

Histopatologické nálezy v obličke u pacientov s COVID-19

Vanessa Katharina Seibert¹, Pavol Janega^{1,2,3}, Lucia Krivošíková¹,
Kristína Mikuš-Kuracinová^{1,2}, Andrea Janegová¹, Pavel Babál^{1,2}

¹Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

²MEDIREX GROUP ACADEMY n. o., Nitra

³Centrum experimentálnej medicíny, Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Pandémia spôsobená infekciou vírusom SARS-CoV-2 spôsobila ochorenie COVID-19, ktoré postihlo milióny ľudí. Dominantný klinický prejav súvisí s postihnutím pľúcneho tkaniva, ale môže dôjsť k narušeniu viacerých ďalších orgánových systémov. Patologické zmeny v tkanivách sú spôsobené priamou vírusovou infekciou, reakciou imunitného systému a aplikovanými terapeutickými zásahmi. Cieľom práce je zhodnotiť morfológické zmeny v obličkovom tkanive pacientov s COVID-19 vo vzťahu ku klinickým údajom. Vzorky obličkového tkaniva od 42 pacientov, ktorí zomreli v dôsledku COVID-19 v 1. a 2. vlně na Slovensku v období od marca 2020 do februára 2021, boli histopatologicky vyhodnotené svetelnou mikroskopiou. Morfológické zmeny boli korelované s klinickými údajmi (diabetes mellitus, artériová hypertenzia, akútne a chronické ochorenie obličiek), ako aj s laboratornými údajmi, ako sú hladiny kreatinínu a dĺžka hospitalizácie. Súvislosti sa hodnotili analýzou rozptylu. Skupinu tvorilo 42 pacientov (priemerný vek 74,4 roka; 22 žien; 20 mužov). Morfológické zmeny, ktoré možno spájať s klinickými údajmi, sa týkajú nekrózy kanálikov a intervalu medzi smrťou a pitvou ($p < 0,01$), artériosklerózy veľkých ciev a maximálnej hladiny kreatinínu ($p < 0,01$), intersticiálneho zápalového infiltrátu a maximálnej hladiny kreatinínu ($p < 0,05$). Akútnu aj chronickú renálnu insuficienciu možno spájať s glomerulosklerózou ($p < 0,05$), obezitu s kanálikovou nekrozou epitelu ($p < 0,05$). Pacienti s diabetom mellitom (DM) mali arteriosklerózu ($p < 0,05$), zhrubnutie mezangia ($p < 0,05$) a intersticiálny zápalový infiltrát ($p < 0,01$). Existuje významná korelácia patologických zmien v obličkovom tkanive so systémovými ochoreniami a niektorými klinickými údajmi zosnulých pacientov s COVID-19.

Kľúčové slová: SARS-CoV-2, obličky, histopatológia, kanalikulárny epitel, pitva

Histopathological findings in the kidney of patients with COVID-19

Pandemic infection with SARS-CoV-2 caused COVID-19 disease affecting millions of people. The dominant clinical manifestation is related to pulmonary tissue affection, but several other organ systems can be disturbed. Pathological changes in tissues are caused by a direct viral infection, the immune system reaction and the applied therapeutic interventions. The presented research aims to evaluate morphological changes in the renal tissue of COVID-19 patients concerning clinical data. Kidney tissue samples from 42 patients who died due to COVID-19 in Slovakia's 1st and 2nd wave between March 2020 and February 2021 have been histopathologically evaluated by light microscopy. The morphological changes were correlated with clinical data (diabetes mellitus, arterial hypertension, acute and chronic renal disease) and laboratory data such as creatinine levels and hospitalization period. Associations were evaluated by analysis of variance. Among 42 patients (mean age 74.4; 22 females; 20 males), morphological changes which can be associated with clinical data refer to canalicular necrosis and death – autopsy interval ($p < 0,01$), arteriosclerosis of large vessels and maximum creatinine levels ($p < 0,01$), interstitial inflammatory infiltrate and maximum creatinine levels ($p < 0,05$). Both acute and chronic renal insufficiency can be linked to glomerulosclerosis ($p < 0,05$) and obesity with necrosis of canalicular epithelium ($p < 0,05$). Patients with Diabetes mellitus relate to arteriosclerosis ($p < 0,05$), mesangial thickening ($p < 0,05$) and interstitial inflammatory infiltrate ($p < 0,01$). There is a significant correlation between pathological changes in renal tissue with systemic diseases and some clinical data of deceased COVID-19 patients.

Keywords: SARS-CoV-2, kidney, histopathology, tubular epithelium, autopsy

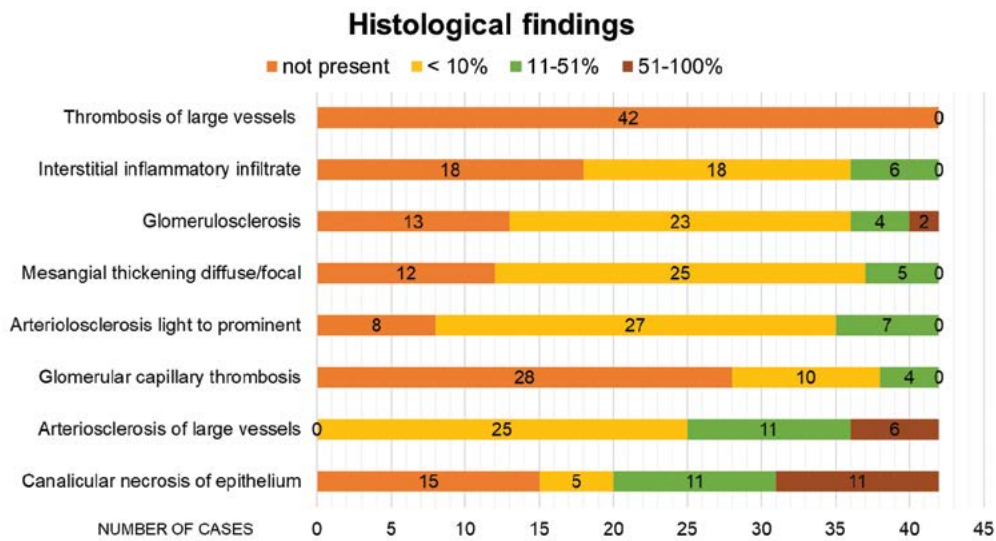
NewsLab, 2022; roč. 13 (2): 53 – 57

Úvod

Pandémia ochorenia COVID-19 sa dotkla každého. Na jej začiatku koncom r. 2019, málokto predpokladal celosvetový dosah tejto vírusovej infekcie. SARS-CoV-2 vírusová infekcia

postihuje predovšetkým dýchaciu sústavu. Vyvoláva aj systémové reakcie, ktoré poškodzujú rôzne orgánové systémy. Navyše po prekonaní akútnej infekcie môže viesť k rozvoju „long COVID“ syndrómu^(1,2).

Obrázok 1. Sumárne zhrnutie histologických zmien vo vyhodnocovaných vzorkách tkaniva obličky u pacientov s COVID-19.



V priebehu pandémie sa postupne hromadili poznatky o patogenéze a klinickej symptomatológii COVID-19, viaceré otázky však zostávajú aj v súčasnosti nezodpovedané. Dominantné je postihnutie respiračného systému s poškodením pľúcneho tkaniva, ktoré v mnohých prípadoch vedie až k smrti^(3,4). Trombembolizmus je častým sprievodným prejavom SARS-CoV-2 infekcie⁽⁵⁾. Systémové prejavy ochorenia často zahŕňajú poškodenie rôznych orgánov, osobitne obličiek, na ktorých patológii sa podieľajú viaceré faktory vrátane globálnej ischémie, ako aj vírusová infekcia kanalikulárneho epitelu⁽⁶⁾.

V predkladanej práci vyhodnocujeme morfológické zmeny v tkanive obličiek u pacientov, ktorí zomreli na následky ochorenia COVID-19. Osobitnú pozornosť venujeme pacientom s niektorými komorbiditami, ako je diabetes mellitus, hypertenzná choroba a preexistujúce renálne choroby.

Materiál a metódy

Vyšetrili sme nekroptické vzorky tkaniva obličiek odobraté pacientom, ktorí zomreli v období od apríla 2020 do februára 2021 so základnou príčinou smrti stanovenou COVID-19. Infekcia SARS-CoV-2 bola potvrdená PCR testom výteru nosohltana.

Súbor 42 pacientov tvorilo 22 žien a 20 mužov s priemerným vekom 74,4 r. Vzorky tkaniva odobraté pri pitve boli rutinne spracované formol-parafínovou technológiou, zaliate do parafínových bločkov, narezané na 5 µm hrubé rezy a zafarbené hematoxylínom a eozínom. Preparáty sme vyhodnotili vo svetelnom mikroskope (Leica DM2000, Wetzlar, Germany).

Jednotlivé časti nefrónu boli hodnotené so zameraním na nasledovných 8 charakteristík: semikvantitatívne sme vyhodnocovali prítomnosť glomerulosklerózy, glomerulovú kapilárnu trombózu, trombózu veľkých ciev, nekrózu kanalikulovej epitelovej výstelky a intersticiálny zápalový infiltrát. Prítomná arterioskleróza, arterioloskleróza a zhrubnutie mezangia boli hodnotené ako mierne, stredne ťažké, až závažné. Rozsah postihnutia bol mierny (do 10 %), stredný (do 50 %) a závažný (nad 50 %). Nálezy boli zaznamenané v tabuľke a podrobené analýze.

Základné klinické dáta pacientov zahŕňali vek, pohlavie, komorbidity. Osobitnú pozornosť sme venovali artériovej hypertenzii, obezite, diabetu mellitu, preexistujúcim obličkovým chorobám ako akútna a chronická renálna insuficiencia.

Ďalej sme zaznamenávali údaje o dĺžke hospitalizácie, intervale medzi smrťou a patologickoanatomickou pitvou. Z laboratórnych dát sme zaznamenávali úroveň kreatinínu a odhad GFR použitím rovnice s CKD-EPI.

Zozbierané dáta boli následne štatisticky vyhodnotené metódou analýzy variácií.

Výsledky

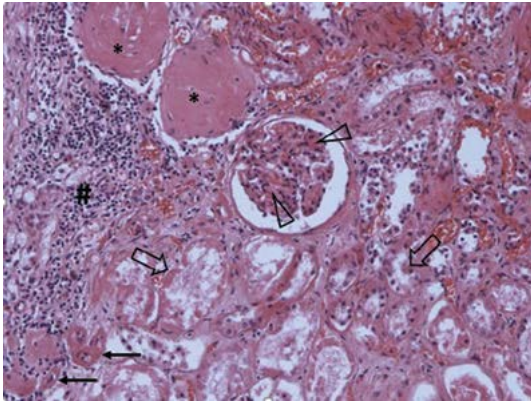
Priemerná dĺžka hospitalizácie vyšetovaných pacientov až po úmrtie bola 9 dní. Interval medzi úmrtím a pitvou bol priemerne 31,2 hodiny.

Výskyt komorbidít bol nasledovný: 73,8 % pacientov malo artériovú hypertenziu, 33,3 % malo diabetes mellitus (DM) a 30,9 % bolo obéznych. Akútnu renálnu insuficienciu mala jedna tretina (33,3 %) a chronické renálne zlyhanie bolo uvedené u 30,9 % pacientov. U 4 pacientov z vyšetovaného súboru nebola v klinickej dokumentácii žiadna z spomenutých chorôb.

Histologické vyšetrenie odhalilo arteriosklerózu veľkých artérií u všetkých pacientov, v 6 prípadoch hodnotenú ako závažnú. Arterioloskleróza bola v 80,9 % prípadov, glomeruloskleróza v 76,2 % a zhrubnutie mezangia v 71,4 % pacientov. V 7 prípadoch bola arterioloskleróza stredne závažného stupňa. Glomeruloskleróza bola v 4 prípadoch stredného a u 2 pacientov závažného rozsahu. Zhrubnutie mezangia bolo v 5 prípadoch stredného rozsahu. Nálezy sú zhrnuté v grafickej forme na **obrázku 1**.

Nekrózu kanalikulárneho epitelu sme zistili u 27 pacientov (64,3 %), z toho u 11 stredného a u 11 závažného rozsahu. U týchto 11 pacientov sme vo všetkých prípadoch zistili arteriosklerózu veľkých ciev a u 7 aj arteriolosklerózu. Zhrubnutie mezangia, glomeruloskleróza a intersticiálny zápalový infiltrát boli v 45,5 % týchto prípadov (**obrázok 2**). U 10 z týchto 11 prípadov s rozsiahlou tubulárnou nekrozou bola artériová

Obrázok 2. Tkanivo obličky u pacienta s COVID-19 a klinicky diagnostikovanou hypertenznou chorobou a diabetom mellitom. Mikroskopický nálež odhalil arteriolosklerózu so zhrubnutím stien arteriol (šípka) a zhrubnutím mezangia (hrot šípky), početné glomeruly boli fibrotické (*), ložiskovo boli prítomné lymfocytové intersticiálne infiltráty (#). Epitelová výstelka proximálnych tubulov niekde obsahovala zachované jadrá (otvorená šípka vpravo), väčšina buniek bola nekrotická bez identifikovateľných jadier (otvorená šípka vľavo).



hypertenzia, u 3 diabetes mellitus, dvaja pacienti mali akútne a traja chronické renálne zlyhanie.

Štatistická analýza variácií ukázala veľmi významnú asociáciu nálezu kanalikulárnej nekrózy s dĺžkou intervalu od smrti po pitvu, s nálezom artériosklerózy veľkých ciev a hladiny kreatinínu. Akútna aj chronická renálna insuficiencia boli asociované s glomerulosklerózou, obezita s kanalikulárnou nekrozou, nálezy arteriolosklerózy a zhrubnutého mezangia s diabetom mellitom. Hranične významne korelovali nálezy arteriolosklerózy s artériovou hypertenziou, glomeruloskleróza s úrovňou GFR a diagnóza diabetes mellitus s nálezmi kanalikulárnej nekrózy, arteriolosklerózy a sklerózy veľkých ciev. Korelácie sú prehľadne zhrnuté v **tabuľke 1**.

Diskusia

Post mortem štúdie predstavujú nenahraditeľný zdroj poznatkov o dôsledkoch SARS-CoV-2 vírusovej infekcie. Väčšina štúdií je zameraných na zmeny v pľúcach, tkanivá iných

orgánov však môžu tiež byť značne poškodené a prispievajú k nepriaznivému koncu ochorenia. Predkladaná štúdia vychádza z pitevných nálezov 42 pacientov, ktorí zomreli na COVID-19 v priebehu rokov 2020 a 2021. Nekrotické nálezy v obličkovom tkanive koreluje s klinickými údajmi a komorbiditami pacientov. Výsledky štúdie môžu poskytnúť dôležité informácie pre ďalší výskum ochorenia COVID-19 a sprievodného poškodenia obličiek.

Jedným zo závažných nálezov je silný súvis nekrózy kanalikulárneho epitelu s dĺžkou intervalu medzi úmrtím a pitvou. Táto významná korelácia sa dá vysvetliť iba čiastočne ako dôsledok autolýzy. Vzhľadom na podobné histomorfologické črty akútnej tubulárnej nekrózy rozlíšenie medzi nimi je ťažké. Túto skutočnosť uvádzajú aj Santoriello a spol.⁽⁷⁾ v štúdiu s posmrtným intervalom priemerne 21,8 hod. a nálezom, že akútne tubulárne poškodenie je prekryté posmrtnou autolýzou. Podobný nálež akútneho tubulárneho poškodenia však ukazuje aj čínska štúdia, v ktorej interval medzi smrťou a pitvou bol 1 – 6 hod., a teda spojenie nálezu tubulárnej nekrózy s posmrtnou autolýzou je nepravdepodobné⁽⁸⁾. Aj výsledky ďalšej retrospektívnej analýzy s posmrtným intervalom do 24 hod. ukazujú poškodenie tubulárneho epitelu ako najzávažnejší nálež⁽⁹⁾. Je teda zrejme, že autolýza sa podieľa na histologickom obraze tubulárnej nekrózy, ale základnou príčinou je poškodenie základným ochorením COVID-19.

Viaceré štúdie dokumentujú rozšírené mezangium, artériosklerózu artérií stredného kalibru a fokálnu segmentálnu glomerulosklerózu. Častý je nálež glomerulových a peritubulárnych oklúzií erytrocytmi bez doštičiek alebo trombov. Štúdia Su a spol.⁽⁶⁾ s pacientmi s vekovým priemerom 69 rokov je podobná nášmu súboru, kde 11 z 26 vyšetrených prípadov bolo s diagnostikovaným diabetom mellitom, artériovou hypertenziou alebo obidvoma chorobami a aj nálezy v obličkách boli podobné tým v našej štúdiu.

Maximálne hladiny kreatinínu v našej štúdiu zodpovedali miere intersticiálneho zápalového infiltrátu, ako aj artérioskleróze veľkých artérií. V jednej práci zo Slovinska bola taktiež potvrdená asociácia hladiny sérového kreatinínu so stupňom artériosklerózy koronárnych artérií. Práca takisto odhalila, že zvýšené hladiny sérového kreatinínu môžu byť spojené so stenózou renálnych artérií⁽¹⁰⁾. Ich závery, že kre-

Tabuľka 1. Korelácia morfológických nálezov v obličkách s vybratými sledovanými klinickými údajmi. Úroveň glomerulovej filtrácie bola hodnotená ako pomer CKD-EPI

Morfologické nálezy	Asociované klinické údaje	Štatistická významnosť
Nekróza kanalikulárneho epitelu	Interval úmrtie – pitva	p < 0,01
Artérioskleróza veľkých ciev	max. hladina kreatinínu	p < 0,01
Intersticiálny zápalový infiltrát	Max. hladina kreatinínu	p < 0,05
Glomeruloskleróza	Akútna renálna insuficiencia	p < 0,05
Glomeruloskleróza	Chron. renálna insuficiencia	p < 0,05
Intersticiálny zápalový infiltrát	Diabetes mellitus	p < 0,01
Zhrubnutie mezangia	Diabetes mellitus	p < 0,05
Arterioloskleróza	Diabetes mellitus	p < 0,05
Nekróza kanalikulárneho epitelu	Obezita	p < 0,05
Arterioloskleróza	Hypertenzná choroba	p = 0,083
Nekróza kanalikulárneho epitelu	Diabetes mellitus	p = 0,063
Artérioskleróza veľkých ciev	Diabetes mellitus	p = 0,057
Glomeruloskleróza	max. CKD-EPI	p = 0,1

atinín môže byť znakom nefrovaskulopatie so štrukturálnymi zmenami tkaniva obličky, súhlasia aj s našimi zisteniami.

V našom súbore sa potvrdilo, že pacienti s diabetom mellitom majú často chronickú intersticiálnu zápalovú infiltráciu, ako aj artériosklerózu a zhrubnuté mezangium glomerulov. Tieto nálezy súhlasia s nálezmi v predchádzajúcich štúdiách, v ktorých väčšina glomerulov mala štrukturálne zmeny u pacientov s komorbiditami ako diabetes mellitus a dlhodobá hypertenzná choroba⁽¹¹⁾. Naš nález intersticiálnych zápalových infiltrátov iné štúdie neprezentovali.

Naša práca poukázala na súvislosť medzi obezitou a nekrozou kanalikulárneho epitelu, ktorá nebola dosiaľ uvedená v iných prácach. Viacerí uviedli, že obezita je jedným zo závažných faktorov rozvoja chronického postihnutia obličiek, osobitne glomerulopatií a nefrolitiázy⁽¹²⁾. Vzhľadom na skutočnosť, že obezita je príčinnne spojená s rozvojom kardiovaskulárnych chorôb a úzko súvisí s diabetom mellitom, náš nález korelácie obezity s morfológickým obrazom akútneho renálneho zlyhania s nekrozou kanalikulárneho epitelu nie je neočakávaný⁽¹³⁾.

Predkladané výsledky je treba interpretovať s určitou opatrnosťou. Počet 42 vyšetovaných prípadov COVID-19 relatívne nie je rozsiahly, ale v porovnaní s inými štúdiami dostatočne reprezentatívny. Vzhľadom na skutočnosť, že prípady pochádzajú z rôznych centier na Slovensku, klinické dáta COVID-19 infikovaných pacientov možno zovšeobecniť.

Je potrebné pamätať aj na rôzne typy liekov, ktoré pacienti dostávajú počas liečenia v nemocnici vzhľadom na ich nefrotoxicitu a možnosť participácie na rozvoji opísaných morfológických zmien. Nielen medikamentózna liečba, ale aj dialýza sa mohla podieľať na osude pacienta. Tieto faktory je potrebné vziať do úvahy pri určení terapeutických prostriedkov, osobitne pri zvážení ich možného dosahu na funkčnú a morfológickú postihnutie obličiek.

Záver

Pandémia, ktorá vznikla koncom r. 2019, sa stala výzvou pre celosvetovú populáciu. Osobitne sektor zdravotníctva bol

výrazne zasiahnutý. SARS-CoV-2 infekcia nepredstavuje iba respiračné ochorenie, ale postihuje aj oné orgány a tkanivá. Vzhľadom na zvýšenú úmrtnosť na túto infekciu choroba COVID-19 sa stala najčastejšou príčinou smrti v mnohých krajinách, osobitne v USA⁽¹⁴⁾. Viaceré štúdie poukázali na dôležitosť celkového zdravotného stavu a komorbidity, ktoré predstavujú závažné rizikové faktory nepriaznivého vývoja infekcie. U pacientov so závažnými zdravotnými problémami je potreba hospitalizácie šesťnásobná v porovnaní s bežnou populáciou⁽¹⁵⁾. Osobitne postihnutie obličiek pri infekcii SARS-CoV-2 je časté⁽¹⁶⁾. Dokumentované nálezy post mortem často uvádzajú epitelovú nekrozu a akútne tubulárne poškodenie^(11,17).

Naša práca dokumentuje morfológické zmeny renálneho tkaniva u pacientov, ktorí umreli na následky COVID-19. Preukázala priamy vzťah vírusovej infekcie a špecifických zmien v obličkovom tkanive. Navyše poukázala na úlohu komorbidity a klinických nálezov, ktoré treba vziať do úvahy.

Najzávažnejším nálezom sa ukázala korelácia kanalikulárnej nekrózy a intervalu medzi pitvou a úmrtím. Napriek faktoru autolýzy sa potvrdila akútna tubulárna nekroza ako jeden z kľúčových nálezov pri COVID-19. Zvýšený sérový kreatinín je súčasťou artériosklerotického postihnutia renálnych ciev. Potvrdil sa súvis nálezov zhrubnutého mezangia a artériosklerózy s ochorením diabetu mellitu. Navyše, preukázala sa súvislosť medzi obezitou a nekrozou kanalikulárneho epitelu. Keďže obezita sa spája s diabetom mellitom ako nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárnych chorôb, má svoj podiel aj na rozvoji kanalikulárnej nekrózy.

Podakovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Vývoj biomodelov pre zlepšenie hodnotenia účinnosti liekov a látok, ktoré majú potenciál pri liečbe COVID-19 (COVID-19), kód ITMS: 313010AVG3, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

LITERATÚRA

1. Wang J, Jiang M, Chen X, et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol* 2020; 108(1): 17-41.
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324(6): 603-605.
3. Krivosíková L, Horák S, Mikuš-Kuracinová K, et al. Príspevok imunohistochemie k histomorfologickej diagnostike COVID-19 pneumónie. *NewsLab* 2021; 12(1): 12-16.
4. Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19(3): 141-154.
5. Gavriatopoulou M, Ntanasios-Stathopoulos I, Korompoki E, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med* 2021; 21(2): 167-179.
6. Babal P, Krivosikova L, Sarvaicova L, et al. Intrauterine Fetal Demise After Uncomplicated COVID-19: What Can We Learn from the Case? *Virus* 2021; 13(12).
7. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(9): 2158-2167.
8. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 98(1): 219-227.
9. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun* 2021; 12(1): 2506.
10. Cerne D, Kaplan-Pavlovic S, Kranjec I, et al. Mildly elevated serum creatinine concentration correlates with the extent of coronary atherosclerosis. *Ren Fail* 2000; 22(6): 799-808.
11. Golmai P, Larsen CP, DeVita MV, et al. Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(9): 1944-1947.
12. Silva Junior GB, Bentes AC, Daher EF, et al. Obesity and kidney disease. *J Bras Nefrol* 2017; 39(1): 65-69.
13. Garcia-Carro C, Vergara A, Bermejo S, et al. A Nephrologist Perspective on Obesity: From Kidney Injury to Clinical Management. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 655871.
14. Ahmad FB, Cisewski JA, Minino A, et al. Provisional Mortality Data – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(14): 519-522.

15. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(24): 759–765.

16. Smarz-Widelska I, Grywalska E, Morawska I, et al. Pathophysiology and Clinical Manifestations of COVID-19-Related Acute Kidney Injury-The Current State of Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2021; 22(13).

17. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020; 77(2): 198–209.

prof. MUDr. Pavel Babál, CSc.

Ústav patologickej anatómie
Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
e-mail: pavel.babal@fmed.uniba.sk