

Posudek dizertační práce MUDr. Ondřeje Auzkého, 2. LF UK Praha:

### **Známky preklinické aterosklózy na periferně uložených tepnách a jejich vztah k výskytu žilní trombózy u pacientů s trombofilními stavy**

Výše uvedená dizertační práce MUDr. Ondřeje Auzkého je prezentována na 75 stránkách textu, se 165 citacemi použité literatury a 8 publikacemi doktoranda (v 7 případech jako 1. autor), přičemž 4 práce jsou články autora a 4 jsou publikovaná abstrakta. Dva články vyšly v časopisech s impact factorem (Phys. Res, Int Angiol).

Základním hypotetickým podkladem předložené práce je posouzení možnosti navození hyperkoagulačního stavu v přítomnosti známek tepenné aterosklerózy u nemocných s vrozeným trombofilním stavem. Autor vychází z prací, které nasvědčují možnosti potenciace prokoagulačního stavu v přítomnosti rizikových faktorů arteriální a žilní trombózy, nejen na základě hereditární trombofilie, ale dané i působením obezity, diabetu mellitu, arteriální hypertenze a dyslipidémie (hyperkoagulační stav u metabolického syndromu). Na 21 stranách textu (kapitola 2.1.) je dle publikovaných prací velmi podrobně rozebrán možný vliv jednotlivých faktorů (tradičních rizik aterosklerózy, ale i mikroalbuminurie, znečištění ovzduší, vliv diety, vyšší hladiny homocysteinu nebo hereditárních trombofilií) na vznik žilní trombózy. Další kapitola (2.2.) shrnuje možnosti detekce preklinické aterosklerózy se zaměřením na ultrazvukové metody – morfologii tepen karotických a femorálních a stanovení periferních arteriálních tlaků s následným výpočtem indexu kotník/paže, tedy průkazem ischemické choroby dolní končetiny, i asymptomatické formy. V kapitole 2.3. autor dále detailně rozebírá literární poznatky o možné vazbě aterosklerózy a žilního trombembolismu.

Vlastní práce autora má 2 části:

1. V první je řešena míra preklinické aterosklerózy u nemocných s prokázanou hereditární trombofilií, kteří jsou evidováni v hematologické laboratoři IKEM. Z tohoto souboru 109 nemocných s prokázanou trombofilií 47 již žilní trombózu prodělalo, tyto byli častěji nositeli homozygotní konfigurace Leidenské mutace, ale stran rozsahu preklinické aterosklerózy (dle skórování podle Belcara) se nelišili od těch, kteří žilní trombózu neprodělali.
2. V další části autor zkoumá vazbu mezi příznaky chronického žilního onemocnění – CHŽO (křeče, bolest, otok končetiny a kvalita spánku) a preklinickou aterosklerózou ve velkém souboru 902 perimenopauzálních žen. Symptomatické ženy stran žilního onemocnění měly vyšší hmotnost, větší obvod pasu, vyšší hladinu triacylglycerolu a také již vyšší výskyt ischemické choroby srdeční.

Zatímco k první části výzkumu nemám připomínek, i když nebyla ověřena hypotéza souvztažnosti hereditární trombofilie, prodělané žilní trombózy a rozsahu preklinické aterosklerózy, v druhé části výzkumu jsou některé nejasnosti:

- Tato část ne zcela odpovídá tématu disertační práce: *Trombofilie – trombóza – aterogeneze*,
- pokud bychom tuto formální výtku pominuli, pak nově postulované téma výzkumu je dubiosní stran volby dotazníku zjišťujícího projevy onemocnění zejména povrchového žilního systému, ne však hlubokého. Zkoumání souvislosti mezi řadou faktorů působících v aterogenezi a příznaků chronického žilního onemocnění neodráží tedy jednoznačně vztah aterogeneze – trombogeneze. Rozhodující *většina příznaků žilní*

jednoznačně vztah aterogeneze – trombogeneze. Rozhodující *většina příznaků žilní nedostatečnosti je daná rozsahem onemocnění povrchového žilního onemocnění*, tedy zejména postižením varixy, a pouze menšina může být na vrub potrombotického stavu. Zde logicky také vychází, že více symptomů žilního onemocnění je při obesitě a s ní související hypertriacylglycerolémií. Obesita je jednoznačně považována za rizikový faktor vzniku varixů povrchových žil. Naopak zjištěná nižší hodnota tzv. ischemického indexu (ABI) u žen symptomatických pro CHŽO je nejasná, a nabízí se možnost, že v dotazníku uváděné křeče nebyly projevem žilní patologie, ale mohlo by se jednat o chůzí navozené křeče v končetině, tedy klaudikace, jako projev ischemie končetiny. Tomuto by odpovídala také vyšší frekvence ICHS a jiných onemocnění na bázi aterosklerózy v této skupině pacientek (tedy větší pravděpodobnost přítomnosti ICHDK při generalizované ateroskleróze).

Na autora disertační práce mám tyto dotazy:

1. Při dělení flebotrombóz na sekundární a idiopatické je obvyklé, že v průběhu času dojde u části idiopatických k manifestaci maligního procesu. Byli nemocní sledováni po trombóze dlouhodobě a v jakém procentu došlo k dohledání této sekundarity?
2. Byly vyšetřeny „symptomatické“ perimenopauzální ženy duplexní sonografií za účelem stanovení průchodnosti hlubokého žilního řečiště k odhalení ev. proběhlé asymptomatické hluboké žilní trombózy, tedy s možností verifikace žilní trombózy v anamnéze?
3. Byla přítomna korelace mezi pozitivitou příznaku „křeče v dolních končetinách“ v dotazníku a sníženou hodnotou kotníkového indexu ABI? Mohly být symptomy v končetinách projevy myalgie při užívání hypolipidemik?
4. Je autor na základě výsledků své práce přesvědčen, že našel nové společné rizikové faktory pro vznik „bílého trombu“ tepenného a „červeného trombu“ žilního kromě obezity (a s ní souvisejících chorob)? Jak silný je faktor kouření ve vztahu k žilnímu trombembolismu?

*Celkově hodnotím práci kladně, zpracování výsledků je velmi solidní, autor prokázal schopnost samostatné vědecké práce a publikování jejích závěrů.* Jistým omezením je, že základní soubor nemocných s hereditární trombofilií nebyl početnější a nebyl zkoumán longitudinálně, ale jednalo se o průřezovou metodu stanovení rozsahu aterosklerózy a přítomnosti jejích rizik ve vztahu k trombofilnímu terénu. Uvedené připomínky jistě nesnižují význam provedeného výzkumu.

**Doporučuji** na základě prostudování disertační práce MUDr. O. Auzkého, s přihlédnutím ke splnění publikační aktivity, **udělení titulu PhD.**

Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

V Praze 3.3.2012