Naše značka	Vyřizuje / linka / e-mail	Komu	V Ostravě
	doc. MUDr. Luděk Rožnovský Přednosta Kliniky infekčního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava 17. listopadu 1790/5 708 52 Ostrava-Poruba e-mail: ludek.roznovsky@fno.cz telefon: 59 737 4251, 4298	Vážená paní PhDr. Marta Hrušková Vedoucí Oddělení Ph.D. studia a zahraničních záležitostí 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze V Úvalu 84 150 06 Praha 5 - Motol	17. 11. 2020

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Kláry Labské na téma „Role metody PCR v diagnostice neuroinfekcí vyvolaných herpetickými viry“

Hodnocení disertační práce po stránce formální

Disertační práce je předložena v klasické svázané formě a má 77 stran. Práce, která je pečlivě zpracována, má obvyklé členění. Úvodní teoretická část práce včetně abstrakta je uvedena na 46 stranách, obsahuje 5 obrazových příloh, 9 grafů a 3 tabulky. Druhá část disertační práce, ve které jsou uvedeny 2 vlastní soubory pacientů, zahrnuje 17 stran textu a dalších 7 tabulek. Pečlivě zpracovaný a rozsáhlý literární přehled obsahuje 135 aktuálních i starších citací z našeho a zahraničního písemnictví. Práce je napsána pěknou češtinou, text je dobře srozumitelný, prakticky bez překlepů a chyb (drobnou výjimkou je odkaz na chybějící obrázek na straně 38). V textu se mírně „ztrácejí“ nadpisy kapitol, vhodnější by bylo jejich zvýraznění např. tučným písmem, poněkud neobvyklý je nečleněný text se seznamem obrázků, tabulek, grafů a zkratek (strana 9 až 12).
Přehledný autoreferát disertační práce, který má 26 stran, po stránce formální i odborné adekvátně shrnuje poznatky obsažené ve vlastní disertační práci.

Hodnocení disertační práce po stránce odborné

Námětem disertační práce MUDr. Kláry Labské je posouzení významu průkazu herpetických virů v mozkomíšním moku u pacientů s jinou etiologií neuroinfekce. Jedná se o práci zajímavou po stránce teoretické, neboť nastoluje nové otázky spojené s interpretací současného nálezu dvou možných původců neuroinfekcí. Uvedené nálezy jsou rovněž významné i pro běžnou klinickou praxi, neboť současný průkaz zejména HSV1 u jiných neuroinfekcí může modifikovat léčebný postup u konkrétního pacienta.
V teoretické části práce lékařka popisuje taxonomii herpetických virů a jejich životní cyklus. Uvádí klinické projevy herpetických infekcí, přitom největší pozornost věnuje neurotropním virům zahrnujícím HSV1, HSV2, VZV a HHV6. Zajímavá pasáž věnovaná epidemiologii je vhodně doplněna o 6 grafů, které uvádějí séropozitivitu herpetických virů v naší populaci v závislosti na věku. Autorka nastiňuje protivirovou léčbu herpetických infekcí a zmiňuje omezené možnosti vakcinace, která v současnosti zahrnuje pouze očkování proti VZV.
Podrobně popisuje diagnostiku herpetických infekcí a poukazuje na to, že v běžné praxi v posledních 20 letech metody amplifikace virových nukleových kyselin prakticky nahradily dříve používané kultivační metody nebo elektronovou mikroskopii. Výstižně popisuje princip amplifikačních metod, uvádí jednotlivé typy PCR a varianty měření koncentrace DNA. Uvádí nesporné výhody PCR metod, zejména vysokou citlivost a rychlost diagnostiky, současně upozorňuje i na riziko kontaminace a nezbytnost důsledného dodržování správné laboratorní praxe. Již z teoretické části práce je zřejmé, že lékařka uvedenou problematiku zvládla velice dobře, zejména její znalosti v oblasti laboratorní diagnostiky jsou pozoruhodné.

Fakultní nemocnice Ostrava
Klinika infekčního lékařství
17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 371 111 / Fax: +420 596 917 340
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710
Kód MTZ: 3601698

Vlastní práce shrnuje výsledky získané ve 2 souborech pacientů s neuroinfekcemi, u pacientů byla retrospektivně v mozkomíšním moku prováděna diagnostika DNA herpetických virů. Cíle práce v obou souborech byly jasně definovány. První soubor zahrnoval 173 pacientů s aseptickou menigitidou (96 s klíšťovou encefalitidou, 77 s enterovirovou meningitidou) a kontrolní skupinu 107 pacientů bez meningitidy. Autorka zkoumala, jak častý byl nález DNA herpetických virů HSV1, HSV2, VZV a HHV6 u těchto pacientů a zda pozitivní nález měl klinický význam pro pacienty s aseptickou meningitidou. Ve druhém souboru 11 pacientů s purulentní meningitidou s výsevem herpes labialis (bez kontrolní skupiny) posuzovala, zda byla u těchto pacientů přítomna HSV DNA v mozkomíšním moku a zda pozitivní nález měl klinický význam.
V prvním souboru pacientů s klíšťovou encefalitidou nebo enterovirovou meningitidou byla prokázána přítomnost herpetické DNA u 13 ze 173 pacientů (7,5 %), DNA viru HSV1 byla zalezena u 2 pacientů, HSV2 u 3 pacientů, VZV u 4 pacientů, HHV6 u 3 pacientů, u posledního pacienta byla současně zjištěna DNA viru VZV a HHV6. V kontrolní skupině bylo DNA viru HSV2 prokázáno jen u 1 pacienta. Vzhledem k tomu, že šlo o retrospektivní diagnostiku, nebyli ani pacienti s prokázanou DNA viru HSV1 léčeni aciklovirem. V práci je podrobně srovnán klinický průběh onemocnění u pacientů s aseptickou meningitidu bez průkazu a s průkazem DNA herpetických virů, autorka nezaznamenala rozdíly v klinickém průběhu či v závažnosti onemocnění u obou skupin pacientů. Přiklání se k názoru, že nález DNA herpetických virů je projevem reaktivace herpetických virů v průběhu jiné neuroinfekce, bez většího klinického významu pro konkrétního pacienta. Současně ale upozorňuje na diagnostické a léčebné problémy u konkrétního pacienta, zejména indikaci k neodkladnému podání acikloviru u pacienta s podezřením na herpetickou encefalitidu.
V druhém menším souboru 11 pacientů s purulentní meningitidou se současným výsevem herpes labialis prokázala retrospektivě přítomnost DNA viru HVS1 u jediné starší pacientky s mnohočetným myelomem. V textu je uvedena podrobná kazuistika pacientky s konstatováním, že pozitivní nález HSV1 nebyl svázán s rozvojem encefalitidy u uvedené pacientky.

Publikační činnost MUDr. Kláry Labské je rozsáhlá, k tématu disertace jako první autorka publikovala článek v časopise s relativně vysokým IF, byla spoluautorkou dalšího sdělení v časopise s IF, autorkou nebo spoluautorkou dalších 3 článků bez IF. Za pozornost stojí přednáška autorky na konferenci WSPID ve Varšavě a 6 posterů na mezinárodních konferencích (vždy první autorka). Rovněž další publikační činnost je rozsáhlá, je první autorkou 2 prací s IF (vysoký IF Eurosurveillance) a spoluautorkou dalších 2 prací s IF.

Stanovisko vycházející z předchozího rozboru a celkové hodnocení disertační práce

MUDr. Klára Labská ve své výborně zpracované disertační práci s názvem „Role metody PCR v diagnostice neuroinfekcí vyvolaných herpetickými viry“ shrnuje své rozsáhlé teoretické znalosti o uvedené skupině virů. Ve vlastní práci uvádí zkušenosti s retrospektivní diagnostikou herpetické virové DNA u 2 skupin pacientů s jinou prokázanou neuroinfekcí. Komentuje pozitivní nálezy a na podkladě vlastního pozorování se přiklání k názoru, že u většiny pacientů se jedná o klinicky nevýznamnou reaktivaci herpetických virů v průběhu jiné neuroinfekce. Vysokou úroveň disertační práce dokládá i rozsáhlá publikační činnost autorky, zejména cenný je vysoký počet publikací v časopisech s IF.

Otázky pro autorku

1. Zda u pacientů s aseptickou meningitidou v běžné praxi v likvoru stanovujete DNA herpetických virů (HSV1, HSV2, případně i VZV) a zda u některého ze 13 pacientů s pozitivním nálezem herpetické DNA ve Vašem souboru (retrospektivní průkaz) byla tato diagnostika provedena při přijetí pacientů.
2. Prosím o Váš názor, zda při prokázané enterovirové meningitidě nebo klíšťové encefalitidě a současném průkazu DNV viru HSV1 je indikována u pacientů léčba aciclovirem.

Závěrečné hodnocení disertační práce

Předložená práce MUDr. Kláry Labské splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci a prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci. Doporučuji obhajobu předložené disertační práce před Vědeckou radou a následně doporučuji udělit MUDr. Kláře Labské titul Ph.D.

V Ostravě 17. 11. 2020

Oponentský posudek disertační práce zpracoval: doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 371 111 / Fax: +420 596 917 340
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710
Kód MTZ: 3601698