

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci

MUDr. Pavla Kožnera: Analýza vrstvy retinálních nervových vláken u HIV pozitivních pacientů v éře kombinované antiretrovirové terapie

Úvod a všeobecné poznámky. MUDr. Pavel Kožner je sekundárním lékařem Očního oddělení Nemocnice na Bulovce v Praze (NNB). Předkládá doktorskou disertační práci na poměrně málo probádané téma – vztah mezi kombinovanou antiretrovirovou terapií (cART) infekce HIV a možným poškozením retinálních nervových vláken. Předložená práce vychází z praxe, data použitá při jejím zpracování byla získána při očním vyšetření nemocných z AIDS centra NNB. Dizertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu *Fyziologie a patofyziologie člověka* na 2. lékařské fakultě UK v Praze. Školiteli byli doc. MUDr. Aleš Filouš, CSc., oftalmolog a doc. MUDr. Ladislav Machala, PhD., specialista na problematiku HIV/AIDS. Práce má velmi dobrou odbornou úroveň, grafickou úpravu a je čtivá. Disertační spis má celkem 92 stran členění je standardní. Obecná a výzkumná část je shrnuta na 83 stranách, 9 stran tvoří přílohy. V textu je celkem 7 vhodných obrázků, 11 grafů a 20 tabulek. Soupis literárních citací je obsáhlý, zahrnuje 148 položek, vhodně vybraných. V příloze jsou rovněž uvedeny publikace autora, úzce se vztahující k tématu disertace (tři v časopisech s IF a tři v recenzovaných časopisech bez IF). Projekt byl schválen lokální etickou komisí, pacienti podepsali informovaný souhlas.

Členění. Obecná část je věnována aktuálnímu stavu poznatků o HIV, dále epidemiologii, patogeneze, klinickém průběhu, klasifikaci onemocnění, diagnostice, diferenciální diagnostice, komplikacím – oportunním infekcím, nádorům a imunopatologickým stavům se zvláštním zaměřením na CNS a oko (dle hlavního zaměření disertační práce). Velká pozornost je věnována léčbě HIV/AIDS, ale také léčbě jednotlivých oportunních infekcí. V úvodní části autor zmiňuje potenciální existenci HIV neuropatie optického nervu, případně toxickou neuropatii n. opticus v souvislosti s antiretrovirovou léčbou. Tyto úvahy jsou dále detailně rozpracovány do hypotéz a

cílů. Výsledky měření tloušťky vrstvy retinálních nervových vláken (RNFL – Retinal Nerve Fiber Layer) jsou později podrobně analyzovány a porovnávány s kontrolními soubory.

Cílem projektu bylo:

1. stanovení parametrů RNFL u reprezentativního vzorku HIV pozitivních pacientů pomocí laserového polarimetru a jejich srovnání se zdravými kontrolami
2. korelace tloušťky RNFL kolem terče zřakového nervu v závislosti na době trvání infekce HIV, imunitním profilu a typu užívané cART.

Soubor. Přesně definovaní HIV pozitivní pacienti byli podrobně oftalmologicky vyšetřeni a byly u nich provedeny celkem tři typy měření průměrné tloušťky RNFL. Ty byly porovnány s normami. Byl stanoven index určující riziko poškození N. II. (NFI). Riziko poškození N II. narůstá s úbytkem tloušťky RNFL. Statistické zhodnocení vycházelo z průměrů jednotlivých hodnot a jejich směrodatných odchylek, absolutních a relativních četností, výsledků lineární regrese a korelací. Testy byly hodnoceny na hladině významnosti 0,05.

Výsledky. 48 osob (43 mužů, 5 žen, celkem 93 očí), průměrný věk 39,5 +/- 10,7 roku. 16 osob bylo v minulosti léčeno neurotoxickou cART. Předpoklad menší tloušťky RNFL u HIV pozitivních pacientů se při porovnání se zdravou populací nepotvrdil. Byla však zjištěna **významná nepřímá korelace** mezi všemi třemi vyšetřovanými parametry **RNFL v závislosti na délce trvání HIV positivity**, což lze považovat za nový poznatek. Regresní analýza neprokázala statistickou významnost mezi parametry tloušťky RNFL a hodnotou nadir CD4+. Užívání cART (včetně neurotoxických či potenciálně neurotoxických komponent) ani věk nemocných statisticky významně neovlivnil tloušťku RNFL.

Diskuse. Výsledky dosud provedených zahraničních studií jsou nejednotné, chybí

korelace s cART, věkem a hodnotou nadir. Diskuse pokrývá celou studovanou oblast a je věcná. V ČR se jedná zatím o první výzkum tohoto druhu, který se pokouší odhalit odchylky v rozložení RNFL u HIV pozitivních pacientů v závislosti na pokročilosti onemocnění, aktuálním stavu imunitní odpovědi, délce antiretrovirové léčby a jiných rizikových faktorech, které se mohou podílet na jejím poškození. Dosažené výsledky by měly být stimulací k další vědecké práci, ve které, jak doufám, kandidát neustane ani v budoucnu. Prevence zrakových poruch a tím zlepšení kvality života HIV pozitivních jedinců je jistě namístě.

Závěr oponenta:

- a) Zvolené téma je aktuální a řešení problému vychází z praxe.
- b) Disertace splnila sledovaný cíl.
- c) Metody zpracování, včetně statistických, byly zvoleny správně.
- d) **Výsledky, pozitiva práce a přínos pro praxi.** Vliv cART na RNFL zatím nebyl prokázán. Byla prokázána **významná nepřímá korelace** mezi všemi třemi vyšetřovanými parametry **RNFL v závislosti na délce trvání HIV positivity**. Existuje však stále celá řada nejasností týkajících se možného vysvětlení patogeneze úbytku RNFL u HIV pozitivních, jež mohou být předmětem dalších studií. Je potřeba ocenit přístup MUDr. P. Kožnera, který se tohoto obtížného problému v rámci svého doktorského studijního programu zhostil.
- e) Význam pro společenskou praxi (rozvoj vědy) – disertační práce vychází z požadavků praxe a snaží se odpovědět na otázky související s poškozením RNFL u HIV pozitivních osob. Vzhledem k tomu, že téměř u každého HIV pozitivního pacienta je v průběhu času zahajována cART, je řešení potenciálních poškození zraku u těchto osob nanejvýše aktuální.

Po **formální stránce** mám jen tyto drobné připomínky:

Číslování citace v textu dle ČSN a ISO 690-2; 2011 vypadá takto: (X).

s. 13, ř. 7 zdola ... differentiation

s. 17, ř. 7 zdola správně: Isosporiasis, ev. dle MKN-10 **Izosporóza** (A073).

s. 18. Nesrozumitelný popis metody Western blotting. Jedná se o průkaz specifických protilátek v séru vyšetřované osoby s použitím antigenů derivovaných z HIV, konstruovaných rekombinantní technikou, rozdělených 2D elektroforézou a otisknutých na nosič. V místě vazby vzniká imunokomplex, který je pak verifikován (např. peroxidázovou reakcí, imunofluorescencí aj.).

s. 23 Etravirin dávkování 2 x 200 mg

s. 25 Atazanavir dávkování 1 x 400 mg nebo 1 x 300+100 mg Ritonaviru

Darunavir dávkování 1 x 800 mg+100 Ritonaviru, ev. 2 x 600+2 x 100 Ritonaviru

s. 30-32 drobné „překlepy“, opraveny přímo do textu práce.

s. 38, ř. 11 toxoplazmóza ...transplacentární nákaza – nejčastější?

s. 53, obr. 6 Zdroj: Levin LA, Adler's Physiology (2x opakováno)

Na kandidáta mám 2 otázky:

1. Nemůže být naopak průměrné zvětšení parametrů tloušťky RNFL ve srovnání se zdravými kontrolami důsledkem probíhajícího chronického zánětu v oblasti retiny?
 2. Nemohlo by k lepšímu objasnění změn RNFL přispět zvětšení souboru HIV pozitivních pacientů a vlastní, věkově srovnatelný, kontrolní soubor?
- f) Předkládané dílo odpovídá kvalitou i zpracováním doktorské disertační práci podle Zák. 111/1998, §47 a přináší nové poznatky. Na závěr bych chtěl zdůraznit, že MUDr. P. Kožner předložením této doktorské disertační práce **prokazuje schopnosti samostatně vědecky pracovat** a že mé kritické připomínky nikterak nesnižují hodnotu předložené práce. **Doporučuji ji proto jednoznačně s kladným hodnocením k obhajobě.**

Plzeň 2013-02-20

doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.

Infekční klinika FN Plzeň, 305 99