

Hyperkoagulační stavy v graviditě a jejich komplikace

Studentka Bc. Kristýna Kabelová zpracovala ve své magisterské diplomové práci téma, které bezprostředně navazuje na problematiku její předchozí bakalářské práce a současně vychází i z dat loňské magisterské diplomové práce Mgr. Štichové. Mohu tedy pozitivně hodnotit, že autorka vytrvale rozpracovává stejný tématický okruh a má snahu se dopracovat dalších výsledků v problematice, se kterou se již dříve podrobněji seznámila. Vzhledem k mnoha neznámým na poli koagulační problematiky u gravidních žen je přínos této práce vysoce aktuální.

Práce v úvodní teoretické části zpracovává přehled literárních dat, na šestadvaceti stranách textu shrnuje všechny základní informace z oblasti koagulace, ať už jde o představení obecných mechanismů koagulace a navazující fibrinolýzy, o charakteristiku trombembolické nemoci a jejich rizikových faktorů, o přehled základních trombofilií či o specifikaci hyperkoagulace v průběhu gravidity.

Členění této úvodní části je velmi logicky sestaveno, nicméně se nemohu ubránit dojmu několika faktických chyb nebo přinejmenším nepřesností:

- První z poznámek se týká tabulky č. 1, uvedené na str. 2, která byla beze změny převzata z původní práce této autorky z roku 2017 a v této dřívější práci je dohledatelný následný odkaz na práci prof. Kubisze a kol. z roku 2006 – tento text jsem již ale nedokázal pro porovnání dohledat. V tabulce mne zarazily dva údaje, které jsou v dohledatelné bakalářské práci z roku 2017 uvedeny zcela identicky: 1) jako VI. koagulační faktor jsou zde uváděny destičkové faktory 3 a 4 – takovýto údaj jsem dále nenašel v žádné jiné, ani recentnější hematologické literatuře, i nadále tak mezi plasmatické koagulační faktory nejsou destičkové faktory zahrnovány, a nadto z historického hlediska byl jako VI. koagulační faktor označován aktivovaný faktor V a následně byl proto ze seznamu zcela vyřazen, aniž by byl pro kontinuitu číselné řady nahrazen jiným. 2) X. koagulační faktor nese správné označení „faktor Stuartův-Prowerové“, neboť spoluobjevitelka A. Prowerová (uvádím takto, ač nejsem příznivcem přechylování cizích příjmení) byla slečna, nadto psaná s –w–.
- Informace z kapitoly 5.1.4., že deficit AT „*má vzácně za následek vznik arteriální trombózy, mnohem častěji je spojován s hlubokou žilní trombózou v dolních končetinách*“ není chybná, ale může být značně zavádějící – stejné tvrzení totiž platí pro naprostou většinu ostatních rizikových faktorů trombembolické choroby; uvedení tohoto tvrzení v této práci na daném místě v kapitole o antitrombinu budí dojem, že je to typické právě pro deficit AT.
- Ve stejném duchu je pak informace, že „...(*dabigatran*) *vykazuje nízké riziko krvácení do CNS proti warfarinu*“ v kapitole 8.2.5. platná pro ostatní NOACs, ale uvedena je konkrétně pouze v odstavci týkajícím se dabigatranu.
- Značně zavádějícím způsobem působí věta v kapitole 8.2.2. „...(*UFH se podává*) *často v kombinaci s orálním podáním warfarinu*“ Informace je zde zcela vytržena z kontextu, není vysvětlen důvod paralelního podávání dvou antikoagulancií; informace může budít dojem, že samotný UFH není efektivní. Mimoto by stejná informace – uvedená na správnou míru – patřila i např. do popisu LMWH či fondaparinuxu.
- Druhá věta subkapitoly 8.2.3. začíná slovy „*Na rozdíl od UFH...*“ a následuje výčet inhibice trombinu a FXa a aktivace AT III, ale prakticky identický výčet je uveden u předchozí subkapitoly 8.2.2. pojednávající o UFH. Není z textu zcela zřejmé, v čem rozdíl tkví.

- V tabulce 5 na straně 17 mne zarazilo zcela identické odds ratio při vyjádření mírné a nízké rizikivosti. Podle čeho tedy byla míra rizikivosti faktorů pro obě jmenované skupiny stratifikována?
- V kapitole 8 nazvané Metody tromboprofylaxe (a skutečně úvodní text kapitoly o tromboprofylaxi projednává) začíná podkapitola 8.2. náhle pojednávat o vlastní léčbě hluboké žilní trombózy – bylo by dobré brát zřetel na rozdíl mezi profylaxí a léčbou již vzniklé příhody.

Druhá část práce pak zpracovává vlastní výsledky vyšetření. Na jedenácti stranách kapitoly 10 je představena globálně zpracovaná metodika. Následuje deset stran s interpretací vlastních výsledků v kapitole 11: zde je popsáno zastoupení jednotlivých vybraných trombofilií (i jejich kombinací na stručném grafu) u pacientek ve sledovaném tříletém období a současně analyzován vliv podávané antikoagulační léčby na hladiny D-dimerů a následně i vztah přítomné trombofilie resp. tromboprofylaxe LMWH na týden a typ porodu.

Opět si nicméně dovoluji několik připomínek:

- Vlastní práce zahrnuje hodnocení pouze tří z vrozených rizikových faktorů (FV Leiden, mutace FII G20210A a FVIII), což není v plném souladu s očekávaným vyzněním názvu práce. Nacházím údaj z kapitoly 11.1, že 74% vyšetřených pacientek mělo prokázanu vrozenou mutaci, a s tím je dále pracováno, zcela se vytratila zmínka o získaných mutacích, přitom jako velmi zajímavou součást práce bych hledal třeba podíl antifosfolipidového syndromu na komplikacích gravidity. Rovněž jsem předpokládal i zpracování dat stran deficitu proteinů C a S, hyperhomocysteinemie - v souboru dat se nenašla ani jediná takováto pacientka?? Pouze v tabulce 18 na straně 47 je jedna kolonka „*ostatní mutace*“ bez bližší specifikace a v diskuzi na str.53 lakonická poznámka, že byla analyzována i „...*přítomnost jiné mutace*...“. S ohledem na skutečně zhodnocené nálezy bych tak název práce označil spíše jako „Vybrané hyperkoagulační stavy...“

- Vzhledem k rozdílné trombofilní afinitě resp. manifestaci u homozygotů a heterozygotů pro leidskou a protrombinovou mutaci (koneckonců hezky zdokumentované v tabulce 6 na str. 20) bych očekával zvláštní výsledky pro obě kategorie – nacházím jen souhrnnou zmínku o 4 pacientkách s homozygotní mutací FV Leiden, pro mutaci protrombinu neuvedeno, zda byly přítomny homozygotní pacientky, všechny výsledky jsou podány pouze souhrnně. Nejsou skutečně žádné rozdíly ve výsledcích hetero- a homozygotů?

- Na stránkách 40 a 44 se opakuje informace, že nebylo možno dohledat záznamy o typu porodu a porodních komplikacích u více než poloviny vyšetřených gravidních žen souboru (v diplomové práci jsou zpracovány údaje 223 z 499 vyšetřených) – nechce se mi věřit tomu, že tak velké procento žen rodilo doma a tudíž jsou záznamy nedohledatelné.

Všechny porodnice nepochybně tyto informace evidují.

V diskuzi na str. 53 posléze nacházím i informaci podobného charakteru, že „...*nebylo možné zjistit, proč u některých pacientek bylo nutné porod indukovat*.“ – dotazem na GPO naší nemocnice mi bylo potvrzeno, že jsou informace tohoto typu standardně uváděny v porodnické dokumentaci.

- V kapitole 11.4. z podané informace plyne, že se muselo jednat v obou uvedených případech porodů v 32.týdnu o předčasný porod (koneckonců na straně 53 této práce je klasifikace rámcově nastíněna), proto nerozumím uvedené formulaci „*V prvním případě se jedná o předčasný porod pacientky s mutací protrombinu*.“ – v následující větě se dovidám, že druhá rodička měla také mutaci protrombinu, takže nenacházím rozdíl proti prvnímu uvedenému tvrzení.

- Při odkazu na ACCP guidelines není ani jednou zmiňována užitá verze (str. 26, 51), ACCP nenacházím v seznamu použité literatury.

V následné pětistránkové diskuzi v kapitole 12 pak autorka reflektuje a komentuje jednotlivé dílčí výsledky, které byly v práci získány. Zajímavá je polemika s hypotézou o dřívějších porodech pacientek léčených LMWH v samém závěru diskuze

Předložený text je po obsahové stránce komplexní. Využívá pro argumentaci dostatek dostupných literárních zdrojů (poukazují znovu na absenci údaje o verzi ACCP guidelines); uvádí aktuální data, která sama zpracovala (byť s využitím již dříve vytvořeného souboru pacientek); text je doplněn názornými schématy a obrázky a v části s vlastními výsledky rovněž množstvím přehledných tabulek a grafů.

Po stránce jazykové je text psán strukturovaně, srozumitelně. Za rušivý nedostatek považuji především následující:

- poměrně častou absenci interpunkčních znamének, místy až ztěžuje porozumění textu na první pročetí,
- použití nečeských, anglofilních názvů pro tPA, PAI-1 na straně 5 (a přitom vzápětí je v textu termín pro PAI-2 přepsán správně, stejně tak v seznamu zkratk na konci práce jsou české termíny v pořádku ... je zde pro změnu drobná chybička v přepisu PAI-2) a stejně tak i pro vyšetřovací metody na str.10. Na straně 9 obdobně kostrbatě přeložená „linie Zahna“ namísto „Zahnovy linie“.
- nesprávné častěji opakované používání úsloví „meztímco“ namísto správného „zatímco“ (konzultováno s lingvistou, abych neuváděl pouze vlastní subjektivní dojem),
- nesprávné psaní slova „hemostaze“ – v této méně často používané podobě je nutno psát krátké –a–; uváděné dlouhé –á– je povoleno jen v běžnějším tvaru „hemostáza“, ovšem s odlišnou deklinací. Podobně i pro samostatné slovo „stáza“.
- opakované použití gramaticky chybně psaného termínu „vyplívá“ (str.5, 32)
- v medicínsky odborném textu bych preferoval termíny „malignita“, „neoplasie“ před užitým termín „rakovina“ (subkapitola 5.2., str. 18)
- chybně napsaný Dopplerův jev (kapitola 7, první odstavec)

Za nadbytečné považuji očíslované poznámky pod čarou, vysvětlující odborné veřejnosti poměrně známé jevy.

Práci s přihlédnutím k všem výše uvedeným charakteristikám hodnotím jako dobrou.

Otázky k obhajobě:

1) Na konci subkapitoly 10.3 uvádíte, že byla z hodnocení vyloučena kategorie Léčba „...vzhledem k tomu, že pouze dvě z léčených pacientek nebyly léčeny LMWH.“ Můžete sdělit, jakými antikoagulancii byly léčeny ony dvě zmíněné pacientky a proč u nich nebyl zvolen LMWH?

2) Z textu v kapitole 11.1 i z následného grafu na obr. 12 je patrné, že průběžně vcelku nápadně klesá počet gravidních žen vyšetřených v hematol.ambulanci – dokážete říct, co je důvodem tohoto klesajícího trendu?

13.5.2019

MUDr.Pavel Hausdorf

Posudek na diplomovou práci

Hyperkoagulační stavy v graviditě a jejich komplikace

Autor: Kristýna Kabelová

Oponenský posudek: RNDr. Simona Poláková

V Praze 16. 5. 2019

Diplomová práce je primárně zaměřená na statistickou analýzu rizik TEN u gravidních žen, především vliv různých mutací na týden porodu. Velký přínos práce spatřuji ve zpracování homogenního vzorku dat z praxe a dokážu si snadno představit publikování těchto výsledků, pokud by byla vylepšena prezentace (nikoliv celé modely) analýz a vylepšení diskuze.

Zde jsou mé připomínky k práci, prosím o odpovědi na tučně vyznačené otázky.

V metodice mi chybí některé informace – např. na kolik mutací se dělaly genetické analýzy?

V metodice je uvedena jako nejčastější FV Leiden, nejsou tam ale zmíněny ostatní. Nejsou tam uvedeny všechny statistické analýzy, např. t-test. **Co bylo použito jako kontrolní skupina pro GLM statistické analýzy? Proč právě tato?**

Ve výsledcích mnohdy chybí statistické výsledky – např. je napsáno, že pro ostatní proměnné nebyly zjištěny žádné prokazatelně významné statistické rozdíly, ovšem chybí výsledky i těch průkazných testů (hodnota testového kritéria, DF, p), navíc v diplomové práci bych čekala všechny výsledky, i ty neprůkazné. U obr. 16 je popisek *Pro ostatní proměnné nebyly zjištěny žádné prokazatelně významné statistické rozdíly ($p < 0,06$)*, což je jen trošku vyšší než 0,05 a mohlo by to naznačovat, že s větším počtem pacientů by výsledek mohl být průkazný. A jenom v takovém případě bych souhlasila s vyjádřením *Výsledkem obou analýz je tedy, že hladina D-dimerů je signifikantně vyšší jak u gravidních žen s hyperkoagulací oproti gravidním ženám bez mutace, tak také u léčených gravidních žen v porovnání s neléčenými* (str. 43), jinak to platí jen pro ženy bez mutace a s mutací FV Leiden.

Proč byla použita pro analýzu závislosti porodní váhy na týdnu porodu korelace a nikoliv regrese? Ta by vyjevila lepší predikční možnosti než korelace. Chápu, že výsledek korelace byl potřebný pro rozhodnutí, zda počítat i s porodní váhou, ovšem data sama nabízí mnohem větší uplatnění a vzhledem k tomu, že je jim věnována podkapitola výsledků, vytěžila bych je maximálně.

Proč bylo použito zrovna 30 alternativních statistických modelů? Některé kombinace vysvětlujících proměnných nebyly použity, jak se tedy volily kombinace do statistických modelů? Mimochodem, v textu chybí odkaz na tabulku 17, kde jsou výsledky těchto modelů.

Do analýz byly použity všechny typy porodu, včetně potratu a umělého přerušení těhotenství, které nastaly pouze jednou. Tyhle dva případy bych spíš vyloučila pro jejich vzácnost, bylo by zajímavé srovnat analýzy s nimi a bez nich.

Píšete, že parametrické hodnoty hladiny D-dimerů si každá laboratoř stanoví sama. Jaké to může mít praktické důsledky, srovnáte-li vyšetření mezi různými laboratořemi?

Jaký je závěr a doporučení ohledně typu porodu při jednotlivých typech mutací? Dá se to z těchto dat zevšeobecnit? Nemám klinickou zkušenost, čili netuším, zda je takovýto vzorek pro praxi uchopitelný.

Diskuze je hodně postavená na shrnutí poznatků této práce a bakalářských prací sl. Kabelové a Štichové. Srovnání s další literaturou je relativně malé, nechybí například u vlivu LMWH na matku a dítě. Chybí podrobnější diskuze ohledně D-dimerů a vlivu vrozené trombofilie na porod.

Z hlediska stylistiky je práce napsaná vcelku dobře. Nějaké nelogické stavby vět a pár gramatických chyb se tam najít dá, ale celkově je to nadprůměr nad tím, co jsem byla nucena při oponentských posudcích v posledních letech číst. Preferovala bych klasické dělení práce na kapitoly 1 – úvod, 2 – metodika, 3 – výsledky, 4 – diskuze, usnadnilo by to orientaci v rozsáhlé práci. Je zde velké množství podkapitol, v některých úsecích je skoro každý odstavec uveden

jako samostatná podkapitola, což velmi snižuje plynulost četby a porozumění logickým návaznostem.

Pozor na relevanci citací – v práci je použito množství sekundárních citací, kde by se daly dohledat mnohem relevantnější a jít v úvodu víc do hloubky. Především celkem častá citace své vlastní bakalářky u učebnicových pravd nepůsobí moc dobře. Nebo je skutečně pravda, že Kabelová v roce 2017 přišla na to, že koagulační faktory zastávají funkci enzymů či kofaktorů, jak vyplývá z následující citace: *Koagulační faktory se z hlediska chemického řadí mezi plazmatické polypeptidy a glykoproteiny. Zastávají funkce jako enzymy či jako kofaktory (Kabelová, 2017) (str. 3)? Pokles protisrážlivých faktorů v krvi může vést ke vzniku trombózy (Kabelová, 2017) (str. 4)?* Naštěstí to ale v práci není trvalý trend a jsou zde uvedeny i primární relevantní a současné studie.

Celkově hodnotím práci kladně a navrhuji hodnocení výborně.

Polcákova