

*Marcin Czarnecki, *Malgorzata Inglot, **Krzysztof Malyszczak, *Weronika Rymer,
***Grażyna Jańczak, **Tomasz Pawłowski, *Andrzej Gładysz

ZABURZENIA NEUROPSYCHIATRYCZNE U OSÓB ZAKAŻONYCH HCV – OBSERWACJE WŁASNE

- * Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów
Odpornościowych AM we Wrocławiu
** Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu
*** Wojewódzki Szpital Psychiatryczny im. Demianowskiego we Wrocławiu

W pracy przedstawiono wyniki badań zaburzeń częstości występowania i nasilenia zaburzeń psychicznych wśród chorych na przewlekłe wzw C przed i w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia.

Słowa kluczowe: zaburzenia psychiczne, HCV, terapia interferonem
Key words: neuropsychiatric disorders, HCV, interferon treatment

WSTĘP

Rosnąca liczba publikacji poświęconych zagadnieniom współczesnej terapii przewlekłego zakażenia HCV coraz szerzej przedstawia także niekorzystne zjawiska dotyczące sfery psychicznej i intelektualnej, które towarzyszą samej chorobie i leczeniu. Powyższe zaburzenia charakteryzują się różnym nasileniem, które jak się obecnie uważa pozostaje niezależne od zaawansowania patologii wątroby, wirerii czy genotypu HCV (1). Patomechanizm pozostaje niejasny i choć niewątpliwie duże znaczenie ma świadomość poważnej choroby przewlekłej oraz lęk przed jej konsekwencjami, podkreśla się także bezpośredni, biologiczny wpływ wirusa na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego.

Niezwykle istotny jest fakt, że stosowane w leczeniu przyczynowym leki, a szczególnie interferon alfa, mogą nasilać zmęczenie, niekorzystnie wpływać na wyjściowo obniżony nastrój, sen, koncentrację uwagi oraz funkcje poznawcze utrudniając chorym codzienne funkcjonowanie (2).

Większość badań dotyczących omawianych powyżej problemów pochodzi z USA oraz Europy Zachodniej, gdzie specyfika badanych populacji jest inna niż w Polsce. Różnice dotyczą tu zarówno aspektów epidemiologicznych jak i ekonomiczno-społecznych. W publikacjach anglojęzycznych dużą rolę przypisuje się problemom emocjonalnym wynikającym z podawanego w wywiadzie uzależnienia od substancji psychoaktywnych (3). W Polsce większość osób zakwalifikowanych do leczenia przyczynowego nie jest obciążona takimi obciążeniami. Równocześnie trudna sytuacja organizacyjno-ekonomiczna polskiej służby zdrowia i związany z tym ograniczony dostęp do leczenia niejednokrotnie wzbudzają u chorych obawy dotyczące dalszego rokowania. Analizując piśmiennictwo trud-

no nie zwrócić uwagi na duże rozbieżności w ocenie rozpowszechnienia zaburzeń nastroju obserwowanym przez poszczególnych badaczy. Z uwagi na opisane powyżej problemy, konieczna jest ocena zaburzeń neuropsychiatrycznych towarzyszących tak zakażeniu HCV jak i terapii przyczynowej w warunkach polskich.

CEL PRACY

Celem pracy było określenie częstości występowania i nasilenia zaburzeń nastroju oraz zaburzeń lękowych u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C (wzw C), ocena jakości życia przed i w czasie leczenia interferonem alfa oraz próba ustalenia ewentualnych zależności pomiędzy dolegliwościami sfery psychicznej a wybranymi parametrami klinicznymi i wirusologicznymi.

MATERIAŁ I METODYKA

Obserwacji poddano grupę $n = 94$ (mężczyźni $n=59$ (63%), kobiety $n=35$ (37%)) chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, w wieku od 20 do 65 lat (mediana 45 lat), pozostających pod opieką Kliniki Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu, zakwalifikowanych do terapii przyczynowej (interferon pegylowany $\alpha 2a$ w dawce 180 mcg podawanym podskórnie raz w tygodniu oraz rybawiryna w dawkach 800mg-1200mg/dobę dostosowanych do wagi ciała).

U wszystkich osób przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzono przezskórną gruboigłową biopsję wątroby, biopaty oceniane były przez jednego anatomopatologa według skali HAI, oznaczono ilościowo wiramię metodą reakcji polimerazy łańcuchowej (COBAS AMPLICOR HCV test, Roche), oraz genotyp HCV (INNO-LiPA; Innogenetics). Aktywność aminotransferaz oraz enzymów zaporowych w osoczu określano automatycznie przy użyciu aparatu Synchron CX (Beckman) przed rozpoczęciem leczenia i po 12 tygodniach terapii.

Wszystkich pacjentów (grupa A) przed rozpoczęciem leczenia poddano badaniu psychiatrycznemu z wykorzystaniem następujących narzędzi: inwentarz depresji Becka, skala depresji Hamiltona, skala MADRS oraz kwestionariusz jakości życia SF-36. Nasilenie objawów lękowych i depresyjnych oceniano oraz rozpoznania postawiono za pomocą inwentarza objawów PSE (*Present State Examination*) dostosowanego do klasyfikacji ICD-10. Nasilenie objawów kodowano w czterostopniowej konwencji badania PSE, to znaczy następująco:

- 0 – nieobecny lub bez znaczenia klinicznego lub mający przyczynę organiczną,
- 1 – obecny, mający znaczenie klinicznie,
- 2 – obecny, o dużym nasileniu, zaburzający funkcjonowanie lub powodujący znaczne pogorszenie samopoczucia,
- 3 – obecny, o skrajnym nasileniu.

Lista objawów pokrywa zakres zaburzeń lękowych z grupy F41 oraz depresji. Rozpoznanie ograniczono do depresji i zaburzenia lękowego uogólnionego.

U 44 osób (grupa B) dokonano ponownej oceny po 12 tygodniach leczenia. Wykorzystano te same narzędzia do oceny psychiatrycznej, wykonano badania biochemiczne oraz u chorych zakażonych genotypem 1 wykonano ponowne ilościowe oznaczenie HCV-RNA.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu *Statistica for Windows*, wersja 5.0, stosując głównie testy nieparametryczne: Manna-Whitney'a i Wilcozona dla zmiennych zależnych oraz współczynnik Pearsona dla wyliczenia korelacji.

WYNIKI

Dane demograficzne oraz parametry biochemiczne, histopatologiczne i wirusologiczne obu grup zebrano w tabeli I (na następnej stronie).

W grupie A stwierdzono zaburzenia depresyjne u 4 (4%), zaburzenia lękowe uogólnione u 5 osób (5%). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy następującymi parametrami biochemicznymi (AspAT, AlAT, GGTP) oraz nasileniem włóknienia i stłuszczenia wątroby a punktacją inwentarza depresji Becka, skalą Hamiltona, skalą MDRS, nasileniem depresji i objawów lękowych według kryteriów ICD-10. Statystycznie znamiennej była korelacja pomiędzy nasileniem aktywności zapalnej w wątrobie oraz poziomem wiremii a punktacją inwentarza depresji Becka, skalą Hamiltona, skalą MDRS, nasileniem depresji według kryteriów ICD-10; nie stwierdzono takiej zależności dla zaburzeń lękowych uogólnionych w stosunku do aktywności zapalnej w badaniu histopatologicznym. Wyniki zestawiono w tabeli II. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych i lękowych a genotypem wirusa.

W grupie B zaburzenia depresyjne rozpoznano u 3 (6,8%) chorych przed rozpoczęciem leczenia i u 5 (11,4%) po 12 tygodniach terapii. Zaobserwowano również istotne statystycznie wzrosty punktacji we wszystkich stosowanych narzędziach psychometrycznych (tabela III). Stwierdzono ponadto pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36. Najbardziej wyraźne zmiany zauważono w skalach: funkcjonowanie fizyczne, zdrowie ogólne, witalność, funkcjonowanie społeczne (tabela III).

Obserwowane przez nas zaburzenia psychiczne nie były w czasie obserwacji powodem przerwania terapii, ani redukcji dawki interferonu.

DYSKUSJA

Według licznych publikacji zaburzenia neuropsychiatryczne występują zdecydowanie częściej wśród chorych zakażonych HCV niż w populacji ogólnej. Podobnie wśród osób cierpiących z powodu schorzeń psychicznych częstość zakażeń HCV jest wyższa w porównaniu do ogółu. Według niektórych autorów objawy takie jak depresja, apatia, zespół przewlekłego zmęczenia, czy też istotne pogorszenie jakości życia występują u przeszło 50% chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C. W Polsce, zarówno skala występowania zaburzeń depresyjnych w populacji ogólnej jak i u osób zakażonych HCV jest nieznana. Nieliczne publikacje poświęcone są badaniu tych zaburzeń wśród osób z innymi przewlekłymi schorzeniami (takimi jak: nadciśnienie, cukrzyca, POCHP). Na przykład *Małyszczak* i wsp. obserwowali zaburzenia depresyjne u 11% takich pacjentów (4). Stwierdzony w naszym badaniu odsetek osób z zaburzeniami depresyjnymi (4 i 5%) może być zaniżony. W prowadzonej przez nas pracy wielokrotnie spotykaliśmy się z niechęcią ze strony pacjentów i odmową wzięcia udziału w badaniu. Co więcej, postawę taką często demonstrowali chorzy podejrzewani przez nas o zaburzenia depresyjne. W naszym kraju wciąż jeszcze nie ma tradycji powszechnego korzystania z pomocy psychiatrycznej, z czego może wynikać obawa przed stygmatyzacją i niechęć do wzięcia udziału w badaniu.

Tabela I. Charakterystyka badanych grup
Table I. Characteristic of the study population

		GRUPA A n= 94	GRUPA B n=44	
Wiek (w latach) mediana, zakres		45 (20-65)	45, (21-61)	
Płeć (M/K)		59/35	27/17	
Wykształcenie	podstawowe/zawodowe	29 (30,8%)	20 (45,5%)	
	średnie	31 (32,9%)	6 (13,7%)	
	wyższe	25 (26,7%)	14 (31,8%)	
	brak danych	9 (9,6%)	4 (9%)	
Stan cywilny	kawaler/panna	19 (20,3%)	12 (27,3%)	
	żonaty/zamężna	70 (74,5%)	29 (65,9%)	
	rozwidziony/a	3 (3,2%)	2 (4,5%)	
	brak danych	2 (2,1%)	1 (2,3%)	
Praca	bezrobotny	5 (5,3%)	2 (4,5%)	
	pracujący	48 (51,1%)	21 (47,7%)	
	renta	21 (22,4%)	11 (25%)	
	emerytura	6 (6,4%)	1 (2,3%)	
	uczący się	5 (5,2%)	3 (6,8%)	
	brak danych	9 (9,6%)	6 (13,7%)	
Czas, jaki upłynął od ustalenia diagnozy (w latach) mediana, zakres		3 (1-17)	3 (1-16)	
Histo- logia	zapalenie	0	1 (1%)	0
		1	9 (9,6%)	5 (11,4%)
		2	61 (64,9%)	20 (45,4%)
		3	6 (6,4%)	14 (31,8%)
		brak danych	17 (18,1%)	5 (11,4%)
	włóknienie	0	0	0
		1	1 (1%)	1 (2,4%)
		2	65 (69,2%)	28 (63,6%)
		3	21(22,3%)	11 (25%)
		4	0	2 (4,5%)
		brak danych	7 (7,5%)	2 (4,5%)
	stłuszczenie	0	4 (4,2%)	0
		1	8 (8,6%)	5 (11,4%)
		2	10 (10,7%)	3 (6,8%)
		3	4 (4,2%)	2 (4,5%)
brak danych		68 (72,3%)	34 (77,3%)	
Geno- typ	1	61 (65%)	35 (79,5%)	
	3	29 (31%)	9 (20,5%)	
	brak danych	3 (4%)	0	
Bada- nia labora- toryjne	A aminotranferaza alaninowa (IU/L; górna granica normy 40) mediana, zakres	63 (22-284)	71 (22-189)	
	A aminotranferaza asparaginianowa (IU/L; górna granica normy 40) mediana; zakres	83 (23-396)	78 (23-269)	
	Gammaglutamylotranspeptydaza (IU/L ; granice normy 11-43) mediana, zakres	54 (11-1273)	52 (11-329)	
Wiremia (liczba kopii x 10 ⁶ /ml) mediana, zakres		1,3 (0,022-4,8)	1,15(0,022-4,81)	

Tabela II. Zależność pomiędzy wynikami testów psychometrycznych a wybranymi parametrami klinicznymi w grupie A (n=94).

Table II. The correlation between the psychometric tests' results and clinical parameters in the A group (n=94)

		Punktacja Inwentarza Becka	Punktacja skali Hamilton	Punktacja skali MDRS	Zaburzenia depresyjne wg ICD-10	Zaburzenia lękowe wg ICD-10
AspAt	wsp. korelacji	0,0242	-0,0437	0,0113	-0,0251	-0,1021
	<i>p</i>	<i>p</i> =.820	<i>p</i> =.684	<i>p</i> =.915	<i>p</i> =.831	<i>p</i> =.384
AlAt	wsp. korelacji	-0,0138	-0,0159	0,0566	0,0601	-0,0419
	<i>p</i>	<i>p</i> =.897	<i>p</i> =.883	<i>p</i> =.596	<i>p</i> =.608	<i>p</i> =.721
GGTP	wsp. korelacji	-0,132	-0,1509	-0,1479	-0,2031	-0,1977
	<i>p</i>	<i>p</i> =.212	<i>p</i> =.158	<i>p</i> =.164	<i>p</i> =.080	<i>p</i> =.089
Grading	wsp. korelacji	<u>0,2591</u>	<u>0,2306</u>	<u>0,2578</u>	<u>0,2276</u>	0,1574
	<i>p</i>	<u><i>p</i>=.018</u>	<u><i>p</i>=.037</u>	<u><i>p</i>=.019</u>	<u><i>p</i>=.055</u>	<i>p</i> =.187
Staging	wsp. korelacji	0,1844	0,0371	0,0442	0,013	-0,029
	<i>p</i>	<i>p</i> =.079	<i>p</i> =.728	<i>p</i> =.678	<i>p</i> =.910	<i>p</i> =.802
Steatosis	wsp. korelacji	-0,1416	-0,0119	-0,0849	-0,1008	-0,1509
	<i>p</i>	<i>p</i> =.490	<i>p</i> =.954	<i>p</i> =.680	<i>p</i> =.639	<i>p</i> =.481
HCV-RNA	wsp. korelacji	<u>0,3014</u>	<u>0,2639</u>	<u>0,2231</u>	<u>0,3086</u>	<u>0,3187</u>
	<i>p</i>	<u><i>p</i>=.004</u>	<u><i>p</i>=.012</u>	<u><i>p</i>=.034</u>	<u><i>p</i>=.007</u>	<u><i>p</i>=.005</u>

Podobnie jak w pracach innych autorów nie zaobserwowaliśmy istotnych zależności pomiędzy nasileniem zaburzeń neuropsychiatrycznych a takimi parametrami jak: aktywność biochemiczna, stopień zaawansowania włóknienia i stłuszczenia wątroby, genotyp HCV. Natomiast stwierdzona istotnie statystyczna korelacja tych zaburzeń z aktywnością zmian zapalnych w wątrobie i poziomem wiremii może przemawiać za ich biologicznym podłożem. Żywa odpowiedź immunologiczna w wątrobie może mieć również przełożenie na zjawiska zachodzące w innych narządach. W świetle ostatnich badań, HCV podobnie jak HIV, może przedostawać się wewnątrz makrofagów do OUN, gdzie podlega replikacji prowadząc między innymi do upośledzenia metabolizmu w obrębie istoty białej oraz jąder podstawy. Niewyjaśniony pozostaje udział zjawisk zachodzących po wpływie indukowanej przez pobudzony replikacją HCV mikroglej: apoptozy neuronów, kaskady cytokin, czy też wydzielania neurohormonów (5-8).

Według różnych autorów, patologiczne obniżenie nastroju w trakcie leczenia terapią skojarzoną zakażenia HCV występuje u 3 do 57% (średnio 10-40%). Zaburzenia powyższe mogą ograniczać tolerancję leczenia interferonem i rybawiryną, a także ujemnie wpły-

Tabela III. Wyniki badań w grupie pacjentów przed leczeniem i po 12 tygodniach terapii (grupa B, n=44).

Table III. The results in the group of treated patients (group B, n=44)

	Jednostka	Wartość <i>p</i>	Przed leczeniem			Po 12 tygodniach terapii			
			mediana	min	max	mediana	min	max	
AIAt	IU/L	< 0,001	71	22	189	37.5	17	243	
AspAt	IU/L	< 0,001	78	23	269	35.5	10	297	
GGTP	IU/L	0,001	52	11	329	31	12	238	
HCV-RNA	kopii/ml	< 0,001	1 150 000	22 000	4 810 000	<600	<100	1 220 000	
Skali depresji Becka	liczba punktów	0,03	8	0	30	10.5	0	39	
Skala Hamiltona		< 0,001	6	1	39	11.5	1	36	
Skala MDRS		< 0,001	4	0	30	10	2	33	
SF-36		funkcjonowanie fizyczne	0,001	58.3	36.7	66.7	41.7	6.7	66.7
		role fizyczne	0,13	43.7	0.0	50.0	12.5	0.0	50.0
		ból somatyczny	0,09	60.0	18.3	83.3	43.3	10.0	70.0
		ogólne zdrowie	0,02	36.0	8.0	69.6	32.0	16.0	56.0
		witalność	0,02	54.2	20.8	75.0	37.5	0.0	75.0
		funkcjonowanie społeczne	0,03	70.0	30.0	80.0	50.0	10.0	80.0
		role emocjonalne	0,54	50.0	0.0	50.0	33.3	0.0	50.0
	zdrowie psychiczne	0,16	60.0	10.0	83.3	50.0	16.7	76.7	
Nasilenie zaburzeń depresyjnych wg ICD-10	0,001	3	0	16	7	0	36		
Nasilenie zaburzeń lękowych wg ICD-10	0,002	6	0	36	9	0	38		

p – test Wilcoxon dla zmiennych zależnych

wać na regularne przyjmowanie leku (9,10). Epizod depresji może stać się powodem redukcji dawki interferonu, a nawet prowadzić do całkowitego przerwania terapii. Nasza praca ma charakter doniesienia wstępnego, obserwacja obejmuje bowiem tylko 12 pierwszych tygodni leczenia. Mimo to, nawet w tak krótkim czasie, udało się zauważyć wyraźny wpływ interferonu zarówno na zwiększenie częstości (5% vs 11%) jak i nasilenie depresji. Stopień zaawansowania zaburzeń depresyjnych i lękowych był odzwierciedlany zwłaszcza w skalach badania obiektywnego (wg oceny lekarza). Natomiast narzędzie psychometryczne, za pomocą którego pacjent dokonywał samooceny – Inwentarz Depresji Becka (badanie subiektywne), słabiej wykazywały te zaburzenia. Świadczyć to może o dyssymulacji i sugerować ostrożność w ocenie nasilenia depresji za pomocą tego narzędzia w tej grupie chorych. Pacjenci wypełniając samodzielnie kwestionariusz jakości życia podkreślali w większym stopniu pogorszenie stanu zdrowia fizycznego niż psychicznego. Obserwowane pogorszenie jakości życia jest zgodne z innymi doniesieniami (11).

Profesjonalna opieka nad chorymi zgodnie z obowiązującymi standardami, wymaga

holistycznego podejścia do problemu. Dotyczy to również osób z przewlekłym zakażeniem HCV, a zwłaszcza w czasie prowadzonej terapii przyczynowej. Wypracowanie własnych metod oceny zaburzeń psychicznych może pozwolić na wczesne wykrycie ewentualnych zaburzeń i skierowanie do specjalisty w celu ich leczenia.

WNIOSKI

1. Zaburzenia depresyjne i lękowe u pacjentów zakażonych HCV nie zdarzają się często, natomiast terapia interferonem wyraźnie zwiększa ich częstość i stopień nasilenia.
2. Obserwowane zależności pomiędzy nasileniem badanych zaburzeń psychicznych a aktywnością zapalną i poziomem wirerii przemawiają za możliwym biologicznym podłożem tych zaburzeń, co wymaga pogłębionych badań.
3. Obserwowane różnice w ocenie zaburzeń depresyjnych z użyciem skal samooceny oraz zobiektywizowanych testów psychometrycznych wskazują na wyższą wartość diagnostyczną testów obiektywnych np. inwentarza PSE u pacjentów zakażonych HCV. Z uwagi jednak na trudność i czasochłonność wykorzystania obiektywnych narzędzi, przydatne byłoby opracowanie uproszczonych formularzy wygodnych w codziennej pracy lekarzy prowadzących terapię interferonem.

M Czarnecki, M Ingot, K Małyszczak, W Rymer, G Jańczak, T Pawłowski, A Gładysz

NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN PERSONS HCV INFECTED – OWN OBSERVATIONS

SUMMARY

Neuropsychiatric symptoms are commonly associated with chronic hepatitis C virus infection and its treatment. There are no polish studies concerned this problem in patients during combination therapy (interferon and ribavirin).

AIM: to examine the mood disorders and quality of life during the first 12 weeks of therapy. METHODS: The following research instruments were used: the Present State Examination (PSE), The Beck Depression Inventory, The Montgomery Asberg Depression Rating Scale, SF-36, Hamilton Depression Rating Scale. ALT, AST, GGT activity, HCV viral load and genotype, histological activity index of the liver was also measured. RESULTS: A group of 94 untreated patients (M=, K=) with hepatitis C was examined. 44 of them was examined secondly after 12 week of combination therapy. Depression disorders was observed in 4% pts before treatment and in 11% after 12 weeks therapy. In the group untreated patients there was two statistically significant correlations: between examined neuropsychiatric disorders and HCV viral load and necroinflammatory activity in the liver. CONCLUSIONS: The mood disorders are not so common in the patients with hepatitis C and could have biological etiology. The interferon based therapy increase the frequency and intensity of them.

PIŚMIENNICTWO

1. Kramer L, Bauer E, Funk G, i in. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection, *J Hepatology* 2002;37:349-354.
2. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, i in. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000;31:1207-1211.

3. Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, i in. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998;93:785-789.
4. Małyszczak K, Wróbel T, Mazur G, i in. Objawy lękowe i depresyjne u pacjentów leczonych na nowotwory hematologiczne. *Psychiatria Polska* 2005, w druku.
5. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, i in. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170-5183.
6. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, i in. Search for hepatitis C virus negative strand RNA sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol* 2002;76:600-608.
7. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, i in. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433-9.
8. Gershon AS, Margulies M, Gorczynski RM, i in. Serum cytokine values and fatigue in chronic hepatitis C infection. *J of Viral Hepatitis* 2000;7:397-402.
9. Kraus MR, Schafer A, Csef H, i in. Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C: associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Did Dis Sci* 2001;46:2060-2065.
10. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, i in. Hepatitis C, interferon alfa and depression. *Hepatology* 2000;31:1207-1211.
11. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999;29:264-270.

Adres autora:

Marcin Czarnecki
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odporności
ul. Koszarowa 5, 91-149 Wrocław
tel. (0-71) 326 13 25