

Edyta Grąbczewska, Małgorzata Pawłowska

**OBRAZ MORFOLOGICZNY WĄTROBY W PRZEBIEGU
PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C
U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV NIELECZONYCH
ANTYRETROWIRUSOWO**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: Waldemar Halota

W pracy porównano wyniki badań morfologicznych wątroby w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z koinfekcją HIV i HCV oraz z izolowanym zakażeniem HCV. Wykazano, że zakażenie HIV nie przyspiesza historii naturalnej choroby wątroby.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, zakażenie HIV, wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa – HAART

Key words: chronic hepatitis C, HIV-infection, high active antiretroviral therapy – HAART

WSTĘP

Współistniejące zakażenia HIV i HCV dotyczą około 10 milionów ludzi na świecie, najczęściej narkomanów oraz chorych na hemofilię (1,2). W Polsce są to głównie pacjenci uzależnieni od środków odurzających przyjmowanych drogą dożylną. Szacuje się, że odsetek zakażonych HCV wśród HIV-seropozytywnych narkomanów i chorych na hemofilię wynosi odpowiednio 80% i 98% (3).

Zdaniem wielu badaczy przewlekłe zapalenie wątroby typu C u zakażonych HIV prowadzi szybko do niekorzystnych następstw chorobowych, przyczynia się do wzrostu liczby hospitalizacji i zgonów spowodowanych chorobą wątroby. Wskazuje się, że w 75% przypadków są to następstwa kliniczne zakażeń HCV (4). Według niektórych autorów HCV jest nowym zakażeniem oportunistycznym, a współistniejące zakażenie HIV spełnia rolę kofaktora procesu zapalnego i włóknienia w wątrobie (5,6). Mechanizm, w którym zakażenie HIV ma przyspieszać historię naturalną zakażenia HCV jest niejasny. Pogląd, iż w tych przypadkach wpływ na postęp procesu chorobowego w wątrobie wywiera wysoka replikacja wirusa HCV jest kontrowersyjny (7,8). Wskazuje się również, że istotną rolę może odgrywać postępująca degradacja układu immunologicznego. *Allory* i wsp. obserwowali postęp procesu chorobowego w wątrobie u pacjentów z liczbą limfocytów poniżej 200/mm³, podobne wnioski wynikają też z badań innych autorów (9,10,11).

Własne obserwacje grupy pacjentów zakażonych HIV i HCV dotychczas nie potwierdzały tych poglądów. Badania prowadzone w dwóch polskich ośrodkach przed erą HA-ART wskazywały, że zakażenie HCV współistniejące z HIV cechuje niewielka manifestacja kliniczna i morfologiczna (12,13). Również w latach ostatnich nie obserwowano, w przeciwieństwie do innych badaczy, wzrostu liczby hospitalizacji z powodu chorób wątroby wśród pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV i HCV. W tym kontekście zdecydowano się zweryfikować własne obserwacje na podstawie szczegółowo zaplanowanych badań.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 61 chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C, w tym 21 również zakażonych HIV. U każdego z zakwalifikowanych do badań wykluczono współistnienie innych przyczyn mogących wywołać zmiany chorobowe w wątrobie.

Grupę I utworzyło 21 osób zakażonych HIV i HCV, 7 kobiet i 14 mężczyzn w wieku 23-57 lat, średnia wieku 31,5 roku. Domniemany okres zakażenia HCV wynosił około 6 lat, zakażenia HIV około 7 lat. U wszystkich pacjentów z tej grupy powodem diagnostyki w kierunku zakażenia HCV było rozpoznanie zakażenia HIV.

Do grupy II zakwalifikowano 40 osób z izolowanym zakażeniem HCV, 22 kobiety i 18 mężczyzn w wieku 21-59 lat, średnia wieku wynosiła 40,1 roku. U wszystkich pacjentów z tej grupy wykluczono zakażenie HIV. Domniemany okres zakażenia HCV wynosił około 5 lat.

Za początek okresu zakażenia HIV i HCV przyjęto datę pierwszego wykrycia obecności przeciwciał anty-HIV i anty-HCV w surowicy krwi.

U każdego pacjenta przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe. W pracy uwzględniono wyniki wybranych badań laboratoryjnych oraz wyniki badań histopatologicznych wątroby. U pacjentów z grupy I oznaczono stężenie wirerii HIV oraz liczbę limfocytów CD4.

Aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) oznaczano metodą kinetyczną na analizatorze KONELAB 20i firmy bioMerieux.

Przeciwciała anty-HCV w surowicy krwi wykrywano testem immunoenzymatycznym ELISA przy użyciu analizatora ETI-Max 300 firmy DiaSorin. Obecność przeciwciał anty-HIV w surowicy krwi wykrywano testem immunoenzymatycznym EIA IV generacji VIDAS HIV DUO z odczynnikiem VIDAS HIV DUO (HIV 4) firmy bioMerieux. Wynik dodatni potwierdzono przy użyciu testu Western blot INNO-LIA HIV Confirmation firmy INNOGENETICS. Markery serologiczne zakażenia HBV (HBsAg, HBeAg, anty-HBc IgM, anty-HBe, anty-HBc total) wykrywano za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA przy użyciu analizatora ETI-Max 300 firmy DiaSorin.

Bezwzględna liczbę limfocytów CD4 oznaczano metodą immunofluorescencji bezpośredniej z użyciem przeciwciał monoklonalnych znakowanych fluoresceiną i fikoerytryną firmy Dako z wykorzystaniem cytometru przepływowego Dako Galaxy.

HCV-RNA oznaczano ilościowo z zastosowaniem polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) testem AMPLICOR HCV MONITOR v2.0 firmy Roche. Genotyp HCV określano testem INNO-LIPA HCV II firmy INNOGENETICS.

HIV-RNA oznaczano ilościowo z zastosowaniem polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) testem COBAS AMPLICOR HIV 1.5 firmy Roche.

Przezskórną biopsję wątroby wykonywano metodą Menghiniego przy użyciu zestawu jednorazowego użytku HEPAFIX 1,4 firmy Braun. Uzyskane wycinki konserwowano w 10% roztworze formaliny. Biopsjaty wątroby oceniano histopatologicznie stosując zmodyfikowaną skalę Scheuera opisującą aktywność zmian zapalnych (grading) oraz włóknienie (staging) w stopniach od 0 do 4.

Otrzymane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Do sprawdzenia zgodności rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym zastosowano test Lillieforsa. W przypadku prób o rozkładzie zbliżonym do normalnego, do porównania średnich wykorzystywano test t-Studenta dla zmiennych niezależnych i analizę wariancji. Gdy rozkład różnił się istotnie od rozkładu normalnego, istotność różnicy między grupami sprawdzono stosując testy nieparametryczne U Manna-Whitneya oraz test Kruskala-Wallisa. Proporcje w grupach oceniano przy pomocy współczynnika korelacji Spearmana.

Obliczeń dokonano za pomocą programu komputerowego Statistica.

Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono na poziomie $p < 0,05$.

WYNIKI

Wszyscy pacjenci z grupy I przyjmowali w przeszłości środki odurzające drogą dożylną, co stanowiło przypuszczalną drogę zakażenia HIV i HCV.

Tylko 10 chorych z tej grupy okresowo odczuwało niewielkie dolegliwości bólowe zlokalizowane w prawym nadbrzuszu, które nie były powodem zgłoszenia się do lekarza. U wszystkich pacjentów z tej grupy zakażenie HCV wykryto w wyniku rutynowo wykonywanych badań przesiewowych w momencie ustalenia rozpoznania zakażenia HIV.

Wśród 40 pacjentów z grupy II ponad 80% przebyło w przeszłości różnego rodzaju zabiegi chirurgiczne, w tym 6 z przetoczeniem krwi. Stanowią one prawdopodobny czynnik ryzyka zakażenia wirusem HCV.

U 25/40 pacjentów zakażenie HCV wykryto w wyniku badań diagnostycznych wykonywanych z powodu dolegliwości bólowych w prawym nadbrzuszu i uczucia zmęczenia, u pozostałych rozpoznanie ustalono na podstawie przypadkowo wykonanych oznaczeń obecności przeciwciał anti-HCV w surowicy krwi.

Badanie przedmiotowe ujawniło powiększenie wątroby u 25 pacjentów z grupy I i 12 z grupy II. U 8 chorych z grupy I i jednego z grupy II stwierdzono powiększenie śledziony.

Podwyższoną aktywność obu transaminaz obserwowano w grupie pacjentów zakażonych HCV, HIV seronegatywnych. Znamienne statystycznie różnice dotyczyły wyłącznie aktywności AlAT ($p < 0,05$). Stężenie wirerii HCV osiągało znamienne statystycznie wyższe wartości w grupie pacjentów zakażonych HIV ($p < 0,01$).

U 5 pacjentów z grupy I nie wykazano żadnych zmian morfologicznych w wątrobie. Nie obserwowano takich przypadków w grupie chorych z izolowanym zakażeniem HCV. U pozostałych badanych z obu grup stwierdzano zmiany zapalne o niewielkim nasileniu, ocenione na 1-2 punkty wg. skali Scheuera. Zaawansowaną aktywność zmian zapalnych w wątrobie wykazano u 2 pacjentów z grupy I oraz u 5 z grupy II. Znamienne statystycznie bardziej nasilone zmiany zapalne w wątrobie obserwowano u chorych z izolowanym zakażeniem HCV ($p < 0,05$).

Analiza zależności między nasileniem zmian zapalnych w wątrobie a aktywnością transaminaz wykazała istotną statystycznie dodatnią korelację, wyższą u pacjentów z grupy II

(R-0,3; $p<0,05$ – grupa I; R-0,4; $p<0,01$ – grupa II).

Istotną statystycznie zależność wykazano także pomiędzy zaawansowaniem zmian zapalnych w wątrobie a stopniem włóknienia (R-0,4; $p<0,01$ – obie grupy). Nie stwierdzono korelacji między nasileniem zmian zapalnych w wątrobie a wiekiem badanych, okresem zakażenia HCV oraz stężeniem wirerii HCV.

W obrazie morfologicznym wątroby u 12/21 pacjentów z grupy I i 8/40 z grupy II nie stwierdzano cech włóknienia. Włóknienie o niewielkim stopniu nasilenia ocenione na 1 punkt wg skali Scheuera stwierdzono u 7 chorych zakażonych HIV i 16 HIV-seronegatywnych. Bardziej zaawansowane włóknienie w wątrobie ocenione na 2 punkty wg skali Scheuera występowało u 2 osób z grupy I i 15 z grupy II. Tylko u jednego pacjenta z izolowanym zakażeniem HCV stwierdzono w biopsji cechy marskości wątroby. U pacjentów z grupy II wykazano istotnie statystycznie wyższy stopień zaawansowania włóknienia w wątrobie ($p<0,05$).

Nie stwierdzono znamiennej statystycznych korelacji między stopniem włóknienia w wątrobie a wiekiem badanych, okresem zakażenia HCV, aktywnością transaminaz oraz stężeniem wirerii HCV (tab. I).

W pracy analizowano również wykładniki przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów zakażonych HIV i HCV w zależności od liczby limfocytów CD4. U jednego pacjenta liczba ta przekraczała $500/\text{mm}^3$, u 12 wynosiła od 200 do $499/\text{mm}^3$, u pozostałych 8 była poniżej $200/\text{mm}^3$.

Tabela I. Wyniki badań pacjentów z grupy I i II

Table I. Results of examinations of patients from group I and II

	Grupa I (n=21)		Grupa II (n=40)	
Transaminazy				
AlAT (IU/l) ($\bar{x}\pm SD$)	59,7 \pm 48,1		97,3 \pm 57,5	
przedział wartości	12-236		20-235	
AspAT (IU/l) ($\bar{x}\pm SD$)	46,3 \pm 19,28		60,9 \pm 30,6	
przedział wartości	22-78		21-133	
Wiremia				
HCV-RNA (IU/ml) ($\bar{x}\pm SD$) (tys.)	1.649 \pm 1.909		938 \pm 2.374	
przedział wartości (tys.)	<600-6.080		31-14.900	
Biopsja wątroby (zmodyfikowana skala Scheuera)	n=21	%	n=40	%
aktywność zapalna				
0	5	23,8	0	-
1	6	28,5	13	32,5
2	8	38,2	22	55,0
3	2	9,5	5	12,5
4	-	-	-	-
włóknienie				
0	12	57,2	8	20
1	7	33,3	16	40
2	2	9,5	15	37,5
3	-	-	-	-
4	-	-	1	2,5

Tabela II. Wyniki badań pacjentów zakażonych HIV i HCV w zależności od liczby limfocytów CD4

Table II. Results of examination of HIV/HCV co-infected patients in dependence on lymphocyte CD4 count

	CD4/mm ³		
	<200 (n=8)	200-499 (n=12)	>500 (n=1)
Transaminazy			
AlAT (IU/l) (\bar{x} +SD)	54,6±26,0	48,4±28,3	72
przedział wartości	25-106	12-101	
AspAT (IU/l) (\bar{x} +SD)	53,0±21,2	39,9±17,1	236
przedział wartości	22-76	22-78	
Wiremia			
HCV-RNA (IU/ml) (\bar{x} +SD) (tys.)	3.105±2.538	1.067±1.540	735
przedział wartości (tys.)	228-4.900	<600-6.080	
Biopsja wątroby (zmodyfikowana skala Scheuera)	n=8	n=12	n=1
aktywność zapalna			
0	3	2	0
1	1	5	0
2	4	3	1
3	0	2	0
4	0	0	0
włóknienie			
0	4	7	0
1	4	3	0
2	0	2	0
3	0	0	0
4	0	0	0

Nie wykazano związku między liczbą limfocytów CD4 a aktywnością biochemiczną choroby i stężeniem wirerii HCV. Nie wykazano również znamiennej statystycznych korelacji między stężeniem wirerii HCV a okresem uzależnienia od środków odurzających przyjmowanych drogą dożylną, okresem zakażenia HIV oraz stężeniem wirerii HIV. Nie wykazano związku pomiędzy stanem układu immunologicznego a zaawansowaniem procesu chorobowego w wątrobie. Zarówno aktywność zapalna, jak i włóknienie były podobne, niezależnie od liczby limfocytów CD4 (tab. II).

DYSKUSJA

Badania morfologiczne mają dominujące znaczenie w ocenie zaawansowania procesu chorobowego etiologii HCV w wątrobie. Według wielu autorów HIV przyspiesza historię naturalną zakażenia HCV, skracając okres do wystąpienia marskości i niewydolności wątroby. Uzyskane wyniki nie upoważniły do potwierdzenia poglądu o szybszej dynamice zakażenia HCV u pacjentów HIV-seropozytywnych.

U 5 osób z tej grupy obraz histopatologiczny był prawidłowy. Bardziej nasilone zmiany histopatologiczne w wątrobach dotyczyły osób niezakażonych HIV, zarówno w zakre-

się zmian zapalnych jak i włóknienia. W obu przypadkach były to różnice statystycznie znamienne ($p < 0,05$).

Nie wydaje się prawdopodobne, aby można było to tłumaczyć różnicami w charakterystyce badanych pacjentów, aczkolwiek brakuje innych hipotez. Starszy wiek, w którym dochodzi do zakażenia HCV oraz długi okres jego trwania są czynnikami ryzyka szybszej progresji choroby. Być może starszy wiek chorych z grupy II (różnica 9 lat) w porównaniu do grupy I pozostaje w związku z występującą u nich większą progresją choroby wątroby.

Przeprowadzone badania nie pozwalają przyjąć, iż współistniejące zakażenie HIV przyspiesza historię naturalną przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Zdecydowanie przeczą temu wyniki badań morfologicznych wątroby, które mają zasadnicze znaczenie w ocenie patologii wątroby. Wyniki badań własnych stoją w sprzeczności z większością publikowanych badań (14, 15, 16). *Ragni* i wsp. wskazują, że zakażenie HIV zwiększa 4-krotnie ryzyko wystąpienia niewydolności wątroby etiologii HCV (17). Podobne wnioski wynikają z pracy *Allory'ego* i wsp., w której wykazano bardziej zaawansowane zmiany w obrazie morfologicznym wątroby w przebiegu zakażenia HCV u 58 zakażonych HIV w porównaniu z grupą 58 chorych HIV-seronegatywnych (18). *Benhamou* i wsp. oceniają postęp włóknienia w wątrobie w przebiegu pzw C u pacjenta zakażonego HIV na 0,18 pkt/rok, podczas gdy u chorego z izolowanym zakażeniem HCV na 0,13 pkt/rok. Na tej podstawie szacuje się, że u pacjenta zakażonego HIV marskość wątroby rozwinie się po upływie 26 lat, natomiast u HIV-seronegatywnego dopiero po 38 latach od momentu zakażenia HCV (19). W konsekwencji można przyjąć, iż mimo, że okres zakażenia HCV w poddanych badaniu grupach nie był tak długi, należało się spodziewać bardziej nasilonych zmian u pacjentów z grupy I.

Z badań klinicznych *Telfera* i wsp. wynika, że włóknienie pozostaje w związku z degradacją układu immunologicznego (20). W 21 osobowej grupie zakażonych HIV i HCV objętych badaniami własnymi nie potwierdzono tych sugestii. Nie brakuje publikacji potwierdzających słusność tej obserwacji. Według *Romeo* i wsp. zakażenie HIV może zwiększać ryzyko ciężkiej choroby wątroby niezależnie od stopnia upośledzenia układu immunologicznego, natomiast *Nichols* i wsp. obserwowali bardziej nasilone zmiany zapalne oraz wyższy stopień włóknienia w wątrobie u pacjentów z wyższą liczbą limfocytów CD4 (21, 22).

Reasumując, przeprowadzone badania nie wykazały zasadniczych różnic w przebiegu zakażenia HCV w grupie HIV-dodatnich i HIV-ujemnych pacjentów.

U chorych z koinfekcją stwierdzono wyłącznie wyższe stężenia wirerii HCV. Wyższą aktywność biochemiczną choroby i bardziej zaawansowane zmiany zapalne i włóknienie w wątrobie obserwowano wśród chorych z izolowanym zakażeniem HCV.

Nie ma wątpliwości, iż przeprowadzone badania nie potwierdzają spostrzeżeń innych autorów. Niezbędne są dalsze obserwacje przeprowadzane na większej liczbie pacjentów, aczkolwiek jeżeli przyjąć za *Martin-Carbonero* i wsp., że uchwytne zmiany w wątrobie występują u zakażonych HIV po 20 latach od zakażenia HCV, to uzyskane wyniki badań potwierdzają ten pogląd (23).

Interesujące jest dalsze systematyczne monitorowanie pacjentów zakażonych HIV i dalsza weryfikacja wyników przedstawionych badań.

E Grąbczewska, M Pawłowska

MORPHOLOGICAL LIVER PICTURE DURING CHRONIC HEPATITIS C
IN NAIVE HIV-INFECTED PATIENTS

SUMMARY

The aim of the study was evaluation of morphological exponents of chronic hepatitis C in naive HIV/HCV co-infected patients.

MATERIAL AND METHODS: Investigation were performed in 61 patients with chronic hepatitis C, 21 HIV co-infected. HIV-HCV co-infected patients were included to group I. There were 7 females and 14 males (mean age 31,5 years). In group II there were 40 patients with chronic hepatitis C HIV-seronegatives. There were 22 females and 18 males (mean age 40,1 years). In all patients medical history, physical examination, some laboratory tests (ALT activity, HCV viral load) and histological examination of liver biopsy specimens were performed. In patients from group I HIV viral load and CD4 count were assessed.

RESULTS: Among HCV infected (group II) higher biochemical activity of the disease and more intense inflammatory changes and fibrosis in the liver were detected. In group HIV/HCV co-infected 2-times higher values of HCV viral load were detected. There were no connections with morphological liver picture and HCV viral load in these patients. There were no connections between the grade of immunodeficiency and advancing of morphological changes in the liver. So grading as staging were similar, independent on lymphocyte CD4 count.

CONCLUSION: In the light of performed investigations it was revealed that HIV not accelerate the natural history of chronic hepatitis C. The grade of immunodeficiency measured by CD4 count seems to no influence on advancing of morphological changes in the liver in naive patients.

PISMIENNICTWO

1. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, i in. Natural history of hepatitis C virus in multitransfused hemophiliacs: effects of coinfection with human immunodeficiency virus. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:602-10.
2. Mauss S. Die chronische hepatitis C bei HIV infizierten patienten. Ungunstige interaktion von HIV-und HCV infektion. *MMW-Fortschr Med* 2000;7(4):297-301.
3. Mohsen AH, Easerbrook PJ, Taylor C, i in. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003; 52(7):1035-40.
4. Arizcorreta C. Natural history of chronic hepatitis C; Unusually rapid progression to liver fibrosis and cirrhosis in human immunodeficiency virus co-infected patients. XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain 2002 July; Abstract B6036:7-12.
5. Mauss S, Rockstroh JK, Jager H, i in. W: Zapalenie wątroby, a zakażenie HIV. Wyd polskie pod red. Krzysztofa Simona. Wyd Wrocław Med Urban&Partner 2004:160-169.
6. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; suppl 1: 77-84.
7. Serfaty L, Costagliola D, Wendum D. Impact of early-untreated HIV infection on chronic hepatitis C in intravenous drug users:a case-control study. *AIDS* 2001;15(15):2011-6 .
8. Bonacini M. Management issues in patients coinfectd with hepatitis C virus and HIV. *AIDS Read* 2002;12(1):19-26.
9. Allory Y, Charlite F, Benhamou Y, i in. Impact of human immunodeficiency virus infection on the histological features of chronic hepatitis C: a case-control study. *Hum Pathol* 2000;31(1):69-74.

10. Puoti M, Bonacini M, Spnetti A, i in. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001;183(1):134-7.
11. Dieterich DT. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: clinical issues in coinfection. *Am J Med*,1999;107(6B):79-84.
12. Opoka J, Halota W, Stolarczyk J, i in. Hepatologiczna ocena narkomanów przyjmujących środki odurzające drogą dożylną. *Hepatol Pol* 1994;1(1):21-25.
13. Wnuk AM. Liver damage in HIV-infected patients: *Med Sci Monit* 2001;7(4):729-736.
14. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, i in. Natural history of hepatitis C virus in multitransfused hemophiliacs: effects of coinfection with human immunodeficiency virus. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:602-10.
15. Darby C, Telfer P, Philips A, i in. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997;350:1425-31.
16. Lesens O, Deschenes M, Steben M, i in. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in HIV positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999;179:1254-8.
17. Ragni MV, Bella SH. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2001;31(1):69-74.
18. Allory Y, Charlotte F, Benhamou Y, i in. Impact of human immunodeficiency virus infection on the histological features of chronic hepatitis C: a case-control study. *Hum Pathol* 2000;31(1):69-74.
19. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, i in. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
20. Telfer PT, Brown D, Devereux H, i in. HCV RNA levels and HIV infection; evidence for a viral interaction in haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994;88:397-9.
21. Nichols S. Hepatitis worse during immunocompetence with HIV/hepatitis C co-infection. *Hepatitis Weekly* 2002 sep 9;14:48-51.
22. Romeo R, Rumi MG, Donato MF. Hepatitis C is more severe in drug users with human immunodeficiency virus infection. *J Viral Hepat* 2000;7(4):297-301.
23. Martin-Carbonero, Benhamou Y, Puoti M, i in. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004;38(1):128-33.

Adres autora:

dr n. med. Edyta Grąbczewska
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
tel./fax (52) 322 48 70
e-mail: kikczak@cm.umk.pl