

Současné možnosti diagnostiky, léčby a prevence lymeské boreliózy

Mgr. Michal Křupka, Ph.D.¹, MUDr. Jan Strojil², doc. MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D.¹

¹Ústav imunologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

²Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Lymeská borelióza je multisystémové infekční onemocnění způsobené bakteriemi rodu *Borrelia*. Onemocnění může u části nemocných přecházet do chronicity a způsobit až dlouhodobou invaliditu. Pro úspěšnou léčbu nemoci je zásadní přesná diagnostika a včasné nasazení antibiotické léčby. V článku jsou shrnuty aktuální poznatky o diagnostice, léčbě i možnostech prevence tohoto onemocnění.

Current possibilities of diagnostics, treatment and prevention of lyme disease

Lyme disease is a multi-system infectious disease caused by bacteria of the genus *Borrelia*. In some patients the disease can become chronic and even cause long-term disability. Precise diagnostics and early initiation of antibiotic treatment are key for successful treatment. This paper summarises current information on diagnostics, treatment and prevention of this disease.

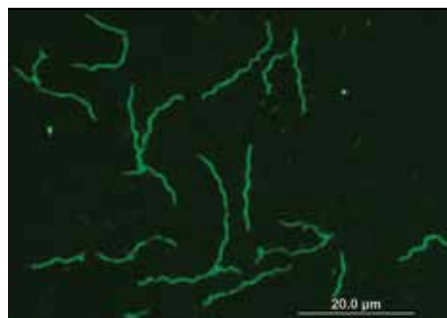
Prakt. lékár., 2014; 4(2-3): 79–82

Úvod

Lymeská borelióza je v současnosti nejčastější antropozoonóza na území Evropy a Severní Ameriky. Ačkoliv příznaky onemocnění jsou známy už dlouhou dobu, původce choroby byl identifikován až na počátku osmdesátých let dvacátého století. Onemocnění způsobuje komplex bakterií z řádu *Spirochetales* uváděný jako druhová skupina *Borrelia burgdorferi sensu lato* (obrázek 1). Tento druhový komplex zahrnuje v současné době minimálně 12 poddruhů. Jako majoritní patogeny pro člověka na území Evropy jsou uváděny hlavně tři poddruhy: *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (s.s.), *Borrelia afzelii* a *Borrelia garinii*. Vzácněji mohou ale onemocnění způsobit i *Borrelia lusitaniae* a *Borrelia valaisiana*. Na území Severní Ameriky je však jako patogenní popisován pouze nominotypický poddruh (podle kterého byla celá skupina nazvána) *B. burgdorferi* s. s., což naznačuje zavlečení boreliózy na americký kontinent z Evropy (1, 2). Nové výzkumy založené na metodách molekulární biologie však prokazují z lidských vzorků nové druhy, jejichž patogenita pro člověka nebyla dříve uváděna (*B. spielmanii*, *B. bissettii*), stejně tak jsou popisovány druhy zcela nové. Do budoucna tak lze předpokládat změny v pojetí tohoto druhového komplexu (3).

Přenašečem borrelií jsou především klíšata rodu *Ixodes*, rezervoárem je celá řada volně žijících živočichů – od hlodavců, přes zajícovitě, až po jelenovitě a trochu překvapivě i řada ptáčích druhů. Schopnost přenášet infekci mají nejen dospělá klíšata, ale i jejich larvální stádia, která vzhledem k tělesné velikosti kolem 0,5 mm mohou snadno uniknout pozornosti. Význam krev sajícího hmyzu v přenosu boreliózy je dosud

Obrázek 1. *Borrelia burgdorferi*. Imunofluorescenční barvení (foto autor)



na úrovni spekulací, hlavně proto, že jejich zcela odlišný způsob sání krve v porovnání s klíšatou nedává boreliím dostatek času k uskutečnění změn ve složení svých povrchových proteinů potřebných k úspěšné infekci teplokrevného organismu (3).

Onemocnění u člověka probíhá ve vysokém procentu bezpříznakově, kdy zanechává detekovatelnou hladinu specifických protilátek, které ale neposkytují ochranu před opakovanou infekcí. Klinicky lze oddělit tři fáze onemocnění. Časnou (3 – 30 dní po infekci), u které se často objevují nespecifické chřipkové příznaky jako bolesti svalů a kloubů či zvětšené mízní uzliny, v této fázi se může také objevovat typická erythema migrans (u 70 – 80 % pacientů, obrázek 2) (4). Infekce je v této fázi často eliminována imunitním systémem a často tak k rozvoji dalších fází již nedochází. V druhé, tzv. diseminované fázi (dny až týdny po infekci) se může objevovat poměrně pestré spektrum postižení orgánů, jako je neuroborelióza, artritida, karditida či postižení zraku. Při vzniku třetí, pozdní fáze (měsíce až roky po infekci) hrají pravděpodobně výraznou roli imunopatologické mechanismy. Tato fáze je charakterizována chronickými kožními (acroder-

Obrázek 2. Erythema migrans, typický příznak Lymeské boreliózy. (zdroj: Centers for Disease Control and Prevention, USA, určeno k volnému užití prostřednictvím Wikimedia Commons).



matitis chronicum atrophicans), neurologickými (encephalomyelitida) a kloubními komplikacemi. Třetí fáze se rozvine u přibližně 60 % neléčených pacientů a antibiotická léčba má v této fázi již jen omezený přínos.

Lymeská borelióza nezpůsobuje úmrtí, svým chronickým průběhem ale může dlouhodobě snižovat kvalitu života pacienta a způsobit dlouhodobou invaliditu. Některé následky infekce mohou být celoživotní.

Diagnostika

Diagnostika boreliózy je poměrně komplikovaná a diagnóza by měla být stanovena na základě zvážení jak klinických příznaků, tak

laboratorních výsledků. Jediným klinickým projevem, který je samostatně dostatečný pro stanovení definitivní diagnózy je erythema migrans, typická červená skvrna o velikosti více než cca 3 – 5 cm obvykle s centrálním vyblednutím. Objevuje se nejčastěji mezi jedním až dvěma týdny po přísátí klíštěte. Je však třeba odlišit iritační erytém, který je menší velikosti, bez centrálního vyblednutí, objevuje se často již krátce po odstranění klíštěte a je způsoben pouze místním podrážděním kůže. Přímý průkaz borrelií je kvůli jejich velmi náročné kultivaci jen málo spolehlivý, laboratorní metody jsou proto založeny na nepřímých, serologických metodách prokazujících specifické protilátky. Jako metoda první volby se doporučuje ELISA s následnou verifikací pozitivního výsledku pomocí western blotu. ELISA testy mají ale poměrně nízkou specifitu i senzitivitu a nejsou schopny podat informaci o reaktivitě s jednotlivými antigeny borrelií, které mají výrazně rozdílnou vypovídací hodnotu. Jako vhodnější se tak jeví při podezření na lymfskou boreliózu provádět western blotové vyšetření vždy. I výsledky sérologických testů ale mají svá omezení. Borelióza často probíhá bezpříznakově a je zvládnuta imunitním systémem bez potřeby léčby za vzniku sérologické pozitivivity. Uvádí se, že až 10 % zdravé české populace má pozitivní test na antiboreliové protilátky. Samotná sérologická pozitivita při absenci klinických příznaků by tak neměla být důvodem pro zahájení antibiotické léčby. Zvýšená hladina specifických protilátek IgG také může přetrvávat i po úspěšné léčbě, samotná sérologická pozitivita by tak neměla být důvodem k opakovanému nasazení antibiotik.

U pacientů s podezřením na neuroboreliózu má zásadní význam vyšetření mozkomíšního moku na přítomnost buněčné infiltrace (pro boreliózu je typická mononukleární pleocytóza) a stanovení intratekální syntézy specifických protilátek. Ta je stanovována pomocí porovnání hladin specifických antiboreliových protilátek v mozkomíšním moku a v séru, tzv. protilátkového indexu (čímž jsou z měření eliminovány protilátky přestupující ze séra nebo protilátky z krevní kontaminace vzniklé při odběru). Toto vyšetření je důležité pro odlišení ostatních neurologických onemocnění, například roztroušené sklerózy, které mohou mít podobné příznaky, ale zcela odlišnou etiologii, patogenезu a způsob léčby

Méně používanou metodou je přímý důkaz borreliové DNA pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). Vysoká specifita metody je uváděna u tkáňových biopsií (kůže, synovie), menší už u mozkomíšního moku, ještě nižší u krve a moči

(bakteriemie u boreliózy není výrazná a je pouze přechodná, borreliie rychle přecházejí do tkání).

V odborné literatuře se objevují údaje o přínosu několika dalších laboratorních metod, jako je kvantifikace CD57 pozitivních NK buněk (uváděno snížení počtu u boreliózy), záchyt borrelií z moči, imunofluorescenční barvení či lymfocytární proliferací testy. Podle amerického CDC je však jejich přínos dosud nepotvrzený a neměly by být použity samotné jako podklad k vyslovení diagnózy Lymfské boreliózy.

Několik pracovišť v dnešní době nabízí vyšetření mrtvého odstraněného klíštěte na přítomnost borreliové DNA. Takové vyšetření je hrazeno pacientem v plné výši a jeho cena se pohybuje orientačně mezi 300 – 1500 Kč. Přínos tohoto vyšetření je však poměrně sporný, riziko infekce může být ovlivněno množstvím vnějších faktorů, jako je doba přísátí klíštěte, patogenita konkrétního bakteriálního kmene, či genotyp napadené osoby a stav jejího imunitního systému (5, 6).

Léčba

Borreliie jsou bakterie vnímavé k širokému spektru antibiotik, v terapii se osvědčily hlavně betalaktamové a tetracyklinové antimikrobní přípravky. Vzhledem k dlouhé generační době Borrelií má zásadní význam délka antibiotické terapie, která by neměla být kratší než 2 týdny (někdy doporučovány 3 týdny).

Podle doporučných postupů Společnosti infekčního lékařství České lékařské J.E.P. (6) jsou pro léčbu lymfské boreliózy použitelná následující antibiotika:

doxycyklin 200 mg denně (v jedné nebo ve dvou denních dávkách), u dětí nad 8 let 4 mg/kg a den, nejvýše 200 mg denně,

amoxicilin 500 mg až 1 g třikrát denně (po 8 hodinách), u dětí 50 mg/kg a den, nejvýše 500 mg na dávku,

cefuroxim-axetil 500 mg dvakrát denně (po 12 hodinách), u dětí 30 mg/kg a den, nejvýše 500 mg na dávku,

fenoxymetylpenicilin - 1 až 1,5 mil. j. třikrát denně (po 8 hodinách), u dětí 0,1 mil. j./kg a den.

U doxycyklinu je potřeba varovat pacienta před možným výskytem fytotoxicity, tím spíše že infekce je často léčena v letních měsících. Výhodou doxycyklinu je kromě dobré účinnosti u samotné boreliózy také efektivita proti bakterii *Anaplasma phagocytophila*, která je také přenášena klíštětem a může se objevovat jako koinfekce boreliózy. U všech antibiotik je vhodná běžná prevence nežádoucích účinků, především postantibiotické dysmikrobie.

V případě, že z výše uvedených antibiotik nelze žádné použít z důvodu nesnášenlivosti, alergie či jiné kontraindikace, lze podávat i některé z makrolidových antibiotik:

azitromycin 500 mg jednou denně, po 5 – 10 dnů, u dětí 10 mg/kg a den, nejvýše 500 mg denně, první den dvojnásobná dávka

klaritromycin 500 mg dvakrát denně, po 14 dnů, u dětí 7,5 mg/kg a den, nejvýše 500 mg na dávku (Na rozdíl od azitromycinu je pro klaritromycin dostupná jediná klinická studie srovnávací jej s amoxicilinem, důkazy pro účinnost pocházejí z *in vitro* a experimentálních prací pozn. autorů)

U neuroboreliózy, postižení očí či srdce, artritidy nebo pozdních kožních forem se doporučuje intravenózní aplikace betalaktamových antibiotik po dobu 14 až 28 dnů:

ceftriaxon, 1 krát 2 g i.v., (50 – 75 mg/kg a den)

cefotaxim, 3 krát 2 g i.v. (150 – 200 mg/kg a den)

penicilin G, 4 krát 5 mil. j. (200 000 – 400 000 j./kg a den)

V případě kontraindikace intravenózní aplikace betalaktamových antibiotik lze použít perorální doxycyklin v dávce 200 – 400 mg/den. V kontextu relativní kontraindikace doxycyklinu u dětí do 8 let je zajímavé, že v indikaci jiné klíšťaty přenášené choroby, horečky Skalných hor (*Rickettsia rickettsii*), je již doxycyklin dle doporučení Americké pediatrické asociace lékem volby u všech dětí. Riziko zbarvení zubů je dle novějších údajů výrazně nižší, než bylo dříve udáváno (7).

I při adekvátní terapii mohou některé příznaky perzistovat (bolesti hlavy, poruchy zraku, kloubové komplikace) a mohou být pacienty výrazně negativně vnímány. Tyto komplikace mohou postupem času odeznívat, část z nich ale může být trvalá. Současné znalosti naznačují, že v této fázi se uplatňují imunopatologické mechanismy a příznaky tak přetrvávají i po antibiotické eliminaci bakteriálního původce. Pokud byla již jednou nasazena dostatečně intenzivní terapie (dostatečná dávka antibiotik podávaná dostatečně dlouho), tak její opakování či nasazení dalších antibiotik nemívá pro pacienta výraznější přínos, a proto se nedoporučuje. V těchto případech je vhodnější použít symptomatickou léčbu (analgetika, protizánětlivou léčbu, v případě potřeby i psychofarmaka).

Prevence

Nejlepší prevencí vzniku lymfské boreliózy je zabránění kontaktu s vektorem onemocnění, t. j. klíštětem. Při pobytu v přírodě je tak vhodné

používat kvalitní repelent a vhodné je nosit oděv s dlouhými nohavicemi, případně vyšší obuv (klíšťata se vyskytují převážně při zemi v travním porostu). Důležité je pečlivě se po návratu z přírody prohlédnout a co nejdříve případná přisátá klíšťata odstranit. Přenos borrelií z trávícího traktu klíštěte totiž vyžaduje v bakteriích změny na úrovni genové exprese, které jsou spouštěny nasátím krve klíštětem a vedou ke změně složení povrchových proteinů. Včasné odstranění klíštěte tak snižuje riziko infekce. Experimentální práce ukazují, že při odstranění klíštěte do 24 hodin po přisátí je riziko přenosu borrelií minimální (pozor, to však neplatí pro klíšťovou encefalitidu způsobenou arbovirem z čeledi *Flaviviridae*, ta je přenášena rychleji). Důležitá je povrchová dezinfekce místa po odstranění klíštěte (dostačují běžně dostupná povrchová antiseptika, například ta s obsahem jodpovidonu). Vhodné je použití sad, kterých je již na trhu dostupných několik typů (například TravelSafe Tickpicker kit, Depar, Tick test, sada firmy Protean a řada dalších), které kromě dezinfekce většinou obsahují i pinzetu, vatové tampony, či speciální kartu k odstranění klíštěte, případně i jednorázové rukavice či náplast ke krytí vzniklé ranky.

Ačkoliv antibiotická profylaxe není součástí doporučených postupů, ukázalo se, že postexpoziciční aplikace antibiotik může výrazně snížit riziko infekce. Podání jedné dávky doxycylinu v průběhu prvního dne po odstranění klíštěte bylo ve studiích schopno efektivně zabránit rozvoji boreliózy, avšak při podání až v dalších dnech efektivita postupně klesá (po třetím dni již je postup neúčinný) (8, 9). Praktické využití preventivní dávky antibiotik je tak značně omezeno. Jako účinná se také ukázala postexpoziciční aplikace 4 % azitromycinu ve formě masti na místo, kde bylo přisáté klíště. Mast byla efektivní při aplikaci do tří dnů po odstranění klíštěte. Lokální forma azitromycinu použitá v experimentu však byla připravena pro účely studie a není v současnosti běžně vyráběna (10).

Brzy po popsání *B. burgdorferi* jako původce boreliózy v 80. letech 20. století se objevují snahy o konstrukci účinné preventivní vakcíny. Vzhledem k obavám z vedlejších účinků vyvolaných použitím celých inaktivovaných bakterií se výzkum ubíral směrem rekombinantních proteinů, t. j. proteinů produkovaných pomocí vnesení genu pro daný protein do produkčních buněk, nejčastěji bakterií, a následné izolace syntetizovaného produktu. Postupem času bylo objeveno několik antigenů Borrelií, které jsou schopny vyvolávat protektivní imunitní odpověď. Největší pozornost byla věnována povr-

chovým antigenům Osp (outer surface protein) A a C. U antigenu OspA se uplatňuje velice specifický mechanismus účinku – po nasátí krve obsahující anti-OspA protilátky klíštětem totiž dochází k navázání těchto protilátek na borrelii a k jejich likvidaci již v klíštěcím žaludku bez toho, aby bakterie vůbec přešly do lidského organismu (s trochou nadsázky tak vlastně jde o pasivní imunizaci klíštěte). Do III. fáze klinických testů se dostaly dvě vakcíny založené na rekombinantním OspA připravovaném pomocí geneticky upravených bakterií – vakcína ImuLyme™ a vakcína LYMERix™. Vakcína LYMERix byla následně v prosinci roku 1998 schválena FDA a uvedena na trh v USA. Nebyla však používána dlouho, již roku 2002 byla výrobcem dobrovolně stažena z trhu. Důvodem byly medializované obavy před indukcí autoimunitních artritid, způsobených podobností části proteinu OspA druhu *Borrelia burgdorferi* a lidského antigenu LFA-1 vyskytujícího se na povrchu lidských bílých krvinek. Toto nebezpečí však zůstalo na úrovni spekulací – tento typ nežádoucí reakce nebyl nikdy spolehlivě prokázán. Vakcína však čelila kritice i s ohledem na poměrně nízkou míru ochrany (kolem 80 % očkovaných), otázkou byla i délka trvání jejího účinku a chybění údajů o účinnosti u dětí. Vzhledem k neúplné ochraně a možnosti zvýšení rizikového chování byly také obavy z paradoxního zvýšení rizika infekce. Vakcína ImuLyme™ nikdy FDA schválena nebyla (11, 12).

V Evropě je situace pro vývoj vakcíny výrazně méně příznivá než v USA vzhledem k variabilitě druhů borrelií, které se zde vyskytují. V současnosti bylo popsáno 8 antigeně odlišných typů OspA a téměř 40 typů OspC. Použití vakcíny založené na obsahu jediného antigenu by tak bylo neúčinné. Vývoj se tedy ubírá cestou hledání vhodného způsobu vyvolání imunitní reakce proti co nejširšímu spektru antigenních specifit jednotlivých kmenů. Testovány jsou přípravky obsahující směs několika různých antigenních proteinů, slibnou cestou je příprava polyepitopových antigenů, v nichž jsou pomocí genetických technologií spojeny imunogenní motivy několika různých kmenů spojeny v jeden jediný fúzní protein (13).

Slibnou cestou je také vývoj „protiklíštěcích“ vakcín, v tomto přístupu jde o vyvolání tvorby protilátek proti antigenům klíštěte, které je po nasátí krve působením těchto protilátek usmrceno. Tento princip je již využíván ve veterinárních vakcínách Gavac™ a TickGARD™ proti klíšťatům rodu *Boophilus* u skotu. Nové výzkumy ukazují, že vakcíny založené na klíštěcím proteinu ferritin 2 by mohly být využitelné kromě rodu *Boophilus* i u rodu *Ixodes* a tak být přínosem v humánní medicíně (14).

Borelióza a alternativní medicína

Vzhledem k velice širokému spektru symptomů, které může vyvolávat postižením různých orgánů, je často lymeská borelióza dávána v alternativní medicíně do souvislosti s celou řadou zdravotních problémů, od chronické únavy přes řadu autoimunitních chorob až po sarkoidózu. V mnoha informačních zdrojích (hlavně internetových) lze nalézt celou paletu přípravků doporučených pro léčbu boreliózy. Jde o široké spektrum preparátů, od neškodných potravinových doplňků, které mohou v lepším případě ohrozit jen pacientovu peněženku (například spirulina, chlorela, beta-glukany, výtažky z česneku či grepu, vitamínové přípravky, homeopatika atd.) přes poněkud nejasně definované procesy „detoxikace“ a „alkalizace“ organismu, až po přípravky, jejichž distribuce pro vnitřní užití je na hraně zákona a jejichž užívání je nutně se vyvarovat (například různé varianty roztoku oxidu chloričitého – MMS, CDS apod.). Všechny tyto přípravky ale mají společné to, že jejich efekt na průběh lymeské boreliózy nebyl exaktně prokázán, často nebyl vůbec studován a tyto přípravky nejsou jako lék proti boreliové infekci registrovány (v lepším případě jsou registrovány jako doplňky stravy, t. j. výrobce garantuje neškodnost, nikoliv účinek). Tyto preparáty nemohou nahradit včasnou a intenzivní antibiotickou léčbu, mohou být použity (a to jen některé) nanejvýš jako její doplněk, o čemž by měl být pacient dostatečně informován.

Závěr

Lymeská borelióza je multisystémové onemocnění, které se často projevuje nespecifickými příznaky a klinicky tak může napodobovat celou řadu onemocnění. Pro stanovení finální diagnózy je tak kromě klinického obrazu nutné provést i laboratorní testy, založené v současnosti na stanovení specifických protilátek. Základem terapie je podávání antibiotik, kromě výběru antibiotického přípravku je pro úspěch léčby zásadní i dostatečná délka podávání léku. Přes značné pokroky ve výzkumu zaměřeném na prevenci choroby dosud není k dispozici registrovaná preventivní vakcína, základem prevence tak zůstává omezení kontaktu s vektorem onemocnění – klíštětem, a to včasným odstraněním přisátých jedinců nebo ještě lépe dodržováním opatření omezujících jejich přisátí.

Práce vznikla za podpory grantu
IGA_LF_2014_020.

Literatura

1. Křupka M, Raška M, Weigl E. Lymeská borelióza – biologie, patogenese, diagnostika a léčba. *Dermatologie pro praxi*. 2008; 2(5-6):236–239.
2. Krupka M, Raska M, Belakova J, et al. Biological aspects of Lyme disease spirochetes: unique bacteria of the *Borrelia burgdorferi* species group. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2007;151(2):175–186.
3. Rudenko N. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. *Ticks Tick Borne Dis*. 2011; 2(3):123–128.
4. Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, Spielman A. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol*. 1987;25(3):557–558.
5. Steere AC, Sikand VK. The Presenting Manifestations of Lyme Disease and the Outcomes of Treatment. *N Engl J Med*. 2003;348:2472–2474.
6. Concerns Regarding a New Culture Method for *Borrelia burgdorferi* Not Approved for the Diagnosis of Lyme Disease. *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2014; 63(15):333–333.
7. Kolektiv autorů. Lymeská borelióza: Doporučený postup v diagnostice, léčbě a prevenci. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně. <http://www.infekce.cz/DoporLB11.htm> (download 10. 8. 2014)
8. Chapman AS, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis--United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-4):1–27.
9. Nadelman RB, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med*. 2001;345(2):79–84.
10. Piesman J, Hojgaard A. Protective value of prophylactic antibiotic treatment of tick bite for Lyme disease prevention: an animal model. *Ticks Tick Borne Dis*. 2012;3(3):193–196.
11. Piesman J, Hojgaard A, Ullmann AJ, Dolan MC. Efficacy of an experimental azithromycin cream for prophylaxis of tick-transmitted Lyme disease spirochete infection in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):348–351.
12. Nigrovic LE, Thomson KM. The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiol Infect*. 2007;135(1):1–8.
13. Poland GA. Vaccines against Lyme Disease: What Happened and What Lessons Can We Learn? *Clinical Infectious Diseases* 2011;52 (Suppl 3):S253–S258.
14. Krupka M., Zachova K., Weigl E., Raska M. Prevention of Lyme Disease: Promising Research or Sisyphean Task? *Arch. Immunol. Ther. Exp*. 2011;59:261–275.
15. Hajdusek O et al. Characterization of ferritin 2 for the control of tick infestations. *Vaccine*. 2010;28(17):2993–2998.

Mgr. Michal Křupka, Ph.D.

Ústav imunologie, Lékařská fakulta,
Univerzita Palackého v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
krupka.olomouc@gmail.com
