

Jacek Pszeniczny¹, Justyna Zalewska², Grzegorz Staśkiewicz^{3,4},
Ryszard Maciejewski^{4,5,6}

Aktualne poglądy na etiopatogenezę encefalopatii trzustkowej

¹Z Oddziału Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej

Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rzeszowie

²Z Katedry i Zakładu Biochemii Akademii Medycznej w Lublinie

³Z Zakładu Radiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Lublinie

⁴Z Katedry i Zakładu Anatomii Prawidłowej Człowieka
Akademii Medycznej w Lublinie

⁵Z II Kliniki Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej w Lublinie

⁶Z Katedry Zdrowia Publicznego WSliZ w Rzeszowie

Ostre zapalenie trzustki (OZT) należy do najgroźniejszych schorzeń jamy brzusznej. Jest to proces zapalny w obrębie miększego gruczołu powodujący powikłania w postaci martwicy miększego i przylegających tkanek, ropni oraz niewydolności wielonarządowej. Częstość występowania OZT rośnie, a zachowalność ta prawdopodobnie jest związana ze wzrastającym spożyciem alkoholu i częstością występowania kamicy żółciowej

Jednym z powikłań OZT jest encefalopatia, która ma różnorodne mechanizmy sprawcze, często nakładające się na siebie. Brakuje obecnie jednoznacznego leczenia przyczynowego encefalopatii trzustkowej, a jedynym sposobem pozostaje prawidłowe postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne prowadzące do przywrócenia homeostazy ustrojowej zaburzonej w przebiegu OZT.

Słowa kluczowe: ostre zapalenie trzustki OZT, encefalopatia trzustkowa

Recent views on etiopathogenesis of pancreatic encephalopathy

Acute pancreatitis (AP) belongs to the most dangerous illnesses of abdominal cavity. This is an inflammatory process going on in the glandular parenchyma which causes complications in form of pancreatic necrosis, abscesses and multiorgan insufficiency. Prevalence of AP is increasing and growing incidence of the disease is probably connected with increased consumption of alcohol and increased occurrence of cholelithiasis.

One of complications caused by AP is encephalopathy which develops because of various causal mechanisms, often overlapping. At present there is not an univocal causal treatment of pancreatic encephalopathy, however an effective procedure includes a correct diagnostic-treatment proceeding aimed at restoration of homeostasis which was disturbed in the course of AP. Key words: acute pancreatitis (AP), pancreatic encephalopathy

Key words: acute pancreatitis (AP), pancreatic encephalopathy

WSTĘP

Ostre zapalenie trzustki (OZT) stanowi jedno z groźniejszych schorzeń jamy brzusznej. Proces

zapalny toczący się w obrębie miększego gruczołu skutkuje wystąpieniem powikłań w obrębie struktur sąsiednich (wewnątrz- i zewnątrztrzewnowych) –

w postaci martwicy, zbiorników płynowych, martwicy, pseudotorbieli, ropni, jak też narządów odległych – w postaci niewydolności wielonarządowej [1, 2].

OZT w zależności od nasilenia może przyjmować postać obrzękową, poprzez postaci pośrednie, aż do martwicy mięszu i przylegających tkanek.

Większość przypadków stanowi samoograniczająca się postać obrzękowa (około 85%), o pomysłnym rokowaniu (śmiertelność 1–3%) i znikomym odsetku powikłań [3]. U około 15% przebieg OZT jest ciężki, a rokowanie poważne – śmiertelność sięga 50% [4]. Częstość występowania OZT rośnie z wiekiem, i wynosi 2,7/100.000 w grupie poniżej 15 roku życia, w grupie 15–44 – 100x częściej, natomiast w grupie > 65 roku życia wzrasta około 200-krotnie [5].

W Stanach Zjednoczonych OZT stanowi przyczynę 220 000 hospitalizacji rocznie [6]. Rosnąca zachorowalność (oceniana na 20–50/100 000 osób) prawdopodobnie związana jest ze wzrastającym spożyciem alkoholu i częstością występowania kamicy żółciowej [7, 8], stanowiących najczęstsze przyczyny OZT u dorosłych. Do 20% przypadków postaci idiopatyczne, których liczba będzie z czasem niewątpliwie malała, między innymi dzięki analizie predyspozycji genetycznych [9].

Leczenie ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki jest procesem trudnym, kosztownym, wymagającym interdyscyplinarnego podejścia i niejednokrotnie specjalistycznego sprzętu. Spowodowane jest to dynamiką i nieprzewidywalnością procesu oraz ilością i ciężkością występujących powikłań.

PATOGENEZA OSTREGO ZAPALENIA TRZUSTKI

Mechanizmy prowadzące do rozwoju OZT są wciąż niecałkowicie wyjaśnione. Przyjmuje się, że najwcześniejsze zmiany występują w komórkach pęcherzykowych trzustki, a ich uszkodzenie zapoczątkowuje miejscową reakcję zapalną. Według tej teorii do aktywacji procesu zapalnego dochodzi w następstwie uszkodzenia błony komórek pęcherzykowych, co prowadzi do przecieku enzymów (trypsyna, chymotrypsyna i elastaza) w miąższ trzustki. Zachodząca w tym czasie aktywacja proteaz doprowadza do samotrawienia i stanu zapalnego. Konsekwencją aktywacji proteaz jest przerwanie błon komórkowych z obrzękiem trzustki, uszkodzeniem naczyń krwionośnych z krwotokami i martwicą [10].

W przebiegu choroby dochodzi do nacieku podścieliska łącznotkankowego trzustki przez neutrofile, monocyty i makrofagi [11]. W dalszym

etapie następuje nadmierna aktywacja tych komórek oraz komórek śródbłonna z uwolnieniem licznych mediatorów prozapalnych. Konsekwencją tego jest rozwój miejscowej reakcji zapalnej, połączonej z szybko narastającą hipowolemią spowodowaną ucieczką płynów do tzw. III przestrzeni [12]. W początkowym etapie procesu uwalnianie proteaz kontrolowane jest przez krążące antyproteazy, należące do tzw. białek ostrej fazy. Powodują one inaktywację enzymów proteolitycznych, utrzymując reakcję zapalną w ograniczonym obszarze trzustki – LIRS-(local inflammatory response syndrome). Jeżeli reakcja zapalna jest znaczna i przekroczy możliwości obronne organizmu dochodzi do rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej – SIRS (systemic inflammatory response syndrome) [13]. Konsekwencją jej jest rozwinięcie się zespołu dysfunkcji (MODS – *multiple dysfunction organ syndrome*). Kolejność, w jakiej dochodzi do niewydolności poszczególnych narządów jest zależna od ich wcześniejszej sprawności. U osób wcześniej zdrowych zaburzenia dotyczą najpierw centralnego układu nerwowego, następnie płuc, serca, wątroby, przewodu pokarmowego i nerek. Stopień upośledzenia funkcji w największym stopniu dotyczy układu oddechowego, układu krążenia, nerek i wątroby [14,15]. Doświadczenia na modelach zwierzęcych dowodzą aktywacji enzymów lizosomalnych w przebiegu powikłań wielonarządowych OZT [16, 17].

ENCEFALOPATIA TRZUSTKOWA

Jednym z wczesnych, choć niecharakterystycznych objawów ciężkiego zapalenia trzustki przebiegającego z niewydolnością wielonarządową jest zaburzenie funkcji centralnego systemu nerwowego, czyli encefalopatia. Częstość jej występowania ocenia się nawet na 70% w ciężkich postaciach OZT.

Należy ona do tzw. encefalopatii endogennych, które charakteryzuje uogólnione uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego występujące w przebiegu chorób narządów wewnętrznych lub zaburzeń ogólnoustrojowych [18].

Wśród przyczyn wystąpienia encefalopatii trzustkowej za najbardziej istotne uważa się zaburzenia perfuzji mózgu, zatorowość naczyń mózgowych, zmiany stężenia glukozy, hipokalcemię, kwasicę metaboliczną i awitaminozę B₁. Wśród innych prawdopodobnych mechanizmów odpowiedzialnych za zmiany w CUN wymienia się działanie mediatorów stanu zapalnego, zatory tłuszczowe, uszkodzenie lipidowych struktur komórkowych [7, 19, 20, 21].

Encefalopatia trzustkowa, opisana po raz pierwszy przez Lowella w 1923, została dokładnie zdefiniowana przez Rothermicha i Haana w roku 1941 [22] jako zespół zaburzeń świadomości obejmujący zaburzenia orientacji przestrzennej, pobudzenie i halucynacje. Encefalopatia trzustkowa najczęściej rozwija się między 2 a 5 dniem trwania choroby. W obrazie klinicznym dominuje pobudzenie psychoruchowe, zamroczenie, występują objawy oponowe. Może pojawić się wzmożone napięcie mięśniowe zbliżone do sztywności odmóżdzeniowej. Występują również ogniskowe lub uogólnione drgawki. Niekiedy pojawia się obustronny objaw Babińskiego. Żrenice najczęściej są wąskie, ze słabą reakcją na światło, a ostatecznie rozwija się głęboka śpiączka. Niekiedy obraz jest odmienny, z dominacją objawów ogniskowych, np. afazji lub porażień, bez zaburzeń przytomności. Jedynie wyjątkowo rzadko obserwuje się polineuropatie [15, 23, 24, 25]. Badaniem neuropatologicznym stwierdza się szerokie spektrum zmian w mózgowiu, najczęściej nieswoistych, jak obrzęk mózgu, rozsiane ogniska demielinizacyjne, punkcikowate wybroczyny krwotoczne, zatory tłuszczowe oraz mielinoliza ośrodkowomostowa [20].

Szczególną postać encefalopatii występującej w przebiegu OZT stanowi encefalopatia Wernickego spowodowana niedoborem witaminy B₁. Charakteryzuje się ona splątaniem, zaburzeniami wzrokowymi, niezbornością ruchów oraz niedociśnieniem tętniczym. U podłoża tego schorzenia leżą spowodowane niedoborem amidniacyny zmiany zwyrodnieniowe OUN, najwyraźniejsze w ciałach suteczkaty, istocie szarej okołoośrodkowej w śródmózgowiu i okolicy wodociągu, wzgórkach górnych i dolnych oraz w dnie komory czwartej [26]. Obejmują one ściany naczyń sieci mikrokrażenia, z przerostem komórek śródbłonna i przydanki, martwicą neuronów i ogniskami demielinizacji. W odróżnieniu od typowej encefalopatii trzustkowej, encefalopatia Wernickego występuje w późnej fazie choroby, co związane jest ze stosowaniem u chorych ścisłej diety, wymiotami i żywieniem parenteralnym, mogącymi powodować niedobór tiaminy, szczególnie u pacjentów nadużywających alkoholu [27]. Encefalopatia Wernickego stanowi stan zagrożenia życia, natomiast bardzo szybko ustępuje po dożylnym podaniu tiaminy [28].

Narzędem szczególnie wrażliwym na niedokrwienie, niedotlenienie, zmiany stężenia glukozy czy działanie mediatorów stanu zapalnego jest mózg i ten fakt stanowi o szczególnym znaczeniu

wczesnego wykrycia i skutecznego leczenia ostrego zapalenia trzustki.

Energia niezbędna do prawidłowego działania mózgu uzyskiwana jest prawie wyłącznie z utleniania glukozy. Prawidłowy metabolizm energetyczny mózgu wymaga stałego dostarczania do krwi tlenu i glukozy. Zapotrzebowanie mózgu na glukozę oceniane jest na 60 mg/min. Prawidłowy przepływ krwi przez mózg człowieka wynosi 50 ml/100g/minutę u dorosłego, a u dzieci szacowany jest nawet na 80-100 ml/100g/min.

Dowóz tlenu jako wystarczający określany jest wtedy, gdy jego ciśnienie parcjalne (PaO₂) we krwi utrzymywane jest powyżej 50 mmHg.

Obniżenie któregośkolwiek z wymienionych parametrów, a także toksyczne działanie produktów nieprawidłowej przemiany prowadzi do zmian w układzie nerwowym [2] i wystąpienia objawów, które zazwyczaj wskazują na poważne zaburzenia funkcji komórek i tkanek.

W prawidłowo funkcjonującym organizmie istnieją mechanizmy autoregulacyjne powodujące utrzymywanie prawidłowego przepływu mózgowego zapewniającego homeostazę i dopiero spadek przepływu poniżej wartości krytycznych powoduje wystąpienie zmian niedokrwiennych. Występujący w OZT wstrząs hipowolemiczny, wykrzepianie wewnątrznaczyniowe oraz często ARDS, mogą prowadzić do zmian niedokrwiennych i hipoksemicznych mózgu, co powoduje kryzys energetyczny, szczególnie dotyczący najbardziej aktywnych komórek nerwowych. Do takich komórek należą GABA-ergiczne komórki tworzą siatkowatego istoty czarnej śródmózgowia, komórki piramidowe kory hipokampa, komórki Purkiniego kory mózdzku oraz neurony rozmieszczone w korze mózgu. Uszkodzenie komórek GABA-ergicznych tworzą siatkowatego istoty czarnej mózgowia prowadzi do wystąpienia drgawek, co jest często objawem o niepomysłnym rokowaniu.

Jednocześnie może dojść do martwicy strefowej dotyczącej końcowych rozgałęzień poszczególnych tętnic, co wynika ze szczególnego unaczynienia mózgu („pola ostatnich łąk”), gdzie każda z tętnic jako jedyna zaopatruje określony rejon, przylegający do obszaru sąsiedniego, zaopatrywanego przez kolejną tętnicę [20, 21].

Zmiany hipoksemiczne mózgu równocześnie prowadzą do uszkodzenia śródbłonna naczyń mózgowych, czego następstwem jest zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg. Klinicznym tego następstwem jest przechodzenie z naczyń do tkanek mózgu substancji mogących dzia-

łać neurotoksycznie. Patomorfologicznym wykładnikiem niedokrwienia jest wystąpienie obrzęku mózgu.

Przenikające do krwi proteolityczne enzymy trzustkowe mogą powodować wykrzepianie wewnątrznaczyniowe. Doprowadza ono do zamykania skrzeplinami światła drobnych naczyń mózgowych, co powoduje martwicę w obrębie zaopatrywanego obszaru. Zmiany takie mają charakter rozsiany i występują szczególnie w obszarach bogato unaczynionych, takich jak kora mózgu, mózdzku i istota szara podkorowa.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą przebiegać pod postacią hiper- lub hipoglikemii. Pojawiające się okresy hiperglikemii mogą wywoływać kwasicę mleczanową powodującą obrzęk mózgu i uszkodzenie neuronów GABA-ergicznych. Z kolei hipoglikemia powoduje niedobory energetyczne w komórkach układu nerwowego, prowadząc do ich zwyrodnienia i śmierci.

Występująca dość często w przebiegu ostrego zapalenia trzustki hiperlipidemia może być przyczyną tworzenia zatorów tłuszczowych [29]. Manifestują się one ograniczeniem sprawności CUN pod postacią splątania, senności i śpiączki.

CZYNNIKI ENZYMATYCZNE

Aktywacja enzymów trzustkowych jest mechanizmem spustowym uogólnionego procesu zapalnego. Powoduje uruchomienie zarówno osoczowego systemu obrony (układ dopełniacza, kininy), jak i komórkowego systemu obrony (monocyty, neutrofile). Kluczową rolę odgrywa aktywacja komórek zapalnych, głównie neutrofili i makrofagów, a następnie limfocytów. W związku z aktywacją neutrofili, a także komórek śródbłonna, dochodzi do uwolnienia prozapalnych cytokin (interleukina 1, 6, 8 [30, 31], TNF – czynnik martwicy guza [32], MDF – czynnik depresyjny mięśnia sercowego, PAF – czynnik aktywujący płytki). Konsekwencją tych procesów jest jeszcze większy napływ w obszar zapalenia kolejnych neutrofili, których podstawową funkcją jest usunięcie uszkodzonych komórek, bakterii i kompleksów immunologicznych. Jednocześnie wydzielają one enzymy takie jak elastaza, katepsyny, fosfolipazy, a także PAF i wolne rodniki. Zwłaszcza PMN-elastaza i fosfolipaza posiadają zdolność uszkadzającą błony komórkowe oraz uwalniają metabolity kwasu arachidonowego, tj. prostaglandyny, tromboksany i leukotrieny (tzw. wtórne mediatory stanu zapalnego) [2, 33]. Fosfolipaza A2 odpowiedzialna jest głównie za niszczenie błon komórek nerwowych, natomiast PAF powo-

duje wzrost przepuszczalności naczyń mózgowych z obrzękiem mózgu i demielinizacją istoty białej i szarej [34].

Zmiany wywołane działaniem mediatorów zapalenia na CUN powodują zmniejszenie aktywności komórek nerwowych oraz zmiany obrękowe. Mogą również zwiększać przewodnictwo bólu (interleukina 1 w małych stężeniach) poprzez wzrost uwalniania substancji P, lub działać silnie przeciwbólowo, tłumiąc i wywoływać podwyższenie temperatury ciała (interleukina 1 w większych stężeniach) [20]. Receptory interleukin, TNF oraz pozostałych mediatorów stanu zapalnego rozproszone są w całym mózgowiu. Największe skupiska receptorów interleukiny 1 występują w korze zakrętu zębatego i jądrach szwu (struktury związane z funkcją układu odpornościowego). Receptory TNF występują w pniu mózgu, a interleukiny 6 w mózdzku i podwzgórzu. Mediatory stanu zapalnego mogą być również produkowane w CUN przez komórki naczyń zawłócnikowych, komórki nerwowe oraz glejowe.

Leczenie encefalopatii trzustkowej pozostaje w fazie eksperymentalnej. Badanie Qian i wsp. [35] nad zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH – *recombinant human growth hormone*) dało obiecujące rezultaty we wczesnej fazie encefalopatii trzustkowej, choć rezultaty te wymagają potwierdzenia w dalszych próbach klinicznych.

PODSUMOWANIE

Towarzysząca ostremu zapaleniu trzustki encefalopatia może mieć różnorodne mechanizmy sprawcze, często wzajemnie się na siebie nakładające. Równie szerokie pozostaje spektrum objawów klinicznych. Brak jest jednoznacznego leczenia przyczynowego encefalopatii trzustkowej, którego wprowadzenie będzie musiało być poprzedzone pełnym zrozumieniem etiopatogenezy tego procesu. W chwili obecnej jedynym potwierdzonym sposobem leczenia pozostaje prawidłowe postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne prowadzące do przywrócenia homeostazy ustrojowej, gwałtownie zaburzonej w przebiegu ostrego zapalenia trzustki.

PIŚMIENNICTWO

1. Bradley E.L., *Clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on Acute Pancreatitis*, Atlanta, september 11-13.1992. Arch. Surg. 1993, 128, 588.
2. Gabryelewicz A., Rydzewska G., *Wybrane zagadnienia z patofizjologii trzustki* [w:] *Chirurgia trzustki* (W. Kozuszek red.) PZWL Warszawa 1999; 49.

3. Beger HG et al., *Natural course of acute pancreatitis*, W J Surg 1997; 21, 130.
4. McKay CJ, Imrie CW., *The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis*. Br J Surg 2004, 91: 1243.
5. Puchalski Z, Ladny JR., *Chirurgia trzustki. O chirurgii polskiej końca XX wieku*, Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny 201; 312.
6. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. NEJM 2006, 354: 2142.
7. Arvanitakis C., Nousia-Arvanitakis, Ostre zapalenie trzustki. W., *Gastroenterologia i Hepatologia* (red.), Czelej, 2003.
8. Szymański D. Ciesielski L., *Zmiany stężenia produktów peroksydacji lipidów w surowicy chorych na ostre zapalenie trzustki*, PPCH; 1998,11, 1111.
9. Whitcomb DC., *Value of genetic testing in management of pancreatitis*. Gut 2004;53: 1710.
10. Puchalski Z, Kanigowski K., *Przegląd piśmiennictwa chirurgicznego 2005*, 179.
11. Madej B, Anasiewicz A, Maciejewski R., *The histological changes of the pancreatic tissue during the course of acute experimental pancreatitis treated with Fibrolan*, Folia Morphol, 1996, 55(4): 386.
12. Wereszyńska U. Kamiński K., *Rola cytokin i cząstek przylegania w ostrym zapaleniu trzustki*, Gastroenterologia Polska 2000, 7 (5–6); 319.
13. Panek J, Lejman Wł., *Rola układu białokrwinkowego w ostrym zapaleniu trzustki*, Gastroenterologia Polska 2000, 7 (1); 51.
14. Ciesielski L., *Uszkodzenie narządów wewnętrznych [w:] Otrzewna etiopatogeneza, rozpoznawanie i leczenie zapaleń*, rozdz. 10.
15. Wysocki A. Panek J, *Rzadkie powikłanie ostrego zapalenia trzustki*, Przegląd Lekarski 1999/56, 7.
16. Lakowska H, Maciejewski R, Szkodziak P, Staskiewicz G., *Changes in the activity of lysosomal enzymes in rat kidneys in the course of acute pancreatitis*, Med Sci Monit. 2001, 7(6): 1193.
17. Maciejewski R, Burdan F, Madej B, Kis G, Szkodziak P, Burski K., *Activity of cathepsins in rat's spleen due to experimentally induced pancreatitis*, Acta Physiol Hung. 1997–1998; 85(4): 335.
18. Wierzb-Bobrowicz T.W., *Neuropatologia kliniczna*, Kulczycki J. red., Dymecki J., 7, rozdz. 7.
19. Lampe P. *Chirurgia trzustki*, [w:] *Podstawy Chirurgii J. Schmidt* red., 45.3.3.6
20. Jastrzębski J., *Ostre zapalenie trzustki*, red. rozdz. 8131, Alfa- Medica Pres, 1998.
21. Jastrzębski J., *Chory we wstrząsie*, rozdz.167, 174, PZWL 1992.
22. Ruggieri M, Lupo I, Piccoli F., *Pancreatitis encephalopathy; a 7-year follow-up case report and review of the literature*, Neurol Sci 2002, 23: 203.
23. Boon J., *de reuck and all; Pancreatic encephalopathy*, Clin Neurol Neurosurg 1991, vol. 93
24. Herman E., Prusiński A., *Zespoły neurologiczne w chorobach wewnętrznych*.
25. Prusiński A., *Podstawy neurologii klinicznej*, rozdz. 15. 223, PZWL 1983.
26. Harper C, Gold J, Rodriguez M, Perdices M., *The prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome in Sydney, Australia: a prospective necropsy study*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52: 282.
27. Harper CG., *Sudden, unexpected death and Wernicke's encephalopathy: a complication of prolonged intravenous feeding*, Aust N Z J Med 1980; 10: 230.
28. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R., *Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49: 341.
29. Johnson DA, Tong NT., *Pancreatic encephalopathy*. South Med J 1977; 70: 165.
30. Laurenzi MA et al., *Cerebrospinal fluid interleukin-6 activity in HIV infection and inflammatory and noninflammatory diseases of the nervous system*. Clin Immunol Immunopathol 1990; 57: 233.
31. Han XC et al. *Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis*, Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2003; 2: 135.
32. Liu T, Clark RK, McDonnell PC., *Tumor necrosis factor- α expression in ischemic neurons*, Stroke 1994; 25: 1481.
33. Woźniak B, Drzewoski Józef, *Odpowiedź zapalna organizmu w ostrym zapaleniu trzustki*, Gastroenterologia Polska 1999, 6 (2); 169.
34. Sun GH et al. *Pancreatic encephalopathy and Wernicke encephalopathy in association with acute pancreatitis: A clinical study*, World J Gastroenterol 2006; 12(26): 4224-4227.
35. Qian ZY et al. *Clinical experience on the therapy of pancreatic encephalopathy*, Zhongguo Xiandai Putong Waike Jinzhan 2001; 4: 990.

Jacek Pszeniczny
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
Rzeszów