

Ewa Majda-Stanisławska

ZAKAŻENIE WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU G (HGV) U DZIECI Z PRZEWLEKŁYMI ZAPALENIAMI WĄTROBY

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi
Kierownik Kliniki: J. Kuydowicz

Zanalizowano występowanie HGV u dzieci chorujących na przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C oraz u dzieci zdrowych z regionu łódzkiego. Poszukiwano także czynników ryzyka zakażenia HGV oraz jego związku z wynikami badań biochemicznych i histopatologicznych wątroby.

Słowa kluczowe: HGV, przewlekłe zapalenie wątroby, dzieci

Key words: HGV, chronic hepatitis, children

WSTĘP

Wirusa HGV wykryto w 1995 roku (1, 2) w surowicy pacjenta chorującego na przewlekłe zapalenie wątroby nie A-E. Jednocześnie określono jego przynależność do Flawiirusów. Opisano genom wirusa (pojedyncza nić RNA) oraz jego białka strukturalne i niestrukturalne (3). Końcowe białko strukturalne E2 stało się antygenem w teście ELISA, który pozwala na wykrywanie przeciwciał przeciw temu wirusowi (4). Przeciwciała te mają charakter neutralizujący, ich powstaniu towarzyszy negatywizacja HGV RNA w surowicy krwi (5). Ponieważ przeciwciała anty-HGV utrzymują się w surowicy krwi przez wiele lat, wykrywanie ich w badaniach przesiewowych pozwala na określenie częstości występowania narażenia na zakażenie HGV w różnych populacjach (6). Doniesienia na temat HGV w następnych latach opisywały go jako czynnik etiologiczny przewlekłego zapalenia wątroby nie A-E, nazywano go nawet wirusem zapalenia wątroby typu G (7). Szukano także związku pomiędzy zakażeniem tym wirusem a występowaniem nadostrego zapalenia wątroby, marskości lub autoimmunologicznego zapalenia wątroby (8, 9). Jednakże ilościowe badania HGV RNA wskazywały na to, że choć wirusowe RNA można znaleźć w wątrobie, to nie jest ona miejscem replikacji tego wirusa (10). W 1997 roku Alter i wsp. (11) dowiedli, że obecność samego tylko HGV RNA w surowicy krwi nie prowadzi do przewlekłego zapalenia wątroby, ani też nie pogarsza stanu zdrowia pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i C. Dotychczas prowadzone badania kliniczne nie pozwoliły na ostateczne stwierdzenie jakie objawy chorobowe wiążą się z jego obecnością w organizmie człowieka. Wiadomo jednak, że wirus ten występuje z różną częstością na całym świecie, zarówno

u dzieci jak i u ludzi dorosłych, często we współzakażeniu z różnymi wirusami powodującymi u ludzi przewlekłe zapalenia wątroby.

Celem pracy było określenie częstości występowania przeciwciał anti-HGV u dzieci zdrowych oraz w grupach dzieci chorujących na zapalenie wątroby typu B i C w regionie łódzkim, określenie czynników wiążących się ze zwiększonym ryzykiem takiego zakażenia oraz porównanie wybranych parametrów klinicznych u dzieci, które przebyły zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu G i u tych, które nie miały z nim styczności.

MATERIAŁ I METODY

Przebadano łącznie 175 dzieci w wieku od 4 do 17 lat. Sto pięćdziesięcioro troje dzieci (99 chłopców i 54 dziewczynki) w wieku od 4 do 17 lat (średnia wieku 10,5 lat) chorowało na przewlekłe zapalenie wątroby. Wśród nich było 94 z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B (pzw B), 48 z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (pzw C) oraz 11z przewlekłym zapaleniem wątroby B i C (pzw B+C).

Wszystkie te dzieci przed włączeniem do badania były pod opieką Kliniki Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi przez co najmniej 6 miesięcy i miały za sobą szczegółową diagnostykę hepatologiczną. Po zebraniu dokładnego wywiadu na temat przeszłości chorobowej, przetaczania krwi i preparatów krwiopochodnych oraz hospitalizacji, u dzieci co 2-3 miesiące wykonywano badania aktywności ALT i AST. Replikację HBV u dzieci z pzw B potwierdzono poprzez określenie antygeny HBe w surowicy krwi metodą ELISA (Organon Teknika, Boxtel, NL), a w przypadku jego nieobecności - także badaniem HBV DNA w surowicy krwi metodą PCR (Cobas Amplicor, Roche). Etiologię przewlekłego zapalenia wątroby typu C rozpoznawano na podstawie dodatniego wyniku badania HCV RNA w surowicy krwi metodą RT-PCR (Cobas, Ampicor, Roche). U wszystkich tych dzieci stwierdzono dodatni wynik badania przeciwciał anti-HCV metodą ELISA (Organon Teknika, Boxtel, NL).

Zapalenie wątroby typu B+C rozpoznawano na podstawie dodatniego wyniku badania antygeny HBs oraz dodatniego wyniku badania HCV RNA za pomocą wyżej wymienionych testów. Ponadto określano u nich replikację HBV podobnie jak u dzieci z pzw B. Wszystkie dzieci chorujące na przewlekłe zapalenia wątroby miały wykonaną biopsję gruboigłową wątroby. Biopunktat oceniano w Zakładzie Patomorfologii Akademii Medycznej w Łodzi na podstawie podziału według Desmeta i wsp. (12) z określeniem aktywności zapalnej (G) oraz stopnia zwłóknienia (S) w skali od 0 do 4 punktów. Sto dziewięcioro dzieci miało za sobą standardowe leczenie interferonem alfa w monoterapii u zakażonych HBV lub w skojarzeniu z Ribawiryną dla dzieci zakażonych HCV, odpowiednio przez 5 lub 12 miesięcy.

Grupę porównawczą stanowiło 22 dzieci w tym 10 dziewczynek i 12 chłopców w wieku 5-17 lat (średnia wieku 10 lat), bez objawów choroby wątroby (nieobecny antygen HBs oraz przeciwciała anti-HCV w surowicy krwi, prawidłowe aktywności ALT i AST, niepowiększona wątroba w badaniu palpacyjnym brzucha).

Badanie przeciwciał anti-HGV metodą ELISA przeprowadzono w pracowni testów enzymatycznych Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. dr Wł. Biegańskiego w Łodzi przy użyciu komercyjnych testów (anti-GBV-C immunoassay, R&D Systems).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statgraphics Plus 2.0 for Windows. Wartość $p < 0,05$ uznano za statystycznie znamiennej.

WYNIKI

Zakażenie HGV stwierdzono częściej u dzieci chorych na przewlekłe zapalenie wątroby niż u dzieci zdrowych: przeciwciała anti-HGV znaleziono u 17/153 (11%) dzieci chorych, natomiast nie znaleziono u żadnego z dzieci zdrowych: 0/22 ($p=0,04$).

Dodatnie anti-HGV stwierdzono u 7/54 dziewcząt oraz 10/99 chłopców, częstości występowania tych przeciwciał u obu płci nie różniły się statystycznie ($p=0,2$).

Dzieci anti-HGV-dodatnie były starsze niż te, które nie miały poprzednio kontaktu z tym wirusem: średnia wieku dzieci z przeciwciałami anti-HGV wynosiła 12 lat, średnia wieku dzieci bez przeciwciał anti-HGV - 9,5 roku ($p=0,0001$).

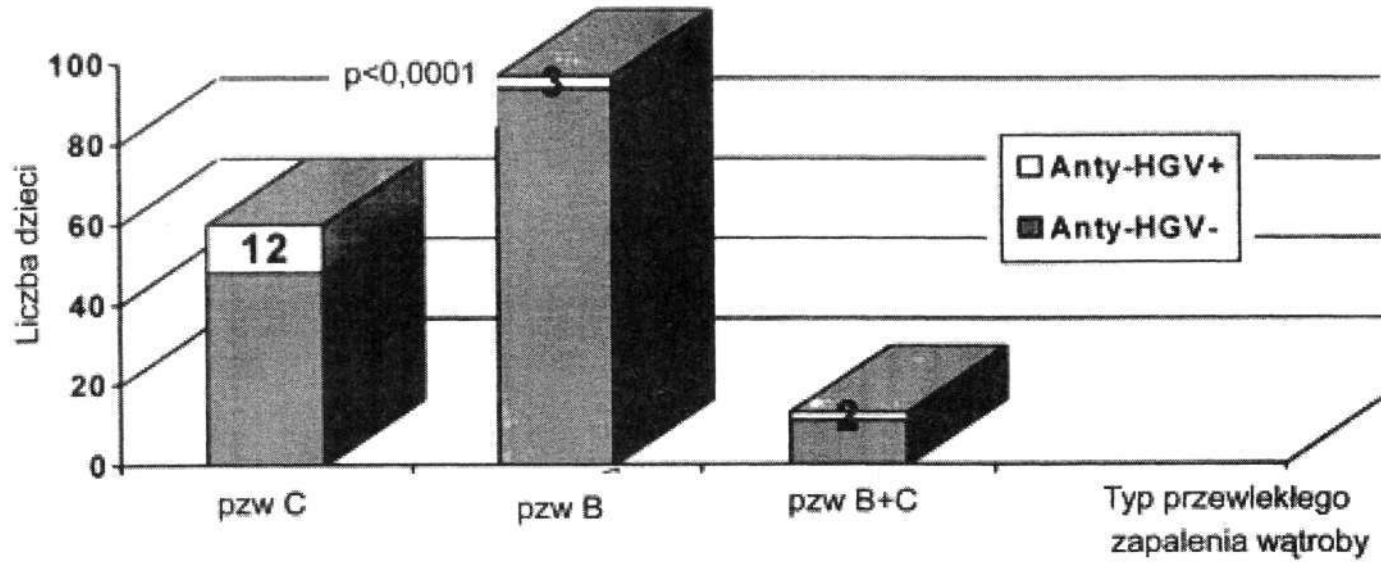
Porównanie podstawowych danych klinicznych i parametrów laboratoryjnych w grupach dzieci z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami anti-HGV przedstawia tabela I.

Tabela I. Charakterystyka dzieci z zapaleniami wątroby z przeciwciałami anti-HGV i bez nich

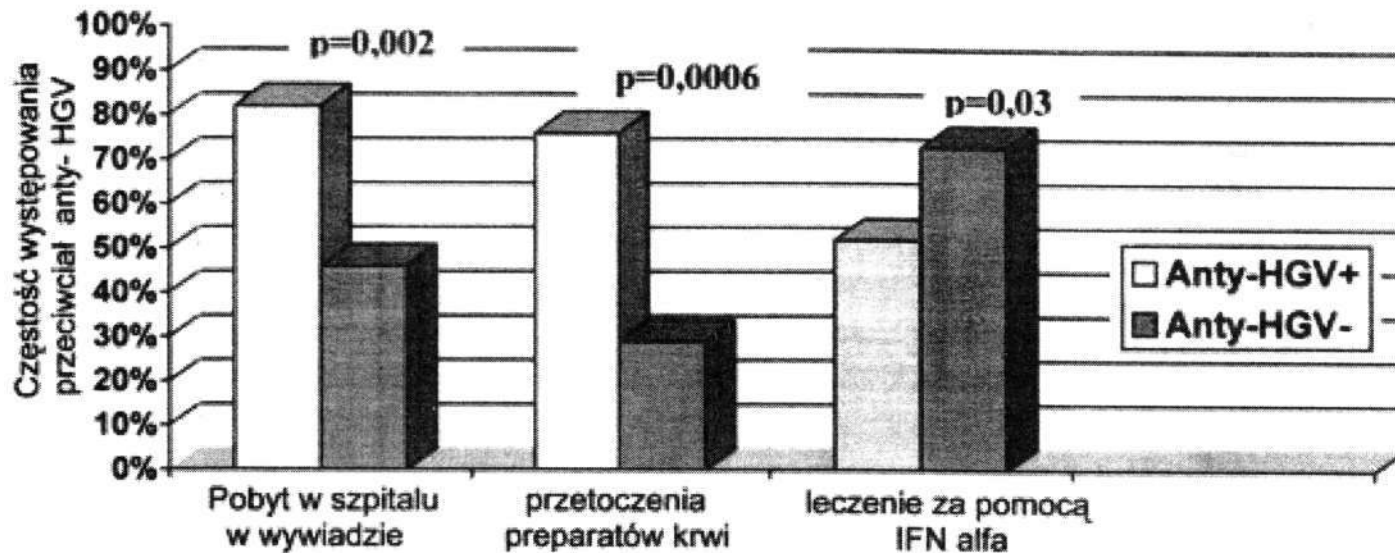
Table I. Characteristics of children with hepatitis by anti-HGV presence

Określana cecha/ parametry laboratoryjne	Anti-HGV obecne	Statystyczna istotność różnic	Anti-HGV nieobecne
Liczba dzieci	17		136
Liczba dziewcząt/liczba chłopców	47/89	$p=0,2$	7/10
Liczba dzieci z pzw B (%)	3 (3%)		91 (66%)
Liczba dzieci z pzw C (%)	12 (25%)		36 (26%)
Liczba dzieci z pzw B+C (%)	2 (18%)		9 (82%)
Średni wiek dzieci (lata)			
Zakres (od-do)	4-17		6-16
Średnia arytmetyczna \pm SD	9,5 \pm 2,8	$p=0,0001$	12,2 \pm 3
ALT w okresie obserwacji (U/l) - zakres	11-249		18-113
ALT mediana	46	$p=0,33$	50
Albuminy (mg%) - zakres	12,7-5,5		3,9-4,8
Albuminy (mg%) - średnia arytmetyczna \pm SD	4,0 \pm 0,4	$p=0,06$	4,3 \pm 0,3
Globuliny gamma (mg%) - zakres	0,4-1,7		0,5-1,6
Globuliny gamma (mg%) - średnia arytmetyczna \pm SD	1,0 \pm 0,3	$p=0,26$	1,3 \pm 0,3
Pobyt w szpitalu w wywiadzie	14 (82%)	$p=0,002$	63 (46%)
Przetoczenia krwi w wywiadzie	13 (76%)	$p=0,0006$	40 (29%)
Leczenie za pomocą IFN a	9 (53%)	$p=0,03$	100 (76%)

Dodatni wynik badania przeciwciał anti-HGV stwierdzono u 3 z 94 dzieci z pzw B (3%), u 12 z 48 dzieci z pzw C (25%) oraz u 2 z 11 dzieci z pzw B+C (18%). Zakażenie HGV występowało statystycznie znamienne częściej u dzieci zakażonych wirusem C niż u dzieci zakażonych wirusem B ($p<0,0001$). Częstość występowania przeciwciał anti-HGV w poszczególnych grupach dzieci z przewlekłymi zapaleniami wątroby przedstawiono na rycinie 1.



Ryc. 1. Dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby i przeciwciałami anty-HGV
Fig. 1. Characteristics of children by type of hepatitis and anti-HGV presence



Ryc. 2. Porównanie częstości występowania przeciwciał anti-HGV w zależności od hospitalizacji, przetoczeń preparatów krwi oraz leczenia za pomocą interferonu alfa (IFN alfa) u dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby

Fig. 2. Frequency of hospitalisations, blood transfusion and interferon treatments among children by anti-HGV presence

Replikacja HBV nie miała związku z obecnością anti-HGV: przeciwciała te stwierdzono u 1 z 2 replikujących HBV dzieci z pzw B+C oraz u 2 z 53 takich dzieci z pzw B. Obecność przeciwciał anti-HGV nie wiązała się w sposób znamieny statystycznie z żadnymi badanymi parametrami biochemicznymi: aktywności ALT, stężenia albumin i globulin gamma w surowicy krwi nie różniły się u grup dzieci z i bez przeciwciał anti-HGV (odpowiednio: dla aktywności ALT $p=0,33$; dla stężenia albumin $p=0,06$; dla stężenia globulin gamma $p=0,26$).

Wśród dzieci z przeciwciałami anti-HGV było 9 ze zmianami histopatologicznymi nie większymi niż 2/2 punkty (G/S) podczas gdy w grupie bez przeciwciał anti-HGV było ich 52 ($p=0,12$). W grupie pierwszej było 1, a w drugiej 4 dzieci z cechami marskości wątroby.

Wywiad dotyczący przeszłości chorobowej dzieci z zapaleniami wątroby ujawnił, że wirus ten występował częściej u dzieci w przeszłości hospitalizowanych: 14 spośród 17 dzieci (82%), u których stwierdzono przeciwciała anti-HGV poprzednio hospitalizowano, podczas gdy hospitalizacje dotyczyły 63 ze 136 dzieci bez przeciwciał anti-HGV (46%): $p=0,002$.

Trzydzieścioro z 17 dzieci z przeciwciałami anti-HGV otrzymało krew lub jej preparaty w pierwszych sześciu miesiącach życia. Przetoczenia krwi u dzieci bez przeciwciał anti-HGV stwierdzono u 40 ze 136 dzieci (29%), $p=0,0006$.

Sto ze 136 dzieci anti-HGV ujemnych leczono za pomocą interferonu alfa (73%); takiemu leczeniu poddano 9 z 17 dzieci anti-HGV-dodatnich, leczenie to było związane z mniejszą częstością występowania przeciwciał anti-HGV; $p=0,03$.

Porównanie częstości hospitalizacji, przetoczeń krwi i jej preparatów oraz leczenia za pomocą interferonu a u dzieci z dodatnim i ujemnym wynikiem badania anti-HGV przedstawiono na rycinie 2.

DYSKUSJA

Częstość występowania zakażenia HGV (HGV RNA) w różnych populacjach zdrowych dorosłych ludzi szacuje się na świecie od 0,5 % do 7% (7). Feucht i wsp. (13) twierdzą, że u zdrowych ludzi przeciwciała anti-HGV występują ze wzrastającą częstością w miarę czasu trwania ich życia - osiagając od 5% u dzieci do 26% u ludzi około 60 roku życia. Autor ten wnioskuje, że przyczyną jest przenoszenie HGV drogą kontaktów seksualnych. Tymczasem taką samą zależność (wzrastanie częstości występowania anti-HGV wraz z wiekiem) zanotowaliśmy u dzieci z przewlekłymi zapaleniami wątroby. Wiadomo jednak, że wytwarzanie tych przeciwciał i eliminacja HGV RNA u dzieci po okresie noworodkowym i wczesnym niemowlęcym jest typowa dla stanu po zakażeniu tym wirusem (14).

Udowodniono, że do zakażenia wirusem G dochodzi drogą parenteralną, toteż u dzieci możliwe jest zakażenie pionowe (15). Nie badaliśmy matek zakażonych dzieci i nie jesteśmy w stanie odpowiedzieć na pytanie kiedy doszło u nich po raz pierwszy do kontaktu z HGV. Wykazaliśmy jednak, że wirus ten występował częściej u dzieci hospitalizowanych oraz u tych, które miały za sobą przetoczenia krwi i jej produktów. Opisywane już wcześniej grupy pacjentów zakażonych HGV podczas przetoczeń krwi (16, 17), dializy (18), niekiedy z zakażeniem HGV wiążącym się z przejściowym wzrostem aktywności enzymów wątrobowych (19) wskazują na to, że i wśród badanych

przez nas dzieci przyczyną zakażenia były działania medyczne związane z ich pobytami w szpitalu: podobne jak dla HGV drogi zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi są przyczyną częstych współzakażeń tymi wirusami (20). Częstość ich występowania ocenia się u dorosłych: 17-19% dla współzakażenia HBV+HGV oraz nawet do 58% dla HCV+HGV (16, 21). Częstość takich współzakażeń u dzieci jest trudniejsza do określenia ze względu na małą liczebność grup. W opublikowanych dotychczas pracach zanotowano 15% zakażeń HGV wśród 58 badanych dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i C (22) oraz 3,5% zakażeń HCV i HGV dzieci matek stosujących dożylne środki odurzające (23). Analizy przeprowadzone w grupach dorosłych pacjentów z przewlekłymi zapaleniami wątroby typu B i C wskazują na to, że współzakażenie HGV nie ma u nich wpływu na wzrost aktywności enzymów wątrobowych (24, 25, 26), podobnie jak stwierdziliśmy w grupie obserwowanych przez nas dzieci. Istnieją natomiast doniesienia na temat zwiększonych aktywności gammaglutamyltranspeptydazy (GGT) oraz fosfatazy alkalicznej (FA) u dorosłych, u których stwierdzono HGV RNA (27, 28). Parametr ten nie został uwzględniony w naszym opracowaniu ponieważ - za wyjątkiem dwu przypadków - nie stwierdziliśmy u dzieci podwyższonych aktywności GGT i FA.

Klasyczna ocena histopatologiczna biopunktatu wątroby - przeprowadzona podobnie jak w niniejszej pracy - nie potwierdza, by HGV miał wpływ na wzrost aktywności zapalnej lub stopnia włóknienia (29, 30). Jednakże nowsze obserwacje wskazują na uszkodzenie kanalików żółciowych (co może mieć związek ze zwiększoną cholestazą) oraz na włóknienie wokół drobnych naczyń wątrobowych (31). Handa i Brown (32) udowadniają, że replikacja HGV ma miejsce wewnątrz śródbłonek naczyń i dotyczy wątroby, ale nie samych hepatocytów, a drobnych naczyń wewnątrz tego narządu.

WNIOSKI

1. U zdrowych dzieci z regionu łódzkiego nie stwierdzono zakażenia HGV.
2. Wśród dzieci chorujących na przewlekłe zapalenie wątroby zakażenie to dotyczy częściej chorych na pzw C (25%) niż na pzw B (3%).
3. Częstość występowania zakażenia HGV u dzieci wzrasta z wiekiem.
4. Do zakażenia dochodzi prawdopodobnie w trakcie hospitalizacji, szczególnie jeżeli wiąże się ona z przetoczeniem krwi lub jej produktów.
5. Przebyte zakażenie HGV nie ma wpływu na trwałe zmiany aktywności ALT, stężeń albumin i globulin gamma w surowicy krwi oraz nie jest powodem pogorszenia zmian histopatologicznych wątroby u dzieci z przewlekłym zapaleniem tego narządu.

E Majda-Stanisławska

INFECTION WITH HGV IN CHILDREN SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS

SUMMARY

HGV was discovered in 1995. It belongs to Flaviviruses and it is found worldwide. At first it was thought to cause chronic hepatitis, in fact its pathogenicity is up till now unclear. The aim of this work was to estimate the prevalence of anti-HGV antibodies among children suffering from chronic hepatitis B (CHB), chronic hepatitis C (CHC) and chronic hepatitis B+C (CHB+C) and to compare it with the prevalence in healthy children in the district of Lodz, Poland, and to assess the influence of HGV infection on biochemical and histological parameters of chronic liver disease.

Patients and methods. 153 children with chronic hepatitis B and C and 22 healthy children have been investigated. The presence of anti-HGV was assessed by ELISA. In children with chronic hepatitis prior the entrance to the study HCV-RNA, HBsAg, HBeAg, and if HBeAg-negative also HBV-DNA were assessed. Thick needle percutaneous liver biopsy was performed in each case.

Results. Of 153 children with chronic hepatitis, 17 (11%) were anti-HGV positive. Anti-HGV positivity was found in 3 (3%) of 94 children with CHB, 12 (25%) of 48 children with CHC, and 2 (18%) of 11 children with CHB+C. Anti-HGV were not found in any of 22 healthy children. Previous HGV infection was associated with CHC ($p=0.0001$), history of hospitalization ($p=0.002$) or blood transfusion ($p=0.0006$) as compared with children with CHB. Serum albumin or gamma globulin concentration as well as ALT level or degree of inflammation and fibrosis in liver biopsy specimen were not correlated with previous HGV infection.

PIŚMIENNICTWO

1. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, i in. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996;271:505-8.
2. Simons J, Desai SM, Mushawar IK. The GB viruses: isolation, characterisation, diagnosis and epidemiology *Viral Hepatitis* 1996;2:229-46.
3. Erker JC, Simons NJ, Muerhoff AS, i in. Molecular cloning and characterisation of a GB virus isolate from a patient with non-A-E hepatitis. *J Gen Virol* 1996;77:2713-9.
4. Dille B, Surowy T, Gutierrez R, i in. An Elisa for detection of antibodies to the E2 protein of GB-virus/C. *J Inf Dis* 1997;175:458-61.
5. Orr K, Tanaka E, Rokuhara A, i in. Persistent infection mechanism of GB virus C/hepatitis G virus differs from that of hepatitis C virus. *Intervirol* 2000;43:139-45.
6. Tacke M, Schmolke S, Schlueter V, i in. Humoral immune response to the E2 protein of hepatitis G virus is associated with long-term recovery from infection and reveals a high frequency of hepatitis G virus exposure among healthy blood donors. *Hepatology* 1997;26:1626-33.
7. Majda-Stanisławska E, Krzemiński Z. Wirus zapalenia wątroby typu G. *Post Mikrobiol* 1997;37:263-89.
8. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, i in. GBV-C in the aetiology of fulminant hepatitis. *Lancet* 1996;347:120.
9. Majda-Stanisławska E. Zakażenie wirusem HGV jako prawdopodobna przyczyna autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dwojga dzieci. *Ped Pol* 2001;3:215-8.
10. Pessoa M, Terrault N, Detmer J, i in. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. *Hepatology* 1998;881:151-60.
11. Alter M, Gallagher M, Morris T, i in. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl J Med* 1997;336:741-6.
12. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, i in. Classification of chronic hepatitis C: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.

13. Feucht H, Schröter M, Zöllner B, i in. Age-dependent acquisition of hepatitis G virus/GB virus C in a nonrisk population: detection of the virus by antibodies. *J Clin Microbiol* 1999;37:1294-7.
14. Chen HL, Chwang MH, Lin HH, i in. Antibodies to E2 protein of hepatitis G virus in children: different responses according to age at infection. *J Pediatr* 1998;133:382-5.
15. Feucht HH, Zöllner B, Polywka S, i in. Vertical transmission of hepatitis G. *Lancet* 1996; 347:615.
16. Goto K, Sugiyama K, Li R, i in. Prevalence of GB virus C/hepatitis G virus ribonucleic acid and anti-hepatitis G virus E2 antibodies among Japanese children with histories of transfusion or with liver disease. *Pediatr Res* 1999;45:128-32.
17. Shimizu M, Osada K, Okamoto H. Transmission of GB virus by blood transfusions during heart surgery. *Vox Sang* 1997;72:76-8.
18. Szabo A, Sallay P, Kribben A, i in. Hepatitis G virus infection in children on dialysis and after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1998;12:93-95.
19. Hwang SJ, Lu RH, Chan CY, in. Detection of antibodies to E-2 protein of GB virus-C/hepatitis G virus in patients with acute posttransfusion hepatitis. *J Med Virol* 1999;57:85-9.
20. Marrone A, Shih JW, Nakatsuji Y, i in. Serum hepatitis G virus RNA in patients with chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1992-6.
21. Fattovich G, Ribero ML, Favaro S. Influence of GB virus C/hepatitis G virus infection on the long-term course of chronic hepatitis B. *Liver* 1998;18:360-5.
22. Lopez-Alcorocho JM, Milian A, Garcia-Trevijano ER, i in. Detection of hepatitis GB virus type C RNA in serum and liver in children with chronic viral hepatitis B and C. *Hepatology* 1997;25:1258-60.
23. Bortolotti F, Tagger A, Giacchino R. Hepatitis G and C virus coinfection in children. *J Pediatr* 1997;131:639-40.
24. Hayashi J, Ueno K, Kawakami Y, i in. Clinical course of chronic hepatitis C virus infection is not influenced by concurrent hepatitis G virus infection. *Dig Dis Sci* 1999;44:618-23.
25. Oshita M, Hayashi N, Mita E, i in. GBV C/HGV infection in chronic hepatitis C patients: its effect on clinical features, and interferon therapy. *J Med. Virol* 1998;55:98-102.
26. Rambusch EG, Wedemyer H, Tillmann H, i in. Significance of coinfection with hepatitis G virus for chronic hepatitis C - a review of the literature. *Z Gastroenterol* 1998;36:41-53.
27. Cacopardo B, Berger A, Cosentin S, i in. Influence of hepatitis G virus coinfection on the clinical course of chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:709-14.
28. Colombatto P, Randone A, Civitico G, i in. Hepatitis G virus RNA in the serum of patients with elevated gamma glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase: a specific liver disease. *J Viral Hep* 1996;3:301-6.
29. Kobayashi M, Chayama K, Fukuda M, i in. Biochemical and histological features of hepatitis G virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:767-72.
30. Petrik J, Guella L, Wight DG, i in. Hepatic histology in hepatitis C virus carriers coinfecting with hepatitis G virus. *Gut* 1998;42:103-6.
31. Moriyama M, Matsumura H, Shimizu T, i in. Hepatitis G virus coinfection influences the liver histology of patients with chronic hepatitis C. *Liver* 2000;20:397-404.
32. Handa A, Brown KE. GB virus C/hepatitis G virus replicates in human hematopoietic cells and vascular endothelial cells. *J Gen Virol* 2000;81:2461-9.

Adres autorki:

Ewa Majda-Stanisławska

Klinika Chorób Zakaźnych AM

ul. Kniaziewiczza 1/3, 91-347 Łódź

tel. (0-prefiks-42) 659-52-22, fax (0-prefiks-42) 658-59-18