

Onemocnění způsobená „atypickými mikroby“

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

I. infekční klinika 2. LF UK v Praze, FN Na Bulovce, Praha

Mezi atypické mikroby se zahrnují drobné, zpravidla velmi špatně kultivovatelné bakterie. Některé z nich bezpříznakově promořují od dětství celou lidskou populaci, ale mohou způsobovat i různě závažná manifestní onemocnění různých orgánů, z nichž nejčastěji jsou postiženy dýchací cesty. Onemocnět mohou všechny věkové skupiny, ale častější je výskyt u mladistvých a dospělých. Infekcí močových cest přibývá se začátkem sexuální aktivity. Legionelózy a tularémie postihují téměř výlučně jen dospělé osoby.

Klíčová slova: mykoplazmy, chlamydie, legionely, francisely.

Diseases caused by „atypical microbes“

Atypical microbes include tiny bacteria that are mostly very difficult to culture. Some of them infest the whole human population without symptoms from childhood, but they may also cause manifest diseases of varying severity affecting numerous organs, most commonly the airways. All age groups may become ill, however, adolescents and adults are affected more frequently. Urinary tract infections occur increasingly with initiation of sexual activity. Legionellosis and tularaemias almost exclusively affect adult individuals.

Key words: *Mycoplasmas*, *Chlamydias*, *Legionellas*, *Francisellas*.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(1): 8–11

V posledních letech se stále častěji hovoří i publikuje o onemocněních dospělých i dětí způsobených tzv. „atypickými mikroby“. Které mikroby to vlastně jsou? Mikroby, které dobře a poměrně rychle rostou na běžných kultivačních půdách, označujeme jako typické. Patří mezi ně např. streptokoky, neisserie, hemofily, salmonely a mnohé další. Jsou však také mikroby, které na takových médiích nerostou a pro své množení vyžadují speciální půdy nebo dokonce tkáňové kultury a růst na nich trvá mnohdy řadu dní. Některé z nich jsou nitrobuněčnými parazity, protože pro svůj vývoj a množení využívají hostitelskou buňku, kterou mnohdy při skončení replikace zničí. Pro takové mikroby se používá termín „atypické“. Jejich laboratorní ověření mikroskopicky nebo kultivací je velmi obtížné a nepřímá diagnostika průkazem vzestupu protilátek je zdoluhavá. Mezi atypickými mikrobními patogeny jsou uváděny nejčastěji chlamydie, mykoplazmy, rickettsie, ale také legionely a francisely. Klinické projevy mnohých z těchto patogenů jsou známy již odedávna a již i léta jsou známi i původci některých z těchto nemocí – jako *Rickettsia prowazekii* u skvrnitého tyfu, *Chlamydia trachomatis* biovary A, B, C a *Chlamydia psittaci* jako vyvolavatelé trachomu či psitakózy – ornitózy, ale i *Francisella tularensis* způsobující zaječí nemoc – tularémii. Některé z těchto infekcí u nás již zcela vymizely (skvrnivka, trachom) nebo nejsou příliš časté (ornitóza, tularémie). Naproti tomu některá onemocnění a jejich původci byli poznáni teprve v posledních padesáti nebo jen dvaceti letech – jako legionelóza (*Legionella pneumophila*), my-

koplazmové a chlamydiové infekce dýchacích a močových cest (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* a *Chlamydia trachomatis* biovary D–K). Přitom se tyto „nové“ infekce vyskytují ve všech zemích světa, ve všech věkových skupinách a některé z nich patří k nejčastějším lidským nákazám.

Mykoplazmatické infekce

Onemocnění lidí mykoplazmaty a chlamydiemi se jistě vyskytovala již odedávna, ale právě pro nemožnost kultivace na běžných médiích, jindy pro unikátní způsob množení či nepatrnou velikost a rozmanitost klinických projevů, unikaly dlouho bližšímu vědeckému poznání. Poprvé na možnost existence takových dosud neznámých patogenů upozornil v roce 1938 Reiman, který uveřejnil práci o zápalu plic, které nereagovaly na léčbu sulfonamidy a nebylo možné kultivačně zachytit bakteriálního původce nákazy. V této publikaci použil pro takové odlišné reagující zápal plic termín „primární atypická pneumonie – PAP“.

V roce 1944 Eaton izoloval na kuřecích embryích dosud neznámé agens, které bylo tak drobné, že procházelo bakteriálními filtry, ale u experimentálních hlodavců způsobovalo zápal plic. Již o rok později zjistil, že sérum některých rekonvalescentů po pneumoniích neutralizuje toto nové „Eatonovo agens“, a v dalším roce již publikoval zprávu, že se mu zdařilo přenos tohoto patogena na dobrovolníky. Ale teprve v roce 1964 prokázal Clyde, že Eatonovo agens je mykoplasma, a v následujícím roce již Chanock u dobrovolníků vyvolal tímto agens

atypickou pneumonii a původce byl nazván *Mycoplasma pneumoniae*.

Do rozsáhlé skupiny *Mycoplasmatales* náleží mykoplazmy postihující rostliny, ptáky i savce a v současné době je mezi *Mycoplasmaceae* zařazeno 13 species lidských mykoplazmat a jedno *Ureaplasma*. Z uvedených patogenů se v lidské patologii vyskytují nejčastěji respirační nákazy způsobené *Mycoplasma pneumoniae* a méně časté jsou urogenitální infekce vyvolané *Mycoplasma hominis* a *Ureaplasma urealyticum* a vzácné jsou odontogenní nákazy způsobené *Mycoplasma salivarium*. *M. hominis* a *U. urealyticum* jsou častým nálezem u zdravých bezpříznakových osob, ale jsou i dosti častou příčinou negonokokových uretritid sexuálně aktivních dospělých mužů i žen, ale v dětském věku k nim dochází velmi zřídka.

Pro člověka patogenní mykoplazmy jsou drobné (150–250 nm) mikroorganizmy, které nemají bakteriální stěnu, ale třívrstvou buněčnou membránu, mají DNA odlišnou od bakterií, na rozdíl od virů rostou i na bezbuněčných půdách a in vivo se chovají jako extracelulární paraziti. Jejich kultivace vyžaduje speciální půdy, je obtížná a trvá obvykle 1, spíše 2 týdny. Proto se ověření onemocnění, která způsobují, opírá o náročné moderní metody jako průkaz specifické DNA pomocí PCR nebo o průkazný vzestup specifických protilátek, kdy se však předběžná diagnóza potvrdí nebo vyloučí teprve v rekonvalescenci.

Nejčastější mykoplazmové nákazy člověka způsobuje *Mycoplasma pneumoniae* a hlavními klinickými projevy je postižení dýchacích cest. Onemocnění se vyskytují sporadicky

nebo v menších epidemiích na celém světě a v mírném podnebném pásmu se uvádí častější výskyt v podzimních měsících. Infekce se může vyskytovat ve všech věkových skupinách, ale nejvíce jsou postiženy děti a mladiství ve věku 5–20 let. U dětí do pěti let jde zpravidla o záněty horních dýchacích cest, u větších dětí a mladistvých jde o bronchitidy nebo pneumonie. Z laboratorně ověřených onemocnění se uvádí nejčastěji zápal plic, ale předpokládá se, že mírněji probíhající infekcí je 10–20× více. K nákaze dochází vzdušnou cestou kontaminovanými kapénkami. Na rozdíl od virových respiračních nákaz, které mají inkubační dobu většinou 1–3 dny, je inkubační doba při infekci *M. pneumoniae* 2–3 týdny. Časté jsou bezpříznakové nákazy – manifestní formy začínají s postupně se zvyšující horečkou, stoupajícím pocitem únavy, pálením v nosohltanu, bolestmi hlavy a později se připojí dráždivý suchý kašel. Pokud je postižena jen trachea a bronchy, pak i jen při symptomatické léčbě dochází k ústupu potíží a spontánnímu uzdravení do 14 dnů. Ale u 10–20% nemocných lékař při první návštěvě při fyzikálním vyšetření zjistí jen minimální poslechový nález na plicích a choroba

je považována za běžný sezónní virový infek horních dýchacích cest. FW i CRP jsou v normálních hodnotách a ani v krevním obraze nejsou výraznější změny. Proto jsou doporučena antipyretika a antitusika. Někteří pacienti se však po několika dnech do ordinace vrací, že se cítí hůře, horečka neklesá a kašel nadále trvá. Poslechový nález zůstává shodný nebo jsou slyšet pískoty. Pokud se lékař spokojí s předepsáním betalaktamových antibiotik (penicilinové nebo cefalosporinové přípravky), pak se mu většinou tento pacient po krátké době znovu vrátí s nezměněnými potížemi. Jestliže se však provede rtg vyšetření plic, bývá nález překvapivý. Zpravidla jednostranně v dolním plicním poli je zjištěn zánětlivý infiltrát, který je často označován jako „atypická pneumonie“, a u části nemocných je současně i pleuritida. Termín atypická pneumonie se používá hlavně proto, že při těchto nákazách je klinický obraz svým pomalým začátkem a nepříliš velkými subjektivními stesky nemocných rozdílný od bakteriálních zánětů plic, které začínají náhle, prudce, vysokou horečkou, těžkým pocitem nemoci a mnohdy špatnou prognózou. V průběhu let se však prokázalo, že i tyto „atypické

pneumonie“ – zpravidla způsobené „atypickými mikroby“, ale i některými respiračními viry – mohou mít závažný průběh a naopak bakteriální pneumonie nemusí být vždy život ohrožující nemocí. Proto mnozí autoři stále častěji odmítají označení „atypická pneumonie“ a nahrazují jej termínem pneumonie způsobená atypickými patogeny.

Při infekci *M. pneumoniae* dochází vzácně k bolestivému poškození ušního bubínku – myringitidě, což však při současné pneumonii umožní již klinické stanovení diagnózy. Možné, ale spíše raritní je poškození CNS nebo srdečního svalu. Prognóza mykoplazmové pneumonie je zpravidla dobrá, ale překonání nemoci nezaručuje dlouhodobou odolnost.

Protože mykoplazmy nemají bakteriální stěnu, nelze při terapii onemocnění, která způsobují, použít betalaktamová antibiotika. Kauzálními léky jsou makrolidová antibiotika (klaritromycin, azitromycin, roxitromycin, spiramycin) v běžných dávkách, ale po dobu aspoň 14, lépe 21 dní. Subjektivní potíže během několika dní antibiotické léčby ustupují, ale rtg nález na plicích vymizí teprve za 4–6 týdnů. Rychlá diagnostika je možná průkazem specifické DNA pomocí PCR ve

sputu, zatímco specifické protilátky se objevují teprve od třetího týdne nemoci a vzestup specifických protilátek potvrdí onemocnění teprve v rekonvalescenci.

Chlamydiové infekce

V lidské patologii mají značný význam chlamydiové infekce postihující respirační a urogenitální ústrojí, jakož i oči. Chlamydie jsou drobné gramnegativní mikroby se zcela unikátním replikačním cyklem, které způsobují četná a rozdílná onemocnění zvířat, ptáků i člověka. Mají buněčnou stěnu, ale jejich růst a replikace jsou energeticky závislé na hostitelské buňce – jsou to obligátní intracelulární paraziti. Množení začíná infekčním elementárním tělískem, které adhezuje na povrch hostitelské epitelální buňky a proniká do ní. Zde se během několika hodin mění na neinfekční retikulární tělíska, která se rychle binárně množí. Ta vytvářejí barvitelné mikrokolonie, tzv. chlamydiové inkluze – dříve Prowazekova tělíska. Během dvou až tří dnů se opět mění na elementární tělíska, která zcela vyplní hostitelskou buňku. To vede k její autolýze a uvolněná elementární tělíska napadají další epitelální buňky. Pro člověka jsou patogenní *Chlamydia trachomatis* s 15 sérotypy, *Chlamydia pneumoniae* s jedním sérotypem (TWAR) a *Chlamydia psittaci* s mnoha sérotypy, které způsobují onemocnění různých živočichů. Zdrojem nákazy pro člověka jsou infikovaní ptáci. Onemocnění dýchacích cest způsobené *Ch. psittaci* – ornitóza bývalo o nás poměrně častou profesionální nákazou u škubačů peří na drůbežích jatkách. Po zavedení strojového škrubání za vlhka ornitóza prakticky vymizela a v ČR jsou ročně hlášeny jen ojedinělé případy.

Naproti tomu nákazy způsobené *Ch. trachomatis* sérovary D–K jsou na celém světě patrně nejčastějšími infekcemi močových a pohlavních cest sexuálně aktivních mladých osob ve věku 15–35 let, ale také jsou původci novorozeneckých konjunktivitid a pneumonií. U mladistvých a dospělých dochází k přenosu nákazy sexuálním stykem s pozitivním partnerem, kdy nejprve jde o bezpříznakovou infekci a teprve při opakovaných stycích dochází k manifestním onemocněním. Pravděpodobnost přenosu nákazy je vysoká u osob střídajících sexuální partnery. Klinické příznaky jsou rozdílné u žen a mužů. U infikovaných žen byla prokázána až 15měsíční asymptomatická perzistence chlamydií v pohlavních cestách. Často je postižen děložní krček a močová roura. Chlamydie nepostihují epitel pochvy a příznaky bývají minimální, jako pobilávání v podbřišku, dysurie a nepříjemné pocity

v pochvě, které jsou vyvolány mukopurulentním zánětem čípku. Při chronických bolestech v podbřišku bývá zjištěna endometritida nebo je nález označen jako „zánětlivé onemocnění malé pánve“. Jde-li o těhotenství, může být chlamydiová infekce příčinou předčasného porodu nebo porodu dítěte s nízkou porodní hmotností. Jsou-li infikované gravidní ženy správně léčeny makrolidy, zřídka dochází k předčasnému odtoku plodové vody a je nižší počet infekcí u novorozenců. 20–40 % novorozenců matek s pozitivním nálezem chlamydií v porodních cestách onemocní za 5–12 dní po porodu inkluzivní konjunktivitidou. Děti mají rýmu, silně překrvené spojivky s výraznou hlenohnisavou sekrecí a u děvčátek bývá zjištěna vulvovaginitida. Bez kauzální antibiotické terapie dochází k vyhojení až během několika měsíců. Do osmi týdnů po porodu matek s chlamydiovou nákazou může u 10–20 % novorozenců dojít k dyspnoe, kašli, horečce a při rtg vyšetření je zjištěna intersticiální pneumonie. Část takto postižených dětí prodělala novorozeneckou inkluzivní konjunktivitidu. Ve sputu těchto dětí mnohdy přetrvává pozitivita chlamydií i dva roky a mívají často obstrukce dýchacích cest nebo astma.

U mužů je nejčastější sexuálně přenosnou nákazou chlamydiová uretritida. Infekce je často bezpříznaková nebo za 7–14 dní po naze dochází k bolestivému močení a před ranním vymočením lze z močové roury vytlačit kapku bělavé tekutiny. U mužů do 35 let bývá pozorována jednostranná epididimitida s bolestivým zduřením nadvarlete, horečkou a obtížným močením. U homosexuálních mužů a žen po rektálních koitech dochází k proktitidě nebo proktokolitidě provázené svěděním a mukózní sekrecí z rektu. U mužů i žen dochází k urputné inkluzní konjunktivitidě s mukózní i hnisavou sekrecí a zánět může přejít na rohovku. Tito nemocní mívají současně i postižení močových cest a k infekci spojivek dochází patrně buď autoinfekcí nebo infekcí od sexuálního partnera. Pacienti s histokompatibilitou HLA-B27 jsou častěji postiženi postchlamydiovou reaktivní artritidou. Chlamydie lze u těchto nemocných izolovat z uretry, ale nikoliv z kloubní synovie.

Chlamydiové urogenitální infekce nemají charakteristickou symptomatologii a diagnózu nemoci je nutné potvrdit izolací původce (což je obtížné) nebo průkazem druhově specifického antigenu (MOMP). K laboratornímu ověření nemoci je nezbytný správný způsob odběru materiálu z uretry nebo cervixu. Při urogenitálních méně závažných infekcích je

vhodná jednorázová léčba 1 g azitromycinu nebo týdenní léčba 2 × denně 100 mg doxycyklinu. Význam jednorázové terapie u bezpříznakových nosičů je sporný. Překonání léčené i neléčené chlamydiové infekce zanechává jen krátkodobou odolnost, proto k recidivám dochází až u 13 %. U novorozenců se podává klaritromycin v suspenzi 7,5 mg/kg 2 × denně nebo erytromycin 30–50 mg/kg v suspenzi rozděleně do 4 denních dávek – oba přípravky po 7–10 dní, při pneumonii event. v infuzi klaritromycin 7,5 mg/kg 2 × denně 10–14 dní nebo azitromycin 10 mg/kg v 60 minut trvající infuzi jednou denně po 3 dny.

Chlamydia pneumoniae je známá teprve 20 let, ale brzo bylo prokázáno, že promořuje lidskou populaci většinou bezpříznakově již od dětského věku a u dospělých lze prokázat protilátky již u více než 50 %. Nákaza se šíří kapénkovou cestou a manifestní projevy postihují vesměs dýchací cesty. Dochází k bronchitidám, sinusitidám a novější studie uvádějí, že až 10 % pneumonií u starších osob je způsobeno touto chlamydií. Podle studie českých plicních lékařů bylo u ambulantně léčených pacientů s pneumonií až 30 % onemocnění způsobeno atypickými patogeny. Jsou známá hromadná onemocnění v rodinách, školách i u branců. Onemocnění začíná zvýšenou únavností, subfeбриemi, pokašláváním i kašlem, což přetrvává při symptomatické léčbě i při terapii betalaktamovými antibiotiky. Krásný a spol. prokázal tuto chlamydii jako původce konjunktivitid novorozenců i dospělých. Zatím nevyřešen je význam perzistence *Ch. pneumoniae* v koronárních cévách při angině pectoris, jakož i vysoké titry specifických protilátek u těžkých astmatiků a při některých artritidách. Protože promořenost populace touto chlamydií je vysoká, je stanovení správné diagnózy možné jen při manifestním průběhu a průkazu specifického antigenu. Lékem volby jsou makrolidová a tetracyklinová antibiotika v běžných dávkách po dobu 10–14 dní.

Legionelóza a tularemie

Mezi atypické mikroby patří také legionely a francisely. Onemocnění, která způsobují, postihují téměř výlučně dospělé osoby, vyskytují v dětském věku je jen velmi zřídka.

Hlavní původce lidských onemocněním legionelózou je *Legionella pneumophila*. Byla prokázána teprve v roce 1977 jako původce těžkých pneumonií, k nimž došlo při setkání vojenských veteránů v předchozím roce – proto název legionářská nemoc i *Legionella*. Legionely jsou gramnegativní drobné vodní

mikroby, které jsou intracelulárními parazity améb v přirozeném vodním prostředí, v nichž se rychle množí. Při onemocnění lidí jsou intracelulárními parazity monocytárních fagocytů v plicích a patrně i v jiných tělních buňkách. Jsou termofilní a množí se i v horké vodě kolem 50 °C. K lidským nákazám dochází častěji u imuno-kompromitovaných jedinců aspirací aerosolu z kontaminované vody v místnostech s klimatizací, ve sprchách, vířivkách apod. Infekce dětí jsou výjimečné, nejspíše u nedonošenců v inkubátorech, v nichž byl zvlhčován vzduch kontaminovanou vodou. V ČR je ročně hlášeno do 10 případů legionelózy a u dětí k této infekci zatím nedošlo. Inkubační doba legionářské nemoci je běžně 4–6 dní. Průběh infekce do značné míry svými příznaky i rtg nálezem připomíná těžkou pneumokokovou pneumonii. Diagnóza je nejčastěji ověřena pozitivním nálezem antigenu v moči, kultivace (sputum, krev) je možná na speciálních mediích a bývá pozitivní za 2–5 dní. V rekonvalescenci potvrdí onemocnění vzestup titru specifických protilátek. Léky volby jsou makrolidy, tetracykliny a novější fluorochinolony v běžných dávkách po dobu 5–14 dní.

Také *Francisella tularensis* – původce tularemie – „zaječí nemoci“ patří mezi atypické mikroby. Je to malý gramnegativní pleomorf- ní aerobní kokobacil, který je fakultativním intracelulárním parazitem. Roste a množí se v makrofázích, hepatocytech i dalších buňkách. Kultivace francisel z postižených uzlin nebo ze sputa se zdaří jen zřídka. Kultivuje se na speciálních mediích s obsahem cysteinu při 35 °C a v příznivém případě jsou za 2–5 dní na půdě zřetelné kolonie. Mikrob neprodukuje toxin, virulence je vázána na bakteriální pouzdro. Tularemie je zoonóza s přírodní ohniskovostí – mikrob je vysoce patogenní v minimálních dávkách po hlodavce a zajícovitě, u nichž prud-

ce probíhající onemocnění připomínající mor vede rychle ke smrti. Tato infekce se vyskytuje pouze na severní polokouli a původce má dvě varianty – malignější, která vede k infekcím živočichů i lidí jen v severní Americe, a benignější, běžné v Evropě a Asii. Na moravsko-slovenské pohraničí byla zavlečena nemocnými zajíci v letech 1936–1937 z Rakouska a v posledních desetiletích se rozšířila do všech českých krajů. Nákazou jsou primárně postiženy regionální mizní uzliny a podle místa vstupu infekce dochází k rozdílným klinickým formám. V ČR je ročně hlášeno kolem 100 lidských nákaz. K onemocnění dochází zpravidla po manipulaci s nakaženým nebo spíše uhynulým zvířetem, jeho kůží nebo masem (zajíc). U nás je nejčastější ulceroglandulární forma tularemie, při níž francisely proniknou drobnou oděrkou na kůži ruky do lymfy a dojde ke zduření regionálních mizních uzlin (v loketní jamce, podpaží). Ty postupně zhnisají a mohou perforovat a vytvořit píštěl. Méně časté jsou formy okuloglandulární, oralglandulární, enterální (abdominální) a plicní. Při této formě dochází k zduření hilových uzlin či intersticiální pneumonii. K nákaze došlo po aspiraci prachu kontaminovaného močí a stolicí uhynulých hlodavců. I v ČR byly popsány menší epidemie u pracovníků, kteří zpracovávali haldy cukrové řepy nebo mlátili uskladněné obilí. K nákazám dětí dochází velmi zřídka. Při stanovení diagnózy pomáhá anamnéza a podezření potvrdí vysoké titry aglutinačních protilátek, které přetrvávají i léta. Francisely produkují betalaktamázy, proto jsou při léčbě tularemie betalaktamová antibiotika neúčinná a doporučuje se terapie aminoglykosidy v kombinaci s tetracyklinovými antibiotiky. Aby nedošlo ke vzniku píštělí po spontánní perforaci zkolikovaných uzlin, drénují se, ale extirpace postižených uzlin se neprovádí.

Závěr

Teprve stále se zlepšující možnosti laboratorní diagnostiky umožnily v průběhu posledních desetiletí objevit některé z mykoplazem, chlamydií i legionel, poznat jejich vlastnosti, způsob replikace i možnosti kauzální terapie. Jisté je možné, že dojde k objevům dalších, dosud neznámých původců lidských nebo i zvířecích nákaz.

Literatura

1. Baum SG. Mycoplasma diseases. Mycoplasma pneumoniae and atypical pneumonia. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Elsevier Churchill Livingstone 6th. Ed. 2005; 2269–2280.
2. Havlík J. Mykoplazmové a chlamydiové respirační infekce. Practicus 2002; 1(2): 8–10.
3. Reiman HA. An acute infection of respiratory tract with atypical pneumonia. JAMA 1938; 111: 2377–2384.
4. Toršová V, Medková Z. Mycoplasma pneumoniae a Chlamydia pneumoniae: Původci respiračních infekcí a jejich vztah k některým chronickým onemocněním. Interní Med. 2001; 1: 13–18.
5. Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P. Chlamydiové infekce, Triton Praha 2001.
6. Havlík J. Chlamydie patogenní pro člověka – klinika a terapie. Interní Med. 2007; 9(10): 429–432.
7. Krasný J, Tomasova-Borovanska J, Hruša D. The relationship between Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae as the cause of neonatal conjunctivitis (Ophthalmia neonatorum). Ophthalmologica 2005; 219: 232–236.
8. Edelstein PH, Cianciotto NP. Legionella. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Elsevier Churchill Livingstone 6th. Ed. 2005; 2711–2724.
9. Libich J. Tularemia, Avicenum, Praha 1981.
10. Černý Z, Přivorová A, Samek J, et al. Epidemie alimentární cestou získané tularemie v domové důchodců. Čs. Epidemiol. 1982; 4: 221–231.

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

I. infekční klinika 2. LF UK, FN Na Bulovce
Budínova 25, 182 00 Praha 8
jiri.havlik@vakcinace.cz
