

Karolina Dulęba, Ewa Smukalska, Małgorzata Pawłowska

## ZAKAŻENIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* U DZIECI – DOŚWIADCZENIA OŚRODKA BYDGOSKIEGO

### *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTION IN CHILDREN – EXPERIENCE OF CLINICAL CENTRE IN BYDGOSZCZ

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego Collegium Medicum  
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika

#### STRESZCZENIE

*Clostridium difficile* (CD) stanowi jeden z głównych czynników zakażeń szpitalnych u dzieci i dorosłych, którego ranga systematycznie wzrasta. Ostatnio opisuje się także przypadki zakażeń nabytych poza szpitalem (*community-acquired* CDAD), często niezwiązanych z antybiotykoterapią. Z uwagi na wysoki odsetek nosicielstwa CD u niemowląt (13-70%) i dzieci do 2 r.ż. nie wykonuje się rutynowych badań w kierunku CDI. **Cel pracy:** ocena częstości CDI u dzieci hospitalizowanych z powodu biegunki, analiza czynników ryzyka CDI oraz porównanie przebiegu zakażenia i odpowiedzi na leczenie w zależności od profilu toksyczności. **Materiał i metodyka:** Analizie retrospektywnej poddano historię chorób 16 dzieci z CDI w wieku 9 miesięcy do 10 lat. Do identyfikacji CD w próbkach kału użyto testu PCR Gene Xpert C.difficile). **Wyniki:** CDI rozpoznano u 1,6% dzieci hospitalizowanych z powodu ostrej biegunki, co stanowiło 8,9 przypadków na 1000 przyjęć. U wszystkich dzieci CDI poprzedzała antybiotykoterapia. Związek pomiędzy hospitalizacją a CDI stwierdzono u 56% pacjentów. 62% badanych było zakażonych szczepem wytwarzającym toksynę B było 62% badanych, a pozostałe 38% hiperwirulentnymi szczepami NAP1/B1/027. Połowa zakażeń NAP1/B1/027 przebiegała z SIRS. **Wnioski:** CD może stanowić istotną przyczynę biegunek poantybiotykowych u dzieci poddanych hospitalizacji, zwłaszcza z powodu ciężkich chorób, jak i nabytych poza szpitalem. CDI należy rozważyć w każdym przypadku przedłużania się lub nawrotu biegunki.

**Słowa kluczowe:** *Clostridium difficile* infection (CDI), dzieci, biegunka

#### ABSTRACT

*Clostridium difficile* (CD) is one of the main factors of nosocomial infections both in children and adults and the number these infections is still growing. There is an increasing number of community-associated CDAD and CDIs with no exposure to antibiotics. Tests for CD among children are not routinely conducted because of high rate of carrying (from 13 to 70% infants). The objective of a study was to assess the frequency CDI among children with diarrhea, analysis of the risk factors of CDI and to compare the course of infection and the response to the treatment depending on type of bacteria toxigenic profile. **Material and methods:** The retrospective analysis of the clinical case record was made on 16 children at the age of 9 months to 10 years with CDI. PCR tests (Xpert C.Difficile) were used to identify CD in stool specimens. **Results:** 1,6% children with diarrhea was diagnosed with CDI. It constituted 8,9 cases per 1000 admissions. All children with CDI received antibiotics before. Correlation between hospitalization and development of CDI was found in 56% children. In 62% children the toxin B-producing B strains were revealed whereas in the others hiperwirulent strains NAP1/B1/027 (38%). SIRS was found in 50% cases infected by NAP1/B1/027. **Conclusion:** CD may be very important etiological factor of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized children, especially with severe diseases and community-acquired CDs. CDI should be considered in all cases of prolonged or relapse of diarrhea.

**Key words:** *Clostridium difficile* infection (CDI), children, diarrhea

#### WSTĘP

*Clostridium difficile* (CD) jest szeroko rozpoznana w środowisku gram dodatnią, beztlenową laseczką przetrwalnikującą. Po raz pierwszy wyizolowano ją ze smółki zdrowego noworodka w 1935r.,

a za czynnik chorobotwórczy uznano dopiero w 1978r. (1,2). Bezobjawowe nosicielstwo CD stwierdza się u 13-70% noworodków i niemowląt. U dzieci powyżej 2 r.ż. i dorosłych odsetek nosicielstwa obniża się do około 3% w wyniku samostnej eliminacji bakterii (3,4,5).

*Clostridium difficile* od dawna uważane jest za jeden z najistotniejszych czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych na świecie. Jednocześnie, w ostatnich latach stwierdza się zakażenia o tej etiologii nabyte poza szpitalem (*community-associated CDAD*), często u osób bez typowych czynników ryzyka rozwoju biegunki poantybiotykowej (6,7,8). Pojawienie się hiperwirulentnych szczepów typu 027, PFGE typu NAP1 i REA typu B1, opornych na fluorochinolony (zdolnych do wytwarzania zwiększonej ilości toksyn A i B oraz toksyny binarnej - CDT) po raz kolejny zmieniło podejście do *Clostridium difficile*. Liczne powikłania i zgony spowodowane tym zakażeniem były przyczyną ponownych analiz zakażeń CD u noworodków i dzieci postrzeganych jako bezobjawowi nosiciele (9,10,11,12). Wzrost znaczenia CDI (*Clostridium difficile infection*) wiąże się m.in. z szerokim stosowaniem antybiotykoterapii, leków immunosupresyjnych, cytostatyków oraz wzrostem liczby i czasu hospitalizacji. Symptomatologia zakażenia jest zróżnicowana i zależna od obciążenia czynnikami ryzyka: od łagodnych biegunek poantybiotykowych (AAD - *antibiotic-associated diarrhea*) po ciężko przebiegające rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (PMC - *pseudomembranous colitis*) czy ostre martwicze zapalenie kątnicy u dzieci w immunosupresji (13).

Pogląd, iż CDI nie dotyczy dzieci do 1 r.ż., zwłaszcza noworodków, argumentowano brakiem receptorów dla toksyny A i B na niedojrzałych enterocytach, działaniem przeciwciał łożyskowych, a także słabą odpowiedzią immunologiczną (14). Obecnie wiadomo, że objawowe zakażenia mogą występować we wszystkich grupach wieku, przy czym u noworodków odsetek CDI jest niski i w przeciwieństwie do pozostałych dzieci nie wykazuje tendencji wzrostowej (5,15,16). Ryzyko rozwoju zakażenia wzrasta u dzieci z chorobą *Hirschsprunga*, neutropenią, niedoborami odporności, leczonych z powodu chorób przewlekłych, posocznicy i innych ciężkich infekcji (17). U dzieci poniżej 2 r.ż. z biegunką nie zaleca się rutynowego badania w kierunku zakażenia CD, należy jednak brać je pod uwagę po wykluczeniu innych częstych przyczyn biegunki, zwłaszcza przy korelacji biegunka – antybiotykoterapia (18).

Celem pracy była ocena częstości występowania CDI u dzieci hospitalizowanych z powodu biegunki, analiza czynników ryzyka wystąpienia zakażenia i objawów klinicznych choroby, ocena profilu toksyczności oraz porównanie przebiegu zakażenia i odpowiedzi na leczenie w zależności od profilu toksyczności

## MATERIAŁ I METODY

Analizie retrospektywnej poddano historie chorób 16 dzieci, u których rozpoznano biegunkę o etiologii *Clostridium difficile*, hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego

WSOZ w Bydgoszczy, w okresie od grudnia 2010r. do września 2011r. Wśród badanych było 10 dziewczynek i 6 chłopców w wieku od 9 miesięcy do 10 lat (średnia wieku - 4 lata, mediana 3,2 roku). Dzieci poniżej 2 r.ż. stanowiły 44% badanych.

Badania w kierunku CDI wykonywano u dzieci z biegunką, u których stwierdzano obecność czynników ryzyka CDI, jak: antybiotykoterapia (w chwili badania lub do 10 tygodni od jej zakończenia), przedłużona hospitalizacja, obciążenie chorobami przewlekłymi i/lub o ciężkim przebiegu, u których wykluczono inne częste przyczyny biegunki, a w przypadku potwierdzenia drugiego czynnika etiologicznego biegunki - nie uzyskano poprawy po stosowanym leczeniu.

Do identyfikacji i różnicowania szczepów *Clostridium difficile* w próbkach kału użyto jakościowego testu in-vitro (Gene-Xpert *C. difficile* PCR firmy Cepheid) wykorzystującego reakcję PCR, umożliwiającego szybką detekcję genów toksyny B (*tdcB*) i toksyny podwójnej (*cdtA* i *cdtB*) oraz delecji genu *tdcC* w pozycji 117 (czułość 95%, specyficzność 100%). Analizie poddano: czas wystąpienia biegunki w zależności od poprzedzającej antybiotykoterapii, rodzaj stosowanej antybiotykoterapii, czas trwania hospitalizacji przed wystąpieniem biegunki, współistnienie choroby przewlekłej oraz rodzaj i ciężkość przebiegu choroby podstawowej.

## WYNIKI

Zakażenie *Clostridium difficile* stwierdzono u 16(1,6%) spośród 993 dzieci hospitalizowanych z powodu ostrej biegunki. Największy odsetek stanowiły przypadki biegunki o nieustalonej etiologii (622/993 t.j.62,5%) oraz zakażenia rotawirusem (311/993 t.j.31%). Pozostałe czynniki etiologiczne jak *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., zakażenia adenowirusem i *Yersinia* spp. Stwierdzono odpowiednio w 2,8%, 1,5%, 1,1% i 0,3% przypadków. U pięciorga dzieci wystąpiła infekcja dwoma lub trzema patogenami. Zakażenia CD stanowiły 8,9 przypadków w przeliczeniu na 1000 przyjęć.

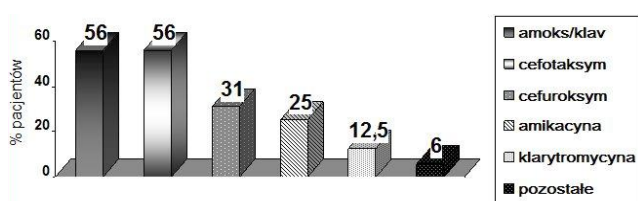
Zidentyfikowano dwa rodzaje szczepów *Clostridium difficile*:

- wytwarzające toksynę B (u 10/16 badanych 62%)
- wytwarzające dwa rodzaje toksyn - egzotoksynę B i toksynę binarną (CDT) (u 6/16 - 38%).

Wszystkie szczepy wytwarzające CDT wykazywały obecność delecji w pozycji 117.

U wszystkich pacjentów rozwój CDI był poprzedzony stosowaniem antybiotykoterapii w okresie od 3 dni do 6 tygodni przed wystąpieniem objawów. Dziewięcioro dzieci (56%) przyjmowało od 2 do 4 preparatów: w leczeniu skojarzonym lub w krótkich odstępach czasu.

Do najczęściej stosowanych należały: amoksylicylina z klawulanianem, cefotaksym, cefuroksym, klarytromycyna i amikacyna (ryc.1). U ponad połowy badanych (9/16) rozwój CDI poprzedzała przedłużona hospitalizacja (powyżej 5 dni). U pięciorga z nich biegunka wystąpiła pomiędzy 5 do 8 dobą hospitalizacji (w trakcie antybiotykoterapii dożylniej z powodu zakażeń o innej etiologii). Pozostałe dzieci były przyjęte z powodu biegunki, która wystąpiła po 4 do 11 dniach od wypisu ze szpitala. Wśród przyczyn pierwszej hospitalizacji (połączonej z antybiotykoterapią) były: posocznica salmonelozowa, ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy powikłany SIRS, zakażenie układu moczowego i salmoneloza i ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy o nieustalonej etiologii.



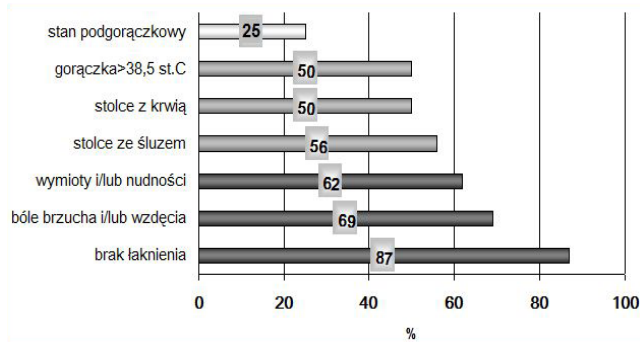
Ryc.1. Antybiotyki stosowane przed wystąpieniem CDI  
Fig.1. Antibiotic used before CDI

U pozostałych 7 pacjentów (44%) nie wykazano związku czasowego CDI z hospitalizacją. Biegunka wystąpiła w trakcie lub po zakończeniu antybiotykoterapii z powodu ostrej choroby dróg oddechowych i/lub zapalenia ucha środkowego (6/7 dzieci) i ostrej biegunki z krwią (1/7 dzieci). Zakażenia *Clostridium difficile* stwierdzono u tych chorych w ciągu 48h od przyjęcia do szpitala.

U jednego z badanych dzieci występowało obciążenie chorobą przewlekłą pod postacią tarcznicę dwudzielnej (*spina bifida*) z pęcherzem neurogennym. Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz posocznica nerkopochodna były przyczyną hospitalizacji dwójki dzieci. W 70% przypadków wykrywano dwa lub więcej czynniki ryzyka rozwoju CDI.

U 14/16 (87%) badanych biegunka trwała powyżej 7 dni. Liczba stolców wahała się od 3 do 20 na dobę. Domieszki patologiczne w kale, w postaci krwi i/lub śluzu stwierdzano u 50% dzieci. Do najczęściej towarzyszących objawów należały: brak łaknienia, wzrost ciepłoty ciała, bóle brzucha i wzdęcia oraz nudności i/lub wymioty (ryc.3). U 2 z 16 dzieci stwierdzono współistniejące zakażenie drugim patogenem: rotawirusem i *Salmonella* spp.

U połowy badanych dzieci wystąpiły typowe dla ostrej biegunki zaburzenia jonowe: hiponatremia i hipokaliemia, a także zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej w postaci skompensowanej kwasicy metabolicznej. Czworo dzieci wymagało przetoczenia albumin z powodu hipoproteinemii. W obrazie krwi



Ryc. 2. Objawy kliniczne u dzieci z CDI – częstość względna (%)  
Fig. 2. Symptoms of CDI in children

obwodowej u 10/16 dzieci dominowała leukocytoza z rozmazem granulocytarnym, w 6 przypadkach liczba leukocytów przekraczała 15 tys./mm<sup>3</sup>.

U czwórki dzieci z CDI stwierdzono uogólnioną reakcję zapalną: w trzech przypadkach (19%) rozwój SIRS miał bezpośredni związek z CDI (NAP1/B1/027), w jednym z urosepsą.

U 8/16 chorych stwierdzono odchylenia w badaniu usg jamy brzusznej: u 5 powiększone węzły chłonne krezkowe, u jednego płyn między pętlami jelitowymi, u kolejnego dziecka zaburzenia motoryki żołądka z zaleganiem treści pokarmowej oraz w jednym przypadku zmiany odpowiadające colitis (zakażenie szczepem B-toksynotwórczym). W 1/3 przypadków z kału wyhodowano *Candida albicans*.

Spośród 16 badanych dzieci z CDI 13 wymagało leczenia farmakologicznego. Jako lek I rzutu stosowano metronidazol w dawce 4-7 mg/kg 4 razy na dobę (doustnie lub dożylnie) przez 7-14 dni. W przypadkach o cięższym przebiegu stosowano wankomycynę w dawce 10 mg/kg p.o. 4 razy dziennie, przez 7-14 dni. Metronidazol w monoterapii otrzymało 7 dzieci, pozostałych pięciu pacjentów leczono wankomycyną. U dwójki dzieci: jednego leczonego metronidazolem (zakażenie szczepem B-toksynotwórczym) i jednego leczonego wankomycyną (zakażenie szczepem 027/NAP1/B1) terapia pierwszego rzutu okazała się nieskuteczna. W obu przypadkach uzyskano szybką poprawę po modyfikacji leczenia (dołączeniu metronidazolu lub wankomycyny lub zmianie jednego leku na drugi). Jedno dziecko początkowo podejrzane o zakażenie *Salmonella* spp. było skutecznie leczone rifaksyminą. Nawrót CDI stwierdzono u 1/16 dzieci (6%).

## DYSKUSJA

Zakażenie *Clostridium difficile* rozpoznano u 8,9 dzieci na 1000 hospitalizowanych w tutejszym ośrodku. Wartości są zbliżone do wyników uzyskanych w badaniach amerykańskich Zilberberg i wsp., gdzie zakażenia



CD u dzieci, w grupach wieku od 1-4 r.ż., od 5-17 lat i wśród noworodków, stanowiły odpowiednio 4,52; 2,86 i 3,20 przypadków na 1000 przyjęć (5). Dzieci poniżej 2 r.ż. stanowiły 44% grupy badanej, co wskazuje, że *Clostridium difficile* może odgrywać istotną rolę wśród przyczyn biegunki poantybiotykowej w tej grupie wieku. Dla porównania, w badaniach Kime'a i wsp., spośród dzieci z rozpoznaniem CDI, niemowlęta stanowiły 26%, a noworodki 5% chorych (16).

W analizowanej grupie związek czasowy pomiędzy CDI a wcześniejszą antybiotykoterapią stwierdzono u wszystkich chorych. Niewątpliwie istotne znaczenie dla rozwoju zakażenia miało obciążenie chorobami o ciężkim przebiegu, nawracającymi lub słabo poddającymi się leczeniu i chorobami przewlekłymi. W konsekwencji ponad połowa badanych dzieci była poddawana antybiotykoterapii dwu-, a nawet trzykrotnie, w tym część chorych dodatkowo otrzymywała leczenie skojarzone. Nieco odmiennie dane zawiera kilka analiz zagranicznych, gdzie 30% do 43% zakażonych *Clostridium difficile* nie było wcześniej leczonych antybiotykiem (5,7,19).

Uważa się, że brak typowych czynników ryzyka rozwoju CDI częściej dotyczy zakażeń nabytych poza szpitalem (*community-associated CA-CDAD*), a ich odsetek wśród dzieci wzrasta (7). W badaniach własnych nie wykazano korelacji CDI z hospitalizacją u 44% badanych. Soes i in. do CA-CDAD zakwalifikowali jedną trzecią pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia CD, przy czym uwzględnili także pacjentów dorosłych (8). Kilku innych autorów wykazało niższy odsetek zakażeń nabytych poza szpitalem 11-28% (20,21). Powyższe różnice mogą jednak wynikać z różnego definiowania CA-ADAD przez poszczególnych autorów. Odsetek zakażeń szczepami o dużej wirulencji 027/NAP1/B1 w grupie badanej wynosił 38%, co pokrywa się z danymi pochodzącymi z badań amerykańskich i kanadyjskich, wskazującymi na dużą liczbę zakażeń szczepami opornymi na fluorochinolony wśród dzieci (9). Jednocześnie wykazano, że zakażenia szczepami hiperwirulentnymi dotyczą głównie zakażeń nabytych poza szpitalem (9,18). W naszej grupie jedynie u połowy tych chorych nie wykazano związku z hospitalizacją. U 50% dzieci zakażonych rybotypem 027/NAP1/B1 obserwowano ciężki przebieg choroby: z wysoką gorączką i objawami uogólnionej reakcji zapalnej (Tab. I), charakterystyczny dla szczepów o dużej wirulencji (22).

Reasumując: głównym czynnikiem ryzyka CDI u badanych dzieci jest antybiotykoterapia. CD może stanowić istotną przyczynę biegunek poantybiotykowych u dzieci poddanych hospitalizacji (zwłaszcza z powodu ciężkich chorób), jak i nabytych poza szpitalem. Zakażenie *Clostridium difficile* należy uwzględniać zawsze w przypadku przedłużania się lub nawrotu biegunki, również u najmłodszych dzieci.

Z uwagi na niewielką liczebność grupy badanej, w celu uzyskania miarodajnych wyników dotyczących populacji pediatrycznej, istnieje potrzeba dalszych badań.

## PIŚMIENNICTWO

1. Wilkins TD, Lysterly DM. Clostridium difficile testing: after 20 years, still challenging. J Clin Microbiol 2003;41(2):531-4.
2. Larson HE, Price AB, Honour P, i in. Clostridium difficile and the aetiology of pseudomembranous colitis. Lancet 1978;1(8073):1063-6.
3. Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of Clostridium difficile isolates from various patient populations. Gastroenterology 1981;81(1):5-9.
4. Larson HE, Barclay FE, Honour P, i in. Epidemiology of Clostridium difficile in infants. J Infect Dis 1982;146(6):727-33.
5. Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. Clostridium difficile infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. Emerg Infect Dis 2010;16(4):604-9.
6. Bauer MP, Goorhuis A, Koster T, i in. Community-onset Clostridium difficile-associated diarrhoea not associated with antibiotic usage--two case reports with review of the changing epidemiology of Clostridium difficile-associated diarrhoea. Neth J Med 2008;66(5):207-11.
7. Benson L, Song X, Campos J, i in. Changing epidemiology of Clostridium difficile-associated disease in children. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28(11):1233-5.
8. Soes LM, Brock I, Persson S, i in. Clinical features of Clostridium difficile infection and molecular characterization of the isolated strains in a cohort of Danish hospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011.
9. Toltzis P, Kim J, Dul M, i in. Presence of the epidemic North American Pulsed Field type 1 Clostridium difficile strain in hospitalized children. J Pediatr 2009;154(4):607-8.
10. Sambol SP, Merrigan MM, Lysterly D, i in. Toxin gene analysis of a variant strain of Clostridium difficile that causes human clinical disease. Infect Immun 2000;68(10):5480-7.

Tabela I. Przebieg choroby a profil toksynotwórczy *Clostridium difficile*

Table I. Symptoms vs toxigenic profile of *Clostridium difficile*

PROFIL TOKSYNOTWÓRCZY	UOGÓLNIANA REAKCJA ZAPALNA	BIEGUNKA > 7 DNI	BIEGUNKA > 5 STOLCÓW NA DOBĘ	STOLCE Z KRWIĄ
Szczep B <sup>+</sup>	<b>0/10</b>	<b>10/10</b> (100%)	<b>8/10</b> (80%)	<b>4/10</b> (40%)
Szczep 027/NAP1/B1	<b>3/6</b> (50%)	<b>4/6</b> (67%)	<b>4/6</b> (67%)	<b>3/6</b> (50%)

11. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, i in. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(3):273-80.
12. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, i in. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171(5):466-72.
13. Freeman HJ. Recent developments on the role of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(18):2794-6.
14. Tolak-Omernik K, Ratajczyk K. Znaczenie wykrywania toksyn *Clostridium difficile* w kale noworodków i niemowląt. *Pediatrics Polska* 2009;84:450-452.
15. Kader A, O'Hare B, Valappil MK. Non-antibiotic associated *C. difficile* diarrhea in a 7 week-old infant. *Indian Pediatr* 2004;41(10):1045-8.
16. Kim J, Smathers SA, Prasad P, i in. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006. *Pediatrics* 2008;122(6):1266-70.
17. Qualman SJ, Petric M, Karmali MA, i in. *Clostridium difficile* invasion and toxin circulation in fatal pediatric pseudomembranous colitis. *Am J Clin Pathol* 1990;94(4):410-6.
18. Shatarland MC, A. Delama, S. *Manual of Childhood diseases: Blue Book*. Oxford University Press 2001 (*Clostridium difficile* infection):487-495.
19. Bryant K, McDonald LC. *Clostridium difficile* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(2):145-6.
20. Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, i in. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Sweden. The Swedish *C. difficile* Study Group. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):141-5.
21. Noren T, Akerlund T, Back E, i in. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol* 2004;42(8):3635-43.
22. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk--four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(47):1201-5.

Otrzymano: 1.12.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 5.01.2012 r.

#### **Adres do korespondencji**

Dr Karolina Dulęba

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK

ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz

e-mail: kikchzak@cm.umk.pl