичен алгоритъм:

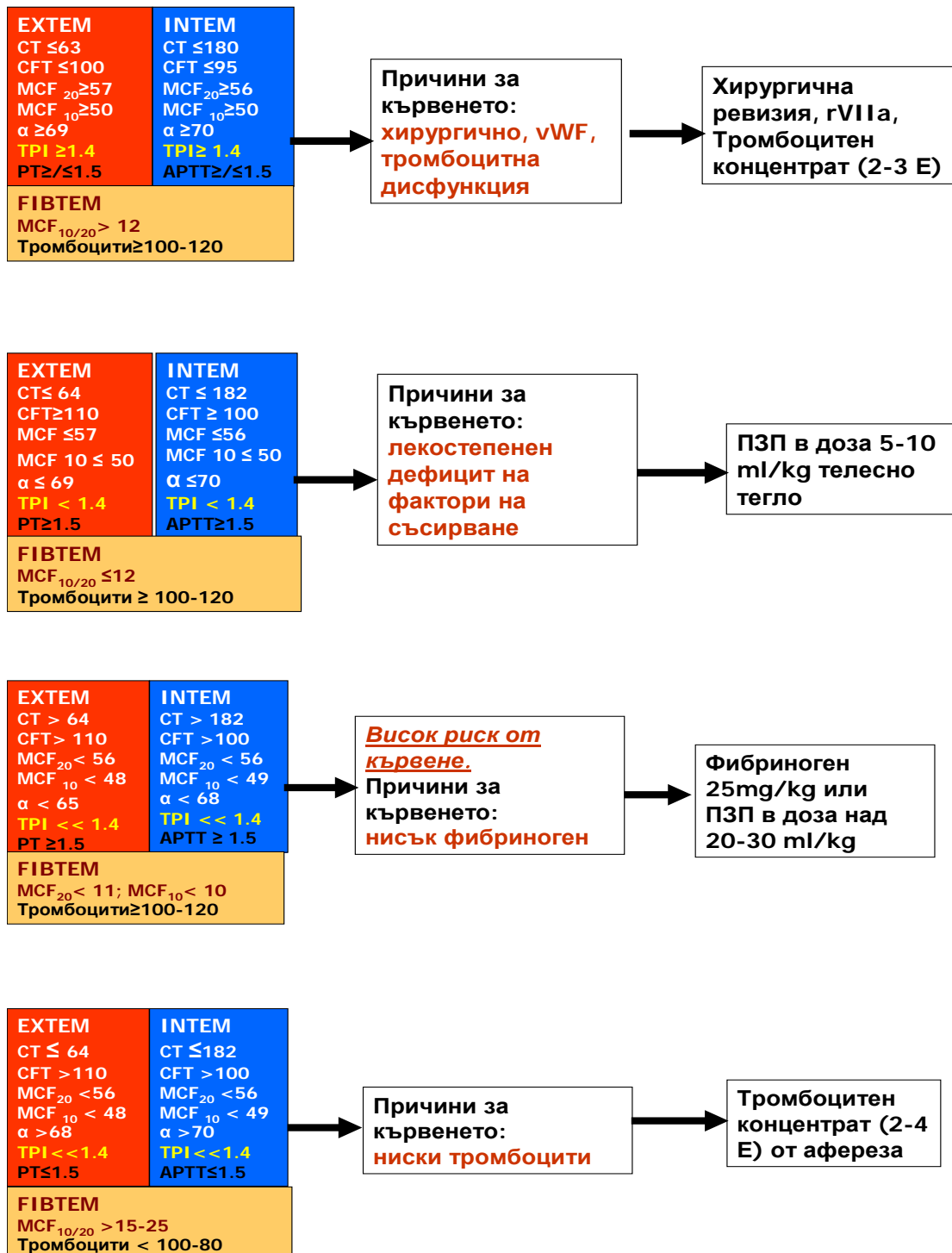




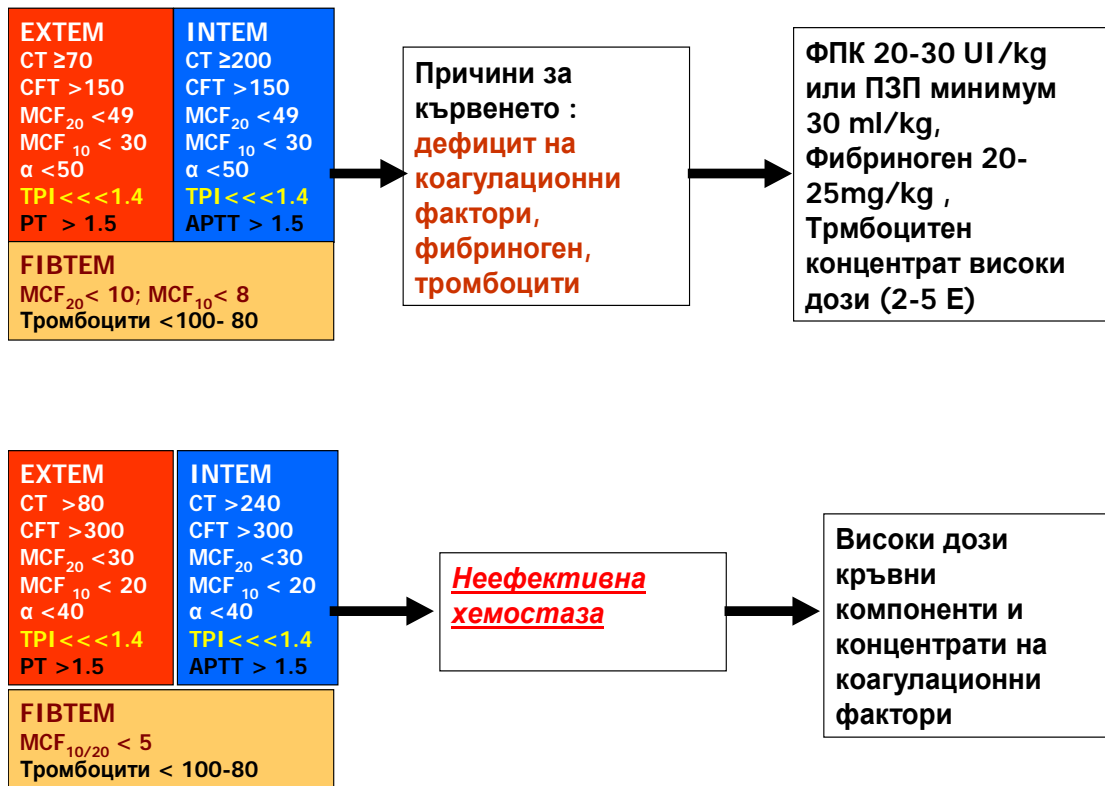
Диагностично-терапевтичният алгоритъм е съобразен с Международните препоръки от 2004-2007 г. на Експертната група по ротационна тромбеластометрия, Международната асоциация по кръвопреливане (International Society of Blood Transfusion - ISBT) и преработените препоръки от международната асоциация на гърдните хирурзи и сърдечно-съдови анестезиолози (25, 37).

На фигура 71 е представена обобщено диагностично-терапевтична схема, насочваща тълкуването на получените резултати при пациенти след сърдечни операции под ЕКК.

**Фигура 71: Диагностично-терапевтичен алгоритъм (СТ НЕРТЕМ/СТ INTEM < 0.8 и при ML EXTEM <15%)**



Фигура 71: Диагностично-терапевтичен алгоритъм (СТ НЕРТЕМ/СТ ИНТЕМ < 0.8 и при ML EXТЕМ <15%) при кървене след ЕКК операции.



На приложения от 11 до 17 са представени примери за диагностично-терапевтичния алгоритъм.

## **VIII. ИЗВОДИ:**

1. Показателите на ротационната тромбеластометрия показват значими отклонения при пациенти с масивно кървене вследствие на нарушена хемостаза и определят метода, като подходящ за разграничаване и проследяване на хемостазните нарушения при пациенти след сърдечно-съдови операции под ЕКК.

2. Установените корелации между конвенционалните хемостазни тестове и отделните параметри на ротационната тромбеластометрия ни дават основание да приемем, че ROTEM<sup>®</sup> е подходящ и бърз метод за предприемане на хемотрансфузионна терапия:

2.1. Понижените стойности на MCF и  $\alpha$ -ъгъл в EXTEM и в FIBTEM и положителната корелация на тези показатели с фибриногена определят фибриногенов дефицит;

2. 2. Повишените стойности на  $\alpha$ -ъгъл EXTEM,  $\alpha$ -ъгъл FIBTEM и MCF FIBTEM и отрицателната корелация с тромбоцитите при намален MCF EXTEM, определят дефицит на тромбоцити.

3. При пациенти след сърдечно-съдови операции под ЕКК методът ротационна тромбеластометрия показва висока диагностична надеждност за разграничаване нарушенията на хемостазата:

3. 1. Високата отрицателна предсказваща стойност на показателите на ROTEM<sup>®</sup> няма връзка с кървене от нарушена хемостаза и е указание за насочване на лечението към хирургична ревизия;

3. 2. Изведените прагови стойности и високата диагностична надеждност на времето на съсирване (СТ), времето за образуване на съсирека (CFT,  $\alpha$ -ъгъл) и неговата здравина (MCF) и едновременната им интерпретация в тестовете EXTEM, INTEM и FIBTEM, определят с голяма вероятност вида на кръвните компоненти за коригиране на хемостазните нарушения;

3. 3. FIBTEM е особено полезен за оценка на количеството, качеството и полимеризацията на фибриноген/ фибрин и има по- висока диагностична надеждност спрямо нивото на фибриногена. Прагови стойности за MCF20 под 11 mm и MCF10 под 10 mm показват висока диагностична надеждност и определят прилагането на фибриногенови концентрати като първа линия за овладяване на масивно кървене при пациенти след сърдечни операции под ЕКК;

4. Стойности на TPI под 1.4 за EXTEM и за INTEM с измерване до 20 минута, са с висока диагностична надеждност за нарушена хемостаза, водеща до хеморагична диатеза след ЕКК;

5. Високата диагностична надеждност на измерването на показателите до 10 минута е съпоставима с тази на измерването до 20 минута, което позволява извършване на тромбеластометрията в рамките на 10 минути. Това е важно за клиничната практика, за бързината на диагностиката и адекватно терапевтично поведение.

6. При проследяването на хемотрансфузионната терапия, показателите на ротационната тромбеластометрия показват по-голяма разлика в абсолютен и относителен план спрямо конвенционалните хемостазни тестове. Това очертава по-добрата диагностична и прогностична стойност на тромбеластометрията при проследяване на хемотрансфузионната терапия в динамика.

7. Високата диагностична надеждност на ротационната тромбеластометрия и бързината на изследването до 10 минута ни дава основание да приемем методът като подходящ за изработването на диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти след сърдечни операции под ЕКК.

## **IX. ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА**

1. За първи път у нас е проведено сравнително проучване за приложимостта на метода ротационна тромбеластометрия за оценка причините за кървене и нарушенията на хемостазата при пациенти след сърдечни операции под ЕКК.
2. Направен е сравнителен анализ на групите с кървене по показателите на ротационната тромбеластометрия и конвенционалните хемостазни тестове.
3. Установени са праговите стойности за отдиференциране типа на кървене и нарушенията на хемостазата.
4. Изчислени и анализирани са критериите за валидиране на тези стойности.
5. За първи път е определена диагностичната надеждност на показателя индекс на тромбодинамичния потенциал (ТPI) на ротационна тромбеластометрия с измерване до 20 минута за откриване на пациенти с нарушения на хемостазата.
6. За първи път у нас са разработени критерии за диференциална диагноза на кървенето и хемостазните нарушения, както и терапевтичен алгоритъм при пациенти след сърдечни операции под ЕКК на база показателите на ротационната тромбеластометрия.

## Литература:

1. Начев Г. (ред). Ръководство по хирургия с атлас том V Сърдечна хирургия., Академично издателство „Проф. Марин Дринов” 2009; 29-39.
2. Паскалева И., Д. Динева, А. Игнатиева, Е. Дончева, С. Стоичкова, Промени в хемостазните и хематологични показатели при сърдечни операции под ЕКК., Национална интердисциплинарна конференция „Профилактика и лечение на тромбемболичните усложнения в следоперативния период”, 10-12 май 2001, Хисаря, Сборник доклади, 11-13.
3. Станчева А. Хемостазен мониторинг при чернодробни трансплантации., дисертация, 2010.
4. Цветкова Т., С. Данев и колектив, Аналитични принципи и процедури в клиничната лаборатория, апарати за измерване, анализатори., 2004, 455-461; 512-522.
5. Цветкова Т. и колектив, Клиничнолабораторни резултати, част II, 2002, 401-464.
6. Adams M., Assessment of Thrombin Generation. *European Haematology.*, 4, 2010, 16–18.
7. Anderson L., I. Quasim, R. Soutar, M. Steven, A. Macfie, and W. Korte. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit., *Transfus Med*, 16(1), 2006, 31–9.
8. Artang R., N. Frandsen, J. Nielsen. Application of basic and composite thrombelastography parameters in monitoring of the antithrombotic effect of the low molecular weight heparin dalteparin: an in vivo study., *Thromb J*, 10, 2009, 7:14
9. Avidan M., E. Alcock, J. Da Fonseca, J. Ponte, J. Desai, G. Despotis, and B. Hunt. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.*, 92(2), 2004, 178–86.

10. Bertina R., B. Koeleman, T. Koster, F. Rosendaal, R. Dirven, H. de Ronde, P. van der Velden, P. Reitsma. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C., *Nature*, 369, 1994, 64-67.
11. Boisclair M., D. Lane, H. Philippou, et al. Mechanism of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass., *Blood*, 82, 1993, 3350–7.
12. Camenzind V., T. Bombeli, B. Seifert, M. Jamnicki, D. Popovic, T. Pasch, and D. Spahn. Citrate storage affects thrombelastograph analysis., *Anesthesiology*, 92(5), 2000, 1242–9.
13. Cammerer U., W. Dietrich, T. Rampf, S. Braun, J. Richter. The Predictive Value of Modified Computerized Thrombelastography and Platelet Function Analysis for Postoperative Blood Loss in Routine Cardiac Surgery., *Anesth Analg*, 96, 2003, 51-7
14. Calatzis A., M. Heesen, and M. Spannagl. Point-of-care testing of hemostatic alterations in anaesthesia and intensive care. *Anaesthetist*, 52(3), 2003, 229–37.
15. Cohen A., V. Tapson, J. Bergmann, S. Goldhaber, A. Kakkar, B. Deslandes, W. Huang, M. Zayaruzny, L. Emery, F. Anderson. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study., 371, *Lancet* 2008, 387-394.
16. Colman R., A. Clowes, J. George, J. Hirsh, V. Marder. Overview of Hemostasis. In : Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J, et al, editors. *Hemostasis and Thrombosis Basic Principle and Clinical Practice*. Fourth edn. Philadelphia : J B Lippincot, 2001; 3-16.
17. Collyer T., D. Gray, R. Sandhu, J. Berridge, and G. Lyons. Assessment of platelet inhibition secondary to clopidogrel and aspirin therapy in preoperative acute surgical patients measured by thrombelastography platelet mapping., *Br J Anaesth*, 102(4), 2009, 492–8.

18. Copeland J., P. Tsau, T. Xie Arabia. Correlation of Clinical Embolic Events with Coagulability in a Patient with a Total Artificial Heart., *Journal of Heart and Lung Transplantation.*, V14, No. 5, 1995.
19. Cushman M., A. Tsai, R. White, S. Heckbert, W. Rosamond, P. Enright, A. Folsom. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the74longitudinal investigation of thromboembolism etiology., *Am J Med.* 117, 2004, 19-25.
20. Dai Y., A. Lee, A. Lester, H. Critchley, P. White. Does Thromboelastography Predict Postoperative Thromboembolic Events? A Systematic Review of the Literature. *Anesth Analg* 2009;108:734 –42
21. Day J., K. Taylor. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass., *Int J Surg*, 3, 2005, 129–40
22. Despotis G., G. Gravlee, K. Filos, and J. Levy. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques., *Anesthesiology*, 91(4), 1999, 1122–51
23. Dunninga J., M. Versteeghb, A. Fabbric, A. Pavied, P. Kolhe, U. Lockowandtf, S. Nashefg, Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery, *Eur J Cardiothorac Surg*, 34 (1), 2008, 73-92.
24. Dyszkiewicz-Korpany A., H. Olteanu, E. Frenkel, and R. Sarode. Clopidogrel anti-platelet effect: an evaluation by optical aggregometry, impedance aggregometry, and the platelet function analyzer (pfa-100). *Platelets*, 18(7), 2007, 491–6.
25. Ferraris V., J. Brown, G. Despotis, J. Hammon, T. Reece, S. Saha, H. Song, E. Clough, L. Shore-Lesserson, L. Goodnough, C. Mazer, A. Shander, M. Stafford-Smith, J. Waters, R. Baker, T. Dickinson, D. Fitzgerald, D. Likosky, K. Shann, 2011 update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines, *Ann Thorac Surg.*, 91(3), 2011, 944-82.

26. Franz R. Rotem analysis: a significant advance in the field of rotational thrombelastography., *S Afr J Surg*, 47(1), 2009, 2–6.
27. Fries D., P. Innerhofer, W. Streif, W. Schobersberger, J. Margreiter, H. Antretter, Ch. Hörmann: Coagulation monitoring and management of anticoagulation during cardiac assist device support., *Ann Thorac Surg*, 76, 2003; 1593-7
28. Fries D., A. Krismer, A. Klingler, W. Streif, G. Klima, V. Wenzel, T. Haas, P. Innerhofer. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model., 95, *Br J Anaesth* 2005, 172–7.
29. Furie B., B. C. Furie, Thrombus formation in vivo., *J Clin Invest.*, 115(12), 2005, 3355–3362
30. Ganter M. and Ch. K. Hofer. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg.*, 106(5), 2008, 1366–75.
31. Gerlach R., F. Tolle, A. Raabe, M. Zimmermann, A. Siegemund, V. Seifert Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. *Stroke*, 33, 2002, 1618–23.
32. Gerotziafas G., F. Depasse, J. Busson, L. Leflem, I. Elalamy, M. M. Samama, Towards a standardization of thrombin generation assessment: The influence of tissue factor, platelets and phospholipids concentration on the normal values of Thrombogram-Thrombinoscope assay. *Thrombosis Journal*, 3, 2005, 16
33. Gorton H., E. Warren, N. Simpson, G. Lyons, and M. Columb. Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. *Anesth Analg.*, 91(5), 2000, 1279–81.
34. Gurbel P., K. Bliden, B. Hiatt, C. O'Connor. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*, 107, 2003, 2908-2913.

35. Gurbel Paul A et al. , Race and sex differences in thrombogenicity: risk of ischemic events following coronary stenting. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 19, 2008, 268–275
36. Görlinger K. 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. *Anesthesiology*, 115, 2011; 1179–91
37. Görlinger K., R. Kong, A. Nimmo and B. Sørensen. ROTEM® Management in Cardiac Surgery Recommendations of three consecutive expert meetings, Munich 2007 for the ROTEM® Expert Meeting Working Group (2007)
38. Hakim N., R. Canelo. Haemostasis in surgery. Imperial College Press and World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd 2007, chapter 4, 143-144.
39. Hardy J., P. de Moerloose, C. Samama. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management., *Can J Anesth.*, 51, 2004, 293–310.
40. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.*, 26, 1948, 577-83
41. Heijer M., T. Koster, H. Blom, G. Bos, E. Briet, P. Reitsma, J. Vandenbroucke, F. Rosendaal. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deepvein thrombosis. *N Engl J Med.*, 334, 1996, 759-762.
42. Heit J., D. Mohr, M. Silverstein, T. Petterson, W. O'Fallon, L. Melton. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.*, 160, 2000, 761-768.
43. Hendriks H., K. Meijer, J. de Wolf, R. Porte, I. Klompmaker, H. Lip, M. Slooff, J. van der Meer: Effects of recombinant activated factor VII on coagulation measured by thromboelastography in liver transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 13, 2002, 309-313

44. Hertfelder H., M. Bos, D. Weber, K. Winkler, P. Hanfland, C. Preusse. Perioperative monitoring of primary and secondary hemostasis in coronary artery bypass grafting. *Semin Thromb Hemost.*, 31, 2005, 426-440.
45. Hess P. Systemic inflammatory response to coronary artery bypass graft surgery. *Am J Health Syst Pharm.*, 62, 2005, S6-S9.
46. Hillyer Ch. D., B. H. Shaz, J. C. Zimring, T. C. Abshire., *Transfusion Medicine and Hemostasis, Clinical and Laboratory Aspects*, 2009, Atlanta, USA, 161- 178; 577- 580.
47. Hobson A., G. Petley, K. Dawkins, and N. Curzen. A novel fifteen minute test for assessment of individual time-dependent clotting responses to aspirin and clopidogrel using modified thrombelastography. *Platelets*, 18(7), 2007, 497–505.
48. Hobson A., R. Agarwala, R. Swallow, K. Dawkins, and N. Curzen. Thrombelastography: current clinical applications and its potential role in interventional cardiology. *Platelets*, 17(8), 2006, 509–18.
49. Hvitfeldt P. L., K. Christiansen, B. Sorensen, J. Ingerslev. Whole blood thrombelastographic coagulation profiles using minimal tissue factor activation can display hypercoagulation in thrombosis-prone patients. *Scan J Clin Lab Invest.*, 66, 2006, 329-36.
50. Hylckama A., I.K. van der Linden, R. Bertina, F. Rosendaal. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood*, 95, 2000, 3678-3682.
51. Ismael F., J. van der Meer, J. Th. M. de Wolf, K. Kuizenga, L. P. H. J. Aarts, H. Hendriks G. Thromboelastographic Evaluation of Recombinant Factor VIIa in a Child with Glanzmann’s Thrombasthenia., *Anesth Analg.*, 103, 2006, 791-2.
52. Kang Y., D. Marquez., J. Lewis, F. Bontempo, B. Shaw, T. Starzl & P. Winter. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg.*, 64, 1985, 888–896.

53. Karlsson M., L. Ternström, M. Hyllner, F. Baghaei, S. Nilsson, A. Jeppsson. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion.*, 48, 2008, 2152-2158.
54. Kaplan J. A., *Cardiac Anesthesia*, 1999, Third Edition, New York, 978- 986
55. Kettner S., S. Kozek, J. Groetzner, C. Gonano, A. Schellongowski, M. Kucera, M. Zimpfer. Effects of hypothermia on thrombelastography in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.*, 80, 1998, 313-7.
56. Koster T., F. Rosendaal, P. Reitsma, P. van der Velden, E. Briet, J. Vandenbroucke. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms – the Leiden Thrombophilia Study. *Thromb Haemost.*, 71, 1994, 719 -722.
57. Koster T., A. Blann, E. Briet, J. Vandenbroucke, F. Rosendaal. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.*, 345, 1995, 152-155.
58. Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anesthesiol.*, 73, 2007, 401–15
59. Laffan M., R. Manning. Investigations of hemostasis. In Lewis S.M, Bain B. J., Bates I. (eds). *Dacie and Lewis Practical Hematology*, ninth edn. London: Churchill Living Stone, 2006, 339-390.
60. Levy J., K. Tanaka, M. Steiner: Evaluation and management of bleeding during cardiac surgery. *Curr Hematol Rep.*, 4, 2005, 368-372
61. Looney M., M. Gropper, M. Matthay. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest*, 126, 2004, 249–58.
62. Luddington R. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol*, 27(2), 2005, 81–90.
63. Mann K., C. van't Veer, K. Cawthern, S. Butenas. The role of the tissue factor pathway in initiation of coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*, Suppl 1, 1998, S3-7.

64. McCrath D., E. Cerboni, R. Frumento, A. Hirsh, and E. Bennett-Guerrero. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg.*, 100(6), 2005, 1576–83.
65. McEver R. Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation. *Thromb Haemost.*, 86, 2001, 746-756.
66. Meckley L., A. Wittkowsky, M. Rieder, et al. An analysis of the relative effects of VKORC1 and CYP2C9 variants on anticoagulation related outcomes in warfarin patients. *Thromb Haemost.*, 100, 2008, 229-239.
67. Meijers J., W. Tekelenburg, B. Bouma, R. Bertina, F. Rosendaal. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med.*, 342, 2000, 696-701.
68. Mittermayr M., C. Velik-Salchner, B. Stalzer, J. Margreiter, A. Klingler, W. Streif, D. Fries, P. Innerhofer, Detection of protamine and heparin after termination of cardiopulmonary bypass by thrombelastometry (ROTEM): results of a pilot study. *Anesth Analg.*, 108(3), 2009, 743-50.
69. Mittermayr M., W. Streif, T. Haas, D. Fries, C. Velik-Salchner, A. Klingler, E. Oswald, C. Bach, M. Schnapka-Koepf, P. Innerhofer. Hemostatic changes following crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: role of fibrinogen administration. *Anesth Analg.*, 105, 2007, 905–17
70. Moir E., L. Robbie, B. Bennett, N. Booth. Polymorphonuclear leucocytes have two opposing roles in fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2002; 87:1006-1010.
71. Mosesson M.. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.*, 3, 2005, 1894–904.
72. Moulton M., L. Creswell, M. Mackey, J. Cox, M. Rosenbloom: Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 111, 1996, 1037-1046.
73. Myung P., Z. Wenjun, D. Michael, A. Salinas Jose S. Butenas, S. Kheirabadi Bijan; E. Pusateri Anthony, A. Jeffrey, H. Guymon Charles, E. Wolf

Steven, G. Mann Kenneth, B. Holcomb John. Thromboelastography as a Better Indicator of Hypercoagulable State After Injury Than Prothrombin Time or Activated Partial Thromboplastin Time. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care.*, 67, 2009, 266-276.

74. Nabel E. NHLBI FY 2007, Fact Book, 32, 2007.

75. Nielsen V. A comparison of the thrombelastograph and the rotem. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 18(3), 2007, 247–52.

76. Nuttall G., W. Oliver, P. Santrach, S. Bryant, J. Dearani, H. Schaff, and M. Ereth. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 94(5), 2001, 773–81.

77. Packham M. Platelet reactions in thrombosis. In: Gottlieb AI, Langille BL., Federoff S. (eds.) *Atherosclerosis. Cellular and Molecular Interactions in the Artery Wall*. Plenum Press, New York, 1991, p. 209.

78. Palareti G., B. Cosmi. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *J Thromb Haemost.*, 102, 2009, 268-78.

79. Payne D., P. Hayes, C. Jones, P. Belham, A. Naylor, A. Goodall. Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. *J Vasc Surg.*, 35, 2002,1204-1209.

80. Plow E., M. Ginsberg. The molecular basis of platelet function. In: Hoffman R, Benz EJ, Shaltil SJ, Furie B, Cohen HJ (eds.) *Hematology. Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone, New York, 1991, p. 1165.

81. Poort S., F. Rosendaal, P. Reitsma, R. Bertina. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 88, 1996, 3698-3703.

82. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists

Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*, 105, 2006, 198-208.

83. Raby C. Coagulation intravasculaires disseminées et localisées, Paris Masson, 1974, p. 274.

84. Rapaport S., L. Rao. The tissue factor pathway: how it has become a "prima ballerina". *Thromb Haemost.*, 74, 1995, 7-17.

85. Ribeiro A., P. Lindmarker, H. Johnsson, A. Juhlin-Dannfelt, L. Jorfeldt. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation*, 99, 1999, 1325-1330.

86. Roth G. Platelets and blood vessels: the adhesion event. *Immunol Today*, 13, 1992, 100–105.

87. Royston D. and S. von Kier. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.*, 86(4), April 2001, 575–8.

88. Rugeri L., A. Levrat, J. David, E. Delecroix, B. Floccard, A. Gros, B.. Allaouchiche, and C. Negrier. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost.*, 5(2), 2007, 289–95.

89. Santro S., C. Eby. Laboratory evaluation of Hemostatic disorders in Hoffman In : R., Benz E.J.jr, Shattil S.J., et al editors. *Haematology Basic Principles and Practice*. 3rd edition. New York: Churchill Living Stone 2000, 1841-1850.

90. Schmied H. , A. Kurz , D. Sessler, S. Kozek, A. Reiter. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*, 347, 1996, 289-92.

91. Shore-Lesserson L., H. Manspeizer, M. DePerio, S. Francis, F. Vela-Cantos, and M. Ergin. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg.*, 88(2), 1999, 312–9.

92. Silverstein M., J. Heit, D. Mohr, T. Petterson, W. O'Fallon, L. Melton. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.*, 158, 1998, 585-593.
93. Solomon C., J. Cadamuro, B. Ziegler, H. Schöch, M. Varvenne, B. Sørensen, G. Hochleitner, N. Rahe-Meyer. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. *Transfusion*, 25, 2011, 1537-2995.
94. Sorensen B., P. Johansen, K. Christiansen, M. Woelke, J. Ingerslev. Whole blood coagulation thromelastographic profiles employing minimal tissue factor activation. *J Thromb Haemost.*, 1, 2003, 551-8.
95. Spahn D., A. Shander, A. Hofmann, M. Berman. More on transfusion and adverse outcome: it's time to change, *Anesthesiology*, 114(2), 2011, 234-236.
96. Spalding Grit J., M. Hartrumpf, T. Sierig, N. Oesberg, C. Kirschke and J. Albes. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (rotem). *Eur J Cardiothorac Surg.*, 31(6), June 2007, 1052-7.
97. Spiess B., B.Gilles, W.Chandler & E.Verrier Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 9, 1995, 168-173.
98. Spiezia L., P. Marchioro, C. Radu, V. Rossetto, G. Tognin, C. Monica, L. Salmaso, P. Simioni. Whole blood coagulation assessment using rotation thrombelastogram thromboelastometry in patients with acute deep vein thrombosis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 19(5), 2008, 355-60.
99. Swallow R., R. Agarwala, K. Dawkins, and N. Curzen. Thromboelastography: potential bedside tool to assess the effects of antiplatelet therapy? *Platelets*, 17(6), 2006, 385-92.

100. Szefer J. , C. Cabrol . "Control and Treatment of Hemostasis in Patients with a Total Artificial Heart: The Experience of La Pitié." *Anticoagulation, Hemostasis, and Blood Preservation in Cardiovascular Surgery*. 1993; Chapter 17.
101. Teufelsbauer H., S. Proidl, M. Havel, T. Vukovich. Early activation of haemostasis during cardiopulmonary bypass: evidence for thrombin mediated hyperfibrinolysis. *Thromb Haemost.*, 68, 1992, 250–2.
102. Tóth O., N. Lima, M. Dávid, Á. Nagy, H. Losonczy: The use of rotation thrombelastography in familial thrombophilia. *Blood Reviews*, 21(Suppl. 1), 2007, S101.
103. Tuman K., B. Spiess, R. McCarthy, and A. Ivankovich. Comparison of viscoelastic measures of coagulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Anal.g*, 69(1), 1989, 69–75.
104. Velik-Salchner C., T. Haas, P. Innerhofer, W. Streif, W. Nussbaumer, A. Klingler, G. Klima, U. Martinowitz, D. Fries. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.*, 5, 2007, 1019–25.
105. Weiss H. Platelet physiology and abnormalities of platelet function (first of two parts). *N Engl J Med.*, 293, 1975, 531–541.
106. Wenaweser P., O. Hess. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol.*, 46, 2005, CS5-CS6.
107. Yilmaz B.T., B. Alioglu, E. Ozyurek, H.T. Akay,2 S. Mercan, N. Ozbek: Successful use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) during cardiac surgery in a pediatric patient with Glanzmann thrombasthenia. *Pediatr Cardiology*, 26, 2005, 843–5.
108. Yuan S., C. Ferrell, W. Chandler. Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Thromb Res.*, 120(1), 2007, 29-37.
109. Yusuf S., S. Reddy, S. Ounpuu, S. Anand. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups

and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*, 104, 2001, 2855-2864.

110. Zuckerman L., E. Cohen, J. Vagher, E. Woodward, and J. Caprini. Comparison of thrombelastography with common coagulation tests. *Thromb Haemost.*, 46(4), 1981, 752–6.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1: Стойности на показателите в **ЕХТЕМ** и **ИНТЕМ** в I-ва група с кървене без ИК.

Пациент	ЕХТЕМ						ИНТЕМ					
	СТ s	СFT s	$\alpha$ ЪГЪЛ C <sup>0</sup>	MCF20 mm	MCF10 mm	TPI	СТ s	СFT s	$\alpha$ ЪГЪЛ C <sup>0</sup>	MCF20 mm	MCF10 mm	TPI
1	121	398	38	33	26	0.12	211	364	43	35	25	0.14
2	72	232	50	46	36	0.35	200	229	50	43	35	0.35
3	82	159	60	52	45	0.68	192	135	65	51	44	0.77
4	57	130	64	50	46	0.77	181	121	67	46	44	0.7
5	52	143	62	55	47	0.85	238	135	65	51	44	0.77
6	61	155	63	53	44	1.12	208	132	64	52	45	0.82
7	40	114	68	55	49	1.07	136	103	70	55	48	1.18
8	67	151	61	50	42	0.66	155	147	62	50	42	0.68
9	57	113	67	57	50	1.17	179	123	66	54	47	0.95
10	44	126	65	56	49	1.01	179	104	72	55	50	1.17
11	56	182	59	47	38	0.49	219	198	58	46	37	0.43
12	60	196	55	52	42	0.55	139	168	64	53	43	0.67
13	61	161	66	54	44	0.73	127	139	72	54	44	0.84
14	68	132	71	54	45	0.88	186	148	68	50	41	0.67
15	52	98	71	57	51	1.35	145	102	70	55	50	1.2
16	56	119	66	56	49	1.07	225	97	71	60	51	1.5
17	46	139	64	56	49	0.92	133	122	66	54	46	0.96
18	57	107	69	56	52	1.19	130	93	73	55	53	1.3
19	55	174	57	47	39	0.51	212	153	70	48	40	0.6
20	57	176	61	48	41	0.52	190	147	63	49	42	0.65
21	51	100	73	60	53	1.5	241	105	70	50	46	0.95
22	61	178	60	45	38	0.46	202	187	58	43	37	0.4
23	34	121	76	57	49	1.18	237	131	69	51	44	0.82
24	60	147	64	49	41	0.62	222	154	72	43	37	0.49
25	55	138	67	51	43	0.75	166	182	57	46	38	0.47
26	57	133	67	58	49	1.03	176	129	65	56	48	0.98
27	72	154	61	50	42	0.64	182	166	62	43	38	0.64
28	55	111	74	57	48	1.14	45	64	79	65	58	2.77
29	59	182	56	47	40	0.49	166	144	69	45	39	0.59
30	55	157	61	52	43	0.69	225	160	61	47	40	0.55
31	61	113	67	57	50	1.17	244	125	67	50	45	0.8
32	71	107	76	53	47	1.05	218	98	74	55	48	1.15
33	62	122	68	54	46	0.96	186	111	69	54	47	1.05
34	49	121	66	57	50	1.09	168	104	70	56	49	1.19
35	66	150	61	54	45	0.78	174	135	65	51	43	0.77
36	62	126	70	56	48	1.01	208	114	70	54	45	0.88
37	48	146	64	54	46	0.8	190	128	67	51	45	0.78
38	54	142	67	52	45	0.76	169	128	70	51	43	0.8
39	59	117	67	59	52	1.23	170	98	71	57	51	1.35
40	56	259	50	39	31	0.25	181	255	62	39	31	0.25
41	79	178	64	48	40	0.52	188	174	60	45	37	0.47
42	47	98	70	61	55	1.59	220	98	71	54	48	1.19
43	75	127	69	53	45	0.88	201	150	63	47	40	0.59
44	66	242	48	44	35	0.32	236	253	51	39	32	0.25
45	144	194	56	44	37	0.4	212	187	55	49	40	0.51
46	46	100	70	58	51	0.49	195	76	75	59	53	1.89
47	49	102	70	59	52	1.38	188	86	72	59	52	1.67
48	75	305	42	40	30	1.4	202	331	43	37	28	0.18

49	251	628	36	26	20	0.21	304	558	39	28	21	0.07
50	49	240	49	44	34	0.06	186	240	51	45	36	0.34
51	81	248	49	41	33	0.33	242	266	50	38	30	0.23
52	54	146	68	55	46	0.28	232	175	59	45	38	0.48
53	137	406	44	30	24	0.8	253	382	46	28	25	0.1
54	68	157	60	50	42	0.11	224	149	64	48	40	0.62
55	95	322	42	35	28	0.63	317	349	46	33	26	0.14
56	62	170	59	52	41	0.18	184	166	65	50	39	0.53
57	74	153	61	48	40	0.64	241	134	64	49	42	0.7
58	58	121	66	54	45	0.6	200	87	73	57	49	1.5
59	70	108	71	62	54	0.97	245	100	71	58	51	1.3
60	78	158	60	51	44	1.5	248	160	66	48	40	0.57
61	65	125	65	58	50	0.65	194	118	68	54	47	0.9
62	55	143	63	50	44	1.1	197	130	70	48	41	0.71
63	72	281	45	41	32	0.69	272	264	51	36	31	0.21
64	86	168	59	47	39	0.24	202	177	57	46	38	0.48
65	71	240	50	41	32	0.52	277	233	55	38	31	0.26
66	69	173	57	50	43	0.28	259	143	63	48	42	0.64
67	64	203	53	46	38	0.58	211	163	60	48	40	0.57
68	64	211	53	45	38	0.42	159	187	57	47	39	0.47
69	56	77	76	64	57	0.39	182	80	75	60	54	1.88
70	69	121	66	51	44	2.21	175	105	70	50	45	0.95
71	52	186	56	49	41	0.86	153	174	58	46	39	0.5
72	36	155	61	52	44	0.52	136	136	65	49	42	0.7
73	60	239	49	42	34	0.7	183	223	53	42	34	0.23

**Приложение 2: Стойности на показателите в теста **FIBTEM**, РТ, АРТТ, фибриноген, тромбоцити в I-ва група с кървене без ИК.**

пациент	СТ FIB s	α-ъгъл C <sup>0</sup>	MCF20 mm	MCF10 mm	фибриноген mg/dl	АРТТ R	РТ INR	тромбоцити X10 <sup>9</sup> l
1	71	0	4	4	150	2.81	2.13	56
2	45	0	8	7	216	2.1	2.09	60
3	85	0	7	7	195	1.59	1.73	106
4	49	0	6	6	200	1.53	1.36	120
5	50	72	12	11	230	1.82	1.52	126
6	51	71	15	14	318	1.79	1.49	110
7	53	60	12	11	264	1.33	1.3	135
8	70	0	7	7	138	1.47	1.81	103
9	59	67	11	10	291	1.42	1.32	120
10	41	68	13	13	272	1.6	1.48	93
11	42	69	11	10	149	1.94	1.85	49
12	45	0	6	6	188	1.18	1.33	81
13	50	72	14	13	302	1.22	1.31	79
14	63	67	16	15	255	1.28	1.51	80
15	52	63	11	11	357	0.92	0.93	126
16	51	62	11	11	192	1.76	1.61	77
17	89	0	7	6	227	1.38	1.43	114
18	53	69	14	13	268	1.37	1.44	111
19	54	0	8	8	194	1.45	1.6	54
20	54	0	10	10	164	1.47	1.82	69
21	49	64	12	11	232	1.9	1.7	127
22	50	58	11	10	212	1.86	1.8	67
23	43	0	5	6	230	1.6	1.5	70
24	54	76	13	13	217	2.25	1.56	77
25	64	73	15	15	208	1.69	1.69	76
26	67	0	10	9	251	1.69	1.56	107
27	49	55	9	9	189	1.9	1.66	102
28	46	78	19	18	302	2.05	1.2	65
29	58	0	9	9	213	1.83	1.33	101
30	44	65	13	12	211	1.39	1.41	52
31	50	66	13	12	215	1.86	1.89	119
32	58	77	16	15	286	2.02	1.91	65
33	54	66	11	11	225	1.79	2.09	86
34	57	71	14	13	252	1.45	1.45	89
35	54	0	9	9	228	1.39	1.41	112
36	53	70	14	13	205	2	1.53	67
37	43	72	13	13	233	1.35	1.49	83
38	47	71	12	11	249	1.21	1.8	75
39	53	60	10	10	264	1.71	1.12	154
40	81	0	5	5	249	2.3	1.79	35
41	54	71	11	11	188	2.6	1.57	63
42	53	71	12	12	235	1.7	1.6	107
43	57	65	12	12	234	2	1.67	95
44	49	0	8	8	193	1.92	2.3	90
45	55	0	8	7	195	1.95	1.56	73
46	48	59	11	10	226	1.33	1.32	137
47	55	67	12	12	293	1.75	1.64	136
48	68	0	9	8	198	2.35	2.17	53
49	102	0	4	4	83	2.04	2.75	57
50	70	0	7	6	148	1.78	2.4	107
51	76	0	6	6	229	1.8	1.53	79
52	43	63	15	13	260	1.82	1.53	59

53	318	0	3	3	104	4.29	2.29	59
54	65	0	8	7	128	2.3	3.37	51
55	211	0	5	4	128	3.72	3.09	52
56	53	66	11	10	190	1.62	1.56	68
57	70	61	12	10	189	1.61	2.12	88
58	55	0	9	8	213	1.18	1.43	160
59	56	77	17	15	293	1.79	1.65	83
60	76	56	12	11	238	1.7	1.9	120
61	56	72	11	11	181	1.67	1.56	116
62	54	72	11	10	206	1.58	1.65	98
63	76	61	13	12	232	2.22	1.93	60
64	60	0	11	10	269	2.58	1.56	99
65	78	0	7	6	140	2.92	1.53	58
66	57	0	9	8	211	2.04	2.1	104
67	88	0	4	4	100	1.28	1.83	94
68	42	0	9	9	172	1.34	1.36	78
69	52	75	19	17	269	1.6	1.78	108
70	40	59	11	10	195	1.61	1.35	109
71	57	0	7	6	146	0.74	1.7	61
72	41	0	9	9	198	1.08	1.48	114
73	52	0	9	7	175	2.15	1.36	74

**Приложение 3: Стойности на показателите в теста **EXTEM** и **INTEM** в II-ра група с кървене с ИК**

Пациент	EXTEM						INTEM					
	CT s	CFT s	$\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	MCF20 mm	MCF10 mm	TP1	CT s	CFT s	$\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	MCF20 mm	MCF10 mm	TP1
1	40	88	77	62	54	1.85	141	83	74	59	53	1.73
2	47	76	80	66	55	2.55	169	91	73	60	51	1.64
3	56	65	78	66	59	2.99	198	81	74	69	61	2.75
4	54	86	79	61	52	1.86	158	84	74	61	53	1.86
5	43	114	68	60	53	1.31	134	82	76	60	55	1.8
6	75	75	75	68	60	2.83	208	66	77	66	58	2.94
7	46	108	68	59	52	1.33	150	93	71	59	52	1.55
8	74	88	76	61	55	1.78	153	82	74	62	55	2
9	52	126	66	57	50	1.15	151	114	70	55	47	1.07
10	97	52	81	62	58	3.14	166	55	79	61	58	2.84
11	52	71	76	69	62	3.13	166	61	78	69	63	3.64
12	38	207	53	47	39	0.43	209	196	57	45	37	0.42
13	52	72	75	65	61	2.57	118	59	78	64	61	3.01
14	67	184	56	47	40	0.48	211	141	64	48	41	0.65
15	55	64	81	64	58	2.78	172	62	79	66	59	3.13
16	61	80	78	58	51	1.73	199	78	77	57	49	1.7
17	45	83	74	64	59	2.14	199	70	76	60	56	2.15
18	68	102	70	64	56	1.67	256	93	71	59	52	1.55
19	99	55	79	69	64	4.04	143	55	79	67	62	3.69
20	66	58	79	71	65	4.2	158	123	69	68	62	1.73
21	49	105	76	59	51	1.37	158	109	69	57	49	1.22
22	45	74	79	63	58	2.3	135	67	78	63	57	2.5
23	61	74	79	65	58	2.5	161	87	72	63	56	1.98
24	62	104	71	58	51	1.44	177	92	75	59	50	1.56
25	71	100	70	60	52	1.5	202	91	72	55	49	1.4
26	53	70	79	65	59	2.65	166	66	76	67	62	3.08
27	61	85	77	67	60	2.38	187	71	76	64	58	2.5
28	69	92	77	60	53	1.63	224	89	75	58	52	1.61
29	59	78	74	65	61	2.38	142	61	78	64	61	2.9
30	46	64	79	67	61	3.2	187	61	79	66	59	3.1
31	50	97	74	65	57	1.91	194	83	73	65	57	2.24
32	59	81	73	65	58	2.29	174	62	78	64	59	2.87
33	47	93	76	56	52	1.37	141	97	74	54	52	1.21
34	41	97	72	61	54	1.61	167	88	73	60	54	1.7

**Приложение 4: Стойности на показателите в теста FIBTEM, PT, APTT, фибриноген, тромбоцити в II-ра група с кървене с ИК**

пациент	СТ FIB s	$\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	MCF20 mm	MCF10 mm	фибриноген mg/dl	APTT R	PT INR	тромбоцити X10 <sup>9</sup> l
1	43	79	26	24	477	1.08	1.12	100
2	46	78	23	21	400	1.3	1.1	115
3	54	79	31	28	541	1.29	1.9	92
4	49	80	19	17	231	0.89	1.12	89
5	54	63	11	11	229	1.35	1.21	144
6	80	78	22	21	422	1.41	1.86	110
7	45	73	14	13	277	1.19	1.44	113
8	66	76	19	18	308	1.27	2.25	86
9	41	65	12	12	211	1.57	1.38	82
10	87	81	29	26	379	1.59	3.59	88
11	51	76	19	17	384	1.19	1.42	212
12	56	0	9	8	200	2.03	1.75	90
13	48	77	19	19	274	0.9	1.19	215
14	55	30	10	8	149	1.4	1.68	83
15	47	81	31	29	637	1.23	1.44	64
16	52	78	26	24	418	1.36	1.62	55
17	54	74	18	17	224	1.86	1.66	95
18	68	70	12	12	240	1.62	1.56	94
19	89	78	25	23	366	1.71	4.48	135
20	53	78	23	21	300	1.27	1.46	137
21	51	71	13	13	300	0.85	1.49	98
22	46	77	17	16	310	1.63	1.22	101
23	53	74	17	16	283	2.45	1.28	98
24	43	73	15	14	287	1.24	1.32	91
25	59	66	13	12	210	2.2	1.8	190
26	47	81	24	23	334	1.89	1.41	100
27	53	78	20	20	305	1.12	1.19	126
28	65	78	20	15	273	3.08	2.75	78
29	47	75	18	17	310	1.09	1.33	341
30	43	81	26	25	360	2.14	1.37	114
31	46	76	19	17	296	1.34	1.2	106
32	53	74	18	17	301	1.4	1.4	150
33	47	75	13	13	213	1.05	1.38	109
34	40	75	17	17	287	1.4	1.19	98

**Приложение 5: Стойности на показателите в теста **EXTEM** и **INTEM**  
III-та група с обичайно кървене**

Пациент	EXTEM						INTEM					
	CT s	CFT s	$\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	MCF20 mm	MCF10 mm	TPI	CT s	CFT s	$\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	MCF20 mm	MCF10 mm	TPI
1	48	75	76	68	62	1.2	124	55	79	67	62	3.69
2	58	79	75	61	54	1.3	196	82	73	62	56	1.99
3	54	90	77	62	55	1.48	163	75	77	61	55	2.08
4	57	97	71	59	51	1.5	146	77	77	58	51	1.8
5	59	117	68	59	51	1.55	138	100	71	57	49	1.33
6	63	111	67	56	48	1.69	177	89	72	57	50	1.7
7	52	106	69	62	54	1.8	175	82	74	59	52	1.75
8	64	84	77	61	55	1.86	193	71	76	61	56	2.2
9	50	97	71	60	52	1.87	183	81	74	60	54	1.85
10	51	60	79	67	62	1.88	163	51	79	67	63	3.9
11	38	89	77	63	55	1.91	135	63	80	63	58	2.7
12	54	60	80	68	62	1.92	180	57	78	66	61	3.4
13	64	87	77	63	56	1.98	164	80	74	61	55	1.96
14	61	77	75	63	57	2.17	136	70	77	62	56	2.43
15	54	85	74	59	53	2.18	179	94	73	56	50	1.35
16	41	85	74	65	59	2.2	96	68	77	64	59	2.6
17	49	91	76	63	56	2.31	114	76	77	58	54	1.82
18	53	78	77	60	54	2.83	171	75	76	60	54	2
19	55	75	76	62	56	3.38	173	70	76	61	56	2.23
20	69	84	73	65	59	3.5	158	71	75	63	58	2.4
21	48	75	76	68	60	2.83	124	55	79	67	61	3.69
22	58	79	75	61	55	1.98	196	82	73	62	56	1.99
23	54	90	77	62	56	1.8	163	75	77	61	55	2.08
24	57	97	71	59	51	1.48	146	77	77	58	51	1.8
25	59	117	68	59	52	1.3	138	100	71	57	50	1.33
26	63	111	67	56	49	1.2	177	89	72	57	51	1.7
27	52	106	69	62	57	1.5	175	82	74	59	49	1.75
28	64	84	77	61	55	1.86	193	71	76	61	56	2.2
29	47	93	72	60	53	1.61	158	81	75	58	52	1.7
30	50	98	75	59	52	1.5	161	93	73	58	51	1.5
31	51	93	72	66	57	2	163	85	73	60	54	1.76
32	69	64	77	73	68	4.22	217	61	78	70	66	3.8
33	77	78	75	62	57	2.09	161	72	76	59	55	2
34	38	80	74	69	62	2.78	155	59	79	67	62	3.4
35	57	78	77	63	57	2.38	135	76	76	62	55	2.15
36	75	96	74	59	52	1.62	169	96	74	60	52	1.56
37	47	67	76	69	63	3.3	144	50	80	68	62	4.2
38	38	59	79	70	65	3.9	140	48	81	65	62	3.8
39	58	65	77	68	63	3.2	208	61	78	63	59	2.7
40	49	61	78	72	67	4.2	235	66	77	69	64	3.3
41	44	81	79	64	57	2.19	140	82	76	60	54	1.82
42	45	65	77	67	62	3.12	153	64	77	66	61	3.03
43	60	77	75	64	58	2.3	134	63	77	66	61	3.08
44	46	91	80	60	51	1.65	141	84	78	58	51	1.64
45	52	77	78	66	59	2.52	157	99	70	64	57	1.8
46	40	72	75	64	58	2.2	173	78	76	59	53	1.52
47	56	99	73	59	52	1.45	249	97	72	55	48	1.3
48	44	54	80	67	61	3.7	114	83	73	60	54	1.8
49	41	78	77	69	63	2.8	137	58	78	66	63	3.3
50	43	75	73	65	60	2.4	110	75	74	64	59	2.37

**Приложение 6: Стойности на показателите в теста **FIBTEM**, PT, APTT, фибриноген, тромбоцити в III-та група с обичайно кръвене.**

пациент	СТ FIB s	$\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	MCF20 mm	MCF10 mm	фибриноген mg/dl	APTT R	PT INR	тромбоцити X10 <sup>9</sup> l
1	41	77	20	19	264	1.24	1.53	159
2	55	74	15	15	330	1.26	1.42	201
3	51	78	19	18	340	1.38	1.44	75
4	48	73	14	13	263	1.02	1.26	142
5	45	74	15	14	298	1.07	1.5	298
6	49	59	17	14	229	1.5	1.6	92
7	55	71	18	16	291	1.2	1.53	152
8	54	77	19	18	266	1.38	1.3	106
9	51	72	14	13	273	1.45	1.4	107
10	45	79	24	23	384	1.33	1.34	167
11	43	77	20	18	323	1.27	1.45	94
12	47	82	28	27	405	1.12	1.48	125
13	54	79	21	20	338	1.18	1.23	133
14	53	76	24	22	367	1.4	1.07	264
15	49	75	17	16	305	1.31	1.75	137
16	39	79	21	19	315	0.8	1.09	184
17	52	78	18	17	309	1.04	1.43	162
18	50	79	18	17	254	1.36	1.27	127
19	50	78	18	16	322	1.62	1.28	171
20	62	71	18	16	230	1.31	1.8	128
21	41	77	20	18	264	1.24	1.53	159
22	55	74	15	15	330	1.26	1.42	201
23	51	78	19	17	340	1.38	1.44	75
24	48	73	14	12	263	1.02	1.26	142
25	45	74	15	14	298	1.07	1.5	298
26	49	59	17	17	229	1.5	1.6	92
27	55	71	18	17	291	1.2	1.53	152
28	54	77	14	13	266	1.38	1.3	106
29	47	75	17	17	262	1.82	1.33	113
30	44	77	19	18	253	1.46	1.19	62
31	55	59	11	11	218	1.53	1.15	189
32	71	80	25	23	416	1.56	1.64	194
33	60	77	17	17	336	2.15	1.52	158
34	48	80	24	22	274	1.32	1.53	97
35	55	76	17	17	258	1.11	1.17	166
36	85	76	16	15	237	1.38	2.03	83
37	48	81	23	22	247	1.01	1.46	166
38	42	83	29	28	305	0.78	1.17	186
39	56	79	29	29	331	1.98	1.61	108
40	49	78	23	20	296	1.52	1.44	207
41	43	77	17	16	305	1.11	1.46	123
42	39	76	21	21	298	1.3	1.46	215
43	36	73	19	18	238	1.01	1.4	114
44	46	80	20	19	385	1.06	1.59	78
45	51	79	20	19	380	1.34	1.27	69
46	38	82	23	21	320	2.01	1.42	120
47	48	74	16	16	228	2.28	1.69	114
48	46	78	16	16	310	1.06	1.24	184
49	38	80	26	24	430	1.04	1.41	130
50	46	78	16	16	310	1.06	1.24	184

**Приложение 7: Стойности на показателите в теста **ЕХТЕМ** първо и второ измерване при проследените пациенти от I-ва група с кървене без източник.**

пациент	СТ1 s	СТ2 s	CFT1 s	CFT2 s	1 $\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	2 $\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	MCF1 mm	MCF2 mm	TP11	TP12
1	46	45	139	95	64	74	58	59	0.99	1.5
2	67	56	184	84	56	79	47	59	0.48	1.7
3	56	54	119	92	66	75	59	61	1.06	1.7
4	251	50	628	183	36	67	26	48	0.06	0.5
5	49	55	240	120	49	66	43	58	0.31	1.25
6	95	52	322	183	42	71	35	45	0.17	0.45
7	62	40	170	91	59	75	49	61	0.64	1.7
8	56	55	182	70	59	81	45	57	0.49	1.97
9	60	52	196	124	55	70	52	59	0.55	1.16
10	127	64	260	83	53	77	38	61	0.24	1.88
11	68	54	132	109	71	75	53	57	0.88	1.2
12	57	49	107	78	69	80	56	62	1.19	2.09
13	81	54	364	128	39	73	34	52	0.14	0.84
14	55	66	174	87	57	78	47	60	0.51	1.72
15	57	67	176	146	61	72	48	53	0.52	0.77
16	51	46	100	79	73	76	60	64	1.5	2.25
17	78	53	158	81	60	77	51	64	0.65	2.9
18	61	57	178	69	60	77	45	71	0.46	3.5
19	70	38	108	97	71	72	62	63	1.5	1.76
20	87	75	120	85	67	75	56	61	1.06	1.84
21	38	48	207	106	53	71	47	55	0.43	1.15
22	34	33	121	94	76	78	57	62	1.18	1.74
23	65	46	125	69	65	79	58	68	1.1	3.07
24	60	50	147	73	64	79	49	62	0.62	2.24
25	55	56	143	119	63	71	50	56	0.69	1.07
26	55	57	138	94	67	74	51	62	0.75	1.74
27	57	53	133	102	67	75	58	61	1.03	1.53
28	72	57	281	86	45	75	41	65	0.24	2.15
29	72	49	154	123	61	73	50	55	0.64	1
30	55	45	111	64	74	79	57	65	1.14	2.77
31	59	52	182	106	56	73	47	57	0.49	1.25
32	55	45	133	84	70	77	52	58	0.78	1.58
33	86	53	168	81	59	74	47	59	0.52	1.78
34	71	43	240	87	50	80	41	58	0.28	1.59
35	55	39	157	81	61	77	52	57	0.69	1.64
36	69	49	173	116	57	76	50	58	0.58	1.14
37	61	52	113	90	67	76	57	60	1.17	1.6
38	71	48	107	96	76	77	53	56	1	1.33
39	64	43	203	101	53	75	46	61	0.42	1.55
40	64	54	211	103	53	73	45	55	0.39	1.18

**Приложение 8: Стойности на показателите в теста **INTEM** първо и второ измерване при проследените пациенти от I-ва група с кървене без източник.**

пациент	CT1 s	CT2 s	CFT1 s	CFT2 s	1 $\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	2 $\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	MCF1 mm	MCF2 mm	ТPI1	ТPI2
1	133	188	122	79	66	75	55	62	0.92	2.06
2	211	165	141	78	64	77	48	57	0.65	1.7
3	225	139	97	89	71	73	59	60	1.48	1.7
4	304	199	558	171	39	67	28	47	0.07	0.52
5	186	179	240	112	51	68	44	60	0.33	1.4
6	317	217	349	148	46	66	33	46	0.14	0.58
7	184	186	166	80	65	80	47	59	0.53	1.8
8	219	142	198	82	58	78	45	55	0.43	1.5
9	139	153	168	99	64	76	53	60	0.67	1.52
10	270	240	388	73	42	76	34	62	0.13	2.23
11	186	184	148	110	68	72	49	53	0.67	1
12	130	134	93	88	73	75	55	59	1.3	1.64
13	284	207	366	124	41	68	30	51	0.12	0.84
14	212	215	153	85	70	76	48	58	0.6	1.62
15	190	240	147	125	63	68	49	52	0.65	0.87
16	241	159	105	73	70	75	50	62	0.95	2.23
17	248	151	160	77	66	76	48	61	0.57	2.82
18	202	158	187	51	58	80	43	71	0.4	4.8
19	245	153	100	86	71	72	58	59	1.3	1.61
20	223	214	124	85	67	73	52	59	0.95	1.76
21	209	160	207	86	57	76	45	55	0.42	1.42
22	237	194	131	105	69	69	51	56	0.82	1.2
23	194	129	118	60	68	78	54	67	0.9	3.3
24	222	156	154	69	72	76	43	62	0.49	2.36
25	197	159	130	120	70	76	48	48	0.71	0.76
26	166	147	182	90	57	74	46	59	0.47	1.6
27	176	182	129	80	65	75	56	59	0.98	1.79
28	272	219	264	81	51	74	36	60	0.21	1.85
29	182	165	166	112	62	68	43	55	0.45	1.09
30	192	143	76	62	77	79	60	63	1.9	2.7
31	166	129	144	91	69	74	45	55	0.59	1.34
32	198	150	121	65	68	79	51	60	0.83	2.31
33	202	200	177	81	57	74	46	60	0.48	1.85
34	277	177	233	98	55	77	38	55	0.26	1.25
35	225	197	160	87	61	73	47	59	0.55	1.65
36	259	166	143	90	63	78	48	56	0.64	1.41
37	244	186	125	91	67	71	50	59	0.8	1.58
38	218	157	98	82	74	75	55	58	1.15	1.68
39	211	140	163	82	60	74	48	62	0.57	1.99
40	159	138	187	85	57	76	47	56	0.47	1.49

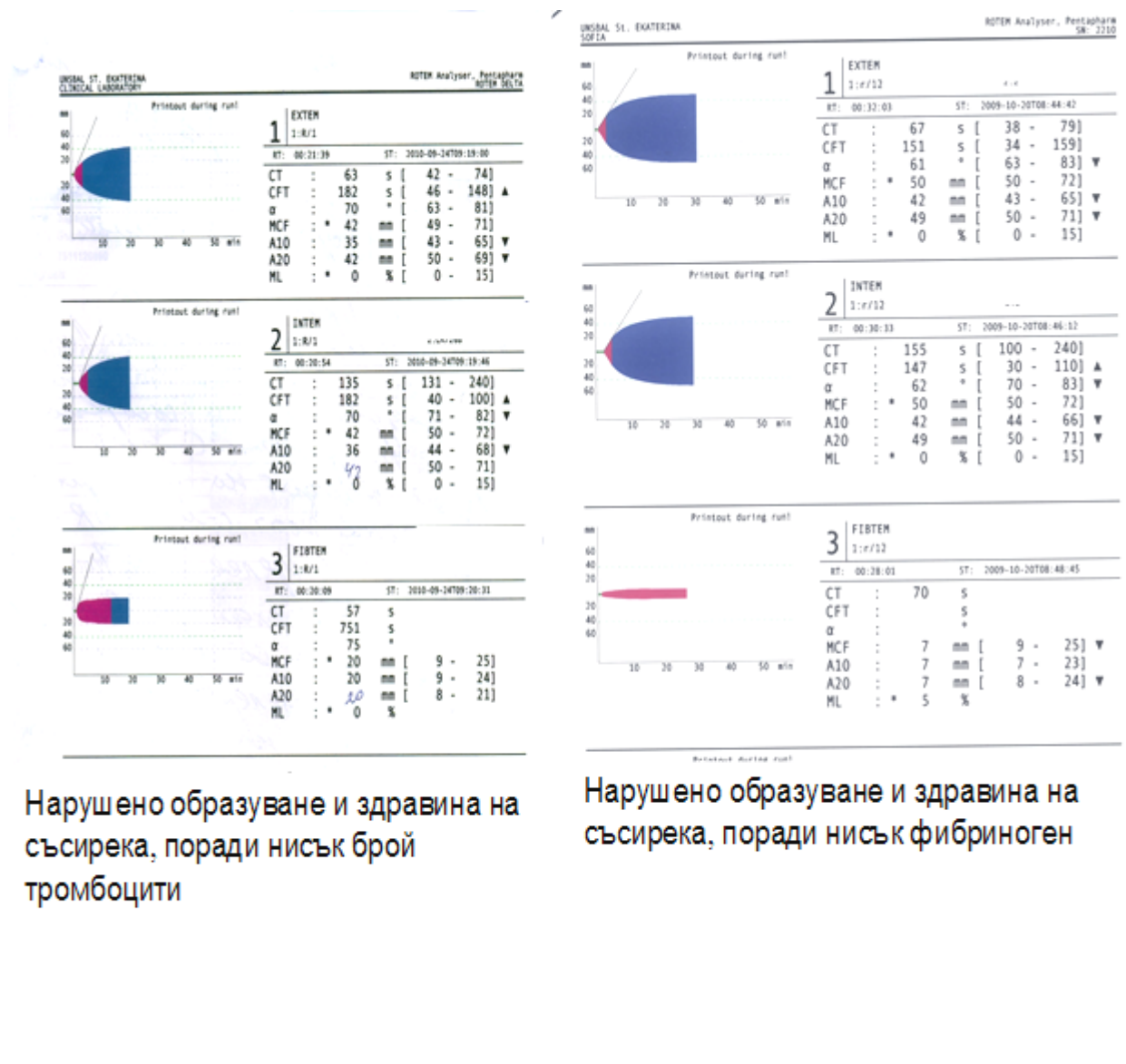
**Приложение 9: Стойности на показателите в теста **FIBTEM** в първо и второ измерване при проследените пациенти от I-ва група с кървене без източник.**

пациент	CT1 s	CT2 s	$\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	$\alpha$ ъгъл C <sup>0</sup>	MCF1 mm	MCF2 mm
1	89	40	0	74	10	18
2	55	46	30	80	10	22
3	51	39	62	74	11	17
4	102	48	0	67	4	13
5	70	51	0	70	7	13
6	211	50	0	46	5	13
7	53	49	66	77	11	19
8	42	50	69	83	11	27
9	45	53	0	64	6	12
10	86	63	0	79	3	23
11	63	47	67	77	16	17
12	53	53	69	78	14	19
13	52	44	0	80	9	24
14	54	58	0	78	8	20
15	54	53	0	74	10	16
16	49	44	64	79	12	22
17	77	52	60	78	11	18
18	50	65	58	77	11	25
19	58	53	71	69	13	17
20	74	63	65	75	12	15
21	56	44	0	77	9	19
22	43	40	0	68	5	14
23	56	42	72	77	11	23
24	54	43	76	80	13	24
25	54	44	72	70	11	13
26	64	49	73	79	15	22
27	67	47	0	76	10	22
28	76	45	61	77	13	27
29	49	41	55	76	9	15
30	46	44	78	83	19	25
31	58	43	0	74	9	17
32	50	47	74	79	12	20
33	60	46	0	79	11	18
34	78	41	0	82	7	20
35	44	40	65	81	13	21
36	57	44	0	80	9	18
37	50	43	66	80	13	19
38	58	51	77	80	16	19
39	88	36	0	77	4	18
40	42	44	0	77	9	18

**Приложение 10: Стойности на PT, APTT, фибриноген и тромбоцити в първо и второ измерване при проследените пациенти от I-ва група с кървене без източник.**

пациент	фибриноген1 mg/dl	фибриноген2 mg/dl	APTT1 R	APTT2 R	PT1 INR	PT2 INR	тромбоцити 1 X10 <sup>9</sup> /l	тромбоцити 2 X10 <sup>9</sup> /l
1	227	316	1.38	1.5	1.43	1.2	102	103
2	150	250	1.4	1.3	1.66	1.36	83	87
3	192	222	1.76	1.28	1.61	1.38	77	80
4	83	212	2.04	1.69	2.75	1.35	57	56
5	148	256	1.78	1.17	2.4	1.29	107	103
6	128	200	3.72	3.12	3.09	3.04	55	45
7	190	250	1.62	1.31	1.56	1.3	68	82
8	149	316	1.94	1.69	1.85	1.36	49	62
9	188	367	1.18	0.93	1.33	1.16	81	78
10	144	352	3.17	3.4	3.07	2.02	237	44
11	255	260	1.3	1.28	1.51	1.4	80	82
12	268	306	1.37	1.61	1.44	1.64	111	111
13	134	297	3.68	3.27	2.57	1.25	43	130
14	194	272	1.45	1.61	1.61	1.38	54	84
15	164	197	1.47	1.83	1.82	1.97	69	55
16	232	340	1.99	1.08	1.78	1.25	127	130
17	238	344	1.75	1.11	1.98	1.25	120	132
18	212	400	1.86	1.39	1.83	1.25	67	129
19	270	293	1.79	1.22	1.65	1.2	83	99
20	193	224	2.83	2.13	4.5	2.88	103	114
21	200	236	2.03	0.86	1.75	1.34	90	94
22	230	244	1.6	1.25	1.5	1.49	70	69
23	181	326	1.67	1.22	1.56	1.22	116	84
24	217	380	2.25	1.31	1.56	1.31	77	115
25	206	247	1.58	1.38	1.65	1.43	98	97
26	208	252	1.69	1.3	1.69	1.7	76	121
27	251	288	1.69	1.91	1.56	1.38	107	106
28	232	309	2.22	1.66	1.93	1.32	60	106
29	189	249	1.9	1.36	1.66	1.31	102	81
30	302	347	2.05	1.52	1.2	1.14	65	119
31	213	326	1.83	1.22	1.33	1.25	101	121
32	189	235	2.47	1.7	1.27	1.16	75	131
33	269	300	2.58	2.55	1.56	1.37	99	152
34	140	302	2.92	1.56	1.53	1.05	58	102
35	211	262	1.39	1.59	1.41	0.99	52	91
36	211	328	2.04	1.28	2.1	1.46	104	90
37	215	290	1.86	1.09	1.89	1.29	119	100
38	286	272	2.02	1.4	1.91	1.79	65	73
39	100	280	1.28	1.26	1.83	1.02	94	115
40	172	295	1.34	1.06	1.36	1.2	78	78

**Приложение 11: Двама пациенти с кървене в резултат на нарушено образуване (CFT) и стабилност на съсирека (MCF).**



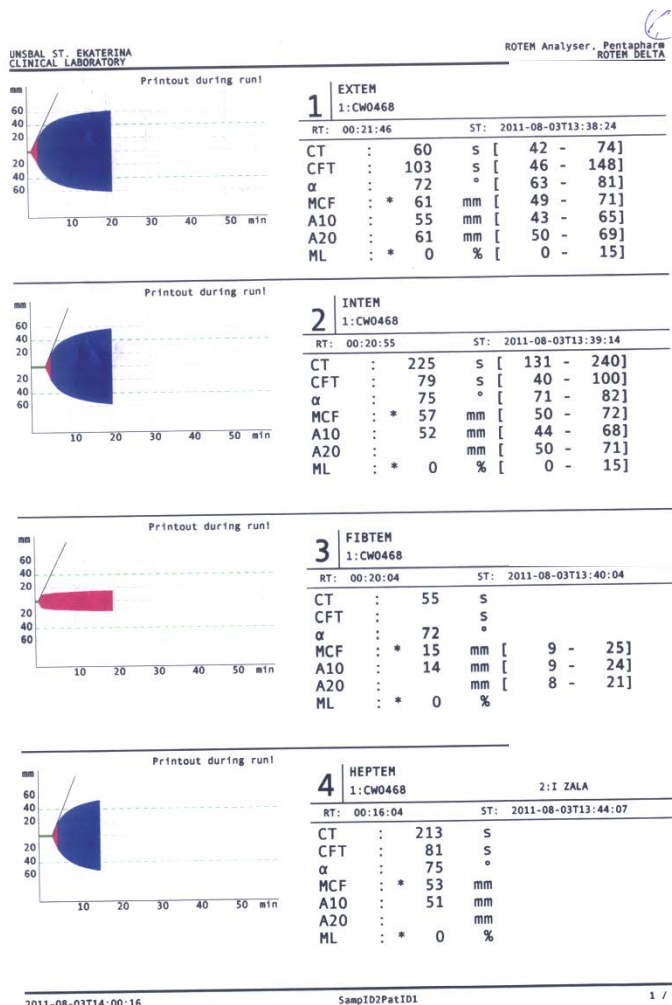
Нарушено образуване и здравина на съсирека, поради нисък брой тромбоцити

Нарушено образуване и здравина на съсирека, поради нисък фибриноген

**Приложение 12: Причини за кървенето: хирургично, тромбоцитна дисфункция (vWF).**

**Пациент с кървене 800ml/за 1-ви час, ревизиран за хирургично кървене. Не е открит източник на кървене. Предоперативно на терапия с Аспирин, Клопидогрел и Фондапаринукс.**

**Показателите на ROTEM® в референтни граници. След прилагане на ПЗП 15ml/kg, тромбоцити от афереза 200 ml, rVIIa (NovoSeven®) 4.8 µg., кървенето е овладяно.**



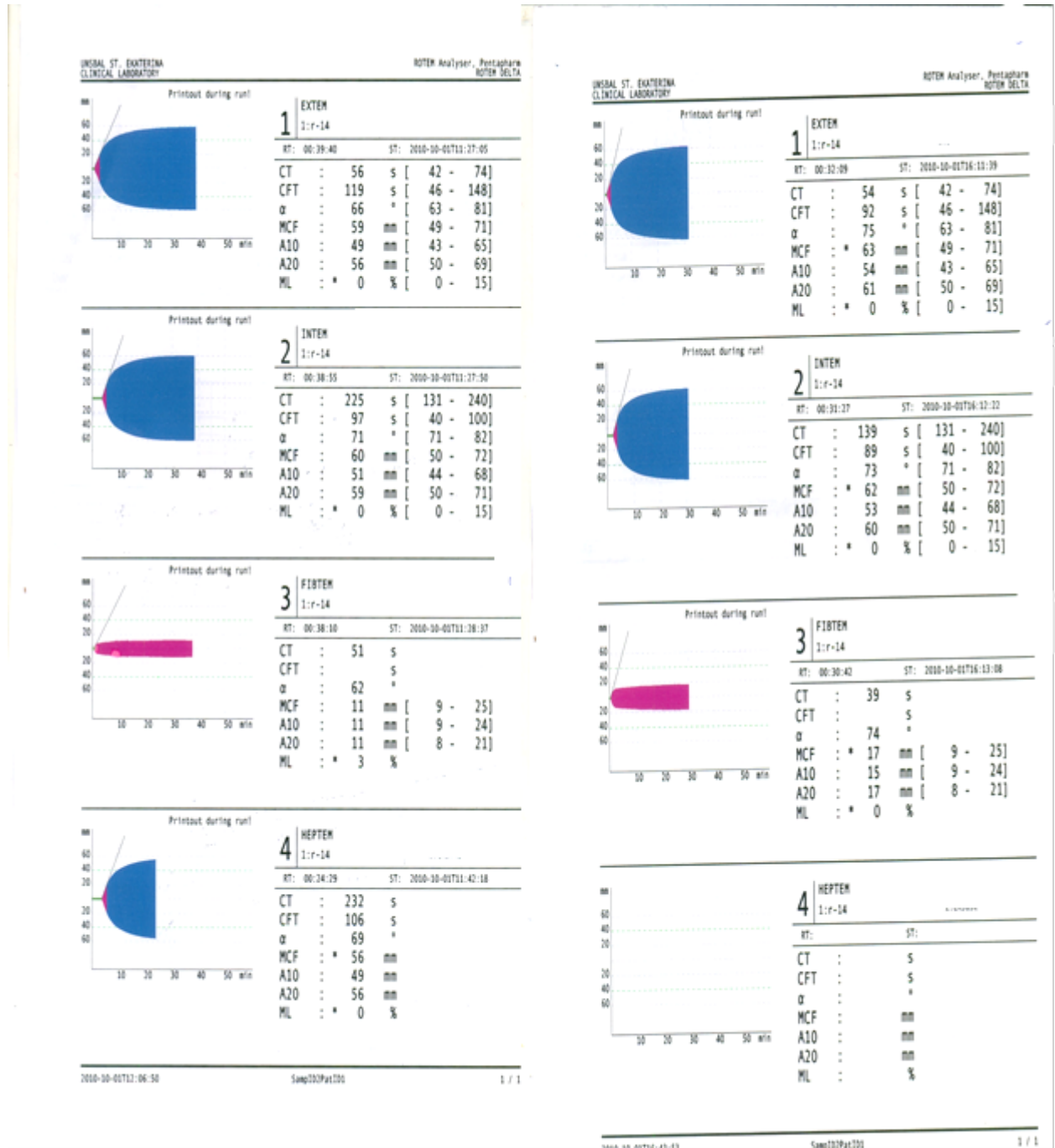
**Приложение 13: Причини за кървенето: лекостепенен дефицит на коагулационни фактори.**

Пациентка с кървене 460 ml за 3 часа с показатели на темограмата в референтни граници, единствено ТРІ ЕХТЕМ-1.2 и ТРІ ІNТЕМ -1.4.

При второ изследване кървенето е овладяно след трансфузия на 470 ml ПЗП(7 ml/kg) с ТРІ ЕХТЕМ-1.85 и ТРІ ІNТЕМ -1.83

I<sup>BO</sup> изследване:

II<sup>PO</sup> изследване:



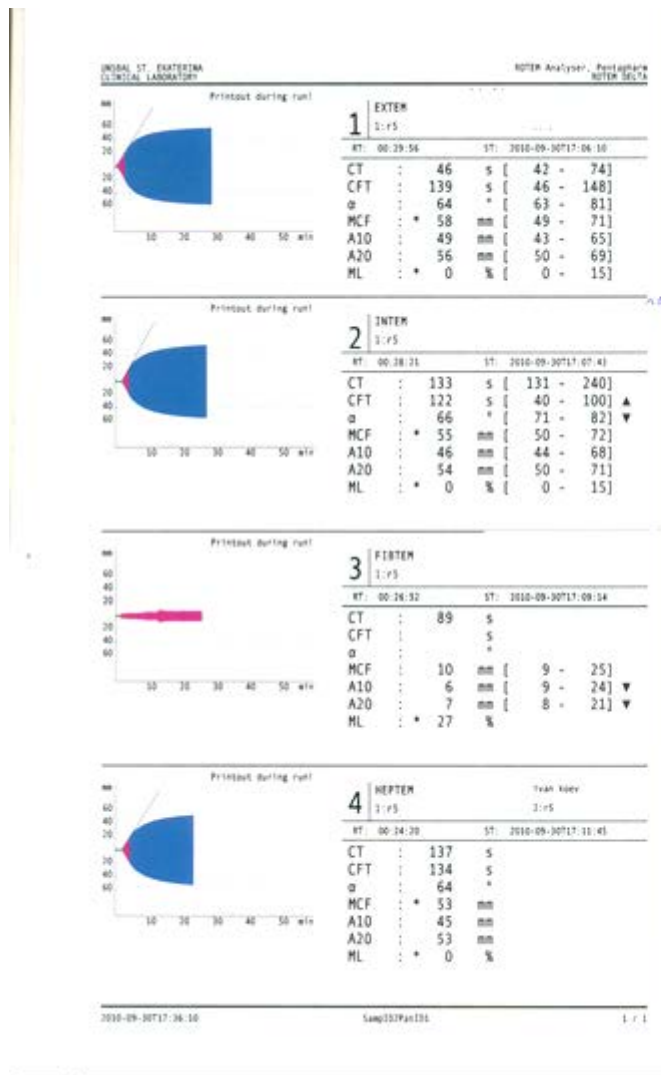
**Приложение 14: Причини за кървенето: нисък фибриноген.**

**Пациент с кървене 700 ml за 3 часа.**

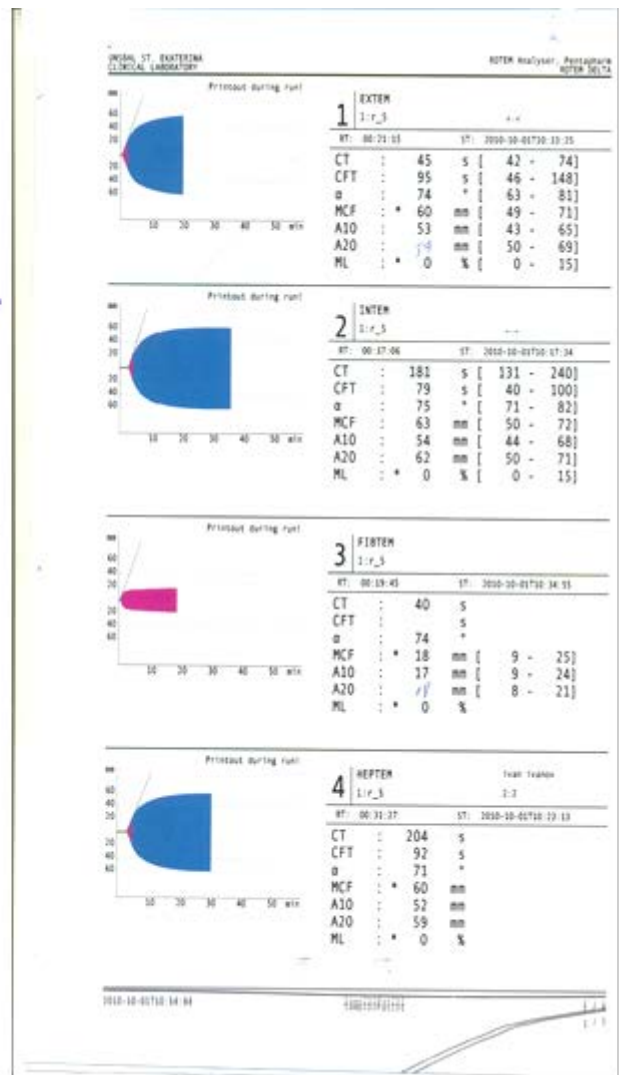
**При първото изследване с CFT и  $\alpha$ -ъгъл INTEM намалени и MCF FIBTEM под 11 mm,**

**При повторното изследване след 2 g фибриноген (Наемocompletan; P CSL Behring GmbH, Germany) и 250 ml ПЗП (5 ml/kg), кървенето е овладяно.**

I<sup>PO</sup> изследване:



II<sup>PO</sup> изследване:



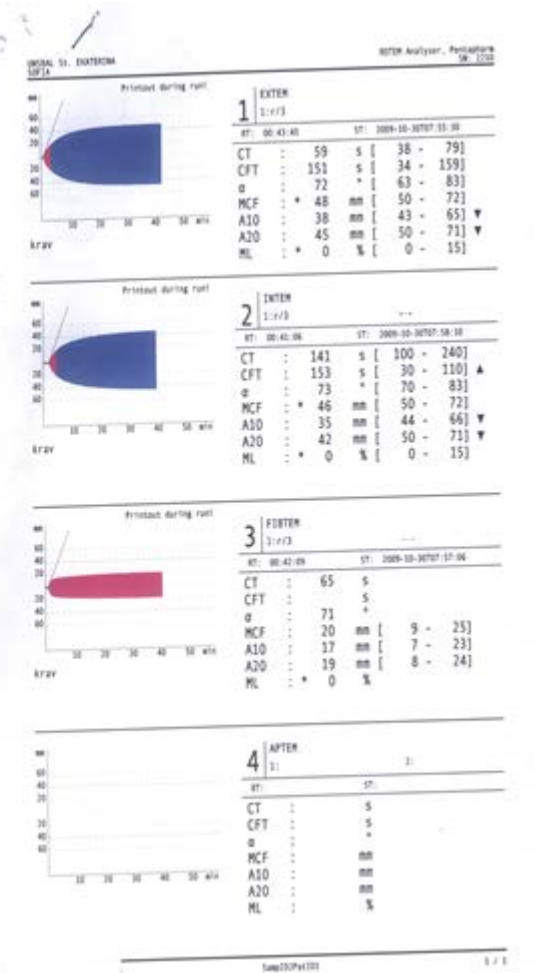
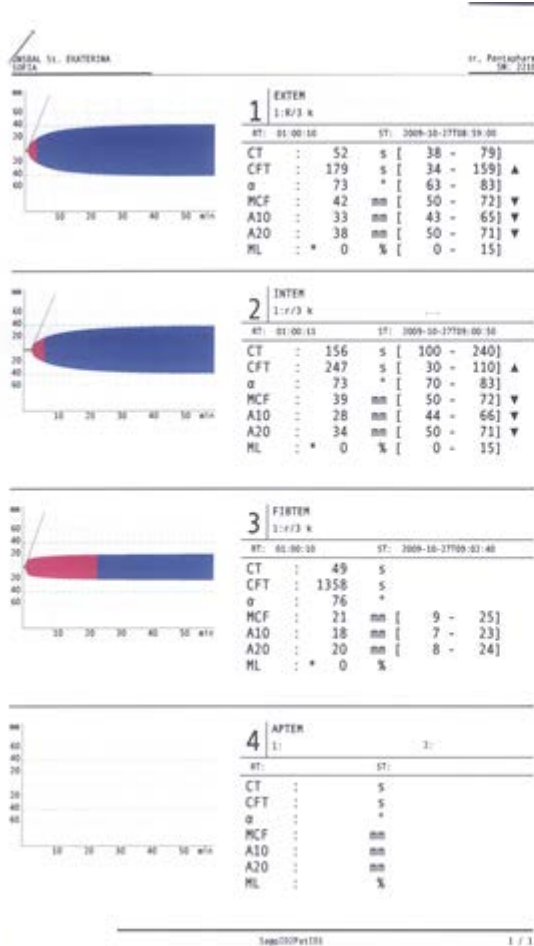
**Приложение 15: Причини за кървенето: ниски тромбоцити.**

**Пациент с кървене 700 ml за първите 2 часа следоперативно.**

**При първото изследване с CFT увеличен и MCF намалена в EXTEM и INTEM,  $\alpha$ -ъгъл в референтен интервал, MCF FIBTEM над 15 mm. При повторното изследване след 5 единици тромбоцитен концентрат и 250 ml ПЗП (5 ml/kg), кървенето е намаляло до 80 ml/h.**

$\Gamma^{BO}$  изследване:

$\Pi^{PO}$  изследване:

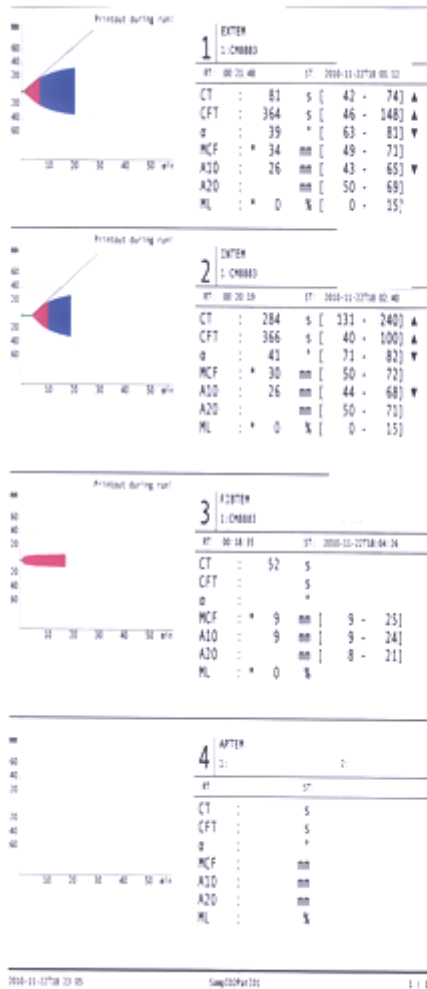


**Приложение 16: Причини за кървенето: дефицит на коагулационни фактори, фибриноген, тромбоцити.**

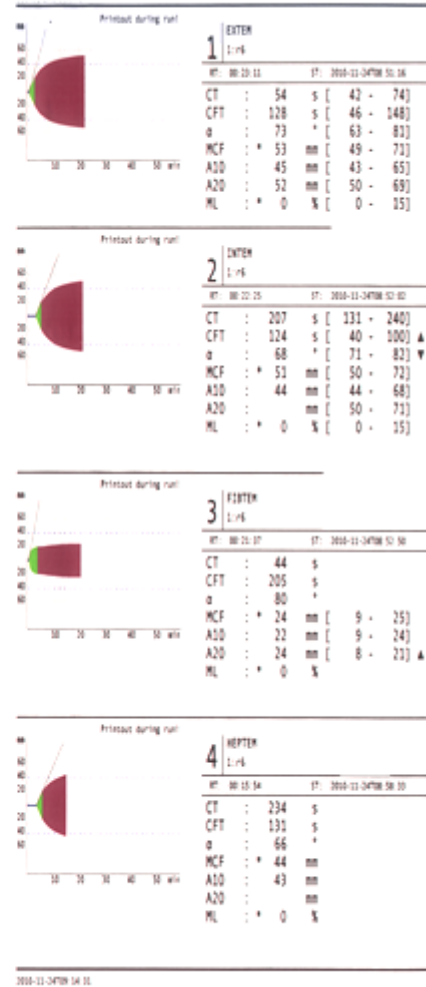
**Пациент с кървене 700 ml за първите 2 часа следоперативно.**

**При първото изследване CFT увеличен,  $\alpha$ -ъгъл и MCF намалени в EXTEM, INTEM и FIBTEM. При повторното изследване след 1g фибриноген; 5 единици тромбоцитен концентрат; ПЗП 640 ml (10 ml/kg)-кървене намаляло.**

I<sup>BO</sup> изследване:

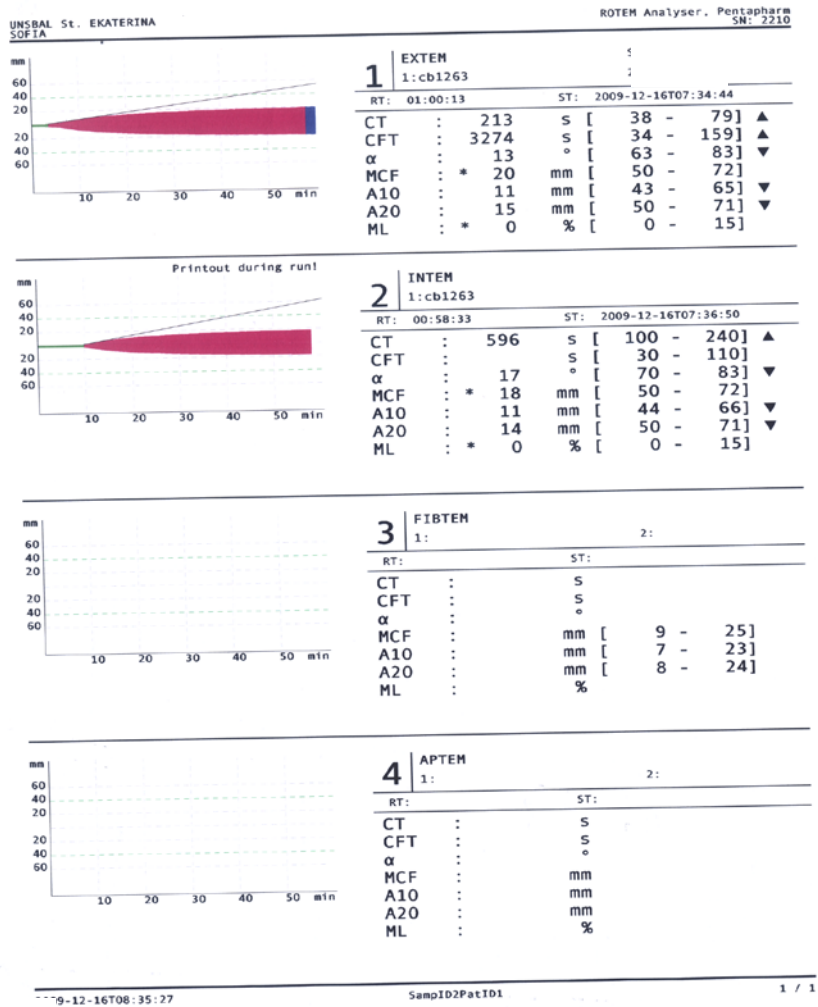


II<sup>PO</sup> изследване:



## Приложение 17: Неэффективна хемостаза

APTT R-6.0; PT INR-5.7; Фибриноген 0.8 g/l; Тромбоцити 29 X109/l



Приложение 18: Сертификат за външна оценка на качеството към "INSTAND" - Düsseldorf

duplicate

# Certificate

**INSTAND e.V.**  
Gesellschaft zur Förderung  
der Qualitätssicherung in  
medizinischen Laboratorien e. V.  
(vormals Hämomometerprüfstelle)  
Urbier - Str. 20 / PF 250211  
40223 / 40093 Düsseldorf  
Tel. (0211) 159213 - 0  
FAX (0211) 159213 - 30

**External Quality Assessment Scheme May - 2011 (dated of 20.05.2011)**  
valid for 12 months

This is to certify that the undermentioned participant has fulfilled the requirements for the following analyts/parameters:

<b>HAEMOSTASIS (226):</b>	D-Dimer	D-Dimer (qual)	
<b>HAEMOSTASIS XV (283):</b>	EXTEM A20	EXTEM alpha	INTEM CT[s]
<b>INTEM A20</b>	INTEM alpha		

30509 E  
M.D. Ant. Dimitrova  
Clinical Laboratory  
KH "St. Ekaterina"  
Pencho Slaveykov 52 A  
1431 Sofia  
Bulgarien

Düsseldorf, der 21.07.2011

**INSTAND e.V.**  
Abt. Qualitätskontrolle  
und Ringversuche  
Düsseldorf



Prof. Dr. med. M. Spannagl  
(Director of the board)

RI 18A0 Rev.1145 Druckzeit 21.7.2011 ver181844

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

АДФ – аденозин дифосфат  
БТЕ – белодробен тромбемболизъм  
ВТ- венозен тромбемболизъм  
ДВТ – дълбока венозна тромбоза  
ДИК – дисеминирана интраваскуларна коагулопатия  
ЕКК- екстракорпорално кръвообращение  
КПБ – кардиопулмонален байпас  
ФДП – фибрин деградационни продукти  
ACT (Activated Cloting Time) - Активирано време на съсирване  
APrC - резистентност към активирания протеин С  
АРТТ - активирано парциално тромбoplastиново време.  
АТ III - антиромбин III  
AUC (Area under the curve) – площ под кривата  
СТ (Clotting Time) - време на съсирване  
CFT (Clotting Formation Time) - време за образуване на съсирека  
Ca<sup>2+</sup> - йонизиран калций  
НС II - хепарин кофактор II  
INR (International Ratio) – международно нормализирано отношение  
LMWH – ниско молекулен хепарин  
MCF (Maximum Clot Firmness ) - максимална здравина на съсирека  
ML (Maximum Lysis ) - максимална лиза на съсирека  
t-PA -тъканен плазминогенов активатор  
PAI-1- инхибитор на плазминогеновия активатор тип 1  
PAI-2- инхибитор на плазминогеновия активатор тип 2  
PAI-3- инхибитор на плазминогеновия активатор тип 3  
PT - протромбиново време.  
Pr C - протеин С  
Pr S - протеин S  
R (Ratio) – отношение  
rVIIa – рекомбинантен активиран фактор VII  
SIRS – системен възпълителен отговор на организма  
TFPI - инхибитор на пътя на тъканния фактор  
ТАТ – тромбин-антиромбин комплекс  
TPI (Thrombodynamic potential index ) - индекс на тромбодинамичния потенциал  
ТТ - тромбиново време  
UFH – стандартен нефракциониран хепарин  
vWF – фактор на фон Вилебранд