

Nie tylko alergeny: nikiel

Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Buczyłko

Kierownik NZOZ Centrum
Alergologii w Łodzi

A L E R G E N Y

Not only allergens: Nickel

S U M M A R Y

Nickel is a very common metal contained in many everyday objects and is the leading cause of ACD (Allergic Contact Dermatitis). Consumption of nickel in the diet leads to spongiotic dermatitis in a dose-related fashion in individuals who are allergic to nickel. The presence of nickel in the diet (mainly plant foods) in some nickel-sensitive subjects can provoke/aggravate eczema and systemic contact dermatitis as well as cause extra-cutaneous symptoms (respiratory, gastrointestinal, neurological). These symptoms defines the so called Systemic Nickel Allergy Syndrome (SNAS), a condition successfully treated by oral desensitization (NiOHT). Dietary modification by reducing nickel intake leads to resolution of this dermatitis. Rarely it's observed so called "baboon syndrome". Medical therapies include topical corticosteroid and topical immunomodulators. A strict long-term diet with food with low nickel content (at least 2-4 months) led to a progressive reduction of nasal symptoms (rhinorrhea, sneezing, nasal obstruction) and an improvement in bronchial symptoms and functional parameter. The nickel allergic contact dermatitis in children is underdiagnosed and undertreated, and its incidence is increasing.

Nikiel jest pospolitym metalem obecnym w wielu przedmiotach codziennego użyciu, a zarazem wiodącą przyczyną miejscowego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry- MAKZS. Spożycie niklu w diecie, przez osoby uczulone, prowadzi do zależnego od dawki gąbczastego zapalenia skóry. Obecność niklu w pokarmach, głównie roślinnych, może u niektórych osób uczulonych wyzwać, lub zaostrzać, wyprysk oraz wyprysk rozsiany (inaczej rozlane kontaktowe zapalenie skóry-RKZS), a także powodować zmiany poza-skinne (oddechowe, żołądkowo-jelitowe, neurologiczne) nazywane układowym zespołem alergii niklowej- UZAN. Rzadkim fenotypem jest zespół pośladek pawiana- ZPP. W przypadkach UZAN zanotowano udane próby terapii, poprzez wytwarzanie doustnej tolerancji na nikiel(WDTNi), szczególnie w objawach żołądkowo-jelitowych, równocześnie z tendencją do ustępowania zmian skórnych. Sposoby leczenia MAKZS i RKZS obejmują miejscowe kortykosteroidy oraz modulatory miejscowe. Ścisła, długotrwała dieta oparta o pokarmy z niską zawartością niklu, prowadzi w ciągu 2-4 miesięcy do stopniowego zmniejszenia objawów UZAN, w tym nosowych (wycieku, kichania, zatkania nosa) i oskrzelowych, a także poprawy parametrów czynnościowych. Niklowe AKZS u dzieci jest niedostatecznie diagnozowane i leczone, a jednocześnie coraz częstsze.

Buczylko K.: Nie tylko alergeny:nikiel. *Alergia*, 2014, 4: 24-27

Jony metali są najczęściej uczulającymi haptenami. Spośród alergizujących metali największe znaczenie ma nikiel (Ni), ze względu na łatwy i częsty kontakt w stopach używanych do produkcji biżuterii ozdobnej [1] Nikiel został wyizolowany po raz pierwszy przez szwedzkiego chemika Kronsztęda w roku 1751. Jest to metal ciężki o barwie srebrno-białej, wysoce odporny na korozję. Występuje w skałach, często wraz z żelazem, często pojawia się w tkankach roślin [2].

Tkanki roślin lądowych zawierają cztery razy więcej Ni niż tkanki zwierząt [3].

Nikiel jest bardzo pospolitym metalem znajdującym się w wielu przedmiotach codziennego użytku, a jednocześnie wiodącą przyczyną zmian skórnych zlokalizowanych w przyległej okolicy, czyli klasycznego fenotypu MAKZS (miejscowego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry) [4] Rozsiane kontaktowe zapalenie skóry – RKZS (ang. systemic contact dermatitis-SCD) może być wywołane u osób nadwrażliwych po doustnym podaniu niklu [5]. Ostatnio Braga i wsp. [6] opisali kliniczny obraz zmian poza –skórnych (oddechowych, żołądkowo-jelitowych, neurologicznych) nazywane układowym zespołem alergii niklowej – UZAN (ang. SNAS – Systemic Nickel Allergy Syndrome) na podstawie obserwacji 98 chorych z dodatnią prowokacyjną próbą doustną.

Epidemiologia

Pomiędzy rokiem 1994 a 2009 alergia na nikiel malała u mężczyzn (w wieku 18-30 lat) oraz u kobiet (18-30 lat), jednak po roku 2000 nie obserwowano znamienego spadku uczuleń na Ni u młodych kobiet (1-17 r.ż.) [7]. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry u dzieci jest niedostatecznie diagnozowane i leczone, a jego częstość występowania wzrasta [8]. Nikiel wywołuje więcej przypadków MAKZS niż wszystkie inne metale razem wzięte. Alergia ta występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania nadwrażliwości na nikiel waha się w granicach 4-13,1%, zależnie od kraju. Wśród kobiet w populacji ogólnej około 10% cierpi z powodu alergii na Ni, a liczba ta rośnie [2]. Układowy Zespół Alergii Niklowej (UZAN) został potwierdzony u niemal 6 % spośród około 1700 badanych, co wskazuje, że może stanowić ważny stan alergologiczny, a nie przypadkowe znalezisko [9]. Własna praktyka autora (KB) wskazuje na bardzo częste współistnienie objawów skórnych oraz jelitowych. W literaturze najczęściej odnotowywano objawy gastroenterologiczne (87/98), następnie skórne (52/98) oraz inne symptomy uogólnione (37/98 chorych). W 16/98 przypadków wystąpiła towarzysząca alergii pokarmowa IgE – zależna [9].

Patogeneza alergii kontaktowej na nikiel

Niektórzy pacjenci rozwijają zmiany wypryskowe nawet po krótkim kontakcie z przedmiotami wykonanymi ze stopów zawierających Ni, u innych choroba rozwija się powoli, dopiero po wielu latach kontaktu ze skórą [2]. Średnie dzienne spożycie niklu (Ni) wynosi około 0,3 – 0,6 mg/dobę. Metal ten jest trudno absorbowany w typowej diecie. Wchłanianie jest tylko 1-10% spożytego Ni, przy czym mechanizm absorpcji pozostaje niejasny [3]. Wykazano niedawno, że Ni wywoływał zmiany typu RKZS po podaniu jednorazowej dawki 5,6 mg, a u 1% badanych nawet w dopuszczalnej dla zdrowych dawce dziennej 0,22-0,35 mg [5]. Następnie nikiel jest transportowany we krwi z kompleksie z albuminami surowicy. Nie wykryto miejsc szczególnie gromadzących Ni, chociaż w obrębie tarczycy i nadnerczy występuje stosunkowo wysokie stężenie, w porównaniu do innych tkanek. Większość pochłoniętego Ni jest wydalana przez nerki, jako kompleksy nisko – molekularne. Część niklu wydala się wraz z potem i żółcią [2]. Spożywanie niklu w potrawach prowadzi do spongiotycznego zapalenia skóry zależnego

od przyjętej dawki u osób uczulonych [10]. Sugeruje się, że interleukina 2 (IL-2) oraz 10 (IL-10) biorą udział w mechanizmie wytwarzania doustnej tolerancji [9].

Obraz kliniczny alergii na nikiel

Obraz kliniczny alergii kontaktowej na ten metal jest najczęściej typowy dla wyprysku kontaktowego (obecność zmian chorobowych w miejscu kontaktu z haptenem), choć mogą też pojawiać się zmiany wypryskowe odległe i uogólnione, szczególnie w przypadku spożycia doustnego haptenu u osobników uczulonych [11], a także w wyniku kontaktu drogą powietrzno – pochodną [12]. Jak chodzi o zależne od niklu objawy żołądkowo-jelitowe, podobnie jak tzw. zespół przewlekłego zmęczenia, fibromialgię, bóle głowy, epizody nawracających przeziębień, dotychczasowe dane z piśmiennictwa wciąż są niejednoznaczne, nadal brakuje badań jasno i wiarygodnie potwierdzających ich związek z alergią na nikiel [4]. Ostatnio potwierdzono częste występowanie objawów skórnych i gastro – enterologicznych w UZAN, podczas gdy inne symptomy (zawroty, bóle głowy itp.) nie wystąpiły u żadnego z badanych [6]. Jak chodzi o choroby dróg oddechowych, rola niklu w pokarmach jest podnoszona, lecz wciąż nie została potwierdzona, przynajmniej zdaniem części badaczy [4]. Jednocześnie wykazano, że ścisła, długotrwała dieta oparta o pokarmy z niską zawartością niklu, prowadzi w ciągu 2-4 miesięcy do stopniowego zmniejszenia objawów nosowych (wycieku, kichania, zatknięcia nosa) i oskrzelowych, a także poprawy parametrów czynnościowych. W klasycznym odniesieniu do powłok skórnych istnieje szeroki wachlarz klinicznych przejawów alergii na nikiel – od „dishydrotycznego” wyprysku rąk i stóp, po „zespół pośladek pawiana” [13]. Natomiast przewlekła pokrzywka związana ze spożyciem niklu w diecie oraz z odpowiedzią immunologiczną typu I jest skrajnie rzadka. Opisano także pojedyncze przypadki rumienia wielopostaciowego oraz zapalenia naczyń (vasculitis) po spożyciu niklu [2].

Układowy zespół alergii nikielowej (UZAN)

W dawniejszych publikacjach nazywano go „osobliwością alergii na nikiel”, podkreślając fakt, że „zaostżenia zmian skórnych następują w wyniku przenikania alergenu per os z pożywieniem, zwłaszcza roślinnym” [14] (zachowano oryginalną pisownię „alergenu”, dziś hapten plus białko ustrojowe – KB). Dowiedziono, że doustne lub pozajelitowe podawanie niektórych „alergenów kontaktowych” (w oryginale: contact allergens) może wyzwać wypryskowe reakcje skórne „z wewnątrz” (“from inside”) u osób uczulonych, a fenomen ten nazwano układowo wzbudzonym wypryskiem (“systemically-induced eczema”) lub krwiopochodnym wypryskiem kontaktowym (“hematogenous contact eczema”) [13]. Ostatnio pojawia się coraz więcej danych, że obecność niklu w pokarmach, głównie roślinnych może u niektórych osób uczulonych wyzwać lub nasilać wyprysk oraz wyprysk skórny uogólniony, czyli rozsiane kontaktowe zapalenie skóry – RKZS, a także powodować zmiany pozaskórne (oddechowe, żołądkowo-jelitowe, neurologiczne). Objawy te, pojawiające się w odpowiedzi na spożycie zawierających nikiel pokarmów i napojów, u osób z dodatnimi wynikami płatkowych testów naskórkowych zdefiniowano jako UZAN [9]. Związek AKZS i styczności z niklem pozostaje poza dyskusją i jest zgodnie, powszechnie potwierdzony w literaturze. Sytuacja jest jednak nieco inna w odniesieniu do UZAN. Ta ostatnia forma choroby ma zdaniem Pizzutelli i wsp. [4] dwa warianty – miejscowy wyprysk systemowy obejmujący tylko skórę w różnych okolicach, także odległych od miejsca kontaktu z metalem, inaczej jednonarządowe rozsiane kontaktowe zapalenie skóry (RKZS) oraz/lub wariant poza – skórny, czyli właściwy układowy w sensie wielonarządowym (UZAN) w tym wspomniane wyżej dolegliwości gastrologiczne, i/lub laryngologiczne, pulmonologiczne i neurologiczne. Uważa się jednak, że występowanie objawów UZAN przy normalnej podaży dziennej niklu w diecie jest bardzo kontrowersyjne [4]. RKZS może być wyzwalane u osób nadwrażliwych na Ni po

doustnym narażeniu na pokarm z wysoką zawartością niklu, takiego jak kakao. W Polsce opisano przypadek nieatopowego nastolatka, u którego stwierdzono RKZS (w oryginale AKZS przyp. KB) po kontakcie z niklem, kobaltem i palladem, przy czym zaostżenia zmian skórnych pojawiały się głównie po spożyciu bogatego w te metale kakao [15]. Mniej wiadomo o wywoływanych przez nikiel zapaleniu błony śluzowej nosa czy też astmie. Dotychczas opisywano sporadyczne przypadki związane z narażeniem zawodowymi. Ostatnio przedstawiono grupę 20 chorych z jednoznaczną alergią na nikiel i alergicznym nieżytem nosa, w tym 11 miało astmę. Uzyskano potwierdzenie diagnozy za pomocą testów płatkowych i punktowych z siarczanem niklu oraz donosowej prowokacji z niklem. Ponadto wykonano CT zatok przynosowych, spirometrię, dooskrzelową prowokację metacholiną czy doustną prowokację siarczanem niklu [16].

Nikłowy zespół pośladków pawiana – NZPP (ang. Baboon syndrome)

Typowy objaw stanowią zaczerwienione symetrycznie pośladki, co przypomina wygląd tejże części ciała u pawiana. Oprócz typowej lokalizacji bywa zajęta górna wewnętrzna część uda i pachwiny. Pacjenci ogólnie czują się dobrze, nie zgłaszają dodatkowych skarg. Osobliwa lokalizacja zmian nie została wyjaśniona. Ponieważ przyczyną zespołu jest doustne spożycie niklu w pokarmach, niektórzy autorzy włączają go do RKZS. ZPP może wystąpić także po ampicylinie oraz miedzi [17]. Zdaniem piszącego to opracowanie ZPP można wiązać z wydalaniem niklu wraz kałem, zwłaszcza przy niedostatecznej higienie lub zbyt dużej podaży Ni w pożywieniu.

Przedstawione fenotypy kliniczne alergii kontaktowej na nikiel przedstawia Tabela 1.

TABELA 1 Główne fenotypy alergii kontaktowej na nikiel wg propozycji K Buczyłko i danych literatury [4,5,6,9,13,17,18,19,20,21]

| Nazwa fenotypu i jej skrót | Synonimy |
|---|--|
| Miejscowe alergiczne kontaktowe zapalenie skóry – MAKZS | Contact dermatitis -CD, kontaktowe zapalenie skóry, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry -AKZS, wyprysk, Eczema |
| Rozsiane kontaktowe zapalenie skóry – RKZS | Systemic Contact Dermatitis –SCD. Układowe kontaktowe zapalenie skóry, „zjawisko id” |
| Układowy zespół alergii niklowej – UZAN | Systemic Nickel Allergy Syndrome- SNAS, Hematogenous contact eczema, Krwiopochodny wyprysk kontaktowy |
| Nikłowy zespół pośladków pawiana – NZPP | Baboon syndrome |

Diagnostyka alergii na nikiel

Odpowiednio przeprowadzony wywiad z uwzględnieniem możliwości kontaktowego zapalenia skóry oraz wykonanie testów płatkowych pozostają złotym standardem diagnostyki [8]. Testy płatkowe (inaczej testy naskórkowe, kontaktowe, ang. patch tests) stanowią od dawna codzienny standard w alergii na nikiel. Zwykle stosuje się „TRUE test” lub „Europejską Serię Podstawową”(dawniej „Standard Europejski”). Ważne jest wykonanie testu na pallad, metal o właściwościach zbliżonych do niklu. Dodatkowo testy na nikiel występują w Europie u 19,7 % badanych, a w Polsce u 24,5%. Dodatkowo wyniki dla palladu w Polsce to 15,6% [18]. Wyniki panelu testów płatkowych z haptenami odczytuje się po 24 oraz 72 godzinach. Zaniechanie ostatniego odczytu jest błędem w sztuce. W Centrum Alergologii w Łodzi po wykryciu alergii kontaktowej na nikiel zazwyczaj przeprowadza się celowany wywiad weryfikujący ewentualność występowania objawów układowych. Niektórzy postulują dodatkowo odczyt po 7 dniach [18]. Według własnych doświadczeń autora (KB) test płatkowy z niklem jest techniką przydatną także w UZAN. Niektórzy autorzy wymieniają test śródskórny, który ich zdaniem pozwala na wykrycie alergii kontaktowej już po 24 godz. Cechuje się większą czułością od testu płatkowego. Nie jest stosowany w alergii na nikiel [18].

Próby prowokacyjne w UZAN

W znakomitym podręczniku Edwarda Rudzkiego z roku 1986 [14] znajduje się informacja, że „jedną z metod diagnostycznych w nadwrażliwości na metale było doustne podawanie pacjentom, jako prowokacji – 2,5 mg niklu, 3 mg kobaltu i 2,5 mg chromu”. Braga i wsp. [6] opublikowali w 2013 roku opinię, że złotym standardem powinna być doustna próba prowokacyjna (oral nickel challenge) oraz specjalna dieta diagnostyczno – terapeutyczna „BraMa –Ni”, która okazała się bardziej specyficzna i czuła niż klasyczna lista zakazów. W niedawnym podręczniku alergologii Radosław Śpiwak [18] przytacza test prowokacji doustnej między innymi z niklem pisząc „Wykonanie testu wymaga starannego wyważenia między potencjalnymi korzyściami, a ryzykiem, ponieważ systemowe podanie haptenu może prowokować erytrodermię – uogólnione, nasilone zapalenie skóry, niekiedy konieczna może być natychmiastowa hospitalizacja i intensywne leczenie”. W tym miejscu należy przestrzec PT Czytelników przed pochopnym stosowaniem prowokacji. Estlander i wsp. [19] opisali test prowokacji donosowej niklem za pomocą kawałka bawełny o średnicy 1-2 mm, impregnowanego roztworem NiSO₄ o stężeniu 10mg/ml, po uprzednim podaniu soli fizjologicznej jako placebo. Próbkę umieszczano w przednim otworze nosa na 1 godzinę. Technika ta wydaje się bezpieczniejsza, ale nie została szerzej zweryfikowana, stąd służy raczej celom naukowo-badawczym.

Postępowanie w alergii na nikiel

Unikanie wykrytej alergii wywołanej haptenami niklu w stopach stanowi wciąż pierwszy cel leczenia. [8] Jednak postępowanie dietetyczne w alergii na nikiel jest zdaniem niektórych badaczy kontrowersyjne i powinno być ograniczone do bardzo sporadycznych przypadków RKZS [4]. Z drugiej strony, w ubiegłym roku Mislankar i wsp. [10] dowiedli, że zmiana diety prowadząca do zmniejszenia spożycia pokarmów z niklem prowadzi do ustąpienia zapalenia skóry. Wydaje się, że przytoczone wątpliwości i sprzeczności wynikają z mało znanej zawartości niklu w pokarmach. Aktualne informacje na ten temat, sprawdzone w codziennej praktyce przedstawiono w Tabeli 2 oraz 3.

TABELA 2 Orientacyjna lista pokarmów z dużą, małą zawartością lub brakiem niklu (zmodyfikowano na podstawie ulotki Allergopharma)

| Duża zawartość | Mała zawartość niklu | Brak niklu |
|----------------|----------------------|------------|
|----------------|----------------------|------------|

| | | |
|--|---|---|
| niklu | | |
| Wiśnia | Gruszka, banan | Jabłko, rodzynki, daktyle |
| Herbata zielona lub „mocna” czarna bez dodatków Kawa, zwłaszcza „po turecku” Kakao i czekolada w płynie | Herbata „słaba”, krótko parzona z mlekiem lub cytryną, „słaba” kawa instant z mlekiem | Woda mineralna, napoje „light”, soki warzywne, Cola, lemoniady, toniki, rumianek, |
| Ketchup, koncentrat pomidorowy | Chrzan, grzyby | Musztarda, kiełki, pieczarki |
| Czekolada twarda, mleczna | Wyroby czekoladopodobne | Karmel, marmolada, miód |
| Śledzie, tuńczyk, makrela, sardynka | Szczupak, skorupiaki | Łosoś, sardela, kawior |
| Ser topiony | Sery twarde i półtwarde, serwatka | Sery białe, sery miękkie, lody, mleko (także w proszku) |
| Sos sojowy | Wyciąg drożdży | Sos „Worcester” |
| Wino, piwo | Oceć, również winny | Alkohole wysokoprocentowe |
| Orzechy, orzeszki ziemne | Pistacje | Winogrona, cytrusy |
| Warzywa konserwowane, | Fasola, groch, pomidor, soczewica, szpinak | Ogórek, korniszony, ziemniak, oliwki konserw. |
| Margaryna | Pasztetowa, pasztet | Masło, |
| Kukurydza, soja | Salata, kapusta pekińska, rabarbar, szparagi, pietruszka, cebula | Kapusta kiszona, morela, melon |
| Płatki owsiane, produkty z owsa | Gryka, proso, kleiki, proszek do pieczenia | Mąka, ciasta, makarony, musli, kluski, pieczywo |

TABELA 3 Zestawienie ilościowe pomiarów stężenia niklu w mg/kg wybranych produktów wg porównanych źródeł [22,23,24]

| Produkty zawierające dużo niklu (ponad 5,6 mg/kg) | | Produkty zawierające mało niklu (poniżej 0,22 mg/kg) | |
|---|------------|--|-------------|
| Herbata zielona | 235 | Mleko | 0,003- 0,02 |
| Gałka muszkatołowa | 150 | Jaja | 0,002- 0,03 |
| Czekolada | 28 | Tłuszcze | 0,03 |
| Kakao | 12,3 | Owoce | 0,03 |
| Herbata czarna | 12-65 | Drób | 0,04 |
| Chipsy ziemniaczane | 12,7 | Ryby (niektóre) | 0,08 |
| Kawa instant | 1,3 | Ziemniaki | 0,1 |
| Ziarna zbóż | 0,17- 12,6 | Warzywa | 0,9- 0,11 |
| Orzechy różne | 0,99- 5,29 | Cebula | 0.02 |

Farmakoterapia obejmuje miejscowe glikokortykosteroidy (GKS) lub immuno-modulatory, w ciężkich przypadkach GKS doustne, choć nadal brak prospektywnych, randomizowanych prób klinicznych u dzieci [8].

Dla poprawy unikania źródeł haptenu niklu dostępne są testy z dimetyloglioksymem (DMG), służące do wykrywania Ni. W obecności jonów niklu DMG zabarwia się na czerwono. Czulość testu wynosi 10 ppm, podczas gdy u większości osób objawy chorobowe pojawiają się przy większych stężeniach [18]. Na koniec tego akapitu warto przytoczyć opinię, że ścisła, długotrwała (2-4 miesiące) dieta z pokarmami o niskiej zawartości niklu prowadzi do stopniowej redukcji objawów nosowych (wycieku, kichania, zatkania nosa) oraz do poprawy symptomów oskrzelowych, łącznie z parametrami czynnościowymi [16]. W rozumieniu autora (KB) daje to asumpt do wykonywania testów płatkowych z Ni także w części przypadków nieżyty nosa czy astmy, ale takie podejście wykracza poza obowiązujące zalecenia konsensusu (ARIA).

Wytwarzanie doustnej tolerancji niklu (WDTN).

Do badania skutków podawania doustnego niskich dawek niklu w celu wytworzenia tolerancji na nikiel (WDTN) Minelli i wsp. [20] włączyli 36 chorych z UZUN. Leczenie rozpoczęto po 4 tygodniach diety niskoniklowej (DNNi). Podawano doustnie dawki wzrastające od 0,3 nanograma do 1,5 mikrograma Ni /tydzień, a następnie przez 12 miesięcy dawkę podtrzymującą (1,5 mikrograma /tydzień). Wyniki 24 badanych (w istocie 23, bo jeden nie ukończył próby) porównano z grupą 12 osób pozostającą wyłącznie na DNNi. Chorzy mieli ratunkowo leki antyhistaminowe i miejscowe sterydy. Punktowa ocena objawów UZAN ujawniła istotną poprawę w grupie WDTN w porównaniu do samej diety nisko – Ni. 12 chorych z grupy WDTN uzyskało tolerancję na pokarmy z niklem, lecz żaden z grupy DNNi. Jednocześnie znamienne spadło uwalnianie cytokin IL-13, IL-5 oraz IFN-g, lecz tylko w grupie aktywnej. Niedawno wykazano ponownie skuteczność doustnej desensybilizacji w leczeniu objawów UZAN [9] Przeprowadzono też pierwsze randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie, które wykazało, że doustne wytwarzanie tolerancji na nikiel u chorych z objawami UZAN jest możliwe, bezpieczne i skuteczne [21].

□

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Adres autora:
90-553 Łódź,
M. Kopernika 67/69 www.alergologia.com

Pracę nadesłano 2014.12.03
Zaakceptowano do druku 2014.12.07

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)