



## Nová organizační struktura Zdravotního ústavu, vtz str. 2

## Reakreditace centra klinických laboratoří, vtz str. 2

Centrum klinických laboratoří získalo po náročném posuzování systému kvality probíhajícího v jarních měsících tohoto roku dvě nová osvědčení vydaná Českým institutem pro akreditaci, o.p.s. ke dni 1. 6. 2009:

Osvědčení o akreditaci pro zdravotnickou laboratoř M 8014 – č. OA 329/2009, které dokládá posouzení v rámci reakreditace CKL podle normy ČSN EN ISO 15189:2007 Zdravotnické laboratoře - Zvláštní požadavky na kvalitu a způsobilost a Osvědčení o akreditaci pro zkušební laboratoř L 1554 – č. OA 335/2009 dokladující první posouzení CKL podle normy ČSN EN ISO/IEC 17025 Všeobecné požadavky na způsobilost zkušebních a kalibračních laboratoří .

více na str. 2

### Clostridium difficile

Tereza Škapová  
Laboratoř bakteriologie Ostrava, Oddělení bakteriologie a mykologie, CKL

*Clostridium difficile* je grampozitivní, striktně anaerobní, tyčkovitá bakterie. V prostředí se přirozeně vyskytuje v půdě, vodě a zažívacím traktu člověka a zvířat.

Hlavním faktorem patogenity *Clostridium difficile* jsou toxiny A a B. Toxin A působí jako enterotoxin, je odpovědný za průjemové příznaky onemocnění. Toxin B označujeme jako cytotoxin, jeho účinky vedou k nekróze napadených tkání.

Infekce *Clostridium difficile* se projevuje různě závažnými střevními obtížemi. Nejčastější klinickou manifestací onemocnění je průjem. Ten může být doprovázen horečkou, nevolností, nechutenstvím, bolestí břicha a leukocytózou. Vážnou formou infekce je pseudomembranózní kolitida, která se může vyvinout až v toxické megakolon, v extrémních případech končící smrtí pacienta.



Růst *Clostridium difficile* na selektivní kulturační půdě

více na str. 3

### Importované arboviróvé infekce

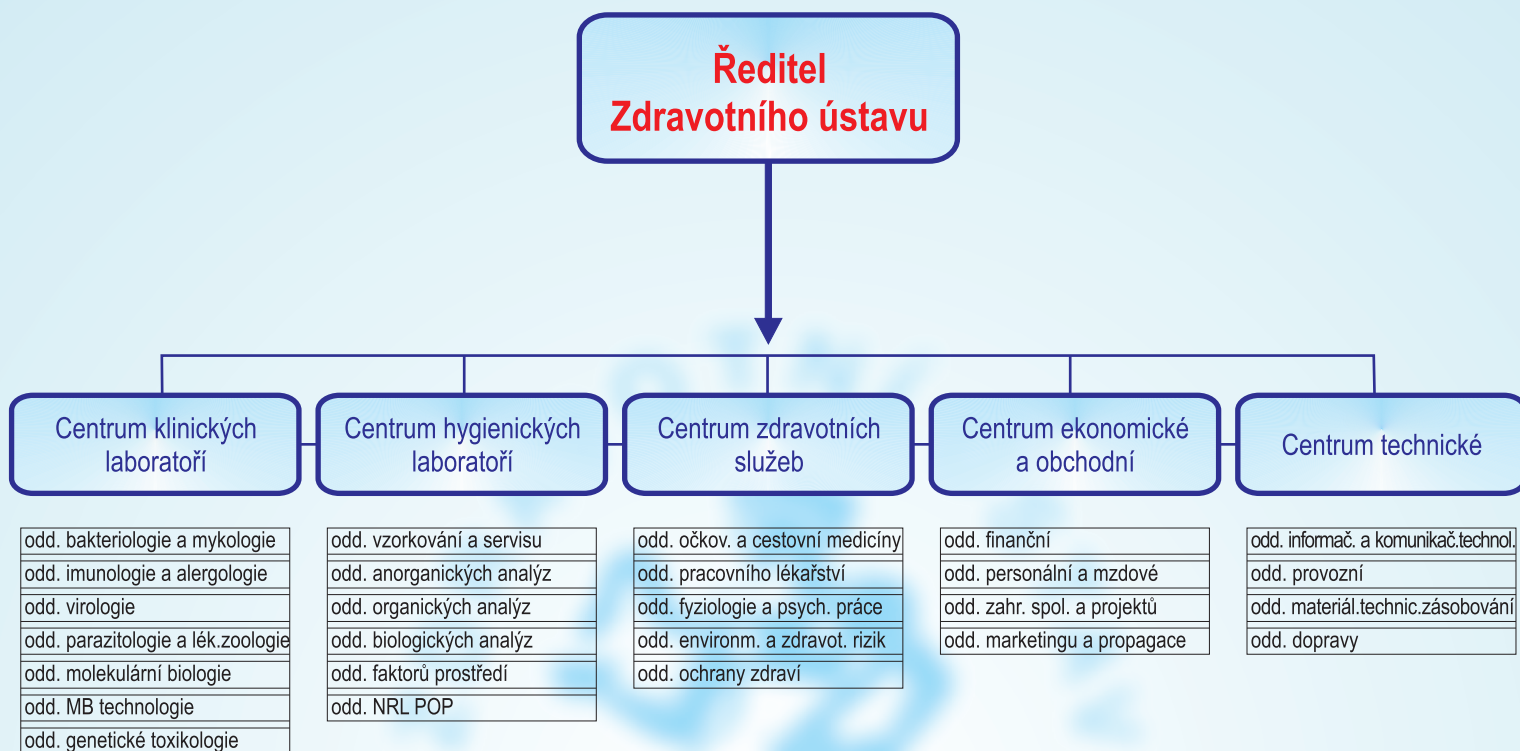
Hana Zelená  
Oddělení virologie, CKL

Pod pojmem arboviry (**arthropod-borne viruses**) rozumíme nesourodou skupinu virů, které spojuje jeden společný ekologický znak: schopnost množit se ve vnímavých obratlovcích a být přenášeny členovci sajícími krev. Jejich přirozenými hostiteli – rezervoáry - jsou teplokrevní obratlovci. Jedná se o nákazy s přírodní ohniskovostí. Člověk bývá zpravidla náhodným a často konečným článkem infekce, nezaujímá podstatnou úlohu v koloběhu arbovirů. Arboviry jsou řazeny do několika čeledí a rodů. Jde především o čeledi *Bunyviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae* a *Reoviridae*. Je známo více než 500 druhů arbovirů, z nich ovšem pouze přibližně 20-24% má význam pro lidskou patologii. Arboviry se vyskytují v přírodních ohniscích na území všech světadílů s největším jejich výskytem v oblasti tropů a subtropů. V Evropě bylo prokázáno přibližně 50 druhů arbovirů, z nichž 23 druhů je prokazatelně schopno vyvolat více či méně závažná onemocnění lidí.

Vzhledem k narůstající oblíbenosti cestování do zahraničí včetně exotických destinací nabývá pro obyvatelstvo České republiky na významu také riziko importovaných arboviróvních nákaz. Významně se uplatňuje rovněž zvýšená migrace obyvatelstva. V posledních letech byl zaznamenán celosvětově výrazný nárůst v počtu i spektru prokázaných arboviróvních infekcí. Hrají zde nepochybně roli také klimatické změny, které vytvářejí příznivější podmínky pro množení vektorů těchto infekcí, a také dochází k rozšiřování teritoria jejich výskytu. V neposlední řadě je zde dostupnější a kvalitnější diagnostika, která umožňuje vyšší procento objasněnosti těchto infekcí. V České republice byly dosud prokázány případy importovaných infekcí viry dengue, chikungunya, West Nile a flebovirem Toscana, potenciální nebezpečí pak představuje zejména virus žluté zimnice, virus krymsko-konžské hemoragické horečky a virus japonské encefalidity.

více na str. 4, 5, 6, 7, 8

# Nová organizační struktura Zdravotního ústavu



Centrum klinických laboratoří získalo po náročném posuzování systému kvality probíhajícího v jarních měsících tohoto roku dvě nová osvědčení vydaná Českým institutem pro akreditaci, o.p.s. ke dni 1. 6. 2009: Osvědčení o akreditaci pro zdravotnickou laboratoř M 8014 – č. OA 329/2009, které dokládá posouzení v rámci reakreditace CKL podle normy ČSN EN ISO 15189:2007 Zdravotnické laboratoře - Zvláštní požadavky na kvalitu a způsobilost a Osvědčení o akreditaci pro zkušební laboratoř L 1554 – č. OA 335/2009 dokladující první posouzení CKL podle normy ČSN EN ISO/IEC 17 025 Všeobecné požadavky na způsobilost zkušebních a kalibračních laboratoří .

Již v roce 2006 jsme u Českého institutu pro akreditaci, o.p.s. akreditovali v rámci Centra téměř 80% rutinně prováděných metod na jednotlivých odděleních v Ostravě, Karvině, Havířově a Bruntále. Letos jsme procento rutinně prováděných akreditovaných metod ještě zvýšili, celkem má CKL akreditováno 193 vyšetřovacích mikrobiologických, parazitologických, imunologických a genotoxikologických postupů a 4 postupy pro odběry vzorků. Do struktury CKL bylo v lednu 2009 začleněno pracoviště ve Vsetíně, díky kterému se také rozšířilo spektrum akreditovaných postupů.

Seznam akreditovaných metod, který je součástí přílohy k osvědčení o akreditaci, je k nahlédnutí na [www stránkách ZÚ](http://www.stránkách_ZÚ) se sídlem v Ostravě.

OA pro M 8014



OA pro L 1554



# ***Clostridium difficile***

Tereza Škapová

Laboratoř bakteriologie Ostrava, Oddělení bakteriologie a mykologie, CKL

*Clostridium difficile* je grampozitivní, striktně anaerobní, tyčkovitá bakterie. V prostředí se přirozeně vyskytuje v půdě, vodě a zaživacím traktu člověka a zvířat. Důležitou vlastností tohoto bakteriálního druhu je možnost tvorby spor – klidových stádií buňky. Spory *Clostridium difficile* jsou sice relativně termolabilní, ale na druhou stranu vykazují vysoký stupeň odolnosti vůči vysychání a řadě dezinfekčních prostředků. Právě tato rezistence spor je hlavním předpokladem pro snadné šíření v nemocničním prostředí a stává se tak základem pro působení *Clostridium difficile* v roli významného nozokomiálního patogena.

Hlavním faktorem patogenity *Clostridium difficile* jsou toxiny A a B. Toxin A působí jako enterotoxin, je odpovědný za průjemové příznaky onemocnění. Toxin B označujeme jako cytotoxin, jeho účinky vedou k nekróze napadených tkání. Za patogenní jsou považovány kmeny *Clostridium difficile* produkující oba toxiny současně (A+/B+) nebo pouze toxin B (A-/B+). Kmeny, které neprodukují toxiny jsou nepatogenní.

*Clostridium difficile* je podmíněný patogen. Vyskytuje se ve střevích nemocných i zdravých jedinců, častěji (až 80 %) v dětské populaci.

Většina případů onemocnění je řazena mezi nozokomiální nákazy. Přenos se děje prostřednictvím rezistentních spor, které jsou ve velkém množství vylučovány nemocnými pacienty nebo bezpříznakovými nosiči toxigenního kmene. Spory se dále mohou šířit kontaktem mezi pacienty, rukama personálu, kontaminovanými povrchy a prostředím, apod.

Samotná infekce *Clostridium difficile* vzniká následkem porušení přirozené střevní mikroflóry v důsledku předchozí antibiotické léčby. Rovnováha mezi bakteriálními druhy střevní mikroflóry, které za normálních podmínek vytvářejí bariéru proti patogenům, je dlouhodobým užíváním antibiotik narušena. Proto mohou spory *Clostridium difficile* ve střevě germinovat a toxin produkující klostridium se tak snadno přemnoží. Kromě pacientů vyžadujících dlouhodobě podávání antibiotik patří mezi rizikové skupiny osoby imunokompromitované, osoby starší 65 let a pacienti s jiným vážným základním onemocněním. Z hlediska možnosti výskytu onemocnění vyvolaných toxiny *Clostridium difficile* můžeme zařadit mezi značně riziková oddělení interní, oddělení radioterapie, léčebny dlouhodobě nemocných, apod.

Infekce *Clostridium difficile* se projevuje různě závažnými střevními obtížemi. Nejčastější klinickou manifestací onemocnění je průjem. Ten může být doprovázen horečkou, nevolností, nechutenstvím, bolestí břicha a leukocytózou. Vážnou formou infekce je pseudomembranózní kolitida, která se může vyvinout až v toxické megakolon, v extrémních případech končící smrtí pacienta.

Terapie onemocnění vyvolaných působením toxinů *Clostridium difficile* spočívá často pouze ve vysazení provokující antibiotické léčby. V optimálním případě průjem vymizí do 2-3 dnů. Samozřejmostí je dostatečné zavodnění pacienta, přísun minerálů a také probiotik. U pacientů, u nichž není možno přerušit antibiotickou léčbu a u život ohrožujících stavů je lékem volby metronidazol, příp. vankomycin podávaný per os.



Růst *Clostridium difficile* na selektivní kultivační půdě

## **Laboratorní diagnostika *Clostridium difficile* a jeho toxinů**

Laboratorní vyšetření toxinů *Clostridium difficile* se provádí ze vzorku čerstvě odebrané stolice. Kousek stolice o minimální velikosti lískového oříšku se odebírá do dobře uzavíratelných kontejnerů nebo zkumavek, optimálně do parazitologických zkumavek s lopatičkou. Nevhodný pro toto vyšetření je výtěr z konečníku, který je běžně zasílán k bakteriologickému vyšetření! Vzorek stolice by měl být doručen do laboratoře co nejdříve po odběru. Není-li to možné, je nutné vzorek uchovávat v chladničce. Při pokojové teplotě dochází k rychlé denaturaci toxinů!!!

Stanovení toxinů se v laboratořích nejčastěji provádí imunoenzymatickými metodami. Pomocí těchto metod lze stanovit produkci toxinů A i B, testováním však nerozlišíme, zda se jedná o toxigenní variantu kmene A+/B+ nebo A-/B+. Rozšířeně je využívání tzv. clearview testů, kdy je protilátka proti toxinům navázána na membránu. Výsledek stanovení toxinů u tohoto typu testu je znám do 30 minut od zahájení testování. Jinou variantou imunoenzymatických metod je *C. difficile* Toxin A&B - komerčně dodávaný set určený pro přístroj VIDAS. V tomto případě se jedná o enzymovou imunoanalýzu s konečným zjištěním pomocí fluorescence. Zpracování vzorku k analýze spolu s analýzou samotnou trvá v případě této metody cca 2 hodiny.

Výsledek stanovení toxinů je znám v optimálním případě do 24 hodin od doručení vzorku do laboratoře. Pozitivní výsledek je hlášen na příslušné nemocniční oddělení, resp. na ambulanci.

V laboratořích bakteriologie Ostrava a Havířov se spolu se stanovením toxinů A/B *Clostridium difficile* rutinně provádí rovněž kultivační vyšetření pro průkaz *Clostridium difficile* se stanovením citlivosti k antibiotikům.

### **Kontakty:**

Laboratoř bakteriologie Ostrava: 596 200 338

Laboratoř bakteriologie Havířov: 596 491 684

# Importované arbovirové infekce

Hana Zelená

Oddělení virologie, CKL

## Úvod – charakteristika arbovirů

Pod pojmem arboviry (arthropod-borne viruses) rozumíme nesourdou skupinu virů, které spojuje jeden společný ekologický znak: schopnost množit se ve vnímavých obratlovcích a být přenášen členovci sajícími krev. Jejich přirozenými hostiteli - rezervoáry - jsou teplotokrevní obratlovci. Jedná se o nákazy s přírodní ohniskovostí. Člověk bývá zpravidla náhodným a často konečným článkem infekce, nezaujímá podstatnou úlohu v koloběhu arbovirů. Arboviry jsou řazeny do několika čeledí a rodů. Jde především o čeleď *Bunyviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae* a *Reoviridae*. Je známo více než 500 druhů arbovirů, z nich ovšem pouze přibližně 20-24% má význam pro lidskou patologii. Arboviry se vyskytují v přírodních ohniscích na území všech světadílů s největším jejich výskytem v oblasti tropů a subtropů. V Evropě bylo prokázáno přibližně 50 druhů arbovirů, z nichž 23 druhů je prokazatelně schopno vyvolat více či méně závažná onemocnění lidí.

Klinické projevy arbovirových infekcí lze rozdělit do 4 skupin:

1. *Horečnatá onemocnění* – náhlý začátek s horečkou, schváceností, bolestmi hlavy, svalů, kloubů, často provázená nauseou a zvracením. Může být přítomen makulární nebo makulopapulární raš a lymfadenopatie. Příznaky obvykle odezní do několika dní bez následků. Příkladem jsou horečky způsobené virem dengue, West Nile a Ťahyňa.

2. *Akutní artritidy* – akutní horečnatá onemocnění provázená výrazným zánětlivým poškozením kloubů s dlouhou rekonvalescencí - typické např. pro alfaviry chikungunya a Sindbis.

3. *Onemocnění centrálního nervového systému* – meningitida, meningoencefalitida nebo nejzávažnější forma meningoencefalomyelitida, objevují se i velmi závažné průběhy s fatálním zakončením nebo s doživotními následky. Mírnější průběh onemocnění s úplnou úzdravou však převažuje nad těžkými případy. Infekce CNS způsobuje např. virus klíšťové encefalitidy, virus West Nile a mnoho dalších.

4. *Hemoragické horečky* – horečnatá onemocnění provázená krvácivými projevy - patří mezi nejzávažnější formy onemocnění často s fatálním zakončením. Příkladem jsou virem dengue, žlutá zimnice, krymsko-konžská hemoragická horečka a další.

Na území České republiky se dosud podařilo přímo (izolací viru) nebo nepřímo (průkazem protilátek) prokázat přítomnost 10 arbovirů, jedná se o tyto druhy: virus klíšťové encefalitidy – západní typ (TBEV), Sindbis v., West Nile v., Ťahyňa v., Čalovo (Batai) v., Tribeč (Kemerovo, Lipovnik) v., Eyach v., Uukuniemi v., Lednice v. a Sedlec v. S výjimkou posledních 3 jmenovaných všechny ostatní viry byly prokázány jako možní původci lidských onemocnění. Nejvýznamnějším z nich a v České republice nejčastěji prokazovaným je bezesporu virus klíšťové encefalitidy.

Vzhledem k narůstající oblíbě cestování do zahraničí včetně exotických destinací nabývá pro obyvatelstvo České republiky na významu také riziko importovaných arbovirových nákaz. Významně se uplatňuje rovněž zvýšená migrace obyvatelstva. V posledních letech byl zaznamenán celosvětově výrazný nárůst v počtu i spektru prokázaných arbovirových infekcí. Hrají zde nepochybně roli také klimatické změny, které vytvářejí příznivější podmínky pro množení vektorů těchto infekcí, a také dochází k rozšiřování teritoria jejich výskytu. V neposlední řadě je zde dostupnější a kvalitnější diagnostika, která umožňuje vyšší procento objasněnosti těchto infekcí. V České republice byly dosud prokázány případy importovaných infekcí virem dengue, chikungunya, West Nile a flebovirem Toscana, potenciální nebezpečí pak představuje zejména virus žlutá zimnice, virus krymsko-konžské hemoragické horečky a virus japonské encefalitidy.

## Dengue

Viry dengue patří do čeledi *Flaviviridae*, vyskytují se ve 4 odlišných sérotypech: DEN-1, DEN-2, DEN-3 a DEN-4. Prožití nákazy jedním sérotypem navodí dlouhodobou imunitu jen proti tomuto sérotypu, takže stejná osoba může během svého života prožít 4 infekce dengue. Opakovaná infekce jiným sérotypem způsobuje závažnější formy nemoci. Člověk je jeho hlavním rezervoárem, ale infikováni mohou být také primáti v Asii a Africe. Přenašečem jsou komáři rodu *Aedes*, zejména *A. aegypti* a *A. albopictus*. Endemicky se vyskytuje v tropických a subtropických oblastech celého světa [viz obr. 1], každoročně postihuje v epidemických stadiích až milióny osob a z celosvětového hlediska je nejčastější arbovirovou infekcí vůbec. Nejvíce nemocných horečkou dengue je hlášeno v Jižní Americe a v jihovýchodní Asii. Počet hlášených případů hemoragické horečky dengue v oblasti jihovýchodní Asie kolísá přibližně mezi 100 až 10 000 případů za rok s přibližně 10% smrtností. Předpokládá se ovšem, že skutečná incidence i počet fatálních případů je daleko vyšší. Horečka dengue je také nejčastěji prokazovanou importovanou arbovirovou infekcí v ČR. V letech 1999-2008 bylo v ČR hlášeno celkem 60 importovaných případů horečky dengue, v roce 2009 za období leden až březen to bylo 5 případů (zdroj: EPIDAT). Tato čísla mají narůstající tendenci [<http://www.szu.cz/data/infekce-v-cr>].

Primoinfekce kterýmkoliv sérotypem může proběhnout buď bezpříznakově, jako lehké akutní horečnaté onemocnění nebo jako klasická horečka dengue. Při opakované naze jiným sérotypem, zejména u dětí, se onemocnění může projevit pod obrazem hemoragické horečky dengue nebo jako šokový syndrom dengue.

Klasická horečka dengue je charakterizována náhlým vzestupem teploty se silnou cefaleou, retroorbitální bolestí, slabostí, silnými bolestmi svalů a kloubů. Horečky trvají obvykle 5-7 dní. Asi u 50% nemocných se objevuje na kůži typický makulární nebo makulopapulární raš. Pacienti mohou mít známky zvýšené krvácivosti v podobě petechií nebo purpury. Může být rovněž krvácení z dásní, nosu, dělohy nebo gastrointestinálního traktu. Laboratorně je zpravidla přítomna trombocytopenie, leukopenie, zvýšení jaterních transamináz. Rekonvalescence trvá zpravidla několik týdnů.

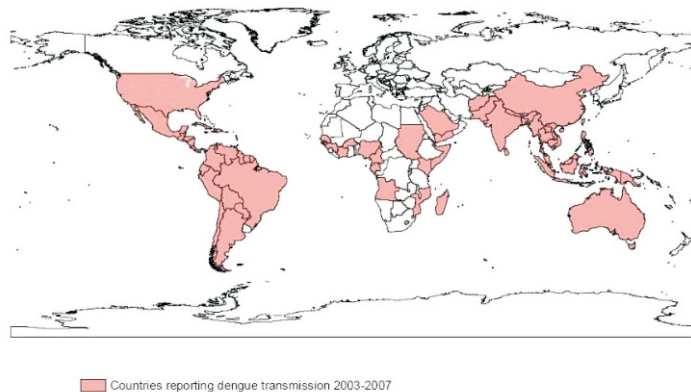
Hlavním projevem hemoragické horečky dengue je zvýšená propustnost kapilár provázená známkami krvácivosti. V prvních dnech se klinický obraz neliší od klasické horečky dengue, po 4-7 dnech se však s poklesem horečky objeví únik plasmu provázený hypovolemií, pleurálním výpotkem nebo ascitem a těžké krvácivé projevy. Mezi varovné známky patří bolest břicha a zvracení, porucha vědomí a náhlá změna horečky za hypotermii. Častý je výrazný úbytek počtu krevních destiček. Letalita plně rozvinuté neléčené hemoragické horečky dengue dosahuje 10-20%. Šokový syndrom dengue je charakterizován výraznou hypotenzí s rychlým a mělkým pulsem, je nutná rychlá a přiměřená úprava krevního oběhu. Neléčené případy mají smrtnost okolo 40%.

**Laboratorní diagnostika.** K průkazu akutní infekce dengue se užívá přímých i nepřímých metod. Nejběžněji užívanou diagnostickou metodou je průkaz specifických protilátek v séru metodou ELISA. Pro průkaz IgM je výhodnější capture ELISA pro vyšší specifitu této metody. Primoinfekci virem dengue charakterizují specifické IgM protilátky, které však lze prokázat až za 4-5 dnů po začátku horečky, IgG protilátky se objevují za 7-10 dnů. IgM protilátky jsou detekovatelné po dobu 3-6 měsíců, IgG protilátky zůstávají po celý život.

Při opakované infekci je hladina IgM nižší než při primoinfekci, v některých případech mohou tyto protilátky dokonce chybět, zatímco hladina IgG protilátek rychle stoupá již v akutní fázi nemoci. Kritériem opakované infekce je proto nálezy vysokých titrů IgG protilátek již krátce po začátku onemocnění.

Vzhledem k časté zkřížené reaktivitě s ostatními flaviviry je vhodné provedení paralelního vyšetření i na ostatní flaviviry, v našich podmínkách alespoň na u nás nejběžnější virus klíšťové encefalitidy. Pro interpretaci výsledků sérologického vyšetření jsou důležité rovněž údaje o předchozím očkování pacienta proti ostatním flavivirům (klíšťová encefalitida, žlutá zimnice, japonská encefalitida). Pro potvrzení a určení sérotypu viru dengue je výhodné provedení virusneutralizačního testu, který však není běžně dostupný.

Obr. 1.: Země s hlášeným endemickým výskytem horečky dengue (2003-2007)  
[Zdroj: CDC a PubMed]



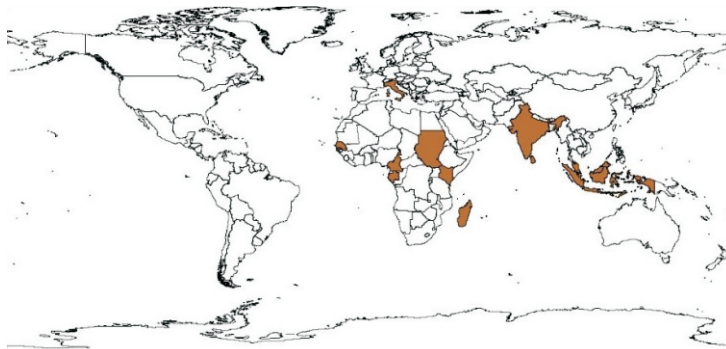
V prvních dnech po začátku onemocnění je možno se pokusit o izolaci viru z krve pacienta na tkáňových kulturách nebo na sajících myších. Citlivou metodou přímého průkazu je také detekce virového genomu metodou PCR. Tyto metody přímého průkazu mají význam zejména v prvních dnech infekce, kdy ještě není prokazatelná imunologická odpověď organismu. Viremická fáze u infekce virem dengue trvá přibližně 2-7 dní a zhruba se kryje s přítomností horečky. Virémie však po prvních dnech nemoci rychle klesá a po týdnu již virová RNA zpravidla není v krvi prokazatelná.

NRL ČR pro arboviry ZÚ Ostrava provádí diagnostiku horečky dengue průkazem protilátek anti-dengue IgG a IgM metodou ELISA, připravuje se zavedení PCR pro průkaz RNA virů dengue 1 až 4.

### Chikungunya

Virus chikungunya je zástupcem rodu *Alfavirus* čeledi *Togaviridae*. Endemicky se vyskytuje na území Afriky a jihovýchodní Asie [viz obr. 2].

**Obr. 2.: Země s hlášeným endemickým výskytem horečky chikungunya (2003-2007)**  
[Zdroj: CDC a PubMed]



Přirozeným rezervoárem viru jsou pravděpodobně divoče žijící primáti, ze kterých se přenáší na vnímavé lidi prostřednictvím vektoru, bodnutím komára rodu *Aedes*, nejčastěji *A. albopictus* nebo *A. aegypti*. Po uplynutí krátké inkubační doby (1-3 dny) se objeví první symptomy, kterými jsou: náhlý vzestup teploty přes 40°C, silná bolest hlavy a kloubů, zejména kolenou, kotníků a drobných kloubů končetin, které jsou oteklé a bolestivé na pohmat, časté jsou myalgie, nevolnost, zvracení a průjem. Typický je rovněž makulopapulární raš. Byla popsána i postižení centrálního nervového systému, zvláště u predisponovaných jedinců a malých dětí a ojedinělá úmrtí. Může také dojít k transplacentárnímu přenosu viru u těhotných žen s následným postižením CNS nebo zvýšenou krvácivostí u novorozenců. K úzdavě dochází za 3-7 dní, artralgie však u některých nemocných přetrvávají i několik měsíců. Celkový průběh nemoci je podobný horečce dengue a pravděpodobně s ní bývá často zaměňována vzhledem k tomu, že endemické oblasti obou infekcí se překrývají, a také nejdůležitější komáři přenašeči jsou shodní. Proběhlé onemocnění zanechává dlouhodobou, pravděpodobně celoživotní imunitu.

Byla zaznamenána řada epidemií postihujících stovky až tisíce obyvatel Afriky a JV Asie. V letech 2005-2006 se objevila zatím největší epidemie horečky chikungunya v oblasti Indického oceánu, během které onemocnělo přibližně 1,25 miliónu osob a 213 nemocných v souvislosti s nákazou zemřelo. Ve stejné době bylo zaznamenáno okolo 350 případů infekce chikungunya importované do Evropy u osob vracejících se z endemické oblasti Indického oceánu.

První případ horečky chikungunya zavlečené do České republiky se objevil v únoru 2006. Celkem byly v r. 2006 v souvislosti s epidemií v oblasti Indického oceánu v ČR prokázány 4 případy importované akutní infekce virem chikungunya u cestovatelů. V r. 2007 byly u 2 cestovatelů pobývajících v předchozím roce v endemické oblasti prokázány anamnestické protilátky a v r. 2009 byla akutní infekce prokázána u 1 osoby vracející se z Indonézie.

V létě roku 2007 se poprvé objevily případy autochtovní infekce virem chikungunya i v Evropě, konkrétně na severovýchodě Itálie v turistické oblasti v okolí města Ravenna. V období od července do října 2007 onemocnělo v této lokalitě celkem 334 osob, z nichž u 204 byla infekce chikungunya potvrzena i laboratorně. 1 člověk na následky infekce zemřel. V postižené oblasti byla přítomnost viru prokázána i u komárů *Aedes albopictus*.

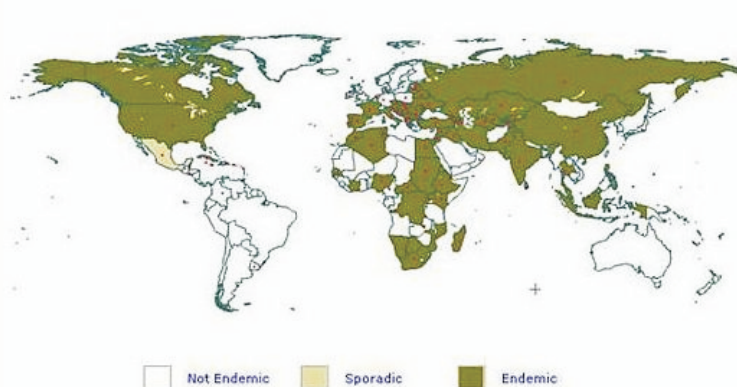
**Laboratorní diagnostika** infekce virem chikungunya je založena na metodách přímých – izolace viru nebo průkaz RNA metodou PCR, nebo nepřímých – průkaz specifických protilátek. Vzhledem k tomu, že virémie trvá po nástupu prvních příznaků jen krátce, bývá pokus o izolaci viru nebo průkaz virové RNA z krve nemocného úspěšný jen maximálně do 4. dne po nástupu příznaků. Od 5. dne virová nálož prudce klesá a po týdnu již virus v krvi nemocného není detekovatelný. Přímá diagnostika je tedy přínosná zejména v časných fázích infekce. Běžnější diagnostickou metodou je proto průkaz specifických protilátek, přičemž specifické protilátky tříd IgM i IgG se objevují prakticky současně, a to nejdříve od 2. dne po nástupu příznaků (v 18% případů), od 5. dne pak jsou protilátky obou tříd přítomny prakticky u 100% nemocných. Pro průkaz protilátek je možno využít komplementfixační reakce, hemaglutinačně-inhibičního testu nebo virusneutralizačního testu (VNT). V případě odběru párových sér je jednoznačným kritériem akutní infekce sérokonverze, případně nejméně 4-násobný vzestup titru protilátek. Je dostupná také komerčně vyráběná souprava pro imunofluorescenční průkaz protilátek anti-chikungunya ve třídách IgM a IgG od firmy EUROIMMUN.

NRL ČR pro arboviry ZÚ Ostrava provádí diagnostiku infekcí virem chikungunya průkazem protilátek anti-chikungunya IgG a IgM metodou NIF a VNT, připravuje se zavedení PCR pro průkaz virové RNA.

### West Nile virus

Virus West Nile patří do antigenní skupiny japonské encefalitidy čeledi *Flaviviridae*. Poprvé byl izolován z krve nemocné ženy v Ugandě v roce 1937 [5]. Později byla jeho přítomnost prokázána na mnoha místech Afriky, Ameriky, Austrálie i Evropy včetně České republiky [viz obr. 3].

**Obr. 3.: Země s hlášeným endemickým výskytem viru West Nile (1999-2005)**  
[Zdroj: Gideon Informatics]



Jeho přenašečem jsou zejména komáři rodu *Culex*. Hostitelem viru jsou především vodní a suchozemští ptáci, ale také nejrůznější volně žijící savci, zejména koně. Cirkulace viru v přírodních ohniscích je vázána na přítomnost komářích vektorů, kteří se v nejhodnější počtu vyskytují v záplavových oblastech řek a vodních nádrží, kde dochází k jejich pravidelnému kalamitnému přemnožení.

Inkubační doba se pohybuje mezi 2-14 dny. Přibližně 80% humánních infekcí probíhá bezpříznakově. U 20% infikovaných osob se nákaza projevuje jako západonilská horečka, mezi jejíž hlavní příznaky patří bolesti hlavy, zad, kloubů a svalů, konjunktivitida, nevolnost, zvracení, makulopapulární raš, lymfadenopatie. Méně než v 1% případů probíhá infekce jako závažné neuroinvasivní onemocnění s postižením centrálního nervového systému s příznaky meningitidy, meningoencefalitidy nebo meningoencefalomyelitidy, někdy v obraze dominují příznaky chabých obrn. Letalita neuroinvasivního onemocnění je kolem 5-10% a ohrožuje zejména osoby starší 60 let. Na konci 20. století byly zaznamenány lokální epidemie, např. v letech 1996-2001 v Rumunsku, 1999-2000 v Izraeli, 1999-2001 v Rusku, 2003 ve Francii, 1999-2004 v USA. V USA bylo v období 2002 až 2008 hlášeno přibližně 1500 až 12 000 případů ročně, s maximem v roce 2003. Na jižní Moravě bylo po povodních v roce 1997 dokumentováno 5 případů lidských onemocnění tímto virem. V srpnu a září 2008 se objevily nové případy v Evropě – 2 nemocní byli hlášeni v Rumunsku, 3 v Itálii a 19 v Maďarsku.

**Laboratorní diagnostika** infekcí virem West Nile se opírá zejména o kvalitní sérologická vyšetření. Běžně dostupné jsou komerční soupravy pro průkaz specifických IgG a IgM protilátek na principu ELISA nebo nepřímé imunofluorescence (NIF) od několika výrobců. Úskalím této diagnostiky jsou však velmi časté nespecifické a zkřížené reakce s jinými flaviviry, v našich podmínkách zejména s virem klíšťové encefalitidy (až v 75% v IgG a 11,8% v IgM). Z toho důvodu je nezbytné pozitivní výsledky ELISA nebo NIF anti-West Nile v. vždy konfirmovat pomocí virusneutralizačního testu (VNT), který je nejspecifičtější sérologickou reakcí. Jednoznačným průkazem akutní infekce virem West Nile je sérokonverze nebo minimálně 4-násobný vzestup titru ve VNT v párových vzorcích sér s odstupem minimálně 1 týdne. Přímá diagnostika se u infekcí virem West Nile příliš neuplatňuje, vzhledem k tomu, že viremická fáze infekce končí prakticky v okamžiku nástupu klinických příznaků, podaří se ji tedy zachytit jen výjimečně. Pozitivní izolace viru nebo záchyt virové RNA z likvoru je jednoznačným průkazem infekce, avšak v praxi se málokdy podaří.

NRL ČR pro arboviry ZÚ Ostrava provádí diagnostiku infekcí virem West Nile průkazem protilátek anti-West Nile virus IgG a IgM metodou NIF a VNT, a průkaz virové RNA metodou PCR.

### Fleboviry

Jedná se o skupinu virů řadících se do čeledi *Bunyviridae*, ve které tvoří samostatný rod *Phlebovirus*. Vedle viru Rift Valley fever sem patří viry Toscana, Naples, Sicilian a Cyprus. Tyto viry jsou přenášeny drobným hmyzem rodu *Phlebotomus*, česky se někdy označují jako koutule nebo písečné mušky. Na rozdíl od většiny ostatních arbovirových infekcí nejsou flebovirové infekce typické nákazy s přírodní ohniskovostí, protože u některých z nich je člověk jediným známým „rezervoárem“. Flebovirové infekce se endemicky vyskytují zejména v oblasti Středoziemního moře, některé z nich i v jiných částech Asie nebo Afriky.

Virus Toscana byl poprvé izolován v r. 1971 z flebotoma v Toskánsku v Itálii. Infekce tímto virem se objevují nejvíce v Itálii a ve Španělsku, zejména v období pozdního léta a časného podzimu, kdy se vyskytuje největší aktivita flebotomů. Virus Toscana zde v letní sezóně patří mezi 3 nejčastější původce aseptických meningitid a meningoencefalitid. Cirkulace viru byla prokázána i v dalších lokalitách ve Středomoří – v Portugalsku, na jihu Francie, na Kypru, v Řecku, ve Slovinsku a v Turecku. Z těchto zemí jsou hlášeny případy onemocnění jen ojediněle, byla zde však prokázána vysoká séropozitivita (až 60%) u obyvatelstva. Přenašečem je *Phlebotomus perniciosus* a *Phlebotomus perfiliewi*, rezervoárem je netopýř jižní a myšice křovinná.

V roce 2008 byly v ČR prokázány 2 případy meningoencefalitidy způsobené virem Toscana u cestovatelů – v 1 případě šlo o ženu, která se infikovala v Chorvatsku na ostrově Korčula a druhý pacient onemocněl po návratu z Itálie. Šlo o vůbec první případy importu této infekce do ČR a první známý případ nákazy získané v Chorvatsku.

Inkubační doba infekce virem Toscana je 3-7 dní, poté se nákaza projeví nejčastěji jako nespecifické horečnaté onemocnění s bolestmi hlavy, svalů a fotofobií. Postižení CNS se projeví jako serózní meningitida nebo meningoencefalitida obvykle s lehkým průběhem. Úmrtí v souvislosti s touto infekcí nejsou známa, v Itálii však byly popsány 2 případy onemocnění s těžkým průběhem meningoencefalitidy.

Dalšími fleboviry jsou virus Naples, Sicilian a Cyprus. Jejich názvy vystihují lokalitu jejich první izolace. Tyto viry se endemicky rovněž vyskytují zejména ve Středomoří. Přenašečem je nejčastěji *Phlebotomus papatasi*. Jejich zvířecí rezervoár není znám, jediným známým hostitelem je člověk. Infekce těmito viry se v literatuře označují různými názvy jako horečka papatači, třídenní horečka nebo středoziemní horečka. Typickými příznaky jsou náhlý nástup horečky, únava, bolest hlavy, svalů, kloubů, očí, fotofobie, konjunktivitida, anorexie, lymfopenie, neutropenie, postižení CNS není obvyklé. Onemocnění odezní do týdne bez následků. Ve Středomoří postihuje ročně stovky až tisíce osob. Epidemie mezi vojáky jsou známy již z dob napoleonských válek, z I. a II. světové války.

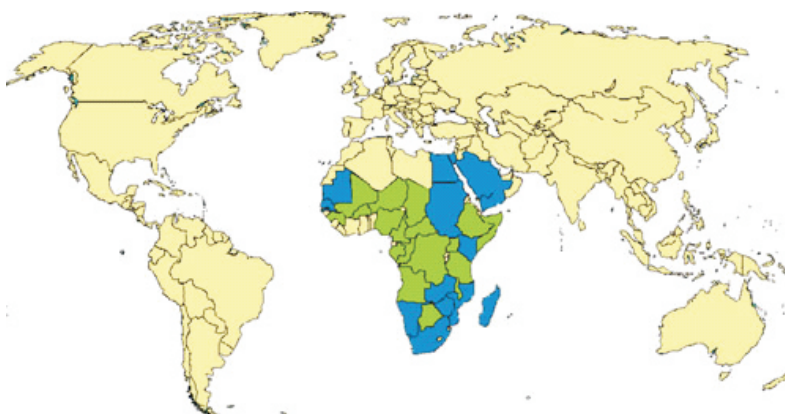
**Laboratorní diagnostika flebovirů.** Jednoznačným průkazem infekce je izolace viru nebo průkaz virové RNA v krvi nemocného člověka. Virémie však trvá jen 2-3 dny po nástupu příznaků, proto je přímý průkaz málokdy úspěšný. Z toho důvodu zůstává základem virologické diagnostiky sérologie. Je možno použít komerčně dodávané soupravy na principu nepřímé imunofluorescence (NIF) pro průkaz IgG a IgM protilátek proti virům Toscana, Naples, Sicilian a Cyprus. Často se však objevují zkřížené reakce mezi blízkými příbuznými viry Toscana-Naples a Sicilian-Cyprus. Pro jejich odlišení je nutno použít virusneutralizační test.

NRL ČR pro arboviry ZÚ Ostrava provádí diagnostiku infekcí flebovirů průkazem protilátek IgG a IgM anti-Toscana v., anti-Naples v., anti-Sicilian v., anti-Cyprus v. metodou NIF, připravuje se zavedení VNT pro průkaz protilátek anti-Toscana v.

### Horečka údolí Rift (Rift Valley fever virus - RVF)

Je rovněž zástupcem rodu *Phlebovirus* náležející do čeledi *Bunyviridae*. Na rozdíl od výše uvedených flebovirů je však přenášen komáry, přenos na člověka je možný i nepasterizovaným mlékem dobytka ve fázi virémie. Virus se endemicky vyskytuje zejména v Africe. [Viz obr. 4].

Obr. 4.: Země s hlášeným endemickým výskytem viru Rift Valley fever  
[Zdroj: CDC]



Jeho rezervoárem jsou především kozy, ovce a velbloudi, u nichž způsobuje potraty a úhyn mláďat nebo onemocnění podobné hemoragické horečce. Pokud se virem nakazí člověk, ve více než 90% probíhá nákaza bezpříznakově nebo jen jako lehké horečnaté onemocnění. Méně často probíhá pod obrazem meningoencefalitidy (okolo 1%) nebo jako okulární forma se zánětlivým postižením sítnice (1-2%), která mívá za následek trvalé poškození zraku. Nejzávažnější formou humánních infekcí je hemoragická horečka, která se vyskytuje u méně než 1% infikovaných, se smrtostí okolo 50%.

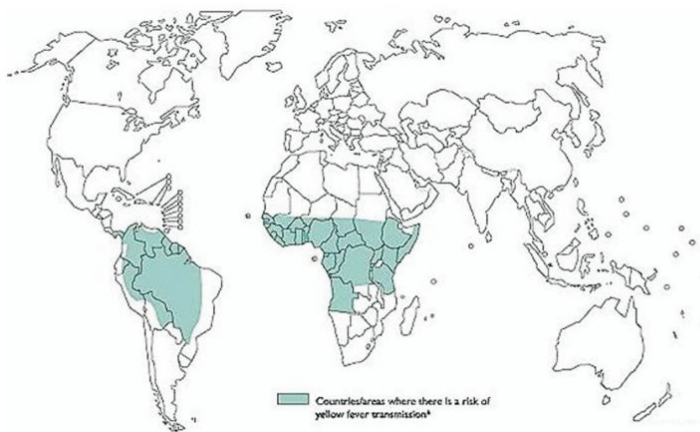
Poslední větší epidemie se stovkami nemocných a desítkami úmrtí se objevily v letech 1887 a 1998 v Keni, Somálsku a Tanzánii, v roce 2000 v Saúdské Arábii a v Jemenu. V roce 2007 od října do listopadu bylo v Súdánu prokázáno 125 nemocných touto infekcí, z toho 60 osob zemřelo. Riziko importu do Evropy je poměrně nízké a prozatím nebyl zaznamenán.

**Laboratorní diagnostika** se provádí metodami přímými i nepřímými. Izolace viru z krve, průkaz antigenu nebo virové RNA bývá pozitivní v prvním týdnu onemocnění, poté virémie rychle klesá. Detekce specifických IgM a IgG protilátek pomocí imunofluorescence nebo ELISA metodiky umožňuje diagnózu časně infekce z jediného vzorku krve. Klasický je průkaz recentní infekce na základě sérokonverze nebo minimálně 4-násobného vzestupu titru protilátek v párových sérech v odstupu 1-2 týdnů pomocí VNT nebo HIT. Pro potvrzení sérologických výsledků je vhodný virusneutralizační test, který rozliší případné zkřížené reakce s jinými fleboviry. V současné době diagnostika RVF není v ČR dostupná, v případě nutnosti je možno ji zprostředkovat v zahraničí.

### Žlutá zimnice

Virus žluté zimnice se řadí do čeledi *Flaviviridae*. Endemicky se vyskytuje v subsaharské Africe a v Jižní Americe [Viz obr. 5].

**Obr. 5.: Země s hlášeným endemickým výskytem viru žluté zimnice [Zdroj: WHO]**



Vektorem je komár rodu *Aedes*. Vyskytuje se ve dvou formách – tzv. „městská“ forma, kde hlavním rezervoárem je člověk a „džunglová“ forma, kdy virus koluje převážně v přírodních ohniscích mezi divoce žijícími primáty a člověk je nakažen jen náhodně. Každoročně jsou z endemických oblastí Afriky a Jižní Ameriky hlášeny stovky případů. Onemocnění patří mezi nejzávažnější arbovirozy, projevuje se horečkou, poškozením jater s ikterem, krvácením z úst, nosu, očí a zažívacího traktu. Smrtost plně rozvinutého onemocnění činí až 50%. Je dostupná živá očkovací látka, která se připravuje z oslabeného vakcinačního kmene viru 17D.

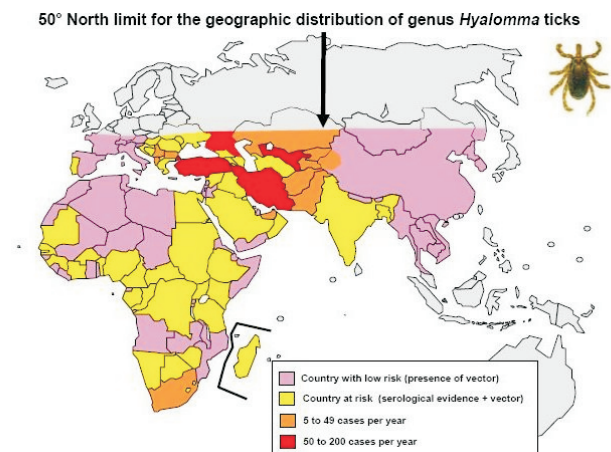
Přímá diagnostika z krve je přenosná jen v prvních dnech onemocnění – pokus o izolaci viru, průkaz antigenu metodou ELISA nebo průkaz virové RNA metodou PCR. Specifické protilátky se objevují během prvního týdne onemocnění, je možný průkaz specifických IgM a IgG protilátek metodou ELISA nebo NIF. Vzhledem k časté zkřížené reaktivitě u flavivirů je však vždy vhodná i konfirmace pomocí virusneutralizačního testu, kde průkazem recentní infekce je sérokonverze nebo minimálně 4-násobný vzestup titru v párových sérech.

NRL ČR pro arboviry ZÚ Ostrava provádí diagnostiku infekcí virem žluté zimnice průkazem specifických protilátek IgG a IgM metodou NIF a VNT s použitím vakcinačního kmene viru 17D.

### Krymzsko-konzská hemoragická horečka (CCHF)

Virus CCHF je zástupcem rodu *Nairovirus* v rámci čeledi *Bunyviridae*. Jedná se o zoonózu, v případě infekce člověka však obvykle, na rozdíl od většiny ostatních arbovirových nálezů, probíhá symptomaticky. Hlavním rezervoárem jsou zajáci, ptáci, ovce, kozy a skot. Člověk se nakazí buď sáním infikovaného klíštěte nebo v důsledku blízkého kontaktu s tkáněmi a krví nakažených domácích zvířat. Virus byl poprvé izolován v roce 1944 na Krymu a v r 1969 v Kongu. Rozšíření viru zhruba odpovídá geografické distribuci jeho nejdůležitějšího přenašeče – klíštěte rodu *Hyalomma* – v Asii, v Africe a na jihu Evropy [Viz obr. 6]. Nejvíce lidských případů je každoročně v Turecku, kde má výskyt narůstající trend. V r. 2008 bylo v Turecku hlášeno 1154 nemocných CCHF, z nichž 54 zemřelo. Dalšími zeměmi s vysokým výskytem CCHF jsou Pákistán, Írán, Jihoafrická republika, v Evropě Kosovo, Albánie, Bulharsko a v r. 2008 byl hlášen první případ s fatálním koncem v Řecku v blízkosti hranic s Tureckem.

**Obr. 6.: Země s hlášeným endemickým výskytem viru CCHF [Zdroj: Pierre Formenty, et al. In Ergonul and Whitehouse, CCHF, Springer, 2007]**



Pierre Formenty, et al. In Ergonul & Whitehouse, CCHF, Springer, 2007

Inkubační doba se pohybuje mezi 1 až 7 dny, kratší je při přenosu z nakaženého klíštěte, delší při infekci prostřednictvím infikované zvířecí krve a tkání. Onemocnění začíná náhle vysokou horečkou a bolestmi svalů, vyskytují se závratě, světlolachost, bolest břicha, zvracení a průjem, po několika dnech se může objevit zmatenost a agresivita, která je vystřídána depresí a somnolencí. Obvykle jsou známkou hepatopatie. Okolo 7. dne se objevují krvácivé projevy různé závažnosti. Pacient zemírá obvykle okolo 3. dne po nástupu krvácivých projevů anebo po této době začíná období rekonvalescence. Onemocnění má přibližně 30% smrtost.

**Laboratorní diagnostika** přímými metodami z krve se provádí v období virémie, která trvá 7-9 dní od prvních příznaků, převažuje průkaz virové RNA metodou PCR, je možno se pokusit i o izolaci viru. Vzhledem k vysokému riziku laboratorní nákazy při kultivaci viru CCHF jsou tyto metodiky vyhrazeny jen pro vysoce specializovaná pracoviště s příslušnou úrovní zabezpečení. Specifické protilátky IgM i IgG se objevují okolo 7. dne nemoci. V ČR se diagnostika CCHF zatím neprovádí, ale u suspektních případů je možno ji zprostředkovat v zahraničí.

## Japonská encefalitida

Virus japonské B encefalitidy patří do antigenní skupiny japonské encefalitidy čeledi *Flaviviridae*. Endemicky se vyskytuje v jihovýchodní Asii [viz obr. 7].

Obr. 7.: Země s hlášeným endemickým výskytem viru japonské encefalitidy  
[Zdroj: WHO]



Jedná se o zoonotický komárů přenášený arbovirus, zvířecím rezervoárem jsou především koně a prasata. Virus je šířen komáry rodu *Culex*. Nejvíce onemocní se vyskytuje ve venkovských a zemědělských oblastech v srpnu a v září v souvislosti se zvýšenou aktivitou komárů. První velká epidemie je známa z roku 1924, kdy v Japonsku podlehl nákaze okolo 4000 osob. Z endemických oblastí Asie je hlášeno okolo 30 000 až 50 000 ročně a řadí se zde k nejdůležitějším původcům virových meningoencefalitid.

Inkubační doba se pohybuje mezi 6-16 dny. Ve většině případů probíhá nákaza bez příznaků nebo subklinicky. Přibližně u 1 ze 300 osob se infekce projeví jako závažná meningoencefalitida, přičemž nejtěžší průběh mívá onemocnění u malých dětí a starých osob. Úvodními symptomy jsou horečka, bolest hlavy, dále zmatenost, křeče, obnmy, porucha zraku, následuje koma a přibližně ve 30 % onemocnění končí smrtelně. Rekonvalescence je velmi pozvolná a onemocnění přibližně v 50% zanechává trvalé následky v podobě neurologického postižení. Je k dispozici živá očkovací látka, která se doporučuje cestovatelům do rizikových oblastí.

**Laboratorní diagnostika.** Pokus o izolaci viru nebo průkaz virové RNA může být úspěšný v průběhu prvních dní po nástupu příznaků z krve nebo z likvoru u neuroinvasivních případů. Mezi používané sérologické testy patří komplementfixační test nebo specifitější virusneutralizační test. Je možný i průkaz protilátek ve třídách IgG a IgM za použití komerčních setů na principu ELISA nebo NIF.

NRL ČR pro arboviry ZÚ Ostrava provádí diagnostiku infekcí virem japonské B encefalitidy průkazem specifických protilátek IgG a IgM metodou NIF a metodou

KFR.

### Závěr

Článek nemohl obsáhnout všechny potenciálně nebezpečné arboviry, protože jich existují stovky. Byly vybrány jen nejdůležitější z nich z hlediska možného importu do ČR. NRL ČR pro arboviry je součástí evropské sítě pro diagnostiku importovaných virových nákaz (ENIVD). Na základě vývoje epidemiologické situace v Evropě a ve světě NRL zavádí nové diagnostické metody, zúčastňuje se mezinárodních systémů kontroly kvality v diagnostice exotických infekcí a je schopna zajistit v zahraničí i diagnostiku mnoha dalších virových nákaz, jejichž diagnostika v ČR není dostupná.

### Literatura

1. Januška J, Daneš L, Heinz F. Laboratorní vyšetřovací metody arbovirových nákaz a virových nákaz šířených hlodavci. Praha: Avicenum; 1990. ISBN 80-201-0068-7
2. Hubálek Z, Halouzka J. Arthropod-borne viruses of vertebrates in Europe. Acta Scientiarum Naturalium. Brno, 1996, 10(4-5). ISSN 0032-8758
3. Hammon WM, Sather GE. Arboviry. In: Lennette EH et al. Laboratorní vyšetřovací metody virových a rickettsiálních nákaz. Praha: Avicenum; 1974. p. 144-173
4. Rudolf I, Hubálek Z, Šikutová S, Švec P. Opomíjené virové infekce přenášené hematofágními členovci v České republice. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2008; 57(3): 80-89
5. Hubálek Z, Halouzka J, Juricová Z. West Nile Fever in Czechland. Emerg Infect Dis. 1999, 5(4), 594-595
6. Espmark A, Niklasson B. Ockelbo disease in Sweden: epidemiological, clinical and virological data from the 1982 outbreak. Am J Trop Med Hyg 1984; 33: 1203-1211
7. Zelená H, Januška J, Raszka J. Současná situace ve výskytu horečky dengue ve světě. Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2007; 16(6): 40-43
8. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in Travelers. N Engl J Med 2005; 353(5): 924-932
9. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Re-emergence of chikungunya and o'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. Journal of Gen Virol. 2000; 81: 471-479
10. Rampal, Sharda M, Meena H. Neurological complications in chikungunya fever. J Assoc Physicians India. 2007 Nov; 55: 765-9
11. Jossieran L, Paquet C, Zehngoun A, Caillere N, et al. Chikungunya Disease Outbreak, Reunion Island. Emerg Infect Dis. 2006; 12(12): 1994-1995
12. Nicoletti L, Ciccozzi M, Marchi A, Fiorentini C, et al. Chikungunya and Dengue Viruses in Travelers. Emerg Infect Dis. 2008; 14: 177-8
13. Depoortere E, Coulombier D, Brooker S, De Valk H, et al. Chikungunya risk assessment for Europe: recommendations for action. Euro surveill. 2006 May; 11(19) Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2956>
14. Zelená H, Januška J, Raszka J, Mandáková Z. První průkaz importované infekce virem chikungunya v České republice. Klin mikrobiol inf lék. 2006; 12(6): 238-239
15. Zelená H, Januška J, Raszka J. Zkušenosti se sérologickou diagnostikou horečky chikungunya. Klin mikrobiol inf lék. 2008; (v tisku)
16. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, et al. Chikungunya in North-Eastern Italy: A Summing up of the outbreak. Euro surveill. 2007 Nov 22; 12(11) Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3313>
17. Niedrig M, Sonnenberg K, Steinhagen K, Paweska JT. Comparison of ELISA and immunoassays for measurement of IgG and IgM antibody to West Nile virus in human sera against virus neutralisation. J Virol Met. 2007; 139: 103-105
18. Pfeleiderer C, Blumel J, Schmidt M, Kurth Roth W et al. West Nile virus and blood product safety in Germany. J Med Vir. 2008; 80: 557-563
19. Cook GC, Zumla AI et al. Manson's Tropical Diseases. Saunders Elsevier. 22th edition. 2009; ISBN 978-1-4160-4471-0

Soukromým osobám výsledky vyšetření telefonicky nesdělujeme z důvodu ochrany osobních údajů (zákon č.101/2000 Sb.).

Ve výjimečných případech, pouze pokud lékař uvede na žádance o vyšetření požadavek o sdělení výsledku pacientovi (např. z důvodu plánované dovolené, letních dětských táborů), bude pacientovi výsledek nahlášen, lékař však zároveň na sebe bere plnou zodpovědnost, že pacient může špatně posoudit interpretaci výsledku.

Jedná se především o běžná bakteriologická a virologická vyšetření (průjmová onemocnění, bolesti v krku apod.).

## ZDRAVOTNÍ ÚSTAV SE SÍDLEM V OSTRAVĚ

Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava, tel.: +420 596 200 111, e-mail: [podatelna@zuova.cz](mailto:podatelna@zuova.cz), [www.zuova.cz](http://www.zuova.cz)

### Centrum klinických laboratoří

Redakční rada zpravodaje: Mgr. Hana Bílková Fránková, RNDr. Pavlína Lysková, MVDr. Romana Mašková, Mgr. Pavla Szewieczková

Tisk - **KARLIS+CO**, Náklad - 1.500ks