Lietuvos infektologų draugija

Leidėjas
Lietuvos infektologų draugija

REDAKTORĖ
Dr. Danguolė Važnaisienė

REDAKCINĖ KOLEGIJA
Prof. Auksė Mickienė
Prof. Raimonda Matulionytė
Dr. Rolanda Valintėlienė
Prof. Arvydas Ambrozaitis
Prof. Ligita Jančorienė
Prof. Alvydas Pranas Laiškonis
Prof. Kęstutis Žagminas
Dr. Juozas Belickas (ortopedija-traumatologija ir infekcijos)
Prof. Vytautas Kuzminskis (nefrologija ir infekcijos)
Doc. Rita Šulcaitė (endokrinologija ir infekcijos)
Prof. Limas Kupčinskas (gastroenterologija ir infekcijos)
Prof. Saulius Čaplinskas (epidemiologija)
Doc. Milda Rudžianskienė (hematologija ir infekcijos)
Prof. Meilė Minkauskienė (akušerija-ginekologija ir infekcijos)
Doc. Ieva Tolmane (Latvija)
Prof. Kęstutis Malakauskas (pulmonologija ir infekcijos)
Doc. Regina Jonkaitienė (kardiologija ir infekcijos)
Dr. Loreta Pilipaitytė (plastinė chirurgija ir infekcijos)
Dr. Kristina Laučkaitė (Jungtinė Karalystė)
Prof. Kęstutis Petrikonis (neurologija ir infekcijos)

RUBRIKOS *MOKSLINIAI DARBAI* STRAIPSNIAI YRA SPAUSDINAMI RECENZUOTI

RECENZENTAI
Nuoširdžiai dėkojame asmenims, 2023 metais recenzavusiems žurnalui *Infekcinės ligos* pateiktus rankraščius:
Doc. Birutei Zablockienei (VU)
Doc. Daivai Vėlyvytei (LSMU)
Dr. Danguolei Važnaisienei (LSMU)
Doc. Mildai Rudžianskienei (LSMU)

BIG
BALTIJOS IDĖJŲ GRUPĖ IR PARTNERIAI

Redakcijos adresas
Olimpiečių g. 5–12, 09237 Vilnius
Redakcijos tel. (8 5) 210 71 39

Reklama Jurgita Dukavičienė, mob. 8 611 37 967
El. paštas jurgita@idejugrupe.lt

Kalbos redaktorė Sonata Liekytė

Dizaineris Vaidotas Zaleckis

Visos teisės saugomos. Autorių teisės į šio leidinio formatą ir turinį priklauso UAB „Baltijos idėjų grupė ir partneriai“. Kopijuoti visą tekstą ar bet kurias jo dalis bet kuriuo būdu, negavus raštiško UAB „Baltijos idėjų grupė ir partneriai“ sutikimo, draudžiama. Redakcijos nuomonė nebūtinai sutampa su straipsnių autorių nuomone.
Šiame leidinyje pateikta informacija skirta tik specialistams. Redakcija neatsako už reklamos turinį

Leidykla UAB „Baltijos idėjų grupė ir partneriai“

INFEKCINĖS LIGOS

žurnalo INTERNISTAS priedas 2023 / 1 (17)

TURINYS

Redaktorės žodis ... 2

Lietuvos infektologų draugijos informacija
Sukaktys ... 4

L. Nakutienė: *Džiaugiuosi, kad galiu būti naudinga, dirbti ir žvelgti į visas situacijas rasdama, kas įdomu* ... 5

Infektologų veiklos įvertinimas ... 8

Aktualijos ir naujienos
Dėl covid-19 vakcinų derinimo su gripo ir kitomis vakcinomis ... 10

Atsakymas į raštą dėl Laimo ligos gydymo ... 10

Priešekspozicinė žmogaus imunodeficito viruso profilaktika ... 12

Ar galima skirti biologinę terapiją, planuoti nėštumą, jei yra nustatytas virusinis hepatitas B, C ar žmogaus imunodeficito viruso infekcija? ... 13

Moksliniai darbai
Originalūs straipsniai
Medicinos darbuotojų žinios ir požiūris į skiepais kontroliuojamų ligų – gripo ir covid-19 – profilaktiką darbe ... 17

Apžvalginiai straipsniai
The Impact of Hematological Malignancy and Type of Therapy on COVID-19 Severity and Mortality ... 24

Anti-vaccination: Past, Present, and Future Toll on Public Health ... 32

Vis didėjanti problema – invazinės grybelinės infekcijos ... 44

Klinikiniai atvejai
Pregnancy and COVID-19: Case Reports and Literature Review Introduction ... 48

Stendiniai pranešimai ... 60

Informacija iš konferencijų, stažuočių
Akimirkos iš ECCMID 2023 ... 64

Eureka tarptautinė transliacinės medicinos vasaros mokykla ... 66

Naujų gairių apžvalga
Suaugusiųjų skiepijimo Lietuvoje rekomendacijos. Atnaujinimas ... 68

Lietuvos Respublikos profilaktinių skiepijimų ir LID rekomenduojamo skiepijimo kalendorių atnaujinimas ... 69

Pneumokokinės infekcijos rizikos grupės ... 70

Nėščiųjų skiepijimas kokliušo komponentą turinčia vakcina ... 72

Bazinės Infekcinių Ligų Žinios
Leptospirozė ... 74

Naudingos lentelės, schemos, algoritmai
Diabetinės pėdos infekcija ... 77

Infekuotos diabetinės pėdos antibakterinis gydymas ... 81

Pasitikrink žinias ... 84

Tai įdomu ... 85

Farmakoterapija
Kaip COVID-19 gydoma šiandien? ... 86

Laiškai redakcijai
Vilniaus infektologų draugija ... 92

Nauji leidiniai, anonsai ... 100

PRIEDAS
Nacionalinės racionalaus antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijos ... 104



Praėjo metai ir vėl dalijamės naujienomis, džiaugsmais, sunkumais. Naujienų daug, ir nors kai kurios jau net nebe naujienos, matytos naujienlaiškiuose, interneto svetainėse, socialiniuose tinkluose, aptartos susitikimuose, tačiau gero žodžio nebūna per daug. Pasidžiaukime dar kartą mūsų jubiliate daktare Laima Nakutiene ir jos visapusiškai prasmingu gyvenimu, pasidžiaukime mūsų pasiūlytais ir, be abejo, išrinktais nusipelniusiais Lietuvos medikais – docente Marija Vida Bareišiene ir vyr. slaugytoja Edita Aleksandravičiene, pacientų mylimiausiu gydytoju Linu Svetiku, sužibėjusia nauja žvaigžde metinėje konferencijoje daktare Indre Jucevičiene, įspūdingai pristačiusia klinikinį atvejį, įsiminusį ilgam. Už idėją rinkti konferencijos žvaigždę esame dėkingi Lietuvos infektologų draugijos (LID) valdybos narei, pirmininkės pavaduotojai Zinaidai Kovaliovai. O man buvo malonu, kad buvau pakviesta ir dalyvavau jaukioje aplinkoje ir šiltoje kompanijoje Nacionalinės visuomenės sveikatos priežiūros laboratorijos dvidešimtmetyje. Ir nors įvyko restruktūrizacija – laboratorija perduota Nacionaliniam visuomenės sveikatos centrui, mums šios laboratorijos pagalba yra ypatinga, ypač retų infekcijų diagnostikos srityje.

Iš Sveikatos apsaugos ministerijos nuolat jaučiame pasitikėjimą, pavedami labai svarbūs Lietuvos medicinai sprendimai. Tai rodo mūsų nuomonės ir darbo svarbą. Draugijai buvo suteikta galimybė pirmą kartą istorijoje teikti atstovus garbingiems apdovanojimams, nuolat klausiama nuomonės įvairiais infekcinių ligų klausimais, atstovai kviečiami į pasitarimus, darbo grupes, pavedama rengti rekomendacijas Lietuvai. Tai didžiulė garbė, bet kartu ir atsakomybė.

LID valdybos posėdžio metu valdybos nariai pasiskirstė kuruojamas aktualiausias temas (retos ligos, antibakterinis gydymas, žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV), hepatitai, vakcinacija, paslaugų įkainio klausimai, leidyba, bendra draugijos veikla ir kt.) rengiant raštus, dalyvaujant pasitarimuose, darbo grupėse, siūlant iniciatyvas, rengiant rekomendacijas, aprašus, kad darbas būtų sklandesnis ir efektyvesnis.

2023 metų pradžioje pasirodė *Nacionalinės racionalaus antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijos* ir *Antimikrobinėms medžiagoms atsparių mikroorganizmų ir hospitalinių infekcijų plitimo prevencijos ir kontrolės veiksmų planas*, kuriuos rengiant dalyvavo ir LID valdybos nariai. 2023 metais – *Endokrininių ligų diagnostikos ir gydymo algoritmai*, kuriuose yra skyrelis apie diabetinės pėdos infekcijos diagnostiką ir gydymą. Taip pat jau greitai turėtų pasirodyti naujas infekcinių ligų vadovėlis, kurį rengia LSMU ir VU dėstytojai.

Iš aktualiausių klausimų šiemet buvo vakcinacijos ir Laimo ligos klausimai. 2022 metų gruodį LID išleido *Suaugusiųjų skiepijimo Lietuvoje rekomendacijas*. Sutapo ar ne, tačiau keliuose punktuose, kuriuose vakcinos buvo rekomenduojamos, po rekomendacijų išleidimo jau per keletą mėnesių tapo kompensuojamos. Be infekcinių ligų gydytojų didelis indėlis tenka ir akušeriams-ginekologams, dermatovenerologams ir kitiems specialistams. Pneumokokinės infekcijos rizikos grupės išplėstos įtraukiant visus sergančiuosius cukriniu diabetu (nepriklausomai nuo komplikacijų), sergančiuosius bronchų astma bei 75 metų ir vyresnius asmenis (nepriklausomai nuo gretutinių ligų). Kokliušo komponentą turinti vakcina jau kompensuojama nėščiosioms, o nuo papilomos viruso infekcijos valstybės lėšomis skiepijami 11 metų ne tik mergaitės, bet ir berniukai. Be to, ši kompensuojama vakcina yra devyniavalentė.

Pagal galimybę siekiama ir kitų vakcinų kompensavimo pakeitimo atsižvelgiant į mūsų rekomendacijas – skiepyti pneumokokine 20-valente vakcina arba greta kompensuojamos 13-valentės skiepyti dar ir 23-valente, vakciną nuo vėjaraupių įtraukti į vaikų profilaktinių skiepijimų kalendorių ir kt. Kaip ir pernai, išlieka galimybė derinti COVID-19 ir kitas vakcinas.

Pastaruoju metu labai dažni, praktiškai kasdieniai, tapo Laimo ligos klausimai. Lietuvoje Tarptautinės Laimo ir asocijuotų ligų draugijos (ILADS) rekomendacijos nėra taikomos, remiamės tarptautinėmis 2021 metų Amerikos Infekcinių ligų draugijos (IDSA) Laimo boreliozės gairėmis. Draugijos narių laukia Laimo ligos rekomendacijų Lietuvai paruošimo darbai. Visi norintys prisidėti prie šio reikalingo darbo dar gali prisijungti. Vis labiau darosi aktualūs ir tokie klausimai kaip ŽIV priešekspozicinė profilaktika, dirbtinis apvaisinimas ir infekcijos.

Žurnalo mokslinių recenzuojamų darbų rubrikoje laukia 5 moksliniai straipsniai, kurių vyraujančios temos atitinka šiandienos nuotaikas – COVID-19 ir vakcinacija.

Šiemet gausiai LID nariai (net 18) dalyvavo viename svarbiausių Europos klinikinės mikrobiologijos ir infekcinių ligų asociacijos kongresų *ECCMID 2023*, kai kurie pristatė mokslinius darbus, dalyvavo darbo grupių, klinikinių tyrimų tinklo narių, UEMS ir kituose susitikimuose, aptarė bendradarbiavimo galimybes. Prof. Raimonda Matulionytė buvo 19-osios Europos AIDS konferencijos mokslinio komiteto narė. Ji buvo perrinkta EuroSIDA (Europos didelės apimties ŽIV / AIDS tyrimų tinklo, skirto koordinuoti ŽIV / AIDS klinikinius tyrimus Europos ir tarptautiniu mastu) valdybos nare 2024–2028 metams. Doktorantė Ieva Kubiliūtė dalyvavo labai įdomioje Eureka tarptautinėje transliacinės medicinos vasaros stovykloje. Kas tai, sužinosite perskaitę jos įspūdžius. Šiemet turėjome ir kas dvejus metus organizuojamą *Baltijos šalių jaunųjų infektologų konferenciją* Rygoje, sulaukusią mūsų rezidentų ir jaunųjų gydytojų didžiulio dėmesio. Mūsų metinė konferencija pasižymėjo puikia moksline programa, įvertinta ESCMID ir UEMS, bei gausiu užsienio svečių skaičiumi. Tradiciškai buvo organizuotos ir konferencijos šeimos gydytojams infektologine tematika.

2024 metai bus ypatingi – LID kartu su kitomis mokslinėmis draugijomis organizuos europinius (ESCMID) podiplominius kursus, kurių mokslinėse programose yra ir mūsų lektorių pranešimai. Daugiau informacijos apie tai rasite šiame žurnale ir LID bei ESCMID svetainėse.

Dėkoju visiems draugijos nariams, partneriams, rėmėjams už nuoširdumą ir geranoriškumą. Sėkmingo darbo ir turiningo poilsio.

Vyr. redaktorė
Danguolė Važnaisienė



Šaltinis *treeinfo.net*

Ne skaičiai nulemia metus, o mūs darbai ir mintys.
Tai, kuo pradžiuginam kitus, mokėdami dalintis.
Tad linkim, kad nuo veido niekad nepranyktų šypsena,
O siela visada jaunystės liktų kupina!

Jubiliejaus proga nuoširdžiai sveikiname Lietuvos infektologų draugijos narę Laimą Nakutienę. Dėkojame už pokalbį.

Gražios šventės proga sveikiname ir kitus Lietuvos infektologų draugijos narius – Živilę Raslavičienę, Eveliną Gorbikovą.

L. Nakutienė: *Džiaugiuosi, kad galiu būti naudinga, dirbti ir žvelgti į visas situacijas rasdama, kas įdomu*

Šiais metais gydytoja infektologė Laima Nakutienė turėjo nuostabią progą paminėti 70 metų jubiliejų, jį atšvęsti su šeima, draugais, kolegomis. Kitais metais vėl laukia graži sukaktis – 40 metų infektologės darbo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninės Infekcinių ligų skyriuje. Medikė pasakoja, kad profesijos paieškos nebuvo varginančios – viskas susiklostė natūraliai, nes augo medikų šeimoje. Pašnekovė teigia, kad gyvenime sekasi atsirasti reikiamu laiku reikiamoje vietoje. Vienas to pavyzdžių – COVID-19 pandemija. Ji tapo didžiausiu XXI amžiaus sveikatos iššūkiu, kuriam įveikti priešakinėse linijose, be abejo, buvo infektologai. Medikė džiaugiasi, kad galėjo prisidėti prie šio svarbaus pandemijos suvaldymo iššūkio, jautėsi reikalinga kasdien dirbdama neplanuotą koordinatorės-konsultantės darbą Kauno regione.

Profesijos kelią, metų naudą – patirtį ir išmintį – atskleidžia, iššūkiais ir džiaugsmais dalijasi žurnalo viešnia gydytoja infektologė L. Nakutienė.



Kaip atsidūrėte medicinoje ir infekcinių ligų padalinyje?

Mano pasirinkimas studijuoti mediciną buvo natūralus, nes užaugau medikų šeimoje. Daug laiko praleisdavau pas tėvelį vaistinėje. Žavėjo viskas – aplinka, kvapas, stalčiukai su lotyniškais pavadinimais. Galvojau, kokie protingi žmonės, moka lotyniškai, supranta apie vaistus. Jaučiau ir vaikišką smalsumą, ir pagarbą dirbantiesiems medicinoje. O ir medicininių knygų namuose pasiekiamoje vietoje nemažai buvo padėta. Jas varčiau, skaičiau ir supratau, kad man įdomu. Tad jokių blaškymųsi, kokią profesiją rinktis, nebuvo. Tiek man, tiek aplinkiniams buvo natūralu, kad studijuosiu mediciną. Sėkmingai įstojau į tuometį Kauno medicinos institutą. Mokslai sekėsi puikiai.

Infekcinių ligų padalinys nebuvo pirmoji darbovietė. Pagal paskyrimą dirbau Kauno klinikų Centrinėje reanimacijoje, kur pasisėmiau tikrai neįkainojamos patirties ir praktikos. Juk tuomet nebuvo ilgų rezidentūros mokslų – baigus internatūrą, praktinės žinios buvo įgyjamos dirbant. Beje, jau darbinės karjeros pradžioje, dirbdama Centrinėje reanimacijoje, supratau, koks svarbus yra glaudus medikų bendradarbiavimas, kolegų pagalba, žinios ir palaikymas.

O į infekcinių ligų padalinį patekau gerbiamo profesoriaus gydytojo infektologo Alvydo Laiškonio dėka. Jis buvo mano dėstytojas, turėjo didelį autoritetą tarp studentų. Į Kauno klinikų Centrinės reanimacijos skyrių, kuriame dirbau, jis buvo kviečiamas konsultuoti ligonius. Profesorius ir pakvietė įsidarbinti tuometėje infekcinėje ligoninėje. Pasiūlymą priėmiau. Taip nuo 1984 metų dirbu Kauno Infekcinių ligų padalinyje – protingų, draugiškų, jaunų gydytojų kolektyve. Tai labai vertinu.

Priklausote tai žmonių grupei, kuriems darbas yra malonumas? Kolegos pastebi, kad į darbą (net ir budėjimus) einate kaip į šventę – pasitempusi, pasipuošusi. Kaip tokio įtempto darbo ir gyvenimo metu randate laiko sau?

Tikrai taip, man darbas yra malonumas. Kitaip sunkiai įsivaizduočiau save medicinoje. Juk tenka tiek daug laiko

praleisti darbe – budėjimai, darbas per šventes ir t. t. Jeigu darbas neteiktų džiaugsmo, jis būtų nepakeliama našta. Tačiau esu laiminga, nes iš ryto noriu eiti į darbą, o po darbo noriu eiti namo. Ši paprasta laimės formulė pasako ir kad esu savo vietoje profesijoje, ir kad šeimoje yra meilė, palaikymas, supratimas, pagarba.

Mėgstu estetiką, tvarką, grožį. Manau, kad sunku įsivaizduoti gydytoją, kuri nebūtų pasitempusi, tvarkinga. O vyresnė moteris tiesiog privalo puoselėti savo išvaizdą ir gražiai atrodyti. Tiesa, visi šie įpročiai veikiausiai susiformuoja dar vaikystėje, jaunystėje.

Vyresnės moters privalumas – kad ji daugiau laiko gali skirti sau. Juk vaikai užauginti, anūkų auginti nereikia – tik džiaugtis. O ir tas supratimas, kad darbas buvo įtemptas ir reikia poilsio, atokvėpio, irgi ateina su metais. Tad vyresni žmonės iš tiesų gali daugiau laiko skirti sau. Amžius nėra koks baubas ar liga. Jis irgi turi savo privalumų.

Kas tuomet jums labiausiai padeda atsikvėpti po darbo? O gal to atokvėpio ne visada ir reikia?

Nesu išimtis, kaip ir daugeliui žmonių atsikvėpti nuo darbų padeda gamta, kelionės, kultūros renginiai, spektakliai. Nesu iš tų, kuriai po darbo pakaktų tik knygą paskaityti ar televiziją pažiūrėti. Pailsiu, kai pasikraunu visai kitokiais įspūdžiais, kurie leidžia pamiršti problemas, kurie suteikia džiaugsmo, pakylėja ir įkvepia naujiems darbas.

Mano atostogos paprastai būna aktyvios – vis norisi pamatyti naujus kraštus, pažinti naujas kultūras. Taip užsiveda ir stimulas dirbti. Darbas užtikrina visavertį gyvenimą, galimybes realizuoti save ir tuos nemažėjančius poreikius – kelionių, kultūros, švenčių su šeima, draugais ir t. t.

Nemažai laisvadienių būna darbingi, tačiau nebūna mėnesio, kad neaplankyčiau bent poros renginių. Visada pasikraunu dvasiškai per Pažaislio muzikos festivalio renginius. Šiemet teko dalyvauti jo atidaryme. Vienuolyno ansamblio aura, muzika, gamta sujudina jausmus ir nepalieka abejingų.

Vasarą paprastai atostogos nebūna ilgos, nes juk reikia ir kolegas išleisti poilsio. Šiemet pavyko pakeliauti Norvegijoje. Pirmą kartą buvau šiame fiordų krašte. Seniai ruošiausi, seniai norėjau. Galiausiai šią vasarą turėjau galimybę pasigrožėti nuostabiu šalies gamtovaizdžiu – slėniais, kalnais. Grįžusi po atostogų, supratau, kad esu pailsėjusi ir su malonumu grįžtu į darbą.

Dirbote priešakinėse gretose Infekcinių ligų skyriuje visą COVID-19 pandemijos laikotarpį, nors ir netiesiogiai su šiais ligoniais dėl amžiaus. Kas labiausiai padėjo darbe šiuo sunkiu laikotarpiu?

COVID-19 pandemija iš tiesų sukėlė daug streso, nerimo, nes tiek mokslininkai, tiek medikai viruso plitimo pradžioje turėjo mažai žinių apie jį. Iššūkių netrūko visose gyvenimo srityse ir visiems. Tokio masto užsikrėtusiųjų, tokio skaičiaus sunkių ligonių, tarp jų ir reikalaujančių dirbtinės plaučių ventiliacijos, tokių ypatingų, griežtų reikalavimų izoliacijai ir apsaugai neteko patirti ne tik man, bet ir veikiausiai medikams.

Dėl amžiaus negalėjau dirbti tiesiogiai su užsikėtusiais ligoniais, tačiau prie kovos su pandemija vis dėlto prisidėjau, nes kasdien dirbau neplanuotą koordinatorės-konsultantės darbą Kauno regione ir jaučiausi reikalinga. Manau, kad man pasisekė, nes atsidūriau reikiamu laiku ir reikiamoje vietoje. Labai norėjau būti naudinga pandemijos metu, ir tokia galimybė atsirado. Su ligoniais tiesiogiai dirbantiems kolegoms labai trūko laiko administraciniam, koordinaciniam darbui. Reikėjo žmogaus, kuris valdytų ligonių srautą, vykdytų nuotolines konsultacijas, bendradarbiautų su kitomis ligoninėmis, stebėtų ir kontroliuotų logistiką, kad galėtume kuo racionaliau išnaudoti ligoninės resursus, kad būtų galima pagerinti pacientų gydymą. Tokį darbą ir dirbau – administratorės-konsultantės. Džiaugiausi, kad galėjau būti naudinga, kad kaip komandos narys prisidėjau prie pastangų pažaboti pandemiją, o ir kolegos džiaugėsi, kad galėjau jiems padėti. Šiandien jau grįžome į įprastas vėžes. Sergančiųjų COVID-19 yra nedaug – apie porą palatų.

Ar ateityje planuojate šiek tiek keisti darbo pobūdį? Gal galite papasakoti, kaip ir kodėl?

Žadu dirbti infektologe, tačiau, manau, reikėtų truputį sumažinti darbo krūvį. Tiesiog ketinu šiek tiek perskirstyti veiklas. Pavyzdžiui, galbūt daugiau laiko skirti produktyviam laisvalaikiui. Tačiau visai atsisakyti darbo negaliu ir nenoriu. Dar nepribrendau visiškai ramiam gyvenimui. Suprantu, viskam ateina laikas, bet, manau, kad dar galiu būti naudinga. Jeigu jausčiau, kad užimu svetimą vietą, kad kažkas negali įsidarbinti, tikrai išeičiau. Tačiau šiandien gydytojų pertekliaus nėra, tad dar norėčiau išlikti profesijoje, dalytis žiniomis, patirtimi. Noriu žengti koja kojon su šiuolaikiniais infektologijos pasiekimais, tobulėti. Juk darbo patirtis nėra privilegija nesimokyti.

Šiuo metu socialiniuose tinkluose plačiai analizuojama gydytojų ir pacientų artimųjų konfliktinių situacijų problema. Kaip pavyksta spręsti konfliktus su pacientų artimaisiais?

Manau, kad konfliktą išspręsti padeda noras įsijausti į paciento ar jo artimųjų poziciją, ją suprasti. Juk sergantysis ar jį atlydėję žmonės, atvykę į ligoninę, patiria stresą, išgyvena, jiems skauda, jie būna išsigandę, nes nežino ligos. Taip, praktikoje pasitaiko įvairių situacijų, tarp jų ir agresyvių išpuolių. Stengiuosi ramiu tonu, nekeldama balso ir neįžeisdama išsiaiškinti, kaip jie vertina, suvokia esamą padėtį, kodėl pageidauja vieno ar kito. Stresas irgi turi savo stadijas. Kada žmogus po frustracijos nurimsta, jam galima bandyti viską paaiškinti. Tačiau labai svarbu, kad artimieji ar pacientas klausytų. Kartais būna, kad ir

kelis kartus kartoji, o žmogus vis tiek negirdi. Reikia apsišarvuoti kantrybe.

Pasitaikius agresyviam pacientui, nereikia rodyti, kad išsigandai. Pamenu atvejį, kai naktinio budėjimo metu artimieji atvežė močiutę ir tikėjosi, kad ji bus stacionarizuota. Tačiau senolės diagnozė neatitiko infekcinės ligos, ir artimiesiems buvo pranešta, kad teks vykti į namus ir gydytis pagal gyvenamąją vietą. Čia ir prasidėjo... Iš pradžių buvo metami kaltinimai, kad pacientė neguldoma, nes neva vietą reikia nusipirkti. Po to gąsdinimai, kad tuoj atvyks televizija ir visiems viską parodys. Na aš ir sakau, jeigu televizija jums padės gydyti mamytę, tai kvieskite, tegul atvyksta.

Slaugytojos sako, kad man pavyksta gesinti konfliktus. Svarbu nesutrikti, turėti kantrybės, kuri kyla iš vidinės ramybės. Manau, kad tai dar vienas amžiaus privalumas – su metais įgyji tos ramybės, suvokimo, išminties, kaip elgtis kritinėmis situacijomis. Jau esi sudėliojęs gyvenimo prioritetus – kas labai svarbu, kas mažiau svarbu ir kas visai nesvarbu. Kartais žmonės blaškosi, patys save išderina, nes neatsirenka, kas svarbu, o kas – ne. Darbas su savimi turi vykti nuolat. Gyveni, mokaisi ir toji gyvenimo patirtis suteikia šiek tiek išminties. Aišku, jeigu, mąstai, svarstai, analizuoji. O ir perskaitytos knygos duoda peno mintims, apmąstymams. Jos irgi praturtina naujomis patirtimis, įžvalgomis ir būdais, kurie gali padėti įveikti problemas.

Kaip manote, ar įmanoma medikams išvengti klaidų, ar daug dirbant tai yra tiesiog žmogiška?

Manau, kad, deja, neįmanoma. Juk net vairuodamas automobilį, būdamas atsargus ir atsakingas kelyje, neviršydamas greičio, nesi apsaugotas nuo eismo įvykio. Be abejo, klaidos kainuoja skaudžiai.

Esu ilgametė Lietuvos gydytojų sąjungos narė. Šiandien medikas jaučiasi saugesnis, nes veikia pacientų teisių ir žalos sveikatai atlyginimo įstatymas. Be abejo, jis nėra tobulas, tad šiomis dienomis kaip tik renkamės į posėdį svarstyti siūlomas pataisas.

Dalyvaujate įvairiuose medikų renginiuose. Ar, baigusi darbinę veiklą, planuojate ir toliau dalyvauti draugijos veikloje ir renginiuose. Kodėl?

Visada stengiuosi dalyvauti medikų renginiuose. Juk tai ir susitikimas, ir bendravimas, ir žinių gavimas. Kitais metais Lietuvos gydytojų sąjunga švęs jubiliejų – 100-ąsias įkūrimo metines. Planuojamas gražus renginys. Ši organizacija buvo įkurta 1924 metais Kaune.

Ketinu ir toliau dalyvauti infektologų draugijos veikloje. Tačiau viskas priklausys nuo to, kaip jausiuosi atvykusi į draugijos renginius. Jeigu kaip dabar, kai esu šiltai sutinkama kolegų, kai malonu ir gera būti ir bendrauti, tuomet tikrai žadu visur ir visada dalyvauti (*juokiasi* – aut. pastaba). Turiu nuojautą, kad šis šiltas bendravimas, jauki atmosfera niekur nedings.

Kokie pasiekimai dirbant gydytoja jums yra svarbiausi?

Mano svarbiausias gyvenimo pasiekimas, kad dirbdama gydytojos darbą, kuris reikalauja didelio atsidavimo, pavyko užauginti du protingus vaikus, gerus žmones, kurie, deja, netapo medikais, bet yra patenkinti savo pasirinkimu.

Mediko profesija reikalauja mokytis visą gyvenimą, trokšti žinių ir domėtis naujovėmis. Visa tai man artima – patinka atsinaujinti, tobulėti, neatsilikti nuo gyvenimo. Galbūt todėl būdama 50 metų įgijau dar vieną magistro diplomą. Tai buvo metas, kai vaikai paliko namus, ir reikėjo užpildyti staiga atsiradusį laisvą laiką. Paprastai, kai prarandu vieną veiklą, ieškau kitos. Tuomet tai buvo Visuomenė sveikatos fakulteto magistro studijos, kurias baigiau prieš 20 metų.

Jauni gydytojai pastebi, kad jūs greitai įsisavinate visas technologines naujoves ir esate šiuolaikiška. Kaip tai pavyksta? Ar šiais laikais sunku sekti medicinos naujoves?

Manau, kad nesėdinčiam vietoje ir neįsikabinusiam į senas žinias tos naujovės įveikiamos nesunkiai. Juk kasdien ko nors išmoksti. Šiandien gydytojo darbas be kompiuterio neįsivaizduojamas. Jau seniai visiems įprasta tapo *e. sveikata* ir kitos šiuolaikinės informacinės technologijos.

Malonu, kad jauni gydytojai mane laiko šiuolaikiška. Labai noriu tokia būti. Jeigu į veidrodį nežiūriu, tai nelabai tų metų ir jaučiu (*juokiasi* – aut. pastaba).

Tačiau tikrai nesu viena tokia. Aplink daug mano amžiaus ir vyresnių gydytojų, kurie labai gerai išmano pažangias technologijas, ir daug daugiau padaro, ir daug daugiau spėja. Nereikėtų smarkiai sureikšminti amžiaus. Amžius – ne kliūtis įsisavinti skaitmenines technologijas.

Ko palinkėtumėte jauniesiems kolegoms? Kaip manote, kuo infektologija galėtų sužavėti būsimus infekcinių ligų rezidentus?

Palinkėčiau neprarasti smalsumo. Juk infekcinės ligos tokios įdomios! Jos buvo aktualios prieš 100 metų, tokios ir išliks. Tai specialybė, kurioje gausu ir iššūkių, ir naujovių.

Linkiu neprarasti susidomėjimo savo profesija, tobulėti, nebijoti permainų. Matau be galo šaunų jaunimą, kuris ateina pas mus dirbti – išprususį, kultūringą. Nė vieno blogo žodžio negaliu pasakyti apie rezidentus, kurie dirba infektologijos padalinyje. Visi verti pagyrimo. Džiaugiuosi, kad ateina graži pamaina. Taigi infektologijos perspektyva labai gera.

Dėkojame už pokalbį

Kalbėjosi Natalija Voronaja

Pokalbis vyko 2023 metų rugpjūčio mėnesį, informacija pateikta pagal tuo metu buvusią epidemiologinę situaciją

Infektologų veiklos įvertinimas

Apdovanoti nusipelnę Lietuvos medikai – Lietuvos infektologų draugijos nariai

2023 metų gegužės 2 dieną Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos rengiamuose tradiciniuose Nusipelniusių Lietuvos medikų apdovanojimuose pagerbti ir Lietuvos infektologų draugijos nariai. Sveikiname!



Nusipelniusio Lietuvos gydytojo nominacijoje apdovanota doc. Marija Vida Bareišienė



Edita Aleksandravičienė gavo Nusipelniusio Lietuvos slaugytojo apdovanojimą

Šiemet įteikti apdovanojimai ir penkiems mylimiausiems medikams, sulaukusiems daugiausiai padėkų platformoje *Ačiū medikams*, tarp kurių yra ir gyd. Linas Svetikas.



Gyd. L. Svetikas

Antroji vieta pranešimų konkurse *Trečiojoje Baltijos šalių jaunųjų infektologų konferencijoje*



Antrąją vietą užėmęs M. Ogenskas

Rygoje (Latvijoje) įvykusioje *Trečiojoje Baltijos šalių jaunųjų infektologų konferencijoje* (angl. *3rd Baltic Young Infectologists Conference – 3rd BYIC*) pranešimų konkurse infekcinių ligų vyresnysis rezidentas Marius Ogenskas užėmė antrąją vietą. Sveikiname!

Šiame konkurse prizines vietas yra laimėję Birutė Zablockienė, Monika Kuliešė ir Jonas Tervydis.

Išrinkta konferencijos *Infektologija 2023 žvaigždė*

2023 metų birželio 2 dieną vykusioje Lietuvos infektologų draugijos konferencijoje dalyviai rinko konferencijos žvaigždę, kuria tapo gyd. Indrė Jucevičienė, pristačiusi klinikinį atvejį Didžiojoje vizitacijoje. Sveikiname!



Gyd. Indrė Jucevičienė (pirma iš dešinės)

Draugijos pirmininkė buvo pakviesta ir dalyvavo Nacionalinės visuomenės sveikatos priežiūros laboratorijos 20-metyje



Nuotraukoje iš kairės: Lietuvos infektologų draugijos pirmininkė D. Važnaisienė, laikinoji NVSPL direktorė Svajūnė Muralytė, Vilniaus miesto klinikinės ligoninės atstovė, Lietuvos laboratorinės medicinos draugijos pirmininkas Dalius Vitkus

Nacionalinė visuomenės sveikatos priežiūros laboratorija (NVSPL) 2023 metų liepos 13 dieną atšventė 20 metų sukaktį. Laboratorijos darbuotojai pasidalijo prisiminimų kupina istorija. Lietuvos infektologų draugijos pirmininkė Danguolė Važnaisienė visų infektologų vardu pasveikino NVSPL ir padėkojo už glaudų bendradarbiavimą.

NVSPL nuo 2023 metų rugpjūčio 1 dienos tapo pavaldi Nacionaliniam visuomenės sveikatos centrui (NVSC) prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos.



Renginio akimirkos

Dėl COVID-19 vakcinų derinimo su gripo ir kitomis vakcinomis

2023 m. rugsėjo 5 d., Vilnius

Dėl COVID-19 profilaktikos rekomenduojama laikytis tarptautinių Amerikos ligų kontrolės ir prevencijos centro (CDC), Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) ir Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro (ECDC) rekomendacijų ir skiepijimą nuo COVID-19 derinti su skiepijimu nuo gripo, skiepijant gyventojus tą pačią dieną į skirtingas kūno vietas. Jei dėl logistinių ar administracinių priežasčių gyventojai negali būti skiepijami vieno vizito asmens sveikatos priežiūros įstaigoje (ASPĮ) metu, tokiu atveju intervalas tarp COVID-19 ir gripo vakcinų gali būti pasirinktas pagal ASPĮ patogumą (pavyzdžiui, viena, dvi dienos ar kt.).

Remiantis bendraisiais imunoprofilaktikos principais, nėra įrodymų, kad negyvosios vakcinos paveiktų kitų negyvųjų ar gyvųjų vakcinų sukeliamą imuninį atsaką. Bet kuri negyvoji vakcina gali būti skiriama tuo pačiu metu ar bet kuriuo intervalu su skirtingomis negyvosiomis ar gyvosiomis vakcinomis.

CDC duomenimis, per visą COVID-19 (koronaviruso infekcijos) pandemijos laikotarpį atlikti tyrimai rodo, kad saugu skiepytis ir gripo, ir COVID-19 vakcina to paties vizito metu. 2022 metais paskelbto CDC tyrimo duomenimis, žmonės, kurie tuo pačiu metu pasiskiepijo gripo vakcina ir papildoma COVID-19 iRNR vakcinos doze, šiek tiek dažniau (8–11 proc.) patyrė tokių reakcijų kaip nuovargis, galvos ir raumenų skausmas, nei tie, kurie pasiskiepijo tik COVID-19 iRNR vakcinos papildoma doze (šios reakcijos dažniausiai buvo lengvos ir greitai išnyko). Šio tyrimo rezultatai atitinka klinikinių tyrimų duomenis, kuriuose nenustatyta jokių saugumo iššūkių dėl abiejų vakcinų skyrimo vienu metu. Daugiau informacijos *https://www.cdc.gov/flu/prevent/coadministration.htm.*

Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras rudens–žiemos vakcinacijos kampanijų metu rekomenduoja šalims apsvarstyti galimybę rengti bendras vakcinacijos nuo COVID-19 ir gripo kampanijas, nes toks metodas gali būti veiksmingesnis administravimo, logistikos ir išlaidų požiūriu. Naujausios ECDC rekomendacijos dėl COVID-19 vakcinacijos *https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-interim-public-health- considerations-vaccination-2023.pdf.*

Lietuvos mokslų akademija yra pasidalijusi prof. Vytauto Usonio išaiškinimu dėl intervalų tarp COVID-19 ir kitų vakcinų skiepijimo. Visos šiuo metu registruotos COVID-19 vakcinos yra negyvosios. Net vakcinos, kurių veiklioji medžiaga susieta su modifikuotais adenovirusais, paskiepytųjų organizme nesidaugina, todėl skiepijimo ir intervalų tarp skiepijamų vakcinų prasme jos traktuojamos kaip negyvosios. Naujausios rekomendacijos nurodo, kad COVID-19 ir kitos vakcinos gali būti skiepijamos nesilaikant jokių intervalų tarp šių vakcinų skiepijimo. COVID-19 vakcina gali būti skiepijama tą pačią dieną su kitomis vakcinomis arba bet kuriuo kitu metu iki arba po kitų vakcinų skiepijimo. Šiuo metu nėra patikimų duomenų apie tai, ar tą pačią dieną skiepijamos COVID-19 kartu su kitomis vakcinomis didina nepageidaujamų povakcininių reiškinių dažnį ar sunkumą. Daugiau informacijos *https://www.lma.lt/uploads/COVIN-19/2021-06-12%20Intervalai.pdf.*

Parengė Lietuvos infektologų draugijos valdybos narė prof. Ligita Jančorienė,
Lietuvos infektologų draugijos pirmininkė dr. Danguolė Važnaisienė

Atsakymas į raštą dėl Laimo ligos gydymo

2023 m. gegužės 3 d., Vilnius

Atsakydami į Jūsų 2023-04- paklausimą 2023-04- Nr. (1.1.36 Mr-422) 10 DĖL LAIMO LIGOS GYDYMO, informuojame, kad Lietuvoje Laimo boreliozės diagnostikai ir gydymui nėra naudojamos Jūsų minimos ***Tarptautinės Laimo ir asocijuotų ligų draugijos*** (*ILADS*) rekomendacijos. Lietuvos asmens sveikatos priežiūros įstaigose, nesant tokių patvirtintų rekomendacijų, gydymas pagal ***ILADS rekomendacijas*** nėra taikomas.

Nuoroda į tarptautines 2021 m. Amerikos Infekcinių ligų draugijos (IDSA) Laimo boreliozės gaires:

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 72, Issue 1, 1 January 2021, Pages e1–e48.

https://academic.oup.com/cid/article/72/1/e1/6010652#271206612

2015 m. buvusio Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro buvo parengtos metodinės rekomendacijos

„Laimo ligos metodinės rekomendacijos“. 2023 m. Lietuvos infektologų draugijos (toliau – LID) veiklos plane naujų metodinių rekomendacijų rengimas nėra numatytas, o 2024 m. LID veiklos planas dar nėra sudarytas.

Atsakymą parengė LID valdybos narė Alina Voinič,
LID pirmininkė Danguolė Važnaisienė

Sindrominis kvėpavimo takų infekcijų tyrimas

QIAGEN

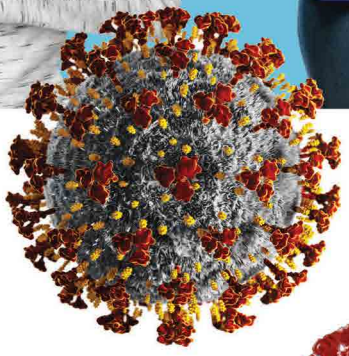
TIKSLUS KORONAVIRUSO NUSTATYMAS

Atsakymas per 1 h

Naujos kartos PGR metodas - tikslūs ir patikimi tyrimų rezultatai

JŪSŲ PACIENTAS PATIRIA SIMPTOMUS, PANAŠIUS Į GRIPO, KORONAVIRUSO AR KITOS KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS?







NET 22 LIGOS SUKĖLĖJŲ (VIRUSŲ IR BAKTERIJŲ) NUSTATYMAS

Bakterijos:

1. *Mycoplasma pneumoniae*
2. *Legionella pneumophila*
3. *Bordetella pertussis*

Virusai:

4. Influenza A
5. Influenza A subtype H1N1/2009
6. Influenza A subtype H1
7. Influenza A subtype H3
8. Influenza B
9. Coronavirusas 229E
10. Coronavirusas HKU1
11. Coronavirusas NL63
12. Coronavirusas OC43
13. Parainfluenza virus 1
14. Parainfluenza virus 2
15. Parainfluenza virus 3
16. Parainfluenza virus 4
17. Respiratory Syncytial virusas A/B
18. Žmogaus Metapneumovirus A/B
19. Adenovirus
20. Bocavirus
21. Rhinovirus/Enterovirus
22. SARS-CoV-2

Įgaliotasis atstovas Lietuvoje
LABORAMA
INTERLUX GROUP
www.laborama.lt
info@laborama.lt

Priešekspozicinė žmogaus imunodeficito viruso profilaktika



Prof. Ligita Jančorienė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų Infekcinių ligų centras

Parengta pagal *tarptautines gaires ir prof. Ligitos Jančorienės pranešimą, skaitytą 2022 10 13 seminare* Lėtinio virusinio hepatito C ir ŽIV koinfekcija

Priešekspozicinė žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) profilaktika (PrEP) – tai prevencinis antiretrovirusinių vaistų vartojimas, siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV infekcija riziką. PrEP yra skirta asmenims, neužsikrėtusiems ŽIV.

Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija 2012 metais patvirtino PrEP kaip ŽIV prevencijos metodą asmenims, kuriems yra didesnė rizika užsikrėsti ŽIV. Po 2 metų, 2014 metais, Ligų kontrolės ir prevencijos centras paskelbė pirmąsias PrEP skyrimo ir vartojimo gaires. PrEP yra ne tik saugi bei efektyvi, bet ir rentabili, lėšas taupanti prevencijos strategija.

PrEP gali būti skiriami 2 vaistiniai preparatai – **tenofoviro dizoproksilio fumaratas** arba **tenofoviro alafenamidas** kartu su **emtricitabinu** (TDF / TAF su FTC), kurie vartojami peroraliai, arba ilgai veikiantis **kabotegraviras** (CAB-LA), kuris naudojamas injekcijoms.

- **TDF / TAF su FTC gali būti skiriami laikantis 2 režimų:**
  - pirmasis – kasdien vartoti po 1 tabletę 1 k./p. Šis metodas tinka visiems asmenims, turintiems riziką užsikrėsti ŽIV;
  - antrasis – 2–1–1 režimas leidžia vartoti vaistą ne kasdien, o pagal poreikį, prieš ir po nesaugių lytinių santykių. Tokiu atveju dviguba vaisto dozė turėtų būti suvartota per 2–24 val. iki lytinių santykių, po to po 1 dozę po 24 val. ir 48 val. po galimos ekspozicijos. Šis profilaktikos metodas rekomenduojamas tik vyrams, turintiems lytinių santykių su vyrais.
- **CAB-LA intraraumeninės injekcijos** atliekamos kas 2 mėnesius. Šis profilaktikos metodas tinka visiems lytiškai aktyviems vyrams, moterims, translyčiams asmenims, turintiems indikacijų PrEP vartojimui.

Jungtinių Amerikos Valstijų ligų kontrolės ir prevencijos centras rekomenduoja, kad visi lytiškai aktyvūs suaugusieji ir jaunuoliai turėtų būti informuojami apie PrEP kaip galimą ŽIV prevencijos metodą. Rekomendacijos apima PrEP skyrimą cislytėms ir translytėms moterims, švirkščiamųjų narkotikų vartotoją bei vyrus, turinčius lytinių santykių su vyrais.

Pasaulio sveikatos organizacija rekomenduoja PrEP kaip vieną iš visapusiškos ŽIV prevencijos sudedamųjų komponentų, kuri, kartu su kitomis biomedicininėmis, elgesio bei struktūrinėmis intervencijomis, turėtų patenkinti specifinių asmenų grupių, bendruomenių poreikius.

Europos AIDS klinikinė draugija rekomenduoja PrEP asmenims, turintiems didelę riziką užsikrėsti ŽIV, kai apsaugos priemonės naudojamos ne nuolat. Rekomenduojama ŽIV neinfekuotiems vyrams, turintiems lytinių santykių su vyrais, translyčiams asmenims, kai apsaugos priemonės naudojamos ne nuolat su atsitiktiniais ar ŽIV sergančiais lytiniais partneriais, kai nepasiekta ŽIV viremijos supresija. Neseniai buvusi lytiškai plintanti infekcija, poekspozicinės profilaktikos naudojimas ar chemseksas rodo padidėjusią riziką susirgti ŽIV. PrEP gali būti svarstoma skirti heteroseksualioms moterims ir vyrams, nepastoviai vartojantiems apsaugos priemones ir dažnai keičiantiems lytinius partnerius.

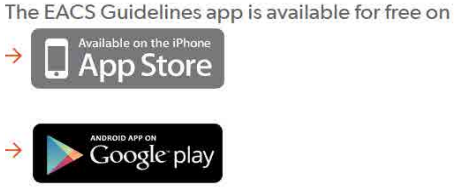
Mūsų šalyje prieinami tiek originalūs, tiek generiniai TDF / TAF su FTC vaistiniai preparatai, tačiau CAB-LA, nors ir registruotas Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos, Lietuvoje nėra parduodamas.

- **TDF / FTC 1 tabletė per dieną**
- Tiek vyrams, tiek moterims PrEP reikia vartoti 7 dienas iki pirmojo kontakto ir nutraukti praėjus 7 dienoms po paskutinio kontakto
- **Tik vyrams PrEP gali būti skiriama pagal poreikį**
- Dviguba TDF / FTC dozė likus 2–24 val. iki kiekvieno lytinio akto, po to 2 vienkartinės TDF / FTC dozės praėjus 24 val. ir 48 val. po pirmojo vaisto vartojimo. Duomenų apie veiksmingumą, susijusį su PrEP pagal poreikį vartojant TDF / FTC, moterims nėra

Prieš skiriant PrEP, reikia atlikti tyrimus dėl ŽIV, hepatito B, hepatito C ir kitų lytiškai plintančių ligų. Kartoti tyrimus po 1 mėnesio, vėliau – kas 3 mėnesius. Nesirgusius hepatitu B reikia paskiepyti. TDF turi poveikį inkstams ir kaulams







Ar galima skirti biologinę terapiją, planuoti nėštumą, jei yra nustatytas virusinis hepatitas B, C ar žmogaus imunodeficito viruso infekcija?



Nacionalinio visuomenės sveikatos centro (NVSC) prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos duomenimis, 2022 metais virusiniais hepatitais sirgo 963 žmonės. Iš jų nustatyta 49 ūminiai ir 911 lėtinių virusinių hepatitų atvejų. Dauguma atvejų (911) yra lėtinė hepatito C viruso infekcija, nustatyta nuo 2022 metų gegužės mėnesio prasidėjusios patikros dėl hepatito C viruso infekcijos metu. Šios patikros tikslas pirminės sveikatos priežiūros grandyje visiems gyventojams, gimusiems nuo 1945 iki 1994 metų, vieną kartą nemokamai atlikti antikūnų tyrimą dėl hepatito C viruso infekcijos. Iki šiol patikrinta beveik 1 mln. nurodytos amžiaus grupės Lietuvos gyventojų ir 1,5 proc. tirtų asmenų aptikti serologiniai hepatito C viruso infekcijos žymenys. Prognozuojama, kad apie 60 proc. šių asmenų serga aktyvia hepatito C infekcija, gydytina antivirusine terapija.

Kita aktuali infekcija – žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukelta infekcija. NVSC duomenimis, sergamumas ŽIV infekcija 2022 metais, palyginti su 2021 metais, padidėjo 2 kartus – nuo 4,3 iki 8,9 atvejo iš 100 000 gyventojų. Tokiems dideliems sergamumo rodikliams įtakos turėjo didelis skaičius užregistruotų ŽIV užsikrėtusių užsienio šalių piliečių (119). Skaičiuojant ŽIV sergamumo rodiklį be užsienio šalių piliečių, 2022 metais jis sudarė 4,7 atvejo iš 100 000 gyventojų. Iš viso per visą ŽIV infekcijos registravimo Lietuvoje laikotarpį (1988–2022 metais) užregistruoti 3 835 ŽIV infekcijos atvejai (2 971 – vyrui, 864 – moterims).

Aktyvi ŽIV infekcija, nesukeldama klinikinių simptomų, gali progresuoti ilgai, dešimtmetį. Žmogus gali nė neįtarti, kad yra užsikrėtęs. Ūminė liga, kuri pasireiškia po keleto savaičių nuo užsikrėtimo ŽIV, dažnai lieka nediagnozuota, nes neturi specifinių ligos požymių. Simptomai dažnai yra panašūs į gripo ar kitos kvėpavimo takų infekcijos, neretai pasireiškia gerklės skausmas, bėrimai, limfmazgių padidėjimas ir karščiavimas. Nežinojimas apie užsikrėtimą didina infekcijos perdavimo riziką.

Visi šie pacientai gali sirgti įvairiomis gretutinėmis ligomis, planuoti šeimos pagausėjimą. Ar turėtų būti atsižvelgiama į virusinius hepatitus, ŽIV infekciją gydant gretutines ligas, planuojant nėštumą ar dirbtinį apvaisinimą? Aktualius sergančiųjų priežiūros klausimus aptariame su Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų Infekcinių ligų centro vadove prof. Ligita Jančoriene.

Galima pasidžiaugti, kad dabartiniai tiesiogiai hepatito C virusą veikiantys antivirusiniai vaistai išgydo beveik 100 proc. užsikrėtusiųjų. Tačiau lėtinis virusinis hepatitas B ir ŽIV infekcija – 2 lėtinės infekcijos, kurios šiandien kol kas gali būti gerai kontroliuojamos vaistais, tačiau vis dar yra neišgydomos infekcijos.

Šiandien lėtiniu virusiniu hepatitu B sergantys žmonės vaistus turi vartoti visą gyvenimą. Jeigu žmogus laikosi gydymo režimo, tvarkingai vartoja antivirusinius vaistus, liga neprogresuoja, nenukenčia ir gyvenimo kokybė. Efektyvus gydymas, kai virusas nebesidaugina arba jo koncentracija kraujyje sumažėja iki minimalios, apsaugo nuo kepenų cirozės ir kepenų vėžio vystymosi.

ŽIV infekcija kol kas taip pat nėra išgydoma. Tiesa, šiuolaikinė antiretrovirusinė terapija puikiai kontroliuoja viruso dauginimąsi, dažniausiai visai jį nuslopindama. Nutraukus gydymą, viruso replikacija vėl atsinaujina,

todėl, norint išsaugoti gerą savijautą ir išvengti ligos komplikacijų, būtina visą gyvenimą laikytis gydymo režimo, reguliariai vartoti vaistus, lankytis pas gydytoją specialistą. Virusas plinta per kontaktą su organizmo skysčiais, lytiniu būdu ar per kraują. Remiantis NVSC 2022 metų duomenimis, 60,3 proc. visų naujai užsikrėtusiųjų ŽIV sudarė vyrai, 39,7 proc. – moterys. Kas penktas (19,4 proc.) ŽIV užsikrėtęs asmuo buvo 35–39 metų. Penktadalis (21,7 proc.) ŽIV užsikrėtusių vyrų buvo 35–39 metų, o penktadalis (19,0 proc.) moterų – 40–44 metų. Duomenys pagal galimą užsikrėtimo būdą 2022 metais pasiskirstė taip: 60,3 proc. asmenų ŽIV infekcija užsikrėtė heteroseksualių santykių metu, 12,7 proc. – vartodami švirkščiamuosius narkotikus, 11,5 proc. – homoseksualių santykių metu, registruota 15 iš motinos perdavimo vaikui užsikrėtimo ŽIV atvejų (visi atvykę iš užsienio valstybių), 9,5 proc. – užsikrėtimo būdas nežinomas. Analizuojant užsikrėtimo būdo pasiskirstymą pagal lytį, nustatyta, kad 1,5 karto didesnė dalis moterų (77,0 proc.), palyginti su vyrais (49,3 proc.), galimai užsikrėtė ŽIV heteroseksualių santykių metu.

Plačiau pakomentuokite sergamumo hepatitais, ŽIV infekcija paplitimą ir tendencijas Lietuvoje?

Virusinio hepatito B ir C bei ŽIV infekcijų paplitimą ir epidemiologinę dinamiką Lietuvoje labai gerai atspindi NVSC ataskaitų duomenys:

- hepatito B viruso infekcija: 2022 metais Lietuvoje užregistruoti 7 ūminio virusinio hepatito B atvejai (4 – vyrams, 3 – moterims). Lietuvoje sergamumo ūminiu virusiniu hepatitu B rodiklis sumažėjo nuo 14,2 atvejų iš 100 000 gyventojų 1995 metais iki 0,24 atvejo iš 100 000 gyventojų 2022 metais. Viena pagrindinių sergamumo hepatitu B mažėjimo priežasčių Lietuvoje – kasmet pasiekiamas didelis naujagimių ir kūdikių skiepijimo nuo hepatito B mastas. 2022 metais didžiausias sergamumo ūminiu virusiniu hepatitu B rodiklis nustatytas Panevėžio ir Telšių apskrityse, mažiausias – Kauno apskrityje. 2022 metais dauguma (85,7 proc.) Lietuvoje užregistruotų ūminio virusinio hepatito B atvejų – miesto gyventojai. Didžiausias sergamumas šia liga mūsų šalyje (2022 metais) nustatytas 35–44 metų grupėje. 2022 metais užregistruotų atvejų galimi užsikrėtimo ūminiu hepatito B virusu rizikos veiksniai buvo medicininės (invazinės) procedūros, heteroseksualiniai santykiai, manikiūro procedūros.
  2022 metais Lietuvoje užregistruota 20 lėtinio virusinio hepatito B atvejų (14 – vyrams, 6 – moterims). Sergamumo rodiklis sumažėjo nuo 0,93 atvejo iš 100 000 gyventojų 2019 metais iki 0,7 atvejo iš 100 000 gyventojų 2022 metais. 2022 metais didžiausias sergamumo lėtiniu virusiniu hepatitu B rodiklis užregistruotas Vilniaus ir Telšių apskrityse, mažiausias – Kauno apskrityje. Minėtais metais dauguma (90 proc.) užregistruotų šios ligos atvejų – miesto gyventojai. Didžiausias sergamumas lėtiniu virusiniu hepatitu B (2022 metais) nustatytas 35–44 metų grupėje. 2022 metais mūsų šalyje užregistruotų atvejų galimi užsikrėtimo lėtiniu hepatito B virusu rizikos veiksniai buvo medicininės (invazinės) procedūros, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas, tatuiravimo procedūros;
- hepatito C viruso infekcija: 2022 metais Lietuvoje užregistruota 14 ūminio virusinio hepatito C atvejų (10 – vyrams, 4 – moterims). Sergamumo šia liga rodiklis sumažėjo nuo 5,4 atvejo iš 100 000 gyventojų 2001 metais iki 0,49 atvejo iš 100 000 gyventojų 2022 metais. 2022 metais didžiausias sergamumo ūminiu virusiniu hepatitu C rodiklis užregistruotas Marijampolės apskrityje, mažiausias – Klaipėdos ir Kauno apskrityse. 2022 metais dauguma (71,4 proc.) Lietuvoje užregistruotų ūminių ligos atvejų – miesto gyventojai. Didžiausias sergamumo rodiklis (2022 metais) bendrojoje populiacijoje ir tarp vyrų stebėtas 25–34 metų grupėje, tarp moterų – 55–64 metų grupėje. 2022 metais Lietuvoje užregistruotų atvejų galimi užsikrėtimo ūminiu hepatito C virusu rizikos veiksniai buvo medicininės (invazinės) procedūros, buvimas laisvės atėmimo ar įkalinimo vietoje, tatuiravimo procedūros, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas, hepatito C atvejis šeimoje, heteroseksualiniai santykiai.
  2022 metais Lietuvoje užregistruoti 833 lėtinio virusinio hepatito C atvejai (451– vyrams, 382 – moterims). Sergamumo šia liga rodiklis padidėjo nuo 6 atvejų iš 100 000 gyventojų 2019 metais iki 29,42 atvejų iš 100 000 gyventojų 2022 metais. Ryškų sergamumo lėtiniu virusiniu hepatitu C padidėjimą 2022 metais lėmė Lietuvoje įsigaliojusi nemokama gyventojų (gimusių 1945–1994 metais ir nepriskiriamų rizikos grupei, taip pat rizikos grupės asmenų) patikra dėl hepatito C viruso infekcijos. 2022 metais didžiausias sergamumas lėtiniu virusiniu hepatitu C rodiklis užregistruotas Vilniaus, Utenos ir Šiaulių apskrityse, mažiausias – Klaipėdos apskrityje;
- ŽIV infekcija: NVSC duomenimis, 2022 metais užregistruoti 252 nauji užsikrėtimo ŽIV infekcija atvejai (152 – vyrams, 100 – moterims). Sergamumo ŽIV infekcija rodiklis 2022 metais, palyginti su 2021 metais, padidėjo 2 kartus (nuo 4,3 iki 8,9 atvejo iš 100 000 gyventojų). 47,2 proc. (119) visų naujai užregistruotų ŽIV infekcijos atvejų 2022 metais buvo užsienio šalių piliečiai. Didžiausias sergamumo ŽIV rodiklis 2022 metais užregistruotas Vilniaus apskrityje, mažiausias – Telšių ir Utenos apskrityje. Kas trečias ŽIV užsikrėtęs asmuo buvo 35–44 metų, kas antras – turintis vidurinį išsilavinimą. Užsikrėtusių vyrų 1,5 karto daugiau nei moterų. Dažniausias užsikrėtimo ŽIV būdas – lytinis: 71,8 proc. (60,3 proc. – heteroseksualūs, 11,5 proc. – homoseksualūs santykiai)

visų naujai užsikrėtusių asmenų užsikrėtė lytiniu keliu; švirkščiamųjų narkotikų vartojimas – 12,7 proc. atvejų, 9,5 proc. atvejų užsikrėtimo būdas nežinomas, užregistruota 15 ŽIV perdavimo nuo motinos vaikui atvejų – visi užsienio šalių piliečiai, atvykę į Lietuvą.

Praktikoje vis dažniau pasitaiko klausimų apie dirbtinį apvaisinimą ir hepatitus. Kokia tikimybė spermos donorui, kuriam nustatytas virusinis hepatitas B, perduoti virusą? Kokia yra taktika? Kokius papildomus tyrimus reikia atlikti?

Spermos donoru negali tapti asmuo, kuris yra užsikrėtęs hepatito B viruso infekcija. Šeimai, kuri planuoja dirbtinį apvaisinimą ir vyrui yra nustatytas virusinis hepatitas B, galioja teisės aktais nustatyta speciali tvarka. Pora pasirašo dokumentus, kuriais patvirtina, kad žino apie vieno iš partnerių infekuotumą, prisiima riziką. Tačiau jeigu kalbama apskritai apie spermos donorystę, spermos donoru infekuotas asmuo tapti negalėtų.

Hepatito B viruso perdavimo rizika priklauso nuo viruso koncentracijos, kuri nustatoma molekuliniais tyrimais. Kuo viruso koncentracija kraujyje didesnė, tuo didesnė rizika, kad infekcija gali būti perduota lytiniu keliu, per placentą vaisiui ar gimdymo metu, taip pat ir per spermos donorystę. Apskritai didesnę infekcijos perdavimo riziką turi ne infekuotas tėvas, o užsikrėtusi hepatito B viruso infekcija motina, nes ji nešioja vaisių. Nors placenta ir veikia kaip apsauginis barjeras, ginantis vaisių nuo kontakto su motinos infekcija, tačiau, esant labai didelei viruso koncentracijai, šis barjeras gali būti pažeistas.

Lėtinės hepatito B viruso infekcijos perdavimo dažnis neskiepytiems naujagimiams labai įvairus (95–5 proc.) ir labiausiai priklauso nuo motinos hepatito B viruso DNR koncentracijos ir antigenų: kai motina yra hepatito B viruso paviršinio antigeno (HBsAg) ir hepatito B viruso HBe antigeno (HBeAg) nešiotoja, vertikalaus infekcijos perdavimo rizika yra 65–90 proc. Kai motina yra tik HBsAg nešiotoja, o HBeAg neaptinkama, hepatito B viruso infekcijos perdavimo naujagimiui rizika daug mažesnė. Kai motinai aptinkama didelė hepatito B viruso DNR koncentracija (>10*6 TV/ml), hepatito B viruso infekcijos perdavimo naujagimiui rizika gerokai didesnė. Po gimimo naujagimiui, kurio motinos kraujyje aptinkama hepatito B viruso DNR yra 10*6–7 TV/ml, skiriama aktyvi ir pasyvi imunoprofilaktika. Perinatalinės hepatito B viruso infekcijos perdavimo rizika yra tik apie 3 proc., tačiau jei motinos kraujyje aptinkama viruso DNR yra daugiau nei 10*7–8 TV/ml, perinatalinės infekcijos perdavimo rizika padidėja iki 7 proc. Pastebėta, kad praeityje pagimdytas hepatito B virusu infekuotas naujagimis didina perinatalinės šios infekcijos riziką. Abejojama, ar perinatalinei transmisijai svarbus viruso genotipas ir jo mutacijos. Perinatalinis hepatito B viruso perdavimas dažniausiai įvyksta gimdant. Manoma, kad sąrėmių metu vyksta gimdyvės kraujo mikrotransfuzija į vaisių. Nutekėjus vaisiaus vandenims, vaisius tiesiogiai kontaktuoja su infekuotu moters genitalijų trakto sekretu ir krauju. HBsAg aptinkamas 95 proc. naujagimių, kurių motinos yra užsikrėtę hepatito B virusu, skrandžio sultyse.

Intrauterinės ir perinatalinės hepatito B viruso infekcijos prevencijai, kai motinos hepatito B viruso DNR koncentracija kraujyje yra >10*6–7 TV/ml, kartu su aktyvia ir pasyvia naujagimio imunizacija, nėščiajai nuo 28–32 savaičių gali būti skiriami antivirusiniai hepatito B viruso infekciją veikiantys vaistai – lamivudinas arba tenofoviras. Cezario pjūvio įtaka hepatito B viruso transmisijos prevencijai yra neaiški, todėl infekuotai gimdyvei dėl infekcijos perdavimo prevencijos nerekomenduojama. Efektyvi poekspozicinė profilaktika hepatito B viruso infekcijos perdavimo riziką sumažina iki 5 proc.: HBsAg nešiojančių moterų naujagimiams per 12 val. po gimimo sušvirkščiama hepatito B vakcina ir specifinis hepatito B imunoglobulinas (HBIG). Pastarojo paskyrimas ypač reikšmingas motinų, kurių kraujyje nustatomas HBeAg (+) ir didelė hepatito B viruso DNR koncentracija (>10*6–7 TV/ml), naujagimiams. Skiepijimas hepatito B vakcina naujagimiui tęsiamas pagal įprastą schemą – 0, 1 ir 6 mėnesį.

Hepatito B virusu užsikrėtusios moterys gali žindyti kūdikius, jei jie buvo tvarkingai paskiepyti hepatito B vakcina ir nėra krūtų spenelių įtrūkimų.

Planuojant šeimos pagausėjimą, hepatito B viruso infekcija užsikrėtęs asmuo gali būti gydomas antivirusine terapija ir pasiekta virusologinė remisija. Tuomet rizika perduoti infekciją tampa minimali ar visiškai eliminuota. Minėti hepatito B viruso infekcijai gydyti skirti vaistai neturi teratogeninio poveikio, todėl gali būti saugiai vartojami planuojant šeimos pagausėjimą tiek moters ar nėščiosios, tiek infekuoto vyro.

Kiekvienu atveju naujagimio prevencijos nuo hepatito B viruso infekcijos klausimus patartina spręsti individualiai. Negalima pateikti visiems vienodų rekomendacijų, nes vieno žmogaus viruso koncentracija gali būti minimali ar visai hepatito B viruso DNR neaptinkama molekuliniame tyrime, o kito – didelė, todėl prireiks keleto skirtingų priemonių, individualaus stebėjimo ir gydymo.

Jeigu žmogus mano, kad susidūrė su infekcija, koks yra stebėjimas ir kokie tyrimai atliekami?

Virusinis hepatitas B nustatomas atliekant specifinius hepatito B žymenų tyrimus, pagal kuriuos ir vertinamas užsikrėtimas. Iš karto po buvusio sąlyčio su įtariamai hepatito B virusu užsikrėtusiu žmogumi asmeniui atliekami

tyrimai ir skiriama profilaktika vakcina poekspoziciniu režimu. Kadangi inkubacinis virusinio hepatito B periodas yra ilgas, vidutiniškai 3–4 mėnesiai, užtenka laiko po ekspozicijos įskiepyti 3 hepatito B vakcinos dozes, kad spėtų susidaryti povakcininis imunitetas, apsaugantis žmogų, kuris potencialiai galėjo užsikrėsti, nuo ligos pasireiškimo.

O kaip elgtis, jei spermos donoras (partneris, ne partneris) yra infekuotas hepatito C virusu ar ŽIV?

Hepatito C infekcija nėra kontraindikacija nėštumui. Jeigu moteris ketina pastoti, ji gali pastoti ir gimdyti, nes infekcijos perdavimo vaisiui rizika yra labai nedidelė – iki 4 proc. Daug didesnė rizika naujagimiui, jeigu motina kartu serga ir hepatito C, ir ŽIV infekcija. Sergantysis virusiniu hepatitu C ir ŽIV infekcija taip pat negali būti spermos donoru.

Kalbant apie lėtinį hepatitą C, šiuolaikinė terapija praktiškai visiškai išgydo sergančiuosius. Žmogus, kuris norėtų tapti spermos donoru, turėtų pradžioje pasveikti nuo lėtinio hepatito C. Šiuolaikinės terapijos dėka gydymas trunka tik 2–3 mėnesius ir pasveiksta beveik 100 proc. gydomų pacientų. Moteris gali saugiai pastoti sirgdama lėtiniu hepatitu C, tačiau ir joms rekomenduojama pastoti po lėtinio hepatito C gydymo, kad būtų visiškai eliminuota šios infekcijos perdavimo naujagimiui rizika. Pasveikus asmeniui antikūnai (anti-HCV) išlieka visą gyvenimą, tačiau nebeaptinkama hepatito C viruso RNR, kuri nustatoma molekuliniais tyrimais naudojant polimerazių grandininę reakciją (PGR).

Sergantieji ŽIV spermos donorais negali tapti. Tačiau planuoti nėštumą pora, kai vienas ar abu serga ŽIV, be abejo, gali. Praktikoje yra atvejų, kai pora, kai ir vyras, ir moteris yra infekuoti ŽIV, planuoja šeimos pagausėjimą. Tokiu atveju, kaip ir kiekvienas asmuo, kuris gydomas nuo ŽIV infekcijos, turi pasiekti pagrindinį gydymo tikslą – kad viruso koncentracija būtų neaptinkama arba ją sumažinti kiek įmanoma iki mažiausios. Dažniausiai nuolat vartojant antiretrovirusinius vaistus pavyksta pasiekti, kad ŽIV kraujyje visiškai neaptinkamas. Taigi tas partneris, kuris vartoja vaistus ir virusas jo kraujyje neaptinkamas, gali planuoti šeimoje nėštumą.

Pacientui, kuriam nustatytas teigiamas HBsAg, planuojama biologinė terapija. Koks turėtų būti ištyrimas, stebėjimas, profilaktika, gydymas, kada nutraukti biologinę terapiją?

Ne tik biologinė terapija, bet ir kitos rūšies imunosupresinė terapija, jeigu pacientas yra hepatito B viruso nešiotojas, turėtų būti pradėta skirti po 2 antivirusinių vaistų vartojimo savaičių. Antivirusinę terapiją rekomenduojama pradėti HBsAg teigiamam asmeniui likus 2 savaitėms iki imunosupresinės terapijos pradžios ir tęsti visą imunosupresinio gydymo laikotarpį. Nutraukus minėtą gydymą, antivirusinius vaistus dar rekomenduojama tęsti 6–12 mėnesių, kad būtų eliminuota šios infekcijos reaktyvinimo rizika.

O jeigu planuojamas imunosupresinis gydymas esant neigiamam HBsAg, bet radus (hepatito B šerdinio (*core*) (antiHBcor) antigeno antikūnų?

Paprastai tokiu atveju rekomenduojama pacientą periodiškai tikrinti dėl HBsAg. Nustačius HBsAg, rekomenduojama paskirti antivirusinį hepatito B gydymą. Dažniausiai tokiu atveju sprendžiama individualiai, konsultuojantis su infekcinių ligų specialistu ar gastroenterologu.

Ką daryti, jei paaiškėja, kad asmuo yra užsikrėtęs ŽIV ar hepatito C virusu prieš planuojamą biologinę terapiją?

ŽIV infekcija visais atvejais yra gydoma antiretrovirusiniais vaistais. Bet kuriam asmeniui, kuriam diagnozuojama ŽIV infekcija, patvirtinus ŽIV ligos diagnozę, pradedama antiretrovirusinė terapija. Nuslopinus infekciją, gali būti skiriamas reikiamas imunosupresinis gretutinių ligų gydymas.

Kaip minėta, lėtinis hepatitas C yra beveik 100 proc. visiškai pagydoma liga, net ir tuo atveju, kai asmuo serga kitomis gretutinėmis ligomis ar yra terminalinis kepenų pažeidimas. Tad prieš planuojant biologinę terapiją, jeigu nustatomas lėtinis virusinis hepatitas C, rekomenduotina skirti antivirusinį gydymą, o po vieno ar kelių mėnesių nuo gydymo pradžios pradėti reikiamą imunosupresinį gydymą.

Su kokiais dar panašiais klausimais susiduriate praktikoje? Kokią ištyrimo ir gydymo taktiką pasirenkate?

Ištyrimas prieš skiriant biologinę terapiją yra labai išsamus. Pacientai tiriami dėl virusinių hepatitų, ŽIV, tuberkuliozės ir kt. Prieš skiriant biologinę terapiją, gali būti sprendžiama dėl latentinės tuberkuliozės gydymo.

Dėkojame už pokalbį

Kalbėjosi Natalija Voronaja

Medicinos darbuotojų žinios ir požiūris į skiepais kontroliuojamų ligų – gripo ir COVID-19 – profilaktiką darbe

Knowledge and attitude of medical staff to the prophylaxis of vaccine-controlled diseases – influenza and COVID-19 – at work

Matas Miseikis[1], **Daiva Velyvyte**[1]

1 Department of Infectious Diseases, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Hospital. matas.miseikis@gmail.com



Gyd. Matas Mišeikis
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija



Doc. Daiva Vėlyvytė
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Infekcinių ligų klinika
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninė

Santrauka

Tyrimo tikslas. Įvertinti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninės (LSMU KL) medicinos darbuotojų žinias ir požiūrį į skiepais kontroliuojamų infekcinių ligų – gripo ir COVID-19 – profilaktiką darbe.

Uždaviniai.

1. Ištirti ir įvertinti LSMU KL medicinos darbuotojų žinias apie skiepais kontroliuojamų infekcinių ligų – gripo ir COVID-19 – profilaktiką darbe.
2. Nustatyti LSMU KL medicinos darbuotojų požiūrį į skiepijimą nuo gripo ir COVID-19.
3. Išsiaiškinti LSMU KL medicinos darbuotojų informacijos šaltinius bei žinių apie skiepijimą nuo gripo ir COVID-19 poreikį.
4. Palyginti LSMU KL medicinos darbuotojų žinias ir požiūrį į skiepais kontroliuojamų infekcinių ligų profilaktiką darbe tarp gripo ir COVID-19.

Metodai. Tyrimas vykdytas LSMU KL anonimine anketine apklausa, į kurią atsakė 242 įvairių profesijų sveikatos apsaugos darbuotojai (slaugytojai, gydytojai ir kiti).

Rezultatai. Teiginiui *tikiu, kad mano žinios apie šią [sezoninio gripo] vakciną pakankamos*, visiškai / iš dalies pritarė 164 tiriamieji (67,8 proc. apklausos dalyvių); teiginiui *tikiu, kad mano žinios apie šią [COVID-19] vakciną pakankamos*, visiškai / iš dalies pritarė 138 tiriamieji (57 proc. apklausos dalyvių); 66 asmenys (27,3 proc. apklausos dalyvių) nurodė, kad vakcina nuo gripo skiepijasi kasmet pagal rekomendacijas; 138 tiriamieji (57 proc. apklausos dalyvių) žinių apie vakcinaciją nuo sezoninio gripo gaudavo iš mokslinių straipsnių, o 132 tiriamieji (54,5 proc. apklausos dalyvių) – iš bendradarbių; 189 asmenys (78,1 proc. apklausos dalyvių) teigė, kad vakcina nuo COVID-19 skiepijosi pagal rekomendacijas; 152 tiriamieji (62,8 proc. apklausos dalyvių) žinių apie vakcinaciją nuo COVID-19 gaudavo iš mokslinių straipsnių, o 143 tiriamieji (59,1 proc. apklausos dalyvių) – iš bendradarbių; tiriamieji, pagal rekomendacijas ar nereguliariai skiepijęsi vakcina nuo sezoninio gripo, pagal rekomendacijas ar nereguliariai atitinkamai skiepijosi ir vakcina nuo COVID-19, χ^2 (25, n=242)=87,013, p<0,001.

Išvados. Daugumos tyrime dalyvavusių medicinos darbuotojų nuomone, jų žinios apie vakcinas nuo gripo ir COVID-19 yra pakankamos. Dauguma respondentų Likerto skalėje rinkosi teigiamą požiūrį į vakciną nuo sezoninio gripo indikuojančius atsakymus. Nepaisant to, tirtoje medicinos darbuotojų populiacijoje tik mažuma reguliariai skiepijasi vakcina nuo sezoninio gripo. Dauguma tyrime dalyvavusių LSMU KL medicinos darbuotojų teigė žinių apie skiepijimą nuo sezoninio gripo gaunantys iš mokslinių straipsnių bei bendradarbių. Dauguma tirtų medicinos darbuotojų Likerto skalėje rinkosi teigiamą požiūrį į vakciną nuo COVID-19 indikuojančius atsakymus. Vakcina nuo COVID-19 skiepijosi dauguma tirtų medicinos darbuotojų. Dauguma tyrime dalyvavusių LSMU KL medicinos darbuotojų teigė žinių apie skiepijimą nuo COVID-19 gaunantys iš mokslinių straipsnių bei bendradarbių. Nustatyta tiesioginė koreliacija tarp tiriamųjų skiepijimosi vakcina nuo sezoninio gripo įpročių bei skiepijimosi vakcina nuo COVID-19 dažnio.

Raktažodžiai: skiepai, COVID-19, gripas, medicinos darbuotojai.

Summary

Aim of the study. To evaluate the attitude and knowledge of medical workers regarding the prevention of infectious diseases controlled by vaccines (influenza and COVID-19) at workplace.

Objectives.
1. To investigate and evaluate the knowledge of medical workers about the prevention of infectious diseases controlled by vaccines – influenza and COVID-19 – at work.
2. To determine the attitudes of medical workers towards influenza and COVID-19 vaccination.
3. To find out the sources of information medical workers use and the need for knowledge about vaccination against influenza and COVID-19.
4. To compare the knowledge and attitude of medical workers to the prevention of vaccine-controlled infectious diseases – influenza and COVID-19 – at work.

Methods. The study was conducted in LSMU Kauno Hospital by anonymous survey which was answered by 242 healthcare workers of different professions (nurses, physicians and others).

Results. The statement *I believe that my knowledge about this [seasonal influenza] vaccine is sufficient* was fully / partially agreed by 164 subjects (67.8% of the survey participants); the statement *I believe that my knowledge about this [COVID-19] vaccine is sufficient* was fully/partially agreed by 138 subjects (57% of the survey participants); 66 persons (27.3% of the survey participants) noted that they get the influenza vaccine every year according to the recommendations; 138 subjects (57% of survey participants) obtained knowledge about vaccination against seasonal flu from scientific articles, and 132 subjects (54.5% of survey participants) – from colleagues; 189 persons (78.1% of the survey participants) said that they received the vaccine for the COVID-19 disease according to the recommendations; 152 subjects (62.8% of survey participants) obtained knowledge about vaccination against COVID-19 from scientific articles, and 143 subjects (59.1% of survey participants) – from colleagues; subjects who received the seasonal flu vaccine according to the recommendations or irregularly, also received the vaccine against the COVID-19 disease according to the recommendations or irregularly, χ^2 (25, n=242)=87,013, p<0,001.

Conclusion. In the opinion of the majority of the medical workers who participated in the study, their knowledge about influenza and about the vaccines of the COVID-19 is sufficient. Most of the respondents on the Likert scale chose a positive attitude towards the answers indicating the seasonal flu vaccine. Nevertheless, only a minority of the studied population of medical workers receives the seasonal influenza vaccine regularly. Most of the medical staff of LSMU Kaunas Hospital who participated in the study said that they get information about seasonal flu vaccination from scientific articles and colleagues. Most of the surveyed medical workers on the Likert scale chose a positive attitude towards the responses indicating a vaccine for the disease of COVID-19. Most of the examined medical workers received the vaccine against the COVID-19. Most of the medical staff of LSMU Kaunas Hospital who participated in the study stated that they get their knowledge about vaccination against the COVID-19 from scientific articles and colleagues. A direct correlation was found between subjects' vaccination habits against seasonal flu and the frequency of vaccination against COVID-19.

Keywords: vaccines, COVID-19, influenza, healthcare workers.

Įvadas

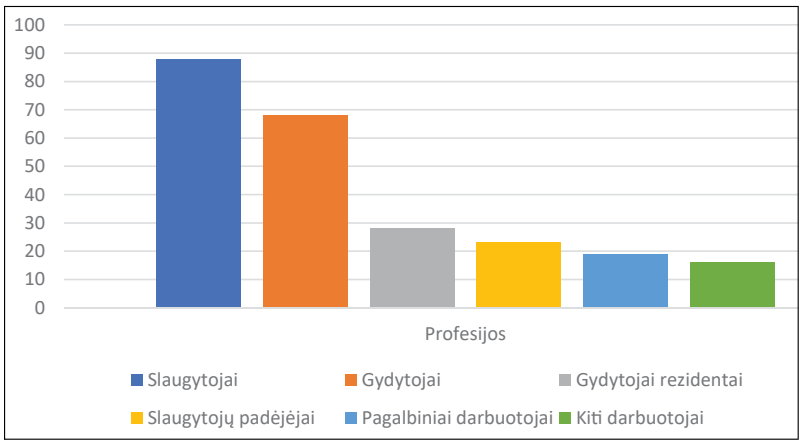
COVID-19 pandemija mokslininkams ir praktikams iškėlė naujų klausimų apie medicinos darbuotojų žinias bei požiūrį į skiepijimą kaip profilaktinį būdą apsisaugoti nuo infekcinių ligų plitimo, užsikrėtimo, susirgimo ir komplikacijų. Iki šio laikotarpio tradiciškai ypač daug dėmesio buvo skiriama skiepijimui nuo sezoninio gripo, o atsiradus COVID-19 vakcinoms – ir skiepijimui nuo COVID-19. Klinikinį darbą atliekančių sveikatos apsaugos darbuotojų skiepijimas laikomas kritiškai svarbiu, todėl ši populiacija neretai yra pasirenkama tyrimų objektu. Tokie tyrimai yra svarbūs renkant informaciją ir vertinant medicinos darbuotojų nuomonę, žinias ir galimus mitus apie infekcines ligas ir jų kontrolę bei gali padėti formuojant darbo įstaigos, miesto / regiono ar visos šalies medicinos darbuotojų švietimą specifinėmis temomis. Gauta informacija padeda įvertinti ir leidžia palyginti esamą atskirų įstaigų padėtį miesto, regiono ar šalies mastu; galima tirti pokyčius per laiko vienetą ar įgyvendinus tam tikras reformas. Siekiant gauti nuoširdžius ir teisingus atsakymus, dažniausiai renkamasi daug laiko tiriamiesiems neužimančias ir jiems suprantamas, prieinamas anketas, kuriomis užtikrinamas anonimiškumas. Atsižvelgiant į demografinę padėtį ir anksčiau atliktus tyrimus LSMU KL, šio darbo metu buvo nuspręsta išdalyti LSMU KL skyrių medicinos darbuotojams anketas. Darbo tikslas – įvertinti LSMU KL medicinos darbuotojų žinias ir požiūrį į skiepais kontroliuojamų infekcinių ligų – gripo ir COVID-19 – profilaktiką darbe.

Metodai

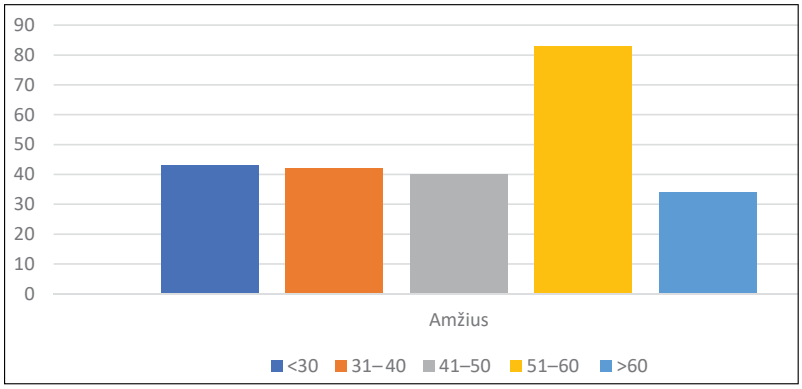
LSMU KL personalo skyriaus duomenimis, ligoninėje dirba apie 1 850 medicinos darbuotojų (gydytojų, gydytojų rezidentų, slaugytojų, slaugytojų padėjėjų, pagalbinio personalo ir kt.). Anketinės apklausos imčiai apskaičiuoti naudota elektroninė skaičiuoklė *SurveyMonkey*® (*https://www.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/*), kuri naudoja formulę anketinės apklausos imčiai. Reikšmingumo koeficientas pasirinktas 95 proc. (*z-score*=1,96); maksimali paklaida – 5 proc. Gauta imtis – 319, nuspręsta išdalyti 325 anketas. Atspausdintos anoniminės anketinės apklausos formos buvo išdalytos LSMU KL Infekcinių ligų, Kardiologijos, Neurologijos, Fizinės medicinos ir reabilitacijos, Suaugusiųjų priėmimo, Vaikų priėmimo, Hemodializės, Geriatrijos, Vaikų ligų, Odos ir venerinių ligų, Vidaus ligų skyriuose bei Infekcinių ligų konsultacinėje poliklinikoje 2022 metų rugpjūčio 31 dieną. Ligoninės skyriai tyrimui pasirinkti pasitarus su skyrių vedėjais bei remiantis kitų tyrėjų patirtimi, kur galima tikėtis didžiausio tyrimo dalyvių – medicinos darbuotojų – aktyvumo. Anketas pildė medicinos darbuotojai (gydytojai, gydytojai rezidentai, slaugytojai, slaugytojų padėjėjai, pagalbinis personalas ir kiti). Anketos buvo surinktos 2022 metais rugsėjo 14 dieną. Iš surinktų anketų visos buvo užpildytos pilnai. Statistinei analizei naudotos tik užpildytos anketos. Tyrimo metodas – spausdinta anoniminė anketa su pasirenkamais atsakymais. Anketą sudarė 14 klausimų. Klausimai anketoje buvo 2 rūšių – klausimai su paprastais pasirenkamais atsakymais (į kai kuriuos klausimus

logiškai buvo galima pasirinkti ir kelis atsakymus) bei 2 vadinamosios Likerto skalės (teiginiai, skirtingais aspektais apžvelgiantys (ne)pasitikėjimą vakcinomis nuo gripo ir COVID-19, vertinami skalėje). Likerto skalės šiame tyrime: 2 Likerto skalės tipo klausimai, abu po 11 teiginių, kiekvienas teiginys vertinamas 5 pasirenkamais skalės lygiais, nurodančiais apklausos dalyvio požiūrį nuo *visiškai pritariu* iki *visiškai nepritariu*. Pirmosios Likerto skalės Cronbacho koeficientas α=0,931. Antrosios Likerto skalės Cronbacho koeficientas α=0,940. Anonimines anketas ligoninėje išdalijo ir surinko darbo autorius. Anketas tyrimo dalyviai pildė laisvu sutikimu. Anketinio tyrimo paskirtis ir tema, autoriaus vardas, pavardė ir kontaktai bei padėka tyrimo dalyviams nurodyti anketos įvadinėje dalyje, kur pažymėta, kad anketa yra anoniminė, o surinkti duomenys bus naudojami mokslinei analizei. Statistinei analizei naudota *IBM SPSS Statistics 27* versija. Analizėje skaičiuotas c^2 kriterijus. Skirtumas laikytas reikšmingu, jei $p<0,05$. Taip pat apskaičiuoti $C_{kontingencijos}$ arba $r_{Kramerio}$ kriterijai.

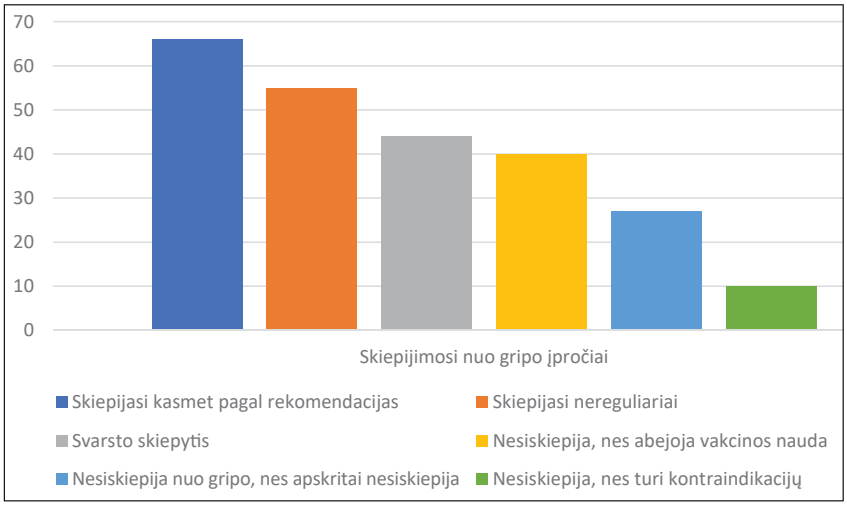
1 pav. **Tiriamųjų pasiskirstymas pagal profesijas**



2 pav. **Tyrime dalyvavusių medicinos darbuotojų pasiskirstymas pagal amžių**



3 pav. **Respondentų skiepijimosi nuo gripo įpročiai**



Rezultatai ir jų aptarimas

Tyrimo metu buvo išdalytos 325 spausdintos anketos, iš jų grąžintos 242 užpildytos anketos. Atsakymų dažnis – 74,5 proc. Tarp tyrime dalyvavusių medicinos darbuotojų buvo 220 moterų (90,9 proc. tiriamųjų) bei 22 vyrai (9,1 proc. tiriamųjų). Į klausimus atsakė 88 slaugytojai (36,4 proc. tiriamųjų), 68 gydytojai (28,1 proc. tiriamųjų), 28 gydytojai rezidentai (11,6 proc. tiriamųjų), 23 slaugytojų padėjėjai (9,5 proc. tiriamųjų), 19 pagalbinių medicinos darbuotojų (7,9 proc. tiriamųjų) ir 16 kitų medicinos darbuotojų (6,6 proc. tiriamųjų) (*1 pav.*).

Vertinant pagal amžių, apklausoje dalyvavę asmenys buvo pasiskirstę taip: 83 apklaustieji buvo 51–60 metų (34,3 proc. visų tiriamųjų); 43 apklaustieji buvo <30 metų (17,8 proc. visų tiriamųjų); 42 apklaustieji buvo 31–40 metų (17,4 proc. visų tiriamųjų); 40 apklaustųjų buvo 41–50 metų (16,5 proc. visų tiriamųjų); 34 apklaustieji buvo >60 metų (14 proc. visų tiriamųjų) (*2 pav.*).

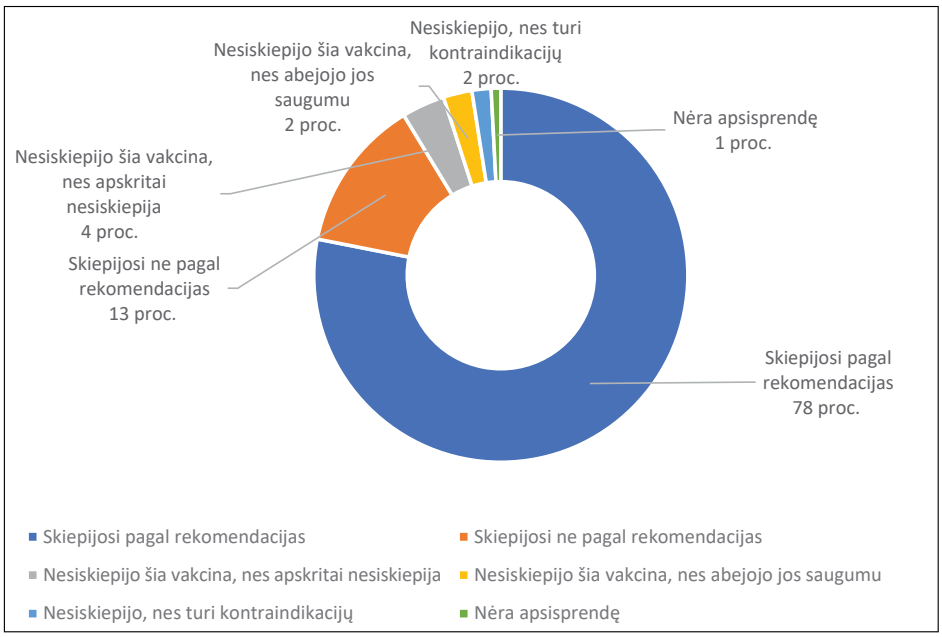
Apklausos dalyviai, paklausti apie skiepijimą vakcina nuo gripo, nurodė tokius duomenis: 66 asmenys (27,3 proc. apklausos dalyvių) pažymėjo, kad vakcina nuo gripo skiepijasi kasmet pagal rekomendacijas; 55 asmenys (22,7 proc. apklausos dalyvių) nurodė, kad vakcina nuo gripo skiepijasi nereguliariai; 44 asmenys (18,2 proc. apklausos dalyvių) pažymėjo, kad svarsto skiepytis vakcina nuo gripo, tačiau nėra iki galo apsisprendę; 40 asmenų (16,5 proc. apklausos dalyvių) nurodė, kad nesiskiepija vakcina nuo gripo, nes abejoja jos nauda; 27 asmenys (11,2 proc. apklausos dalyvių) pažymėjo, kad nesiskiepija vakcina nuo gripo, nes apskritai nesiskiepija; 10 asmenų (4,1 proc. apklausos dalyvių) nurodė, kad nesiskiepija vakcina nuo gripo, nes turi me-

diciniinių kontraindikacijų (*3 pav.*).

Siekiant ištirti tyrimo dalyvių požiūrį į vakciną nuo sezoninio gripo, buvo pateikti teiginiai, sudėti į vadinamąją Likerto skalę. Pritarimas teiginiams atspindėjo teigiamą požiūrį į vakciną, nepritarimas – neigiamą. Absoliuti dauguma respondentų pritarė vakcinoms nuo sezoninio gripo (*1 lentelė*).

Paklausus apie skiepijimą vakcina nuo COVID-19, apklausos dalyviai nurodė tokius duomenis: 189 asmenys (78,1 proc. apklausos dalyvių) teigė, kad vakcina nuo COVID-19 skiepijosi pagal rekomendacijas (įskaitant pakartotinę skiepo dozę); 32 asmenys (13,2 proc. apklausos dalyvių) nurodė, kad vakcina nuo COVID-19 skiepijosi ne pagal rekomendacijas (negavo rekomenduotos pakartotinės skiepo dozės); 9 asmenys (3,7 proc. apklausos dalyvių) teigė, kad nesiskiepijo vakcina nuo COVID-19, nes apskritai nesiskiepija; 6 asmenys (2,5 proc. apklausos dalyvių) nurodė, kad nesiskiepijo vakcina nuo COVID-19, nes abejojo šios vakcinos saugumu; 4 asmenys (1,7 proc. apklausos dalyvių) teigė, kad nesiskiepijo vakcina nuo COVID-19, nes turi medicininių kontraindikacijų; 2 asmenys (0,8 proc. apklausos dalyvių) teigė, kad nėra apsisprendę dėl skiepijimo vakcina nuo COVID-19 (*4 pav.*).

4 pav. **Skiepijimo vakcina nuo COVID-19 tendencijos tarp tyrime dalyvavusių asmenų**



Siekiant ištirti tyrimo dalyvių požiūrį į vakciną nuo COVID-19, buvo pateikti teiginiai, sudėti į vadinamąją Likerto skalę. Pritarimas teiginiams atspindėjo teigiamą požiūrį į vakciną, nepritarimas – neigiamą. Absoliuti dauguma respondentų pritarė vakcinoms nuo COVID-19 (*2 lentelė*).

Tirtoje populiacijoje absoliuti dauguma (87,2 proc.) apklaustųjų teigė turintys teigiamą požiūrį į suaugusiųjų vakcinaciją. Tai atitinka ir dalį kitų atliktų tyrimų, kurie skelbia panašius rezultatus [1, 2, 3]. 2018 metų Turkijos mokslininkų paskelbtame tyrime nurodoma, kad dauguma sveikatos apsaugos sistemos darbuotojų tiki, kad vakcina nuo gripo iš dalies apsaugo nuo infekcijos, sumažina

1 lentelė. **Respondentų požiūris į vakciną nuo gripo**

Nr.	Teiginys	Visiškai / iš dalies pritarė (proc.)	Neturėjo nuomonės (proc.)	Visiškai/iš dalies nepritarė (proc.)
1.	Sezoninio gripo vakcina padeda išvengti sunkios ligos formos ir / ar hospitalizavimo	206 (85,1 proc.)	22 (9,1 proc.)	14 (5,8 proc.)
2.	Sezoninio gripo vakcina padeda išvengti susirgimo	162 (66,9 proc.)	22 (9,1 proc.)	58 (24 proc.)
3.	Vakcina nuo sezoninio gripo padeda nuo ligos apsaugoti artimuosius	168 (69,4 proc.)	29 (12 proc.)	45 (18,6 proc.)
4.	Vakcina nuo sezoninio gripo padeda nuo ligos apsaugoti pacientus	169 (69,8 proc.)	29 (12 proc.)	44 (18,2 proc.)
5.	Vakcina nuo sezoninio gripo padeda nuo ligos apsaugoti visuomenę	173 (71,5 proc.)	33 (13,6 proc.)	36 (14,9 proc.)
6.	Vakcina nuo sezoninio gripo yra saugi	177 (73,1 proc.)	48 (19,8 proc.)	17 (7 proc.)
7.	Vakcina nuo sezoninio gripo yra veiksminga	176 (72,7 proc.)	43 (17,8 proc.)	23 (9,5 proc.)
8.	Vakcina nuo sezoninio gripo turi teigiamą poveikį, didesnį už šalutinius neigiamus poveikius	184 (76 proc.)	39 (16,1 proc.)	19 (7,9 proc.)
9.	Yra pakankamai duomenų apie [sezoninio gripo] vakciną ir jos sudėtį	157 (64,9 proc.)	56 (23,1 proc.)	29 (12 proc.)
10.	Tikiu, kad mano žinios apie šią vakciną pakankamos	164 (67,8 proc.)	43 (17,8 proc.)	35 (14,5 proc.)
11.	Manau, kad medicinos darbuotojai gauna pakankamai žinių apie šią vakciną	170 (70,2 proc.)	34 (14 proc.)	38 (15,7 proc.)

2 lentelė. **Respondentų požiūris į vakciną nuo COVID-19**

Nr.	Teiginys	Visiškai / iš dalies pritarė (proc.)	Neturėjo nuomonės (proc.)	Visiškai / iš dalies nepritarė (proc.)
1.	COVID-19 vakcina padeda išvengti sunkios ligos formos ir / ar hospitalizavimo	217 (89,7 proc.)	9 (3,7 proc.)	16 (6,6 proc.)
2.	COVID-19 vakcina padeda išvengti susirgimo	132 (54,5 proc.)	21 (8,7 proc.)	89 (36,8 proc.)
3.	Vakcina nuo COVID-19 padeda nuo ligos apsaugoti artimuosius	172 (71,1 proc.)	19 (7,9 proc.)	51 (21,1 proc.)
4.	Vakcina nuo COVID-19 padeda nuo ligos apsaugoti pacientus	166 (68,6 proc.)	25 (10,3 proc.)	51 (21,1 proc.)
5.	Vakcina nuo COVID-19 padeda nuo ligos apsaugoti visuomenę	169 (69,8 proc.)	24 (9,9 proc.)	49 (20,2 proc.)
6.	Vakcina nuo COVID-19 yra saugi	124 (51,2 proc.)	65 (26,9 proc.)	53 (21,9 proc.)
7.	Vakcina nuo COVID-19 yra veiksminga	156 (64,5 proc.)	40 (16,5 proc.)	46 (19 proc.)
8.	Vakcina nuo COVID-19 turi teigiamą poveikį, didesnį už šalutinius neigiamus poveikius	156 (64,5 proc.)	51 (21,1 proc.)	35 (14,5 proc.)
9.	Yra pakankamai duomenų apie [COVID-19] vakciną ir jos sudėtį	127 (52,5 proc.)	44 (18,2 proc.)	71 (29,3 proc.)
10.	Tikiu, kad mano žinios apie šią vakciną pakankamos	138 (57 proc.)	48 (19,8 proc.)	56 (23,1 proc.)
11.	Manau, kad medicinos darbuotojai gauna pakankamai žinių apie šią vakciną	145 (59,9 proc.)	36 (14,9 proc.)	61 (25,2 proc.)

galimą nedarbingumą dėl gripo, sumažina hospitalizacijos arba sunkių padarinių, mirties riziką; besiskiepijantys darbuotojai dažniausiai nurodė, kad jie skiepu siekia apsaugoti šeimos narius, aplink esančius asmenis, save pačius bei pacientus; nesiskiepijantys respondentai nurodė, kad bijojo nepageidaujamų vakcinos reakcijų, abejojo vakcinos saugumu ir efektyvumu, neturėjo pakankamai žinių apie gripo vakciną [1].

Vakcina nuo COVID-19 pagal rekomendacijas skiepijosi absoliuti dauguma (78,1 proc.) apklausoje dalyvavusių sveikatos apsaugos darbuotojų. Ne pagal rekomendacijas skiepijosi dar apie 13 proc. tiriamųjų. Vakcina nuo gripo reguliariai pagal rekomendacijas skiepijosi nedaugelis – vos 27,3 proc. tiriamųjų. Panašūs rezultatai stebimi ir užsienio autorių publikacijose šia tema [2, 4]. Saudo Arabijos mokslininkai 2020 metų paskelbtame tyrime apie pirminės sveikatos priežiūros sistemos darbuotojų vakcinaciją nuo gripo teigė, kad tik mažiau nei pusė visų tirtų asmenų buvo pasiskiepiję, dažniau linkę skiepytis buvo vyresni, daugiau žinių apie skiepą turintys asmenys; technikai reikšmingai mažiau skiepijosi už gydytojus; vakcinaciją labiausiai motyvavo sąmoningas ligos prevencijos suvokimas, sirgimas lėtinėmis ligomis bei siekis apsaugoti save bei artimuosius; dažniausia priežastimi nesiskiepyti darbuotojai įvardijo nepageidaujamų vakcinos reiškinių baimę [4].

Dauguma tirtų asmenų teigė, kad jų žinios tiek apie vakcinas nuo gripo, tiek nuo COVID-19 yra pakankamos. Vis dėlto slaugytojai, palyginti su gydytojais, dažniau visiškai / iš dalies nepritarė, kad jų žinios apie vakciną nuo sezoninio gripo yra pakankamos. Slaugytojai dažniau visiškai / iš dalies nepritarė, kad jų žinios apie vakciną nuo COVID-19 yra pakankamos, palyginti su gydytojais, gydytojais rezidentais, pagalbiniais darbuotojais.

Nustatytas reikšmingas ryšys tarp požiūrio į suaugusiųjų vakcinaciją bei einamų pareigų c^2 (5, n=242)=18,45, p=0,002, $r_{Kramerio}$=0,276. Gydytojai ir gydytojai rezidentai buvo rečiau linkę turėti neigiamą požiūrį į suaugusiųjų vakcinaciją, palyginti su slaugytojais, pagalbiniais darbuotojais, slaugytojų padėjėjais bei kitais darbuotojais ($n_{rezidentų}$=0, 0 proc., $n_{gydytojų}$=2, 2,9 proc. *vs*. $n_{slaugytojų}$=20, 22,7 proc., $n_{pagalbinių}$=3, 15,8 proc., $n_{slaugytojų\ padėjėjų}$=3, 13 proc., $n_{kitų}$=3, 18,8 proc.).

Gydytojai rečiau teigė visai nesiskiepijantys, todėl nesiskiepijantys ir nuo sezoninio gripo, palyginti su slaugytojais ir pagalbiniais darbuotojais. Slaugytojai dažniau į pasitikėjimą sezoninio gripo vakcina vertinusios Likerto skalės teiginius rinkosi atsakymus, rodančius nepasitikėjimą šia vakcina. Tai koreliuoja ir su anksčiau Lietuvoje atliktais tyrimais bei su kitų valstybių mokslininkų pateikiamais duomenimis [5, 6, 1, 7, 3].

Slaugytojai dažniau teigė visai nesiskiepijantys, todėl nesiskiepijantys ir nuo COVID-19, palyginti su kitais sveikatos apsaugos darbuotojais. Slaugytojai dažniau teigė nesiskiepijantys nuo COVID-19, nes abejojantys šios vakcinos saugumu, palyginti su kitų tirtų profesijų atstovais. Slaugytojai dažniau į pasitikėjimą vakcina nuo COVID-19 vertinusios Likerto skalės teiginius rinkosi atsakymus, rodančius nepasitikėjimą šia vakcina. Tai koreliuoja ir su užsienio autorių skelbiamais rezultatais [8–16].

Dažniausiais žinių apie vakcinas nuo COVID-19 ir sezoninio gripo šaltiniais tiriamieji įvardijo mokslinius straipsnius ir savo bendradarbius. 138 tiriamieji (57 proc. apklausos dalyvių) žinių apie vakcinaciją nuo sezoninio gripo gaudavo iš mokslinių straipsnių, o 132 tiriamieji (54,5 proc. apklausos dalyvių) – iš bendradarbių. 152 tiriamieji (62,8 proc. apklausos dalyvių) žinių

apie vakcinaciją nuo COVID-19 gaudavo iš mokslinių straipsnių, o 143 tiriamieji (59,1 proc. apklausos dalyvių) – iš bendradarbių. Kalbant apie kitus žinių šaltinius, gydytojai rečiau žinių apie vakciną nuo sezoninio gripo gaudavo iš savo gydytojo, draugų / artimųjų, socialinių tinklų, tačiau dažniau iš mokslinių straipsnių, palyginti su kitomis tirtomis profesijomis.

Nustatytas reikšmingas ryšys tarp einamų pareigų ir apklausoje dalyvavusių asmenų požiūrio, kad jiems trūksta žinių apie revakcinaciją vakcinomis nuo gripo ir COVID-19 (c^2 (5, n=242)=14,851, p=0,011, $r_{Kramerio}$=0,248). Gydytojai rezidentai rečiau negu kitų specialybių atstovai teigė, kad jiems netrūksta žinių apie revakcinaciją vakcina nuo gripo ir COVID-19 ($n_{rezidentų}$=9, 32,1 proc. *vs*. $n_{gydytojų}$=43, 63,2 proc., $n_{slaugytojų}$=60, 68,2 proc., $n_{pagalbinių}$=14, 73,7 proc., $n_{slaugytojų\ padėjėjų}$=17, 73,9 proc., $n_{kitų}$=11, 68,8 proc.).

Tyrime nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp vyrų ir moterų požiūrio ir žinių apie vakcinaciją nuo sezoninio gripo bei COVID-19. Tai skiriasi nuo daugelio užsienio autorių skelbiamų rezultatų, kad moterys linkusios skiepytis dažniau nei vyrai [10] arba vyrai dažniau nei moterys [8, 9, 17, 12, 18, 14, 16].

Vyresni nei 60 metų tiriamieji dažniau teigė, kad kasmet (reguliariai) skiepijasi vakcina nuo sezoninio gripo, palyginti su jaunesniais tiriamaisiais ($n_{>60}$=14, 41,2 proc. *vs*. $n_{51–60}$=22, 26,5 proc., $n_{41–50}$=10, 25 proc., $n_{30–40}$=10, 23,8 proc.). Sveikatos apsaugos darbuotojai iki 30 metų dažniau kritiškai vertino vakciną nuo sezoninio gripo. Tai atitinka kai kurių Lietuvos ir užsienio autorių skelbiamus duomenis [5, 1, 4]. Pavyzdžiui, 2018 metais Turkijos mokslininkų paskelbtame tyrime nurodoma, kad tarp jų tirtų medicinos sistemos darbuotojų reikšmingai didesnės skiepijimo apimtys buvo tarp moterų, gydytojų, reguliariai besiskiepijančių, universitetinį ir aukštesnį išsilavinimą turinčių bei vyresnių asmenų, palyginti su vyrais, ne gydytojo profesija užsiimančiais darbuotojais (slaugytojais, pagalbiniu personalu ir kt.), nereguliariai besiskiepijančiais, žemesnį nei universitetinis išsilavinimą turinčiais bei jaunesnio amžiaus asmenimis, kurie vakcina nuo gripo skiepijosi statistiškai rečiau [1]. Vis dėlto dalis Lietuvos ir užsienio autorių pateikia priešingus duomenis, teigiančius, kad jaunesni sveikatos apsaugos sistemos darbuotojai yra linkę dažniau skiepytis vakcina nuo sezoninio gripo, lyginant su vyresniais [6, 7].

Nustatytas reikšmingas ryšys tarp apklausoje dalyvavusių asmenų amžiaus ir nuomonės apie tai, ar vakcinacija nuo COVID-19 padeda apsaugoti pacientus nuo ligos (c^2 (8, n=242)=17,426, p=0,026, $C_{kontingencijos}$=0,259). 51–60 metų darbuotojai dažniau kritiškai vertino vakciną nuo COVID-19 – dažniau visiškai / iš dalies nepritarė, kad vakcina nuo COVID-19 padeda nuo ligos apsaugoti pacientus, palyginti su kitų amžiaus grupių tiriamaisiais ($n_{51–60}$=24, 28,9 proc. *vs*. n_{60}=6, 17,6 proc.).

Darbuotojai, nesiskiepijantys vakcina nuo sezoninio gripo, nes abejojantys vakcinos nauda bei apskritai nesiskiepijantys, reikšmingai dažniau nurodė neigiamą požiūrį į suaugusiųjų skiepijimą, palyginti su besiskiepijančiais, svarstančiais skiepytis ar kontraindikacijų vakcinai nuo sezoninio gripo turinčiais darbuotojais.

Tiriamieji, neigiamai vertinę suaugusiųjų vakcinaciją, dažniau nepritarė Likerto skalės teiginiams, vertinantiems jų požiūrį į vakciną nuo sezoninio gripo, tai yra vertino šią vakciną labiau kritiškai ir neigiamai. Požiūris į suaugusiųjų skiepijimą tiesiogiai koreliavo su vakcinų nuo sezoninio gripo bei COVID-19 vertinimu.

Tiriamieji, teigę, kad nesiskiepija nuo COVID-19, nes nesiskiepija apskritai, bei tiriamieji, teigę, kad nesiskiepija nuo COVID-19, nes abejoja šios vakcinos saugumu, reikšmingai dažniau turėjo neigiamą požiūrį į suaugusiųjų skiepijimą, palyginti su tiriamaisiais, kurie teigė, jog skiepijasi vakcina nuo COVID-19, yra neapsisprendę ar nesiskiepija dėl kontraindikacijų.

Skiepijimo vakcina nuo sezoninio gripo įpročiai tiesiogiai koreliavo su tiriamųjų požiūriu į šią vakciną. Skiepijimo vakcina nuo COVID-19 įpročiai tiesiogiai koreliavo su tiriamųjų požiūriu į šią vakciną.

Tiriamieji, pagal rekomendacijas ar nereguliariai skiepijęsi vakcina nuo sezoninio gripo, pagal rekomendacijas ar nereguliariai atitinkamai skiepijosi ir vakcina nuo COVID-19 (χ^2(25, n=242)=87,013, p<0,001). Skiepijimo vakcina nuo sezoninio gripo įpročiai tiesiogiai koreliavo su skiepijimo nuo COVID-19 dažniu. Koreliacija tarp skiepijimo vakcina nuo gripo bei COVID-19 taip pat buvo tirta daugelyje šalių. Kipro mokslininkų 2021 metų publikuotame darbe skelbiama, kad tarp jų tirtų medicinos darbuotojų per pastaruosius 5 metus vakcina nuo gripo skiepijęsi darbuotojai reikšmingai dažniau skiepijosi ir nuo COVID-19 [19]. Honkongo tyrėjų 2020 metų publikacijoje nurodoma, kad tarp jų tirtų medicinos darbuotojų skiepijimas nuo gripo buvo patikimai susijęs su noru skiepytis nuo COVID-19 [20]. Teigiamas sąsajas tarp skiepijimosi nuo gripo ir COVID-19 tarp medicinos darbuotojų nustatė ir Graikijos, Čekijos, Slovakijos, JAV, Izraelio ir Kalifornijos (JAV) tyrėjai [11–16]. Italijos mokslininkai 2022 metų publikuotame darbe pastebėjo, kad sveikatos apsaugos darbuotojų skiepijimas vakcina nuo gripo reikšmingai padidėjo prasidėjus COVID-19 pandemijai [21]. Vis dėlto Kinijos mokslininkai 2022 metų tyrime nustatė priešingus rezultatus. Jų tirti sveikatos apsaugos darbuotojai statistiškai rečiau pradėjo skiepytis nuo gripo COVID-19 pandemijos laikotarpiu [22]. Taigi galime teigti, kad tarp užsienyje tirtų medicinos darbuotojų skiepijimas nuo gripo teigiamai koreliavo su skiepijimu nuo COVID-19.

Išvados

- Daugumos tyrime dalyvavusių LSMU KL medicinos darbuotojų nuomone, jų žinios apie vakcinas nuo gripo ir COVID-19 yra pakankamos. Slaugytojai dažniau nepritarė, kad jų žinios apie vakcinas nuo sezoninio gripo yra pakankamos, palyginti su gydytojais, ir žinios apie vakcinas nuo COVID-19 yra pakankamos,

palyginti su gydytojais, gydytojais rezidentais, pagalbiniais darbuotojais.

- Absoliuti dauguma visų tiriamųjų teigiamai vertino suaugusių pacientų vakcinaciją ir Likerto skalėje rinkosi teigiamą požiūrį į gripo ir COVID-19 vakcinas indikuojančius atsakymus. Nepaisant to, tirtoje medicinos darbuotojų populiacijoje tik mažuma reguliariai skiepijasi vakcina nuo sezoninio gripo. Tiriamieji iki 30 metų, palyginti su kitomis amžiaus grupėmis, dažniau kritiškai vertino vakcinaciją. Gydytojai ir gydytojai rezidentai buvo rečiau linkę neigiamai vertinti suaugusių pacientų vakcinaciją, palyginti su slaugytojais, pagalbiniais darbuotojais, slaugytojų padėjėjais bei kitais darbuotojais. Gydytojai rečiau teigė iš viso nesiskiepijantys, todėl nesiskiepijantys ir nuo sezoninio gripo, palyginti su slaugytojais ir pagalbiniais darbuotojais. Slaugytojai dažniau teigė iš viso nesiskiepijantys, todėl nesiskiepijantys ir nuo COVID-19, palyginti su kitais sveikatos apsaugos darbuotojais; slaugytojai dažniau teigė nesiskiepijantys nuo COVID-19, nes abejojantys šios vakcinos saugumu, palyginti su kitų tirtų profesijų atstovais. Vykdant sveikatos apsaugos darbuotojų švietimą apie skiepijimą vakcinomis nuo sezoninio gripo bei COVID-19, tikslinga atkreipti dėmesį į slaugytojus, nes jie gerokai rečiau skiepijasi bei kritiškiau vertina pačių nurodytą žinių stoką. Tikslinga daugiau dėmesio skirti sveikatos apsaugos darbuotojų, ypač iki 30 metų, švietimui apie skiepijimą nuo sezoninio gripo, nes skiepijimo mastai yra per maži.
- Dauguma tyrime dalyvavusių LSMU KL medicinos darbuotojų teigė, žinias apie skiepijimą nuo sezoninio gripo ir COVID-19 gaunantys iš mokslinių straipsnių bei bendradarbių. Daugumos respondentų nuomone, medicinos darbuotojai gauna pakankamai žinių apie vakcinas nuo gripo ir COVID-19, tačiau absoliuti dauguma apklausos dalyvių teigė norintys sužinoti apie šias vakcinas daugiau ir teigė, kad jiems trūksta žinių apie neigiamas reakcijas į šias vakcinas.
- Nustatyta tiesioginė koreliacija tarp tiriamųjų skiepijimosi vakcina nuo sezoninio gripo įpročių bei skiepijimosi vakcina nuo COVID-19 dažnio. Tikslinga kartoti mokslinius tyrimus, vertinančius medicinos darbuotojų skiepijimo mastą, kad būtų galima įvertinti skiepijimo situacijos šalyje ir skirtingose ligoninėse pokyčius.

Straipsnis recenzuotas
Gauta 2023 06 27
Priimta 2023 07 18

LITERATŪRA

1. Çiftci F, Şen E, Demir N, et al. Hum Vaccin Immunother. 2018 Jan 2; 14 (1): 111-117.
2. Abu Hammour W, Al-Saleh S. Knowledge, attitudes, and practice of healthcare workers toward influenza vaccination at Al Jalila Children‘s Specialty Hospital (AJCH), Dubai, UAE. Int J Pediatr Adolesc Med. 2019 Mar; 6 (1): 16-20.
3. Andayi F, Emukule GO, Osoro E, et al. Knowledge and attitude of Kenyan healthcare workers towards pandemic influenza disease and vaccination: 9 years after the last influenza pandemic. Vaccine. 2021 Jun 29; 39 (29): 3991-3996.
4. Awadalla NJ, Al-Musa HM, Al-Musa KM, et al. Seasonal influenza vaccination among primary health care workers in Southwestern Saudi Arabia. Hum Vaccin Immunother. 2020; 16 (2): 321-326.
5. Kirvaitienė J, Volskienė R, Vaičiulevičienė A. Coherence Etween Medical Professional Attitudes To The Influenza Vaccine And Behavioral Vaccination. Sveikatos mokslai / Health Sciences in Eastern Europe, ISSN 1392-6373 print / 2335-867X online 2021, volume 31, No 7, p. 70-75.
6. Karčauskas R, Abugelis J, Barauskas Ž. Factors associated with vaccination peculiarities among healthcare personnel in Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics. Medical Sciences 2020 Vol. 8 (17), p. 218-228. Electronic-ISSN: 2345-0592.
7. Pinto L, Falsaperla R, Villani A, et al. Influenza vaccination: opinions of health care professionals working in pediatric emergency departments. Ital J Pediatr. 2019 Apr 11; 45 (1): 47.
8. Browne SK, Feemster KA, Shen AK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine hesitancy among physicians, physician assistants, nurse practitioners, and nurses in two academic hospitals in Philadelphia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2022 Oct; 43 (10): 1424-1432.
9. Al-Sanafi M, Sallam M. Psychological Determinants of COVID-19 Vaccine Acceptance among Healthcare Workers in Kuwait: A Cross-Sectional Study Using the 5C and Vaccine Conspiracy Beliefs Scales. Vaccines (Basel). 2021 Jun 25; 9 (7): 701.
10. Manolescu LSC, Zaharia CN, Dumitrescu AI, et al. Early COVID-19 Vaccination of Romanian Medical and Social Personnel. Vaccines (Basel). 2021 Oct 3; 9 (10): 1127.
11. Fotiadis K, Dadouli K, Avakian I, et al. Factors Associated with Healthcare Workers‘ (HCWs) Acceptance of COVID-19 Vaccinations and Indications of a Role Model towards Population Vaccinations from a Cross-Sectional Survey in Greece, May 2021. Int J Environ Res Public Health. 2021 Oct 8; 18 (19): 10558.
12. Štěpánek L, Janošíková M, Nakládalová M, et al. Vaccination and Reasons for Hesitancy in Employees of a Czech Tertiary Care Hospital: A Cross-Sectional Survey. Vaccines (Basel). 2021 Aug 5; 9 (8): 863.
13. Ulbrichtova R, Svihrova V, Tatarkova M, et al. Acceptance of COVID-19 Vaccination among Healthcare and Non-Healthcare Workers of Hospitals and Outpatient Clinics in the Northern Region of Slovakia. Int J Environ Res Public Health. 2021 Dec 2; 18 (23): 12695.
14. Biswas N, Mustapha T, Khubchandani J, et al. The Nature and Extent of COVID-19 Vaccination Hesitancy in Healthcare Workers. J Community Health. 2021 Dec; 46 (6): 1244-1251.
15. Zaitoon H, Sharkansky L, Ganaim L, et al. Evaluation of Israeli healthcare workers knowledge and attitudes toward the COVID-19 vaccine. Public Health Nurs. 2022 Mar; 39 (2): 415-422.
16. Gatto NM, Lee JE, Massai D, Zamarripa S, et al. Correlates of COVID-19 Vaccine Acceptance, Hesitancy and Refusal among Employees of a Safety Net California County Health System with an Early and Aggressive Vaccination Program: Results from a Cross-Sectional Survey. Vaccines (Basel). 2021 Oct 9; 9 (10): 1152.
17. Kumar R, Alabdulla M, Elhassan NM, et al. Qatar Healthcare Workers‘ COVID-19 Vaccine Hesitancy and Attitudes: A National Cross-Sectional Survey. Front Public Health. 2021 Aug 25; 9: 727748.
18. Martin CA, Marshall C, Patel P, et al. SARS-CoV-2 vaccine uptake in a multi-ethnic UK healthcare workforce: A cross-sectional study. PLoS Med. 2021 Nov 5; 18 (11): e1003823.
19. Fakonti G, Kyprianidou M, Toumbis G, et al. Attitudes and Acceptance of COVID-19 Vaccination Among Nurses and Midwives in Cyprus: A Cross-Sectional Survey. Front Public Health. 2021 Jun 16; 9: 656138.
20. Wang K, Wong ELY, Ho KF, et al. Intention of nurses to accept coronavirus disease 2019 vaccination and change of intention to accept seasonal influenza vaccination during the coronavirus disease 2019 pandemic: A cross-sectional survey. Vaccine. 2020 Oct 21; 38 (45): 7049-7056.
21. Sani T, Morelli I, Sarti D, et al. Attitudes of Healthcare Workers toward Influenza Vaccination in the COVID-19 Era. Vaccines (Basel). 2022 May 31; 10 (6): 883.
22. Ma L, Han X, Ma Y, et al. Decreased influenza vaccination coverage among Chinese healthcare workers during the COVID-19 pandemic. Infect Dis Poverty. 2022 Oct 8; 11 (1): 105.

The Impact of Hematological Malignancy and Type of Therapy on COVID-19 Severity and Mortality

Hematologinių piktybinių navikų ir gydymo būdų įtaka COVID-19 sunkumui ir mirtingumui

Titas Tiskevicius[1], Alan Gutman[2], Milda Rudzianskiene[1], Neringa Vaguliene[3]
1 Institute of Oncology, Lithuanian University of Health Sciences. tiskevicius.titas@gmail.com
2 Medicine Academy, Lithuanian University of Health Sciences
3 Department of Pulmonology, Lithuanian University of Health Science



Titas Tiškevičius
Institute of Oncology, Lithuanian University of Health Sciences



Doc. Milda Rudžianskienė
Institute of Oncology, Lithuanian University of Health Sciences



Alan Gutman
Medicine Academy, Lithuanian University of Health Sciences



Dr. Neringa Vagulienė
Department of Pulmonology, Lithuanian University of Health Sciences

Summary

The COVID-19 is one of the most important recent events in the world. Its long asymptomatic incubation period, efficient airborne transmission and high infectivity have contributed to its rapid global spread. The spectrum of symptoms, mortality and morbidity varies widely. Chronic diseases are an important risk factor for the development of severe and fatal forms of COVID-19. Many studies have confirmed that malignant hematological diseases have the worst morbidity and mortality outcomes. Currently, the most effective way to fight infection is through vaccination. This has been effective and has had a dramatic effect on reducing serious illness and mortality rates in the general population, but the benefits of the vaccine have not been successfully replicated in patients with hematological malignancies. The COVID-19 pandemic poses several medical challenges that encourage researchers and clinicians to provide the best possible care for patients with hematological malignancies during this difficult period.

Keywords: Hematooncological Disorders, Chemotherapy, COVID-19.

Santrauka

COVID-19 yra vienas svarbiausių pastarojo meto įvykių. Ilga besimptomė inkubacinio laikotarpio trukmė, plitimas oru bei didelis užkrečiamumas padėjo ligai greitai išplisti visame pasaulyje. Patiriamų simptomų, mirtingumo ir sergamumo spektras labai skiriasi. Lėtinės ligos yra svarbus rizikos veiksnys susirgti sunkiomis ir mirtinomis COVID-19 formomis. Daugelis tyrimų patvirtino, kad piktybinės hematologinės ligos lemia blogiausius sergamumo ir mirtingumo padarinius. Šiuo metu efektyviausia kova su infekcija – vakcinacija. Ji buvo veiksminga ir turėjo didžiulį poveikį sunkių ligų ir mirtingumo rodiklių mažėjimui bendrojoje populiacijoje, tačiau vakcinos nauda nebuvo tokia sėkminga pacientams, sergantiems hematologiniais piktybiniais navikais. COVID-19 pandemija kelia daug medicininių iššūkių, kurie skatina mokslininkus ir gydytojus šiuo sunkiu laikotarpiu teikti kuo geresnę pagalbą pacientams, sergantiems hematologiniais piktybiniais navikais.

Raktažodžiai: hematoonkologinės ligos, chemoterapija, COVID-19.

Introduction

COVID-19 is a respiratory viral disease caused by the SARS-CoV-2 virus. It is one of the most significant event in recent time. Its long asymptomatic incubation period, effective airborne and fomites spread, and its highly contagious nature helped it spread quickly around the globe [1]. The range of experienced symptoms, mortality, and morbidity varies dramatically. Most of the patients experience a light course of the disease, many others experience severe and even fatal courses of disease.

Chronic diseases were identified as an important risk factor for getting affected by severe and fatal forms of COVID-19 [2]. Many studies had confirmed that compared to the general public, cancer patients are at a greater risk to develop severe or critical forms of COVID-19 [3, 4]. Furthermore, among cancer patients, hematological malignancies were found to result in the worst outcomes both in morbidity and mortality [2, 4, 5].

Throughout 2021, global-scale COVID-19 vaccination campaigns were launched worldwide. Even though the vaccination was found to be effective, and had a dramatic effect on decreasing severe disease and mortality rates in the general population [6, 7], the benefits of the vaccine were not successfully replicated in patients with hematological malignancies [8–10].

The COVID-19 pandemic brings about many medical challenges that prompt researchers and clinicians to provide the best possible care to patients that suffer from hematological malignancies in these difficult times. This literature review attempts to gather the most recent data on the effects of hematological malignancies, anti-cancer treatment regimens, and vaccines on COVID-19 mortality and morbidity.

Literature review

Hematological malignancies – patient characteristics, risk factors, and considerations in the context of COVID-19

One of the defining characteristics of COVID-19 is the variety of its clinical presentations, their severity, and their outcomes. Many factors seem to play a role in the pathophysiological developments that influence the severity and the outcomes of the disease. The presence of chronic diseases and cancer has a crucial role in the development of severe COVID-19 and a worse prognosis. Cancer was found to be an independent adverse factor on COVID-19 severity and threefold mortality compared to the general public [3, 4]. Exact percentages of COVID-19 caused mortality was different in various studies, but they all confirm that it is substantially higher than in the general population [4, 5, 11–13].

COVID-19 symptoms that are manifested in cancer patients do not differ substantially from the ones experienced in the general population. However, Zhang et al. had found that anemia and hypoproteinemia might be more pronounced in cancer patients. They highlight that these symptoms are of importance because of their impact on immunocompetence [11].

The disparity of COVID-19 outcomes is also common among patients of different types of cancer, as different types of malignancies lead to dramatically different outcomes of COVID-19. The current consensus is that patients with hematological malignancies are the most vulnerable subgroup among cancer patients, as multiple studies conclude that they are at a greater risk to experience a severe type of COVID-19, they are more likely to require critical care in the intensive care unit (ICU) and their mortality rates are the highest [3–5, 14–16]. Among hematological leukemias, acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS) were found to result in the direst outcomes, possibly because of the usually older age of the patients and the aggressive chemotherapeutic regimens that are required in that subgroup [3, 17]. Passamonti et al. had also found that AML is predictive of poor outcomes, but they had also mentioned non-Hodgkin lymphoma and plasma cell neoplasms as related to such outcomes [16] as shown in table 1. Pagano et al. had also mentioned lymphoproliferative disorders, in particular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL), chronic lymphocytic leukemia (CLL), and multiple myeloma (MM) to be associated with a high risk from COVID-19 [17]. Wang et al. had different results, as they had found that patients with a recent hematologic malignancies diagnosis had the largest odds to get infected with COVID-19 [18]. Several studies had found that the number of chronic myeloid leukemia (CML) patients infected with COVID-19 was low and that their prognoses were better. These results raised hypotheses about the possibility of tyrosine kinase inhibitors being efficacious against COVID-19 in some cases [3, 16]. The inconsistent results of the various studies point that a consensus about the most hazardous sub-types of hematological malignancies in the context of the COVID-19 disease is yet to be reached and that further research is needed for more conclusive results to be obtained as shown in table 1.

Several hypotheses were proposed to explain the effects of COVID-19 on the cohort of patients with hematological malignancies. Mehta et al. had proposed that patients with hematological malignancies might be more susceptible to the highly dangerous cytokine-storm syndrome, which in many cases leads to severe and fatal COVID-19. They hypothesize that the perturbations in myeloid and lymphocyte cell compartments may increase the susceptibility to such events [4]. He et al. had proposed that the increased mortality rate is attributable to bacterial co-infections, linking it to the enhanced vulnerability of patients with hematological malignancies to such pathogens due to the severe lack

Table 1. **Mortality rates in different hematological malignancies**

	Passamonti F. et al. (2020) [16]			Mehta V. et al. (2020) [4]		
Type of hematological malignancy	**TOTAL (N=536)**	**SURVIVORS (N=338)**	**NON-SURVIVORS (N=198)**	**TOTAL (N=50)**	**SURVIVORS (N=32)**	**NON- SURVIVORS (N=18)**
Myeloid neoplasms	175 (33%)	106 (31%)	69 (35%)	13 (26%)	8 (25%)	5 (28%)
Myeloproliferative neoplasms	83 (15%)	56 (17%)	27 (14%)	7 (14%)	5 (16%)	2 (11%)
Myelodysplastic syndromes	41 (8%)	21 (6%)	20 (10%)	5 (10%)	2 (6%)	3 (17%)
Acute myeloid leukaemias	51 (10%)	29 (9%)	22 (11%)	1 (2%)	1(3%)	0 (0%)
Acute lymphoblastic leukaemias	16 (3%)	13 (4%)	3 (2%)	4 (8%)	4 (13%)	0 (0%)
Hodgkin lymphoma	17 (3%)	14 (4%)	3 (2%)	5 (10%)	2 (6%)	3 (17%)
Non-Hodgkin lymphomas	222 (41%)	138 (41%)	84 (42%)	15 (30%)	10 (31%)	5 (28%)
Chronic lymphoproliferative neoplasms	69 (13%)	47 (14%)	22 (11%)	NA	NA	NA
Indolent lymphomas	54 (10%)	33 (10%)	21 (11%)	NA	NA	NA
Aggressive lymphomas	99 (18%)	58 (17%)	41 (21%)	NA	NA	NA
Plasma cell neoplasms	106 (20%)	67 (20%)	39 (20%)	13 (26%)	8 (25%)	5 (28%)

of granulocytes [15]. Wang et al. had also proposed a similar hypothesis about the mechanisms of immunodeficiency, mentioning the abundance of defective immature or dysfunctional neoplastic granulocytes in AML, and the lack of IgG immunoglobulins in CLL [18].

Wang et al. had found that patients with hematological malignancies undergo more chemotherapeutic treatments and are more likely to have more co-morbidities [1]. Even after adjusting to age, gender, and COVID-19 increasing co-morbidities, hematological malignancies were still found to be an especially adverse risk factor for COVID-19 infection [18]. Vijenthira et al. had contributed an important insight about the comparison between patients with solid and hematological cancers, stating that the mortality range of hospitalized solid cancer patients is within the range of 19–42%, which is comparable to the percentages observed in hematological malignancies patients [19].

Nadkarni et al. researched the admission and survival of hematological malignancies patients with COVID-19 in ICUs. They had concluded that the current mortality in that patient group is 60%, Garcia-Suarez et al. had found even lower mortality of 51% in an equivalent group of patients in Spain, this number is reaffirmed in the study of Ramasamy et al, that found mortality rates to be 50% [14]. Despite of high mortality rates and the scarcity of ICU beds, studies conclude that these patients should not be deferred from receiving life-saving care in the ICU [3, 13].

Hematological Cancers Treatment in the COVID-19 Era

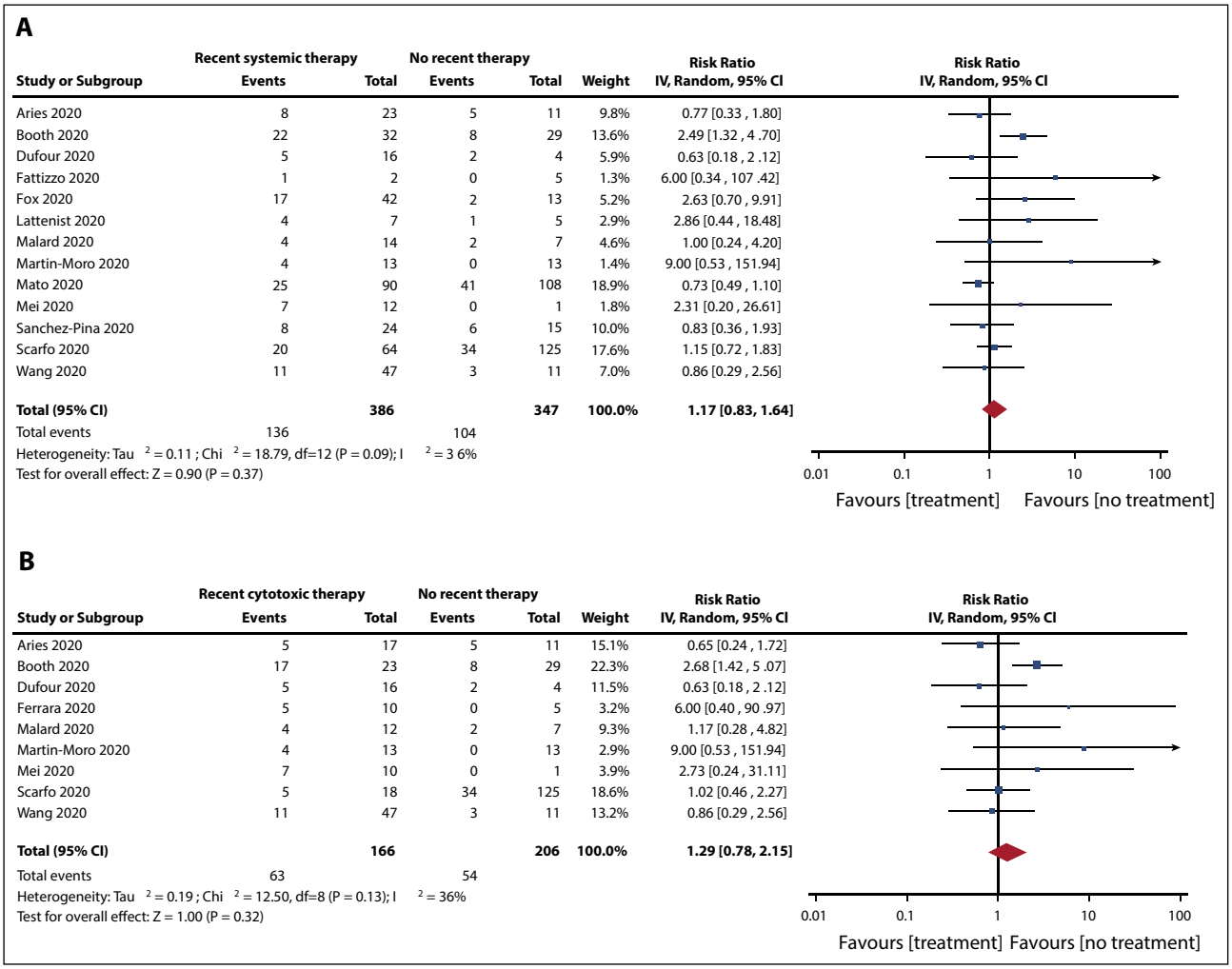
Treating hematological malignancies during the COVID-19 pandemic is very challenging. Weakened by the disease itself, the frail immune systems are further exhausted by immunocompromising anti-cancer treatments. Several studies explored the effects of various treatment modalities for hematological cancer on COVID-19 severity and mortality rates.

In a meta-analysis by Liu et al. on the effects of anti-cancer treatment, they had found that in contrast to the treatment of solid tumours, chemotherapy against hematological cancers within 3 months before COVID-19 diagnosis had resulted in higher mortality risk [20]. A study by Wu et al. had further confirmed these findings, as they have observed that cytotoxic therapy that was given in the span of 4 weeks before the initiation of COVID-19 symptoms resulted in increased mortality [21]. Their analysis had found that intensive chemotherapy is an independent adverse factor for worse outcomes. Fox et al. found similar results, finding higher numbers of severe illness and death in those treated with chemotherapy within 28 days before COVID-19 diagnosis. Interestingly, they found that the intensity of chemotherapy did not have any effect on disease severity and death [22].

Fox et al. state that although chemotherapy and other regimens raise understandable concerns, the initiation of life-saving chemotherapeutic therapies must not be deterred or delayed. A significant portion of hematological patients with recent and concurrent anti-cancer treatment survive the disease despite their challenging circumstances [22]. Vijenthira et al. in a systematic review and meta-analysis of 3 377 patients suggests that in patients who require urgent therapy for their hematologic malignancy, treatment can be delivered despite the risks of COVID-19 as it does not show statistically significant excess risk of death compared with no treatment (Figure 1) [19].

Wang et al. propose general ground-principles to approach hematological malignancies treatment during the COVID-19 pandemic: implementation of home-based admission of oral chemotherapy, when possible, simplification of regimens and reduction of visit time and frequency to the absolute minimum, consideration of the risk and benefits of the therapy, and deferral of non-emergency chemotherapy and medical procedures [1]. They also highlight the importance of the involvement of a multi-disciplinary

Figure 1. **Risk rations of death in patients. (A) On systemic anticancer therapy vs on no treatment. (B) On cytotoxic systemic anticancer therapy vs on no treatment [19]**



team of hematologists, infectious diseases experts, and other relevant experts and the tailoring of an individualized patient-focused treatment plant [23].

Hematological stem cell transplantation in COVID-19 times

Hematological stem cell transplantation (HSCT) is an important therapy in the inventory of the hematologist. This procedure is crucial in the treatment of otherwise untreatable hematologic malignancies. However, the procedure itself, and the immunosuppression that is associated with it pose great challenges in the face of the COVID-19 pandemic [24]. Several studies had reported on high mortality rates in patients after HSCT that had developed COVID-19. In the study of Passamonti et al., 35% and 33% of patients after allogenic and use autologous HSCT respectively had died after they had developed COVID-19 [16]. In a study by Piñana et al, death occurred in 17% of allogeneic HSCT recipients and 18% of autologous HSCT recipients [25]. High mortality rates were also found in the study by Sharma et al., which had reported a 68% survival in allogeneic HSCT recipients and 67% in autologous HSCT recipients [24]. These results suggest that the recipients of both alloHSCT and auto-HSCT are at a similarly great risk of death if infected with SARS-COV-2 [24]. Altuntas et al. found that mechanical ventilation, ICU admission, and case fatality rates were all the same between recipients of allogeneic and autologous HSCT [26]. Furthermore, they had found that there was no significant difference in the occurrence of severe and critical disease between hematological cancer patients that had received HSCT and those that did not [26]. Interestingly, the results of the study by Piñana et al. had found a lower mortality rate in recipients of HSCT compared to non-HSCT patients [25]. These results were likely skewed by the fact that the cohort of HSCT receiving patients are younger than the general population of patients with hematological malignancies [25].

Along with old age, other risk factors for higher mortality included male sex, HSCT within the last 12 months [24, 27, 28]. As in immunocompetent patients, comorbidities such as diabetes mellitus, chronic renal disorders, heart failure were adverse prognostic factors in HSCT patients [28]. Shah et al. had also found that having more than 2 comorbidities, an active malignancy and an active relapsed disease were especially significant risk factors for adverse outcomes [29]. Moreover, they had found that patients with lymphoma were at a greater risk than multiple

myeloma patients within the autologous HSCT group. It is important to note that in all mentioned studies, the cut-off for higher mortality rate was 50 years and more in the studies of Sharma et al. and Sahu et al., and 40 and more in the study by Varma et al. [24, 27, 28]. This cut-off suggests that patients treated by HSCT experience adverse results at a younger age compared to non-HSCT receiving hematological malignancy patients. Male sex was found to be a significant predictor of morbidity, Sharma et al had found that the risk of death in males was four times greater than in women and that the mortality difference between the groups increases in older patients [24]. Sahu et al. had found that active immunosuppression, prolonged immunosuppression, previous graft versus host disease (GVHD), had increased the susceptibility of post-HSCT patients to contract SARS-CoV-2 [28]. Patients that had received HSCT 2 years ago and more, which are off immunosuppressive therapy, without GVHD present with a similar risk rate as the general population. Interestingly, cyclophosphamide therapy after HSCT had resulted in a milder form of COVID-19 [28].

Despite the inherent risk of HSCT therapy during the COVID-19 pandemic, the current consensus is to proceed with HSCT procedures. It is of notice that clinical judgment and the differentiation of urgent and non-urgent cases are advised. Algwaiz et al. mention acute leukemias, high-risk myelodysplastic syndrome, certain refractory bone marrow failure syndromes, and autologous HCTs (if being performed for curative intent) for high-risk myelomas, Hodgkin lymphoma, large B-cell lymphomas as examples of cases that should not be deferred [30]. Adherence to strict infection prevention measures, careful patient selection, increased screening, and the usage of protective equipment reduces the risk involved in HSCT administration despite of the challenging setting of COVID-19 [31, 32].

Hematological Cancer and Response to Vaccines

Vaccines against COVID-19 are currently the most accepted and efficacious measure against the disease. The effect of the vaccines on patients with hematological malignancies was questionable from the start, as patients with hematological malignancies were not included in any of the various COVID-19 vaccine trials [33, 34]. Several studies were conducted in order to fill that important gap and assess the effect of the vaccine on cancer patients in general, and patients with hematological malignancies patients specifically. Although the vaccines were found to be safe, with adverse reactions similar or diminished compared to the general population [9, 10], the bottom line of the studies was unanimous – the response of patients with hematological malignancies to the vaccine is weak as shown in figure 2 and figure 3. These results are not surprising, as previous studies of immunological responses to

Figure 2. **Association of anti-SARS-CoV-2 spike IgG with vaccine types and cancer types [36]**

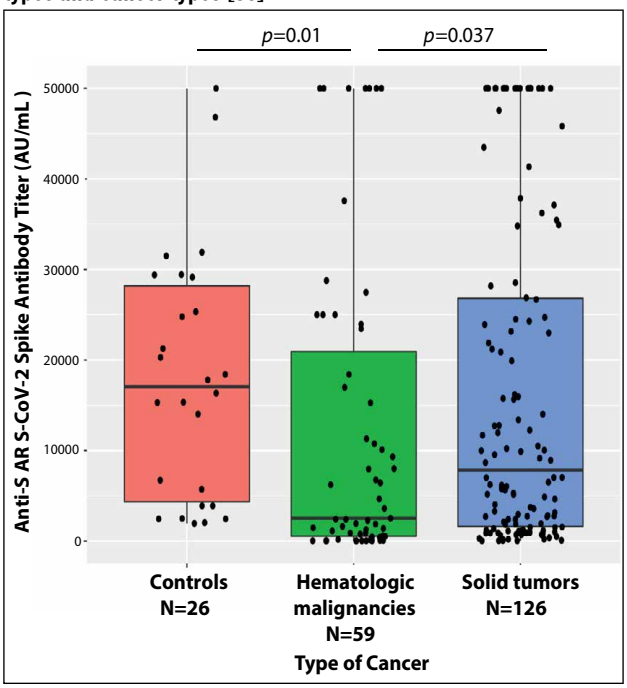
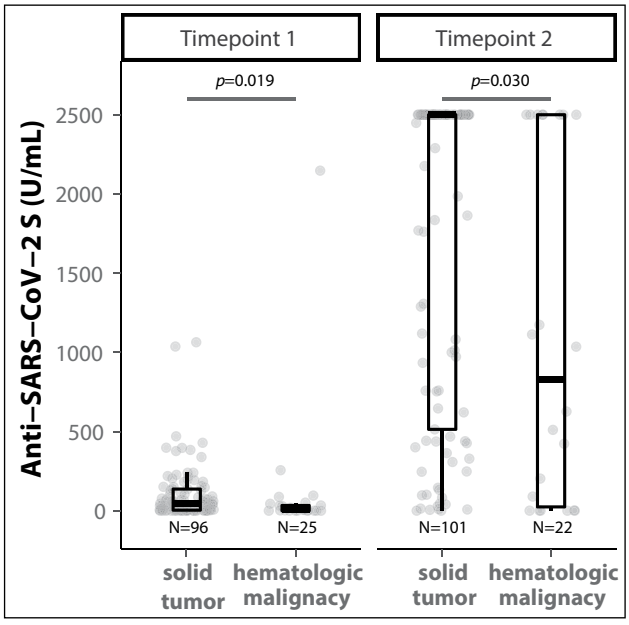


Figure 3. **Differences in anti-SARS-CoV-2 S (anti-S) IgG titers following partial and complete vaccination, stratified by type of cancer [37]**



Time point 1 – post first vaccination dose and at time point 2 – post second vaccination dose.

other vaccines, such as those against *Streptococcus pneumoniae* and Influenza virus, in this patient group, showed similar results [8, 33]. Both malignancy-induced immune dysregulation and therapy-related immunosuppression are thought to play a role in the relatively weak response to vaccination [8].

Several studies had compared the difference of seroconversion in patients with solid and hematological malignancies. While the specific percentages differed, all studies had found that seroconversion rates in hematological

patients were significantly lower. Monin et al. had found seroconversion rates of 38% in the solid cancer group vs. 18% in the hematological cancer group 3 weeks after a single dose vaccination [35]. Thakkar et al. [36] had found similar tendencies after full completion of the vaccine regimen, patients with solid tumours presented with seroconversion of 98 % compared to 85 % in the hematological group, Addeo et al. found even a more significant discrepancy between the group, of 98% compared to 77% [37]. These results show the dramatic effect of a fully completed vaccine schedule, but also confirm that even after the completion of the vaccinations, many patients remain with insufficient seroconversion results. Iacono et al. compared the seroconversion in old patients, presenting a significant difference of 40% in hematological cancers patients vs 96.75% conversion rate in solid cancers [38].

Discrepancies between seroconversion rates of various hematological malignancies were found. In contrast to acute leukemia; MDS, CML, BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasm (MPN), and Hodgkin lymphoma patients showed a preserved serologic capacity [33]. CLL and multiple myeloma patients were found to have especially low seroconversion rates. Tzarfati et al. have found MM patients to acquire seroconversion levels of 56% and 76%, after the first and second doses, respectively [33]. A study done by Maneikis et al had added, that the treatment and disease-related reduction of immunoglobulins are difficult to separate because of the wide variety of therapies used in different stages of treatment [10]. The overall result complies with the findings of Tzarfati et al., as they also showed blunted antibody response [33].

Ongoing anti-cancer treatment is an important factor influencing seroconversion and the development of a humoral response. In a study about the effects of vaccination on MM patients Bird et al. have stated therapy of any type is detrimental to antibody development [39]. Ongoing treatment in other types of malignancy with other anti-cancer therapeutics had shown similar effects. In a study by Herishanu et al., the seropositivity in treatment-naive patients was 55.2% compared to 16% in treated patients [8]. Tzarfati et al. had also researched the effects of different treatment modalities [33]. Most of the treatments appeared to have a negative influence on the serological tests. Of note, patients treated with immunomodulatory drugs (IMIDs), proteasome inhibitors (PIs), BCR-ABL tyrosine-kinase inhibitors (TKIs), and non-anti-CD20 monoclonal antibody (MoAb) had higher positive anti-COVID-19 serological test percentages. Of note, the combination of several of these treatments, PI/IMID/MoAb combination had resulted in the reduction of seropositivity [33].

Other anti-cancer treatments were found to have worse outcomes, as patients treated BTKI, BCL-2 blocker (Venetoclax), Janus kinase 2 (JAK2) inhibitor (Ruxolitinib) and anti-CD-20 MoAb had constantly presented with poorer anti-COVID-19 serological results [8, 10, 33].

Tzarfati et al. had found that treatment with Ruxolitinib had especially detrimental effects on the development of protective antibodies [33]. However, they also mention the possible beneficiary effects of Ruxolitinib, although this result was not being observed in a randomized controlled trial, some patients experienced a clinical improvement and a reduction in hyperinflammatory states. Maneikis et al had found results that increase the probability of a therapeutic effect of Ruxolitinib, as that they found that myelofibrosis patients infected with SARS-COV-2 that had discontinued the treatment showed increased mortality [10, 33]. These preliminary observations prompt further research on the possibilities that Ruxolitinib might have.

Maneikis and Tran had also noted Hydroxycarbomide as detrimental to seropositivity, Maneikis, however, added that the age of the receiving patients could be a confounding factor, as children that are were treated with Hydroxycarbomide against sickle-cell disease didn't differ from children that were not treated with it in their response to vaccines against pneumococcus [9, 10].

Daratumumab, an anti-CD38 MM treatment was also found to evoke immunosuppression, Pimpinelli et al. found a reduced response in a patient treated with Daratumumab to COVID-19 vaccines (50%) compared to the response in the Daratumumab-naive patients (93%) [40]. Van Oekelen et al. have further confirmed these results and found poor seroconversion results after 2 doses of Pfizer BioNTech (BNT162b2/mRNA-1273) vaccines [41]. An important observation in the work of Tran et al., is that these results differ from the response of the patients being treated with Daratumumab to pneumococcus and influenza and that further investigation about the differences in the immune responses to mRNA vaccines vs traditional types of vaccines [9].

It is accepted that humoral protection is a crucial component in the protection against COVID-19 and that the poor seroconversion rates observed in hematological malignancies patients are alarming. However, it is plausible that seronegative patients still may benefit from the vaccine by the workings of the cellular immune response. Trials have shown the development of specific CD4+ and CD8+ T-cell immune response [33]. The extent of the protective value of the vaccine is especially important in the face of the findings of Maneikis et al, which reported several breakthrough infections in hematological malignancies patients, 3 of which were fatal [10]. It is of note that one of the patients in their study was with reasonable antibody response. In contrast to these findings, in a study conducted by Iacono et al., no vaccinated cancer patients had been infected with COVID-19 [38].

Herishanu et al. have found a few characteristics which were associated with a better response to the vaccination, and a mounting of higher antibody counts [8]. Patients that were younger than 65, female, those with favourable disease-related factors and early disease stage, and a lack of active treatment. Maneikis et al found that patients that had finished treatment with systemic chemotherapy, HSCT, and TKI 6 months or more before getting vaccinated had plausible seroconversion rates [10]. In contrast to these treatment modalities, treatment with anti-CD20 antibodies within 12 months before the vaccination resulted in a poor immune response [8, 10].

As for now, the benefit of the vaccine in immunocompromised patients is not clear. Although both the American Association of Clinical Oncology (ASCO) and the European Society of Medical Oncology (ESMO) have endorsed the vaccination of cancer patients, further studies are needed in order to understand the role of the involvement of the cellular response to the vaccine, the real protective value of seropositivity in patients with hematological malignancies, and the overall protective role the vaccines might have in hematological malignancy patients and in immunocompromised patients in general [38].

Conclusion

Since the outbreak of the COVID-19 pandemic, many studies investigated the effect of hematooncological diseases on the outcomes of COVID disease, tried differentiating between sub-types and find the most hazardous one. All studies confirm that patients with hematooncological malignancy are more at risk than general public. Treatment of said patients with chemotherapy or HSCT are more dangerous than ever with added risk of COVID infection, but it shouldn't intervene with lifesaving therapies.

Vaccines against COVID-19 are currently the most accepted and efficacious measure against the disease. The benefit of the vaccine in immunocompromised patients is not clear because many studies have found that seroconversion rates in hematooncological patients were significantly low, though it depends on type of malignancy and the type of treatment patient received. Further studies are needed in terms of patient treatment, infection control or vaccination of said group.

Straipsnis recenzuotas
Gauta 2022 12 27
Priimta 2023 09 08

REFERENCES

1. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. Science (1979). 2021 Aug 27;373(6558).
2. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect. 2020 Aug 1;81(2):e16–25.
3. Garciá-Suárez J, de La Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: Lessons from a large population-based registry study. J Hematol Oncol. 2020 Oct 8;13(1):1–12.
4. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York Hospital system. Cancer Discov. 2020 Jul 1;10(7):935–941.
5. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. Cancer Discov. 2020 Jun 1;10(6):783.
6. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, et al. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2021 Oct 11;12:4149.
7. Rotshild V, Hirsh-Raccah B, Miskin I, et al. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).
8. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2021 Jun 10;137(23):3165–3173.
9. Tran S, Truong TH, Narendran A. Evaluation of COVID-19 vaccine response in patients with cancer: An interim analysis. Eur J Cancer. 2021 Dec 1;159:259–274.
10. Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. Lancet Haematol. 2021 Aug 1;8(8):e583–592.
11. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. Annals of Oncology. 2020 Jul 1;31(7):894.
12. Tagliamento M, Agostinetto E, Bruzzone M, et al. Mortality in adult patients with solid or hematological malignancies and SARS-CoV-2 infection with a specific focus on lung and breast cancers: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Jul 1;163:103365.
13. Nadkarni AR, Vijayakumaran SC, Gupta S, et al. Mortality in Cancer Patients With COVID-19 Who Are Admitted to an ICU or Who Have Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. JCO Glob Oncol. 2021 Dec;7(7):1286–1305.
14. Ramasamy C, Mishra AK, John KJ, et al. Clinical considerations for critically ill COVID-19 cancer patients: A systematic review. World J Clin Cases. 2021 Oct 10;9(28):8441.
15. He W, Chen L, Chen L, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. Leukemia 2020 34:6. 2020 Apr 24;34(6):1637–1645.
16. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol. 2020 Oct 1;7(10):e737.
17. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). J Hematol Oncol. 2021 Dec 1;14(1):168.
18. Wang QQ, Berger NA, Xu R. When hematologic malignancies meet COVID-19 in the United States: Infections, death and disparities. Blood Rev. 2021 May 1;47:100775.
19. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. Blood. 2020 Dec 17;136(25):2881–2892.
20. Liu H, Yang D, Chen X, et al. The effect of anticancer treatment on cancer patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2021 Feb 1;10(3):1043–1056.
21. Wu Y, Chen W, Li W, et al. Clinical characteristics, therapeutic management, and prognostic factors of adult COVID-19 inpatients with hematological malignancies. Leuk Lymphoma. 2020;61(14):3440–3450.
22. Fox TA, Troy-Barnes E, Kirkwood AA, et al. Clinical outcomes and risk factors for severe COVID-19 in patients with haematological disorders receiving chemo- or immunotherapy. Br J Haematol. 2020 Oct 1;191(2):194–206.
23. Wang L qin, Tan Su Yin E, Wei G qing, et al. Weathering the storm: COVID-19 infection in patients with hematological malignancies. J Zhejiang Univ Sci B. 2020 Dec 1;21(12):921–939.
24. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. Lancet Haematol. 2021 Mar 1;8(3):e185–193.

Visas literatūros sąrašas redakcijoje

QuantiFERON®-TB Gold Plus
Kraujo tyrimas
Latentinei tuberkuliozei nustatyti



Pagerinkite TB diagnostikos rezultatus, pereidami nuo tuberkulino tyrimo (Mantoux) prie QFT-Plus:

- ✔ Didesnis jautrumas > 95 %
- ✔ Didžiausias iš visų TB diagnostikos tyrimų specifiškumas > 99 %
- ✔ Inovatyvi CD8+ T ląstelių technologija
- ✔ Rezultatų nepaveikia BCG vakcinacija

Daugiau informacijos:
info@multilab.lt
www.multilab.lt

Anti-vaccination: Past, Present, and Future Toll on Public Health

Antivakcinacija: praeities, dabarties ir ateities nuostoliai visuomenės sveikatai

Yan Gatskevich[1] , **Ligita Jancoriene**[1, 2]
1 Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University Faculty of Medicine, Vilnius University. ligita.jancoriene@santa.lt
2 Center of Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos



Gyd. Yan Gatskevich
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika



Prof. Ligita Jančorienė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų Infekcinių ligų centras

Summary

The toll of anti-vaccination in the public sphere is wide reaching and severely impactful. From continuing outbreaks of cases in communities previously thought to have eliminated the disease, the heightened demand of health care facilities, to the enormous economic burden that is brought on by these outbreaks. Although preventable via wide-spread use of vaccination, the increasing frequency of disease outbreaks is proving to be a major issue for healthcare systems worldwide. These problems are large in scope, and with the increase of skepticism towards healthcare and government officials via aggressive misinformation networks, along with the abandonment of the paternalistic model in patient- physician relationships are proving to be a major burden on medical systems worldwide. With the growing influence of social media in the public discourse, platforms such as Facebook and Twitter provide a host for multitude of vaccine critical outlooks and prove to be difficult to manage especially heading into the future. This paper aims to highlight three timeframes via a focus on the impact of anti-vaccination in their perspective disease: the role of anti-vaccination in its early start as panic towards the importation of foreign medical procedures as a preventative tool for smallpox outbreaks, the modern battle against MMR vaccine misinformation and its consequences, to the future of the problem approaching the era of postCovid life and the potential of future global pandemics along with potential biological warfare and its consequences.

Keywords: anti-vaccination movement, misinformation, vaccination.

Santrauka

Viešojoje erdvėje prieš skiepijimą nukreipta informacija yra plačiai paplitusi ir daro didelę įtaką visuomenei. Besitęsiantys infekcijų, kurios, kaip manyta, jau buvo išnykusios, protrūkiai bendruomenėse lemia padidėjusią sveikatos priežiūros įstaigų paklausą ir milžinišką ekonominę naštą. To galima išvengti plačiai naudojant vakcinas, tačiau vis didėjantis ligų protrūkių dažnis yra pagrindinė sveikatos priežiūros sistemų problema pasaulyje. Šios problemos yra didelės apimties, be to, didėjant skepticizmui prieš sveikatos priežiūros ir vyriausybės specialistus per agresyvius dezinformacijos tinklus, taip pat apleidžiant paternalistinį paciento ir gydytojo santykių modelį, daroma didelė našta medikams. Didėjant socialinių tinklų įtakai viešojoje erdvėje, įvairiose platformose, pavyzdžiui, *Facebook* ir *Twitter*, matoma daugybės svarbių vakcinų ateitis, kuri rodo, kad ligas bus sunku valdyti. Šiuo straipsniu siekiama pabrėžti 3 laikotarpius, sutelkiant dėmesį į antivakcinacijos poveikį ligų paplitimui: kovos su vakcinacija vaidmuo pradžioje kaip panika dėl užsienio medicininių procedūrų, tokių kaip raupų protrūkių prevencinės priemonės, importo, šiuolaikinė kova su MMR vakcina, dezinformacija ir jos padariniai bei problemos pokovidiniu laikotarpiu, kurios turės įtakos būsimų pasaulinių pandemijų potencialui, kartu su galimu biologiniu karu ir jo padariniais.

Raktažodžiai: antivakcininis judėjimas, dezinformacija, vakcinacija.

Introduction

The growing trend of anti-vaccination attitudes is an issue that is becoming more and more pressing to the global medical community. Vaccination is the process of providing immunity via a specially prepared antigen administered to a person [1]. As safe and effective vaccine methods are becoming more accessible to the world population, there seems to always be a pushback from certain sects of society. Although interest groups disregarding the validity of vaccination have been present since the time of the smallpox vaccine, the trend of skepticism towards vaccination seems to be at its most potent now. Whether it comes from the online spaces of Twitter or Facebook, or

news organizations validating the anti-vaccination position on the same scientific and ethical basis than that of vaccination, anti-vaccination attitudes are becoming a major issue affecting healthcare systems worldwide. This paper aims to focus on three viral epidemics across modern human history along with the public response to vaccination efforts and the effect that it had on disease occurrence and elimination. The goal of the paper is to evaluate the trend of anti-vaccination and the resulting effect that it has on disease control. A historical overview is significant in its ability to compare the phenomena of anti-vaccination as compared to different diseases in different points in time. The diseases and their vaccination that will be the topic of discussion are smallpox, measles, and COVID-19.

Methods

The information for this paper was obtained via a broad search across sources providing medical articles, including PubMed, Google Scholar, Medscape, along with using the references used by theses medical articles to expand on their work. The key search words being *anti-vaccination*, *impact, effect, consequences, toll* along with the disease specifics such as *smallpox, measles, COVID-19*. The historical aspects of the paper were provided via written literature specific to the diseases discussed. Relevant information was further extrapolated on via news articles, publications and organizations focused on the disease-specific or vaccination-specific discussions.

Literature review

Past

Smallpox is the commonly referred name of the *variola* virus in its *major* subtype which has a fatality rate between 30–40% in those infected, while the minor subtype has a fatality of >1% [2]. Because of the significantly higher mortality rates of the variola major subtype of the virus, smallpox will most commonly be used as the name for the disease due to the widespread danger and its historic context, however it can refer to either subtypes, major or minor. *Sherris & Ryan's Medical Microbiology (8th Edition)* describes the virus:

Smallpox or variola virus is a poxvirus with a double-stranded linear DNA genome and a lipoprotein envelope that replicates in the cytoplasm by using its own viral RNA and DNA polymerases. Smallpox virus enters through inhalation and replicates in the upper respiratory tract epithelium, spreads to the regional lymph nodes, infects phagocytic cells followed by development of viremia and dissemination to various organs such as liver, spleen, and skin. Eosinophilic inclusions called Guarnieri bodies can be seen in the cytoplasm. Viral proteins such as complement regulatory and immunomodulatory proteins interfere with activities of Th1 response, cellular cytokines, chemokines, and other immune mediators. Enormous inflammatory responses were also accountable for main characteristics of illness. The incubation period is 12 to 14 days (occasional fulminant case; 4–5 days). Clinical manifestations are fever, chills, and malaise preceding lesions after 4 to 5 days. A dominant feature is a uniform papulovesicular rash that evolves to pustules over 1 to 2 weeks. Vesicles appear on face, arms, and lower extremities (all at the same time). Some cases are fulminant with a hemorrhagic rash. Complications include keratitis, encephalitis, pneumonia, and bacterial superinfections.

Vaccines, despite being perceived as a generally new advancement in the field of medicine, have been in the public conscience in one form or another for more than 400 years. One of the earliest forms of recorded variolation dates to 1500s China, where the dried scabs of smallpox pustules were nasally inhaled to inoculate the patient [3]. The very first instance of mention of smallpox inoculation in China was by author Wan Quan (1499–1582) in his *Douzhen xinfa* (痘疹心法) published in 1549 [4]. This practice spread throughout China during the Ming dynasty under Emperor Longqing (1567–1572) [5] and spread further west to the Ottoman Empire.

One of the first recoded instances of successful smallpox inoculation being brought to western Europe was via Mary Wortley Montagu, a British aristocrat and writer who spent time in the Ottoman Empire in the 1710's. Losing a brother to the disease in 1713, and surviving it herself, being left with facial scars, Lady Mary Wortley Montagu was exposed to the practice of what she called engrafting while spending time learning Turkish customs in religion-segregated housing in Constantinople known as *zenanas* [6]. The practice involved scraping the pus from an infected smallpox blister onto the arm or the leg of the uninflected individual [7]. This would result in a disease course much less severe than that of a normal smallpox infection [8]. In April of 1718, Montagu had the Embassy surgeon Charles Maitland perform the engrafting procedure on her fiveyear-old son, Edward, motivated to protect her child after seeing the benefits of the inoculation during her travels [9].

Upon her return to England, the Lady Montagu was an outspoken proponent of the medical practice, however, she was met with skepticism from the medical community due to the perception of the practice being performed by *illiterate old Greek and Armenian women* [10]. The backlash being severe enough to stop the Lady Montagu from inoculating her small daughter; that is, until 1721, when a vicious outbreak of the smallpox was targeting England [11]. With the help of surgeon Charles Maitland, the daughter of Lady Montagu was inoculated in a rather wellpublicized event, with many renowned physicians and upper-crust ladies in attendance. This experiment piqued the interest of at the time Princess of Wales, Caroline. The Princess, in August of 1721, permitted a group of seven prisoners at Newgate Prison in London to receive the inoculated in place of execution. All seven prisoners were released after surviving the experimental procedure [12]. Seeing the success of the operation, the Princess had her two daughters, Amelia and Caroline inoculated in April 1722 by surgeon Claudius Amyand.

At this time a general skepticism around the new practice was begging to gain momentum, with the conservative party (Torys) members and church leaders being openly against the foreign practice. This led to a media battle in newspapers and pamphlets, with criticism and defense of the practice being frequently discussed; and religious leaders such as Reverend Edmund Massey weighing in about the unnatural and dangerous procedure. The Reverend argued the practice was one of superstition and fatalism, criticizing vaccination as a being antithetical to a belief in a higher power [13]. The misinformation of the procedure led to a suboptimal process of inoculation. Classically (as performed in the Ottoman Empire) the procedure involved a period of self-isolation after the application of the infected material, along with a small dosing. This was however done incorrectly by ill-informed English physicians who took to blood letting their patients for the procedure, along with de-emphasizing the importance of the self-isolation period that should take place. This led to an increased spread of the disease, along with casualties from the extreme bloodletting involved.

Lady Montagu herself was on the frontlines of the public discourse, often visiting ill patients and speaking to the parents of those suffering. In September of 1722, the Lady Montagu wrote an essay under a pseudonym defending the practice. Being so outspoken made her an open target for the growing skeptic movement who were vindicated in the views, seeing a growing spread of the disease along with increased casualties from the suboptimal approach practiced by English physicians. Lady Montagu's prominence pushed her to the front of the controversy, with skeptic voices spreading enough where the common individual saw her *as an unnatural mother* who gambled with her children's lives [14]. Prominent figures at the time, including physician William Wagstaffe, were lamenting the royal family's acceptance of a practice attributed to *a few ignorant women*. On the topic, Wagstaffe wrote about the inoculation as *a method totally strange to English constitutions, imported from an illiterate and unthinking People*, living in a warm climate, but *on a spare Diet, and in the lowest manner, almost without the common Necessaries of Life* [15].

Not all efforts were in vain however, as word of the practice continued to spread throughout Great Britain and its isles' medical community into the 18th century. From Halifax Yorkshire's Thomas Nettleton [16] to the Shetland Isles' Johnnie Notions [17], a growing usage of the smallpox inoculation method was being spread through England. A significant proponent of the smallpox inoculation was a surgeon from Suffolk, Robert Sutton, who set out to perfect the procedure following the death of a son due to complications from the inoculation [18]. Sutton discovered that the optimal approach was not too dissimilar to the one practiced in the Ottoman Empire, with shallow cuts into the epidermis to deliver the infected pus, selecting mildly symptomatic donors, and no usage of bloodletting. This method was highly secretive, as Sutton kept the method to himself and his three sons. However, setting up inoculation clinics with franchisees being given the secret proved to be extremely successful, with as many as 300,000 successful inoculations being performed by the year 1770 [19].

As England was facing its first historic struggle with vaccination, in the United States, a similar battle was being waged in Boston. On April 22, 1721, a British passenger ship HMS Seahorse arrived in Boston from Barbados [20]. The ship carried a crew of sailors exposed to the smallpox virus, and customs officials (experienced with coping with the disease from the previous year) sent the affected men to quarantine on a hospital established on Spectacle Island [21]. Despite the efforts to contain the disease, a single individual on board infected the crew the following day, leading to at least three infected individuals being found on board by a Bostonian water bailiff before the orders arrived for the ship to leave the harbor [22. Despite the efforts to quarantine the ill sailors in an isolated lodging, nine sailors were infected and became symptomatic in May 1721. The nine were quarantined at the hospital on Spectacle Island, however, the spartan conditions and lack of proper care led to the spread of the disease further out into Boston by the end of May 1721 [23].

The population was especially vulnerable due to the previous outbreak occurring in 1703, with younger age individuals being particularly at risk due to the limited immunity in that demographic. By June 1721, the disease was widespread enough to be the most significant public health crisis at the time [24]. The panic spread in the public well enough for religious leaders to regard it as divine punishment, and up to 900 individuals fleeing the city to the countryside in panic, spreading the disease further out into the rural areas [25]. The endemic's toll on the public peaked in October of 1721, with at least 400 casualties being recorded by The *New England Courant* newspaper [26]. According to some estimates, 8% of Boston's population died from the smallpox outbreak, and hundreds were left scarred, disfigured, and disabled [27].

The epidemic's toll on the city led Puritan clergyman and writer Cotton Mather to take steps to bring inoculation to the harrowed city. A prominent intellectual and leader in colonial Massachusetts, Mather was key in ousting King James II appointed governor Edmund Andros from the colony [28]. Mather was notorious for his leadership position during the Salem Witch Trials of 1692, along with publishing *The Wonders of the Invisible World*, his defense of the persecution as securing God's blessings for his colony [29] (a derivative of the concepts brought forth in Joseph Glanvill's *Saducismus Triumphatus*). Mather, having been exposed to the concept of inoculation in 1715 or 1716 from Onesimus, his gifted African slave, was intrigued with the concept. Onesimus is believed to be inoculated against smallpox at some point before coming to the city of Boston via the West Indies [30]. Due to the connection of African slave trade via the Caribbean, many slaves such as Onesimus arrived at the Colonies inoculated, letting the practice be spread to the New World. Having read the accounts of Emmanuel

Timoni, the Great British ambassador in Turkey who also witnessed a procedure like that described of Onesimus, Mather was convinced. In a 1716 letter to the Royal Society of London, Mather wrote:

Enquiring of my Negro-man Onesimus, who is a pretty Intelligent Fellow, Whether he ever had the Small-Pox; he answered, both, Yes, and No; and then told me, that he had undergone an Operation, which had given him something of the Small-Pox, and would forever preserve him from it, adding that it was often used among the Guramantese, & whoever had the Courage to use it, was forever free from the Fear of the Contagion. He described the Operation to me, and showed me in his Arm the Scar.

Believing smallpox to be a form of God's punishment, and the cure as *God's providential gift*, Mather followed the medical advice of Onesimus [31]. Mather's other motivation was to win back the influence among the New England society and regaining political power for religious figures [32]. In 1721, Mather wrote to 14 physicians in Boston, asking them to take up the mantle and inoculate their patients and workers [33]. The response to Mather was not positive, with all corners of high society exhibiting extreme skepticism. From the clergy and city officials, down to the normal man on the streets, the attitude was that inoculation would facilitate spread of the disease, along with being against divine providence. Being that Mather was advocating for an African practice, there was also a high degree of suspicion of the fact that the procedure was enabling African slaves to overthrow white society via poisoning masked as inoculation [34]. There was a marked skepticism of Mather due to the historic context of fear of conflict and conspiracy arising in the last part of the century in Boston. These fears escalated, and mob justices took hold of Boston, as inoculated individuals were forced out of the city and onto Spectacle Island's quarantine home. Following the inoculation of his nephew, Mather housed him during his recovery; hearing of this, a mob formed outside Mather's home, throwing a makeshift explosive through the window into the resting boy's room [35]. Although failing to go off, the bomb contained a note of harsh words towards Mather and his championing of the inoculation.

Of the 14 physicians Mather wrote to, only one, named Zabdiel Boylston, of Harvard University, took the call to action. On June 26, 1721, Boylston preformed the first inoculation in the colony on his six-year-old son, Thomas, his 36-year-old slave, and the two-year-old son of the slave [36]. All 3 survived the procedure with minor symptoms and no long-term side effect or damage. This bolstered the physician's confidence toward the procedure and over the next five months of the outbreak would lead to 247 individuals in the Boston area to be inoculated with 6 casualties (around 2%) [37]. This margin of error was fuel for the fire for skeptics at the *New England Courant* newspaper to attack Boylston. Among them, William Douglass, a physician who opposed Mather's procedure, believing that only educated physicians had a say in such dangerous practices [38]. Boylston was the target of many attacks from the newspaper doubting his validity as a physician from the likes of Douglass and others [39]. As controversy spread and word got around of Boylston's inoculation, Boston's City Council summoned Boylston in August 1721 for an explanation of the practices, resulting in him being asked to cease the in occupation, deeming it unsafe. However, after collecting support from clergy members such as Mather's father and others, Boylston resumed the inoculation two days later [40]. Following an assault in the streets of Boston, Boylston took a two-week hiatus from performing inoculations. On November 25, 1721, Boylston inoculated 15 individuals in Harvard, students, a professor, and a tutor. They all survived, and a collective enthusiasm and curiosity toward the procedure was begging to develop among the academia of the university [41]. With it, a growing acceptance of the practice arose, with word reaching colonial shores of similar practices taking place in England to great success.

Smallpox would become the only disease completely eradicated through the efforts of vaccination programs. In December of 1979, following two years of data analysis, a group of clinicians and scientists announced the eradication of smallpox virus. In May of the following year, the World Health Organization General Assembly endorsed this announcement [42]. This historic event was monumental in medicine, as less than 200 years prior, Edwards Jenner started inoculating against smallpox with infectious material from the cowpox virus [43]. Jenner's vaccine method was the first published, and clinically proven to be more effective than inoculating with smallpox and then cowpox vaccination protected against smallpox [44].

Jenner himself had an unfortunate experience with smallpox inoculation. Born in Gloucestershire, England as the eighth of nine children of the town's vicar, Jenner's education was doted over. Sent to schools in Wotten-under-Edge, and Cirencester, it was there that the young Jenner received an inoculation against smallpox that resulted in longer lasting side effects as normal (the safety of inoculation versus vaccination will/was mentioned) [45]. At 14 years old, Jenner began a sevenyear long apprenticeship under surgeon Mr Daniel Ludlow. In 1770, at the age of 21, Jenner joined St. George's Hospital in London, under John Hunter, who became a lifelong friend and mentor [46]. The following two years at St. George's, Jenner set out to practice medicine in his home of Berkeley in Gloucestershire. At the time, variolation was a normal procedure performed by Jenner and other doctors across the country. However, reminded of his youth-hood troubles with variolation, and armed with the country lore that individuals sick from cow pox did not perish from smallpox infections, Jenner set out to explore the topic further.

The Jenner Institute's website writes about the happenings of the first example of vaccination performed by Jenner as:

In May 1796 a dairymaid, Sarah Nelmes, consulted Jenner about a rash on her hand. He diagnosed cowpox rather than smallpox and Sarah confirmed that one of her

cows, a Gloucester cow called Blossom, had recently had cowpox. Edward Jenner realized that this was his opportunity to test the protective properties of cowpox by giving it to someone who had not yet suffered smallpox.

He chose James Phipps, the eight-year-old son of his gardener. On 14th May he made a few scratches on one of James' arms and rubbed into them some material from one of the pocks on Sarah's hand. A few days later James became mildly ill with cowpox but was well again a week later. So, Jenner knew that cowpox could pass from person to person as well as from cow to person. The next step was to test whether the cowpox would now protect James from smallpox. On 1st July Jenner variolated the boy. As Jenner anticipated, and undoubtedly to his great relief, James did not develop smallpox, either on this occasion or on the many subsequent ones when his immunity was tested again.

Jenner's success with this case bolstered his hypothesis, and he set out to replicate the results of his experiment and publish them. Jenner was able to test his hypothesis on more than 20 different patients and was able to release his results to the United Kingdom's national academy of sciences, the Royal Academy [47]. The Academy was skeptical to publish, however, after some revision and alternation from Jenner, the results were accepted despite some aspects of Jenner's more outlandish hypothesis (eg. the cause of smallpox being an illness specific to horses that was transferred to cows and then to humans) [48]. Jenner's new vaccine method and its safety and effectiveness rose to prominence; while variolation and its use experienced a decline, going as far as being banned in Russia in 1805 due to safety concerns [49]. This trend of banning variolation would continue across Europe, with the British government taking steps in establishing the Vaccination Acts of the 1800's.

Beyond the banning of variolation via smallpox infected material, the United Kingdom's Vaccination Acts of the 1800's took steps to mandate vaccinations in certain populations. The first of the Vaccination Acts were passed in 1840, banning variolation, and providing optional vaccinations free of charge [50]. The Act was justified by the fact that although there can be side effects due to vaccination, the approach pioneered by Jenner was always safer than that of the variolation methods practiced throughout the early 18th century.

The law was expanded upon more than a decade later in 1853, where the act made vaccination compulsory for all newborns at three or four months of age, with the parents or guardians reporting the vaccination status of the child to local government and the child being able to be evaluated by the appropriate bodies to ensure that vaccination was complete. With this new development, a new stipulation was included that that parents could be fined a £1 fee (and imprisoned for omission to meet the fee requirements) for refusing to vaccinate their newborn or allow an exception to take place to verify the child's vaccination [51]. With this inclusion, a wave of anti-vaccination sentiments grew among the populous, as individuals saw the fines as a violation of their civil liberties. The negative attitudes continued to escalate, leading to outbreaks of violent riots in multiple English cities, including Mitford, Henley, Ipswich, among others [52]. Later during the same year, 1853, the founding of the Anti-Vaccination League in London offered an organizational structure to the anti-vaccination movement growing in England. In 1867, additional laws were passed to add checks to the system of mandatory vaccination of newborns at 3 months of age and further specifying the fines and punishments for parents or guardians disobeying the parameters of the new law [53]. Although these extensions were consolidated and revised to be included in the National Health Service Act of 1946 (being technically repealed), the anti-vaccination groups (such as the newly formed Anti-Compulsory Vaccination League), seized the opportunity to attack the intrusion of government into civil liberties under the guise of public health [54]. Releasing a seven-point mission statement in its newsletter, *National Anti-Compulsory Vaccination Reporter* [55], the journal quoted the formation of the League *To overthrow this huge piece of physiological absurdity and medical tyranny* and quoted Richard Gibbs (the operator of the Free Hospital) as *I believe we have hundreds of cases here, from being poisoned with vaccination, I deem incurable. One member of a family dating syphilitic symptoms from the time of vaccination, when all the other members of the family have been clear. We strongly advise parents to go to prison, rather than submit to have their helpless offspring inoculated with scrofula, syphilis, and mania* [56]. By 1871, the Anti-Compulsory Vaccination League had 103 branches and more than 10,000 regular members [57]. Although the league would not remain in this form for long, continuing to expand and merge with other likeminded groups, the general ethos of the organization continued to thrive well into the 1970's in the form of the National Anti-Vaccination League, which was an amalgam of more than 100 years' worth of vaccine skepticism [58].

The outcry among the vaccine-skeptic public would continue to expand well into the 19th century as anti-vaccination leagues grew in England, with journals, books, and tracts continually being released. Some of these journals included *Anti-Vaccinator* (founded 1869), the *National Anti-Compulsory Vaccination Reporter* (1874), and the *Vaccination Inquirer* (1879) [59]. Continuing to spread to other parts of Europe, Stockholm, the capitol of Sweden, had its own challenges with anti-vaccine sentiments [60]. Summed up by Wolfe and Sharpe [61]:

In Stockholm, the majority of the population began to refuse vaccination, so that by 1872 vaccination rates in Stockholm had fallen to just over 40%, whereas they approached 90% in the rest of Sweden. Fearing a serious epidemic, the chief city physician, Dr C A Grähs, demanded stricter measures. A major epidemic in 1874 shocked the city and led to widespread vaccination and an end to further epidemics.

Back in Britain, the anti-vaccination movement in its organized, focused form could no longer be ignored by

British government, following a massive anti-vaccination event in 1885 in Leicester with a turnout of more than 100,000 attendees [62]. A royal commission was established to hear out the grievances of those opposed to the vaccine as well as taking in evidence in favor of vaccinations. Taking more than seven years to release their report, the commission concluded that vaccination did indeed protect an individual from smallpox, however entertained the antivaccination movement by supporting the abolition of fines and penalties for those refusing to vaccinate their children [63]. The Vaccination Act of 1898 removed these penalties and added a conscientious objector clause that allowed parents who did not believe the safety and effectively of the vaccine to omit vaccination of their child via obtainment of an exception [64]. However, the execution of the Act was different to that of the text describing it. The challenge came from obtaining the exception via the required two magistrates, or one stipendiary within four months of the child being born. However, this was not entirely possible as the magistrates and stipendiaries responsible for the exception often times-imposed delays or refused to accommodate the conscientious objectors. This problem was mediated by the Vaccination Act of 1907 which aimed to alleviate the dependance on magistrates and stipendiaries to approve exceptions. The new law allowed parents who questioned the safety and effectiveness of the vaccine to send an official declaration to the local Vaccination Officer to be granted exception.

The slow and steady recognition of the anti-vaccination movement spurned on by the success of English Anti-Vaccination leagues led to a similar phenomenon to take place in the United States. In 1889, California passed a law requiring smallpox vaccination for students attending school, something on trend as the expansion of mandatory schooling laws and transmission of smallpox infections grew [65]. California's law was unique as most states with mandatory smallpox vaccinations did not include a medical exception. This was a large point of contention for the growing anti-vaccination leagues in the United States. Founded in 1897, following a visit from one of England's key anti-vaccination movement leaders, William Tebb, the Anti-Vaccination Society of America was founded. This group grew quickly in size, and offshoots soon developed, including the New England Anti-Compulsory Vaccination League (1882) and The AntiVaccination League of New York (1855) being founded. The groups aim was to repeal compulsory vaccination laws in many states across the country. The anti-vaccination groups found great success through their use of pamphlets, literature, court battles, and debates in front of state congress. Successful enough to repeal compulsory vaccination in Illinois, Indiana, Minnesota, Utah, West Virginia, and Wisconsin, and in places like Montreal and Milwaukee, where antivaccination supporters instigated violent riots to spur public reaction [66]. One of the most tedious and lengthy battles that took place was in California, when in 1905, lawmakers approved a bill preventing mandatory vaccinations in their school system following a Supreme Court decision that upheld compulsory vaccination [67]. This bill was vetoed by the governor of California [68] and started a year's long battle between lawmakers and lobbyists which waived vaccination requirements in 1911 for any individual conscientiously opposed to the vaccine [69]. In 1929 the conscientious objector clause was altogether scrapped, as mandatory vaccination was entirely repealed in the state of California. Despite the conceited efforts of anti-vaccination groups to put a stop to compulsory vaccination, a World Health Organization campaign to eradicate smallpox globally via widespread vaccination efforts proved successful in 1977.

Present

One of the most, if not the most, impactful anti-vaccination campaigns in modern history was against the trivalent measles, mumps, and rubella vaccine. Although efforts of anti-vaccination groups are targeting the vaccine for all three of these viral diseases, the resurgence of measles is proving to be the most impactful in the modern day, as epidemics are occurring rapidly in affected communities with trends of raised anti-vaccination attitudes.

Sherris and Ryan's Medical Microbiology 8e summarizes the measles morbillivirus as:

Measles virus, a member of paramyxoviridae family and Morbillivirus genus, is a negative-sense RNA, helical, enveloped virus with H and F spikes, which replicates in the cytoplasm by using viral RNA polymerase. Measles (also known as rubeola or 5-day measles) is transmitted through respiratory inhalation (incubation period 7–18 days) and replicates in respiratory mucosal epithelium infections followed by spread to regional lymph nodes and development of viremia and transportation of virus to all body organs. Measles often produces severe illness in children, associated with fever, cough, coryza, widespread rash, and transient immunosuppression. One to 2 days before the development of rash, Koplik spots (small bluish-yellow spots) appear on the buccal mucosa opposite the molar teeth. Severity of measles includes high fever, delirium, conjunctivitis and photophobia. The virus is one of the most contagious agents among humans. Serious complications include encephalitis, pneumonia, otitis media, mastoiditis, sinusitis and bleeding disorders. Pathogenesis involves infection of immune cells, down-regulation of lL-12 and depressed cell-mediated immunity. Skin lesions show vasculitis and presence of viral components in rash. Immune-mediated post-infectious encephalitis may occur in some patients through CD8 T cells infiltration in the CNS. Long-term sequelae, such as blindness, may occur, and, rarely, a few patients develop a slowly fatal condition called subacute sclerosing pan-encephalitis (SSPE) with onset years after the initial infection. Immunity to reinfection is lifelong associated with the presence of neutralizing antibodies. However, patients with defects in cell-mediated immunity and malnutrition have a

prolonged infection with severe complication. An effective live attenuated vaccine is recommended (as part of MMR or MMRV) in the first year of life and a booster between 4 and 6 years of age.

The first measles vaccine released to the public was in the year 1963, and with it, a plummeting of measles cases globally. From hundreds of thousands of cases per year in the US before the introduction of the vaccine, to tens of thousands of cases per year following the introduction of the vaccine, and down to thousands of cases a year in the 1980's [70]. Before the release of the vaccine, a measles infection was seen as a death sentence, as more than 2.6 million casualties were attributed to measles before the introduction of the vaccine [71]. Nowadays, global rates of measles cases continue to drop, the World Health Organization states that in the year 2000, there were estimated to be more than half a million measles cases worldwide, and in 2018, that number has dropped down to more than a hundred thousand individual cases per year. Today the attitude towards measles is seen as a disease that is generally controlled, however not completely eradicated. Outbreaks are generally viewed to occur in *less developed* areas such as Asia, Africa, the Pacific, and parts of Europe [72]. However, as measles cases continue to decline, a growing threat of outbreaks continue to threaten communities all over the world, spurred on by antivaccination movements' goal of indoctrinating anxious parents via a false equivalence between the connection of the measles, mumps and rubella vaccine, and Crohn's disease along with autism [73, 74].

Andrew Wakefield is a name in the medical community, synonymous with modern medical opportunism and academic dishonesty. Born into a family of doctors, Andrew Wakefield studied medicine in St Mary's Hospital Medical School, finishing his degree in 1981 [75]. Becoming a member of the United Kingdom's Royal College of Surgeons, Wakefield went on to work at the University of Toronto from 1986 to 1989, with a focus on transplant rejection in the small intestine [76]. Returning to his homeland in the United Kingdom in the 1990's, Wakefield published his first study while working with the liver transplant team for the Royal Free Hospital in London [77] in 1993 with the topic being a hypothesized connection between measles causing Crohn's disease [78]. In April 1995, Wakefield published an article in *The Lancet*, postulating a causality between the measles vaccine and autism, which attracted the attention of the medical community [79]. At the same time, a British solicitor, Richard Barr, was gaining momentum in his class action lawsuit campaign of the manufacturers of the MMR vaccine. Barr, gaining support for his class action lawsuit from a legal aid group sponsored by the United Kingdom's Ministry of Justice, was acting in the interests of JABS (Justice, Awareness and Basic Support) [80]. JABS, a support group for parents with children affected by the MMR vaccine, supported a connection between the vaccine and associated health issues, including but not limited to epilepsy, brain damage and autism [81]. Due to his association with JABS, and rising momentum for a successful class action lawsuit against Aventis Pasteur, SmithKline Beecham, and Merck, Barr contacted Wakefield seeing the two published articles the doctor had written on the relevant topic [82]. Wakefield was contacted earlier in 1995 by a concerned parent from Allergy Induced Autism, another vaccine skeptic group [83]. Following this meeting, and his first meeting with Barr in January 1996 [84], Wakefield was motivated to continue his work in the connection between the vaccine and autism.

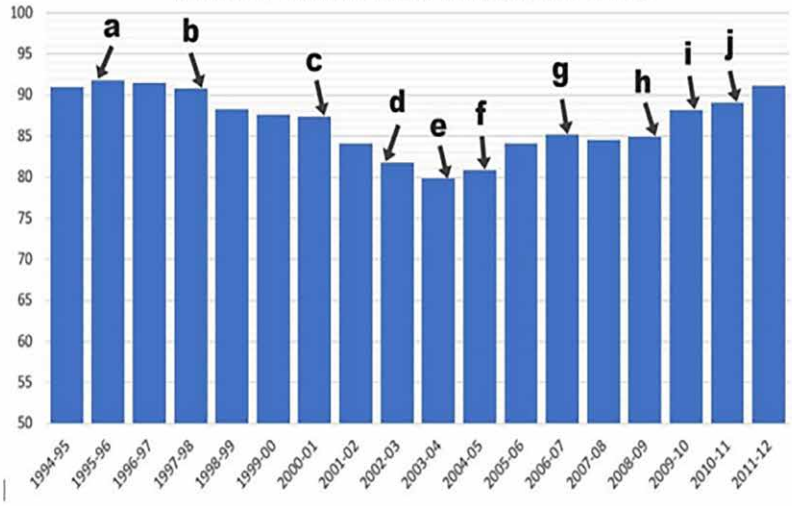
In February 1998, The Lancet published an article that can only be described as Wakefield's opus. The paper, supported by the Royal Free Hospital in London where Wakefield worked, included a 12-patient-study of children with developmental disorders and intestinal issues. The paper stipulated that this constellation of symptoms was a new diagnosis which Wakefield referred to as *autistic enterocolitis* [85]. In the article, using clinical results of colon tissue biopsies and endoscopies, Wakefield speculated that the occurrence of Crohn's disease is tied to a long-term infection of the measles virus. The paper went on to hypothesize that because eight of the 12 patients were vaccinated, there is a causal relationship between the vaccine and the development of autism, and this relationship needed further research [86]. In a news conference hosted by the Royal Free Hospital with the release of the newly published paper, Wakefield took to the crowd and shared his support for the monovalent measles vaccine, as he believed the trivalent MMR vaccine had startling implications for long term health [87]. Buffered by the words of his mentor, Roy Pounder, the Professor of Medicine at the Royal Free Hospital (who parroted the notion that a monovalent vaccine was safer than the trivalent), the news of this startling discovery spread like wildfire [88]. Within the following years, Wakefield published two more papers on the topic, neither one providing any new evidence, and being published in relatively unknown scientific journals. This led to mass media attention to the topic in the following years. News organizations focused their coverage on the horror stories involved with the vaccine scare, including tales of suffering parents and their children and attacks on healthcare providers and services [89]. There was a clear scent of blood in the water regarding that topic, as news publications across the country focused on the skeptical outlook of the MMR vaccine. With most writers being uninformed on the topic, the articles focused on the more contentious aspects of the story. Less than a third of the published articles from January to September 2002 included the information that there was no medical proof of the dangers of the MMR vaccine, focusing instead on the son of the United Kingdom's prime minister, Tony Blair, who may or may not have autism as a direct cause of the MMR vaccine [90].

What the media failed to mention, was the undeniable proof that Wakefield's hypothesis and papers were focused propaganda, with ulterior motives that were later

revealed under the dedicated efforts of Brian Deer, an investigative reporter for *The Sunday Times*. What Brian Deer uncovered, was a connection previously unknown to the public, that Wakefield and Richard Barr were accomplices in a mission for a fat payout from the MMR vaccine scare. In a newly obtained audio recording of a conversation had by the two, it was revealed that Barr was using the money granted to him by the Ministry of Justice to keep Wakefield on retainer as a medical expert. Over the working relationship, Wakefield was paid around $250 hourly for his time, totaling out to a little under a million dollars adjusted for current inflation [91]. Another detailed uncovered by Deer was that months before the release of the 1998 Lancet study, Wakefield filed a patent for a monovalent measles vaccine that he deemed was *safer* than the current available product. This connection was impossible to ignore, as Wakefield was setting himself up for financial success via denouncing the safety of the MMR vaccine and offering a solution that he gained to benefit from massively [92].

As a response to the 1998 Lancet article, an effort was made to replicate the results of the original 12-case study performed by Wakefield, with no success [93]. This controversial publishing was heavily scrutinized and following a year's long effort by the international medical community to confirm a connection between the MMR vaccine and autism, The Lancet retracted the article completely in 2010 [94]. However, the damage done by the release of the article was already visible, as seen in the Appendix, Figure 1, a graph shows a clear drop of vaccination rates between the release of The Lancet article and the effort by the medical community to right the ship.

Figure 1. **MMR percentage uptake between 1994 and 2012 in England and Wales**



MMR percentage uptake, 1994–2012, England & Wales. Source data generating each bar above combine the last three quarters of each calendar year with the first quarter of the next.

a – Wakefield, Thompson, et al, *Lancet*, 29 Apr 1995 (false MMR & Crohn's disease claims).

b – Wakefield, Murch, Walker-Smith, et al, *Lancet*, 28 Feb 1998 (fraudulent MMR & autism claims — paper retracted Feb 2010).

c – Wakefield, Montgomery, et al, *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 22 Jan 2001 [release date] (sham, falsified, MMR safety review).

d – Wakefield, Uhlmann, Sheils, O'Leary, et al, *Molecular Pathology*, Apr 2002 (false measles PCR virology/autism claims).

e – Deer, "Revealed: MMR research scandal," *Sunday Times*, 22 Jan 2004.

f – Deer, "MMR scare doctor planned rival vaccine," *Sunday Times*, 14 Nov 2004.

g – Deer, "MMR doctor given legal aid thousands," *Sunday Times*, 31 Dec 2006.

h – Deer, "MMR doctor fixed data on autism," *Sunday Times*, 8 Feb 2009.

i – Deer, "Callous, unethical and dishonest," *Sunday Times*, 31 Jan 2010.

j – Deer, "How the case against the MMR vaccine was fixed," *BMJ* based on Deer's *Sunday Times* investigation, 5 Jan 2011.*

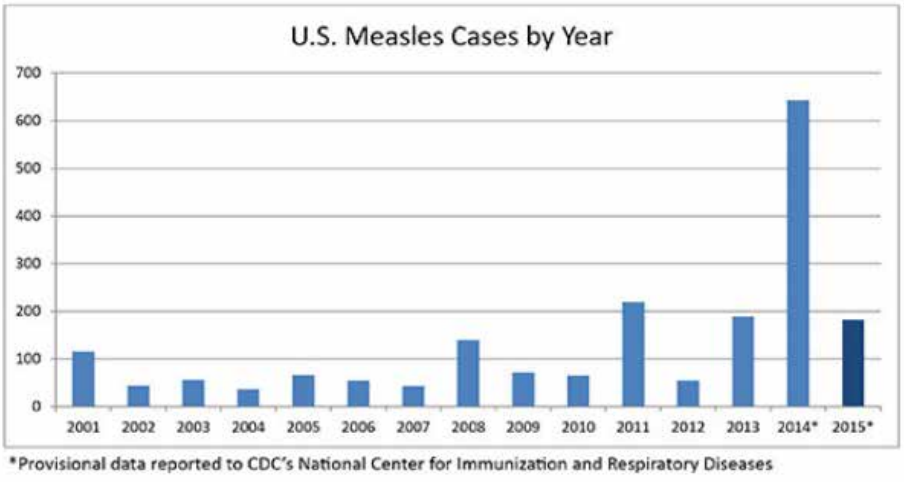
Unfortunately, the mass hysteria brought on by sensationalist reporting was seeping into public attitudes, leading to a rise in measles cases worldwide, especially in regions where measles was thought to be eradicated due to the high vaccination rates. A May 2000 BBC article reported on the rise of measles cases in Dublin, Ireland, with two babies dead from the virus, and dozens of children hospitalized. The article spoke of the Wakefield paper casting doubts on the safety of the MMR vaccine, and although medical experts denied the connection, the media's portrayal of the controversy frightened parents enough to reject the vaccine [95]. Dublin was heavily affected in the short span between 1999 and 2000, where there were three confirmed casualties, with hundreds hospital bound, thirteen children being sent to the ICU and seven of them requiring mechanical ventilation. A July 2003 Pediatric Infectious Disease Journal study attributed the issue to a low level of vaccination; with a national vaccine rate in Ireland being at 79% and North Dublin having a staggeringly low rate of vaccination below 70% [96]. Wakefield's goal of casting doubt on the MMR vaccine proved to be effective even despite the momentum to correct the mistake.

Trouble with successful measles vaccination continued to spread worldwide. In places such as the Netherlands, an outbreak ravaged a reformed orthodox (Calvinist) provincial community that is generally vaccine skeptical, with almost 3000 children being affected by the measles virus. The vaccination rate of this patient population was around 5%, with the median age of the child affected being six years old [97]. An *Emerging Infectious Disease Journal study* reported on the extremely low vaccination rates in

this community, and further stipulated that despite the 95% successful vaccination rate sufficient to provide *herd immunity*, groupings of non-vaccinated people can lead to disease outbreaks [98] enough to significantly affect the population.

In the United States, starting from the early 2000s, there has been an ongoing battle with vaccination and the resulting outbreaks that it leads to. Ironically enough, in the year 2000, measles was declared eliminated from the country as the only new cases were imported from another country [99]. However, as we can see included in the Appendix, Figure 2 shows the occurrence of measles in the United States from 2001 to 2015, with outbreaks happening more and more frequently, with increased numbers of cases with each outbreak.

Figure 2. **United States measles cases by year as per the CDC National Center for Immunization and Respiratory Disease**



A 2005 outbreak in Indiana led to 34 new cases of measles being confirmed. This was attributed to a gathering that took place with an individual that returned from a trip abroad to Romania. This was confirmed with viral genotyping, which showed the measles strain was genotype D4, a strain endemic to Romania. Of the 34 cases, 94% were unvaccinated, 88% were younger than 20 years, and 9% were hospitalized. Of the 28 patients aged between five to 19, 77% of them were homeschooled. A 2006 *New England Journal of Medicine* article concluded that the high levels of vaccination (92-98%) in the surrounding community prevented an endemic [100]. It went on to emphasize that maintaining high levels of vaccination via effective communication methods with vaccine skeptic communities is necessary to prevent future outbreaks and to maintain measles elimination in the United States.

Despite the rather steady rate of vaccination happening between the years of 2008-2012 (>90% of 1 MMR vaccine dose) shared via the National Immunization Survey, Figure 3, outbreaks in the United States have occurred and continue to occur.

In 2013, three of the biggest measles outbreaks took place in the states of North Carolina, Texas, and New York. In all these situations, the outbreaks are attributed to an imported strain of measles entering a community with reduced vaccination rates and leading to an outbreak. This was seen in North Carolina, after a travel to India led to a measles outbreak of 23 individualsin an unvaccinated religious community with at least 78% of those infected having never received a measles vaccination [101]. The Vaccine Preventable Disease Reference Center at the Wisconsin State Laboratory of Hygiene identified genotype D8 being the causative virus of this outbreak, a genotype endemic to India. In response to the outbreak, thousands of dollars and more than 2000 hours were spent in trying to control and identify the spread of the disease.

In Texas, a similar outbreak occurred in 2013 following an individual's return to Texas after a trip to Indonesia. A few days after returning, the individual attended Mass at Eagle Mountain International Church in Newark. The congregation was led by daughter of Kenneth Copeland, a televangelist notorious for vaccine skepticism, even in the age of COVID (Copeland garnered national attention in 2021 when he pleaded with his congregation for more donations for him to escape the dangers of COVID with his private jet) [102]. Although the daughter, Terri Copeland Pearsons, was not openly against the measles vaccine in response to the 2013 outbreak, a statement released by the church confirmed vaccine skeptical attitudes shared amongst the church members. A total of 21 individuals were infected with measles, most of them being not vaccinated against the virus [103].

New York state, New York City has often struggled with outbreaks of measles, as recently as 2019. A significant outbreak that occurred the same year as in North

Figure 3. **Results of the National Immunization Survey from 2008–2012**

Vaccine and dosage	2008		2009		2010		2011		2012	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)
DTaP										
≥3 doses	96.2	(±0.5)	95.0	(±0.6)	95.0	(±0.6)	95.5	(±0.5)	94.3	(±0.7)†
≥4 doses	84.6	(±1.0)	83.9	(±1.0)	84.4	(±1.0)	84.6	(±1.0)	82.5	(±1.2)†
Poliovirus (≥3 doses)	93.6	(±0.6)	92.8	(±0.7)	93.3	(±0.7)	93.9	(±0.6)	92.8	(±0.7)†
MMR (≥1 doses)	92.1	(±0.7)	90.0	(±0.8)	91.5	(±0.7)	91.6	(±0.8)	90.8	(±0.8)

Carolina and Texas involved an unvaccinated adolescent returning to New York City following a trip to London, leading to the largest outbreak of measles in the city since 1992. An investigation took place following the resulting outbreak and identified that of the 58 patients, 78% of them were unvaccinated due to the parents' refusal or conscious delays, 12% were younger than 12 months, so vaccination was not mandatory for them. The median age of a patient was three years old and 100% of the patient populations was Orthodox Jewish [104]. The investigation of cost and resource analysis showed that the toll on the public healthcare system totaled to more than 10,000-man hours and almost $400,000 spent in response to the outbreak. This is a trend that continued in the measles outbreak of 2018-2019, where under similar circumstances, an outbreak was attributed to an unvaccinated tourist from Israel returning to the city. What that led to be a massive outbreak totaling to 649 new cases, with the median age of the patient being, as mentioned before, three years old. The outbreak was localized to the Brooklyn neighborhood of Williamsburg, with more than 93% of the patients being Orthodox Jewish. 85% of the patients were unvaccinated, 5% experienced pneumonia, and 7% were hospitalized (with 40% of hospitalized patients being admitted to the intensive care unit at the perspective hospital). By September 2019, 559 members of staff of Department of Health and Hygiene were involved with controlling the measles outbreak, and total costs equaling $8.4 million [105].

These outbreaks of new cases are a common occurrence in communities with reduced vaccination rates and will continue to exist if anti-vaccine attitudes continue to prevail. From the Swansea measles outbreak of 2013, which is caused by a reduced measles vaccination rate in the youth population below 70% [106]; Romania, where a widespread campaign via propagation of antivaccination literature led to the government announcing a measles epidemic in 2016 [107]; to Samoa, where a 2019 measles outbreak led to the death of 70 individuals in a population of 200,000 [108]. All these outbreaks are a direct result of anti-vaccination attitudes gaining enough support and momentum to lead to serious casualties in the affected communities.

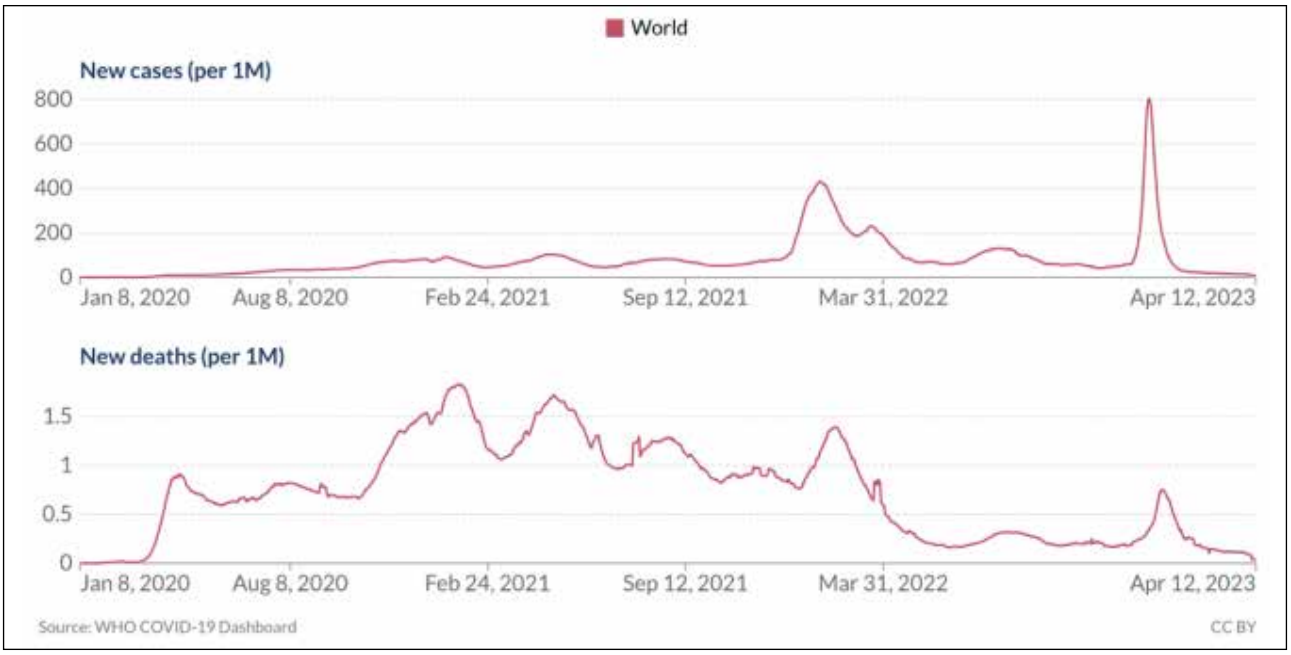
Future

With the announcement of the global SARS-CoV-2 COVID-19 pandemic, the world was launched into a years-long case study of modern pandemics, worldwide reaction to them, and responses from health organizations, governments, and individuals alike. As a quick summary of the microbiology of coronaviruses (including SARS-CoV-2), *Sherris and Ryan's Medical Microbiology 8e* writes:

Coronaviruses are the largest RNA viruses comprised of a positive-sense RNA genome, a helical nucleocapsid and a lipid bilayer envelope containing viral Spike (S) glycoprotein, membrane glycoprotein, and small envelope glycoprotein. The virus replicates in the cytoplasm by using its newly synthesized viral RNA-dependent RNA polymerase and assembles in the cytoplasm acquiring an envelope from ER-Golgi membranes. Four common human coronaviruses (Hu-CoV) -229E, - NL63, -OC43, and -HKU1 have been contributing to 5% to -10% common cold every year for decades. In addition, three novel human coronaviruses have been identified causing severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-1, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 in 2019 (COVID-19). While SARS and MERS were highly fatal, they were limited in spread and number of cases. COVID-19 has become a pandemic infection involving most countries and causing 178 million cases and 3.86 million deaths globally. The United States has the greatest number of cases, and deaths of any country. SARS-CoV-2 is transmitted through respiratory droplets and its Spike glycoprotein interacts with ACE2 receptor in the upper and lower respiratory tract, and also utilizes TMPRSS2 host transmembrane protein for virus entry followed by viral replication, increasing viral copies number, up-regulation of pro-inflammatory cytokines and chemokines and recruitment of T lymphocytes, monocytes, and neutrophils. In the late stage, pulmonary edema can fill the alveolar spaces with hyaline membrane formation, consistent with early-phase acute respiratory distress syndrome. About 80% of infected people develop mild to moderate flu-like symptoms, ~15% develop severe disease such as viral pneumonia, and ~5% have critical illness such as acute hypoxemic respiratory failure, shock, or multi-organ dysfunction. Older people above 65 years of age develop more severe COVID-19 than younger people and the majority of deaths have occurred in this group, especially above 85 years. Molecular (RT-PCR) and antigen tests are available to detect SARS-CoV-2. Treatment includes antiviral remdesivir and dexamethasone. Combination monoclonal antibodies against SASR-CoV- 2 Spike glycoprotein are available to prevent severe disease progression. Two mRNA vaccines (Pfizer and Moderna) given in two doses and a one-dose adenovirus-virus vector encoding Spike glycoprotein have been authorized for emergency use in the United States, and are highly effective in preventing moderate to severe COVID-19.

What happened as a response to the pandemic was something previously unseen before in modern society, a global pandemic resulting in a yearlong scramble for solutions and answers. Due to the highly interconnected global lifestyle that 21st century humans experience, a mass shutdown of infrastructure and mandated social isolation resulted in unsavory attitudes towards healthcare, government, and information sources. As with smallpox, and with measles, these viral diseases and their outbreaks were able to be controlled through thorough vaccination of the public. There seems to usually be a demographic of individuals that will refuse vaccines on many specific individual bases. However, a goal of high vaccination rates must be met to curtail transmission or suppress symptom severity

Figure 4. **Daily new confirmed COVID-19 cases & deaths per million people**



in infected populations. The Mayo Clinic estimates that a vaccination rate of 94% must be reached to achieve herd immunity regarding highly contagious diseases [109]. As of April 2023, the percentage of the world population vaccinated against COVID-19 is under 65% [110]. Figure 4 represents the comparison of new COVID-19 cases along with deaths resulting from the disease. A significant piece of information that it portrays is that the higher the global vaccination rate is, the mortality of because of COVID-19 is reduced. By December 2022, more than five billion individuals completed the COVID-19 vaccination protocol. That same month, we experienced the largest number of new cases of COVID-19; however, the mortality rate from the disease was significantly reduced, especially when compared to the death rate in the early months of 2021 regarding new case discovery. A part of this reduction in mortality can be attributed to improved acute clinical care techniques in hospitals along with clinicians armed with the knowledge on how to manage the novel diseases. The significant reduction in mortality that the COVID-19 vaccine provided cannot be ignored. However, due to the limited information regarding anti-vaccination's specific toll on the healthcare space regarding a post COVID-19 world, a hard conclusion cannot be validated via peer reviewed sources. The topic should be followed closely as the novelty of the COVID-19 virus leaves room for speculation regarding the future of disease outbreaks. It is uncertain what trend of viral mutation is specific to COVID-19, and how that mutation will impact future outbreaks regarding vaccination refusal.

Three factors are found to influence an individual's hesitance or acceptance of the COVID-19 vaccine, being demographic (education, income, ethnicity), environmental (government policy, media), and vaccine specific factors (safety, efficacy) [111]. An international analysis showed that the latter point proved to be the most concerning for individuals, with public concerns of vaccine safety and effectiveness being the issues of most concern [112]. The approach to manage these issues of vaccine hesitancy is multi focal and must consider in large part, all three of the above stated factors. This is by no means an easy feat, as a major issue with the COVID-19 pandemic was the effect had via the influence of social media [113]. Misinformation was widely spread through these networks and the ability to share this misinformation cannot be understated. With the widespread sharing of personal experiences and information on platforms such as Facebook and YouTube, individuals highly scrutinized the safety of the COVID-19 vaccine. Studies regarding the quality of vaccination-related content on the internet shows that it is widely variable in quality and in large part, negative [114, 115].

However, an analysis of positive MMR vaccine information sharing on social media showed to be highly successful in England, New Zealand, and Australia [116]. This is a vital tool against the spread of vaccine misinformation and should be considered as a key mechanism for public education. The role of public education cannot be understated, as it directly leads to an increase in vaccine acceptance [117], especially when compared to the forceful approach of vaccine mandates, which in and of themselves are an ethical issue [118]. With the growth of the consumerism and shared decision making in medicine, it is hard to return to the classically patriarchal attitude in healthcare of prior generations [119].

A 2013 article published in Human Vaccines & Immunotherapeutics analyzing trends of vaccine hesitancy concludes that *vaccine hesitancy can be heightened by the current changing scientific, cultural, medico-legal and media environments*. Adding:

Many experts have proposed ways to counter vaccine hesitancy at the population level, including transparency

in policy-making decisions regarding vaccination programs, providing education and information to the public and health providers about the rigorous process that leads to approval of new vaccines and diversified post-marketing surveillance of vaccine-related events. In addition, as stressed by Larson and collaborators, "additional emphasis should be placed on listening to the concerns and understanding the perceptions of the public to inform risk communication and to incorporate public perspectives in planning vaccine policies and programmes." Finally, as their role is crucial in sustaining the success of vaccination programs, more research is needed to understand why some health professionals, trained in medical sciences, still have doubts regarding the safety and effectiveness of vaccination.

Conclusion and discussion

Despite what is known about the safety and effectiveness of modern vaccines, there will always exist a sect of society that is unreasonably skeptical towards vaccination. Due to the complex relationship that has been developed over the course of medical history, some patients will doubt the motivations of health care workers, often relying on misinformation and conspiracy theories to base their decisions off. As this spread of misinformation continues in the civilian population, it is the duty of healthcare providers to provide the necessary levity via scientifically proven information, empathetic communication, and strong partnerships with community and religious leaders. A mother who is concerned about the MMR vaccine for her newborn should be approached by public health professionals to discuss the safety benefits of the vaccine while being honest about the drawbacks. Much like a member of a religious community skeptical about vaccination should be regarded with an open model of communication- going as far as bringing their faith as part of the discussion should be adopted. These focused and individual-specific approaches should be implemented by the healthcare providers to guarantee proper understanding of vaccination among their local population. If the medical community continues to ostracize and dismiss the concerns of the vaccine skeptical people and denying communities beliefs, outbreaks of previously controlled diseases will continue to occur, bringing disruption in the health care system along with unnecessary casualties and growing distrust in the medical system. Healthcare professionals can be arbiters of public health and must extend their scope beyond diagnosing and treating diseases; to use communication strategies effectively and become trusted members in their community. This will be especially significant going forward into the future as the impact of social networking has shown to be especially significant in the outbreak of COVID-19. The potential of future outbreaks on the global scale cannot be understated. The role of healthcare workers in these instances will continue to be significant as channels of misinformation will continue to grow and impact acceptance of newly developed vaccines. Support for vaccination should be a common goal for all medical care providers and should be prioritized in response to mass misinformation campaigns taking place in the online space, media, and public discussion. If this goal is unable to be met, healthcare systems should be preparing themselves for more frequent and severe outbreaks of diseases that have vaccines available against them. A 2021 article in *The Annual Reviews of Public Health by Dubé, Ward, Verger and MacDonald* concluded that *it is more important than ever to pursue research to better understand community dynamics, sociocultural factors, and local knowledge, as well as how the influence of vaccine criticism may impact the acceptance of vaccines*. A sentiment that rings especially going forward into the future.

Straipsnis recenzuotas
Gauta 2023 09 14
Priimta 2023 09 27

REFERENCES

1. Expanded Practice Standards. Iowa Administrative Code. 2019.
2. Ryan KJ, Ray CG, eds. (2022). Sherris Medical Microbiology (8th ed.). McGraw Hill. pp. 406.
3. Williams, Gareth (2010). Angel of Death. Basingstoke: Palgrave Macmillan. ISBN 978-0230274716.
4. Needham J (1999). „Part 6, Medicine". Science and Civilization in China: Volume 6, Biology and Biological Technology. Cambridge: Cambridge University Press. p. 134.
5. Temple R (1986). The Genius of China: 3,000 Years of Science, Discovery, and Invention. New York: Simon and Schuster. p. 137. ISBN 978-0-671-62028-8.
6. Lewis, Melville; Montagu, Mary Wortley (1925). Lady Mary Wortley Montagu, Her Life and Letters (1689–1762). Hutchinson. p. 135. ISBN 978-1419129087.
7. Rosenhek, Jackie, „Safe Smallpox Inoculations". Doctor's Review: Medicine on the Move, February 2005.
8. Lindemann, Mary (2013). Medicine and Society in Early Modern Europe. Cambridge University Press. p. 74. ISBN 978-0521732567.
9. Grundy, Isobel Lady Mary Wortley Montagu: Selected Letters. Ed. Penguin Books, 1997. Print.
10. Willett, Joanna. The Pioneering Life of Mary Wortley Montagu
11. Lady Mary Wortley Montagu: Selected Letters. Ed. Isobel Grundy. Penguin Books, 1997. Print.
12. Grundy, Isobel. „Montagu, Lady Mary Wortley". Oxford Dictionary of National Biography (online ed.). Oxford University Press. doi:10.1093/ref: odnb/19029.
13. Massey E (1722) A sermon against the dangerous and sinful practice of inoculation. W. Maedews, London.
14. Lady Mary Wortley Montagu: Selected Letters. Ed. Pg.35-36. Isobel Grundy. Penguin Books, 1997. Print.
15. Wagstaffe W (1722) A letter to Dr. Freind, Shewing the Danger and uncertainty of inoculating the small pox. S. Butler, London
16. Porter, R. (1997). The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present. London: Harper Collins. pp. p.275. ISBN 0-00-215173-1.
17. Smith, Brian (July 1998). „Camphor, Cabbage Leaves and Vaccination: The Career of Johnie ‚Notions' Williamson of Hamnavoe, Eshaness, Shetland" (PDF). Proceedings of the Royal College of Physicians of Edinburgh. Royal College of Physicians of Edinburgh. 28 (3): 395– 406. doi:10.1177/147827159802800312. PMID 11620446. S2CID 734446.
18. Razzell, Peter (1977). The Conquest of Smallpox. Caliban. ISBN 9781850660453.
19. Williams, Gareth (2010). Angel of Death. Basingstoke: Palgrave Macmillan. ISBN 978-0230274716.

Visas literatūros sąrašas redakcijoje

Vis didėjanti problema – invazinės grybelinės infekcijos

A growing problem – invasive fungal infections

Birute Zablockiene[1]

1 Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University Faculty of Medicine, Vilnius University, Center of Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos. birute.zablockiene@santa.lt



Doc. Birutė Zablockienė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų Infekcinių ligų centras

Santrauka

Egzistuoja milijonai grybelių rūšių, tačiau tik keletas šimtų, priklausančių mieliagrybių, pelėsinių, dermatofitų ar dimorfinių grybelių rūšims, žmogui gali sukelti ligą. Pačios grėsmingiausios žmonių sveikatai yra invazinės grybelinės infekcijos. Medicinos pažanga, taikomi nauji gydymo metodai, įvairios imunosupresinės būklės yra susijusios su didesne šių infekcijų rizika. Invazinės grybelinės infekcijos yra aktuali problema visame pasaulyje – jas sunku išgydyti, didėja atsparumas vaistams, o mirštamumas išlieka didelis.

Straipsnyje apžvelgiamos invazinių grybelinių infekcijų aktualijos.

Raktažodžiai: invazinė grybelinė infekcija, kandidemija, invazinė aspergiliozė, pneumocistozė, kriptokokozė.

Summary

There are millions of species of fungi, but only a few hundred belonging to the species of yeasts, molds, dermatophytes or dimorphic fungi can cause disease in humans. The most threatening to human health are invasive fungal infections. Medical advances, new treatment methods, and various immunosuppressive conditions are associated with an increased risk of these infections. Invasive fungal infections are a current issue worldwide, generally difficult to treat, drug resistance is increasing, and mortality remains high.

The article reviews the actualities of invasive fungal infections.

Keywords: invasive fungal infection, candidemia, invasive aspergillosis, pneumocystosis, cryptococcosis.

Įvadas

Grybelių yra visur – aplinkoje, pavyzdžiui, dirvožemyje ir ant augalų, ant patalpų paviršių ir ore, ant žmonių odos ar gleivinių. Egzistuoja milijonai grybelių rūšių, tačiau tik keletas šimtų, priklausančių mieliagrybių, pelėsinių, dermatofitų ar dimorfinių grybelių rūšims, žmogui gali sukelti ligą.

Žmonių grybelinių infekcijų spektras yra labai platus. Dažniausios yra paviršinės odos, plaukų, nagų, ausų, akių infekcijos ar gleivinių mikozės, tokios kaip burnos ar makšties kandidozė. Grybeliai gali būti susiję su bronchų astma ir alerginėmis ligomis, pavyzdžiui, sukelti alerginę bronchopulmoninę aspergiliozę, alerginį alveolitą, alerginį grybelinį rinosinusitą ir kt. Egzistuoja lėtinės grybelinės infekcijos, tokios kaip lėtinė plaučių aspergiliozė, aspergilų sukeltas bronchitas, kokcidioidomikozė, blastomikozė, micetoma, sporotrichozė ar histoplazmozė. Pastaruoju metu vis dažnesnės ir aktualesnės tampa ūminės invazinės grybelinės infekcijos – kriptokokinis meningitas, invazinės kandidozė ir aspergiliozė, mukormikozė, pneumocistinė pneumonija, diseminuota histoplazmozė, talaromikozė. Šios infekcijos yra gyvybei pavojingos, jų vis daugėja gerėjant medicinos priežiūrai, tobulėjant transplantaciniam, imunosupresiniam gydymui, vis dažniau skiriant biologinę ar imuninę terapiją.

Šiame straipsnyje apžvelgiamos invazinių grybelinių infekcijų aktualijos.

Literatūros apžvalga

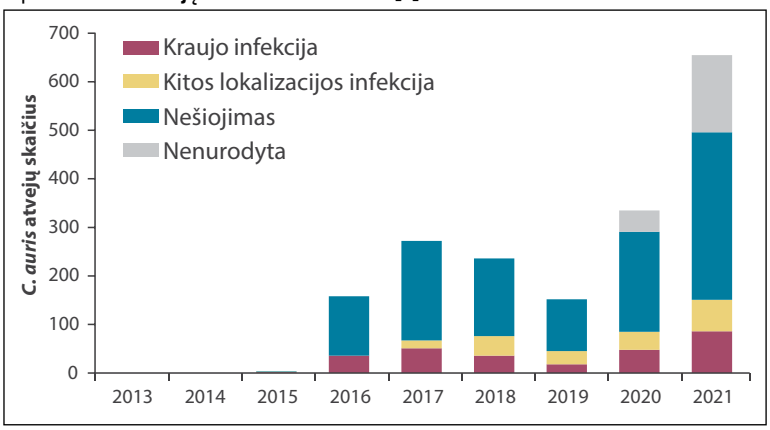
Žmonių atsparumas grybelinėms infekcijoms yra susijęs su imunine sistema ir endotermija (šiltakraujiškumu). Daugeliui grybelių palankiausia temperatūra yra tarp –4 °C ir 30 °C, mažiau nei trečdalis rūšių išgyvena didesnėje nei 37 °C temperatūroje. Dauguma paukščių ir žinduolių palaiko savo kūno temperatūrą šiek tiek aukščiau už daugumos grybelių toleruojamą maksimumą. Pasaulinis atšilimas, be kitų problemų, gali skatinti vis daugiau grybelių rūšių prisitaikyti prie šiltų sąlygų, kai kurioms nepatogeniškomis laikomoms grybelių rūšims tampant patogeniškomis. Todėl mikroorganizmų prisitaikymas išgyventi esant didesnei temperatūrai dėl klimato kaitos ar imunosupresija yra susiję su didesniu sergamumu grybelinėmis infekcijomis [1].

Vienas mieliagrybių, kuris tapo termotolerantiškas, yra *Candida auris*. Šiam sukėlėjui būdingas atsparumas daugeliui vaistų, virulentiškumas, panašus į *C. albicans*, jis formuoja bioplėveles, yra atsparus išdžiūvimui, dezinfekuojamosioms priemonėms ir, skirtingai nuo kitų *Candida* rūšių, gali kolonizuoti medicinos įstaigų aplinką ir žmonių odą, todėl yra sunku kontroliuoti šio sukėlėjo plitimą. *C. auris* nustatomų infekcijų dažnis didėja (*1 pav.*) [2].

Pačios grėsmingiausios žmonių sveikatai yra invazinės grybelinės infekcijos. Invazinė arba sisteminė grybelinė liga (IGL) diagnozuojama, kai histologiniais tyrimais nustatomas grybelių sukeltas audinių pažeidimas ir / ar kai grybelis išauginamas pasėliuose iš sterilių mėginių, tokių kaip kraujas, audiniai ar smegenų skystis. IGL yra aktuali

problema visame pasaulyje. Šias ligas labai sunku išgydyti, o mirštamumas išlieka labai didelis [3]. Pasaulyje nuo grybelinių infekcijų per metus miršta daugiau nei 1,5 mln. žmonių [4]. Tikrasis IGL paplitimas nėra įvertintas dėl patikimų, jautrių ir universalių diagnostikos metodų bei visuotinio stebėjimo sistemų trūkumo. Dažniausios IGL yra kandidemija, invazinė aspergiliozė, pneumocistozė ir kriptokokozė [3]. Pasaulyje invazinės kandidozės kasmetis paplitimas siekia 700 000, apie 500 000 – *Pneumocystis jirovecii* sukeltos pneumonijos, 250 000 – invazinės aspergiliozės, apie 220 000 – kriptokokinio meningito, komplikuojančio ŽIV / AIDS, atvejų [5].

1 pav. ***C. auris* atvejų skaičiaus dinamika [2]**



Medicinos pažanga, taikomi nauji gydymo metodai, įvairios imunosupresinės būklės yra susijusios su didesne IGL rizika. Jau anksčiau žinomos, įprastinės rizikos grupės yra:

- pacientai, sergantys ūmine leukemija;
- alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos recipientai;
- pacientai, kuriems nustatyta neutropenija;
- pacientai, sergantys transplantato prieš šeimininką liga;
- asmenys po plaučių transplantacijos.

Pastaruoju metu naujai atsirandančios ir dažnėjančios rizikos grupės yra:

- asmenys, vartojantys imunomoduliuojamuosius vaistus (pavyzdžiui, TNF-α blokatorius);
- pacientai, sergantys lėtinėmis plaučių ligomis;
- pacientai, sergantys lėtinėmis limfoproliferacinėmis ligomis (lėtine limfoleukemija, daugine mieloma);
- pacientai, gydomi reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje;
- pacientai, sergantys gripu (angl. *influenza associated pulmonary aspergillosis* – IAPA);
- pacientai, sergantys COVID-19 (angl. *COVID associated pulmonary aspergillosis* – CAPA).

Svarbiausi IGL rizikos veiksniai ir dažniausi sukėlėjai yra išvardyti *1 lentelėje* [3].

Įvairios medicininės intervencijos yra susijusios su IGL. Dauguma ligoninėse įgytų IGL yra susiję su centrinės venos kateterizavimu ir intravaskulinių ar intrakranijinių prietaisų naudojimu bei plataus spektro antibiotikų terapija. Kandidemija yra 1 iš 4 dažniausiai pasitaikančių su sveikatos priežiūra susijusių kraujo infekcijų. Apie 80 proc. atvejų ji išsivysto ne imunosupresinės būklės ligoniams, dėl jatrogeninių ir / ar hospitalinių infekcijų [6]. *Candida* grybeliai dažnai suformuoja bioplėveles centrinės venos ir šlapimo pūslės kateteriuose, ant širdies vožtuvų, sąnarių protezų [7].

Gydymo sukelta imunosupresija gali lemti IGL. Daugiausia IGL nustatoma pacientams, sgydomiems imunosupresiniais vaistais dėl kraujo neoplazijos. Chemoterapijos sukelta užsitęsusi sunki neutropenija (ilgiau nei 10 dienų, neutrofilų kiekis <500/µl) yra pagrindinis rizikos veiksnys *A. fumigatus* (>80 proc. atvejų) ir kitų rūšių *Aspergillus* grybeliams [8]. Hematoonkologinių ligonių invazinei aspergiliozei būdingas didelis mirštamumas (60–70 proc.). Po organų transplantacijos IGL gresia dėl organų pažeidimo, neutropenijos, imunosupresinių vaistų vartojimo ir chirurginių veiksnių (sudėtinga, ilgesnės trukmės operacija, kraujavimas). Šiems pacientams IGL dažniausiai sukelia *Candida spp., A. fumigatus* ir *C. neoformans*. Pacientams po plaučių transplantacijos dažniau pasireiškia *Aspergilus spp*. IGL, o inksto transplantato recipientai turi mažiausią bendrąją IGL riziką. Virškinimo trakto gleivinės uždegimas (mukozitas) ir venų kateteriai pacientams sukelia riziką žarnyno ir odos mikrobiotai, įskaitant *Candida spp*., translokacijai ir kraujo infekcijoms. Biologinė terapija (pavyzdžiui, naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF-α) blokatoriai) tiesiogiai arba netiesiogiai veikia imuninį atsaką prieš grybelinius sukėlėjus ir padidina IGL riziką. Su TNF-α blokatorių vartojimu yra susijusios *Aspergillus, Candida* ir *Cryptococcus* infekcijos.

Kai kurios ligos sukelia imunosupresiją, susijusią su IGL. ŽIV infekcijos sukelti ląstelinio imuniteto defektai yra rizikos veiksnys *Pneumocystis* pneumonijai išsivystyti. Mažas CD4+ kiekis taip pat yra *C. neoformans* rizikos veiksnys. Negydomas kriptokokinis meningoencefalitas yra grėsminga būklė – galimi ilgalaikiai neurologiniai padariniai. Histoplazmozė (sukėlėjas *Histoplasma capsulatum*) ir talaromikozė (sukėlėjas *Talaromyces marneffeiycosis*) – dimorfinių grybelių sukeliamos oportunistinės infekcijos ŽIV / AIDS sergantiems pacientams [5]. Blogai kontroliuojamas cukrinis diabetas ir ketoacidozė – pagrindiniai mukormikozę predisponuojantys veiksniai. Mukormikozė yra trečia iš dažniausių IGL. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga, plaučių struktūros pokyčiai bei ilgalaikis gydymas gliukokortikosteroidais yra susiję su invazine plaučių aspergilioze [5].

Galimos grybelių ir bakterijų ar virusų koinfekcijos. Grybelinės plaučių infekcijos sergant tuberkulioze pasitaiko dėl imunosupresijos esant ŽIV, lėtinėms ligoms, prastai mitybai. Dažniausi sukėlėjai – *A. fumigatus, Aspergillus niger, H. capsulatum, C. neoformans, C. albicans*. CAPA (angl. *Covid associated pulmonary aspergillosis*) yra susijusi su gydymu reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuose, dauguma šių ligonių yra imunosupresuoti dėl gretutinių ligų. Rečiau kandidozė diagnozuojama COVID-19 sergantiems ligoniams. IAPA – kita koinfekcija, dažniau nustatoma tarp reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuose gydytų gripu sergančių ligonių.

Aplinkos veiksniai yra svarbūs invazinių pelėsių grybelių epidemiologijoje. Pacientai gali tiesiogiai užsikrėsti

1 lentelė. **IGL rizikos veiksniai [3]**

Rizikos veiksnys	Specifinės būklės	Dažniausi sukėlėjai
Medicininė intervencija	Kateteriai, intravaskuliniai ar intrakranijiniai prietaisai	*C. albicans / Candida spp.*
	Plataus spektro antibiotikų terapija	*C.albicans / Candida spp.*
	Neurochirurginės procedūros	*Candida spp,* saprofitiniai gyrybeliai
Su gydymu susijusi imunosupresija	Užsitęsusi sunki neutropenija	*Aspergilus fumigatus/ Aspergilus spp.*
	Solidinių organų transplantacija	*C.albicans/ Candida spp / A.fumigatus / Cryptococcus neoformans*
	Hematopoetinių kamienių ląstelių transplantacija	*A. fumigatus/ C.albicans / Candida spp / Pneumocystis jirovecii / Mucormycetes*
	Biologinė terapija	*Candida spp/ Aspergillus spp / Cryptococcus spp / P. jirovecii /* dimorfiniai grybeliai */ Mucormycetes*
Ligos sukelta imunosupresija	ŽIV infekcija	*P.jirovecii / C.neoformans / Histoplasma capsulatum / Talaromyces marneffei*
	Blogai kontroliuojamas CD	*Rhizopus oryzae / Mucormycetes*
	LOPL	*A. fumigatus*
Koinfekcijos	Tuberkuliozė	*A. fumigatus / A. niger; H.capsulatum / C. neoformans / C. albicans*
	CMV	*P. jirovecii / Aspergillus spp*
	SARS-CoV-2 infekcija	*A. fumigatus*
Aplinkos įtaka	Trauma	*R. oryzae / Mucormycetes*

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas, CD – cukrinis diabetas, LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga, CMV – citomegalovirusas.

pažeidus audinius, po odos traumos, nudegimų, operacijos. Ligoniams pažeidžiama oda ir išsivysto angioinvazija su kraujagyslių tromboze bei audinių nekroze. Pasauliniu mastu mukormikozė yra dažniausia mirtina komplikacija po traumos dėl greito sporų pasklidimo, gilaus kaulų, sausgyslių ar raumenų pažeidimo.

Dažniausiai iš IGL – invazinei kandidozei – išsivystyti didesnę riziką turi: ligoniai, ilgai gydyti reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuose; asmenys, turintys centrinės venos kateterį; imunosupresinės būklės asmenys (po chemoterapijos, ilgalaikio gliukokortikosteroidų vartojimo, po organų transplantacijos, esant leukopenijai); asmenys po neseniai atliktos operacijos, ypač pilvo; pacientai, ilgą laiką gydyti antibiotikais ligoninėje, gavę parenterinę mitybą; asmenys, sergantys inkstų nepakankamumu ar atliekant hemodializę, asmenys, sergantys cukriniu diabetu.

Koehler ir bendraautorių atliktoje populiacijos tyrimų metaanalizėje analizuoti 43 799 kandidemijos atvejai, diagnozuoti 2000–2019 metais [6]. Kandidemijos paplitimas, rūšių pasiskirstymas ir baigtys labai skyrėsi įvairiose klinikinėse grupėse, Europos regionuose ir bėgant laikui. Pastarąjį dešimtmetį stebėtas didėjantis kandidemijos dažnis, mažiau nustatyta *C. albicans*, o daugiau kitų *Candida* rūšių. Didžiausias sergamumas stebėtas reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuose gydytiems pacientams – 5,5 atvejo iš 1 000. Toda ir bendraautorių 2019 metų straipsnyje taip pat nurodoma, kad daugiau nei 50 proc. kandidemijos atvejų sukelia ne *C. albicans*, o kitos *Candida* grybelių rūšys [9]. Apie 7 proc. visų *Candida* grybelių, išaugintų kraujo pasėliuose, yra atsparūs flukonazolui. Daugėja rūšių su dauginiu atsparumu, tokių kaip *C. glabrata, C. guilliiermondii* komplekso, *C. krusei, C. lusitaniae, C. lipolytica, C. rugosa, C. kefyr, C. auris* [10].

Lockhart su bendraautoriais (2017 metais) ir Chowdary su bendraautoriais (2016 metais) pateikia *C. auris* atsparumo duomenis: 93 proc. atspari flukonazolui, 54 proc. atspari vorikonazolui, 35 proc. atspari amfotericinui B, 7 proc. atspari echinokandinams, 41 proc. multirezistentiška, 4 proc. panrezistentiška [11, 12].

Dauguma invazinės aspergiliozės atvejų nustatoma esant neutropenijai ar kitai sunkiai imunosupresinei būklei (dažniausiai hematoonkologiniams ligoniams). Didesnė rizika susirgti invazine aspergilioze yra ligoniams, gydomiems kardiotorakaliniame reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuje (po plaučių transplantacijos, ECMO), rizika kiek mažesnė gydomiems bendrajame reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuje. Pasaulyje, ypač Europoje, nuo 1990 metais didėja azoliams atsparaus *A. fumigatus* plitimas [13, 14]. Spėjama, kad tai susiję su CYP51A mutacijomis, gausiu fungicidų naudojimu žemės ūkyje, subterapinių vaistų dozių paskyrimu ar neadekvačiu antigrybelinių vaistų skyrimu.

Apibendrinimas

Apibendrinant galima teigti, kad IGL yra aktuali problema visame pasaulyje. Šias ligas sunku išgydyti, o mirštamumas išlieka didelis. Grybelinių sukėlėjų paplitimas ir atsparumas vaistams skiriasi įvairiose šalyse, o atsparumas vaistams nuo grybelių didėja. Daugėjant rizikos grupėms priklausančių ir nusilpusio imuniteto asmenų, daugėja ir IGL. Tikrasis IGL paplitimas nėra tiksliai žinomas dėl patikimų, jautrių ir universalių diagnostinių metodų, visuotinio stebėjimo sistemos trūkumo.

Straipsnis recenzuotas
Gauta 2023 08 12
Priimta 2023 09 12

Literatūros sąrašas redakcijoje

Engystol®



KOVOJA SU VIRUSAIS

- ✓ Vaistas gydyti peršalimą, ypač susijusį su virusine infekcija
- ✓ Stiprina imuninę sistemą
- ✓ Tinka vaikams nuo 1 metų
- ✓ Augalinės ir mineralinės kilmės vaistas
- ✓ Gerai toleruojamas



Engystol® — vaistas, kovojantis su peršalimu nuo pirmųjų požymių.

Rekomenduojama pradėti vartoti pajutus pirmuosius simptomus.

Engystol® tabletės • Homeopatinis vaistinis preparatas • Nereceptinis vaistinis preparatas

Veikliosios medžiagos ir stiprumas. 1 tabletėje yra veikliųjų medžiagų: Vincetoxicum hirundinaria D6 75 mg, Vincetoxicum hirundinaria D10 75 mg, Vincetoxicum hirundinaria D30 75 mg, Sulfur D4 37,5 mg, Sulfur D10 37,5 mg.

Terapinės indikacijos. **Peršalimo, ypač susijusio su virusine infekcija, gydymas.**
Indikacijos pagrįstos tik homeopatijos principais.

Dozavimas ir vartojimo būdas. Suaugusiems žmonėms ir vaikams nuo 12 metų: paprastai reikia vartoti po 1 tabletę 3 kartus per dieną (laikyti burnoje, kol ištirps), ūminiais atvejais – po 1 tabletę kas 0,5–1 val. (iki 12 kartų per dieną). 6–11 metų vaikams: paprastai reikia vartoti po 1 tabletę 2 kartus per dieną, ūminiais atvejais – po 1 tabletę kas 0,5–1 val. (iki 8 kartų per dieną). 1–5 metų vaikams: pasitarus su gydytoju, vartoti po 0,5 tabletės 3 kartus per dieną, ūminiais atvejais – po 0,5 tabletės kas 0,5–1 val. (iki 12 kartų per dieną). Tabletę lėtai ištirpinti burnoje. Ją reikia vartoti ne valgio metu. Vaikams tabletę galima susmulkinti ir ištirpinti nedideliame kiekyje vandens.
Kontraindikacijos. Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Nežinoma.
Šalutinis poveikis. *Odos ir poodinio audinio sutrikimai.* Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Laikinos odos reakcijos (išbėrimas, niežėjimas ar eritema). *Virškinimo trakto sutrikimai.* Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Laikini virškinimo trakto sutrikimai (pilvo skausmas ar diskomfortas).
Vaistinio preparato kiekis pakuotėje. Pakuotėje yra 50 tablečių.

Registruotojas. „Biologische Heilmittel Heel GmbH“ (Vokietija), **www.heel.com**
Registruotojo atstovas. UAB „Farmahelis“
Reklamos teksto parengimo data 2023-11-14.

Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu **NepageidaujamaR@vvkt.lt** ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje **www.vvkt.lt.** Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje **http://www.vvkt.lt**

-Heel
Healthcare designed by nature

www.engystol.lt
www.siuolaikinehomeopatija.lt

Pregnancy and COVID-19: Case Reports and Literature Review

Nėštumas ir COVID-19: klinikiniai atvejai ir literatūros apžvalga

Manuela Maria Schafer [1], **Ligita Jancoriene** [1, 2]
1 Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University Faculty of Medicine, Vilnius University. ligita.jancoriene@santa.lt
2 Center of Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos



Gyd. Manuela Maria Schäfer
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika



Prof. Ligita Jančorienė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų Infekcinių ligų centras

Summary

The COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus contributed to a global health crisis. Pregnant women are considered a vulnerable population that can develop severe SARS-CoV-2 infections due to physiological changes during pregnancy that affect a wide range of functions, causing cardiovascular instability, bleeding disorders, respiratory and immune dysfunction. These factors may adversely affect the course of COVID-19. In addition to pregnancy, a pregnant woman may have additional risk factors, including diabetes, obesity, advanced age (pregnancy >35 years), or chronic cardiovascular or respiratory disease. Early studies indicate that COVID-19 increases the risk of serious illness and death in pregnant women. In addition, COVID-19 was associated with adverse fetal outcomes as preterm birth. The mechanisms underlying the increased risk of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 are not well-understood but may be related to the direct effects of SARS-CoV-2 on the placenta and the fetus, as well as the indirect effects of systemic inflammation and cytokine storm. During the pandemic, the SARS-CoV-2 delta variant in particular has been shown to be associated with severe disease. The new coronavirus variants pre-delta, as well as the omicron variant, seem to be generally associated with a milder course of disease.

Pregnant women should be encouraged to take preventive measures such as social distance, hand hygiene and wearing a mask. Pregnant women with suspected or confirmed COVID-19 should receive prompt and appropriate medical care to reduce the risk of adverse outcomes. The availability of vaccination against SARS-CoV-2 may protect vulnerable groups from a life-threatening course of disease. Vaccination against COVID-19 is also recommended during pregnancy and contributes to the protection of the expectant mother and the fetus.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, vaccination.

Santrauka

SARS-CoV-2 viruso sukelta COVID-19 pandemija prisidėjo prie pasaulinės sveikatos krizės. Nėščios moterys laikomos pažeidžiama populiacija, kuri gali susirgti sunkiomis SARS-CoV-2 formomis dėl nėštumo metu vykstančių fiziologinių pokyčių, turinčių įtakos įvairioms funkcijoms, sukeliančių širdies ir kraujagyslių sistemos nestabilumą, kraujavimo sutrikimus, kvėpavimo ir imuninės sistemos sutrikimus. Šie veiksniai gali neigiamai paveikti COVID-19 eigą. Be nėštumo, nėščia moteris gali turėti papildomų rizikos veiksnių, įskaitant diabetą, nutukimą, vyresnį amžių (nėštumas >35 metų) arba lėtines širdies ir kraujagyslių ar kvėpavimo takų ligas. Ankstyvieji tyrimai rodo, kad COVID-19 padidina nėščių moterų sunkių formų ir mirties riziką. Be to, COVID-19 buvo susijusi su nepalankiomis vaisiaus pasekmėmis, kaip priešlaikinis gimdymas. Mechanizmai, lemiantys padidėjusią nepageidaujamų nėštumo pasekmių riziką nėščioms moterims, sergančioms COVID-19, nėra gerai suprantami, tačiau gali būti susiję su tiesioginiu SARS-CoV-2 poveikiu placentai ir vaisiui, taip pat netiesioginiu sisteminiu uždegimu ir citokinų audra. Pandemijos metu įrodyta, kad SARS-CoV-2 delta variantas buvo susijęs su sunkia forma. Atrodo, kad nauji koronaviruso variantai prieš deltą, taip pat omikron variantas, paprastai yra susiję su švelnesne ligos eiga.

Nėščios moterys turėtų būti skatinamos imtis prevencinių priemonių, tokių kaip socialinis atstumas, rankų higiena ir kaukių dėvėjimas. Nėščioms moterims, kurioms įtariama arba patvirtinta COVID-19, turėtų būti suteikta greita ir tinkama medicininė pagalba, siekiant sumažinti nepageidaujamų pasekmių riziką. Galimybė skiepytis nuo SARS-CoV-2 infekcijos gali apsaugoti pažeidžiamas grupes nuo gyvybei pavojingos ligos eigos. Skiepijimas nuo COVID-19 taip pat rekomenduojamas nėštumo metu ir prisideda prie motinos ir vaisiaus apsaugos.

Raktažodžiai: COVID-19, SARS-CoV-2, nėštumas, vakcinacija.

Introduction

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2) is a beta coronavirus that first caused respiratory distress in December 2019 and was identified as the causative agent of COVID-19 in early 2020 [1]. The inter-human transmission of this mRNA-virus occurs by aerosols and due to high virulence, the virus spreads rapidly.

The whole world has been confronted by the COVID-19 pandemic up to now, precipitating the need for medical advancements and measures in public health. Although the infection by the current variant (Omicron) may be asymptomatic or cause mild colds in the majority, it can also lead to severe pneumonia and result in life-threatening conditions. Risk factors that significantly impact the severity of infection include elderly age (50–60+), male sex, obesity, trisomy 21, chronic disease (cardiovascular disease, chronic lung disease, chronic liver/kidney disease, neurological/psychiatric disease, diabetes mellitus, immunosuppression), and pregnancy [2].

The course of COVID-19 in pregnant women can vary widely. While many pregnant patients experience asymptomatic SARS-CoV-2 infection, those with symptomatic disease are at increased risk for severe disease. Several studies have reported a higher risk of severe illness and death in pregnant women with COVID-19 compared to non-pregnant women of reproductive age [3]. A systematic review and meta-analysis of 77 studies including 11,432 pregnant women with COVID-19 showed that pregnant women with COVID-19 are at increased risk of severe maternal morbidity, intensive care unit (ICU) admission and death, compared to non-pregnant women of reproductive age [3]. There is also evidence that SARS-CoV-2 infection during pregnancy may increase the risk of adverse pregnancy outcomes such as preterm birth, stillbirth, and fetal distress. Another systematic review and meta-analysis of 77 studies including 438,548 pregnant women showed that pregnant women with COVID-19 had an increased risk of preterm birth, stillbirth and neonatal death compared to pregnant women without COVID-19 [4]. The mechanisms underlying the increased risk of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 are not well-understood but may be related to the direct effects of SARS-CoV-2 on the placenta and fetus, as well as the indirect effects of systemic inflammation and cytokine storm.

Due to the novelty of the COVID-19, recent studies and data are inconsistent or rapidly changing. Different virus variants influence the results of studies, and new treatment options and/or preventive measures and evidence lead to different recommendations.

However, in the face of many changes, the evidence for the COVID-19 vaccine recommendations is clear: vaccination prevents severe courses and vulnerable groups benefit from vaccination success. Nevertheless, with different vaccines, vaccination schedules and preferences for the vaccine of choice varied.

Methods

The medical cases of a total of four pregnant patients with COVID-19 from the Infectious Diseases Department of the Vilnius University Hospital Santaros klinikos (VUH SK) were reviewed and the most relevant findings were summarized and discussed. The cases are presented anonymously with the consent of the patients, the approval of the department of the Infectious Disease Clinic, and the VUH SK administration.

The literature search was performed in PubMed using the following search terms: „SARS-CoV- 2; COVID-19; Pregnancy.“ This search yielded 4,928 results. When restricting to reviews, the search yielded in total 767 results, including 234 in 2020, 345 in 2021, 243 in 2022, and 33 in 2023 (as of March 3, 2023). When restricted to a systematic review, 218 results were still found. In 2020, there were 67 hits, in 2021, there were 90 hits, in 2022, there were 80 hits, and in 2023, there were 9 hits (as of March 3, 2023).

In addition, the COVID-19 prefilter provided by PubMed for the items: SARS-CoV-2; COVID-19; Pregnancy was used. This was used to prefilter the most recent COVID-19 publications [5]. The reviews published in the most relevant journals were used as well as high-impact studies to gain specific information within the studied population. In order to understand the cellular mechanisms leading to a SARS-CoV-2 infection of the placenta reviews were used which were identified via PubMed and the search item: “placenta histopathology infection SARS-CoV-2”. In addition – standard medical educational material was used such as UpToDate [6] as well as the COVID-19 info pages of the Robert Koch Institute [2] and CDC [7].

Case reports of pregnant women infected with SARS-CoV-2

Patient 1, 40-year-old woman

1) Current reason for presentation with symptoms

40-year-old woman at 30 weeks’ gestation presented with symptoms of generalized weakness, sore throat, and fever episodes in mid/late March 2021. Six days after the onset of symptoms, she was hospitalized with a positive SARS-CoV-2 PCR test (CT number unknown). Hospitalization was justified because of her COVID-19 disease during pregnancy with a complicated gynecological history.

2) Anamnesis

There were no known chronic illnesses, and she was not taking any long-term medications. However, her medical history was marked by her a complicated gynecologic past. Her current pregnancy was her fifth (G5, P2, A2; one living child). The complicated gynecological history and her current age at pregnancy were conspicuous and considered as a risk.

3) Physical examination findings

The patient was awake and responsive. She had no fever. Pulse, and blood pressure were within normal range. Mild tachypnoea (18/min) with oxygen saturation of 96% on room air. With a National Early Warning Score (NEWs score) of 1-point, a low risk was expected. Further gynecologic ultrasound was unremarkable. Fetal movements were present and regular cardiac activity was recorded.

4) Diagnostics

Laboratory values revealed neutrophilic leukocytosis, lower erythrocyte count and slightly elevated MCV and MCH. Also, liver enzymes were elevated (ALT (GPT) 91 U/I; AST (GOT) 59 U/l), urea was low, and inflammatory markers were elevated. D-dimers were taken as nonspecific markers, which were also elevated.

Abdominal ultrasound revealed increased biliary volume without other pathology. Thus, the diagnosis of intrahepatic pregnancy cholestasis was confirmed. Further gynecologic ultrasound was unremarkable. Fetal movements were present and fetal heart activity was recorded. Furthermore, urinalysis and fecal examination were performed during hospitalization. The urinalysis showed ketones in the urine.

5) Therapy and course

The 40-year-old patient was diagnosed with intrahepatic pregnancy cholestasis, which was treated with Ursodeoxycholic acid (Ursofalk; 250 mg TID), adequate rehydration, Lepicol powder and Nadroparinum calcium infusion were administered.

Fetal movements were observed, and the liver enzymes were controlled.

The outcome was satisfactory. The patient was discharged in a stable condition after an inpatient stay of 10 days with a NEWs index of 0. Pulse, blood pressure and temperature were normal. On room air, oxygen saturation was 97% and eupneic. An appointment for follow-up was set for 7 days after discharge.

Patient 2, 30-year-old woman

1) Current reason for presentation with symptoms

A 30-year-old pregnant woman, at 30 weeks was admitted to the hospital with bilateral COVID- 19 pneumonia in mid-May 2021 for 7 days. She received her first positive SARS-CoV-2 rapid Ag test four days before the hospital admission. COVID-19 infection manifested with fever, general fatigue, dry cough, and dyspnea when lying down or during physical activity.

2) Anamnesis

There were no known pre-existing risk factors or diseases, and she was not on any long-term medications.

3) Physical examination findings

Upon arrival at the hospital, the patient was awake, communicative, and oriented. She had subfebrile temperature at 37.8°C, tachycardia (113 bpm), and normal blood pressure (124/79 mmHg). The patient had dyspnea and required supplemental oxygen 4 l/min. By this she had an oxygen saturation of 97%. Fetal movements were normal.

Subsequently, however, in addition to bilateral pneumonia, gestational diabetes, nonspecific urinary tract infection, and hypokalemia were diagnosed.

4) Diagnostics

Laboratory diagnostic showed an increased CRP (134.2 mg/l). The complete blood count revealed borderline low WBC (4.29*10^9/l), RBC (3.64*10^12/l) and a slight anemia (Hb 112 g/l). Despite the increased inflammation marker and the slight deprivation in the CBC were the laboratory results unremarkably. Urinalysis detected protein, urobilinogen, ketones, leukocytes, and bacteria in the urine. Moreover, fecal examination was unsuspicious. Ultrasound examinations and CTG were performed and confirmed the wellbeing of the fetus. Despite the current pregnancy, a thorax x-ray was performed due to the symptomatic presentation and revealed a viral associated bilateral pneumonia.

5) Therapy and course

The urinary tract infection and the bilateral pneumonia was treated with cefuroxime for 7 days (750 mg BID). As venous thromboembolism prophylaxis she received anticoagulation with nadroparinum calcicum for 7 days (0.3 ml BID). Additionally, infusion therapy for 5 days, as well as KCl for electrolyte correction for a total of 9 days was administered. The oxygen demand was initially 4 l/min and was gradually reduced to 1 l/min over the course of five days until no longer needed. The dry cough developed into productive cough until the latter also diminished. An additional symptom was diarrhea (up to six times a day) for four days.

Due to gestational diabetes, diet had to be adjusted and glycemic targets were set according to guidelines. Controls with an endocrinologist and gynecologist were to take place. It was recommended that fetal movements be self-monitored.

After a seven-day hospital stay, the patient was discharged in an improved general condition. Treatment was to be continued on an outpatient basis. Self-isolation was still required, but her well-being was good and symptoms such as cough, dyspnea, and diarrhea resolved. The patient did not require supplemental oxygen and had a saturation of 96% on room air at discharge. Additionally, more than ten fetal movements per hour were recorded.

Patient 3, 27-year-old woman

1) Current reason for presentation with symptoms

A 27-year-old woman, 38 weeks + 6 pregnant. She was tested positive for COVID-19 by PCR around in November 2021 with the following symptoms: general weakness, sore throat, fever, muscle pain, productive cough, abdominal pain, diarrhea, and nausea. She was hospitalized electively one week later due to the planned induction of labor because of intrahepatic pregnancy cholestasis.

2) Anamnesis

She was expecting her first child (G1, P0, A0). Regarding her medical history, she had a known history of intrahepatic pregnancy cholestasis during the current pregnancy and reported endometriosis; otherwise, no other pre-existing conditions or possible risk factors for a severe course of COVID-19.

3) Physical examination findings

On admission, she was in moderate condition, alert, oriented, and hemodynamically stable. She had no fever,

normal blood pressure (106/66 mmHg), tachycardia (96–120 bpm), eupnea (15 / min), and oxygen saturation of 98% on room air. Fetal movements were normal.

4) Diagnostics

Laboratory values on admission showed elevated liver enzymes as expected, as well as elevated serum phosphate, low urea, elevated eGFR. Potassium levels were borderline. Additionally, D- dimers were determined, which were also elevated. ACS normal. Pre-eclampsia signs were within normal range. The ultrasound examination and CTG were unremarkable. Additionally, a chest x-ray was performed and revealed a bilateral pneumonia.

5) Therapy and course

During the hospitalization, the patient did not require supplemental oxygen. For cholestasis, she received ursodeoxycholic acid. For prophylaxis for peptic ulcer omeprazole 20 mg in the morning, and for prophylaxis of DVT Sol. Nadroparinum calcicum 0.6ml QD subcutaneously. Furthermore, infusion therapy (Ringer solution 1000 ml QD; glucose 5% 500ml QD) was administered and her borderline hypokalemia was treated with 20 ml of 10% KCl.

For the cough, she received Ambroxol hydrochloride 30 mg per day. At this point, it is worth noting that Ambroxol hydrochloride should be prescribed with caution during pregnancy and lactation. Ambroxol hydrochloride is a category C pregnancy drug and is not recommended for pregnant women, especially during the first 3 months. In addition, Ambroxol hydrochloride can also be excreted into breast milk and therefore should not be taken during breastfeeding.

Since the pneumonia was most likely a viral infection, antibiotic therapy was not initiated. Delivery was induced with a mechanical cervical dilator and synthetic prostaglandins (received a total of 7 doses of tab. Cytotec 25 mcg every 2 hours). For pain, she received epidural analgesia. At birth, there was a first-degree perineal tear; otherwise, the birth was without complications. The baby was born in term with a weight of over 3000g and a height of 50cm. The Apgar score was 9/10. After birth, the tear was sutured, and the patient was given Diclofenac and Nadroparinum calcicum for the first days after.

Despite the bilateral pneumonia, the patient had a mild course of COVID-19. She was discharged in good general condition. No fever, blood pressure of 106/84 mm Hg, mild tachycardia (109 bpm), and oxygen saturation of 99% on room air. No leg edema was noted, and the abdomen was soft and painless on palpation. For follow-up, she was advised to present to an obstetrician-gynecologist as an outpatient, and liver enzymes should be controlled.

Patient 4, 33-year-old woman

1) Current reason for presentation with symptoms

A 33-year-old pregnant woman, in 31 weeks + 5 of pregnancy. In mid-December 2021, she tested positive for SARS-CoV-2 with a PCR test and was hospitalized five days later. The reason for her hospitalization was the COVID-19 infection during pregnancy, fever, general weakness, and anxiety concerning the fetus. In addition to the fever and weakness, she had symptoms of nausea and decreased appetite.

2) Anamnesis

This was her fifth pregnancy (G5, P2, A2). Besides the pregnancy, there were no additional risk factors for severe COVID-19 progression, and no pre-existing conditions were mentioned.

3) Physical examination findings

On admission, she was in acceptable condition, awake, oriented, and responsive. She was hemodynamically stable with a blood pressure of 125/77 mm Hg and an elevated heart rate of

134 bpm. She had a subfebrile temperature of 37.9 °C. Her oxygen saturation on room air was 96%. No leg edema was present. Fetal movements were normal. During the course, uterine spasms were induced by fever, but there was no preterm labor activity.

4) Diagnostics

At admission laboratory results showed an elevated CRP, LDH decreased, and potassium and sodium levels were at the lower limit. In addition, the D-dimers were elevated. The urinalysis was unremarkable. A chest x-ray showed a slight infiltration in the upper lobe of the right lung. Ultrasound and CTG were performed during a gynecological consultation and the results were unsuspicious.

5) Therapy and course

During the inpatient treatment, there was no requirement for supplemental oxygen. In the dynamics, the inflammatory indicators (CRP) were increasing, an antibacterial treatment (Cefuroxime 1500 mg TID) was applied. In case of fever (>38 °C) she received 1 000 mg Paracetamol. As thromboembolism prophylaxis she received Nadroparinum calcicum 0.6 ml QD. Fluid therapy was also administered. To control the electrolyte imbalance, she received KCl 10% 20 ml. For sedation she was given valerian on the day of admission. Furthermore, she received a nutridrink (protein) on the day of hospitalization. For nausea, she received Metoclopramidum 10 mg and for gastric protection, Omeprazole 20 mg.

The use of Metoclopramidum by women of childbearing age or during pregnancy has not been associated with an increase in malformations or other direct or indirect adverse effects on the fetus, according to current knowledge [8]. Anyhow, if possible, the use during the first and third trimesters should be avoided. In addition, monitoring for extrapyramidal syndrome and methemoglobinemia is recommended in neonates who have been exposed during the third trimester and/or birth. An important note is that there may be a relatively high risk of postpartum depression after delivery and that Metoclopramidum may cause depression as a side effect [8].

Summary of Case Reports of Pregnant Women Infected with SARS-CoV-2

A total of four pregnant women with SARS-CoV-2 infections from the Infectious Diseases Department of the Vilnius University Hospital Santaros klinikos (VUH SK) were subject of this report illustrating the course of COVID-19 in pregnancy. The infections occurred between spring and winter in 2021. In all patients the SARS-CoV-2 infection occurred during the third trimester of their pregnancy. They were admitted to VUH SK due to severe respiratory distress as inpatients for further treatment.

The patients were 27, 30, 33, and 40 years old. As risk factors for severe COVID-19 progression, the patients had in common their current pregnancy and the lack of vaccination against SARS-CoV-2 in common. However, the first patient had additional risk factors for complications due to her age (> 35 years) and complicated gynecologic history.

As the described, infections occurred between spring and winter 2021, it could be assumed that the SARS-CoV-2 delta variant was the causative strain based on the timing [9].

In summary, the four pregnant patients had a low-complication COVID-19 course although they were not immunized. After the hospitalization of 6 to 11 days, all could be discharged in a good general condition and the follow-up visits could be performed on an outpatient basis. During hospitalization, the third patient had an induction of labor (due to intrahepatic pregnancy cholestasis) unrelated to her SARS-CoV-2 infection.

Literature review

To understand and categorize the clinical context of these case reports, it is necessary to take a broader perspective on the epidemiologic significance, the pathophysiologic basis of SARS-CoV-2 infection, and the study evidence of the vulnerability of pregnant women as a risk group.

General information about SARS-CoV-2 infection

The incubation period of COVID-19 lasts an average of 4 to 6 days, with an expected average duration of infection of 8 to 10 days [2]. Typical clinical manifestations include according to the German Public-Health-Institute „Robert Koch Institute (RKI)“ symptoms such as cough (42%), fever (26%), common cold (31%), anosmia and/or ageusia (19%) [2]. Additional symptoms such as headache, fatigue, sore throat, and diarrhea should be considered, although presentation may vary, as reported by the Center of Disease Control and Prevention (CDC) [7]. In addition, the co-occurrence of symptoms such as anosmia, fatigue, and cough has been shown to most likely indicate acute SARS-CoV-2 infection [10].

Signs and symptoms of SARS-CoV-2 infection in pregnant patients

The signs and symptoms of COVID-19 are similar in pregnant and in non-pregnant individuals. A systematic review and meta-analysis of 192 studies by Allotey et al. [3] found that pregnant women with COVID-19 are less likely to have symptoms such as fever (odds ratio 0.66, 95% confidence interval 0.52 to 0.86; 15 studies, 2017808 women), cough (0.77, 0.65 to 0.91; 14 studies, 2016795 women), dyspnea (0.75, 0.59 to 0.97; 15 studies; 2017083 women), and myalgia (0.59, 0.44 to 0.80; 10 studies, 1752452 women). Despite of this, symptoms such as fever and cough seem to be prevalent in 36% of pregnant patients [3].

In general, laboratory and imaging findings are comparable to those of nonpregnant individuals, with elevated C-reactive protein levels (51%), elevated procalcitonin levels (32%), lymphopenia (33%), elevated leukocyte counts (28%) and elevated transaminases common in COVID-19-positive pregnant women (3,4). Nevertheless, it should be emphasized that some findings may overlap with other pregnancy-related conditions, such as thrombocytopenia and elevated liver enzymes in preeclampsia [6]. Moreover, symptoms such as fatigue and dyspnea may occur due to physiological changes during pregnancy not affected by COVID-19.

Susceptibility vs severity of COVID-19 in pregnant patients

In the context of vulnerability of pregnant women, it must be differentiated whether pregnant women are more susceptible to contracting the SARS-CoV-2 virus or whether there is only higher risk for a more severe course if infection occurs. According to the article „COVID-19: Overview of pregnancy issues“ published in the online paper UpToDate, Berghalla et al. described that pregnancy does not increase susceptibility to SARS-CoV-2 infection [6]. Regardless, it may worsen the clinical course of COVID-19 if infection does occur. The risk for rapid deterioration, severe illness, and death is higher in pregnant individuals compared to symptomatic non-pregnant, although approximately more than 90% of infected pregnant women recover without hospitalization [6]. The severity of infection is related to the predominant viral variant of SARS-CoV-2. Throughout the pandemic, the Delta variant has been associated with higher disease severity than the pre-Delta and Omicron variants [6].

Additional risk factors for pregnant women

Additional risk factors for pregnant women with SARS-CoV-2 infection for severe outcome include [3]:

1. Preexisting comorbidities

Table 1. **Overview of four case reports of pregnant women infected with SARS-CoV-2**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age	**40-years old**	**30-years old**	**27-years old**	**33-years old**
Timing of infection	March 2021	May 2021	November 2021	December 2021
Gestational Age at infection	30 weeks	30 weeks	38 weeks + 6 days	31 weeks + 5 days
Medical history	No chronic disease, no medication	No chronic disease, no medication	Endometriosis; Intrahepatic pregnancy cholestasis	No chronic disease, no medication
Obstetrical history	Complicated: G5, P2, A2, V1	No information	G1, P0, A0	G5, P2, A2
Additional risk factors	Pregnancy; Not vaccinated against SARS-CoV- 2; Age > 35 yrs.; Complicated gyn. history	Pregnancy; Not vaccinated against SARS- CoV-2	Pregnancy; Not vaccinated against SARS- CoV-2	Pregnancy; Not vaccinated against SARS- CoV-2
Clinical presentation during admission	General weakness, sore throat, fever episodes	Fever, general fatigue, dry cough, dyspnea when lying down or during physical activity	General weakness, sore throat, fever, muscle pain, productive cough, abdominal pain, diarrhea, nausea	Fever, weakness, nausea, decreased appetite; anxiety about fetus
Laboratory ● Infection marker, CBC ● CRP ● D-dimers ● ALT; AST	WBC 10.34*10^9/l NEU 8.01*10^9/l 13.6 mg/l 1545 ug/l ALT 91 U/l AST 59 U/l	WBC 4.29*10^9/l NEU 2.90*10^9/l 134.2 mg/l No information ALT 13 U/l AST 28 U/l	WBC 4.49*10^9/l NEU 3.00*10^9/l 27.4 mg/l 595 ug/l ALT 239 U/l AST 158 U/l	WBC 5.43*10^9/l NEU 3.78*10^9/l 14.6 mg/l 415 ug/l ALT 9 U/l AST 22 U/l
Diagnostics ● Chest X-ray ● Gyn. ultrasound ● CTG	No information Normal No information	Bilateral viral pneumonia Normal Normal	Bilateral pneumonia Normal Normal	Infiltration in upper lobe of right lung Normal Normal
COVID-19 related diagnosis	COVID-19 during pregnancy	Bilateral COVID- 19 pneumonia	Bilateral COVID- 19 pneumonia	Unilateral COVID-19 pneumonia (right upper lobe)
Additional side diagnosis	Pregnancy related cholestasis	Unspecific UTI; Gestational DM; Hypokalemia	First-degree rupture of perineum at birth	Fluid & electrolyte imbalance
Duration of hospitalization	10 days	7 days	11 days	6 days
Outcome	Discharged in stable condition	Discharged in stable condition	Planned induction of delivery because of intrahepatic pregnancy cholestasis; Discharged in stable condition	Discharged in stable condition

2. Chronic hypertension
3. Diabetes mellitus
4. Advanced maternal age (>35 years of age)
5. Obesity
6. Nonwhite ethnicity
7. Nonexistent vaccination coverage against SARS-CoV-2

A systematic review of Khan et al. (total of ten studies with 3,158 patients, three case-series) was published in the medical journal Biomedical Central (BMC) and compared the importance of the different additional risk factors in pregnant women [11]. Khan et al. described that hypertensive pregnant women with COVID-19 were even more likely to be symptomatic (OR 2.07; 95% CI 1.38 to 3.10; 3 studies, 2427 participants) than pregnant women with respiratory

disease (OR 1.64; 95% CI: 1.25 to 2.16; 3 studies, 2516 participants). There was no statistical difference between pregnant individuals with diabetes mellitus, hypothyroidism, or chronic cardiac disease for being symptomatic or asymptomatic. Obese pregnant women with COVID-19 have higher probabilities of being symptomatic (OR 1.37; 95% CI 1.15 to 1.62; 3 studies, 2516 participants).

Unexpected, the meta-analysis of Khan et al. also reports that pregnant women who smoked seem to have lower odds for a symptomatic course (OR 0.50; 95% CI: 0.36 to 0.71; 2 studies, 2367 participants). In addition, they found a higher rate of symptomatic infections among Blacks (OR 1.48; 95% CI: 1.19 to 1.85; 2 studies, 2367 participants) and Asians (OR 1.64; 95% CI: 1.23 to 2.18; 1study, 1148 participants). In contrast, persons with White ethnicity were less likely to be symptomatic (OR 0.63; 95% CI: 0.52 to 0.76; 2 studies, 2367 participants) [11]. The study covered the timeframe between December 2019 and November 2020. Therefore, these data stand most likely for the Alpha and Beta variants.

Complications of COVID-19 in pregnant patients

Especially in pregnant women with additional risk factors, there is a higher probability of a severe COVID-19 course with complications. Complications associated with COVID-19 include [6]:

1. Respiratory diseases: pneumonia, respiratory failure, ARDS
2. Cardiac diseases: cardiac arrhythmias, acute cardiac injury
3. Thromboembolic events
4. Secondary infections
5. Acute renal failure
6. Neurological disorders: headache, dizziness, myalgias, olfactory and gustatory disturbances, strokes
7. Skin diseases: morbilliform rash, urticaria
8. Gastrointestinal and liver diseases
9. Psychiatric disorders: anxiety disorder, depressive disorder, insomnia disorder, PTBS Symptomatic pregnant patients would be at higher risk of requiring intensive care unit treatment and/or invasive ventilation compared to non-pregnant women of reproductive age as shown by Zambrano et al. in a CDC report [3,12]. After adjustment for age, race/ethnicity, and medical comorbidities, SARS-CoV-2 infected that pregnant women have a significantly higher risk of ICU admission than SARS-CoV-2 infected nonpregnant women (10.5 versus 3.9 per 1,000 cases; adjusted risk ratio [aRR] = 3.0; 95% confidence interval [CI]=2. 6–3.4). Same applies for invasive ventilation (2.9 versus 1.1 per 1,000 cases; aRR=2.9; 95% CI=2.2–3.8), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (0.7 versus 0.3 per 1,000 cases; aRR=2.4;

95% CI=1.5–4.0), and death (1.5 versus 1.2 per 1,000 cases, aRR=1.7, 95% CI=1.2–2.4). Differentiation of risk by subgroups becomes apparent after sorting these analyses by age and ethnicity.

A retrospective cohort study by Molina et al. evaluated a total of 301,880 pregnant patients (≥35 years old) treated at 463 US hospitals [13]. Primary outcomes included preterm or term delivery, mortality outcomes, and mode of delivery, and secondary outcomes described relative changes in pregnancy-related complications and length of stay. During the pandemic period, the rate of live birth decreased by 5.2% compared to the pre-pandemic rate. Furthermore, the rate of Maternal death during delivery hospitalization raised from 5.17 to 8.69 deaths per 100,000 pregnant patients (odds ratio [OR], 1.75; 95% CI, 1.19–2.58).

The changes in mode of delivery were small (vaginal: OR, 1.01; 95% CI, 0.996–1.02; primary cesarean: OR, 1.02; 95%CI, 1.01–1.04; vaginal birth after cesarean: OR, 0.98; 95% CI, 0.95-1.00; repeated cesarean: OR, 0.96;95% CI, 0.95–0.97).

During the pandemic period decreased the length of stay in hospital for delivery by 7% (rate ratio, 0.931; 95% CI, 0.928–0.933). Even though, the adjusted odds of gestational hypertension (OR, 1.08; 95% CI, 1.06–1.11), obstetric hemorrhage (OR, 1.07; 95% CI, 1.04–1.10), preeclampsia (OR, 1.04; 95% CI, 1.02–1.06), and preexisting chronic hypertension (OR, 1.06; 95% CI, 1.03–1.09) increased slightly during the pandemic period.

Moreover, an England wide population-based cohort study by Gurol-Urganci et al. published in the „American Journal of Obstetrics and Gynecologyô, supports the findings of the previously described studies [14]. Women were included in a national database of hospitalizations with a recorded single birth between May 29, 2020, and Jan 31, 2021. In the analysis, 342,080 women were involved, of whom 3527 had laboratory-confirmed COVID-19 infection. Fetal deaths (adjusted odds ratio, 2.21; 95% confidence interval, 1.58-3.11; P<.001) and preterm births (adjusted odds ratio, 2.17; 95% confidence interval, 1.96-2.42; P<.001) occurred more frequently in SARS-CoV-2 infected pregnant women with COVID-19 compared to non-infected women. The risk of preeclampsia or eclampsia (adjusted odds ratio, 1.55; 95% confidence interval, 1.29e1.85; P<.001), delivery by emergency cesarean section (adjusted odds ratio, 1.63; 95% confidence interval, 1.51–1.76; P<.001) was higher in women with SARS-CoV-2 infection. Pregnant women with SARS-CoV-2 had a prolonged post-partum hospitalization (adjusted odds ratio, 1.57; 95% confidence interval, 1.44–1.72; P<0.001). There were no significant differences (P>0.05) in the rate of other maternal outcomes. The risk of adverse neonatal outcome (adjusted odds ratio, 1.45; 95% confidence interval, 1.27–1.66; P<.001), the need for specialized neonatal care (adjusted odds ratio, 1.24; 95% confidence interval, 1.02–1.51; P=0. 03), and prolonged neonatal admission after birth (adjusted odds ratio, 1.61; 95% confidence interval, 1.49–1.75; P<0.001) were all significantly higher for infants with COVID-19-infected mothers. All these neonatal complications were associated with preterm birth. When the analysis was restricted to pregnancies delivered at term (37 weeks), there were no significant differences in neonatal adverse outcome

(P=0.78), need for specialist neonatal care after birth (P=0.22), or neonatal readmission within 4 weeks of birth (P=0.05). However, neonates born at term with COVID-19 positive mothers were more likely to have prolonged admission after birth (21.1% compared with 14.6%; adjusted odds ratio, 1.61; 95% confidence interval, 1.49–1.75; P<0.001).

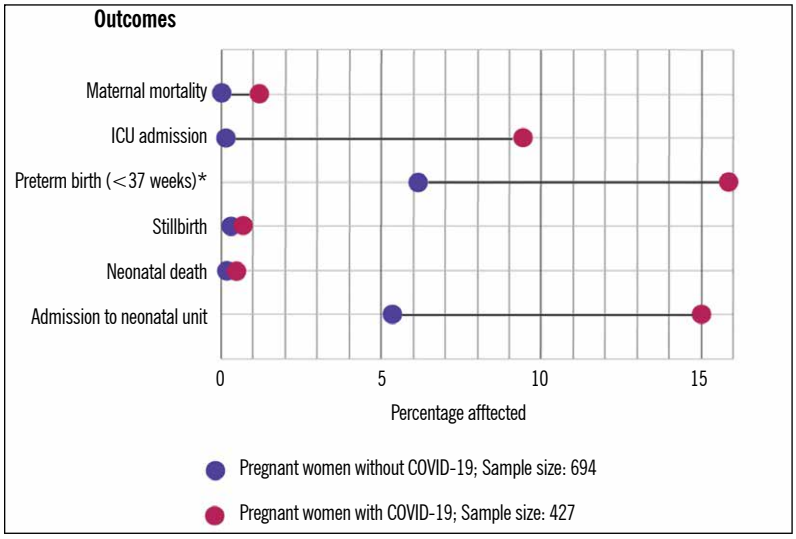
Ferrara et al. conducted a population-based cohort study involving 43886 pregnant women (mean [SD] age, 30.7 [5.2] years) with longitudinal data from electronic health records from conception to birth who delivered at Kaiser Permanente Northern California between March 1, 2020, and March 16, 2021. This cohort study, similar to previous studies, shows that SARS-CoV-2 infection during pregnancy was associated with an increased risk of severe maternal morbidity, preterm birth, and venous thromboembolism.

Women with SARS-CoV-2 infection (1332 [3.0%]) were more likely to be younger, Hispanic, perennial, have a higher neighborhood deprivation index, and be obese or have chronic hypertension. After adjustment for demographic characteristics, comorbidities, and smoking status, individuals with SARS-CoV-2 infection had a higher risk of severe maternal morbidity (HR, 2.45; 95% CI, 1.91–3.13), preterm birth (<37 weeks; HR, 2.08; 95% CI, 1.75–2.47), and venous thromboembolism (HR, 3.08; 95% CI, 1.09–8.74) than individuals without SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 infection was also associated with an increased risk of medically indicated preterm birth (HR, 2.56; 95% CI, 2.06–3.19), spontaneous preterm birth (HR, 1.61; 95% CI, 1.22–2.13), and early (HR, 2.52; 95% CI, 1.49–4.24), moderate (HR, 2.18; 95% CI, 1.25–3.80), and late (HR, 1.95; 95% CI, 1.61–2.37) preterm birth. Of those with SARS-CoV-2 infection, 76 (5.7%) were hospitalized; gestational diabetes (HR, 7.03; 95% CI, 2.22–22.2) and Asian or Pacific Islander race and ethnicity (HR, 2.33; 95% CI, 1.06–5.11) and black (HR, 3.14; 95% CI, 1.24–7.93) were associated with increased risk of hospital admission. Pregestational diabetes and race and ethnicity as of Asians or Pacific Islanders and Blacks were associated with increased risk of hospitalization [15].

Table 2. **Overview of possible maternal and fetal complications associated with COVID-19**

Maternal complications	Fetal complications
• Hospitalization; ICU admission • Invasive ventilation • ECMO • Morbidity and mortality • Small changes in delivery mode; increased rate of cesarean section	• Hospitalization • Preterm birth; associated with neonatal death and stillbirth
• Gestational hypertension, obstetric hemorrhage, preeclampsia and preexisting chronic hypertension • Venous thromboembolism	

Figure 1. **An analysis of 77 clinical trials of Mullins et al. found that pregnant women who contract COVID-19 are more likely to require intensive treatment than those who are not infected. Their babies are more likely to be born prematurely, although the risk of death was low in babies born to both groups (adapted from 16)**



** Sample sizes: 44 pregnant women with COVID-19; 295 pregnant women without COVID-19.*

Discussion

Pathophysiology

To understand the context of the potential impact on the mother and the fetus, it is important to understand the pathophysiology behind it. Such as vulnerability during pregnancy, possible effects on placental function and whether vertical transmission may occur.

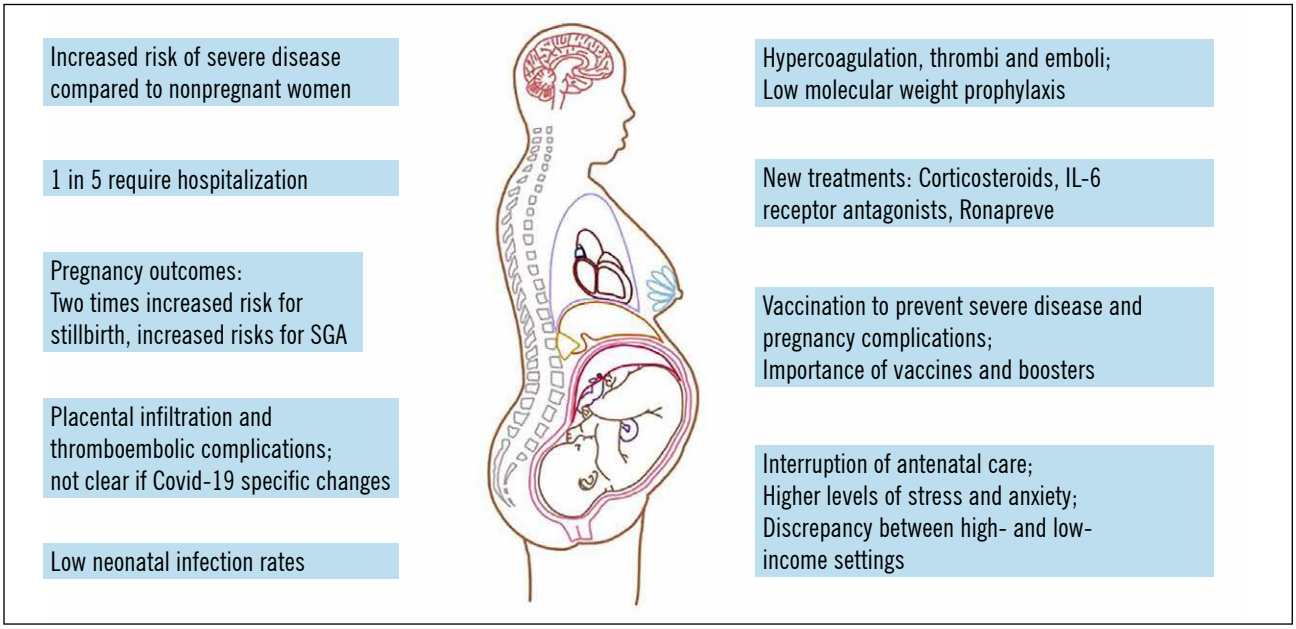
Vulnerability of pregnant women due to anatomical and physiological changes

The vulnerability of pregnant women to a severe course of SARS-CoV-2 infection can be explained by the anatomic and physiologic changes that occur during pregnancy. Pregnancy- related changes include increasing transverse diameter of the chest, elevation of the diaphragm, alteration of lung volume, and vasodilation followed by mucosal edema, which reduces maternal tolerance to hypoxia [11].

Possible effect of SARS-CoV-2 on placental function

In previous reviews, Reynold et al. speculated on possible mechanisms by which SARS-CoV-2 might affect placental function (see Figure 2) [17]. Since the virus SARS-CoV-2 acquires access to human cells by attaching to the

Figure 2. **This figure graphically illustrates that pregnant women are at increased risk for severe COVID-19 compared to non-pregnant women. The consequences shown include hospitalizations, risk of stillbirth, low pregnancy weight, and placenta-associated complications. A low risk of infection for newborns is also indicated. In addition, anticoagulation prophylaxis, new treatments, and vaccinations are emphasized [17]**



angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) receptor, the virus may have effects on the placenta and fetus as the same receptors are presented on the maternal placenta. Reynolds et al. has compared two systematic reviews and meta-analyses in which nearly 1500 placentas were histologically examined for changes due to SARS-CoV-2 infection during pregnancy.

More than 80% of placentas had abnormalities, both vascular and inflammatory lesions, suggestive of placental hypoperfusion and inflammation [17]. An elemental question was whether invasion and infection of the placenta by SARS-CoV-2 was associated with the development of preeclampsia, fetal growth restriction, or other complications of COVID-19 in pregnancy. The meta-analysis (1452 cases from 30 publications) by Suhren et al. showed that there were no COVID-19 specific placental changes, and the incidence of vascular and inflammatory lesions were comparable to those in pregnancies without COVID-19 [18]. To distinguish the effects of acute maternal illness with maternal-fetal hypoxia associated with pneumonia from virus-specific effects would require further investigation. Although SARS-CoV-2 virus may be detected in the placenta, it is not yet known whether this results in fetal infection. Because there is disagreement in the literature about whether the placenta co- expresses ACE2 and transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2), it remains unclear whether transmission of the virus from mother to fetus is even possible [17]. Because SARS-CoV-2 uses ACE2 as the entry receptor and TMPRSS2 as the viral entry-associated serine protease for S- protein priming, both proteins are necessary for infection [19].

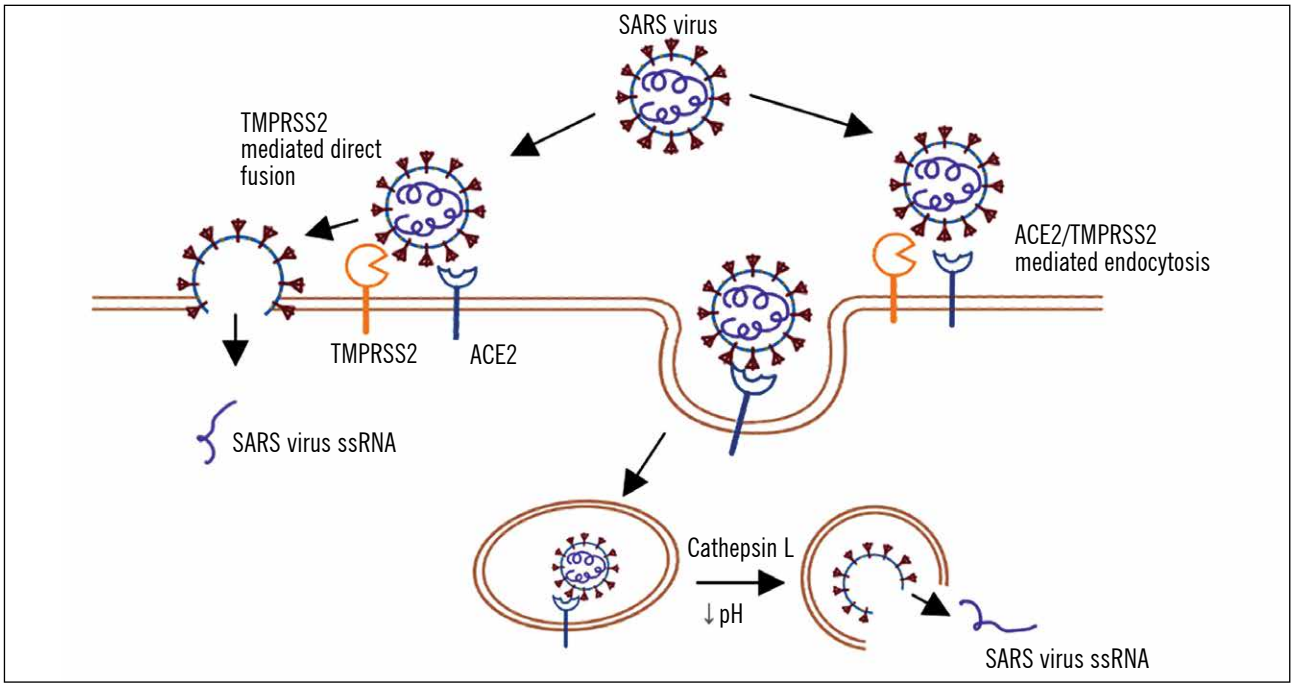
Vertical transmission of SARS-CoV-2

The risk for vertical transmission is considered low (3–6%) and would occur predominantly in the third trimester [17].

Gesaka et al. reviewed 96 studies in a systematic literature review to clarify mediators, mechanism of entry, pathogenesis, identification, and placental pathology of SARS-CoV-2 [21]. Gesaka‘s review highlighted variable expression of the canonical mediators of SARS-CoV-2, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), and transmembrane serine protease-2 (TMPRSS2) in different compartments of the placenta (e.g., villous cytotrophoblasts, syncytiotrophoblasts (STB), and extravillous trophoblasts (EVT)) during pregnancy. Gesaka reports that SARS CoV-2 virus RNA, proteins, and particles can be confirmed in syncytiotrophoblasts by in situ hybridization, immunohistochemistry, electron microscopy, and polymerase chain reaction. Gesaka concludes that the placenta exhibits a differential predisposition to SARS-CoV-2 infection over the course of gestational trimesters. This depends on the localization of SARS-CoV-2 receptors, proteases and genes encoding proteins that drive viral pathogenesis in the placenta [21].

According to the systematic review by Allotey et al. [22], a correlation is observed between severe maternal disease and positivity of the test in the offspring. This could be related to the detection of viral RNA in the blood, which is associated with the severity of the disease. However, there is currently no clear evidence of linkage between severity of maternal disease and excretion of SARS-CoV-2, but it can be hypothesized that the duration of excretion appears to be prolonged in individuals with severe COVID-19.

Figure 3. **This figure by I.S. Mahmoud and Y.B. Jarrar illustrates the TMPRSS2 mediated entry of SARS-CoV-2 into host cells. After the virus binds to the cell surface, TMPRSS2 could activate host cell entry through at least two major pathways. The left side of the figure shows that TMPRSS2 mediates proteolytic cleavage of the viral (S) protein, which initiates direct fusion of the viral and plasma membranes. This results in the release of viral ssRNA into the cytoplasm. The right side of the figure shows that TMPRSS2 cooperates with the host cell receptor ACE2 in the activation of the SARS-CoV-2 (S) protein, which then stimulates receptor-mediated endocytosis. Subsequently, SARS-CoV-2 terminates in endosomal compartments, where a decline in endosomal pH stimulates cathepsin-L enzymes, which proceed to cleave and activate the viral (S)-glycoprotein. Release of viral ssRNA into the cytosol is facilitated [20]**



It is difficult to rule out the possibility that positively tested newborns may not have contracted the disease from the mother or caregivers after birth if testing for COVID-19 is only obtained postnatally. Notably, Allotey et al. found no association between breastfeeding practices and SARS-CoV-2 positivity in newborns. This is in accordance with the rare findings of RT-PCR positivity in breast milk samples. Nevertheless, Allotey et al. found evidence of SARS-CoV-2 positivity in amniotic fluid, placenta, and vaginal secretions. These several biological samples could be associated with the potential for vertical infections. Despite these positive samples, there is no mandatory correlation with infection of the fetus. Nevertheless, the evaluation and classification of these samples is limited since it is unclear whether the maternal or fetal side of the placenta was swabbed [22].

Risk for severe maternal disease according to SARS-CoV-2 variant

In addition to the individual medical factors of the patient, another factor that contributes to the severity of the course of the disease is the SARS-CoV-2 variant.

Deng et al. compared the risks and outcomes of the different SARS-CoV-2 variants [23]. Preliminary data suggest that infection with the delta variant during pregnancy might be associated with a higher risk of severe maternal illness, placental dysfunction, and fetal impairment. Accordingly, both pre-Delta variants and the Omicron variant were associated with a lower risk. The risk of pneumonia was higher in pregnant women infected with the delta variant (B.1.617.2) in comparison to the pre-delta variants. However, the need for intensive care was higher for Alpha phase (B.1.1.7) infected pregnant women with, - higher than for the wild-type phase of the SARS-CoV-2 virus.

In contrast, the Omicron variant (B.1.1.529) leads to comparatively mild courses during pregnancy. Factors contributing to this trend include the lower virulence of the variant. However, also the higher vaccination rates, and the increased immunity within the community might contribute to this finding [23].

A recent publication (March 2023) of the COVI-PREG registry also confirmed that the risk of a serious maternal adverse event was higher in the delta period than in the pre-delta period (adjusted risk ratio (aRR)=1.8; 95% CI 1.1–3.2) and lower in the omicron period than in the pre-delta period (aRR=0.3; 95% CI, 0.1–0.8) [24].

Although Omicron is associated with milder courses and is currently the predominant SARS- CoV-2 variant worldwide, severe courses for pregnant women requiring ICU admission, respiratory support, or preterm delivery also occur with this variant [23]. Regardless, the risk of hospitalization for COVID-19-infected women was high in all variants – both in the pre- delta period and in the

delta period, but also in the Omicron period. Therefore, Omicron infection should not be trivialized [24].

Iatrogenic preterm birth

As all variants can cause preterm birth as one of the main complications of COVID-19 during pregnancy and as preterm birth is one of the main causes of further neonatal complications, as indicated in the section on „Complications of COVID-19 in pregnancy", it is necessary to distinguish between the different causes of preterm birth in order to improve the clinical management of the complication.

The literature research revealed an increased incidence of preterm births and, in some studies, also a higher rate of cesarean sections. However, when considering these study results, it should be emphasized that recommendations for the management and stabilization of COVID-19 positive pregnancies changed during the pandemic. Indeed, only a few studies reported the indication for cesarean section. However, it can be inferred from the data that the main reason for cesarean section was severe maternal pneumonia with the risk of decompensation and not primarily fetal distress [4]. There was the interim hypothesis that severe maternal respiratory illness would improve after birth [6]. This would further explain the trend in the incidence of C-sections and iatrogenic preterm births. However, the hypothesis has not been proven right as clinical improvement of pregnant women after delivery has not been observed [6]. Furthermore, rate of spontaneous premature delivery was in the expected range showing that severe maternal pneumonia due to COVID-19 in pregnancies does not justify iatrogenic preterm birth beyond spontaneous premature delivery, especially because premature delivery is one of the main causes of neonatal complications [4].

Contradictory data on the effects of COVID-19 on pregnancy outcomes: exploring factors contributing to variations in research findings

Overall, the data on this topic are complex. As an example, the question on the change in the rate of preterm births could be used. Molina et al. stated in 2022 that the overall births decreased however the mode of delivery and preterm births remained stable [13]. In contrast, Gurol-Urganci et al. said a year earlier (2021) that SARS-CoV-2 at the time of birth have a higher rate of fetal death and preterm birth [14]. In a later study, the result looks different. In 2022, Gurol-Urganci et al. found a very small decreases in preterm birth and small gestational age birth rates [25]. Yalçin et al. describes 2020 that there would be a significant reduction in preterm and LBW births possibly due to the indirect effects of the pandemic (in Turkey) [26]. In the same year, Reynolds et al. identified an increased incidence of small-for-gestational age babies in COVID-19 infected women [17]. The different results can be explained firstly by the fact that different virus variants predominated during the various studies. Secondly, there are differences in the respective inclusion criteria of the studies: in some, only cases detected with a PCR test was used, while in others an appropriation test or even the patient's statement was sufficient. Another limitation of most studies was that it was difficult to distinguish between behavioral and biological determinants of infection susceptibility. In addition, different health care and welfare systems in different countries might influence the reported outcomes.

Vaccination during pregnancy and in women of childbearing age

Regarding the benefit of vaccination against SARS-CoV-2, studies appear to be consistent. According to the CDC, there is a definite recommendation to vaccinate all persons six months of age and older against COVID-19 (+ booster), including pregnant and breastfeeding persons and persons who are trying to become pregnant. The recommendation to vaccinate pregnant women relies on data supporting the safety and efficacy of the vaccine in pregnant women, as well as data showing that pregnancy is associated with an increased risk of severe infection. The expected side effects are the same for pregnant and non-pregnant patients [27].

There were individual reports on social media of women reporting irregular menstrual cycles after vaccination [28]. This may have also triggered concerns There were unfortunately some concerns among young women that the vaccination could cause infertility or be harmful to a subsequent pregnancy. Since most clinical trials on vaccines exclude pregnant women there was only little data on the use during pregnancy. Regarding the increased risk of a severe course, most gynecological societies recommended vaccination with an mRNA vaccine for pregnant women from the second trimester onwards, - although prospective clinical studies or clinical data were lacking at that time. To date, there is no evidence of direct or indirect adverse effects on fertility, embryonic/fetal development, the course of pregnancy, delivery, or postnatal development of the offspring [6, 29].

mRNA vaccines and recombinant protein subunit adjuvanted vaccines are favored over vector-based vaccines. However, it is better to choose a vector-based vaccine than to abstain from vaccination against COVID-19 [30].

Because of the strong evidence of transplacental transfer of antibodies to the fetus following maternal COVID-19 vaccination during pregnancy, the vaccines seem to be beneficial for both the mother and the fetus [17]. Severe illness and infant deaths are rare in western countries and occurs mostly in unvaccinated populations.

The vast majority (98%) of pregnant women who suffered a serious infection and were admitted to hospital were unvaccinated [17].

Conclusion

To conclude, pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at increased risk for rapid deterioration and severe illness. Especially pregnant women with additional risk factors are more vulnerable for complications such as maternal morbidity, admission to the intensive care unit, and in severe cases, maternal death, or adverse pregnancy outcomes such as preterm birth. Complications such as stillbirth and neonatal death occur particularly in association with preterm birth. The mechanisms underlying these risks are currently under investigation but may be related to the direct effects of SARS-CoV-2 on the placenta and fetus, as well as the indirect effects of systemic inflammation and cytokine storm. The study search has shown that especially the severe complications are attributed to the delta variant. In comparison, milder courses of disease occur under the predominant Omicron variant. Nevertheless, despite the officially announced end of the pandemic by the WHO, the risks and possible complications that can also arise from Omicron variant should not be underestimated. Pregnant women should be considered a vulnerable population, and preventive measures such as social distancing, hand hygiene, and mask wearing should be encouraged. Pregnant women with suspected or confirmed COVID-19 should receive prompt and appropriate medical care to minimize the risk of adverse outcomes.

Recommendations

1. Pregnant women should be advised to follow strict preventive measures such as social distancing, hand hygiene, and mask wearing to minimize the risk of SARS-CoV-2 infection.
2. Pregnant women who develop symptoms suggestive of COVID-19 should seek medical attention promptly, and healthcare providers should have a low threshold for testing pregnant women for SARS-CoV-2.
3. Pregnant women with confirmed COVID-19 should receive prompt and appropriate medical care, including close monitoring of maternal and fetal well-being, and management of symptoms and complications.
4. Healthcare providers caring for pregnant women with COVID-19 should be aware of the increased risk of adverse maternal and fetal outcomes and be prepared to manage these complications.
5. Pregnant women who have been vaccinated against SARS-CoV-2 should continue to follow preventive measures as recommended by public health authorities, as the duration and degree of protection provided by the vaccine during pregnancy are not yet well-understood. However, vaccination is strongly recommended for pregnant women as the benefits of protection against COVID-19 outweigh the potential risks.
6. Pregnant women who are at high risk of exposure to SARS-CoV-2, such as healthcare workers, should be given priority for vaccination.

Straipsnis recenzuotas
Gauta 2023 09 14
Priimta 2023 10 04

REFERENCES

1. World Health Organization: WHO. (2020, April 27). Archived: WHO Timeline – COVID-19. *World Health Organization: WHO*. https://www.who.int/news/item/27-04- 2020-who-timeline---covid-19 (cited 2023, Apr 12).
2. *RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19*. (2021, November 11). https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888#doc13776792bodyText15 (cited 2023, Feb 25).
3. Allotey J, Fernandez S, Bonet M et al. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta- analysis. *BMJ*, m3320.
4. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, et al. (2020b). SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta- analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*, *25*, 100446.

Visas literatūros sąrašas redakcijoje



Lietuvos infektologų draugijos narių stendiniai pranešimai, pristatyti Europos klinikinės mikrobiologijos ir infekcinių ligų kongrese (*ECCMID 2023*) 2023 metais balandžio 15–18 dienomis Kopenhagoje (Danija)

SYSTEMIC DEXAMETHASONE PLUS REMDESIVIR AND DEXAMETHASONE ALONE EFFECT ON IN-HOSPITAL MORTALITY AMONG COVID-19 PATIENTS HOSPITALIZED IN THE UNIVERSITY HOSPITAL, LITHUANIA

P2566

Ieva Kubiliute[1], Jurgita Urboniene[2], Fausta Majauskaite[1], Birute Zablockiene[1], Ligita Jancoriene[1]

[1]Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania
[2]Center of Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania

Background

Systemic corticosteroids and remdesivir are the most prescribed treatment options for hospitalized COVID-19 patients requiring supplemental oxygen or ventilation. The objective of this study was to evaluate the effect of the treatment with systemic dexamethasone plus remdesivir, systemic dexamethasone alone and usual treatment (no remdesivir, no dexamethasone) on in-hospital mortality of COVID-19 patients.

Methods

COVID-19 positive adults hospitalized in Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Lithuania, were included in this retrospective cohort study between March 2020 and May 2021. Depersonalized data were retrieved from electronic medical records. Participants were divided into three groups according to the treatment they received:

- Systemic dexamethasone + remdesivir
- Systemic dexamethasone
- Usual treatment (no remdesivir, no dexamethasone)

Mann – Whitney U test or x^2 test was used to compare variables, linear regression – to evaluate variation in level of blood inflammatory markers, and Cox proportional hazards regression – to evaluate treatment effect on in-hospital mortality within 30 days after hospitalization. *p*-value < 0.05 was considered significant.

Results

- A total of **2552** patients were included in this study.

Systemic dexamethasone + remdesivir	Systemic dexamethasone	Usual treatment
747 (29.3%)	803 (31.5%)	1002 (39.3%)

- The age median was 59 (IQR 48 – 70) years, 45.3% were woman.
- Remdesivir was administered for median 5 (IQR 5–5) days, maximum 10 days. Systemic dexamethasone was administered for median 8 (IQR 4–10) days in systemic dexamethasone group and 9 (IQR 7–10) days in systemic dexamethasone plus remdesivir group.
- During the first 10 days after admission, C-reactive protein and interleukin 6 levels decreased in all treatment groups with no statistically significant differences in the rates of decline (Figure 1).
- The treatment combination of systemic dexamethasone plus remdesivir was associated with decreased in-hospital mortality (HR 0.58; 95%CI 0.41–0.81, p=0.002), while the treatment with dexamethasone alone effect was not significant (HR 1.12; 95%CI 0.87–1.44, p=0.397) compared to usual treatment group. The Kaplan–Meier survival curve is shown in Figure 2.

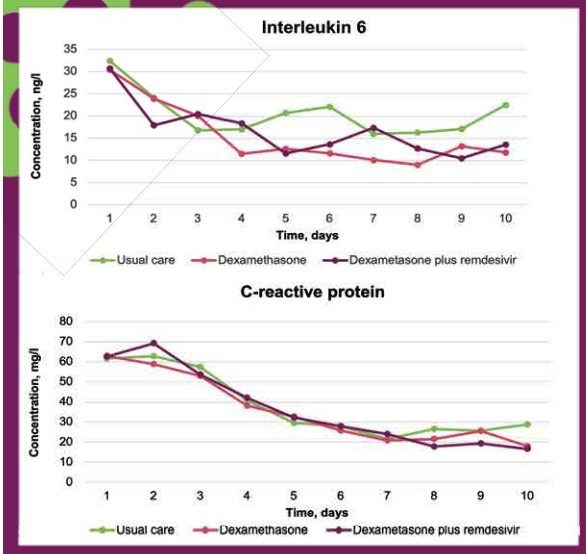


Figure 1. Variation of blood serum inflammatory markers, stratified by treatment group.

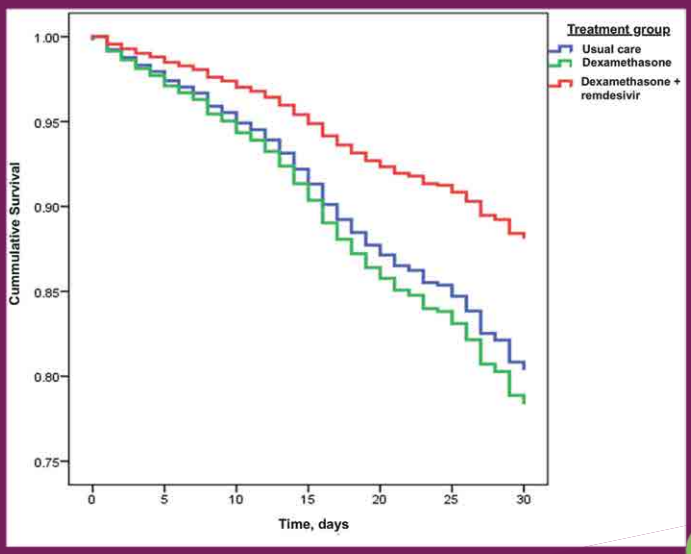


Figure 2. The Kaplan–Meier survival curve of hospitalized patients' survival, stratified by treatment group.

Conclusions

- Treatment with systemic dexamethasone or the combination of systemic dexamethasone with remdesivir had comparable impact on reduction of inflammatory blood serum markers in COVID-19 patients.
- Treatment combination of systemic dexamethasone plus remdesivir 1.7 times decreases the hazard of 30 days in-hospital mortality, while systemic dexamethasone has no effect on it.

33rd ECCMID EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES
Copenhagen, Denmark
15–18 April 2023

Contact information: **Ieva Kubiliute, MD**
E-mail: ieva.kubiliute@santa.lt
Phone: +370 527 52594

P2562

BLOODSTREAM INFECTIONS IN COVID-19 POSITIVE PATIENTS HOSPITALIZED IN THE UNIVERSITY HOSPITAL, LITHUANIA

Ieva Kubiliute[1], Jurgita Urboniene[2], Fausta Majauskaite[1], Birute Zablockiene[1], Ligita Jancoriene[1]

[1]Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania
[2]Center of Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania

Background

Bacterial, viral and fungal co-infections in COVID-19 patients are associated with increased morbidity and mortality, requiring timely diagnosis and therapy. This study aimed to describe bloodstream infections (BSIs) and to evaluate risk factors for developing BSIs in hospitalized COVID-19 positive adult patients.

Methods

COVID-19 positive adults hospitalized in Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Lithuania, were included in this retrospective cohort study between March 2020 and May 2021. Depersonalized data were retrieved from electronic medical records.

BSI was defined as the growth of non-skin flora commensal on one or more blood cultures (BCs). Bacteria belonging to the commensal skin flora (coagulase-negative staphylococci, *Micrococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp.) growing in BC sets were defined as contaminants. Only one BSI episode was counted when several BC sets were positive with the same microorganism for a patient.

To explore the risk factors associated with BSIs, multivariable logistic regression models were created. *p*-value < 0.05 was considered significant.

Results

- A total of **2844** patients were included in this study.
- Baseline characteristics of hospitalized COVID-19 patients and patients according to BSI group are provided in Table 1.
- Total 3031 BCs were obtained from 1905 patients.
- Overall, 1611 patients had BC collected at less than 48 hours from admission to hospital and 768 patients – ≥ 48 hours from admission.
- A total of 56 community-acquired BSIs were documented in 51 (1.8%) patient, 142 hospital-acquired infections were documented in 102 (3.6%) patients.
- Seven patients that were admitted with community-acquired infection got BSI caused by another pathogen during hospitalization.
- The most frequent pathogens of community-acquired BSIs were *Esherichia coli* (26.8%), *Staphylococcus spp.* (23.2%) and *Klebsiella pneumoniae* (14.3%) (Figure 1).
- The most frequent microorganisms causing hospital-acquired BSIs were *Acinetobacter baumanii* (23.2%), *Staphylococcus* spp. (14.8%), *Klebsiella pneumoniae* (13.4%) and *Enterococcus faecium* (10.6%) (Figure 1).
- The distribution of pathogens in BCs of hospitalized COVID-19 patients are shown in Figure 1.
- Age (OR 1.03; 95%CI 1.01–1.06, p=0.005) and having atrial fibrillation (OR 3.08; 95%CI 1.57–6.01, p=0.001) increased odds of having community-acquired BSI (Figure 2).
- Risk factors for hospital-acquired BSI were identified to be obesity (OR 2.43; 95%CI 1.15–5.11, p=0.020), previous stroke (OR 10.83; 95%CI 3.12–37.56, p=0.001), invasive ventilation (OR 13.63; 95%CI 7.03–25.43, p<0.001), and non-invasive ventilation/high-flow oxygen therapy (OR 1.99; 95%CI 1.06–3.76, p=0.033) (Figure 2).

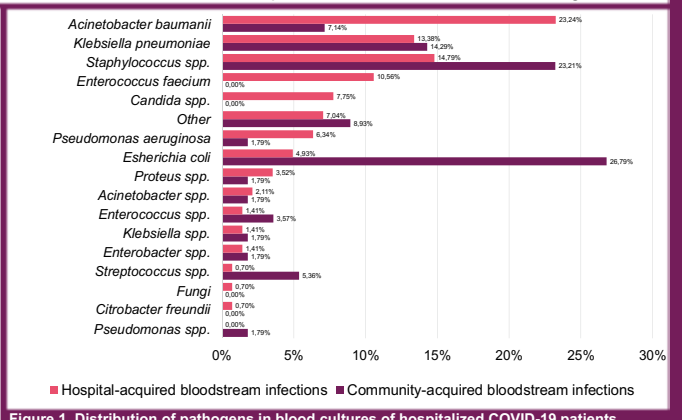


Figure 1. Distribution of pathogens in blood cultures of hospitalized COVID-19 patients.

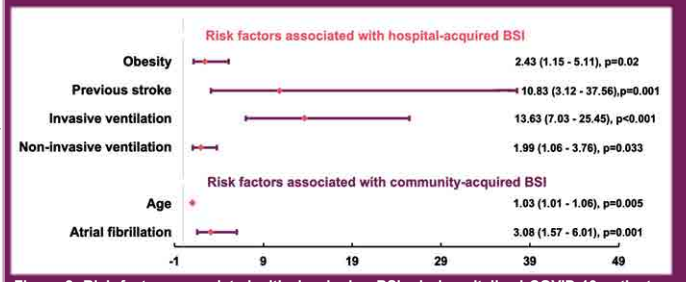


Figure 2. Risk factors associated with developing BSIs, in hospitalized COVID-19 patients, multivariable logistic regression, OR (95%CI, *p*–value).

Conclusions

Bloodstream infections' rate in hospitalized COVID-19 patients was quite low accounting 1.8% of community–acquired infections and 3.6% of hospital–acquired infections. Age and atrial fibrillation were identified as risk factors for community–acquired bloodstream infections, while obesity, previous stroke, the need of invasive and non–invasive ventilation/high flow oxygen therapy were associated with increased risk of hospital–acquired bloodstream infections in COVID-19 patients.

Table 1. Baseline characteristics of hospitalized COVID-19 patients and patients according to bloodstream infection group.

Characteristic	Total patients, n (%) N=2844	Patients with community–acquired bloodstream infection, n (%) N=51	Patients with hospital–acquired bloodstream infection, n (%) N=102
Age in years, median (IQR)	59 (48 – 70)	70 (58 – 78)	62 (55.75 – 70.25)
Female	1301 (45.7)	25 (49.0)	39 (38.2)
Any underlying condition	1335 (46.9)	40 (78.4)	74 (72.5)
Arterial hypertension	1037 (36.5)	30 (58.8)	54 (52.9)
Coronary artery disease	105 (3.7)	1 (2.0)	3 (2.9)
Congestive heart failure	221 (7.8)	6 (11.8)	18 (17.6)
Atrial fibrillation	286 (10.1)	18 (35.3)	24 (23.5)
Diabetes	385 (13.5)	11 (21.6)	25 (24.5)
Diabetes with no complications	111 (3.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
Diabetes with complications	275 (9.7)	10 (19.6)	23 (22.5)
Obesity	129 (4.5)	6 (11.8)	21 (20.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	45 (1.6)	1 (2.0)	3 (2.9)
Chronic kidney disease	216 (7.6)	8 (15.7)	18 (17.6)
Previous stroke	39 (1.4)	2 (3.9)	6 (5.9)
Invasive ventilation	227 (8.0)	10 (19.6)	61 (59.8)
Non-invasive ventilation / high flow oxygen therapy	273 (9.6)	9 (17.6)	42 (41.2)
In-hospital mortality	359 (12.62)	21 (41.2)	56 (54.9)
Length of hospitalization (in days)	11 (7 – 16)	14 (10 – 27)	32 (15.75 – 53)

33rd ECCMID EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES
Copenhagen, Denmark
15–18 April 2023

Contact information: **Ieva Kubiliute, MD**
E-mail: ieva.kubiliute@santa.lt
Phone: +370 527 52594

Poster number: P2543

Lung recovery after COVID-19 pneumonia: immunological insights of PD-1 T cells

Authors: E. Strumiliene[1], L. Jurgauskiene[1], I. Zeleckiene[1,2], R. Bliudzius[2], A. Samuilis[1,2], L. Jancoriene[1,3]
[1]Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania,
[2]Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Centre of Radiology and Nuclear Medicine, Vilnius, Lithuania,
[3]Vilnius University, Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine,Vilnius, Lithuania

Background
Immune system plays a significant role in the pathogenesis of COVID-19 severity. However, the factors remaining prolonged lung recovery are still barely understood. Immune checkpoint molecules as Programmed death-1 (PD-1) and ligand PD-L1 are associated with COVID-19 severity and prognosis. The aim of this study was to analyze the relationship between blood PD-1 CD4+ and CD8+ T cells and the radiological lung abnormalities at the post-COVID period.

Methods
Peripheral blood samples were collected from post-COVID pneumonia patients at three visits: 3, 6 and 12 months after the discharge from hospital. The analysis of CD4+PD-1 and CD8+PD-1 T-cells was performed using flow-cytometry and analyzed by the experienced immunologist.

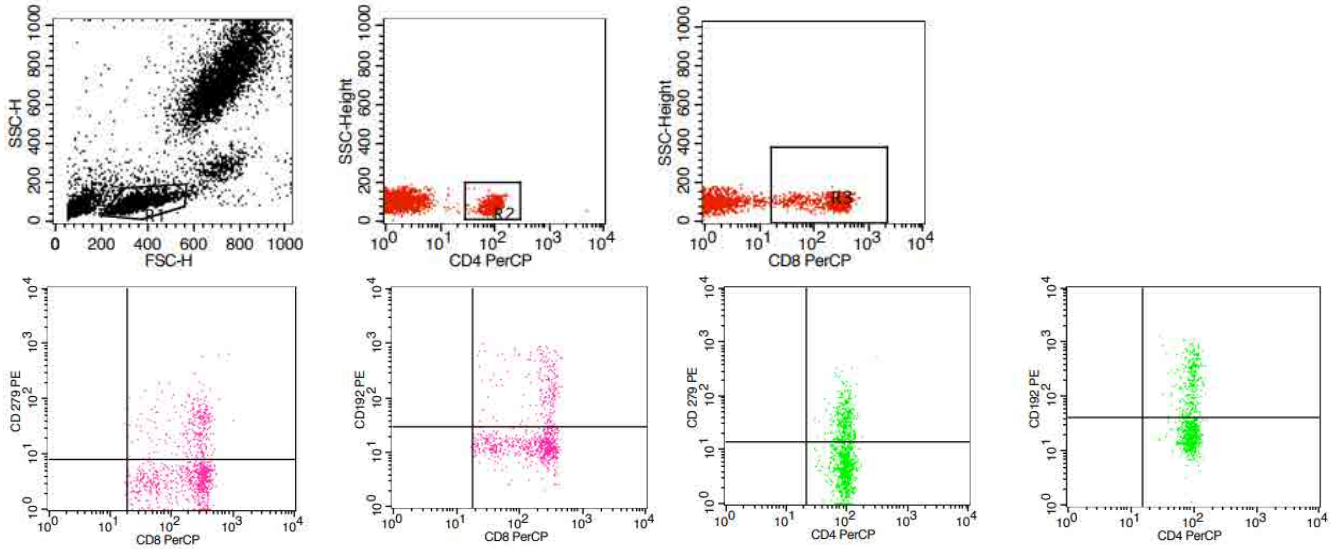


Figure 1. Fig. A: Flow cytometry analysis of peripheral blood T lymphocytes. CD4+ and CD8+ T cell subsets are determined within lymphogate; Fig. B: PD1 (CD279) and CCR2 (CD192) expression on CD4+ T cells; Fig. C: PD1 and CCR2 expression on CD8+ T cells.

Chest CT-scan was also performed; and total radiological score (RS) by radiologists were evaluated - reticular and possible pro-fibrotic lung changes and "ground glass opacity" taking into account.
For the detailed analysis, the patients were divided into 2 groups - moderate and severe COVID-19 survivors, - based on WHO criteria.

Results
Forty-seven patients (mean age 57,8, SD±9,1) were included (24 male, 23 female). Nineteen patients were after moderate and 28 after severe COVID-19 disease. There was no significant difference between disease severity groups according to the age and sex.
Higher CD4+PD-1 than CD8+PD-1 T lymphocyte counts were observed at all 3 visits, and this trend remained unchanged by the total number of patients at each visit. No statistically significant difference was observed when comparing the COVID-19 severity groups, and no difference was observed when comparing changes in PD-1 T cell subtypes over time.
Radiological scores were significantly higher in the severe disease group and decreased over time ($p < 0.001$).

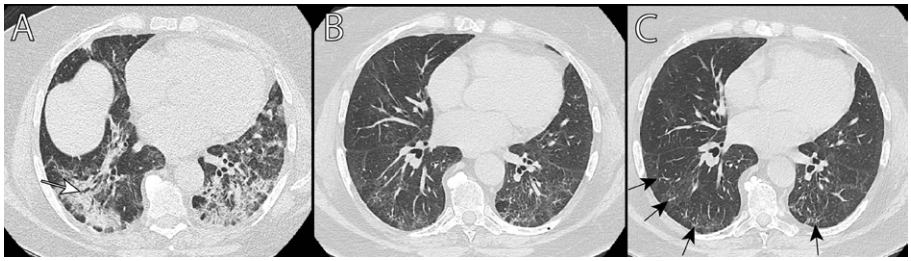


Figure 2. (A) CT at initial COVID-19 presentation. Bilateral multifocal organizing consolidations with bronchiectasis (white arrow) and surrounding ground glass opacities. (B) 3 month follow-up CT. (C) CT obtained after 6 months. Almost complete resorption of ground glass opacities with persisting subpleural curvilinear parenchymal bands (black arrows)

There was no significant association between peripheral blood CD4+ and CD8+ PD-1 T cells and disease severity, neither in radiological scores nor in the decrease over time.

Conclusion
No significant association on peripheral blood CD4+ and CD8+ PD-1 T cells was found with radiological scores ether with disease severity, nor with radiological lung pathological changes within the lung recovery period in COVID-19 pneumonia survivors. More studies are needed to confirm this hypothesis. But we found significant lung structure recovery over time, which is consistent with literature data.

Poster number: P2700

COVID–19 mRNA vaccine effectiveness in hospitalised adults during 2020 – 2022: a test – negative case – control study

Roberta Vaikutyte[1], Monika Kuliese[1], Indre Juceviciene[1], Monika Lukoseviciene[1], Aukse Mickiene[1], Giedre Gefenaite[1,2] .

[1] Department of Infectious Diseases, Lithuanian University of Health Sciences, Baltijos Street 120, 47116 Kaunas, Lithuania

[2] Department of Health Sciences, Faculty of Medicine, Lund University, Box 157, 22100 Lund, Sweden

Background

- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) – pandemic that led to increased morbidity and mortality worldwide.
- Vaccines were developed to control the pandemic.
- Lower vaccine effectiveness (VE) was found in older people and people with comorbidities.
- It is crucial to monitor VE in different patient groups – timely COVID-19 prevention and control policies can be implemented.
- The aim: to assess VE of two and three doses of mRNA vaccines in hospitalised adults due to severe acute respiratory infection (SARI) from December 2020 to July 2022.

Methods

- A test-negative case-control study.
- Fully vaccinated person is an individual vaccinated with two mRNA vaccine doses at least 14 days before the SARI onset.
- Vaccinated with three doses (fully vaccinated individuals who received a booster) – analysed separately.
- Unvaccinated individuals – not a single dose of the COVID-19 vaccine received.
- Two- and three-dose VE and thier 95% confidence intervals (95% CI) were calculated as (1-odds ratio)*100%.
- The analysis was stratified by age (18–64 vs ≥65 years), and adjusted for potential confounders that changed the unadjusted VE by ≥10%.

Results

- Total number of recruited participants was 208, of which 129/208 (62%) were SARS-CoV-2 positive.
- 39/208 (18.75%) and 26/208 (12.5%) were vaccinated for COVID-19 with two- and three- mRNA vaccine doses, respectively.

Demografic and clinical characteristics of fully vaccinated individuals

	SARS-CoV-2 possitive N=124 (68.1%)	SARS-CoV-2 negative N=58 (31.9%)	p - value
Sex: female	45 (36.3)	26 (44.8)	0.271[a]
Age: median (Q1; Q3)	58 (48.0; 64.0)	71 (58.8; 78.5)	0.001[b]
Age ≥ 65 y. o.	27 (21.8)	37 (63.8)	<0.001[a]
Fully vaccinated	9 (7.3)	30 (51.7)	<0.001[a]
Current smoker	9 (10.2)	16 (27.6)	0.006[a]
At least one underlying condition	88 (71.0)	50 (86.2)	0.025[a]
Obese	47 (48.0)	20 (35.1)	0.119[a]

[a]Pearson Chi-Square test; [b]Mann-Whitney test

Demografic and clinical characteristics of those vaccinated with three doses

	SARS-CoV-2 possitive N= 120 (71.0%)	SARS-CoV-2 negative N=49 (29.0%)	p - value
Sex: female	40 (33.3)	22 (44.9)	0.157[a]
Age: median (Q1; Q3)	58 (48.0; 64.0)	72 (57.0; 81.0)	0.001[b]
Age ≥ 65 y. o.	27 (22.5)	29 (59.2)	<0.001[a]
Vaccinated with three doses	5 (4.2)	21 (42.9)	<0.001[a]
Current smoker	9 (10.7)	17 (34.7)	<0.001[a]
At least one underlying condition	85 (70.8)	44 (89.8)	0.009[a]
Obese	46 (49.5)	15 (31.3)	0.039[a]

[a]Pearson Chi-Square test; [b]Mann-Whitney test

Adjusted vaccine effectiveness in different groups



Conclusions

- Full vaccination with two mRNA vaccines showed high VE against laboratory-confirmed SARS-CoV-2 in hospitalized adults in all age groups.
- Slightly higher VE was found in those vaccinated with three mRNA vaccine doses.
- Further analysis will explore VE for preventing COVID-19 among adults hospitalized due to SARI when vaccinated with combinations of different vaccines, and during different phases of the COVID-19 pandemic defined by the predominant SARS-CoV-2 strain.

Email: roberta.vaikutyte@lsmu.lt

33rd ECCMID EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES Copenhagen, Denmark 15–18 April 2023

Akimirkos iš *ECCMID 2023*



Doc. Birutė Zablockienė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų Infekcinių ligų centras

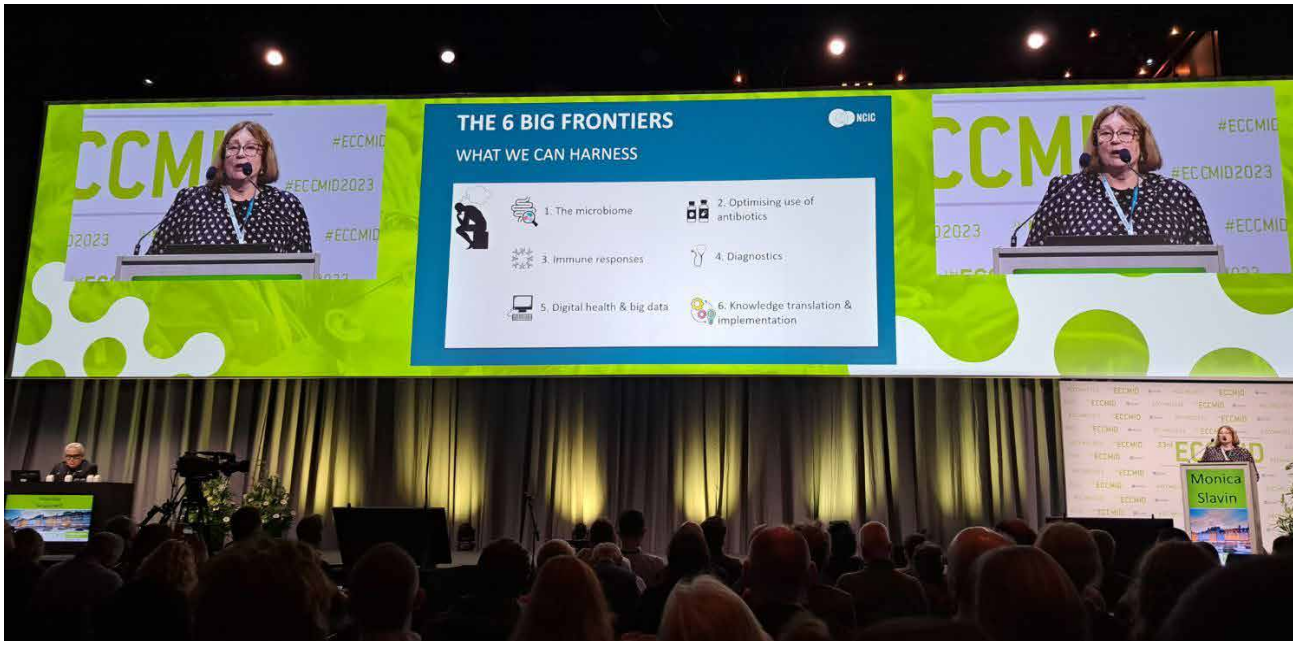
2023 metų balandžio 15–18 dienomis Kopenhagoje (Danija) vyko vienas svarbiausių ir populiariausių tarp infekcinių ligų gydytojų *Europos klinikinės mikrobiologijos ir infekcinių ligų asociacijos kongresas* (*ECCMID 2023*).

Balandžio 15 dieną dalyvavau 2 val. trukmės simpoziume *Šlapimo takų infekcijų antimikrobinio gydymo priežiūros iššūkiai ir galimybės*. Šlapimo takų infekcijos yra viena labiausiai paplitusių antibiotikų terapijos indikacijų tiek stacionare, tiek ambulatoriškai, todėl šių infekcijų antibakterinio gydymo priežiūra (angl. *stewardship*) yra ypač svarbi. Aurelienas Dinhas (Prancūzija) skaitė pranešimą apie komplikuotas šlapimo takų infekcijas, Katrine Hartung Hansen (Danija) – apie šiuolaikines greitosios šlapimo takų infekcijų diagnostikos galimybes ir ateities perspektyvas, Angela Huttner (Šveicarija) – apie pasikartojančias šlapimo takų infekcijas, José Molina Gil-Bermejo (Ispanija) – apie šlapimo takų infekcijas po urologinių operacijų ir intervencijų.

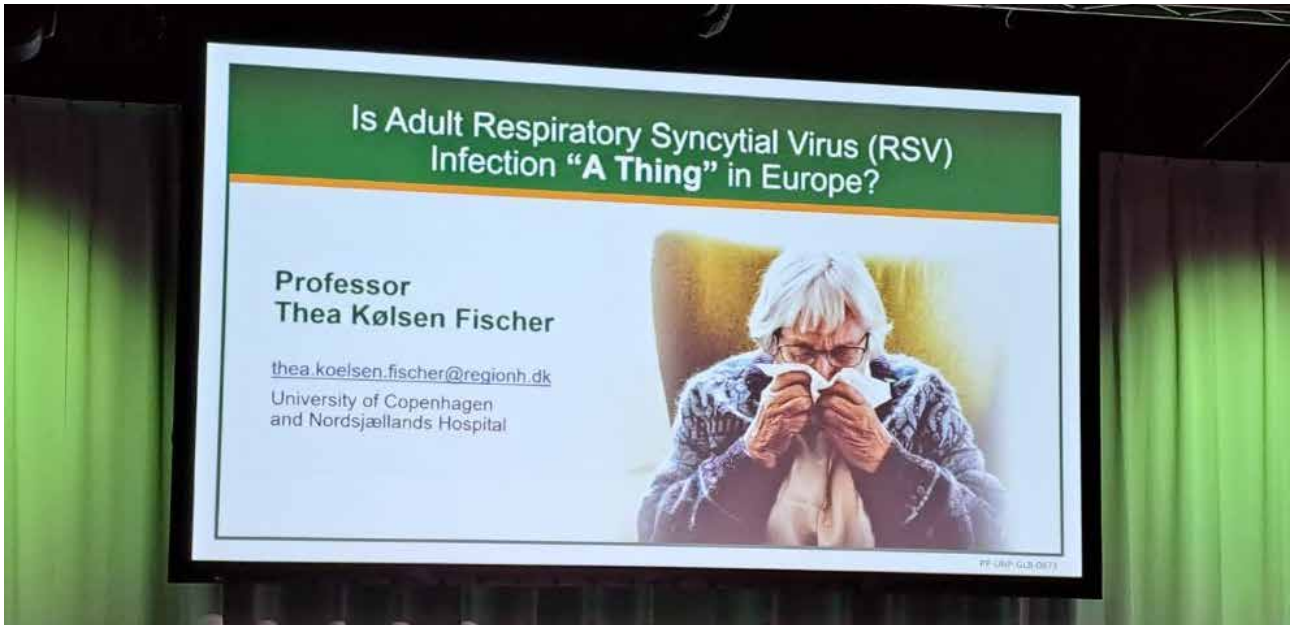
Klausiausi prof. Monicos Slavin, vadovaujančios Nacionaliniam vėžio infekcijų tyrimų meistriškumo centrui Melburno universitete (Australija), paskaitos apie imunosupresinės būklės asmenų infekcijų naujausias diagnostikos ir gydymo galimybes.

Dalyvavau simpoziume apie erkių pernešamas ligas ir jų prevenciją. Šiame simpoziume daugiausia dėmesio skirta Laimo ligai ir erkiniam encefalitui. Buvo apžvelgta erkių platinamų ligų kitimo ir geografinės tendencijos. Supažindinta su naujausiais duomenimis apie vakcinos nuo erkinio encefalito veiksmingumą, erkinio encefalito ir Laimo ligos diferencinės diagnostikos ir gydymo galimybes.

Vėliau simpoziume *Invazinių grybelinių infekcijų augimas: šiuolaikiniai diagnostikos, gydymo ir profilaktikos metodai* įsisavinau žinias apie invazines grybelines infekcijas. Apie invazines grybelines infekcijas pranešimus skaitė dr. Matteo Bassetti *Invazinių grybelinių infekcijų padažnėjimas: nerimo priežastis*, dr. Patricia Munoz *Ar pakankamai laiku diagnozuojame invazines grybelines infekcijas, taip pagerindami ligonių baigtis?* bei dr. Oliveris A. Cornely *Ar išsemtas antigrybelinių vaistų arsenalas?* Gydytojai gali nepakankamai įvertinti sunkių grybelinių infekcijų, pavyzdžiui, tokių kaip invazinė kandidozė, epidemiologiją ir naštą. Norint pasiekti sėkmingų rezultatų, svarbu nustatyti rizikos veiksnius, ypač tarp hospitalizuotų ir imunosupresinės



Akimirkos iš ECCMID 2023



Akimirkos iš ECCMID 2023

būklės asmenų. Šiuo metu vartojami antigrybeliniai vaistai turi trūkumų, susijusių su prasiskverbimu į audinius, farmakokinetika ir (arba) farmakodinamika. Klinikinėje praktikoje bus pradėti taikyti nauji terapiniai metodai sunkių grybelinių infekcijų gydymui ir profilaktikai. Šiame simpoziume ekspertai aptarė invazinių grybelinių infekcijų (IFI) rizikos veiksnius ir naujausias profilaktikos, diagnostikos ir gydymo gaires. Taip pat aptartos naujos terapijos priemonės, skirtos IFI gydymui ir profilaktikai.

Kadangi dalyvauju *ECCMID* organizuojamuose antimikrobinio gydymo priežiūros kursuose (*AMS Certificate 2022–2024*), dalyvavau *AMS Certificate* lektorių ir studentų susitikime, kuriame aptarti buvę kursai, vykdomi projektai ir pasiūlymai mokymams patobulinti.

Vakare dalyvavau oficialiame konferencijos atidaryme.

Balandžio 16 dieną išklausiau aktualius pranešimus apie praeitų metų aktualijas ir naujausią literatūros apžvalgą simpoziume *Year in...* Buvo 4 pranešimai: *Klinikinės mikrobiologijos metai*, *Infekcijų kontrolės metai*, *Infekcinių ligų metai* ir *Naujieji visuomenės sveikatos metai*.

Vėliau dalyvavau seminare apie virusų poveikį centrinei nervų sistemai (CNS). CNS gali pažeisti daugybė virusų, dėl kurių sukeltų ligų pasireiškia sunkūs simptomai ir mirtingumas. Tai gali būti tiek seniai žinomi virusai, tiek naujai atsirandančios ar zoonozinės virusinės infekcijos. Pavyzdžiui, COVID-19 sergantiems pacientams CNS simptomai gali pasireikšti tiek ūmioje, tiek vėlesnėse ligos fazėse. Endeminis Zikos virusas turėjo niokojantį poveikį užsikrėtusių Centrinės ir Pietų Amerikos asmenų CNS, o virusinės infekcijos jau dešimtmečius, kaip įtariama, gali prisidėti prie išsėtinės sklerozės (IS) patogenezės. Šiame simpoziume žinomi pranešėjai diskutavo aktualiomis neurovirologijos temomis.

Vėlesnio simpoziumo metu susipažinau su smegenų abscesų diagnostikos ir gydymo *ECCMID* gairėmis.

Balandžio 17 dieną dalyvavau simpoziume apie hospitalines infekcijas, infekcijų prevenciją ir kontrolę. Ypač akcentuotas dėmesys apie infekcijų kontrolę reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuose. Išklausytos paskaitos: *Su sveikatos priežiūra susijusių infekcijų numatymas ir tikslinės intervencijos* bei *Individualizuota perioperacinė antibiotikų terapija ir hospitalinių infekcijų kontrolė RITS.*

Kita aktuali tema, analizuota seminare, buvo RSV infekcijos vyresnio amžiaus asmenims. RSV žinomas kaip dažnas vaikų infekcijos sukėlėjas. Mažiau yra žinoma apie šios infekcijos dažnį ir poveikį vyresniems asmenims, ypač esant imunosupresinėms būklėms. Aptarta RSV infekcijos epidemiologija, diagnostikos, prevencijos ir gydymo galimybės.

Dalyvavau susitikime su ekspertais parazitinių infekcijų tema. Aptartos maliarijos aktualijos bei kitos endeminės retesnės parazitinės infekcijos.

Dalyvavau *VACCELERATE* klinikinių tyrimų tinklo narių susitikime. Tinklas buvo sukurtas COVID-19 vakcinos tyrimams koordinuoti ir vykdyti. Tinklą sudaro akademinės institucijos iš visos Europos – konsorciumui vadovauja Kelno universitetinė ligoninė (Vokietija). Šiuo metu jį sudaro 29 nacionaliniai partneriai, 18 Europos Sąjungos (ES) valstybių narių ir 5 šalys, asocijuotos su ES mokslinių tyrimų programa *Horizontas 2020*. Aptartos tolesnės bendradarbiavimo galimybės.

Eureka tarptautinė transliacinės medicinos vasaros mokykla



Dokt. Ieva Kubiliūtė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Šių metų liepos 2–7 dienomis Utrechte (Nyderlandai) vyko kasmetė Eureka tarptautinė transliacinės medicinos vasaros mokykla (angl. *Eureka International Summer Course in Translational Medicine*), kurią organizavo Utrechto universiteto Medicinos fakultetas. Šiemet pirmą kartą istorijoje galimybę dalyvauti šioje mokykloje turėjo ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto studentai bei doktorantai – infekcinių ligų gydytoja, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinikos doktorantė Ieva Kubiliūtė bei Vilniaus universiteto vaikų neurologijos gydytojas rezidentas Kajus Merkevičius.

Transliacinė medicina – tai jungtis tarp fundamentinių tyrimų, kuriais siekiama suprasti ligų vystymosi mechanizmus, ir klinikinių tyrimų, kuriais siekiama įvertinti naujų gydymo metodų efektyvumą ir saugumą pacientams. Šios mokslo srities tikslas – tiesiogiai padėti ir pagerinti asmens ir (ar) visuomenės sveikatą, tai yra atlikti tokius tyrimus, kurių išvadas būtų galima paversti tiesiogiai praktikoje naudojamu diagnostikos metodu, vaistais, intervencinėmis procedūromis ir pan. Deja, ši sritis neveikia taip sėkmingai, kaip galėtų. Eureka vasaros mokykla siekia pabandyti išspręsti šią esminę biomedicinos mokslų problemą ir parengti bei išugdyti naują transliacinės medicinos mokslininkų kartą, kuri suprastų, kaip veikia mokslo sistema, ir turėtų tinkamų įgūdžių bei kompetencijų vykdyti mokslinius tyrimus.



Eureka tarptautinės transliacinės medicinos vasaros mokyklos studentai ir dėstytojai

Vasaros mokykloje dalyvavo beveik 30 medicinos studentų bei doktorantų iš skirtingų šalių ir žemynų. Savaitę vykusiuose mokymuose studentai buvo supažindinti ne tik su transliacinės medicinos principais, įgūdžiais ir strategijomis, reikalingomis šioje mokslo srityje, bet kartu ir gilinosi į tokias tematikas kaip intelektinė nuosavybė ir patentai, nacionalinis bei tarptautinis tyrimų ir išradimų reglamentavimas, *Open science* principas. Mokyklos dėstytojai ir mokslininkai dalijosi savo (ne) sėkmės istorijomis, kuriose netrūko pakilimų bei nuopuolių, sudėtingų sprendimų, pakeitusių jų gyvenimą nuo akademinės karjeros iki karjeros versle. Visą savaitę studentai atliko transliacinės medicinos atvejo analizę ir turėjo paruošti naujo hipotetiškai kuriamo vaisto sukūrimo ir I fazės klinikinio tyrimo projektą, atsižvelgdami į skirtingus suinteresuotų asmenų bei institucijų interesus – mokslininko, gydytojo, paciento, politiko, verslininko.



Eureka tarptautinės transliacinės medicinos vasaros mokyklos studentai kūrybiškumo dirbtuvėse

Nepaisant intensyvaus dalykinio vasaros mokyklos turinio, labai daug dėmesio mokymuose buvo skiriama ir asmenybės bei profesiniam tobulėjimui – konfliktų sprendimui, asmenybės atsparumo ugdymui, ryšio ir bendrystės kūrimui, pažeidžiamumui ir kūrybiškumo atradimui bei puoselėjimui. Visą savaitę tęstinai vyko mentorystės sesijos, kurių metu studentai, padedant kitiems studentams bei priskirtam mentoriui bandė išnarplioti ir pamėginti rasti sprendimo būdų šiuo metu labiausiai nerimą keliančiai dilemai savo gyvenime.

Eureka tarptautinės transliacinės medicinos vasaros mokyklos savaitė buvo itin intensyvi. Jos metu pavyko įgyti naujų įgūdžių ne tik transliacinės medicinos, bet ir *minkštųjų kompetencijų* (dar kitaip vadinamų *žmogiškųjų kompetencijų*) srityje, kurios mus lydi ne tik profesiniame, bet ir kasdieniame gyvenime.

MEDPRAKTIKA
SVETAINĖ MEDIKAMS
Patogesnė registracija į konferencijas
Galimybė skaityti naujausius leidinius "Online"
Visi konferencijų pažymėjimai vienoje vietoje
Pirmieji sužinosite naujienas apie artėjančias konferencijas ir naujausius leidinius

Lietuvos infektologų draugijos valdybos nariai aktyviai dalyvauja rengdami Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymus



LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

ĮSAKYMAS

DĖL NACIONALINIŲ RACIONALAUS ANTIMIKROBINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ VARTOJIMO REKOMENDACIJŲ TVIRTINIMO

2023 m. balandžio 28 d. Nr. V-522
Vilnius

https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/c0da29f0e63d11ed9978886e85107ab2

Rekomendacijas rasite šio žurnalo numerio priede.



LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

ĮSAKYMAS

DĖL ANTIMIKROBINĖMS MEDŽIAGOMS ATSPARIŲ MIKROORGANIZMŲ IR HOSPITALINIŲ INFEKCIJŲ PLITIMO PREVENCIJOS IR KONTROLĖS 2023–2027 METŲ VEIKSMŲ PLANO TVIRTINIMO

2023 m. vasario 8 d. Nr. V-192
Vilnius

https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/5d46d200a7f211ed924fd817f8fa798e

---



LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

ĮSAKYMAS

DĖL LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRO 2010 M. GEGUŽĖS 3 D. ĮSAKYMO NR. V-384 „DĖL ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSO LIGOS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO, KOMPENSUOJAMO IŠ PRIVALOMOJO SVEIKATOS DRAUDIMO FONDO BIUDŽETO LĖŠŲ, TVARKOS APRAŠO PATVIRTINIMO“ PAKEITIMO

2023 m. vasario 21 d. Nr. V-235
Vilnius

https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/079c0ed2b22711ed924fd817f8fa798e

Lietuvos infektologų draugijos rekomenduojamas skiepijimo kalendorius Lietuvoje (2023 metai)

Vakcina	Amžius																							
	Iki 24 val.	2–3 paros	1 mėnesio	2 mėnesių	3 mėnesių	4 mėnesių	5 mėnesių	6 mėnesių	12–15 mėnesių	15–16 mėnesių	18 mėnesių	2 metų	6–7 metų	11 metų	15 metų	16 metų	18–19 metų	23 metų	25–26 metų	34–45 metų	46–49 metų	50–59 metų	60–64 metų	65–74 metų	≥75 metų
Tuberkuliozės vakcina		BCG																							
Hepatito B vakcina	HepB*		HepB					HepB												HepB1, HepB2, HepB3†					
Kokliušo, difterijos, stabligės vakcina				DTaP		DTaP		DTaP			DTaP		DTaP		Tdap				Td kas 10 metų						
																	Tdap kiekvieno nėštumo metu 27–36 nėštumo savaitėmis								
																			Td kas 10 metų, viena revakcinacija Tdap						
B tipo *Haemophilus influenzae* infekcijos vakcina				Hib		Hib		Hib			Hib														
Poliomielito vakcina				IPV		IPV		IPV			IPV		IPV												
Pneumokokinės infekcijos vakcina				PCV		PCV			PCV**			PCV*****												PCV, PPSV††	PCV, PPSV††
Tymų, epideminio parotito, raudonukės vakcina										MMR**			MMR												
Žmogaus papilomos viruso infekcijos vakcina														HPV1, HPV2***			HPV1, HPV2, HPV3†††								
B tipo meningokokinės infekcijos vakcina					MenB		MenB		MenB**							MenB1, MenB2††††									
Rotavirusinės infekcijos vakcina				RV		RV		RV****																	
Inaktyvinta gripo vakcina								IIV4******																IIV4 kasmet	
								IIV4 kasmet																	
Vėjaraupių vakcina									VAR1, VAR2†††††																
Erkinio encefalito vakcina									EEV1, EEV2, EEV3, po to kas 3-5 metai††††††																
Rekombinantinė juostinės pūslelinės vakcina																						RZV1, RZV2†††††††			

Vakcinos, įtrauktos į Nacionalinį skiepų kalendorių. Vakcinos, įtrauktos į Nacionalinį skiepų kalendorių rizikos grupėms. Papildomai rekomenduojamos vakcinos.

1. BCG – tuberkuliozės vakcina, HepB – hepatito B vakcina, DTaP – kokliušo (neląstelinio), difterijos, stabligės vakcina, Hib – B tipo *Haemophilus influenzae* infekcijos vakcina, Tdap – kokliušo (neląstelinio), difterijos, stabligės (suaugusiųjų) vakcina, IPV – inaktyvinta poliomielito vakcina, PCV – pneumokokinės infekcijos (konjuguota) vakcina, MMR – tymų, epideminio parotito, raudonukės vakcina, HPV – žmogaus papilomos viruso infekcijos vakcina, RV – rotavirusinės infekcijos vakcina, MenB – B tipo meningokokinės infekcijos vakcina, Td – difterijos, stabligės vakcina, EEV – erkinio encefalito vakcina, PPSV – pneumokokinė polisacharidinė vakcina, RZV vakcina – rekombinantinė *Herpes zoster* vakcina, VAR – vėjaraupių vakcina, IIV4 – inaktyvinta gripo vakcina.
2. HepB* pirma dozė turi būti įskiepijama naujagimiui per 24 val. po gimimo.
3. PCV** ir MenB** gali būti skiepijama kartu (vieno vizito metu) su MMR** vakcina.
4. HPV*** skiepijami visi vaikai, skiepijimo schemą sudaro 2 HPV dozės (tarp 1-os ir 2-os HPV dozių turi būti ne trumpesnis kaip 6 mėnesių laikotarpis).
5. RV**** 3-ia dozė skiepijama, jei skiepijama penkiavalente RV, ir 3 dozių schema, nurodyta vaistinio preparato charakteristikų santraukoje.
6. PCV***** skiepijami rizikos grupių asmenys pagal 2023 05 25 suvestinę redakciją Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2015 m. spalio 8 d. įsakymo Nr. V-1130 „Dėl pneumokokinės infekcijos rizikos grupių patvirtinimo“.
7. IIV4****** Valstybės biudžeto lėšomis nuo gripo gali būti skiepijami šioms rizikos grupėms priklausantys asmenys: nėščiosios (bet kuriuo nėštumo laikotarpiu); asmenys, sergantys lėtinėmis ligomis nepriklausomai nuo jų amžiaus (taip pat ir vaikai); asmenys, gyvenantys socialinės slaugos ir globos įstaigose (taip pat ir vaikų globos įstaigose); asmenys nuo 65 metų ir vyresni. Skiepijama prieš gripo sezoną. Vaikai nuo 6 mėnesių iki 8 metų pirmą kartą skiepijami 2 dozėmis su ≥4 savaičių intervalu.
8. HepB† neskiepytiems vaikystėje (gimusiems iki 1989 10 05), HBsAg, anti-HBc ir anti-HBs neigiamiems asmenims 3 dozių po 20 µg kursas pagal schemą 0, 1 ir 6 mėnesius. Jeigu, praėjus >1 mėnesiui po 3-ios hepatito B vakcinos dozės, anti-HBs yra <10 mTV/ml, rekomenduojama skiepyti iš naujo 3 HepB vakcinos dozėmis. Galimos kitos skiepijimo schemos pagal vakcinų aprašus. Spręsti, ar reikia skiepyti asmenis, vyresnius nei 60 metų, atsižvelgiant į galimą kontakto riziką.
9. PCV, PPSV†† PCV20 arba PCV13 (PCV15) (šiuo atveju praėjus 1 metams papildomai skiriama PPSV23). Asmenis, anksčiau skiepytus PCV13, rekomenduojama papildomai skiepyti PPSV23 arba PCV20.
10. HPV††† neskiepytiems vaikystėje (gimusiems iki 2004 09 01) asmenims 3 dozių kursas pagal schemą 0, 1 (2) ir 6 mėnesius (priklausomai nuo vakcinų gamintojo) iki 45 metų vyrams ir moterims.
11. MenB†††† anksčiau neskiepytiems 2 dozės MenB-4C (*Bexsero*) su mažiausiai 1 mėnesio intervalu tarp dozių arba 2 dozės MenB-FHbp (*Trumenba*) su bent 6 mėnesių intervalu.
12. VAR††††† vėjaraupiams imliems (nesirgusiems vėjaraupiais, juostine pūsleline, neskiepytiems nuo vėjaraupių, esant neigiamam VZV IgG arba kurių imuninė būklė vėjaraupiams nėra žinoma ir nevartojantiems imunosupresinio gydymo) iki 45 metų 2 dozės su 4–8 savaičių intervalu pagal vakcinų aprašus.
13. EEV†††††† erkinio encefalito vakcina 3 vakcinos dozės 0, 1–3, 5–12 mėnesius. Pirmoji sustiprinamoji dozė skiepijama po 3 metų, vėliau – kas 5 metus, nuo 50 metų – kas 3 metus (priklausomai nuo vakcinos gamintojo). Įkandus erkei, vakcinacijos atidėti nereikia.
14. RZV††††††† persirgusiems vėjaraupiais 2 vakcinos dozės. Tarp vakcinos dozių rekomenduojamas 2–6 mėnesių intervalas.

Į lentelę neįtraukta poekspozicinė (stabligės, pasiutligės ir kt.) profilaktika, vakcinos keliautojams ir vakcinos nuo COVID-19 bei beždžionių raupų dėl besikeičiančios padėties. Dėl papildomai rekomenduojamų vakcinų ir indikacijų rizikos grupių asmenims remtis detalesnėmis rekomendacijomis pagal atitinkamas rizikos būkles.

LID Lietuvos infektologų draugija

PNEUMOKOKINĖS INFEKCIJOS RIZIKOS GRUPIŲ, KURIOS SKIEPIJAMOS PNEUMOKOKINĖS INFEKCIJOS POLISACHARIDINE KONJUGUOTA VAKCINA VALSTYBĖS BIUDŽETO LĖŠOMIS, SĄRAŠAS

	VAIKAI	SUAUGUSIEJI
AMŽIUS		75 m. ir vyresni
PLAUČIŲ LIGOS	J45-J46, J47 E84	J44 J45–J46
NEUROLOGINĖS LIGOS	G70-G73 G80	G96.0
ŠIRDIES YDOS / LIGOS	Q20-Q25	I50
CUKRINIS DIABETAS	E10-E14	E10-E14
NAVIKAI	C00-D48	C00-C96 D46-D47
INKSTŲ LIGOS	N04 N18	N04 N18.4-N18.5
DIALIZĖ	N18.5 Z49.1, Z49.2	N18.5 Z49.1, Z49.2
KEPENŲ LIGOS	K71.3-K71.7, K73-K74 Q44.2	K74
IMUNOSUPRESIJA	D73.0, D80-D84 M05-M08, M30-M36, M79, Z94 Q89.01	D73.0, D80-D84, D89.8 Q89.01
KOCHLEARINIAI IMPLANTAI	Z96.2	Z96.2
ŽIV	B20-B24 Z21	B20-B24 Z21
TRANSPLANTACIJA		Z94, Z94.8
REUMATINĖS LIGOS		M02-M08, M13, M30-M36, M45 M46

Nacionalinis visuomenės sveikatos centras

Parengta pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2015-10-08 įsakymą Nr. V-1130 „Dėl Pneumokokinės infekcijos rizikos grupių patvirtinimo“, 2016-07-11 Nr. V-924, 2017-06-29 Nr. V-813, 2018-09-11 Nr. V-999, 2023-01-10 Nr. V-23 ir 2023-05-24 Nr. V-607

MEDPRAKTIKA
SVETAINĖ MEDIKAMS



PEDIATRIJA

Žurnalo prenumerata metams 30 Eur

Apmokėti galima Jums patogiu būdu – pavedimu (nurodyti leidinio pristatymo adresą ir gavėjo vardą, pavardę) ir Lietuvos pašto skyriuje.

Reikalingi duomenys mokant pavedimu:

- Įmokos gavėjas UAB „Baltijos idėjų grupė ir partneriai“
- Įmonės kodas 126225934
- A.s. Nr. LT78 7044 0600 0048 1754

BIG
BALTIJOS IDĖJŲ GRUPĖ IR PARTNERIAI

Daugiau informacijos apie prenumeratą – žurnalo „Internistas“ redakcijoje
Olimpiečių g. 5–12, 09237 Vilniuje
Tel. (8 5) 210 71 39, el. p. info@idejugrupe.lt

Nėščiųjų skiepijimas kokliušo komponentą turinčia vakcina

KLINIKINĖS REKOMENDACIJOS

Patvirtinta Lietuvos akušerių ginekologų valdybos 2022 10 19

Skiepai nuo kokliušo yra labiau aktualūs ne dėl nėščiųjų, o dėl kūdikių sveikatos. Besilaukiančių moterų sergamumas kokliušu nesiskiria nuo šios ligos paplitimo tarp suaugusių moterų.

Didžiausią žalą kokliušas daro naujagimiams ir kūdikiams, ypač iki 6 mėnesių amžiaus, nes jų imunitetas yra silpnas, ir jie yra itin imlūs šiai infekcijai. Sunkiausiai serga kūdikiai – maždaug pusei jaunesnių nei 1 metai kūdikių reikalingas gydymas stacionare, jiems išsivysto komplikacijos – pneumonija, apnėja, neurologiniai sutrikimai. Apie 1 proc. kūdikių dėl šios ligos miršta.

Kokliušo vakcina

Monovalentės kokliušo vakcinos nėra. Skiepijama sudėtine kokliušo komponentą turinčia vakcina – stabligės, difterijos ir kokliušo neląsteline, komponentine, mažesnio antigenų kiekio vakcina (Tdap).

Skiepijimo laikas

- Rekomenduojamas skiepijimas kokliušo komponentą turinčia (Tdap) vakcina 27+0–36+0 nėštumo savaitę.
- Esant neišnešiotumo rizikai, galima vakcinacija ir anksčiau (nuo 20 nėštumo savaitės, tikslas – užtikrinti reikalingą antikūnų kiekį, reikalingą anksčiau gimusio naujagimio apsaugai).
- Skiepijama kiekvieno nėštumo metu, net jeigu nepraėjo ir 12 mėnesių nuo paskutinio įskiepijimo.
- Kilus kokliušo protrūkiui ar prireikus suleisti stabligės vakciną susižeidus, Tdap galima įskiepyti ir anksčiau. Tuo atveju antrą kartą šio nėštumo metu vakcina neskiriama.

Skiepijimo dažnis

- Jeigu nėščioji yra pilnai pasiskiepijusi stabligės, difterijos ir kokliušo vakcina (skiepijama kas 10 metų), užtenka kokliušo komponentą turinčia vakcina skiepytis 1 kartą nėštumo metu 27+0–36+0 nėštumo savaitę.
- Jeigu nėščioji buvo skiepyta sustiprinamąja stabligės ir difterijos vakcina (Td) anksčiau nei prieš 10 metų, nėštumo metu skiepijimas trivalente Tdap vakcina užtikrina imuniteto ir nuo stabligės bei difterijos palaikymą kitiems 10 metų.
- Jeigu nėščioji nebuvo visiškai ar pilnai paskiepyta nuo stabligės ir difterijos (3 vakcinos dozės), tą galima saugiai padaryti nėštumo metu. Skiepijama 2 dozėmis stabligės ir difterijos (Td) ir 1 stabligės, difterijos ir kokliušo (Tdap) vakcina. Tdap vakciną rekomenduojama įskiepyti 27+0–36+0 nėštumo savaitę. Rekomenduojamas skiepų planas 0, 4 savaitės po pirmosios dozės ir 6–12 mėnesių po pirmosios dozės.

Vakcinos efektyvumas ir saugumas

- Vakcinos efektyvumas siekia 90 proc.
- Vakcinos saugumas. 2017 metais M. McMillan paskelbė sisteminę apžvalgą – nei motinai, nei naujagimiui ar kūdikiui nenustatyta daugiau nepageidaujamų reiškinių.

Kitos rekomendacijos

- Jeigu gimdyvė nepaskiepyta nėštumo metu, stabligės, difterijos ir kokliušo vakcina rekomenduojama įskiepyti iš karto po gimdymo.
- Rekomenduojama paskiepyti ir visus suaugusiuosius, kurie gali turėti artimą kontaktą su naujagimiu ir kūdikiu (iki 1 metų). Geriausia tai atlikti 2 savaitės iki planuojamos gimdymo datos. 50 proc. atvejų kūdikiai kokliušu užsikrečia nuo šeimos narių.
- Rekomenduojama skiepyti ir medicinos darbuotojus, dirbančius su nėščiosiomis, gimdyvėmis ir naujagimiais.

LITERATŪRA

1. Akušerijos metodika. Antenatalinė priežiūra 2020.
2. A. Mickienė. M. Minkauskienė. Perinatalinė infekcija, 2015.
3. ACOG Committee Opinion No. 741: Maternal Immunization. Obstet Gynecol. 2018; 131 (6): e214.
4. ACOG Committee Opinion No. 772: Immunization Implementation Strategies for Obstetrician- Gynecologists. Obstet Gynecol. 2019; 133 (3): e254.
5. EBCOG position statement: Vaccination in pregnancy. Benedetto C, Carosso A, Corezzi M, Zotti CM; EBCOG. EBCOG position statement: Vaccination in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Sep; 240: 375–376. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.022.
6. Yawetz S. Immunizations during pregnancy. www.UpToDate Literature review current through: Sep 2022.
7. Nassar AH, Visser GHA, Nicholson WK, Ramasauskaite D, Kim YH, Barnea ER; FIGO Statement: Vaccination in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2021 Feb; 152 (2): 139–143.
8. McMillan M, Clarke M, Parrella A, et al. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. Obstet Gynecol 2017; 129: 560.

Rekomendacijas parengė

gyd. Raminta Baušytė,

prof. dr. Meilė Minkauskienė, prof. dr. Diana Ramašauskaitė

PASYVI APSAUGA NUO KOKLIUŠO ANKSTYVUOJU KŪDIKYSTĖS LAIKOTARPIU MOTINOMS PASISKIEPIJUS NĖŠTUMO METU[1]



Nėščiąsias rekomenduojama skiepyti nuo difterijos, stabligės ir kokliušo 27-36 nėštumo savaitę.[2,3]

Adacel®

Vakcina nuo difterijos, stabligės ir kokliušo (neląstelinė, komponentinė) (adsorbuota, su mažesniu antigeno(-ų) kiekiu)

ADACEL injekcinė suspensija užpildytame švirkšte. Vienoje (0,5 ml) vakcinos dozėje yra: difterijos anatoksino (ne mažiau kaip 2 TV (2 Lf)), stabligės anatoksino (ne mažiau kaip 20 TV (5 Lf)), kokliušo antigenų (kokliušo anatoksino – 2,5 mcg, filamentinio hemagliutinino – 5 mcg, pertaktino – 3 mcg, fimbrijos 2-ojo ir 3-iojo tipo – 5 mcg), adsorbuota aliuminio fosfatu – 1,5 mg (0,33 mg Al3+). **Terapinės indikacijos.** 4 metų ir vyresnių asmenų kartotinė (po pirminio skiepijimo) aktyvi imunizacija nuo stabligės, difterijos ir kokliušo. Pasyvi apsauga nuo kokliušo ankstyvuoju kūdikystės laikotarpiu motinoms pasiskiepijus nėštumo metu. ADACEL reikia vartoti laikantis oficialių rekomendacijų. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** Dozavimas. Viena 0,5 ml dozė skiriama visoms indikacijose nurodytoms amžiaus grupėms. Paaugliams ir suaugusiesiems, kuriems skiepijimo difterijos ar stabligės vakcina kursas nėra baigtas arba kuriems duomenų apie tokią vakcinaciją nėra, galima skirti vieną ADACEL dozę kaip dalį vakcinacijos serijos apsaugant nuo kokliušo bei dauguma atvejų ir nuo stabligės bei difterijos. Vieną papildomą difterijos ir stabligės (dT) vakcinos dozę galima skirti po mėnesio, o nuo pirmosios dozės praėjus 6 mėnesiams, galima skirti 3-ąją difterijos ar dT vakcinos dozę, siekiant optimizuoti apsaugą nuo ligos (daugiau informacijos pateikta PCS). Sprendimas dėl dozių skaičiaus ir grafiko turi būti priimtas remiantis vietinėmis rekomendacijoms. ADACEL galima skirti kartotinei vakcinacijai siekiant sustiprinti imunitetą difterijai, stabligei ir kokliušui 5–10 metų intervalais. ADACEL gali būti vartojamas sužeidimų atvejais, kai galima užsikrėsti stablige, kartu skiriant arba neskiriant stabligės imunoglobulino atsižvelgiant į oficialias rekomendacijas. ADACEL galima skirti nėščiosioms moterims antrojo ir trečiojo nėštumo trimestro metu siekiant suteikti kūdikiams pasyvią apsaugą nuo kokliušo. Vartojimo metodas. Viena (0,5 ml) vakcinos dozė leidžiama į raumenis. Pageidautina injekuoti į deltinį raumenį. **Kontraindikacijos**. ADACEL neturi būti skiriamas asmenims, turintiems žinomą padidėjusį jautrumą: difterijos, stabligės ir kokliušo vakcinoms; kuriam nors iš vakcinos komponentų; kuriai nors po gamybos likusiai medžiagai (formaldehidui ir glutaraldehidui), kuri gali būti neaptiktuose likutiniuose kiekiuose. ADACEL neturi būti skiriamas asmenims, kuriems pasireiškė nežinomos kilmės encefalopatija per 7 paras po ankstesnio skiepijimo vakcina, kurios sudėtyje buvo kokliušo antigenų. Skiepijimą ADACEL vakcina reikia atidėti, jei asmuo serga ūmine sunkia liga su karščiavimu.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės. ADACEL neturi būti skiriamas pirminei vakcinacijai. ADACEL negalima skirti asmenims, sergantiems progresuojančia neurologine liga, nevaldoma epilepsija ar progresuojančia encefalopatija, kol nebus nustatytas gydymo režimas ir būklė stabilizuosis. Vakcinos imunogeniškumą gali sumažinti imunosupresinis gydymas ar susilpnėjusi imuninė sistema. Dėl kraujavimo rizikos, injekuoti į raumenis reikėtų atsargiai pacientams gydomiems antikoaguliantais arba jei jiems yra krešėjimo sutrikimų. Tokiais atvejais injekcija skiriama giliai po oda, nors ir atsiranda padidėjusių lokalių reakcijų rizika. Po injekcinių vakcinų, įskaitant ADACEL, suleidimo ar net prieš jį gali pasireikšti sinkopė (apalpimas). Turi būti paruoštos apsaugos nuo kritimo sukelto sužalojimo ir apalpimo reakcijos kontrolės procedūros. Kaip ir su kitomis vakcinomis, ne visiems ADACEL vakcina paskiepytiems asmenims gali susidaryti 100 % apsauga. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, ADACEL gali būti skiriamas vienu metu su šiomis vakcinomis: inaktyvuota vakcina nuo gripo, vakcina nuo hepatito B, inaktyvuota ar peroraline vakcina nuo poliomielito ir rekombinantine vakcina nuo žmogaus papilomos viruso, atsižvelgiant į vietines rekomendacijas. Vienu metu skiriamas parenteralines vakcinas būtina leisti į skirtingas galūnes. **Nepageidaujamas poveikis.** Labai dažnas: anoreksija (sumažėjęs apetitas), galvos skausmas, diarėja, pykinimas, išplitęs skausmas ar raumenų silpnumas, artralgija ar sąnarių patinimas, nuovargis/silpnumas, bendras negalavimas, šaltkrėtis, skausmas injekcijos vietoje, eritema injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje. **Vaistinio preparato kiekis pakuotėje.** ADACEL injekcinė suspensija yra tiekiama 0,5 ml užpildytame švirkšte. Be adatos – pakuotėse po 1 arba 10; su 1 ar 2 atskiromis adatomis – pakuotėse po 1 arba 10. **Receptinis vaistas. Registruotojas.** SANOFI PASTEUR, Prancūzija. **Vietinis registruotojo atstovas:** UAB „Swixx Biopharma“, LT-01126, Bokšto g. 1-3, Vilnius, tel. +370 5 236 9140.

Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje www.vvkt.lt.

Reklamos teksto parengimo data: 2023-09-25.

MAT-LT-2300014

PM-LT-2023-10-4755

[1] Adacel preparato charakteristikų santrauka (2023-03-23). https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/25158

[2] Lietuvos akušerių ginekologų draugijos akušerinė metodika „Antenatalinė priežiūra“, 2020 m. redakcija. http://lagd.lt/data/public/uploads/2020/12/akuserine-metodika_antenataline-prieziura-2020.pdf. Peržiūrėta 2023-09-25

[3] Lietuvos akušerių ginekologų draugijos „Nėščiųjų skiepijimas kokliušo komponentą turinčia vakcina klinikinės rekomendacijos“ https://lagd.lt/data/public/uploads/2023/01/2022-10-19-sam_del-nesciuju-skiepijimas-kokliuso-komponenta-turincia-vakcina.pdf Peržiūrėta 2023-09-25.

UAB "Swixx Biopharma", LT-01126, Bokšto g. 1-3, Vilnius, tel. +370 5 236 9140

Swixx BioPharma Modern Medicines for All

sanofi

Leptospirozė

Prof. Raimonda Matulionytė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų
Infekcinių ligų centras

Įvadas

Leptospirozė – ūminė sisteminė infekcija, sukelianti karščiavimą, intoksikaciją, hemoraginius kraujagyslių, kepenų ir inkstų pažeidimus.

Etiologija

Leptospirozės sukėlėjai yra plonos, judrios, tankiai susisukusios gramneigiamos spirochetos – leptospiros. Jos priklauso *Leptospira* genčiai, *Leptospiraceae* šeimai ir *Spirochaetales* eilei. Leptospirų gentis skirstoma į 2 rūšis – nepatogeninę *Leptospira biflexa* ir patogeninę *Leptospira interrogans*. Pastaroji pagal paviršiaus lipopolisacharidų sudėtį skirstoma į 25 serogrupes ir apie 250 serovarų. Europoje labiausiai paplitusios yra *L. ictero-haemorrhagiae*, *L. grippotyphosa*, *L. australis*, *L. canicola* ir *L. sejroe* serogrupės.

Epidemiologija

Leptospirozė – plačiausiai pasaulyje paplitusi zoonozė. Ja sergama tiek vidutinio klimato, tiek atogrąžų regionuose, tačiau pastaruosiuose – 10 kartų dažniau. Didžiausias sergamumas registruojamas lietinguoju laikotarpiu atogrąžų zonoje ir vasaros pabaigos–rudens laikotarpiu vidutinio klimato regionuose.

Infekcijos šaltinis – laukiniai ir naminiai žinduoliai, ypač graužikai, galvijai, kiaulės, šunys, arkliai, avys, ožkos. Pagrindinis šaltinis, lemiantis ligos paplitimą, yra graužikai. Gyvūnams gali būti besimptomė arba klinikinė infekcijos formos. Jų metu jie nuolat ar su pertraukomis su šlapimu išskiria sukėlėjus, kuriais užteršiamas vanduo ir žemė. Ypač svarbūs lėtine leptospiroze sergantys gyvūnai, po ūminės ligos fazės leptospiras su šlapimu platinantys mėnesiais ar metais.

Patogeninės leptospiros atviruose vandens telkiniuose, kai pH 7,0–7,4, išsilaiko iki 30 dienų, drėgnoje dirvoje – 280 dienų, maisto produktuose – 2 dienas, nežūsta šaltyje. Patogeninės leptospiros jautrios tiesioginiams saulės spinduliams, didelei temperatūrai, dezinfekcinėms medžiagoms, rūgštinei terpei.

Žmogus leptospiromis užsikrečia tiesioginio arba netiesioginio sąlyčio su infekuoto gyvulio šlapimu ar audiniais būdu. Užkrato patenka per pažeistą odą arba sveikas gleivines. Tiesioginis kontaktas dažniausiai būdingas profesiniam užsikrėtimui (veterinarai, fermų, skerdyklų darbuotojai, gyvulių prižiūrėtojai, mėsininkai). Netiesioginio kontakto per drėgną žemę ar vandenį būdu užsikrečiama profesinėje (ūkininkai, vandens ir kanalizacijos sistemų priežiūros darbuotojai), buitinėje (iš netvarkingų šachtinių šulinių vartojamas vanduo) ar aktyvaus poilsio (žvejojant, nardant vandens telkiniuose ir užsiimant kitu vandens sportu) aplinkoje. Kartais užsikrečiama vartojant maistą, užterštą graužikų šlapimu, arba įkvepiant užkrėsto skysčio aerozolio lašelių. Žmogus nuo žmogaus užsikrečia labai retai.

Lietuvoje 2017–2021 metais registruota 20 leptospirozės atvejų, 2 iš jų baigėsi mirtimi.

Patogenezė

Per pažeistą, maceruotą odą arba sveikas gleivines limfiniais takais į kraujotaką patekusios leptospiros išplinta ir įsiskverbia į įvairius audinius, kuriuos daugiausiai pažeidžia per išsiskiriamus tarpininkus (sin. mediatorius) – endotoksiną, hemoliziną, lipazę. Leptospirų toksinai pažeidžia kapiliarų endotelio ląstelių membranas. Pagrindinis audinių pažeidimo elementas yra vaskulitas, pasireiškiantis endotelio edema, nekroze ir limfocitine infiltracija. Kapiliarų vaskulitas yra sisteminio pobūdžio, jo padarinių randama kiekviename pažeistame organe: inkstų (intersticinis nefritas ir kanalėlių nekrozė), kepenų (centrilobulinė nekrozė ir Kupfferio ląstelių proliferacija), plaučių (hemoraginis alveolitas), širdies (intersticinis miokarditas).

Pirmąją ligos savaitę leptospirų gali būti randama smegenų skystyje, antrąją – priekinėje akies kameroje, tačiau uždegiminius akių, centrinės nervų sistemos ir inkstų pokyčius nuo antrosios savaitės labiausiai lemia susidarę antigenų ir antikūnų kompleksai bei autoimuninis atsakas.

Persirgus susidaręs imunitetas neapsaugo nuo kitos serogrupės sukeliamos infekcijos.

Klinikiniai požymiai

Inkubacinio laikotarpio trukmė yra 2–26 dienos (vidutiniškai – 10 dienų). Ligos pradžia ūmi, o eigą dažniausiai sudaro 2 fazės – pradinė sepsio, po kurios būklė trumpam pagerėja, ir po jos – imuninė fazė. Sunkiais atvejais vieną fazę nuo kitos atskirti sudėtinga. Daugumą sunkių atvejų sukelia *L. icterohaemorrhagiae*, tačiau griežtos sąsajos tarp ligą sukėlusio serovarianto ir ligos sunkumo nėra.

Leptospirozė 80 proc. atvejų sukelia karščiavimą, nebūna kitų šiai infekcijai būdingų požymių ir praeina savaime, tačiau iki 20 proc. ligos forma būna sunki. Sunkios ligos formos metu išsivysto dauginis organų nepakankamumas ir gelta, meningitas, plaučių hemoragijos, kepenų ir inkstų funkcijų sutrikimai, širdies nepakankamumas. Vita tai gali baigtis mirtimi.

Pradinė sepsinė ligos fazė prasideda staiga didele su atoslūgiu (sin. remisine) temperatūra (38–40 °C) ir galvos skausmu. Vargina šaltkrėtis ir raumenų skausmas. Ryškus junginių paraudimas – vienas svarbiausių skiriamųjų požymių, retai nustatomas kitų infekcijų metu. Galimas pilvo skausmas, anoreksija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, rečiau – kosulys, faringitas, blauzdų makulopapulinis arba hemoraginis bėrimas. Objektyvūs požymiai yra pabrinkusios junginių kraujagyslės ir skausmingi blauzdų bei juosmens raumenys, rečiau – limfadenopatija, splenomegalija ir hepatomegalija. Ši fazė trunka 5–7 dienas, po jos dažniausiai būna 1–3 dienų pagerėjimas. Po jo karščiavimas gali išnykti, liga regresuoja arba gali progresuoti į sunkią formą.

Karščiavimo pasikartojimas rodo antrosios – imuninės – fazės pradžią. Nespecifiniai simptomai, karščiavimas ir raumenų skausmas, būna ne tokie ryškūs negu pirmojoje fazėje ir gali trukti nuo keleto dienų iki keleto savaičių. Daugumai pacientų išsivysto galvos skausmas, kuris leidžia įtarti meningito pradžią; meninginiai simptomai būna apie 50 proc. pacientų. Aseptinis meningitas – dažniausias imuninės begeltės ligos formos klinikinis sindromas. Galvinių nervų pažeidimas, sąmonės sutrikimas, kiti encefalito požymiai stebimi rečiau. Esant imuninei fazei, gali išsivystyti uveitas, iritas, iridociklitas, chorioretinitas.

Viena būdingiausių sunkios ligos formų, pasireiškiančių po trumpalaikio pagerėjimo, pasibaigus ūminei fazei, yra vadinamoji Weilo liga. Ja sergant sutrinka kepenų ir inkstų funkcijos. Sunkiais atvejais jau pradinėje fazėje ligos eiga tampa žaibiška. Tada staiga iki 40 °C ir daugiau padidėja temperatūra, greitai progresuoja kepenų nepakankamumas, gelta, išsivysto ūminis inkstų nepakankamumas, hemoraginis pneumonitas, ūminis respiracinio distreso sindromas (ŪRDS), miokarditas, aritmija, kolapsas. Inkstų nepakankamumo metu stebima hipokalemija, bet diurezės pokyčiai nėra būdingi. Sergant sunkia ligos forma, mirštamumas yra didelis (5–40 proc.).

Diagnostika

Klinikiniai požymiai ir rutininiai laboratoriniai tyrimai, išskyrus Weilo ligą, nėra specifiniai, todėl epidemiologinė anamnezė (galimas kontaktas profesinėje, buitinėje ar aktyvaus poilsio prie vandens šaltinių aplinkoje) yra labai svarbi įtariant leptospirozę.

Etiologinė diagnostika

Mikroskopinis tyrimas

Mikroskopinis kraujo ir šlapimo tyrimas tamsiajame regėjimo lauke ieškant ligos sukėlėjų pasižymi mažu jautrumu ir specifiškumu, todėl praktikoje atliekamas retai.

Pasėlis

Leptospirų išskyrimas pasėlyje neabejotinai pagrindžia diagnozę, tačiau tyrimo jautrumas mažas, o leptospiros auga lėtai, reikalinga speciali terpė. Ėminiai pasėliui imami atsižvelgiant į teigiamumo tikimybę pagal būdingą ligos eigą:

- leptospiremija pasireiškia kartu su karščiavimo ir kitų simptomų pradžia, todėl kraujo pasėlis atliekamas per pirmąsias 10 dienų nuo karščiavimo pradžios;
- esant meninginiams simptomams, likvoro pasėliui imama 5–15 ligos dienomis;
- šlapimas pasėliui imamas 15–25 dienomis.

Molekuliniai tyrimai

Leptospirų DNR nustatyti PGR metodu tinka tie patys ėminiai kaip ir pasėliui. Dėl galimybės ligą nustatyti anksti, atlikimo greičio, didelio jautrumo ir specifiškumo šis tyrimas turėtų būti pirmaeilis, tačiau metodika dar nėra standartizuota ir plačiai prieinama.

Serologiniai tyrimai

Serologiniai tyrimai yra pagrindinis diagnostikos metodas, tačiau tiksliai jų interpretacijai reikalingi poriniai serumai. Antikūnai prieš leptospiras susidaro pirmosios savaitės nuo karščiavimo pradžios pabaigoje, o antrasis tyrimas turi būti atliekamas dar po 2 savaičių.

Serologinių tyrimų auksiniu standartu laikoma mikroaglutinacijos reakcija (MAR), kuriai naudojami įvairių serogrupių gyvų leptospirų antigenai. Liga laikoma serologiškai patvirtinta, kai porinių serumų titras padidėja 4 kartus. Tai ypač aktualu endeminėse zonose, kur dalis žmonių gali turėti šių antikūnų dėl buvusios besimptomės ligos formos praeityje. Ne endeminiuose regionuose vienkartinis titras 1:200 ar keli titrai 1:100, esant klinikiniams ir epidemiologiniams duomenims, leidžia įtarti didelę ligos tikimybę. Po kelių savaičių diagnozė turi būti patvirtinta nustačius titro padidėjimą. Specifiniams antikūnams kraujyje nustatyti gali būti naudojamas ELISA ir kiti metodai, tačiau jų jautrumas ir specifiškumas mažesni už MAR.

Kiti tyrimai

Atlikus kraujo tyrimą, nustatoma neutrofilinė leukocitozė, sunkiais atvejais – anemija, trombocitopenija. Jau ūminėje fazėje būdingi šlapimo pokyčiai – nedidelė proteinurija ir piurija, kartais hematurija, būna hialino ir grūdėtųjų cilindrų. Jei sergama meningitu, likvore nustatoma limfocitinė pleocitozė, dažniausiai <500/mm^3, baltymo šiek tiek padaugėja, gliukozės koncentracija normali. Prasidedant geltai, nustatomas padidėjęs bilirubino, daugiausiai konjuguotojo, kiekis. Jei forma sunki, bilirubino gali padaugėti

iki 1 000 µmol/l, tačiau serumo transaminazių aktyvumas mažai didėja, iki 2–5 kartų. Atsirandant ūminiam inkstų nepakankamumui, kraujo serume padidėja šlapalo ir kreatinino bei kreatinfosfokinazės koncentracija. Esant inkstų nepakankamumui, atlikus inkstų biopsiją, nustatomas ūminis intersticinis nefritas, kartais – imuninių kompleksų glomerulonefritas. Plaučių pažeidimo rentgenologiniai požymiai yra mazgelinė ir mazginė, kartais susiliejančioji infiltracija.

Diferencinė diagnozė

Endeminėse zonose arba grįžus iš jų leptospirozė pirmiausia diferencijuojama nuo maliarijos, Dengės karštligės, čikungunijos, riketsiozių, vidurių šiltinės. Kitomis aplinkybėmis – nuo limfocitinio meningito, pielonefrito, toksinio hepatito, erlichiozės, virusų sukeltų infekcijų (ypač gripo, jei ligos forma lengva) ir hantaviruso sukelto hemoraginio inkstų ir (arba) plaučių sindromo. Diferencijuojant nuo virusinių hepatitų, prisimintina, kad, sergant leptospiroze, skirtingai nei sergant hepatitais, ilgai karščiuojama, parausta junginės, išsivysto leukocitozė, proteinurija, padidėja kreatinfosfokinazės kiekis ir tik šiek tiek padidėja transaminazių aktyvumas kraujyje.

Gydymas

Daugelis leptospirozės atvejų yra lengvi ir praeina be antibakterinio gydymo. Jei pacientas dėl ligos simptomų kreipiasi į gydytoją ir liga atpažįstama, antibakterinė terapija dažniausiai skiriama siekiant sumažinti ligos trukmę ir sukėlėjo platinimą per šlapimą.

Esant lengvai infekcijos formai, skiriama geriamojo doksiciklino (po 100 mg 2 k./d.) 5–7 dienas, amoksicilino (po 500 mg 3 k./d.) 7 dienas arba geriamojo azitromicino 1 g pirmąją dieną ir po 500 mg 1 k./p. antrąją ir trečiąją dienomis. Doksiciklinas ir azitromicinas taip pat sukelia veiksmingą poveikį riketsiozėms, kurias reikia atskirti nuo leptospirozės. Pradėti gydyti reikia įtarus infekciją, nelaukiant laboratorinių tyrimų duomenų, nes jie vėlai informatyvūs.

Pacientai, sergantys sunkia forma, gydomi penicilinu G (po 1,5 mln. VV kas 6 val. į veną), amoksicilinu (po 0,5–1,0 g kas 6 val. į veną), doksiciklinu (po 100 mg 2 k./d. į veną), ceftriaksonu (po 1,0–2,0 g 1 k./d. į veną).

Kaip ir sergant kitomis spirochetų sukeltomis ligomis, pradėjus antibakterinį gydymą, gali įvykti Jarischo ir Herksheimerio reakcija. Tai sisteminis uždegiminis atsakas į žūstančių leptospirų išskiriamą toksiną. Šis uždegiminis atsakas sukelia staigų temperatūros didėjimą ir kartu šaltkrėtį, hipotenziją, bėrimus ir galbūt kitų organų pažeidimo požymius. Norint išvengti šios reakcijos, galima skirti kortikosteroidų. Jų skiriama ne visada, nes dažniausiai reiškiniai nėra sunkūs ir per keletą valandų praeina savaime.

Nespecifinės terapijos priemonės (elektrolitų, gliukozės tirpalai, manitolis, laziksas, kartais gliukokortikosteroidai) skiriamos karščiavimui, skausmui, vėmimui, sąmonės sutrikimams, skysčių ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimui, inkstų nepakankamumui, hiperbilirubinemijai, hipotenzijai ir hemoragijoms gydyti. Esant sunkiam ir užsitęsusiam inkstų nepakankamumui, taikoma hemodializė. Inkstų funkcija gydomuoju laikotarpiu dažniausiai atsigauna.

Antiepideminės priemonės ir profilaktika

Leptospirozė yra privalomai registruojama liga. Būtinas pranešimas vietinei visuomenės sveikatos priežiūros įstaigai.

Atsižvelgiant į aplinkos sąlygas ir žmogaus veiklą, būtina mažinti didelės rizikos trukmę, naudoti apsaugos priemones, vykdoma vakcinacija ir chemoprofilaktika.

Pagrindinės profilaktikos priemonės – vengti tiesioginio kontakto su galbūt užsikrėtusiais gyvuliais ir netiesioginio kontakto su šlapimu užkrėsta žeme ir vandeniu. Viena profilaktikos priemonių – graužikų didėjimo kitimo stebėjimas ir deratizacija. Asmens apsaugos priemonių rūšys priklauso nuo vykdomos veiklos. Paprasčiausia dėvėti vandeniui nepralaidžius batus, apsaugos akinius, gumines pirštines, odos pažeidimus dengti vandeniui nepralaidžiais tvarsčiais. Vaikščiojimas basomis – dažnas rizikos veiksnys atogrąžų zonose.

Žmonių vakcinacija nėra paplitusi. Visos vakcinos yra negyvosios, specifinės serovariantui, dažniausiai nuo *L. ictero-haemorrhagiae*, ir skiriamos susidarius atitinkamoms epidemiologinėms aplinkybėms. Lietuvoje leptospirozės vakcinacija žmonėms netaikoma. Kai kuriose šalyse, tarp jų ir Lietuvoje, taikoma gyvulių imunizacija, tačiau susidaręs imunitetas trumpalaikis, todėl vakcinuoti reikia kasmet.

Esant neišvengiamai trumpo kontakto su leptospiromis rizikai (kareiviams, gelbėtojams po gamtos katastrofų endeminėse zonose arba vykdantiems kitą veiklą stovinčiame vandenyje), skiriama chemoprofilaktika doksiciklinu (200 mg gerti 1 k./sav.). Poekspozicinė chemoprofilaktika gali būti skiriama laboratorijų darbuotojams.

Medžiaga iš rengiamo infekcinių ligų vadovėlio

LITERATŪRA

1. Picardeau M, Pumarola T. *Leptospira* species. In: Cornaglia G, Courcol R, Hermann JL, Kahlmeter G, Peigue-Lafeuille H, Vila J, editors. European Manual of Clinical Microbiology. 1st ed. Epernay (Marne): Le Réveil de la Marne; 2012. p. 287–9.
2. Bronze MS, editor. emedicine.medscape.com [Internet]. Gompf SG, Jimenez JMH. Leptospirosis. [updated 2021 July 08, cited 2021 August 10]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/220563-overview.
3. Calderwood SB, Hirsh MS, Kauffmen CA, Sexton DJ, Weller PF, editors. UpToDate [Internet]. Day N. Leptospirosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. [updated 2019 September 26; cited 2021 August 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/leptospirosis-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=leptospirosis&source=search_result&selectedTitle=1~84&usage_type=default&display_rank=1.
4. Calderwood SB, Hirsh MS, Kauffmen CA, Sexton DJ, Weller PF, editors. UpToDate [Internet]. Day N. Leptospirosis: Treatment and prevention. [updated 2021 June 08, cited 2021 August 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/leptospirosis-treatment-and-prevention?search=leptospirosis&topicRef=5527&source=related_link.
5. Pilly E. Maladies Infectieuses et Tropicales. 3e edition. Paris: ALINEA Plus; 2014. p. 333–4.
6. Matulionyte R. Leptospirozė / Ambrozaitis A. (sudarytojas). Infekcinių ligų vadovas. Vilnius: Vaistų žinios: 2010, p. 267–71.

Diabetinės pėdos infekcija

Etiologija

Dažniausias diabetinės pėdos (DP) infekcijos sukėlėjas yra *Staphylococcus aureus,* tačiau galima ir polimikrobinė flora. Priklausomai nuo žaizdos tipo, trukmės ir vartotų antibiotikų, galima įtarti kitus infekcijos sukėlėjus (*1 lentelė*).

Patogenezė

Trys pagrindiniai mechanizmai, tiesiogiai susiję su cukriniu diabetu (CD), turi įtakos DP infekcijos išsivystymui:

- Diabetinė neuropatija, nulemianti pėdos ir žaizdos nejautrumą, dėl ko išsivysto mechaniniai pažeidimai;
- Angiopatija: mikroangiopatija ir makroangiopatija sutrikdo kraujotaką, todėl sulėtėja gijimas;
- Gynybos mechanizmų susilpnėjimas sutrikus neutrofilų funkcijai dėl hiperglikemijos.

Dėl to dažni nepastebėti odos trauminiai pažeidimai, kurie progresuoja iki blogai gyjančių opų, kraštutiniais atvejais iki gangrenos ir amputacijos. Uždegimo sukeltas mechaninis pėdos anatominių struktūrų užsispaudimas, kuris didina išemiją, skatina paviršinės infekcijos išplitimą gilyn, ypač į kaulų ir sąnarių sistemą.

Paplitimas

15–25 proc. CD sergančių pacientų išsivysto lėtinės DP opos ir 40–80 proc. atvejų šios opos infekuojasi. Infekcija yra antroji amputacijos priežastis po kraujagyslių patologijos CD sergantiems pacientams. DP kaulų osteomielitas nustatomas nuo 20 proc. iki 60 proc. DP infekcijos atvejų, priklausomai nuo infekcijos sunkumo. Osteomielitas padidina antibakterinio gydymo ir hospitalizavimo trukmę, blogo infekcijos gijimo, pasikartojimo ir amputacijos riziką.

Klinika

DP infekcija apima įvairių anatominių DP struktūrų infekciją: minkštųjų audinių, sausgyslių, kaulų, sąnarių. Galimos įvairios skirtingos klinikinės išraiškos: infekuota DP opa, abscesas ar flegmona, šlapia, kartais dujinė gangrena, nekrozuojantis fascitas, kaulų ir sąnarių infekcija (artritas, osteomielitas).

DP minkštųjų audinių infekcija diagnozuojama, kai yra bent du klasikiniai uždegimo požymiai: paraudimas, karštis, skausmas ar tempimas (retas DP atveju), patinimas ar sukietėjimas, pūliai. Reikia atmesti kitas galimas uždegimo priežastis (podagrą, lūžį, veninę stazę, trombozę, ūminę Charcot pėdą).

Pagal sunkumą DP infekcija skirstoma į lengvą, vidutinę ir sunkią (*2 lentelė*). DP kaulų osteomielitą galima įtarti, kai yra lėtinių opų virš kaulo, kai opa yra didelė ir gili, pasikartojanti, negerėjanti >6 savaites ar tęsiasi >3 mėnesius. Kliniškai osteomielitas pasireiškia, kai matomas kaulas, yra „dešrelės“ formos pirštas (patinęs, eriteminis), pūlingas ar nepūlingas sekretas, matoma sąnario kapsulė ar sausgyslė / raištis.

Diagnostika

DP infekcija pirmiausia diagnozuojama remiantis klinikiniais požymiais. Norint tiksliai įvertinti infekuotas struktūras ir sunkumą, kiekviena infekuota DP opa turi būti įvertinta po negyvybingų audinių pašalinimo. Turi būti kruopščiai įvertinta DP pažeidimo vieta, dydis, kraštai, gylis, sekretas, aplinkiniai audiniai, kraujotaka (pulsas), sisteminiai infekcijos požymiai. Pagal tai sprendžiama dėl tolesnių papildomų tyrimų tikslingumo (kraujo tyrimai, radiologiniai tyrimai, mikrobiologiniai tyrimai), empirinės antibiotikoterapijos parinkimo, hospitalizavimo poreikio, intervencijos suplanavimo.

1 lentelė. **Diabetinės pėdos infekcijos sukėlėjai įvertinus žaizdos tipą, trukmę ir antibakterinį gydymą anamnezėje**

Pėdos žaizdos tipas	Infekcijos sukėlėjai
Paviršinė šviežia žaizda, antibiotikai neskirti	*Staphylococcus aureus,* A grupės beta hemolizinis streptokokas
Lėtinė žaizda (≥1 mėn.) ar skirtas antibakterinis gydymas	*Staphylococcus aureus,* A grupės beta hemolizinis streptokokas, enterobakterijos *(E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis* ir kt.), anaerobai
Opa gydyta cefalosporinais, be rezultato	Enterokokai
Maceruotas pažeidimas	Gramneigiamos bakterijos, įskaitant *Pseudomonas* (kartu su kitais infekcijos sukėlėjais)
Anamnezėje nustatyti atsparūs antibiotikams sukėlėjai, opos trukmė >6 mėn., gydyta plataus spektro antibiotikais	Polimikrobinė flora, atsparūs antibiotikams sukėlėjai (MRSA, ESBL, MDR)
Blogas kvapas, nekrozė, gangrena	Gramteigiami kokai, enterobakterijos, *Pseudomonas,* anaerobai
Įtariamas diabetinės pėdos kaulų osteomielitas	*S. aureus, S. epidermidis,* enterobakterijos, *Pseudomonas aeruginosa*

MRSA – meticilinui atsparus S. aureus *(angl.* meticillin resistant S. aureus*),*
ESBL – išplėsto spektro β-laktamazė (angl. multidrug-resistant extended spectrum β-lactamase*),*
MDR – dauginio atsparumo bakterijos (angl. multidrug-resistant bacteria*).*

2 lentelė. **Diabetinės pėdos infekcijos klasifikacija**

Infekcijos požymiai	**Diabetinės pėdos klasifikacija (IWGDF)**
Nėra infekcijos požymių	1 (neinfekuota)
Paviršinis infekcijos išplitimas, pažeidžiama oda ir minkštieji audiniai, kai yra bent du klasikiniai uždegimo požymiai: paraudimas 0,5–2 cm aplink žaizdą, karštis, skausmas, patinimas, pūliai	2 (lengva infekcija)
Infekcija be sisteminių infekcijos požymių. Eritema ≥2 cm ir / ar išplitimas į gilius audinius (sausgysles, raumenis, kaulus, sąnarius)	3 (vidutinė infekcija)
Bet kokia DP infekcija, kai yra bent 2 sisteminiai infekcijos požymiai: T >38 °C ar <36 °C ŠSD >90 k./min. KD >20 k./min. Leu >12 x 10^9/l ar <4 x 10^9/l	4 (sunki infekcija)
Infekcija, siekianti kaulą (osteomielitas)	Pridedama raidė O prie 3 ar 4

IWGDF – Tarptautinė diabetinės pėdos darbo grupė (angl. The International Working Group on the Diabetic Foot*).*

3 lentelė. **Papildomų tyrimų reikšmė diabetinės pėdos infekcijos atveju**

Kraujo tyrimai
Daugiau nei pusę diabetinės pėdos infekcijos atvejų nebūna leukocitozės ir padidėjusio CRB kiekio
ENG, >70 mm/val., yra susijęs su osteomielitu, kai nėra kitos priežasties Cukrinio diabeto įvertinimas: kreatininas, glikemija, HbA_{1c}
Radiologiniai tyrimai
Osteomielito požymiai paprastoje rentgenogramoje atsiranda po 2–4 savaičių Kompiuterinė tomografija, echoskopija reikalinga infekcijos židiniui, abscesui įvertinti MRT – tiksliausias tyrimas nustatant osteomielitą
Arterijų echoskopija ir kiti kraujagyslių tyrimai, kai nėra distalinio pulso ar kai kulkšnies ir žasto indeksas <0,9
Mikrobiologiniai tyrimai
Jeigu yra skysčio sankaupa – adatinė punkcija
Gilių audinių iš opos kraštų mėginiai (kiurete, skalpeliu, kitu steriliu instrumentu, biopsija) po negyvybingų audinių pašalinimo
Įtariant sepsį – kraujo pasėlis
Osteomielito atveju – perkutaninė (per sveiką zoną, tarpas be antibiotikų 2 savaitės) kaulo biopsija (mikrobiologinis ir histologinis tyrimas) ar biopsija numatytos operacijos metu

Uždegimo požymiai gali susilpnėti dėl periferinės neuropatijos, periferinių arterijų ligos, imuninės funkcijos sutrikimo, todėl infekcija gali būti diagnozuojama ir pradedama gydyti vėlai. Kiti papildomi požymiai, padedantys įtarti infekciją, – nekrozė, trapus, pakitusios spalvos granuliacinis audinys, nepūlingas sekretas, blogas kvapas, nėra efekto žaizdą tinkamai gydant.

Osteomielito atveju kontaktas su kaulu (šlapio cukraus pajutimas pasiekus kaulo kortikalinį sluoksnį metalinio instrumento buku galu) turi teigiamą nuspėjamąją vertę, kai yra kitų infekcijos požymių, ir neigiamą nuspėjamąją vertę, kai nėra kitų infekcijos požymių. *3 lentelėje* pavaizduoti papildomi tyrimai diabetinės pėdos atveju.

Lėtinės opos yra kolonizuotos komensalinės floros ar iš aplinkos, todėl paviršinių pasėlių, paimtų tamponu, metu nustatyti sukėlėjai negali būti indikacija antibakteriniam gydymui net virulentiškų sukėlėjų, tokių kaip, pvz., *Staphylococcus aureus* ar *Escherichia coli,* atvejais. Todėl reikia vengti paprasto paviršinio pasėlio su tamponu. Kiekybinis mikrobiologinis tyrimas norint atskirti infekciją nuo kolonizacijos nėra patvirtintas.

Kaulo mėginių mikrobiologiniai tyrimai leidžia tiksliai nustatyti osteomielito sukėlėjus, ypač tais atvejais, kai osteomielito diagnozė neaiški, nepaisant radiologinių tyrimų, kai mikrobiologiniai minkštųjų audinių tyrimai neinformatyvūs arba kai nėra poveikio skiriant empirinį antibakterinį gydymą, planuojama skirti ilgalaikį ir efektyvų gydymą. Kaulo mėginių mikrobiologinių tyrimų rezultatai leidžia skirti tinkamus antibakterinio gydymo derinius.

Gydymo principai

Priežiūra DP infekcijos atveju turi būti daugiadisciplininė:

- CD kontrolė;
- Žaizdos „nukrovimas“ gijimui pagerinti;
- Vietinė žaizdos priežiūra, negyvų audinių pašalinimas;
- Stabligės revakcinacija;
- Kraujotakos tyrimai ir stebėjimas (esant reikalui, revaskuliarizacija ryškios stenozės atveju);
- Antibiotikų terapija pagal infekcijos sukėlėjus;
- Chirurginės intervencijos.

Sunkiais DP minkštųjų audinių infekcijos atvejais svarbus yra chirurginis įvertinimas. Chirurginis būdas yra efektyviausias kelias sumažinti bakterijų kiekį infekuotoje zonoje, išvalyti nekrozines mases, atlikti dekompresiją, kuri blogina

4 lentelė. **Medikamentinė (tik antibakterinis gydymas) ir chirurginė taktika (viso ar dalies pažeisto kaulo rezekcija) diabetinės pėdos osteomielito atveju**

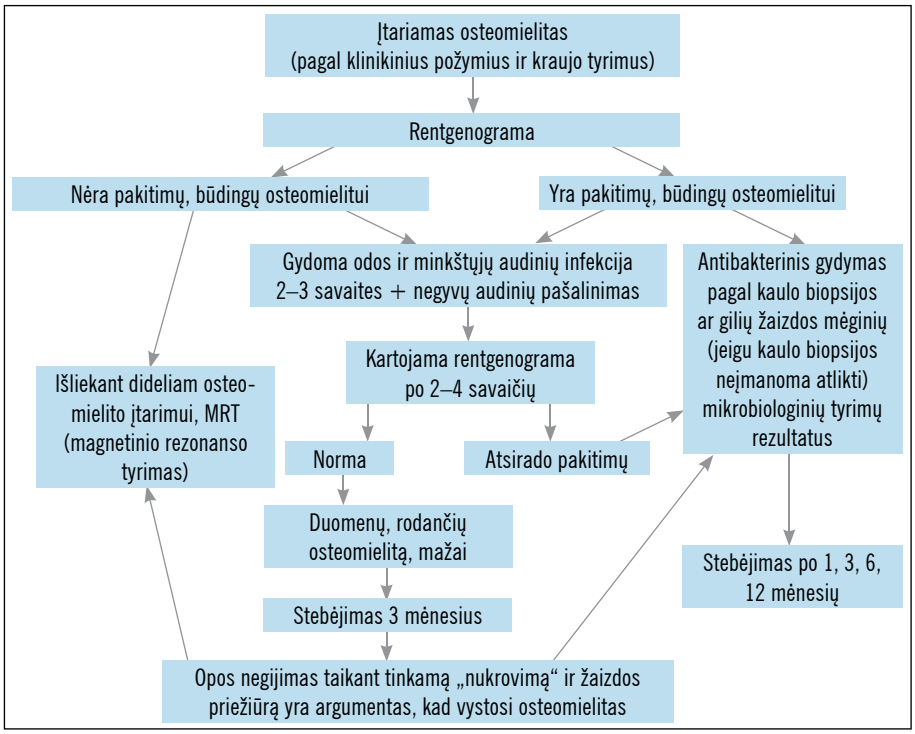
Medikamentinio gydymo kriterijai	Chirurginio gydymo kriterijai
Pacientas nestabilios būklės skirti chirurginį gydymą	Ryški kaulo nekrozė
Numatoma bloga pooperacinė pėdos mechanika	Funkciškai neišsaugoma pėda
Nereikalinga kita chirurginė intervencija	Pacientas neambulatorinis
Nedidelis priekinės pėdos pažeidimas	Didelė rizika antibiotikų vartojimo problemų, netoleravimo
Nėra kvalifikuoto chirurgo	Nėra efektyvaus antibiotiko pasirinkimo
Didelės chirurginės išlaidos	Nekoreguojama pėdos išemija
Paciento pageidavimas	Paciento pageidavimas

kraujo tekėjimą infekuotoje pėdoje. Antibakterinis gydymas aptariamas kitame šios knygos skyriuje. DP kaulų osteomielito atveju dažnai reikalinga infekuoto audinio rezekcija, tačiau remisija gali būti pasiekiama ir skiriant vien tik antibakterinį gydymą. Antibiotikais su gera penetracija į kaulą, biofilmą ir aktyviais sulėtėjusio bakterijų augimo fazėje, kas būdinga osteomielito atveju, ir gerai pasisavinamais *per os,* galima taip pat pasiekti gerų gydymo rezultatų (rifampicinas, fluorochinolonai, klindamicinas, linezolidas, trimetoprimas-sulfametoksazolis). Kad nesivystytų atsparumas, vartojami antibiotikų deriniai, be to, osteomielito gydymo trukmė yra ilga. Tai svarbūs argumentai gauti tikslius mikrobiologinių tyrimų rezultatus. Tai galima pasiekti perkutaninės kaulo biopsijos metu, jeigu nereikia operacijos. Perėjimas prie geriamųjų antibiotikų gali būti greitas, po 5–7 dienų ar kai tik pagerėja būklė. Pirminis pasirinkimas tarp chirurginio ir konservatyvaus (medikamentinio) gydymo ir jo trukmė yra svarbi (*4, 5 lentelės*).

5 lentelė. **Gydymo būdas ir trukmė, priklausomai nuo klinikinės situacijos**

Diabetinės pėdos infekcija	Antibakterinio gydymo trukmė
Minkštųjų audinių infekcija	
Lengva ir vidutinė	1–2 savaitės
Sunki	2–3–4 savaitės
Kaulų ir sąnarių infekcija	
Visiškai pašalintas infekcijos židinys	2–3 dienos
Pašalintas infekuotas kaulas, bet yra minkštųjų audinių infekcija	2–4 savaitės
Infekcijos židinys pašalintas neradikaliai	4–6 savaitės
Netaikyta operacija	6–12 savaičių

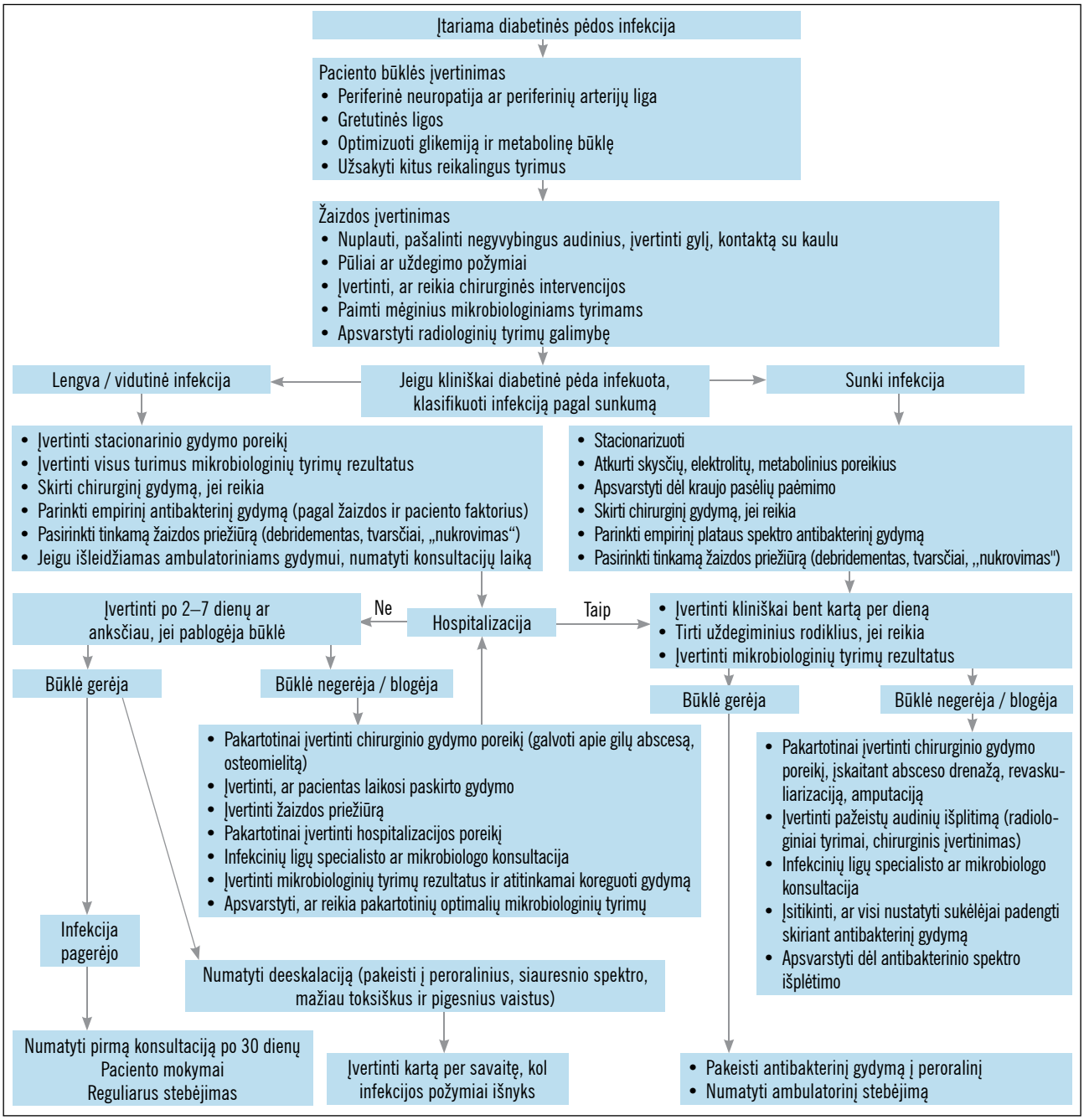
1 pav. **Stebėjimas ir taktika įtariant diabetinės pėdos kaulų osteomielitą**



Sunkių infekcijų atveju, kai yra išemija, kai antibiotikai negali būti skiriami *per os,* pradedama gydyti intraveniniais antibiotikais. Tikslinga įvertinti vietinius infekcijos požymius praėjus 2–3 dienoms po antibakterinio gydymo paskyrimo, atsižvelgti į opos mikrobiologinių tyrimų rezultatus, koreguoti antibakterinį gydymą. Kiek įmanoma reikia siaurinti antibakterinio gydymo spektrą. Jeigu gaunamas teigiamas poveikis, antibakterinis gydymas nekoreguojamas, net jei sukėlėjai, nustatyti mikrobiologinio tyrimo metu, nepadengti skiriant empirinį gydymą. Tais atvejais, kai empirinis gydymas yra per platus pagal mikrobiologinio tyrimo rezultatus ir paciento būklė gerėja, tikslinga pereiti prie siauresnio antibiotikų spektro. Jeigu infekcija blogėja ir mikrobiologinio tyrimo rezultatai rodo, kad pradinis gydymas nepadengia sukėlėjų, antibiotikų terapija turi būti pakeista ir padengti visus nustatytus sukėlėjus. Jei poveikis nepasiekiamas, nepaisant empirinio gydymo, padengiančio nustatytus sukėlėjus, turi būti ieškoma kitos priežasties: ribotos skysčio sankaupos, kurios turi būti drenuotos, kraujotakos sutrikimas kojoje, paciento gydymo laikymosi problemos, ypač skiriant gydymą *per os,* ar vaistų sąveika. Antibakterinis gydymas neturi būti skiriamas iki visiško žaizdos užgijimo.

Dėl šių gydymo ypatumų reikalingas daugiadisciplinis sprendimas dėl tolesnės taktikos, kurios efektyvumas gerinant šių pacientų gydymo rezultatus yra įrodytas.

2 pav. **Stebėjimas ir taktika įtariant diabetinės pėdos infekciją**



Stebėjimas

DP infekcijos remisija yra apibrėžiama, kai metus nesikartoja infekcija, neatsiranda naujų radiologinių pakitimų, neprireikia antibakterinio gydymo dėl infekcijos toje pačioje vietoje.

Tuo laikotarpiu svarbu mokyti pacientą:

- Būtina kasdienė pėdų apžiūra;
- Reikia nešioti patogią avalynę, patikrinti, ar nėra avalynėje svetimkūnių;
- Nevaikščioti basomis;
- Atlikti pedikiūrą (hiperkeratozė, nagų priežiūra);
- Kreiptis dėl visų įtartinų pažeidimų.

Ligonis stebimas po l, 3, 6 ir 12 mėnesių, stebimi kliniki-niai požymiai, gydymo toleravimas, atliekami kraujo, radiologiniai tyrimai. Stebėjimas ir taktika įtariant DP infekciją, osteomielitą pateikta *1* ir *2 pav.*

LITERATŪRA

1. CMIT. ECN.PILLY, *Maladies infactieuses et tropicales.* Alinea Plus, 4e edition, 2016.
2. Piaggesi A., ApelqvistJ. (cds). *The Diabetic Foot Syndrome. Front Diabetes.* Basei, Kargcr, 2018, val 26, pp 161-184.
3. Zimmerli W. *Bone and Joint Infections: From Microbiology to Diagnostics and Treatment.* Wiley Blackwell, 2015, pp 273-284.
4. Pilly E. Maladies lnfectieuses et Tropicales. *Alinea Plus* 25‘ cdition, 2016, pp 251-252.
5. IWGDF *Practical Guidefines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot,* 2019.
6. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B. et ai. 2012 lnfectious Diseases Society of Amcrica Clinical Practice Guidelinc for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot lnfections. lnfectious Diseases Society of Amcrica. *Clin Infect Dis* 2012 Jun;54(12):el32-73. doi: 10.1093/cid/cis346.
7. Lipsky B.A., Scnneville E., Abbas Z.G. et ai. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36 Suppl l:e3280.

Medžiaga iš *Važnaisienė D. Diabetinės pėdos infekcija. Iš Norkus A. Endokrininių ligų diagnostikos ir gydymo algoritmai. Mokomoji knyga. Kaunas: Medicininės informacijos centras, 2023, p. 248–255.*

Infekuotos diabetinės pėdos antibakterinis gydymas

Įvadas

Trečdaliui žmonių, sergančių cukriniu diabetu (CD), išsivysto diabetinė pėdos opa, o daugiau nei 50 proc. šių opų infekuojasi. Diabetinės pėdos infekcija (DPI) yra susijusi su dideliu sergamumu, didėjančiu mirštamumu, didelėmis išlaidomis, padidėjusia apatinių galūnių amputacijos rizika bei pablogėjusia gyvenimo kokybe. DPI atsiranda dėl odos išopėjimo, susijusio su apsauginio pojūčio praradimu (periferinė neuropatija), pakitusios pėdos architektūros ir kai kurių traumos formų. Pažeistos odos vietoje atsiranda įvairių mikroorganizmų kolonizacija, kurie skverbiasi į gilesnius audinius, sukeldami jų pažeidimą ir uždegiminį atsaką, pasireiškiantį klinikiniais simptomais. Daugeliui pacientų, sergančių DPI, yra išsivysčiusi tam tikro laipsnio periferinių arterijų liga, pasireiškianti išemija, kuri sukelia nekrozę ir tolesnį aplinkinių audinių vientisumo sutrikimą, celiulitą ar osteomielitą. Nors diabetinės pėdos opas gali kolonizuoti įvairūs mikroorganizmai (plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai, *Corynebacterium* spp, *Micrococcus* spp.), tačiau kliniškai pasireiškiančias infekcijas sukelia patogeniškumo (invazijos) veiksnius gaminantys patogenai, tokie kaip *Staphylococcus aureus (S. aureus), Streptococcus pyogenes (S. pyogenes)* ar *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa).* Pastaruoju metu, priklausomai nuo opos lokalizacijos ir audinių pažeidimo gylio, vis dažniau aptinkamos ir polimikrobinės infekcijos, tarp kurių sukėlėjų svarbią vietą užima ir anaerobiniai mikroorganizmai, tokie kaip *Bacteroides fragilis* ar *Clostridium peifringens.*

CD sergantiems DPI klasifikuojama į:

- Paviršinės žaizdos – nėra sisteminių infekcijos požymių, minimalus celiulitas, besitęsiantis mažiau nei 2 cm nuo įėjimo vartų, išopėjimas iki galo neapėmęs visų odos sluoksnių, bet svarbiausia – nėra ryškios išemijos.
- Giliosios žaizdos – ryškus celiulitas, limfangitas, išopėjimas gilus, tęsiasi į subkutaninius audinius ir yra išemija. Infekcijai progresuojant, gali būti pažeista fascija, raumenys, sąnarys ir kaulas.

Norint pasirinkti tinkamą antibakterinio gydymo taktiką, labai svarbu nustatyti DPI sunkumą. Žaizda turi būti kruopščiai ištirta, siekiant nustatyti jos gylį ir įvertinti nekrozinių audinių kiekį, taip pat nustatyti, ar yra atviras kaulas. Klinikiniai požymiai, padedantys nustatyti infekcijos sunkumą, yra: kaip greitai ji progresuoja; minkštųjų audinių gylis, į kurį prasiskverbė pažeidimas, ar pažeisti sąnariai ar kaulai, celiulito apimtis, ar nėra odos pūslelių ir dujų audiniuose požymių, gangrenos, taip pat sisteminės infekcijos požymių (karščiavimas, šaltkrėtis, sumišimas ir kt.). Kai kuriems pacientams kompiuterinė tomografija arba magnetinio rezonanso tomografija gali padėti nustatyti minkštųjų audinių ir kaulų pažeidimo mastą.

Etiotropinis diabetinės pėdos infekcijos antibakterinis gydymas

Esant paviršinės žaizdos DPI, antibiotikai neturėtų būti skiriami empiriškai. Labai svarbu paimti tiriamąją medžiagą iš sveikų ir pažeistų giliųjų audinių sankirtos vietos, stengiantis išvengti paviršinių kolonizantų. Šiuo atveju dažniausi sukėlėjai – *S. aureus,* fakultatyviniai streptokokai ar anaerobiniai gramteigiami kokai. Jei yra indikacijos sisteminiam antibakteriniam gydymui, antibiotikai skiriami tik remiantis mikrobiologinio pasėlio rezultatais ir nustatytu išskirto sukėlėjo jautrumu antibiotikams. Lengvos paviršinės infekcijos ir paprastas celiulitas dažniausiai gydomi ambulatoriškai geriamaisiais antibiotikais. Pacientas skatinamas sumažinti veiklą ir laikyti galūnes pakeltas, kol infekcija išnyks, kartu atliekama vietinė žaizdų priežiūra. Rekomenduojamas antibakterinis gydymas, atsižvelgiant į mikrobiologiniame pasėlyje išaugintą sukėlėją, pateiktas *1 lentelėje*.

Empirinis diabetinės pėdos infekcijos antibakterinis gydymas

Pacientus, esant sunkios eigos giliosios DPI, reikia hospitalizuoti, kadangi gali prireikti chirurginės intervencijos (išvalymas, drenažas, kaulo rezekcija arba galbūt skubi revaskuliarizacija) ir kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje. Norint sėkmingai gydyti DPI, neužtenka vien skirti antibakterinį gydymą, ne mažiau svarbu ir tinkama žaizdos priežiūra bei kraujotakos atnaujinimas. Esant giliosios DPI su ryškiais sisteminiais infekcinės ligos simptomais, skiriamas platesnio spektro empirinis antibakterinis gydymas, prieš tai paėmus tiriamąją medžiagą mikrobiologiniam pasėliui.

Siekiant sumažinti gydymo nesėkmę, atsparumo antimikrobiniams vaistams tikimybę, nepageidaujamus poveikius ir išlaidas, labai svarbu tinkamai parinkti empirinį antibakterinį gydymą. Empirinio gydymo algoritmas pateiktas *2 lentelėje*.

Antibakterinio gydymo trukmė diagnozavus diabetinės pėdos infekciją

Apie 50–60 proc. sunkių DPI komplikuojasi osteomielitu. Reikia įvertinti anatominę infekcijos vietą (priekis, vidurinė pėda, užpakalinė pėda), kraujotaką šioje srityje, minkštųjų audinių pažeidimo mastą, kaulo gyvybingumą bei sisteminės ligos išraišką. Kai nėra galimybės paimti tiriamosios medžiagos mikrobiologiniam pasėliui iš kaulo, svarbu prisiminti, kad žaizdos mikrobiologinio pasėlio rezultatai nebūtinai turi koreliuoti su į kaulą prasiskverbusiu sukėlėju, todėl osteomielito gydymas antibiotikais praktiškai visada turėtų būti orientuotas į *S. aureus* infekcijos gydymą, kadangi tai yra vienas pagrindinių osteomielito sukėlėjų. Iš pradžių gydymas paprastai turėtų būti skiriamas į veną, norint sudaryti reikiamą antibiotiko koncentraciją kaule. Tačiau pažeisto kaulo pašalinimas atliekant debridementą, rezekciją ar amputaciją yra pats efektyviausias būdas išgydyti lėtinį osteomielitą. Jei pašalinamas visas pažeistas kaulas, gali pakakti trumpesnio gydymo antibiotikais kurso. Antibakterinio gydymo trukmė gydant DPI nustatoma individualiai, tikėtinas gydymo kursas pateiktas *3 lentelėje*.

Gydyti intraveniniais antibiotikais reikia pacientus, kurie netoleruoja geriamųjų vaistų. Pacientams, sergantiems sistemine liga arba sunkia vietine infekcija, gydymas paprastai turi būti iš pradžių skiriamas į veną, norint kuo greičiau pasiekti terapinę koncentraciją serume. Pasibaigus tam tikram gydymo laikotarpiui (nuo dienų iki savaičių,

1 lentelė. **Rekomenduojamas antibakterinis gydymas, atsižvelgiant į mikrobiologiniame pasėlyje išaugintą sukėlėją**

Sukėlėjas	Antibakterinis gydymas		Pastabos
	Pirmojo pasirinkimo	Alternatyvus	
S. aureus, jautrus oksacilinui (stacionare)	Oksacilinas 2 g x 4 i/v (stacionare) arba cefazolinas 1 g x 4 i/v	Klindamicinas 0,6–0,9 g x 3 i/v	Esant alergijai beta laktaminiams antibiotikams
S. aureus, jautrus oksacilinui (ambulatoriškai)	Cefadroksilis 0,5–1 g x 3 p/os arba cefuroksimas 0,5 g x 2 p/os	Klindamicinas 0,3-0,45 g x 3 p/os	Esant alergijai beta laktaminiams antibiotikams
S.aureus, atsparus oksacilinui (stacionare)	Vankomicinas 1 g x 2 i/v	Linezolidas 0,6 g x 2 i/v	
S.aureus, atsparus oksacilinui (ambulatoriškai)	Klindamicinas 0,3–0,45 g x 3 p/os arba trimetoprimas / sulfametoksazolis 0,96 g x 2 p/os	Doksiciklinas 0,1 g x 2 p/os	Jautrumą antibiotikui tikslinti remiantis mikrobiologinio pasėlio rezultatais
S.pyogenes (stacionare)	Penicilinas 2 min. x 4 i/v arba cefazolinas 1 g x 4 i/v	Klindamicinas 0,6–0,9 g X 3 i/v	Esant alergijai beta laktaminiams antibiotikams
S.pyogenes (ambulatoriškai)	Cefadroksilis 0,5–l g x 3 p/os	Klindamicinas 0,3–0,45 g x 3 p/os	Esant alergijai beta laktaminiams antibiotikams
P. aeruginosa (stacionare)	Ceftazidimas 2 g x 3 i/v arba piperacilinas / tazobaktamas 4,5 g x 4 i/v		
P. aeruginosa (ambulatoriškai)	Ciprofloksacinas 0,5 x 2 p/os		

2 lentelė. **Empirinis antibakterinis gydymas esant diabetinės pėdos gilios žaizdos infekcijai**

Tikėtini sukėlėjai	Antibakterinis gydymas		Pastabos
	Pirmosios eilės	Alternatyvus	
S. aureus, jautrus oksacilinui *S. pyogenes,* gramneigiamos lazdelės ir anaerobiniai gramteigiami kokai bei *Bacteroides spp.* (stacionare)	Nėra *P. aeruginosa* įtarimo		Esant alergijai beta laktaminiams antibiotikams
	Amoksicilinas / klavulanatas 1,2 g x 3 i/v arba ampicilinas / sulbaktamas 1,5 g x 4 i/v	Cefuroksimas 1,5 g x 3 i/v + Metronidazolis 0,5 x 3 p/os	
S. aureus, jautrus oksacilinui *S. pyogenes,* gramneigiamos lazdelės ir anaerobiniai gramteigiami kokai bei *Bacteroides spp.* (ambulatoriškai)	Amoksicilinas/ klavulanatas 875/125 mg x 2 p/os arba ampicilinas / sulbaktamas 750 mg x 2 p/os	Cefuroksimas 0,5 g x 2 p/os + Metronidazolas 0,5 x 3 p/os	
S. aureus, E. coli, P. vulgaris, anaerobiniai gramteigiami kokai bei *Bacteroides spp.*	Didelė *P. aeruginosa* tikimybė		
	Piperacilinas / tazobaktamas 4,5 g x 4 i/v	Meropenemas 2 g x 3 i/v lmipenemas 1 g x 4 i/v	

3 lentelė. **Antibakterinio gydymo trukmė atsižvelgiant į diabetinės pėdos infekcijos pobūdį**

Diabetinės pėdos infekcija, be osteomielito	Tikėtina antibakterinio gydymo trukmė
Paviršinė žaizda	5–7 dienos
Gilioji žaizda, vidutinio sunkumo	14 dienų (i/v ar p/os)
Gilioji žaizda, sunkios eigos	14–28 d. (gydymo pradžioje i/v, pagerėjus pereiti p/os)
Diabetinės pėdos infekcija, su osteomielitu	Tikėtina antibakterinio gydymo trukmė
Antibakterinis gydymas be chirurginio gydymo	Pradinė į/v terapija 2–4 savaitės, po to geriamieji antibiotikai (priklausomai nuo likusio infekcijos židinio bei galūnių išemijos)
Chirurgija su likusiu negyvu kaulu po operacijos	6 savaitės
Chirurgija su likusiu infekuotu, bet gyvybingu kaulu	2–4 savaitės į/v gydymo, po kurio skiriami geriamieji antibiotikai
Chirurgija su likusiais infekuotais audiniais	1–3 savaičių geriamųjų ar į/v antibiotikų, atsižvelgiant į klinikinę būklę
Chirurgija be likusių infekuotų audinių	2–5 dienos į/v antibiotikai

priklausomai nuo situacijos), daugumai pacientų, kuriems pasiektas teigiamas gydymo poveikis, galima pereiti prie gydymo geriamaisiais antibiotikais.

LITERATŪRA

1. Armstrong D.G., Boulton A.]., Bus S.A. Diabetic foot ulcers and their rccurrence. *N Engl J Med* 2017;376:236 7-2375.
2. Raspovic K.M., Wukich D.K. Self-reported quality oflife and diabetic foot infections. J *Foot Ankle Surg* 2014;53:716-719.
3. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B. et al. Infectious Discascs Society of America 2012 In fectious Diseases Society of America clinical practice guidclinc for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:e132-73.
4. Peters E.J., Lipsky B.A. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am* 2013;97:911-946.
5. *2019 Ihe International Working Group on the Diabetic Foot Guidelines.*
6. *Diabetic Foot Infections: Antibiotic Management Clinical Guideline* Version No.: v l.O Approval date: 20 March 2019.

Medžiaga iš Vitkauskienė A, Černiauskienė K. Infekuotos diabetinės pėdos antibakterinis gydymas. Iš Norkus A. Endokrininių ligų diagnostikos ir gydymo algoritmai. Mokomoji knyga. Kaunas: Medicininės informacijos centras, 2023, p. 263–267.

INTERNISTAS

Leidinys Lietuvos gydytojams

PRENUMERATA

INTERNISTAS – šiuolaikinis medicinos žurnalas, leidžiamas nuo 2000 metų. Per metus išleidžiami aštuoni žurnalo numeriai. Tai oficialus Lietuvos internistų draugijos leidinys, kurio vyriausiasis redaktorius – prof. dr. Virginijus Šapoka. Per visus leidimo metus INTERNISTAS labai pasikeitė. Jis tapo ne tik plačiai skaitomas, bet ir gerai gydytojų vertinamas, daug įdomesnis ir įvairesnis savo tematika. Galime drąsiai teigti, kad INTERNISTO skaitytojus pasiekia naujausia informacija, kuri pateikiama solidžiuose užsienio medicinos leidiniuose.

INTERNISTAS
metinė prenumerata
40 Eur

INTERNISTAS
su priedais
metinė prenumerata
60 Eur

Prenumeratoriaus duomenis galima siųsti el. paštu info@idejugrupe.lt

PRENUMERATORIAUS DUOMENYS
- Vardas, pavardė / įmonės pavadinimas
- Leidinio pristatymo adresas ir pašto kodas
- Telefono numeris, el. pašto adresas
- Kokį leidinį prenumeruosite ir kuriam laikotarpiui

Apmokėti galima Jums patogiu būdu:
pavedimu, el. bankininkyste, grynaisiais banke, pašte arba redakcijoje
Įmokos gavėjas UAB „Baltijos idėjų grupė ir partneriai“
Įmonės kodas 126225934
Įmokos gavėjo bankas AB SEB bankas
A. s. Nr. LT78 7044 0600 0048 1754



Daugiau informacijos apie prenumeratą – žurnalo „Internistas“ redakcijoje
Olimpiečių g. 5–12, 09237 Vilniuje, tel. (8 5) 210 71 39

BIG
BALTIJOS IDĖJŲ GRUPĖ IR PARTNERIAI

1. Kuris būdas mažiausiai būdingas užsikrėsti leptospiroze?

- ☐ a) Skerdyklos darbuotojų kontaktas su paskerstais gyvuliais.
- ☐ b) Buitinis kontaktas su leptospiroze sergančiu žmogumi.
- ☐ c) Nardymas stovinčio vandens telkiniuose.
- ☐ d) Vandens iš netvarkingo šachtinio šulinio vartojimas.

2. Kuris leptospirozės klinikinis požymis būdingas daugumai (80 proc.) užsikrėtusių pacientų?

- ☐ a) Savaime praeinantis karščiavimas be kitų būdingų simptomų.
- ☐ b) Pasikartojantis karščiavimas ir aseptinio meningito požymiai.
- ☐ c) Weilo liga ir kartu kepenų, inkstų funkcijos sutrikimas.
- ☐ d) Sunkus sepsis ir kartu dauginis organų nepakankamumas.

3. Kuris tyrimas yra pagrindinis (auksinis standartas) leptospirozės diagnozei patvirtinti?

- ☐ a) Bilirubinemija esant nedideliam transaminazių aktyvumo padidėjimui.
- ☐ b) Mikroskopinis kraujo ar šlapimo tyrimas tamsiajame regėjimo lauke.
- ☐ c) Kraujo, likvoro ar šlapimo pasėlis.
- ☐ d) Mikroagliutinacijos reakcija (MAR) poriniuose serumuose.

Už klausimus dėkojame prof. Raimondai Matulionytei.

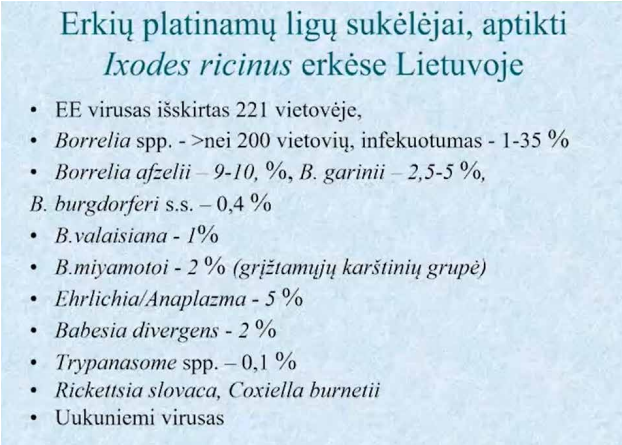
Atsakymai rubrikoje *Bazinės infekcinių ligų žinios*

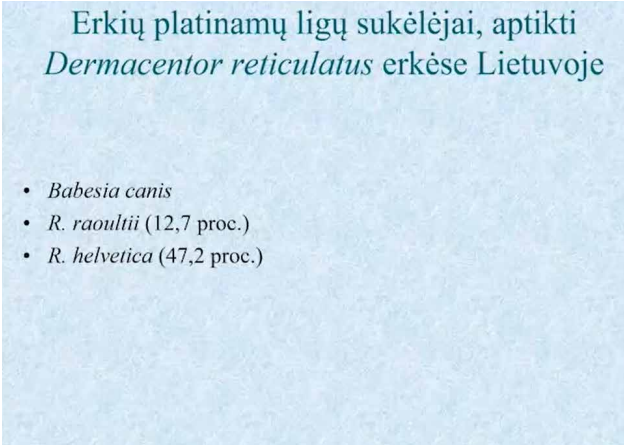
MEDPRAKTIKA
SVETAINĖ MEDIKAMS

- Patogesnė registracija į konferencijas
- Galimybė skaityti naujausius leidinius "Online"
- Visi konferencijų pažymėjimai vienoje vietoje
- Pirmieji sužinosite naujienas apie artėjančias konferencijas ir naujausius leidinius

Informacija apie erkių platinamų ligų sukėlėjus Lietuvoje iš entomologės Mildos Žygutienės pranešimo *Erkių paplitimas Lietuvoje ir jų užsikrėtimas infekcinių ligų sukėlėjais*, pristatyto 2023 metais birželio 2 dieną Klaipėdoje vykusioje konferencijoje *Infektologija 2023* (*1 lentelė*).

1 lentelė. **M. Žygutienės pranešimo medžiaga**





Informacija apie infekcinių ligų padidėjimą Lenkijoje (išliekant tokiam pačiam infekcinių ligų gydytojų skaičiui) iš prof. Annos Moniuszkos-Malinowskos pranešimo *Infectious diseases in Poland – current situation*, pristatyto 2023 metais birželio 2 dieną Klaipėdoje vykusioje konferencijoje *Infektologija 2023* (*2 lentelė*).

2 lentelė. **Prof. A. Moniuszkos-Malinowskos pranešimo medžiaga**

Name of disease	01.01.2022–31.12.2022 No of cases	01.01.2022–31.12.2022 Incldence	01.01.2021–31.12.2021 Noof cases	01.01.2021–31.12.2021 Incidence
Salmonellosis	6 546	17,15	8294	21,73
Shigellosis	41	0,11	18	0,05
Enteritis bacterial	23 747	62,23	23307	61,07
Lambliosis	1 334	3,5	559	1,46
Enteritis viral	57 111	149,65	23365	61,23
Tularemia	35	0,09	43	0,11
Leptospirosis	7	0,02	2	0,01
Listeriosis	135	0,35	120	0,31
Pertussis	376	0,99	182	0,48
Streptococcus pyogenes infection	3 426	8,98	2174	5,7
Syphilis	1 990	5,21	1127	2,95
Syphilis in new born	15	4,52	1	0,3
Chickenpox	171 480	449,34	57 669	151,12
Measles	28	0,07	13	0,03
Rubella	153	0,4	50	0,13
Hepatitis B chronic	2 457	6,44	1537	4,03
Hepatitis B acute	38	0,1	10	0,03
Hepatitis C chronic	2 492	6,53	1228	3,22
Hepatitis C acute	26	0,07	16	0,04
HIV - newly diagnosed	2 380	6,24	1248	3,27
AIDS	131	0,34	57	0,15
Monkey pox	213	0,56		
COVID-19	2 343 310	6 140,39	2 834 287	7426,94
Flu	4 701 874	12 320,75	2 973 793	7 792,5
Meningococcal disease	116	0,3	107	0,28
Streptococcus pneumoniae	2 180	5,71	952	2,49
Haemophilus influenzae	150	0,39	52	0,14
Lyme borreliosis	17 338	45,43	12500	32,75
Rickettiosis	8	0,02	2	0,01
TBE	445	1,17	210	0,55

Kaip COVID-19 gydoma šiandien?



Gyd. Elena Šukė
Affidea Lietuva

Įvadas

Koronaviruso (SARS-CoV-2) sukelta liga (COVID-19) medicinos literatūroje yra bene dažniausiai aptariama tema pastaruosius 4 metus, tai yra nuo tada, kai ji ir atsirado. Kelerius pastaruosius metus jau vadiname ją sezonine, įprasta infekcija, tačiau tai sudaro klaidingą įspūdį, kad ši virusinė infekcija yra mažiau pavojinga ar svarbi, nei tik atsiradusi. Bėgant metams labiau suvokiame ligos plitimą, rizikos grupes, vadinamąjį pokovidinį sindromą, kai ligos simptomai nesibaigia net iki pusės metų laiko. Ryški pažanga ir gydant ligą – specifiniai vaistai leidžia apsaugoti nuo šios ligos komplikacijų ir mirties tuos, kuriems to labiausiai reikia. Kartu su vakcinacija nuo šios ligos tai gelbsti daugybę žmonių ir saugo medicinos sistemą nuo nereikalingų išlaidų.

COVID-19 yra vis dar plačiai paplitusi pasaulyje, taip pat ir Europoje, kur ji sukelia daug nereikalingų mirčių ir papildomų iššūkių visuomenei, ypač ekonomikai [1]. Nuo pandemijos pradžios, tai yra 2019 metų, pasaulyje patvirtinta daugiau nei 270 mln. ligos atvejų ir beveik 7 mln. mirčių [2]. Medicinos ir farmacijos įmonių indėlis per šiuos metus buvo didžiulis, tačiau COVID-19 išlieka didelė ekonominė ir socialinė našta, nes bent 11 iš 100 000 sergančių pacientų reikalinga hospitalizacija, o likusiems prireikia skubių ambulatorinių sveikatos priežiūros paslaugų, o tai trukdo laiku suteikti planines sveikatos priežiūros paslaugas kitiems pacientams [2]. COVID-19 sukeliantis SARS-CoV-2 ir toliau mutuoja, taip apsunkindamas tiek vakcinacijos programą, tiek diagnostiką, tiek gydymą, o šiuo metu Europoje iš visų nustatytų COVID-19 net 98,4 proc. sudaro koronaviruso omikron ir jo sublinijų virusai [3].

COVID-19 simptomatika

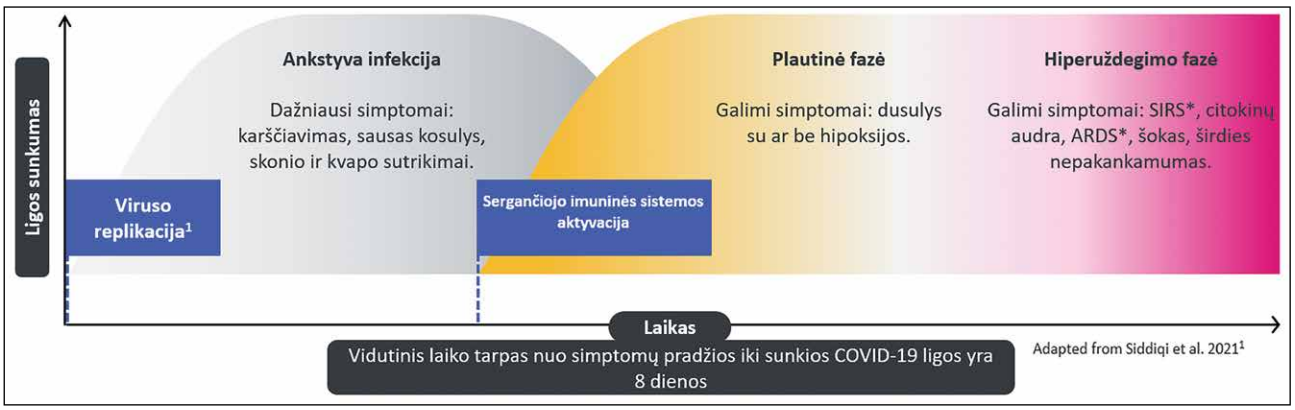
COVID-19 gali varijuoti nuo visiškai besimptomės iki labai sunkios. Labiausiai tai lemia sergančio žmogaus imuniteto savybės, jo atsakas į infekcinį procesą. Pačią COVID-19 eigą galima suskirstyti į 3 fazes:

- ankstyvąją;
- plautinę;
- hiperuždegiminę (*1 pav.*) [4].

Šios 3 infekcijos fazės yra glaudžiai susijusios su viruso gyvenimo ciklu žmogaus organizme, kurį sudaro pirminė infekcija, viruso replikacija ir šeimininko imuninės sistemos aktyvinimas [5].

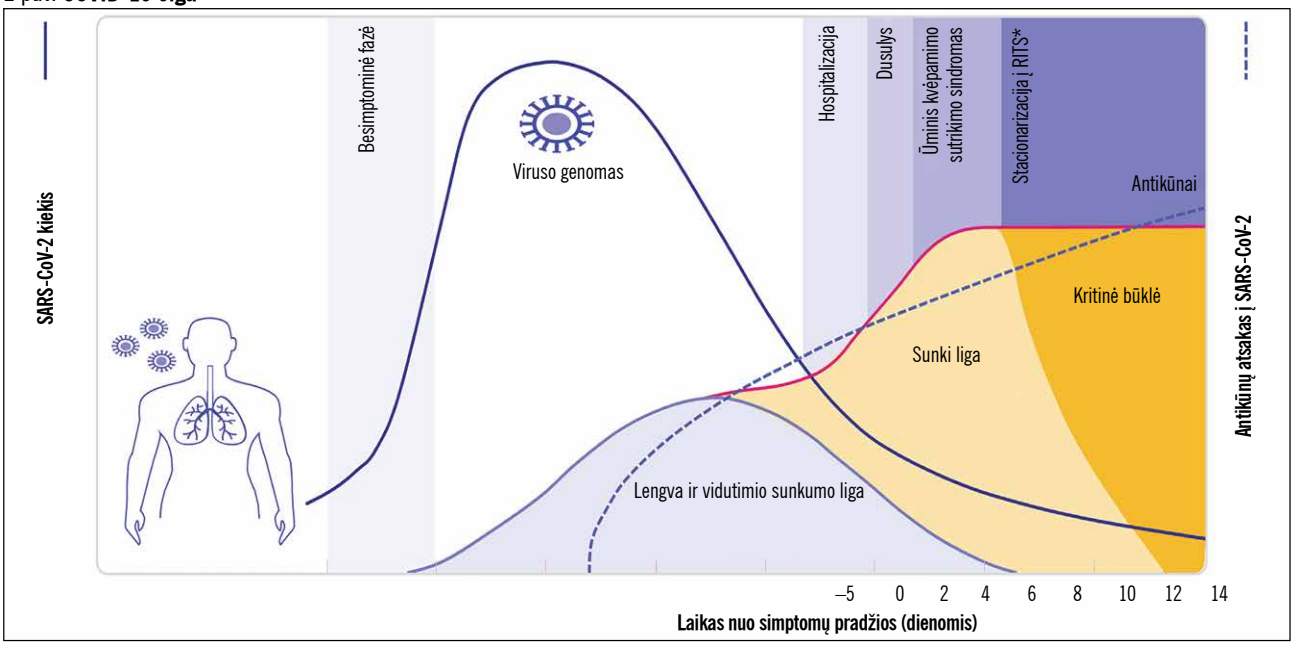
- Pirminė infekcija: COVID-19 sukeliantis SARS-CoV-2 perduodamas daugiausia lašeliniu būdu per orą. Šis virusas giminingas viršutinių kvėpavimo takų ir junginės ląstelėms, todėl greitai patenka į jų vidų. SARS-CoV-2 stipriai jungiasi su angiotenziną konvertuojančio fermento 2 receptoriumi (angl. *ACE2 receptor*) [5].
- Viruso replikacija: viruso kiekis šeimininko organizme didėja kasdien, didžiausią skaičių pasiekdamas maždaug pirmąją savaitę po infekcijos pradžios ir pradeda kristi netrukus po to. Didžiausią galimybę užkrėsti kitus šeimininkas turi kelios dienos iki simptomų pradžios ir iki 5 dienų po simptomų pradžios [5].
- Imuninės sistemos aktyvinimas: jei šeimininko imuninė sistema geba suvaldyti viruso dauginimąsi ir infekcijos plitimą, jis sustoja, todėl žmogus serga lengva COVID-19 forma. Sunkios ligos atveju imuninės sistemos reakcijos

1 pav. **COVID-19 eiga**



**SIRS (angl.* Systemic Inflammatory Response Syndrome*) – sisteminio uždegiminio atsako sindromas. **ARDS (angl.* Acute Respiratory Distress Syndrome*) – ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas.*

2 pav. **COVID-19 eiga**



**RITS – reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrius [5].*

tampa nevaldomos ir sukelia organų pažeidimus, dėl kurių pacientui prireikia gydymo reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje ar ištinka mirtis (*2 pav.*) [5].

Pokovidinis sindromas

2022 metais Lietuvoje COVID-19 diagnozė buvo nustatyta 601 952 kartus ir konstatuoti 2 606 mirčių atvejai [6, 7]. Aiškėja ir naujas su COVID-19 susijęs sindromas, vadinamasis pokovidinis sindromas. Net 73 proc. pacientų, persirgusių šia infekcija, ilgiau nei 60 dienų po diagnozės išsako tebejaučiantys bent 1 šių simptomų:

- nuovargį;
- galvos skausmą;
- pažinimo funkcijų sutrikimus;
- skonio ar kvapo jutimo praradimą;
- krūtinės skausmą;
- depresiją;
- dusulį [8].

Gydymo galimybės

COVID-19 gydymo galimybės apima ne tik nespecifinį simptominį gydymą, bet ir specifinį gydymą. Bene plačiausiai pasaulyje gydymui yra naudojami mažų molekulių antivirusiniai vaistai, kurie blokuoja baltymus, būtinus viruso replikacijai [9]. Lietuvoje šuo metu užregistruotas tik 1 specifiškai COVID-19 gydyti skirtas vaistas – nirmatrelviro ir ritonaviro derinys.

Nirmatrelviro ir ritonaviro derinio veikimo mechanizmas

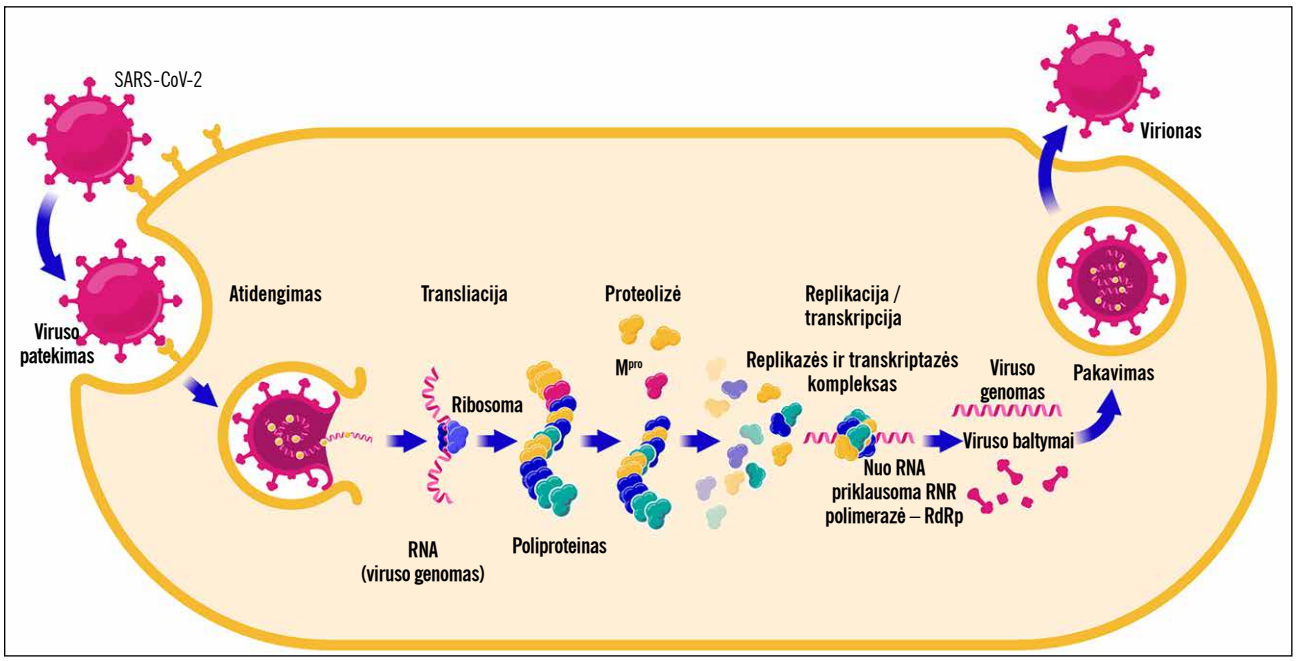
Šį vaistą sudaro 2 skirtingos veikliosios medžiagos – nirmatrelviras ir ritonaviras. Nirmatrelviras, pirmasis komponentas, yra M^{pro}, pagrindinės SARS-CoV-2 proteazės, inhibitorius, kuris jungiasi prie aktyviosios M^{pro} dalies, formuodamas grįžtamą kovalentinį ryšį, taip blokuodamas viruso transkripciją, tai yra M^{pro} slopinimas neleidžia SARS-CoV-2 apdoroti poliproteinų, kurie yra būtini sėkmingai viruso replikacijai (*3 pav.*). M^{pro} yra puikus taikinys, siekiant blokuoti šią infekciją, nes M^{pro} atpažinimo seka (specifinė aminorūgščių seka, prie kurios jungiasi veiklioji medžiaga) nėra rasta jokioje kitoje žmogaus proteazėje [12].

Ritonaviras, antrasis komponentas, yra žmogaus imunodeficito viruso-1 (ŽIV-1) proteazės inhibitorius, turintis *CYP3A* (citochromas P450, 3 šeima, A pošeimis – už daugumos vaistų metabolizmą atsakingas baltymas, veikiantis kepenyse ir plonajame žarnyne) slopinamąjį poveikį (*4 pav.)*. Pastarasis poveikis leidžia jį naudoti kaip farmakokinetiką stiprinančią medžiagą, mažinančią *CYP3A* sukeltą nirmatrelviro metabolizmą. Tai reiškia, kad ritonaviras šiame derinyje neturi beveik jokio antivirusinio poveikio ir yra naudojamas tik kaip sinerginis vaistas, gerinantis nirmatrelviro biologinį prieinamumą [13]. Nirmatrelvirą reikia vartoti kartu su ritonaviru, kad nirmatrelviro koncentracija plazmoje padidėtų tiek, kad būtų pasiekta tikslinė terapinė dozė ir vaistas efektyviai slopintų SARS-CoV-2 replikaciją [10].

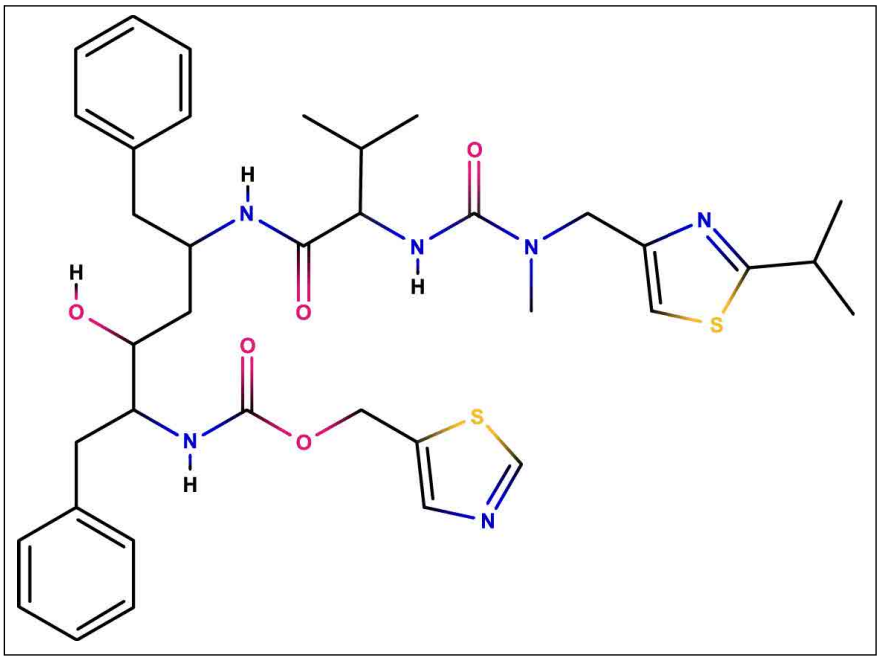
Vaisto efektyvumas

Nirmatrelviro ir ritonaviro derinys, veikdamas tik SARS-CoV-2 replikaciją, nuo užsikrėtimo šiuo virusu nesaugo. Vaisto veikimo esmė – apsaugoti nuo sunkios ligos pacientus, kuriems yra didelė sunkios formos ligos išsivystymo rizika [15]. Atliekama vis daugiau klinikinių tyrimų, siekiant išsiaiškinti vaisto naudą skirtingoms amžiaus grupėms ir skirtingomis lėtinėmis

3 pav. **SARS-CoV-2 replikacija žmogaus ląstelėje [11]**



4 pav. **Ritonaviro molekulinė struktūra [14]**



ligomis sergantiems pacientams, tačiau visuose juose patvirtinamas faktas, kad vaistas sumažina mirties ir hospitalizacijos riziką, jei pradedamas skirti per 5 dienas nuo simptomų pradžios [9]. Pietų Korėjoje 2022 metais atliktas retrospektyvusis tyrimas su beveik 2 mln. pacientų, sergančių COVID-19, iš kurių 420 000 buvo gydyti peroraliniu būdu per pirmąsias 5 dienas nuo simptomų pasireiškimo, atskleidė tokius rezultatus: vyresniems nei 60 metų pacientams gydymas statistiškai reikšmingai sumažino ligos progresavimo riziką, sunkios ir kritinės ligos riziką bei mirties riziką, palyginti su negydytais pacientais [16]. Plačios apimties sisteminė klinikinių tyrimų apžvalga, atlikta 2022 metais, patvirtino, kad, palyginti su placebu, toks gydymas reikšmingai sumažino mirties, hospitalizacijos ir ligos progresavimo riziką hospitalizuotiems ir nehospitalizuotiems pacientams, vyresniems nei 65 metai [9]. Ta pati apžvalga išskiria ir kitą faktą, kad jaunesniems nei 65 metų pacientams, nesergantiems lėtinėmis ligomis, gydymas nesumažina hospitalizacijos ir mirties rizikos [9]. Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas tyrimas su 18–50 metų žmonėmis įrodė, kad nesergantiems lėtinėmis ligomis pacientams vaistas neturėjo įtakos ligos eigai, tačiau reikšmingai sumažino mirties ir hospitalizacijos riziką šios amžiaus grupės žmonėms, sergantiems lėtinėmis ligomis (daugiausia onkologinėmis ir kardiovaskulinėmis) [15]. Tiesa, ne visos gretutinės ligos buvo susijusios su geresniais rezultatais. Antra pagal dažnį gretutinė diagnozė tyrime buvo lėtinė apatinių kvėpavimo takų liga (įskaitant astmą ir lėtinę obstrukcinę plaučių ligą), kuri nebuvo siejama su geresnėmis išeitimis [15].

Nepageidaujami reiškiniai ir vaistų sąveika

Kaip ir visi vaistai, nirmatrelviro ir ritonaviro derinys gali sukelti nepageidaujamų reakcijų ir sąveikų su kitais vaistais, labiausiai dėl *CYP3A* slopinimo kepenyse ir plonajame žarnyne [17]. Šio vaisto trečios fazės klinikiniame tyrime paaiškėjo, kad placebo grupėje 24,2 proc. dalyvių jautė nepageidaujamus reiškinius, kai gydomų



Diagnozavę COVID-19 ligą pacientams, kuriems nustatyta didelė rizika sirgti sunkia ligos forma, gydymą pradėkite **per 5 paras nuo simptomų pradžios**

86%

Santykinės hospitalizacijos ar mirties rizikos sumažėjimas EPIC-HR tyrimo metu*

* EPIC-HR tyrimo metu PAXLOVID® 86% sumažino su COVID-19 susijusios hospitalizacijos arba mirties dėl bet kokios priežasties iki 28 paros santykinę riziką COV ID-19 sirgusiems pacientams, kuriems gydymas PAXLOVID® buvo pradėtas per 5 paras nuo simptomų pradžios.

PAXLOVID® trumpa preparato charakteristikų santrauka

VAISTO PAVADINIMAS. Paxlovid 150 mg + 100 mg plėvele dengtos tabletės. ATC kodas – J05AE30. Receptinis vaistinis preparatas. BENDRINIS PAVADINIMAS. Nirmatrelviras+Ritonaviras. INDIKACIJOS. Koronaviruso 2019 sukeltos ligos (COVID-19) gydymui suaugusiesiems, kuriems nereikia papildomos deguonies terapijos ir kuriems kyla didesnė progresavimo į sunkios eigos COVID-19 rizika. DOZAVIMAS. Rekomenduojama dozė yra 300 mg nirmatrelviro (dvi 150 mg tabletės) su 100 mg ritonaviro (viena 100 mg tabletė), kas 12 valandų vartojant per burną kartu, gydymą tęsiant 5 paras. Paxlovid reikia pradėti vartoti kuo greičiau po COVID-19 diagnozės nustatymo ir per 5 paras nuo simptomų pradžios. Rekomenduojama užbaigti visą 5 parų gydymo kursą, netgi jeigu pacientą reikėjo hospitalizuoti dėl sunkios arba kritinės formos COVID-19 po gydymo Paxlovid pradžios. Jeigu pacientas praleido Paxlovid dozę ir nuo įprasto vartojimo laiko praėjo ne daugiau kaip 8 valandos, praleistą dozę reikia suvartoti kiek galima greičiau, o kitą dozę vartoti įprastu grafiku. Jeigu pacientas praleido dozę ir nuo įprasto vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 8 valandos, praleistos dozės vartoti nereikia, suvartoti kitą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę. KONTRAINDIKACIJOS. Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. Vaistiniai preparatai, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių koncentracijos padidėjimas susijęs su sunkiomis ir (arba) gyvybei pavojingomis reakcijomis: alfuzozinas, ranolazinas, amjodaronas, dronedaronas, flekainidas, propafenonas, chinidinas, fuzido rūgštis, neratinibas, venetoklaksas, kolchicinas, terfenadinas, klozapinas, lurazidonas, pimozidas, kvetiapinas, silodozinas, eplerenonas, ivabradinas, dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas, cisapridas, voklosporinas, lovastatinas, simvastatinas, lomitapidas, eletriptanas, avanafilis, sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis, klorazepatas, diazepamas, estazolamas, flurazepamas, per burną vartojamas midazolamas ir triazolamas, tolvaptanas. Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai, reikšmingai mažinantys nirmatrelviro ir ritonaviro plazmos koncentracijas, galimai susiję su virusologinio atsako praradimu ir galimu atsparumu: rifampicinas, apalutamidas, karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, paprastoji jonažolė. Paxlovid draudžiama pradėti vartoti iškart, kai nutraukiamas CYP3A4 induktorių vartojimas. SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS. Pradėjus ar pradedant vartoti Paxlovid, pacientams gali padidėti vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A, koncentracijos plazmoje. Pradėjus vartoti CYP3A slopinančių arba skatinančių vaistinių preparatų, gali atitinkamai padidėti arba sumažėti Paxlovid koncentracija. Dėl vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A, koncentracijos plazmoje padidėjimo arba Paxlovid koncentracijos padidėjimo ar sumažėjimo gali atsirasti: kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų, galinčių sukelti sunkių, gyvybei pavojingų arba mirtinų reiškinių dėl padidėjusios kartu vartojamų vaistinių preparatų ekspozicijos, kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų dėl padidėjusios Paxlovid ekspozicijos, dingti Paxlovid terapinis poveikis ir gali išsivystyti atsparumas virusams. Pasireiškus kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos arba anafilaksijos požymiams ir simptomams, nedelsdami nutraukite Paxlovid vartojimą. Negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas. Skirti pacientams, jau sirgusiems kepenų ligomis, kurių kepenų fermentų tyrimų rezultatai buvo nukrypę nuo normos reikia atsargiai. Gydymo Paxlovid metu buvo pranešta apie hipertenzijos atvejus, paprastai nesunkius ir trumpalaikius. Nirmatrelviras skiriamas kartu su ritonaviru, todėl kyla rizika, kad asmenims, sergantiems nekontroliuojama arba nediagnozuota ŽIV-1 infekcija, išsivystys ŽIV-1 padermės, atsparios ŽIV proteazės inhibitoriams. Negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. Paxlovid skiriant kartu su kalcineurino inhibitoriais ir žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriais reikia atidžiai ir reguliariai stebėti imunosupresanto koncentracijas serume ir koreguoti imunosupresantų dozę pagal naujausias gaires. SĄVEIKA SU KITAIS VAISTINIAIS PREPARATAIS. Skirtieji vaistinių preparatų sąveikos tyrimai, atlikti su Paxlovid, rodo, kad vaistinių preparatų sąveiką visų pirma sukelia ritonaviras. Todėl Paxlovid taikomi vaistinių preparatų sąveikos su ritonaviru duomenys. Orientacinis vaistinių preparatų, kurie draudžiami ar gali sąveikauti su nirmatrelviru/ritonaviru, sąrašas pateikiamas preparato charakteristikų santraukoje (žr. 4.5 skyrių). NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS. Dažnas: disgeuzija, galvos skausmas, viduriavimas, vėmimas, pykinimas. PAKUOTĖ. Kartono dėžutė, kurioje yra 5 parų dozė lizdinėse kortelėse su 30 tablečių. Kiekvienoje paros lizdinėje kortelėje yra po 4 nirmatrelviro tabletes ir 2 ritonaviro tabletes ryto ir vakaro dozei. REGISTRUOTOJAS. Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. ĮGALIOTAS ATSTOVAS LIETUVOJE. Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje. A. Goštauto g. 40A, LT-03163 Vilnius, Tel. 8 5 2514000. TEKSTO PERŽIŪROS DATA. 2023 07 20.

▼ Vykdoma papildoma vaistinio preparato stebėsena. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje www.vvkt.lt.

© 2023 Pfizer Inc. Visos teisės apsaugotos.

PP-C1D-LTU-0004 Reklamos teksto parengimo data 2023 spalis.

vaistu pacientų grupėje nepageidaujamus reiškinius išsakė 23,1 proc., o visos nepageidaujamos reakcijos buvo vertinamos kaip lengvos ar vidutinės (*1 lentelė*) [18].

Vaistų sąveikos vartojant nirmatrelviro ir ritonaviro derinį yra nulemtos ritonaviro sukelto CYP3A slopinimo, nes taip sukeliamas ir kito kartu vartojamo vaisto koncentracijos padidėjimas ar sumažėjimas kraujyje [18]. Dažniausiai naudojami vaistai, apie kurių sąveiką su nirmatrelviro ir ritonaviro deriniu reikėtų žinoti, nurodyti *2 lentelėje*.

Dėl veikimo mechanizmo nirmatrelviro ir ritonaviro derinys yra kontraindikuotinas, jei pacientas vartoja 1 iš šių vaistų: ranolaziną, amiodaroną, rifampiciną, karbamazepiną, fenobarbitalį, klozapiną, kvetiapiną, ivabradiną, cisapridą, simvastatiną, eletriptaną, sildenafilį, avanafilį, tadalafilį, vardenafilį, diazepamą, klorazepatą, estazolamą, oralinį midazolamą, triazolamą [18].

Indikacijos ir kontraindikacijos

Europos Sąjungoje nirmatrelviro ir ritonaviro derinys yra skirtas SARS-CoV-2 sukeltai COVID-19 gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nereikia papildomos deguonies terapijos ir kuriems kyla didesnė progresavimo į sunkios eigos COVID-19 rizika. Nirmatrelviro ir ritonaviro derinys skiriamas 18 metų ir vyresniems asmenims, kuriems, sveikatos būklę įvertinus sveikatos priežiūros specialistui, nustatyta didelė rizika susirgti sunkia COVID-19 forma [18].

1 lentelė. **Nirmatrelviro ir ritonaviro derinio nepageidaujami reiškiniai, palyginti su placebo grupe [18]**

	Nirmatrelviro ir ritonaviro derinys (n=1 109)	Placebas (n=1 115)
Pacientai, kuriems nustatytas bet kuris NR* (proc.)	23,1	24,2
Skonio sutrikimas	5,6	0,3
Viduriavimas	3,1	1,6
D-dimerų kiekio padidėjimas kraujyje	2,0	2,8
Alanino aminotransferzės (ALT) kiekio padidėjimas kraujyje	1,5	2,4
Pykinimas	1,4	1,7
Kreatinino inkstų klirenso sumažėjimas	1,4	1,6
Galvos skausmas	1,4	1,3
Vėmimas	1,1	0,8

NR – nepageidaujami reiškiniai.

Jungtinių Amerikos Valstijų infekcinių ligų kontrolės centras (angl. *Centers for Disese Control and Prevention* – CDC) išskiria šias būkles kaip didinančias riziką sirgti sunkia ir kritiškai sunkia COVID-19 forma:

- amžius daugiau nei 65 metai;

2 lentelė. **Dažniausiai vartojamų vaistų, turinčių sąveiką su nirmatrelviro ir ritonaviro deriniu, sąrašas [18]**

Vaisto farmakologinė grupė	Veiklioji medžiaga
Analgetikai	Koncentracija didėja: buprenorfinas, fentanilis, petidinas, Koncentracija mažėja metadonas, morfinas, piroksikamas
Antiaritminiai	Koncentracija didėja: digoksinas
Onkologijoje naudojami vaistai	Koncentracija didėja: abemaciklibas, afatinibas, apalutamidas, ceritinibas, dasatinibas, enkorafenibas, fostamatinibas, ibrutinibas, nilotinibas, vinblastinas, vinkristinas
Antikoaguliantai	Koncentracija didėja: dabigatranas, rivaroksabanas, varfarinas **(vartojant su nirmatrelviro ir ritonaviro deriniu, varfarino koncentracija kraujo plazmoje gali ir didėti, ir mažėti)**
Antidepresantai	Koncentracija didėja: amitriptilinas, fluoksetinas, imipraminas, nortriptilinas, paroksetinas, sertralinas
Antihistamininiai vaistai	Koncentracija didėja: loratadinas
Vaistai nuo infekcijos	Koncentracija didėja: klaritromicinas, eritromicinas, itrakonazolis, rifabutinas
Antipsichotikai	Koncentracija didėja: haloperidolis, risperidonas, tioridazinas
Kalcio kanalų blokatoriai	Koncentracija didėja: amlodipinas, diltiazemas, lerkanidipinas, nifedipinas
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriais	Koncentracija didėja: atorvastatinas, fluvastatinas, rozuvastatinas, pravastatinas
Imunosupresantai	Koncentracija didėja: ciklosporinas, takrolimas, sirolimas, everolimas
Ilgai veikiantys beta 2 agonistai	Koncentracija didėja: salmeterolis
Raminamieji	Koncentracija didėja: alprazolamas, buspironas, intraveninis midazolamas **(peroralinio midazolamo vartojimas su nirmatrelviro ir ritonaviro deriniu yra kontraindikuotinas)**
Migdomieji	Koncentracija didėja: zolpidemas
Steroidai	Koncentracija didėja: įkvepiamieji, leidžiamieji ar intranazaliniai flutikazono propionatas, budezonidas, triamcinolonas, deksametazonas, prednizolonas
Vaistai nuo astmos	Koncentracija mažėja: teofilinas
Vaistai nuo traukulių	Koncentracija mažėja: lamotriginas, fenitoinas, divalproinė rūgštis
Hormoninė kontracepcija	Koncentracija mažėja: etinilestradiolis
Norepinefrino ir dopamino inhibitoriai	Koncentracija mažėja: bupropionas

- lėtinės plaučių ligos (astma, cistinė fibrozė, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, plautinė embolija, plautinė hipertenzija);
- onkologinės ligos;
- cerebrovaskulinės ligos;
- lėtinė inkstų liga;
- lėtinės kepenų ligos (cirozė, alkoholinė kepenų liga, kepenų suriebėjimas, autoimuniniai hepatitai);
- cukrinis diabetas (1 ir 2 tipo);
- širdies ligos (širdies nepakankamumas, koronarinių kraujagyslių ligos, arterinė hipertenzija, kardiomiopatijos);
- ŽIV, tuberkuliozė;
- psichikos ligos (nuotaikos sutrikimai, depresija, šizofrenija, demencija);
- nutukimas (kai KMI ≥30);
- pirminiai imunodeficitai;
- būklės po transplantacijos;
- aktyvus rūkymas dabar ar praeityje;
- imunosupresinių vaistų vartojimas [19].

Dėl veikimo mechanizmo nirmatrelviro ir ritonaviro derinys yra kontraindikuotinas pacientams, sergantiems sunkia lėtine inkstų liga (kurių eGFG ≤30 ml/min.) ir sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (pagal Childo-Pugho klasifikaciją – C klasės) [18].

Trūksta duomenų dėl nirmatrelviro ir ritonaviro derinio vartojimo nėštumo metu, todėl dėl saugumo rekomenduojama nepastoti vartojant šį vaistą ir bent 7 dienas po vaisto kurso pabaigos. Nirmatrelviro ir ritonaviro derinys gali sumažinti peroralinių hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl reikia rekomenduoti naudoti papildomas apsaugos priemones [18].

Vaisto paskyrimas

Lietuvoje nirmatrelviro ir ritonaviro derinį, įvertinęs sveikatos būklę ir riziką sirgti sunkia COVID-19 forma, gali paskirti šeimos gydytojas, skubiosios medicinos pagalbos paslaugas teikiantis gydytojas ir gydytojas specialistas. Prieš skirdamas vaistą, gydytojas turi įvertinti, kada pacientui atsirado pirmieji ligos simptomai, ir atsižvelgti į tai, kad pacientas turi pradėti vartoti vaistą ne vėliau kaip per 5 dienas nuo simptomų atsiradimo pradžios, nurodyti ne ilgesnį nei 5 dienų recepto galiojimo terminą. Receptas yra išrašomas elektroninėje sveikatos paslaugų ir bendradarbiavimo sistemoje (ESPBI), pažymint, kad vaistas yra nekompensuojamas, o vaistinėje šį vaistą pacientui išduos nemokamai. Išimties atveju receptas gali būti rašomas ant popierinio 3 formos recepto blanko.

Apibendrinimas

COVID-19 išlieka didžiule našta visai sveikatos sistemai, tačiau nauji gydymo metodai padeda ją sumažinti. Vienas pagrindinių gydymo metodų šiuo metu yra rizikos grupėms skiriamas nirmatrelviro ir ritonaviro derinys. Jo veiksmingumas ir efektyvumas yra patvirtintas plačiais klinikiniais tyrimais visame pasaulyje. Skiriant šį vaistą pagal nurodytas indikacijas, net 89 proc. sumažinama sunkios ir kritiškai sunkios ligos bei mirties rizika rizikos grupių pacientams. Taip išvengiama nereikalingų mirčių ir sumažinama ekonominė našta valstybėms [18].

REFERENCES

1. www.who.int/europe/news/item/30-08-2022-statement--control--elimination--eradication--three-actions-we-need-to-take-on-three-different-public-health-emergencies-in-the-european-region-in-the-coming-months.
2. www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19.
3. https://www.who.int/europe/publications/m/item/covid-19-who-european-region-quarterly-operational-update-fourth-quarter-2022-weeks-40-52-october-december-2022.
4. Siddiqi Hasan K, Mehra Mandeep R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. The journal of heart and lung transplantation, 2020, 39.5: 405-407.
5. IMAI, Yumiko; KUBA, Keiji; PENNINGER, Josef M. Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. Cellular and molecular life sciences, 2007, 64: 2006-2012.
6. https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=256.
7. https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=259.
8. NASSERIE, Tahmina; HITTLE, Michael; GOODMAN, Steven N. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. JAMA network open, 2021, 4.5: e2111417-e2111417.
9. ZHU, Chang-tai, et al. Appraisal of evidence reliability and applicability of Paxlovid as treatment for SARS-COV-2 infection: A systematic review. Reviews in Medical Virology, 2023, e2476.
10. LAM, Clinton; PATEL, Preeti. Nirmatrelvir-Ritonavir. In: StatPearls (Internet). StatPearls Publishing, 2023.
11. EASTMAN, Richard T, et al. Remdesivir: a review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. ACS central science, 2020, 6.5: 672-683.
12. RAZALI, Rafida; ASIS, Haslina; BUDIMAN, Cahyo. Structure-function characteristics of SARS-CoV-2 proteases and their potential inhibitors from microbial sources. Microorganisms, 2021, 9.12: 2481.
13. ZHOU, Xiaofeng, et al. Real-World effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir in preventing hospitalization among patients with COVID-19 at high risk for severe disease in the United States: a nationwide population-based cohort study. medRxiv, 2022, 2022.09. 13.22279908.
14. NIH.Compoundsummary:Ritonavir.https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ritonavir.
15. FAUST, Jeremy Samuel, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir for Coronavirus Disease 2019 in Vaccinated, Nonhospitalized Adults Aged 18–50 Years. Clinical Infectious Diseases, 2023, ciad400.
16. KIM, Jong Mu, et al. Effectiveness of Paxlovid, an Oral Antiviral Drug, Against the Omicron BA. 5 Variant in Korea: Severe Progression and Death Between July and November 2022. Journal of Korean Medical Science, 2023, 38.27.
17. CASO, José María, et al. Nirmatrelvir/ritonavir for the treatment of immunocompromised adult patients with early-stage symptomatic COVID-19: A real-life experience. Journal of Medical Virology, 2023, 95.9: e29082.
18. Pfizer. Summary of Product Characteristics for PAXLOVID: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf.
19. CDC. Underlying Medical Conditions: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html.

Vilniaus infektologų draugija



Doc. Eugenijus Broslavskis
Lietuvos infektologų draugijos ir Vilniaus medicinos draugijos garbės narys, 30 metų buvęs Vilniaus infektologų draugijos pirmininku

Pagrindinis gydytojų draugijų tikslas, be įvairių kitų darbų, yra narių kvalifikacijos kėlimas. Kvalifikacija keliama išklausius pranešimus apie naujausią ligų patogenezę, naujus diagnostikos ir gydymo metodus. Nemažą dalį čia sudaro praktikos gydytojų dalijimasis patirtimi pranešimuose, retų ir netipiškai pasireiškiančių ligų stebėjimas. Posėdžiuose mokslininkai gali aptarti savo atradimus ir stebėjimų rezultatus.

Pastaraisiais dešimtmečiais įvairių specialybių gydytojai įsteigė savo pagrindinių specialybių draugijas. Tą patį 1972 metais padarė ir infektologai. Be to, Vilniuje toliau veikia Vilniaus medicinos draugija (VMD), jungianti visų specialybių draugijas. Vilniaus infektologų draugijos (VID) genetinės šaknys glaudžiai siejasi su senosios VMD veikla, kuri iš pradžių dažnai nagrinėjo infekcines ligas.

VMD įkūrė prof. Jozefas Frankas. Draugijos pirmininku buvo išrinktas garsus profesorius, Vilniaus universiteto rektoriaus brolis Andrius Sniadeckis, sekretoriumi – prof. J. Frankas. 1806 metų gruodžio 12 dieną (tada gruodžio 24 dieną) Vilniaus universiteto prabangioje bibliotekos salėje įvyko iškilmingas posėdis, kuriame buvo paskelbta apie VMD įkūrimą. Ši data minima ir mūsų laikais.

1807 metais buvo patvirtintas draugijos diplomas ir ženklas, vaizduojantis stovinčią deivę Izidę, apsuptą palmių vainiku. Jis iki šiol naudojamas VMD logotipe. Tais laikais Vilniaus krašte, kaip ir kitur, buvo paplitusios infekcinės ligos – cholera, raupai, difterija, skarlatina, pasiutligė ir kt. Šios ligos labai dažnai buvo aptariamos draugijos posėdžiuose. Tai matyti likusiuose protokoluose. Pabrėžtina, kad jau pirmajame draugijos posėdyje buvo pranešimas apie vakcinacijos reikšmę ir svarbą. Ši tematika plačiai svarstoma ir šiandien.

Draugijos nariai rūpinosi, kad 1808 metais būtų įsteigtas vakcinacijos institutas Vilniuje, kuris gamindavo raupų vakciną.

Vos įsikūrusi draugija daug dėmesio ir darbo skyrė epidemiologijos klausimams. Ypač daug prie šių klausimų sprendimo prisidėjo Napoleono armijos pasitraukimas atgal pro Vilnių. Kilo dizenterijos, vidurių šiltinės ir ypač dėmėtosios šiltinės epidemijos. Jos buvo plačiai aptariamos draugijos posėdžiuose.

Pradžioje iki 1832 metų draugijos veikloje aktyviai dalyvavo Vilniaus universiteto dėstytojai, o uždarius universitetą iki 1842 metų – Medicinos chirurgijos akademijos darbuotojai. Tais laikais draugijos posėdžiuose buvo svarstomos disertacijos apie įvairių infekcijų paplitimą, kliniką, gydymą. 1811 metais posėdyje svarstyta J. Judickio disertacija apie hepatitą, 1815 metais – J. Dirvianskio apie pasiutligę, 1820 metais – M. Kačkovskio apie skarlatiną, 1822 metais – F. Rimkevičiaus apie krupą. 1826 metais svarstyta A. Semaškos disertacija apie dizenteriją, 1828 metais – M. Mianovskio apie stabligę, 1829 metais – M. Kačkovskio apie pasiutligę, 1838 metais – D. Danefelto apie vidurių šiltinę, kt.

Uždarius akademiją, nuo 1842 metų VMD tapo vieninteliu medicinos mokslo centru Lietuvoje. Jos nariai tyrė ir nagrinėjo gyventojų sergamumą, būdingiausias ligas. Posėdžiuose daug dėmesio buvo skiriama praktikos naujovėms ir kazuistikai. Nuo 1885 metų draugijos iniciatyva Vilniuje pradėti registruoti žmonės, mirę nuo infekcinių ligų. Ilgametis draugijos pirmininkas prof. A. Adomavičius kiek galėdamas rūpinosi ir mokslu. Daug darbų jis padarė tvarkydamas biblioteką ir archyvą, kuriame 1844 metais buvo 5 214 pozicijų (publikacijų ir rankraščių).

Draugijos narių daugėjo, nes daugėjo ir gydytojų Vilniuje. 1807 metais draugijoje buvo 21 narys, 1832 metais – 31, 1863 metais – 74, 1900 metais – net 119. Draugijoje buvo ir garbės narių. Dažniausiai tai buvo žinomi mokslininkai – E. Berlingas, S. Botkinas, R. T. Lenekas, R. Kochas ir daugelis kitų. Išrenkami ir nariai korespondentai, kurie siųsdavo savo darbus, o kai kurie skaitydavo pranešimus posėdžiuose.

XIX amžiaus pabaigoje, remiantis bakteriologijos atradimais, posėdžiuose naujai pradėta nagrinėti infekcinių ligų patogenezė, diagnostika, epidemiologija ir profilaktika. Susirinkimuose dažnai skelbiamos ir propaguojamos L. Pastero sukurtos vakcinos nuo pasiutligės. Difterijos ir kitų ligų, gydymas traktuojamas naujoviškai. Draugijos nariai vieni pirmųjų buvo supažindinti su 1906 metais F. Šaudinio atrasta blyškiąja spirocheta (sifilio sukėlėja). 1908 metais gresiant choleros pavojui, rugsėjo 23 dienos posėdyje numatyta jai taikyti ankstyvąją diagnostiką, izoliaciją, gydymo taktiką ir laidojimo taisykles.

Ypatingoms draugijos progoms skirtuose posėdžiuose minėtas E. Dženerio 70 metų jubiliejus (1821 metais), ilgamečio draugijos pirmininko (30 metų) prof. A. Adamavičiaus 50 metų darbo sukaktis bei kitų žymių žmonių

jubiliejinės datos. VMD pradėjo rengti ir savo 30 ir 90 metų veiklos sukakčių minėjimus. Šios tradicijos išliko iki šiol.

Į draugijos narius buvo priimta lietuvių visuomenės ir kultūros veikėjų, gydytojų – A. Domaševičius (1895 metais), A. Vileišis (1898 metais), S. Matulaitis (1909 metais), J. Basanavičius (1909 metais). Jie lietuvių kalba laikraščiuose ir knygelėse skleidė medicinines ir sanitarines žinias.

Prasidėjus Pirmajam pasauliniam karui, draugijos veikla nutrūko ir buvo atnaujinta tik 1916 metais. Anuomet pirmininku buvo išrinktas T. Dombrovskis. Posėdžiuose buvo nagrinėjama epidemijų ir skiepijimo reikšmė bei su tuo siejami ryšiai su okupacine vokiečių valdžia. 1916 metų gruodžio mėnesį posėdžiai vėl nutrūko ir buvo atnaujinti 1918 metų rugsėjį. Posėdžiaujama buvo įvairiose vietose, bet dažniausiai Raudonojo kryžiaus organizacijos patalpose (dabartinė Basanavičiaus gatvė). 1919 metais atkūrus Vilniuje Medicinos fakultetą, pagyvėjo ir VMD veikla. Prie to daug prisidėjo chirurgas T. Dombrovskis, kuris 1920 metais vėl išrinktas pirmininku. Susirinkimai pradėti rengti reguliariai universiteto bibliotekoje. 1922 metais pirmininku išrinktas Medicinos fakulteto profesorius A. Januškevičius, kuris parūpino atskiras patalpas draugijai iš universiteto komplekso (Pilies skersgatvyje 24). Jos susidėjo iš salės ir 3 kambarių. Iškilmingas atidarymas įvyko 1924 metais.

1930 metais buvo įkurta Vilniaus vaivadijos sekcija, kuriai priklausė 27 miesto gydytojai. VMD narių skaičius padidėjo ir stabilizavosi: 1925 metais jų buvo 172, 1931 metais – 199, 1937 metais – 160, iš kurių vilniečių buvo apie 100–120 narių. Draugija turėjo keliasdešimt garbės narių.

Greta VMD, Vilniuje buvo įkurtos ir specialybių mokslinės draugijos (sekcijos) – terapeutų, chirurgų, pediatrų, ginekologų, psichiatrų, higienistų, oftalmologų, bet infektologų sekcijos nebuvo, nors tuo metu jau veikė gana garsi infekcinė ligoninė Žvėryne.

Nuo 1931 metų, prof. K. Micheidos siūlymu, posėdžiai pradėti rengti kas savaitę (išskyrus vasarą). Nemažai laiko skirta užkrečiamųjų ligų plitimui, nes vidurių šiltinė, dizenterija, difterija ir kitos infekcinės ligos buvo labai paplitusios. Posėdžiuose taip pat svarstyti sanitarijos, mitybos, higienos klausimai, nes nuo jų priklausė infekcinių ligų plitimas. 1925–1939 metais VMD leido spausdintą žurnalą *Pamiętniki Wilneskiego Towarzystwa Lekarskiego* (*Vilniaus medicinos draugijos darbai*), nors, kaip rašė prof. P. Čibiras, straipsnių apie infekcines ligas ten buvo mažai. Tarp jų galima paminėti E. Gerlee apie epideminį meningitą, H. Marynowskos apie skarlatiną ir prof. V. Jasinskio apie tymus (1935 metais). Garsus pediatras E. Gerlee dirbo infekcinėje ligoninėje, po karo trumpam buvo išrinktas skyriaus vedėju.

1939 metais, Vilnių grąžinus Lietuvai, prasidėjo naujas draugijos veiklos etapas. 1940 metais gegužės 19 dieną 12 iniciatyvių gydytojų organizavo steigiamąjį VMD susirinkimą. Jame išrinktas draugijos valdybos pirmininkas A. Jurgelionis, vicepirmininkas J. Ūsas (vienu metu antraeiles pareigas ėjo infekcinėje ligoninėje) ir 2 sekretoriai, vienas jų – jaunas gydytojas P. Čibiras. Kitas draugijos posėdis *Pirmasis ligoninės gydytojų mokslo sekcijos viešasis susirinkimas* įvyko 1940 metų gruodžio 2 dieną. Jame perskaitytas sekcijos steigimo protokolas, pristatytas pranešimas *apie pūliuojančio danties galimybę sukelti organizmo infekciją*, rodomi ligoniai. Posėdyje dalyvavo 39 gydytojai, pirmininkavo gyd. Fr. Lukovskis, sekretoriavo – P. Čibiras.

Vokiečių okupacijos metais VMD negalėjo oficialiai egzistuoti. Jos priedanga buvo klinikų gydytojų konferencijos, o 1943 metais vokiečiams uždarius Vilniaus universitetą, draugijos veikla visiškai nutrūko.

Pasitraukus vokiečiams, jau 1944 metų rugpjūčio mėnesį Trakuose, manoma, P. Čibiro iniciatyva, įvyko pirmoji pokarinė gydytojų konferencija, kurioje dalyvavo sveikatos apsaugos komisaras V. Girdijauskas, Vilniaus miesto sveikatos skyriaus vedėjas P. Lazutka. Susirinkime perskaitytas pranešimas apie dizenterijos protrūkį Trakų rajone (P. Čibiras, L. Sokolova), gvildentas klausimas apie VMD veiklos atkūrimą.

1945 metų rugsėjo 19 dienos posėdyje vėl buvo atkurta VMD. Pirmuoju draugijos laikinojo prezidiumo pirmininku išrinktas doc. B. Penkauskas, vicepirmininku – prof. J. Kairiūkštis, sekretoriumi – gydytojas epidemiologas V. Kviklys. Iki 1946 metų lapkričio 1 dienos įvyko 11 visuotinių susirinkimų ir 9 sekcijų posėdžiai, perskaityti 47 pranešimai, nemažai užkrečiamųjų ligų tematika. Draugiją sudarė 200 narių.

Specializuota infektologų draugijos užuomazga reikėtų laikyti 1947 metų rugsėjo 19 dieną. Tada prie terapijos sekcijos susibūrė infektologų grupė. Pirmininku išrinktas Infekcinės ligoninės vyr. gydytojas J. Chomenko, pavaduotoju – Ch. Tokeris, sekretore – E. Kriklenko. Grupės veikla apsiribojo Infekcinės ligoninės patologoanatominėmis ir klinikinėmis konferencijomis. Tais laikais infekcinių ligų paplitimą ir profilaktiką kontroliavo Sveikatos apsaugos skyrius bei Higienos mokslo tyrimo institutas. Problemų buvo daug, nes sparčiai plito infekcinės ligos – šiltinės, difterija, skarlatina, dizenterija ir kt.

1951 metų sausio 2 dieną Sveikatos apsaugos ministerija organizavo pirmąjį sanitarijos, epidemiologų ir infektologų respublikinį suvažiavimą. Jis šalies mastu prisidėjo prie epidemiologų, mikrobiologų ir infektologų draugijos kūrimo. Oficialiai draugija susiformavo 1954 metais. Lietuvos epidemiologų, mikrobiologų ir infektologų draugijos pirmininku išrinktas Mokslų akademijos narys korespondentas prof. V. Girdzijauskas, pavaduotojais – med. m. kand.

P. Čibiras ir T. Podsedlovskis, sekretoriais – J. Prapiestis ir M. Zakas. Ši valdyba lygiagrečiai vadovavo ir Vilniaus filialui. Kaune įkurtas atskiras filialas. Vėliau tokių filialų atsirado Klaipėdoje, Šiauliuose, Panevėžyje. Draugijos prioritetas – skiepai, kurie turėjo padėti suvaldyti difteriją. Buvo aptarinėjami ir kiti profilaktiniai klausimai. 1958 metais įvyko antrasis higienistų, mikrobiologų ir infektologų suvažiavimas, atspausdintos pranešimų tezės.

1962 metų gruodžio 18–19 dienomis Vilniaus infekcinėje ligoninėje kartu su Vilniaus universiteto Infekcinių ligų katedra įvyko 2 dienų popietinė konferencija. Atspausdinta programa. Dalyvavo ne tik vilniečiai, pranešėjų buvo ir iš Kauno (doc. J. Gimžauskas, doc. S. Šimanskienė), iš Talino (L. Sokolova), iš Minsko (doc. N. Bondareva). Perskaityti 26 pranešimai, kuriuos apibendrino doc. P. Čibiras. Pamenu gydytojų konferencijoje ir man teko pristatyti savo pirmąjį pranešimą apie vidurių šiltinės kliniką.

1964 metais Vilniuje įvyko trečias Epidemiologų, mikrobiologų ir infektologų mokslinės (EMJD) draugijos (taip pavadintas) suvažiavimas. Svarstyti salmoneliozės, kolienterito, poliomielito klausimai, akcentuotas tymų skiepų aktualumas, hepatito profilaktikos priemonių reikšmė, sergamumo mažinimas. Išleistos pranešimų tezės.

1964 metų birželio mėnesį iškilmingame draugijos posėdyje paminėtas pirmininko prof. V. Girdzijausko 60 metų jubiliejus.

1965 metų vasario mėnesį įvyko Epidemiologų, mikrobiologų, infektologų draugijos ir Higienos mokslo tyrimo instituto konferencija, kurioje dalyvavo nemažai garsių svečių iš kitų miestų – akad. A. Smorodincevas (Peterburgas), akad. V. Gromaševskis (Kijevas), akad. I. Chocianovas, akademijos nariai-korespondentai V. Podjapolskaja ir V. Riazanovas (Maskva) ir kiti svečiai.

Tais pačiais 1965 metais išrinkta atskira Vilniaus epidemiologų, mikrobiologų ir infektologų draugijos valdyba, kurioje doc. P. Čibiras tapo pirmininku, J. Šapoka – pavaduotoju, Ch. Tokeris – sekretoriumi, E. Bulajienė – iždininke.

1969 metų gruodžio 25–26 dienomis įvyko Lietuvos Epidemiologų, mikrobiologų ir infektologų mokslinės draugijos konferencija. Daugiausiai pranešimų buvo apie vidurių šiltinę, dizenteriją, salmoneliozę, kirminų invazijas, kiek mažiau apie virusines infekcijas. Tais pačiais metais gydytojai infektologai draugijoje sudarė savo atskirą sekciją. Jai priklausė 40 narių. Pirmininku išrinktas prof. P. Čibiras. Sekcijoje buvo nagrinėjami tada labai paplitusio hepatito klausimai.

1970 metų gruodžio 29 dieną Infektologų draugijos sekcija, Vilniaus universiteto katedra ir Infekcinė ligoninė konferencijų salėje organizavo mokslinę praktinę konferenciją žarnyno ir kvėpavimo takų ligų tematika. Programa atspausdinta tipografijoje ir plačiai išplatinta. Įvyko 2 posėdžiai – rytinis (11–14 val.) ir popietinis (16–19 val.). Išklausyta 15 pranešimų, kuriuos pristatė ligoninės gydytojai (skyriaus vedėjai I. Gonikštein, M. Burneikienė, V. Čižas, E. Špilevskaja) ir katedros darbuotojai. Pasisakė Vilniaus universiteto Mikrobiologijos katedros moksl. kand. A. Vaitilavičius. Man teko pristatyti pranešimą apie vidurių šiltinės gydymą levomicetinu ir tetraciklinu. Prof. P. Čibiras perskaitė įdomų pranešimą, skirtą 165-osioms VMD metinėms ir jos ryšį su infektologų sekcija.

1972 metais prof. P. Čibiras buvo pakviestas į TSRS infektologų steigiamąjį susirinkimą, kur buvo išrinktas sąjunginės infektologų draugijos valdybos nariu. Tais pačiais 1972 metais spalio 6 dieną Vilniuje, Sveikatos apsaugos ministerijos patalpose, įvyko steigiamasis Lietuvos infektologų draugijos (LID) posėdis. Jame dalyvavo 50 infektologų iš 5 didžiųjų Lietuvos miestų. Nutarta draugijos filialus įkurti Vilniuje ir Kaune. Valdybos pirmininku išrinktas prof. P. Čibiras, pavaduotoja – prof. S. Gruodytė, sekretoriumi – doc. J. Ūsaitis, iždininku – Vilniaus infekcinės ligoninės vyr. gydytojas E. Motiejaitis. Pradžioje LID valdyba atlikdavo VID funkcijas, nes jos sudėtyje buvo nemažai vilniečių.

Po karo VMD aktyviai dirbo tik atskiros sekcijos, pasivadinusios draugijomis, pavyzdžiui, terapeutų chirurgų, stomatologų, rentgenologų, dermatologų, akušerių-ginekologų. Nuo 1972 metų prie šio aktyvaus darbo prisijungė ir LID. Plenariniai susirinkimai VMD buvo reti, kartais padėdavo organizuoti arba sukviesdavo susirinkimus Sveikatos apsaugos ministerija arba Sveikatos apsaugos skyrius. Juose buvo svarstomi tuo metu aktualūs epidemiologijos ir infekcinių ligų klausimai.

1975 metų rugsėjo 19 dieną Vilniaus chirurgų draugijos iniciatyva Vilniaus miesto klinikinėje ligoninėje įvyko bendras visų specialiųjų VMD (faktinių sekcijų) posėdis, kuriame gyd. Č. Kunevičius apžvelgė VMD 1945–1975 metų veiklą. Tais pačiais 1975 metais gruodžio 11 dieną įvyko antras plenarinis posėdis, kuriame gyd. Č. Kunevičius skaitė pranešimą apie VMD 170 metų veiklą. Susirinkime nutarta išleisti visų specialiųjų VMD sekcijų veiklos istorinę apžvalgą, įkurti draugijos muziejų ir kt. 1976 metų gruodžio 15 dieną įvyko trečiasis draugijos plenarinis posėdis, skirtas daktaro Jono Basanavičiaus gimimo 125-osioms metinėms. Prof. P. Čibiras perskaitė pranešimą apie Lietuvos medicinos patriarcho gyvenimą ir darbą. Šiame posėdyje VMD pirmininku išrinktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto dekanas prof. S. Pavilonis. Pirmininku jis išbuvo ilgiausiai – iki 1997 metų. Posėdžio pabaigoje prof. P. Čibiras buvo išrinktas garbės nariu ir jam įteiktas garbės nario diplomas.

1977 metų kovo 11 dieną draugijos muziejuje įvyko išplėstinis draugijos valdybos posėdis, kuriame dalyvavo 20 specialiųjų draugijų pirmininkai. Jame išrinktas draugijos valdybos prezidiumas, pirmininkas – prof. S. Pavilonis, 2 pavaduotojai – prof. P. Šimulis ir J. Šapoka (Vilniaus miesto

sveikatos skyriaus vedėjas), atsakinguoju sekretoriumi – gyd. Č. Kunevičius, sekretore – med. m. kand. D. Triponienė, iždininke – gyd. Z. Gerdaitytė. Draugijos valdybos nariais tapo visų specialiųjų draugijų pirmininkai. Tenka konstatuoti, kad tolesnėje draugijos veikloje D. Triponienė (vėliau tapusi docente) iki mirties buvo pagrindinė VMD darbo organizatorė ir varomoji jėga. 1988–1999 metais ji buvo išrinkta VMD pirmininke, parengė 2 knygas apie VMD ir labai gražiai iliustruotą albumą (2005 metais), organizavo visus valdybos susirinkimus, svarbių posėdžių filmavimus, tvarkė draugijos archyvą. 1977 metais posėdyje buvo nutarta plenarinius visų draugijų susirinkimus organizuoti ne rečiau kaip 1–2 kartus per metus. Draugijos lėšas sudarė specialiųjų draugijų įnašas – 10 proc. metinių pajamų.

Svarbus VMD valdybos posėdis įvyko 1977 metų spalio 14 dieną. Jame pirmininko prof. S. Pavilonio siūlymu įsteigtas diplomas ir piniginė premija už geriausią praėjusių metų darbą, įdiegtą medicinos praktikoje Vilniuje. Kandidatas slaptu balsavimu renkamas valdybos posėdyje, o skelbiamas plenariniame posėdyje gruodžio mėnesį. Šis procesas vyksta iki šių dienų. Apdovanojimai buvo įteikti ir infektologams. Šiame posėdyje buvo apsvarstyti, patvirtinti draugijos įstatai ir tais pačiais metais gruodžio mėnesį įregistruoti Vilniaus miesto sveikatos skyriuje. Nuo to laiko VMD veikia nuolat ir reguliariai, jos posėdžiuose dalyvauja VID valdyba, nemažai infektologų.

VID pradėjo gana ritmišką darbą. Kasmet vyko 4–5, kartais – net 8 posėdžiai. 1973 metais draugijoje buvo 45 nariai, tarp jų keli – iš rajonų. Visus posėdžius rengdavo prof. P. Čibiras, kuris buvo ir LID draugijos pirmininkas, todėl nemažai susirinkimų buvo organizuojami kartu su Sveikatos apsaugos ministerija arba kitomis valstybinėmis įstaigomis ir jie buvo skirti visai Lietuvai.

1973 metų kovo mėnesį Kaune įvyko sąjunginė konferencija meningokokinės infekcijos klausimais. Joje pirmininkavo ir labai įdomų pranešimą perskaitė žinomas vakarietiškųjų pažiūrų prof. V. Pokrovskis. Renginyje dalyvavo daug infektologų iš Vilniaus. Man teko skaityti pranešimą meningokokinės infekcijos klausimais.

1974 metų lapkričio mėnesį Vilniuje įvyko sąjunginė konferencija apie žarnyno bei kvėpavimo takų infekcijas, išklausyti 43 pranešimai. Dizenterijos gydymo klausimais kalbėjo žinomas akad. A. Bilibinas. Konferencijoje gausiai dalyvavo ir kitų specialybių gydytojai (iš viso – 245).

Nemažai posėdžių vyko su kitomis draugijomis, bet ne Vilniaus miesto infekcinės ligoninės konferencijų salėje. Posėdžiuose gana dažnai pranešimus skaitė kviestiniai kitų miestų ir šalių atstovai: 1973 metais – prof. O. Jira (Praha), 1974 metais – prof. P. Boronis (Lenkija), 1975 metais – prof. V. Pavilanis (Kanada) ir prof. A. Lysenko (Maskva), 1976 metais – prof. A. Bliugeris (Ryga) ir med. m. dr. H. Bernhartas (Vokietija), kt. Nemažai posėdžių buvo su medicinos mokslo progreso universitetu, nagrinėti teorijos ir praktikos klausimai (imunitetas – doc. A. Svičiulis, mikrobų adaptavimas – doc. V. Vaičiuvėnas) ir kt. Keletas posėdžių įvyko su gastroenterologų draugija. Viename iš jų apsvarstyta doc. J. Pučinsko disertacija.

1973 metais kartu su Vilniaus universiteto Medicinos fakultetu garbingai pažymėtas prof. P. Čibiro 60 metų jubiliejus. Ta proga buvo atspausdintas kvietimas su profesoriaus nuotrauka, be gausių sveikinimų, infektologai posėdyje perskaitė 7 pranešimus.

Infekcinės ligoninės susirinkimų salėje posėdžiai nebuvo dažni. Jų tematika įvairi – meningitai, maisto toksinės infekcijos, australiškojo antigeno tyrimo reikšmė hepatito diagnostikoje, kraujo storojo lašo reikšmė žaibinės meningokokemijos atvejais, acetoneminiai vaikų vėmimai, amebiazė, jersiniozės ir kt. Ligoninėje draugijos nariai ir svečiai pristatydavo apžvalginius pranešimus iš įvairių konferencijų kituose miestuose ir užsienyje (Lvive, Saratove (1973 metais), Kanadoje (1975 metais doc. A. Svičiulis), Minske, Rostove (1975 metais), Maskvoje (1977 metais)).

1976 metų kovo mėnesį draugijos posėdyje, laikantis senos VMD tradicijos, apsvarstyta ir mano (E. Broslavskio) medicinos mokslų kandidato disertacija. Prof. P. Čibiro paskirti oponentai (klinicistas ir epidemiologas) nurodė daugybę pastabų. Dalį jų po svarstymo (aprobacijos) Maskvoje teko grąžinti, paliekant pradinį variantą.

1978 metais dauguma narių dalyvavo Vilniaus miesto salėje gausioje sąjunginėje konferencijoje choleros klausimais.

1979 metais prof. P. Čibiro pasiūlymu buvo išrinkta atskira VID valdyba, kurios pirmininku tapo med. m. kand. E. Broslavskis, pavaduotoja – doc. B. Luneckaitė, sekretore – A. Perkauskienė, poliklinikų atstove – A. Maknavičienė, iždininke – O. Pocienė. Išrinkta revizijos komisija: pirmininkė – doc. I. Narkevičiūtė, nariai – Ž. Svičiulienė, L. Lukoševičienė.

Vėliau kas 5 metus vyko valdybos rinkimai. Jos sudėtis keitėsi nedaug, bet pirmininku likdavo doc. E. Broslavskis.

1985 metais rinkimuose įvyko nedideli pakeitimai, darbui palengvinti (kiekvienas posėdis buvo kruopščiai protokoluojamas, renkami dalyvių parašai) išrinkta dar viena sekretorė – V. Gulbinienė. Pasikeitė revizijos komisija – A. Maknavičienė tapo pirmininke, G. Bedalienė ir Ž. Svičiulienė – narėmis.

1991 metų vasario 25 dieną VID valdybos pirmininko pavaduotoju išrinktas doc. V. Usonis, sekretore – vyr. gydytojo pavaduotoja V. Gulbinienė, nariu R. Misevičius, kuris turėjo atstovauti valdybai Santariškių skyrių pediatrams infektologams. Revizijos komisija nepasikeitė. Pasikeitimai įvyko, nes dauguma narių norėjo, kad kuo daugiau Santariškių infektologų pediatrų dalyvautų VID veikloje.

Rinkimuose 1996 metų vasario 8 dieną pirmininko pavaduotoja išrinkta A. Marcinkutė, sekretorė G. Bedalienė, iždininkas A. Žitkovskis. Posėdyje buvo nuspręsta nerinkti revizijos komisijos, nes iždininkai tvarkingai ir laiku rinko mokesčius ir kasmet pristatė draugijai finansines ataskaitas, kuriose atsispindėjo surinktos ir išleistos lėšos. Pradžioje nario mokestis buvo 10 Lt, stojamasis mokestis – 15 Lt, vėliau, tai yra nuo 2008 metų, mokestis padidėjo iki 30 Lt, o stojamasis mokestis – iki 50 Lt. Pensininkai mokesčių nemoka. Pagrindinės išlaidos – 10 proc. nuo surinktos sumos skiriamos VMD ir 30 proc. – LID. Iš likusių pinigų perkami vokai programoms išsiųsti į kitas įstaigas, rajonus, žurnalo prenumerata ir proginės išlaidos (gėlės, atvirukai).

2000 metų rinkimuose buvo nutarta sumažinti valdybos narių skaičių iki 3 – pirmininkas (doc. E. Broslavskis), sekretorė (G. Bedalienė) ir iždininkas (A. Žitkovskis). Ta pati valdyba po 5 metų (2005 metais) buvo perrinkta. Likimas taip lėmė, kad 30 metų pirmininku teko būti man. Šiuo laikotarpiu VID narių skaičius nuolat keitėsi. 1985 metais jų buvo 58, o 1989 metais padaugėjo iki 62. Vėliau narių skaičius pradėjo mažėti ir 1999 metų jų liko tik 39. Laikui bėgant narių skaičius pradėjo vėl didėti ir 2007–2008 metais jų buvo 55 nariai. Toks dalyvaujančių narių skaičiaus svyravimas vyko todėl, kad dalis pediatrų infektologų, pasikeitus darbo vietai, perėjo į Lietuvos pediatrų draugiją, nors su laiku vėl tapdavo VID nariais. Gydytojai, kurie ateidavo dirbti į Santariškių ligoninės Vaikų infekcinius skyrius, įstodavo irgi į VID. Narių skaičiaus kaitai įtakos turėjo ir infektologų etatų panaikinimas kai kuriuose miesto sveikatos apsaugos padaliniuose. Pagrindinį VID branduolį visada sudarydavo Vilniaus Infekcinės ligoninės ir klinikos (anksčiau katedros) darbuotojai. Labai aktyviai VID darbe dalyvaudavo poliklinikų infekcinių kabinetų gydytojai, noriai į draugijos veiklą įsitraukė ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Mikrobiologijos padalinio darbuotojai. Vienu metu trumpalaikiais nariais buvo net Epidemiologijos, mikrobiologijos instituto bendradarbiai, dezinfekcinės stoties darbuotojai, beveik pastoviais nariais tapo kai kurie AIDS laboratorijos personalo gydytojai. Reikia paminėti aktyvų narių dalyvavimą posėdžiuose iš artimiausių miestų – Nemenčinės, Elektrėnų, Druskininkų, Visagino. Dalyvavo VID veikloje nariai ir iš rajonų, pavyzdžiui, Utenos, Ukmergės, Molėtų, Švenčionių, Širvintų, Zarasų. Bet jų narystė ir dalyvavimas posėdžiuose buvo nepastovus ir trumpalaikis. Daugiausiai lankė posėdžius ir dalyvavo išvykose infektologai iš Utenos Z. Gaidienė ir Ž. Tamošiūnienė.

Kadangi VID veikloje dalyvauja aplinkinių rajonų infektologai, draugija kartais pavadinama apskrities. Toks pavadinimas ne visai priimtinas, nes 1977 metų kovo 11 dieną išplėstiniame VMD valdybos posėdyje, dalyvaujant infektologų sekcijos pirmininkui, priimtas nutarimas atsisakyti žodžių *mokslinė*, *miesto*, *zona*, paliekant miesto (Vilniaus) pavadinimą ir specialybę. Žodžių darinys *Vilniaus infektologų draugija* (VID) rodo, kad bendrija skirta ir aplinkinių rajonų infektologams, kurių dalyvavimas ir veikla VID sveikintina ir labai pageidaujama.

Nuo pirmųjų mano vadovavimo metų daug dėmesio buvo skiriama 10 mėnesių plano sudarymui, kuriame dalyvavo ir katedros, o vėliau ir klinikos darbuotojai. Metinis planas ypač kruopščiai buvo rengiamas ir apsvarstomas pirmaisiais darbo dešimtmečiais. Gruodžio mėnesį visada planuotinas dalyvavimas VMD plenariniame posėdyje, kuris dažniausiai vyko Antakalnio klinikinėje ligoninėje, o metų pradžioje – sergamumas infekcinėmis ligomis Vilniuje. Kiekvieno mėnesio pradžioje sudaroma eilinio posėdžio programa, susidedanti iš 2–3 klausimų, į darbotvarkę buvo įtraukiami gydomo ligonio aptarimas. Programa-kvietimas buvo išdalijama ligoninės padaliniams ir paštu išsiunčiama į miesto gydymo įstaigas ir rajonus. Patobulintame kvietimo makete, 1991 metais atspausdintame tipografijoje, daugybę metų reikėjo įrašyti tik datą ir temą. Posėdžiai beveik visada vyko Vilniaus klinikinėje infekcinėje ligoninėje, Birutės g. 1, mėnesio pabaigoje, narių patogumui – ketvirtadieniais 15 val. Pamažu šis laikas tapo nuolatinis.

Susirinkimų tematiką lėmė tuo metu gydomų ligonių diagnozės, vykdomų mokslinių darbų apžvalga. 1980–1995 metais dažniausios aptariamos temos buvo žarnyno infekcijos ir invazijos, meningokokinė infekcija, A ir B hepatitai, toksoplazmozė, trichineliozė, botulizmas, stabligė, hospitalinės infekcijos. Posėdyje buvo pristatomi pacientai, sergantys maliarija, visceraline leišmanioze, pseudotuberkulioze, blastocirkoze, leptospiroze ir kt. Dažnai buvo aptariami pacientai, sergantys įprastomis ligomis, bet labai sunkiomis formomis, netipine eiga, retai pasitaikančiomis komplikacijomis.

Į posėdžius buvo kviečiami skaityti pranešimus kitų specialybių gydytojai – pediatrai, gastroenterologai, urologai, chirurgai, kardiologai ir kt. Įspūdingas, paliekantis prisiminimus buvo chirurgo prof. A. Svikliaus pranešimas apie mechanines geltas ir gydymo rezultatus (1987 metais). Įdomius pranešimus perskaitė Kauno infektologai prof. A. Laiškonis, prof. I. Dievaitienė, Kauno infekcinės ligoninės vyr. gydytojas S. Panavas, gyd. E. Čepulis. Draugijos nariai, grįžę iš tarptautinių kongresų, simpoziumų, tobulinimosi kursų, dalydavosi gautomis žiniomis posėdžiuose, pavyzdžiui, prof. A. Ambrozaitis, doc. L. Jančorienė, doc. I. Narkevičiūtė, doc. B. Luneckaitė, vyr. gydytojas E. Motiejaitis, A. Marcinkutė, R. Misevičienė ir kt. Paminėtini įdomūs pranešimai: pediatrės doc. A. Rainytės (apie herpinę infekciją), med. m. dr. S. Čaplinsko (apie ŽIV infekciją), gyd. J. Bunikio (apie legioneliozę).

Darbo patirtimi posėdžiuose pasidalydavo draugijos nariai – doc. J. Ūsaitis, doc. Č. Lenkauskaitė, skyriaus vedėjai M. Burneikienė, A. Mockienė ir J. Baltaitienė bei daugybė kitų gydytojų.

Atskirais pranešimais buvo paminėti patriarchų Louis Pasteuro, Jono Basanavičiaus, Vinco Kudirkos jubiliejai. Iki 1993 metų draugijos posėdžiai vyko reguliariai, kas

mėnesį, išskyrus vasarą. Kiekvienas posėdis buvo smulkiai protokoluojamas, renkami dalyvaujančiųjų parašai. Prof. P. Čibiras spaudoje rašė, kad VID tapo kvalifikacijos kėlimo mokykla.

Draugija padėdavo nariams pasirengti kvalifikacinei atestacijai. Pretendentas į pirmąją, arba aukščiausiąją, kvalifikacinę kategoriją savo darbą privalėjo pristatyti draugijos posėdyje. Kiekvienam atestuojamajam draugijos pirmininkas rašydavo išsamią charakteristiką. Be to, teko rašyti atsiliepimus apie kitų atestuojamų miestų infektologų apie darbą.

Iki 1995–1999 metų posėdžių su kitomis draugijomis arba medicinos įstaigomis buvo mažai ir jie vyko miesto salėse. Dažniausiai tai būdavo konferencijos, kuriose dalyvaudavo kitų šalių garsūs mokslininkai, pavyzdžiui, prof. N. Nikiforovas (1988 metais, Maskva), kalbėjęs apie botulizmą, prof. P. Sult (1995 metais, Jungtinės Amerikos Valstijos) perskaitė pranešimą apie tyrinėjamas ūmines respiracines ligas ir pasiutligę, prof. M. Turijanovas (1990 metais ir 1996 metais, Maskva) gvildeno klausimą apie difteriją, maliariją, lėtinių virusinių ligų problemą, prof. S. Gravenštein (1997 metais, Jungtinės Amerikos Valstijos) apie gripą ir skiepus, prof. V. Bočorišvili (Tbilisis) labai emociškai pristatęs sepsio problemą. Specialistai iš Stokholmo prof. O. Weilandas, B. Cristenssonas, M. Hurtigas, A. S. Lungrenas (1999 metais) skaitė pranešimus apie lytiškai plintančias ligas, skiepijimus ir kitas infekcinių ligų problemas.

Kartu su Vilniaus universiteto Medicinos fakultetu VID iškilmingai paminėjo prof. P. Čibiro 70 metų ir prof. A. Ambrozaičio 60 metų jubiliejus. Paminėtinas 1981 metų jungtinis jubiliejinis posėdis Medicinos fakulteto Didžiojoje auditorijoje, skirtas 200-osioms fakulteto metinėms, kartu su higienistais, epidemiologais ir mikrobiologais. Jame prof. P. Čibiras skaitė pranešimą *Infektologijos mokslo pradžia senajame Vilniaus universitete ir dabarties aktualios problemos*. Kalbėjo prof. V. Kviklys ir doc. A. Svičiulis.

Visada VID glaudžiai bendradarbiavo su VMD, nariai lankė plenarinius posėdžius, pirmininkas visada dalyvavo valdybos susirinkimuose. 1979 metais prof. P. Čibiras ir doc. Č. Lenkauskaitė buvo apdovanoti diplomu už plačiai įdiegtą į praktiką storojo kraujo lašo tyrimą žaibinės meningokokemijos atvejais. 1980 metų gruodžio 12 dieną VMD veiklos iškilmingame 175 metų minėjime Vilniaus universiteto Kolonų salėje doc. E. Broslavskis buvo apdovanotas atminimo medaliu. 1988 metais V. Usonis apdovanotas draugijos diplomu už įdiegtą į praktiką Vilniaus mieste naujų monokloninių antikūnų nustatymo metodą vertinant žmogaus imuninės sistemos būklę. 1992 metais doc. A. Ambrozaitis ir K. Žagminas tokį patį diplomą gavo už hepatito C diagnostikos metodą, o 1996 metais habil. dr. A. Ambrozaitis ir dr. Ž. Mauricas – už įdiegtą hepatito C gydymą interferonu. 2005 metais 200-ųjų VMD metų veiklos jubiliejiniame posėdyje prof. A. Ambrozaitis išrinktas VMD garbės nariu.

Išvažiuojamieji posėdžiai į kitus miestus 1979–1991 metais buvo labai reti. Vienas jų į Elektrėnus 1980 metų rugsėjo 26 dieną įvyko kartu su Epidemiologijos, mikrobiologijos ir higienos institutu bei jų draugijomis. Posėdyje garbingai paminėtas instituto 40 metų darbo jubiliejus ir higienisto prof. J. Šopausko 80 metų sukaktis. Konferencijoje svarstyta apie infekcinių ligų diagnostikos tobulinimą. 1989 metų lapkričio mėnesį Šiauliuose buvo organizuotas dar vienas posėdis kartu su LID bei mikrobiologų ir epidemiologų draugijomis. Konferencijoje buvo bendras plenarinis posėdis, o po pertraukos atskirai posėdžiavo infektologų ir mikrobiologų bei epidemiologų draugijos. Infektologai svarstė apie Kauno infekcinės ligoninės reanimacijos skyriaus darbą, kalbėta apie meningokokinę infekciją, kriptosporidiozę, trichineliozę, vaikų infekcijas ir apie laparoskopijos tyrimą.

1992 metais Kauno infektologų iniciatyva organizuota visos Lietuvos infektologų konferencija, į kurią buvo pakviesti pranešėjai iš užsienio. Nuo 1995 metų, kai LID draugijos pirmininku tapo doc. A. Ambrozaitis, birželio mėnesio pradžioje penktadieniais konferencijos Palangoje tapo kasmetės. Pirmosios dienos rytiniame konferencijos posėdyje pranešimus skaitydavo kitų šalių pranešėjai, o popietiniame posėdyje – mūsų šalies miestų ir rajonų lektoriai. Konferencijoje išklausydavome 20–25 pranešimus. Kitą dieną vykdavo LID valdybos posėdis, o kiti dalyviai poilsiaudavo iki kitos dienos (sekmadienio) popietės. Konferencija tapo labai populiari. Joje dalyvaudavo daug narių iš visos Lietuvos. Kaune infektologai kartą per metus ėmė organizuoti 1–2 konferencijas, todėl 1995–2000 metais posėdžių skaičius Vilniaus infekcinėje ligoninėje sumažėjo iki 6–7 per metus. VID valdyba nutarė neprotokoluoti kiekvieno posėdžio, o kasmet rašyti tik ataskaitas, kuriose išvardijamos skaitytos temos, narių skaičius, jų dalyvavimas tobulinimosi kursuose Lietuvoje ir užsienyje. Valdybos rinkimo metais rašomos ir apibendrinamosios ataskaitos, kurios buvo skaitomos posėdžiuose.

2000–2009 metais pasikeitė svarstomos temos ir su jomis siejamos problemos. Dažnai susirinkimų tematika aptariama su LID valdybos nariais. Posėdžiuose buvo svarstomos šios temos: difterija, hepatitas C, lėtinis hepatitas B, gripas, citomegaloviruso infekcija, ŽIV, pasiutligė, stabligė, erkinis encefalitas, echinokokozė, Creutzfeldo-Jakobo liga, imunoprofilaktikos priemonės, visada analizuotas sergamumas infekcinėmis ligomis Vilniuje.

Nuo 2000 metų tarp infektologų tapo populiarūs Vilniaus terapeutų draugijos posėdžiai, kuriuos organizuodavo tada dar doc. V. Šapoka ir V. Kasiulevičius. Konferencijos vyko reguliariai viešbučio *Karolina* posėdžių salėje, paskutinį mėnesio ketvirtadienį, išskyrus vasarą. Pirmininkas prof. V. Šapoka labai išsamiai, įdomiai ir profesionaliai apibendrindavo svarstytas temas. Susirinkimas tęsdavosi 5–6 val. su kavos pertrauka. Pabaigoje buvo išdalijami dalyvių pažymėjimai, kuriuose nurodytos išklausytos valandos,

tinkančios licencijoms pratęsti. Draugija leido žurnalą *Internistas*, kuriame infektologai spausdino straipsnius. Kartais visas žurnalas, kaip *Internisto* priedas, būdavo pavadintas *Infekcinės ligos.* Kai kurie VID nariai buvo dar ir kitų draugijų – pediatrų, gastroenterologų – nariai ir lankė jų posėdžius.

Konferencijos Palangoje, Kaune, kitų draugijų susirinkimai bei reguliarūs terapeutų draugijos posėdžiai ketvirtadieniais privertė 2005–2009 metais sumažinti infektologų susirinkimus iki 2–3 posėdžių per metus, bet dalyviai gaudavo pažymėjimus apie išklausytas valandas.

2009 metų ataskaitoje (paskutinė – E. Broslavskio) rašoma, kad draugijoje buvo 51 narys (2 išstojo ir 2 įstojo), tarp jų 7 pensininkai. Ataskaitoje pažymėta, kad nariai aktyviai dalyvavo Palangos, Kauno konferencijose bei terapeutų posėdžiuose. Infekcinės ligoninės salėje balandžio 8 dieną aptartas praeitų metų sergamumas infekcinėmis ligomis Vilniaus mieste, buvo organizuotos 4 konferencijos su LID valdyba. Iš jų 2 posėdžiai skirti imunoprofilaktikai (gripo, pneumokokinei infekcijai), dar vienas, kuris vyko Verkių rūmuose (infekcinių ligų aktualijos) bei Visuomenės sveikatos centre (sezoninis, pandeminis gripas ir vakcinacija). Ataskaitoje rašoma ir apie dar 6 konferencijas, kuriose apsilankė kai kurie draugijos nariai. Pažymėtinos Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro *Dvejopa ŽIV ir tuberkuliozės infekcija*, Chirurgų draugijos konferencija *Vilniaus brolijos 500 metų sukaktis*, Pediatrų ir akušerių draugijos *Motinystės institutui – 200 metų*, farmacinės kampanijos *Roche* konferencija *Virusologijos aktualijos*. Draugijos nariai R. Paulauskienė, V. Kinka tobulinosi Vilniaus universiteto Gydytojų tobulinimo fakultete Infekcinių ligų srityje. Prof. A. Ambrozaitis, doc. L. Jančorienė, doc. R. Matulionytė, doc. I. Narkevičiūtė, A. Marcinkutė dalyvavo įvairiose konferencijose kitose šalyse. Ataskaitoje nurodyta 2009 metais surinkta mokesčių suma – 1 350 Lt, išlaidų – 618,60 Lt, metų pabaigos likutis – 2162,03 Lt ir detali finansinė suvestine (iždininko).

Daugybė konferencijų, įvairių renginių, pasitarimų, dėl kurių susiklostė situacija, privertusi valdybą rečiau rengti atskirus tik VID nariams skirtus posėdžius Infekcinės ligoninės konferencijos salėje. Nors gydytojai, ypač iš rajonų, poliklinikų, tokių susirinkimų labai norėjo. Jie aiškino, kad juose bendravimas būna artimesnis, mezgami glaudesni ryšiai tarp įstaigų ir narių.

2010 metų kovo 24 dieną viešbučio *Crown Plaza* Konferencijos salėje įvyko ataskaitinis rinkimų VID posėdis. Jame dalyvavo 61 narys ir 4 rezidentai. Pirmininkavo LID valdybos pirmininkas prof. A. Ambrozaitis. Po 2 pranešimų apie sergamumą žarnyno ir oro lašelinėmis infekcijomis Vilniuje, doc. E. Broslavskis atsiskaitė už 30 metų pirmininko darbą ir pristatė daugybę skaidrių. Tolesnio darbo VID valdyboje jis atsisakė. Įvyko nauji rinkimai. Į Vilniaus valdybą išrinkta doc. R. Matulionytė (pirmininkė), G. Bedalienė (sekretorė), A. Žitkovskis (iždininkas). Po pertraukos išklausyti dar 3 pranešimai apie sunkų vėjaraupių atvejį, gripo epidemiją pasaulyje ir vakcinų naudą bei riziką. Posėdis baigėsi vakariene restorane, esančiame 16 aukšte. 2011 metais Palangos konferencijoje doc. E. Broslavskis buvo išrinktas LID garbės nariu, jam įteiktas diplomas.

Pastaraisiais metais farmacijos kompanijos atsisakė dalyvauti ir finansuoti konferencijas kurorte, todėl Palangos miestą pakeitė Klaipėdos uostas. Dauguma dalyvių gyvena Palangoje ir atvažiuoja į posėdžius Klaipėdoje.

VID nariai tradiciškai ir nuolat dalyvavo terapeutų draugijos posėdžiuose *Karolinos* viešbutyje, kuriuose infektologai ne tik skaitė pranešimus, bet būdavo ir posėdžių, skirtų tik infekcinėms ligoms aptarti. Dažniausiai dalyvaudavo lektoriai prof. A. Ambrozaitis, prof. L. Jančorienė, prof. R. Matulionytė, gyd. A. Marcinkutė. Kartais perskaityti pranešimą tekdavo ir man. Dar iki pranešimo pradžios auditorija plodavo, būdavo labai malonu.

Dalis infektologų nuolat dalyvavo ir VMD plenariniuose posėdžiuose. Visada juose dalyvavau kaip prezidiumo narys. 2015 metais iškilmingame VMD 210-osioms veiklos metinėms skirtame posėdyje, vykusiame Vilniaus universiteto Teatro salėje, buvau išrinktas VMD garbės nariu, man įteiktas diplomas. Tame pačiame posėdyje Sveikatos apsaugos ministrė R. Šalaševičiūtė įteikė man ir padėkos raštą.

Išrinkta 2010 metų VID valdyba ėmė plačiai naudotis įvairiomis konferencijomis, kurių skaičius nuolat didėjo, bei skatino narius pristatyti žodinius ir stendinius pranešimus. Atsirado plačios galimybės dalyvauti įvairių pasaulio šalių renginiuose, kuriuose galima buvo skaityti pranešimus arba pristatyti stendinius pranešimus. Nariai galėjo lengviau publikuoti straipsnius vietinėje ir užsienio spaudoje. Tokia tendencija pateikta VID pirmininkės prof. R. Matulionytės 2018 metų ataskaitoje. 2018 metais narių skaičius sumažėjo iki 32, tačiau žodinių ir stendinių pranešimų konferencijose Lietuvoje ir užsienyje buvo pristatyta 43. Daugiausiai pranešimų skaitė prof. L. Jančorienė (11, iš jų 2 bendraautorė) ir prof. R. Matulionytė (14, iš jų 6 bendraautorė). Nemažai žodinių ir stendinių pranešimų pristatė I. Čaplinskienė, A. Marcinkutė, dr. A. Kirkliauskienė. Pranešimų bendraautoriai ir skaitovai buvo B. Zablockienė, A. Voinič, E. Matulytė, G. Gaižutytė-Monteleone, M. Paulauskas. 2018 metų ataskaitoje nurodyti pagrindiniai infektologų renginiai Klaipėdoje (birželio 7 dieną), Vilniuje (gegužės 16 dieną), Kaune (lapkričio 14 dieną) ir Vilniuje epidemiologų organizuota 6-oji nacionalinė infekcinių ligų konferencija (lapkričio 29–30 dienomis). Jose gausiai dalyvavo VID nariai.

Labiausiai 2018 metais įsimintinas VID posėdis vyko Infekcinėje ligoninėje gegužės 16 dieną. Jis buvo skirtas prof. A. Ambrozaičio 70 metų sukakčiai. Jubiliatas perskaitė pranešimą *ŽIV Lietuvoje 2018 metais: situacija ir iššūkiai*. Prof. L. Jančorienė trumpai pakalbėjo apie ligoninės istoriją, plačiau – apie profesoriaus darbo kelią ir jo nuopelnus medicinai bei mokslui. Be infektologų, susirinkime

dalyvavo klinikos padalinių, kitų Vilniaus universiteto klinikų, farmacijos įmonių atstovai. Visi iškilmingai pasveikino profesorių, renginys baigėsi furšetu. Nuo 2010 metų tai buvo vienintelis draugijos posėdis Vilniaus infekcinėje ligoninėje, Žvėryne.

Dar 2018 metų ataskaitoje pažymėta, kad VID nariai Lietuvos ir užsienio spaudoje paskelbė 13 publikacijų. Jų autoriai – prof. L. Jančorienė, prof. R. Matulionytė, dr. D. Radzišauskienė, I. Čaplinskienė, B. Zablockienė, G. Gaižutytė-Monteleone. Akcentuota, kad tai buvo kruopštus VID narių bendras, o kai kurių – ir individualus – darbas. Nariai kėlė savo kvalifikaciją 17 užsienio renginių (Europoje, Jungtinėse Amerikos Valstijose). Tarp jų buvo ir jaunų specialistų – G. Gaižutytė-Monteleone, E. Matulytė, M. Paulauskas.

2018 metais pasikeitė LID pirmininkas, nes prof. A. Ambrozaitis po 23 metų nuo liepos 1 dienos kategoriškai atsisakė vadovauti draugijai. Valdybos posėdyje birželio mėnesį išrinkta nauja LID valdybos pirmininkė kaunietė dr. Danguolė Važnaisienė. Ji labai pagyvino valdybos darbą. Be įprastų konferencijų ir suvažiavimų Trakuose, prasidėjo nuolatinis nuotolinis bendravimas su visais LID nariais, miestų draugijos skyriai turi reguliariai pristatyti metines atskaitas, žurnalas *Infekcinės ligos* leidžiamas kasmet ir kt.

2019 metais VID narių skaičius padidėjo iki 44. Ataskaitoje rašoma, kad įvairiuose renginiuose perskaityti 29 pranešimai. Jų autoriai – prof. L. Jančorienė (12), prof. R. Matulionytė (6), A. Marcinkutė (3), B. Zablockienė (2), L. Svetikas (2), E. Matulytė (1), J. Kubiliūtė (1). Draugijos nariai kėlė savo kvalifikaciją Lietuvoje infektologų konferencijose Klaipėdoje (06 07), Vilniuje (10 09), Kaune (11 14). Be to, vilniečiai apsilankė 14 užsienio renginių. Ypač daug narių dalyvavo Rygos 2-ajame jaunųjų infektologų kongrese (13), nemažai Europos klinikinės mikrobiologijos ir infekcinių ligų kongrese Amsterdame (8), kituose renginiuose tobulinosi 1–2 nariai. Pagrindiniai 10 publikacijų 2019 metais autoriai buvo prof. L. Jančorienė ir prof. R. Matulionytė – po 3, dr. B. Zablockienė, dr. A. Kirkliauskienė, I. Kubiliūtė ir E. Jauneikaitė – po 1. Ataskaitoje rašoma, kad prof. L. Jančorienė, prof. R. Matulionytė, dr. B. Zablockienė, L. Svetikas dalyvavo 8 Sveikatos apsaugos ministerijos ir kitų organizacijų komisijose, kuriose buvo aptariami svarbūs infektologams klausimai.

2020 metais COVID-19 pandemijos metu visos konferencijos vyko nuotoliniu būdu. LID pirmininkė dr. D. Važnaisienė organizavo 2 tokias konferencijas, iš kurių rugsėjo 3 dieną buvo tarptautinė, o kita, vykusi spalio 7 dieną, buvo skirta Lietuvos gydytojams. Pranešimus skaitė doc. D. Radzišauskienė, dr. B. Zablockienė, A. Marcinkutė, E. Matulytė. Be to, 17 renginių, daugiausiai nuotolinių, VID nariai, ne tik nuolatiniai lektoriai, bet ir jauni nariai pristatė žodinius ir stendinius pranešimus. Paminėtini pranešimai: prof. L. Jančorienės VMD nuotolinėje konferencijoje gruodžio 18 dieną *Pandemijų pamokos: praeitis – prologas ateičiai* ir stendiniai I. Kubiliūtės, dr. B. Zablockienės, E. Matulytės ir M. Paulausko pranešimai apie COVID-19 sergančių pacientų gydymą Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikose ECCMID 20-ojoje konferencijoje rugsėjo 20 dieną. Ataskaitoje nurodoma, kad 3 draugijos nariai kėlė kvalifikaciją 8 nuotolinėse kitų specialybių konferencijose Lietuvoje. Tais metais draugijos nariai buvo 13 publikacijų bendraautoriai ir 6 publikacijų pirmieji autoriai. Profesorės L. Jančorienė ir R. Matulionytė dirbo keliose komisijose, dr. B. Zablockienė dėstė Sveikatos priežiūros specialistų kursuose sausio 6 ir 11 dienomis. Doktorantė E. Matulytė stažavosi Prancūzijoje.

2021 metais vis daugiau draugijų ir kitų organizacijų rengė nuotolines konferencijas. LID valdyba organizavo 2 nuotolines konferencijas – birželio 4 dieną ir spalio 2 dieną. Jose dalyvavo profesoriai, doc. D. Radzišauskienė, A. Marcinkutė, L. Svetikas, E. Matulytė. Ilgam įsiminė A. Marcinkutės kirmino maketo pristatymas.

2021 metais VID pirmininkė prof. R. Matulionytė po 10 metų atsisakė toliau vadovauti VID ir organizavo nuotolinius rinkimus. Balsų dauguma išrinkta nauja VID pirmininke Alina Voinič. Sekretorė nebuvo renkama. Nario mokestis sumokamas elektroniniu būdu. VID nariai, kurie nesinaudoja elektronine bankininkyste, nario mokestį gali sumokėti LID iždininkei.

2022 metais COVID-19 atvejų gerokai sumažėjo, todėl dauguma draugijų ir įstaigų atnaujino įprastas konferencijas. LID valdyba birželio 3–4 dienomis Klaipėdoje organizavo Tarptautinę mokslinę praktinę konferenciją. Išklausyti 4 užsieniečių (Italija, Vokietija, Portugalija, Latvija) ir 11 Lietuvos pranešimų. Pertraukų metu organizuoti įvairūs pristatymai, Palangos muzikiniame klube *Vandenis* vyko vakaronė, koncertavo legendinė grupė *Pelenai*. Konferencija skirta LID 50-osioms metinėms. Ilgametis pirmininkas prof. A. Ambrozaitis pranešime apibendrino pusės amžiaus LID darbą, trumpai apibūdino atskirų skyrių veiklą. Renginyje pagerbti draugijos veteranai. Prof. A. Ambrozaitis ir doc. A. Rainytė išrinkti LID garbės nariais, jiems įteikti diplomai. LID pirmininkės dr. D. Važnaisienės iniciatyva 14 narių apdovanoti labai dailia asmenine progine stikline statulėlė su užrašu *Už nuopelnus Lietuvos infektologų draugijos veikloje* ir nario pavarde. Tokios nominacijos įteiktos prof. A. Ambrozaičiui, doc. A. Rainytei ir dar net 5 vilniečiams – prof. L. Jančorienei, prof. R. Matulionytei, doc. J. Ūsaičiui, doc. E. Broslavskiui, A. Marcinkutei. Tai rodo, kad LID valdyba gerai vertina VID darbą.

Tikime, kad VID, LID skyrius ir VMD sekcija sėkmingai dirbs ir ateityje, nuolat aktyvins veiklą ir puoselės pirmtakės senosios VMD tradicijas.

LITERATŪRA

1. Vilniaus medicinos draugija. 1988 m. ir 1999 m.
2. Vilniaus infektologų draugijos protokolai, ataskaitos.



Infektologai su kitų specialybių gydytojais 2022 metais išleido mokomąją knygą *Suaugusiųjų skiepijimo Lietuvoje rekomendacijos. Trečiasis atnaujintas leidimas*. Vienoje vietoje galima rasti tiek rizikos grupių, tiek be rizikos veiksnių, tiek senyvo amžiaus žmonių (nuo 60 metų) skiepijimo rekomendacijas. Be buvusių lėtinėmis ligomis sergančių skiepijimo rekomendacijų skyrių, įtraukti ir nauji skyriai: *Nėščiųjų skiepijimo rekomendacijos*, *Sveikatos priežiūros darbuotojų skiepijimo rekomendacijos, Migrantų ir karo pabėgėlių skiepijimo rekomendacijos.* Leidinyje sudarytas nacionalinis bendras vaikų ir suaugusiųjų skiepijimo kalendorius, rekomenduojamas skiepijimo kalendorius ir skiepijimo grafikas, skirtas visuomenei. 2023 metų nacionalinio kalendoriaus atnaujinimus, remiantis rekomendacijomis, rasite šio žurnalo numeryje.

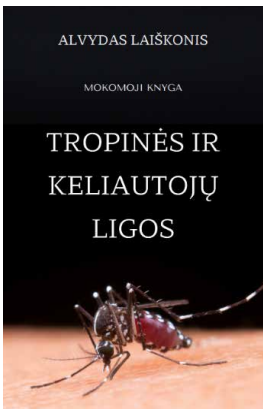
Leidinį galima atsisiųsti *https://www.lid.lt/storage/2023/01/A5-Suaugusiuju-skiepijimo-Lietuvoje-rekomendacijos_2022.pdf*



Lietuvos mokslo periodikos asociacija 2023 metais parengė leidinį apie asociaciją ir jos narius *Lietuvos mokslo periodikos asociacijos nariai: ištakos ir šiandiena.* Leidinyje pateikti tekstai apie leidėjus ir Lietuvos mokslo periodikos asociaciją. Tekstai apie leidėjus išdėstyti pagal įstojimo į asociaciją datą. Leidinys apima didesnę dalį aktyviausių Lietuvos mokslo periodikos leidėjų, tarp jų ir Lietuvos infektologų draugiją. Šiuo metu leidinys verčiamas į anglų kalbą.

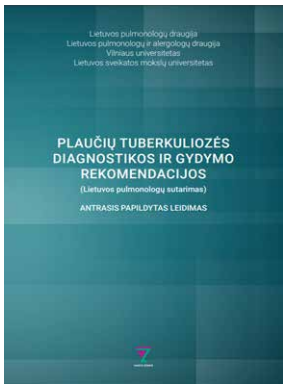
Leidinį galima atsisiųsti *https://serials.lt/wp-content/uploads/2023/02/mokslo-periodikos-asociacija_naria-2023-03-20.pdf*

2023 metais prof. Alvydas Laiškonis išleido mokomąją knygą *Tropinės ir keliautojų ligos*. Leidinyje rašoma apie bakterines, virusines ir parazitines ligas, kuriomis galima užsikrėsti keliaujant po įvairias pasaulio šalis. Aprašomas jų paplitimas, užsikrėtimo būdai, klinikiniai požymiai, diagnostikos principai ir gydymas. Pateikiami geografiniai pasaulio šalių žemėlapiai ir dažniausiai tose vietovėse paplitusios užkrečiamosios ligos, pagrindiniai pavojai, gresiantys keliautojui neįprastose vietose, bei užkrečiamųjų ligų profilaktikos principai. Supažindinama su nuodingaisiais gyvūnais, ektoparazitais, kuriuos galima sutikti keliaujant po pasaulį. Pateikiami patarimai keliautojams, kaip pasirengti kelionei, bei patarimai gydytojams, į kuriuos kreipiasi keliautojai, grįžę iš kelionės ir jaučiantys tam tikros ligos požymius. Knygos prieduose pateikiama svarbiausių vakcinų, kuriomis rekomenduojama pasiskiepyti prieš kelionę, aprašymai ir vakcinų apsauginio poveikio trukmė. Knyga iliustruota tam tikrų ligų sukėlėjų ir pernešėjų nuotraukomis.





Endokrinologai su įvairiais kitų sričių specialistais 2023 metais išleido net 1 008 puslapių mokomąją knygą *Endokrininių ligų diagnostikos ir gydymo algoritmai*, kurioje nemažai vietos (103 puslapiai) skirta ir diabetinės pėdos patologijai, įskaitant ir diabetinės pėdos infekciją. Šiame žurnalo numeryje rasite 2 skyrius iš šio leidinio – Danguolė Važnaisienė *Diabetinės pėdos infekcija* ir Astra Vitkauskienė, Kristina Černiauskienė *Infekuotos diabetinės pėdos antibakterinis gydymas.*



Pulmonologai 2023 metais parengė leidinį *Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos*. Tai antrasis papildytas leidimas, mokomoji knyga. Šis leidinys grindžiamas Lietuvos pulmonologų sutarimu ir atspindi nacionalines plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijas. Leidinyje rasite naujausią informaciją apie plaučių tuberkuliozės diagnostiką, klasifikaciją, gydymą, profilaktiką, infekcijos kontrolę bei ligonių stebėjimą po gydymo. Tai puikus žinių šaltinis, padėsiantis gydytojams specialistams kasdieniėje klinikinėje praktikoje. Viena leidinio autorių yra prof. Raimona Matulionytė.

Leidinį galima atsisiųsti *https://chest.lt/uploads/leidiniai/docs/3442_d54e7802322447ac9a638908c565cccd.pdf*

Vaikų ligų gydytojai 2022 metais išleido leidinį *Vaikų COVID-19 infekcija: diagnostikos ir gydymo metodinės rekomendacijos.*

Leidinį galima atsisiųsti

https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/KORONA/2022%20Vaiku%20COVID-19%20infekcija%20-%20diag-ir-gyd-metod-rekom_Uzs79%20--%20eISBN%20(lock).pdf



Žinių ir požiūrio į žmogaus imunodeficito virusą vertinimas sveikatos priežiūros įstaigoje

Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras (ECDC) ir Europos AIDS klinikos draugija (EACS) stengiasi geriau suprasti žinias ir požiūrį į žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV) sveikatos priežiūros įstaigose. Atliekamas tyrimas siekiant įvertinti žinias ir požiūrį į ŽIV sveikatos priežiūros įstaigose visame Europos regione.

Atsakymai padės nustatyti sveikatos priežiūros darbuotojų ir ŽIV užsikrėtusių žmonių poreikius ir prioritetus, kad galėtume sumažinti su ŽIV susijusį neigiamą požiūrį ir elgesį sveikatos priežiūros įstaigose Europoje ir Centrinėje Azijoje.

Jei dirbate sveikatos priežiūros įstaigoje Europoje arba Centrinėje Azijoje, kviečiame dalyvauti šioje apklausoje.

Jei norite paremti šį darbą, galite padėti reklamuodami apklausą. Pasidalykite šia apklausa socialinėje žiniasklaidoje ir tiesiogiai su kolegomis, dirbančiais sveikatos priežiūros įstaigose.

Daugiau informacijos galite gauti susisiekę survey@eacsociety.org

Apklausos nuoroda lietuvių kalba

https://redcap.ecdc.europa.eu/surveys/?s=YT8YCCLNW7ET8LKN

EACS svetainė su nuorodomis visomis galimomis kalbomis

https://www.eacsociety.org/activities/eacs-ecdc-stigma-survey/



Target Audience

Medical doctors and PhD students, non-immunologist. Participants of the NECTM-9 in Copenhagen.

Faculty Members

Alvaro Borges, Copenhagen, Denmark
Tomas Jelinek, Berlin, Germany
Lone Simonsen, Copenhagen, Denmark
Marylyn Addo, Hamburg, Germany
Omid Rezahosseini, Copenhagen, Denmark
Carsten Schade, Aarhus, Denmark
Olivier Epaulard, Grenoble, France
Jose Tuells, Alicante, Spain
Ligita Jancoriene, Lithuania
Monika Kuliese, Lithuania
Natalie Mazur, Netherlands
Camilla Foged, Denmark
Zitta Barrella Harboe, Copenhagen, Denmark

Course Coordinators

EVASG: Zitta Barrella Harboe MD, PhD
Omid Rezahosseini, MD PhD
SSI: Alvaro Borges, MD, PhD
Danish Society of Travel Medicine: Carsten Schade, MD, DMSC, Steen Villumsen, MD, PhD
Lithuanian Society for Infectious Diseases:
Ligita Jancoriene, MD, PhD, Danguole Vaznaisiene, MD, PhD

Course Objective

The COVID-19 pandemic has brought considerable attention to vaccines and immunology. This course on vaccines will cover general aspects of vaccines and immunoprophylaxis against vaccine-preventable diseases and forthcoming vaccines. We will also cover vaccine response in particular groups, including immunocompromised, pregnant and the elderly.

ESCMID
MANAGING INFECTIONS
PROMOTING SCIENCE

ESCMID Postgraduate Education Course

Updates on vaccine immunology, new vaccine candidates and platforms

Copenhagen, Denmark
23 May 2024



Contact

Contact Person (Scientific Programme)

Zitta Barrella Harboe EVASG
Copenhagen University Hospital, North Zealand
Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases
zitta.barrella.harboe@regionh.dk

Carsten Schade Larsen NECTM9
Aarhus University Hospital,
Department of Infectious Diseases
carslars@rm.dk

Organisers

ESCMID Study Group on Vaccines - EVASG

Other Organising Group

Copenhagen University Hospital, North Zealand
9TH Northern European Conference on Travel Medicine
Statens Serum Institut
Danish Society of Travel Medicine
Lithuanian Society for Infectious Diseases
Vilnius University Faculty of Medicine

EVASG ESCMID VACCINE STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCMID EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

© ESCMID, May 2023

ESCMID Postgraduate Education Course

Organisation

Course Venue & Accomodation
The 9th Northern European Conference on Travel Medicine (NECTM9)
Tivoli hotel and Congress Center
Arni Magnussons Gade 2
1577 Copenhagen, Denmark
+45 3268 4000
tivolihotel@arp-hansen.dk

Registration Procedure
Register on the ESCMID website: www.escmid.org/education
The registration deadline is: **1 February 2024.**

Registration Fee
Onsite attendance:
EUR 200 for ESCMID members
EUR 300 for all others
EUR 100 ESCMID Young Scientist and LMICs Members

The fees cover access to the sessions. Accommodation is not included.

Attendance Grants
ESCMID provides a number of attendance grants for ESCMID "young scientist members" and ESPID "young members in training". The grant covers the registration fee, but not travel or accommodation costs.

CME Accreditation
The organiser of the course will apply for European CME accreditation through EACCME.

Course Programme

08:20 – 08:30	**Welcome**	*Organizing committee*
08:30 – 09:00	**Vaccine-preventable diseases and vaccination from a historical perspective**	*Lone Simonsen, Denmark*
09:00 – 09:30	**Fundamentals of the immunological response to vaccines**	*Carsten Schade Larsen, Denmark*
09:30 – 10:00	**Immunoprophylaxis**	*Ligita Jancoriene, Lithuania*
10:00 – 10:30	**New vaccine platforms and vaccines in the pipeline**	*Camilla Foged, Denmark*
10:30 – 11:00	**Break**	
11:00 – 11:30	**RSV burden and vaccines**	*Natalie Mazur, Netherlands*
11:30 – 12:00	**Influenza vaccines**	*Monika Kuliese, Lithuania*
12:00 – 12:30	**Second generation Tuberculosis vaccines**	*Simone Joosten, Netherlands*
12:30 – 14:00	**Lunch break**	
14:00 – 14:30	**Immunological aspects of co-administration of vaccines in adulthood**	*Omid Rezahosseini, Denmark*
14:30 – 15:00	**Immunological aspects of vaccination of special populations: immunocompromised and pregnant persons**	*Olivier Epaulard, France*
15:00 – 15:30	**Chlamydia trachomatis vaccine development**	*Alvaro Borges, Denmark*
15:30 – 16:00	**Break**	
16:00 – 16:30	**Specific vaccines against HIV and emerging viral vaccines**	*Marylyn Addo, Germany*
16:30 – 17:00	**Vaccines against vector-borne diseases: malaria, dengue, zika, chikungunya**	*Tomas Jelinek, Germany*
17:00 – 17:30	**Break**	
17:30 – 18:00	**Historical and ethical aspects of vaccine research**	*Jose Tuells, Spain*
18:00 – 18:15	**Evaluation**	

EVASG ESCMID VACCINE STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCMID EUROPEAN SOCIETY AND INFECTIOUS DISEASES

Infection Prevention and Control

Target Audience

All scientists involved in vector borne diseases management, diagnosis, or prevention, including vectors control: clinical physicians, microbiologists, entomologists, veterinarians, epidemiologists.

Course objectives

1. To acquire or improve knowledge about the most frequent VBD
2. To understand the biology of vectors responsible for the transmission of VBD, and the best ways to prevent the transmission
3. To update knowledge on the epidemiology of VBD, and be able to give advice to people travelling or living in at-risk areas
4. To update knowledge about diagnostic, treatment, and prevention of VBD

Faculty Members

Ales Chrdle, České Budějovice, Czech Republic Alexandra Mailles, Saint-Maurice, France Anna Cohuet, Montpellier, France
Cécile Ficko, Saint-Mandé, France
Cornelui Popescu, Bucarest, Romania
Gilda Grard, Marseille, France
Jean-Paul Stahl, Grenoble, France
Lance Turtle, Liverpool, UK
Laurence Lachaud, Montpellier, France
Malin Veje, Goteborg, Sweden
Onder Ergonul, Istanbul, Turkey
Pierre Tattevin, Rennes, France
Raquel Tavares, Lisbon, Portugal
Roberta Vaikutyte, Kaunas, Lithuania
Sandrine Houzé, Paris, France
Stephen Leib, Bern, Switzerland
Sylviane Defres, Liverpool, UK
Verena Pichler, Roma, Italy
Daiva Radzisauskiene, Vilnius, Lithuania
Danguole Vaznaisiene, Kaunas, Lithuania
Helena H Ascling, Stockholm, Sweden

Contact

Contact Person

For the Scientific Programme

Jean Paul Stahl
University of Grenoble
4 av Edouard Branly, 38700 Corenc, France
+33 607 557 977
stahljeanpaul@gmail.com

Alternatively:
Alexandra Mailles
Santé publique France
12 rue du val D'Osne, 94410 Saint Maurice, France
+33 632 036 274
Alexandra.mailles@santepubliquefrance.fr

Administrative Secretariat

Anna Faroux
SPILF
21 rue Beaurepaire, 75010 Paris, France
+33 (0)6 58 37 00 03
a.faroux@infectiologie.com

Course Venue & Accommodation

Hôtel Les jardins de Sainte Maxime
Chemin Des Deux Ruisseaux Parc des Myrtes
83120 Sainte-Maxime, France
www.hotel-lesjardins.fr
Phone: 04 94 55 45 00
E-Mail: hotel-saintemaxime@mileade.com

© ESCMID, June 2023

ESCMID
MANAGING INFECTIONS PROMOTING SCIENCE

ESCMID Postgraduate Education Course

Vector-borne diseases

Sainte-Maxime, France
23– 25 October 2024



Organisation

Organisers

- SPILF (French ID society)
- LID (Lithuanian Society for Infectious Diseases)
- LSMU (Lithuanian University of Health Sciences)

Course Coordinators

- **Jean-Paul Stahl,** Grenoble, France
- **Pierre Tattevin,** Rennes, France
- **Alexandra Mailles,** Saint-Maurice, France
- **Stephen Leib,** Bern, Switzerland
- **Sylviane Defres,** Liverpool, UK
- **Danguole Vaznaisiene,** Kaunas, Lithuania

Registration

Registration procedure
Register now online on the ESCMID website.
The registration deadline is: **10 September 2023**

Registration Fee

Onsite Registration Fee for ESCMID Members: **600 EUR**
Onsite Registration Fee for all others: **750 EUR**
Ticket cost notes for ESCMID Young Scientist Members/ those from LMICs: **300 EUR***

The course fee will encompass the registration to the course, a 2-night stay in the hotel, meals (lunch buffet and diner on day 1, breakfast, lunch and diner on day 2, breakfast on day 3) and coffee breaks. Shuttles to and from the course venue will be proposed free of charge from Nice Airport and les Arcs train station (schedule will be established by the organizers, according to the arrival time of attendees and faculty). The slides of the course will be shared with the attendees. Travel is not included.

* the ticket cost for young scientist and attendees from LMICs includes the same services than the fee, but the number of tickets will be limited to 3 to keep a balanced budget. The organizers will make a selection from these candidates if more than 3 apply. These tickets will not be combined with the grants offered by the ESCMID.

CME Accreditation

The organizers of the module have applied for European CME accreditation through EACCME.

Module Programme

Day 1, Wednesday 23 October 2024

13:45 – 14:00 **Welcome address and introduction**
The organization team

14:00 – 14:20 **Epidemiology of vector-borne diseases (VBD) in Europe**
Alexandra Mailles (Saint-Maurice, France)

14:20 – 14:50 **Arthropods vector of human diseases**
Anna Cohuet (Montpellier, France)

14:50 – 15:20 **Workshop: identification of vectors**
Anna Cohuet (Montpellier, France)

15:20 – 15:40 Coffee break

15:40 – 16:15 **Antivectorial measures for the general population (including *B. thurengiensis*): community and individual level**
Verena Pichler (Rome, Italy)

16:15 – 16:45 **Estimating costs and health outcomes of publicly funded tick-born encephalitis vaccination: A cost-effectiveness analysis**
Helena H Ascling (Stockholm, Sweden)

16:45 – 17:15 **Toxicity of repellents**
Verena Pichler (Rome, Italy)

17:30 End of teaching

19:30 Dinner

Day 2, Thursday 24 October 2024

09:00 – 09:20 **Lyme borreliosis**
Daiva Radzisauskiene (Vilnius, Lithuania)

09:20 – 09:40 **Tick-borne encephalitis**
Malin Veje (Goteborg, Sweden)

09:40 – 10:00 **Tularemia**
Ales Chrdle (České Budějovice, Czech Republic)

10:00 – 10:20 **Crimean Congo Hemorragic fever**
Onder Ergonul (Istanbul, Turkey)

10:20 – 10:40 Coffee break

10:40 – 11:00 **Rickettsiosis**
Raquel Tavares (Lisbon, Portugal)

11:00 – 11:20 **Rift Valley Fever**
Pierre Tattevin (Rennes, France)

11:20 – 11:40 **Leishmaniasis**
Laurence Lachaud (Montpellier, France)

11:40 – 12:00 **Toscana and Tahyna**
Gilda Grard (Marseille, France)

12:00 – 13:30 Lunch

13:30 – 14:30 **Clinical cases**
Roberta Vaikutyte (Kaunas, Lithuania)

14:30 – 14:50 **West Nile and Usutu**
Cornelui Popescu (Bucarest, Romania)

14:50 – 15:10 **Japanese encephalitis**
Lance Turtle (Liverpool, UK)

15:10 – 15:40 **Dengue and Zika**
Cécile Ficka (Saint-Mandé, France)

15:40 – 16:00 Coffee break

16:00 – 16:20 **Bartonellosis**
Raquel Tavares (Lisbon, Portugal)

16:20 – 17:45 **More clinical cases**
Sylviane Defres (Liverpool, UK)
Danguole Vaznaisiene (Kaunas, Lithuania)

19:30 Gala Dinner

Day 3, Friday 25 October 2024

09:00 – 09:30 **Cross protection following arbovirus infection or vaccination**
Lance Turtle (UK)

09:30 – 10:00 **Current threats regarding Yellow fever vaccination and vaccine shortage**
Cécile Ficko (Saint-Mandé, France)

10:00 – 10:30 **Vaccination against malaria: the Loch ness monster**
Sandrine Houzé (Paris, France)

10:30 – 10:50 Coffee break

10:50 – 11:30 **Round table: Major challenges in vaccination against VBD**
Faculty and attendees

11:30 – 12:15 ***In vivo* model of TBE: can we assess clinically relevant endpoints?**
Stephen Leib (Bern, Switzerland)

12:15 **Concluding remarks and evaluation of the course**
Farewell

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

LID Lithuanian Society for Infectious Diseases

SPILF

LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

ĮSAKYMAS
DĖL NACIONALINIŲ RACIONALAUS ANTIMIKROBINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ VARTOJIMO REKOMENDACIJŲ TVIRTINIMO

2023 m. balandžio 28 d. Nr. V-522
Vilnius

Siekdamas, kad antimikrobiniai vaistiniai preparatai Lietuvoje būtų vartojami racionaliai:

1. T v i r t i n u Nacionalines racionalaus antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas (pridedama).
2. R e k o m e n d u o j u gydytojams išrašant antimikrobinius vaistinius preparatus vadovautis Nacionalinėmis racionalaus antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijomis.
3. P a v e d u įsakymo vykdymą kontroliuoti viceministrui pagal veiklos sritį.

Sveikatos apsaugos ministras Arūnas Dulkys

PATVIRTINTA
Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministro
2023 m. balandžio 28 d. įsakymu Nr. V-522

NACIONALINĖS RACIONALAUS ANTIMIKROBINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ VARTOJIMO REKOMENDACIJOS

I skyrius
BENDROSIOS NUOSTATOS

1. Nacionalinės racionalaus antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijos (toliau – Rekomendacijos) – tai empirinio infekcijų gydymo gairės, skirtos Lietuvos asmens sveikatos priežiūros įstaigų, teikiančių pirminės ambulatorinės asmens sveikatos priežiūros paslaugas, gydytojams ir kitiems gydytojams specialistams, kurie savo praktikoje išrašo antimikrobinius vaistinius preparatus (toliau – AMP) pacientams. Rekomendacijų pagrindiniai tikslai:

1.1. užtikrinti tinkamą empirinį infekcinių ligų gydymą AMP, kol nepaaiškės sukėlėjas ir jo jautrumas AMP;

1.2. išvengti plataus spektro beta laktaminių antibiotikų, fluorochinolonų ir kitų AMP vartojimo be aiškių klinikinių indikacijų;

1.3. sumažinti atsparių mikroorganizmų atsiradimo riziką.

2. Prieš priimant sprendimą skirti pacientui AMP, rekomenduojama įvertinti galimą naudą bei riziką. Gydymo AMP skyrimas turi būti pagrįstas medicinos dokumentuose. Visais atvejais būtina atsižvelgti į šiuos sprendimui priimti svarbius veiksnius:

2.1. ankstesnį paciento gydymą AMP;

2.2. anksčiau buvusią dauginio mikroorganizmų atsparumo pacientui sukeltą infekciją;

2.3. alergiją ir kitus AMP pacientui sukeltus nepageidaujamus poveikius;

2.4. AMP vartojimo kontraindikacijas ir atsargumo priemones;

2.5. AMP penetraciją į infekcijos židinį;

2.6. gretutines paciento ligas ar būkles.

3. Būtina atidžiai vertinti pacientų būklę. Jeigu klinikinė paciento būklė neaiški, bet yra stabili, galima laukti ir AMP neskirti, toliau stebėti būklę ir vertinti laboratorinių bei kitų tyrimų rezultatus.

4. Rekomenduojama nuolatinė gydymo AMP priežiūra:

4.1. periodiškai vertinamas paciento gydymo AMP efektyvumas pagal vietinius ir (arba) bendruosius klinikinius požymius, mikrobiologinių ir (arba) kitų tyrimų rezultatus;

4.2. empirinis gydymas AMP koreguojamas gavus mikrobiologinių tyrimų rezultatus ir, jei įmanoma, pasirenkamas siauriausio veikimo spektro AMP;

4.3. jei ligos sukėlėjas nenustatomas mikrobiologiniais tyrimais, paciento empirinis gydymas pratęsiamas tik esant objektyviems vietiniams ir (ar) bendriesiems infekcinės ligos požymiams;

4.4. siūloma vengti plataus spektro AMP skyrimo pacientui, ir juos skirti tik įvertinus visus rizikos veiksnius.

5. Visuotinai pripažinta, kad plataus spektro AMP vartojimas yra pagrindinis veiksnys, skatinantis *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia,* meticilinui atsparių *Staphylococcus aureus* (toliau – MRSA), vankomicinui atsparių *Enterococcus spp., Clostridioides difficile* ir grybinių infekcinių komplikacijų atsiradimą.

6. Moksliniais tyrimais įrodyta, kad II ir III kartos cefalosporinų, fluorochinolonų, makrolidų vartojimas skatina MRSA paplitimą. II ir III kartos cefalosporinų vartojimas skatina ir gramneigiamų bakterijų, gaminančių plataus veikimo spektro betalaktamazes, selekciją, todėl, kai nėra aiškių AMP skyrimo indikacijų, rekomenduojama vengti nereikalingo jų skyrimo.

II SKYRIUS
VIRŠUTINIAI KVĖPAVIMO TAKAI

PIRMASIS SKIRSNIS
ŪMINIS TONZILITAS, ŪMINIS FARINGITAS (TLK-10-AM KODAI: J02, J03.0 ir J03.8)

7. AMP skiriami įvertinus klinikinius simptomus pagal Centorio kriterijus (1 balas kiekvienam simptomui, maksimumas 4 balai):

7.1. karščiavimas daugiau kaip 38 °C;

7.2. nėra kosulio;

7.3. tonzilių eksudatas;

7.4. priekinių kaklo limfmazgių padidėjimas;

7.5. 0–2 balai: AMP neskiriami;

7.6. 3–4 balai: AMP skiriami nedelsiant arba taikomas uždelstas AMP skyrimas;

7.7. jei paciento būklė sunki arba yra didelė komplikacijų rizika, AMP skiriami nedelsiant (žr. 7.8 papunktį);

7.8. pavojaus simptomai: sunku kvėpuoti, rijimo sutrikimai, labai stiprus ryklės skausmas, kaklo tinimas, galvos skausmas, sąmonės sutrikimas, labai bloga savijauta, gydant būklė negerėja.

8. Mikrobiologinė diagnostika: mikrobiologinius tyrimus tikslinga atlikti, kai nustatyti 3–4 Centorio balai. Pirmojo pasirinkimo tyrimas yra greitas A grupės beta hemolizinių streptokokų testas (toliau – GAST). Tonzilių eksudato pasėlis atliekamas, jei nėra galimybės atlikti GAST arba jei gautas neigiamas GAST tyrimo rezultatas ir ligonio būklė blogėja. Jei įtariamas membraninis faringotonzilitas, gydytojų specialistų siuntimu atliekamas pasėlis difterijai nustatyti.

1 lentelė. **Ūminio tonzilito, ūminio faringito (TLK-10-AM kodai: J02, J03.0 ir J03.8) gydymas antimikrobiniais vaistiniais preparatais***

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	Dozavimas	Trukmė	Vaistas	Dozavimas	Trukmė
Suaugusieji	**Penicilinas V(fenoksimetilpenicilinas)**	1,0 MTV kas 6 val. arba 2,0 MTV kas 12 val.	5–10 d.[1]	**Klaritromicinas[2] p/o**	250–500 mg kas 12 val.	5 d.
				Eritromicinas[3] p/o	250–500 mg kas 6 val. arba 500–1 000 mg kas 12 val.	5 d.

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	Dozavimas	Trukmė	Vaistas	Dozavimas	Trukmė
Vaikai	**Penicilinas V[4] (fenoksimetilpenicilinas)**	**1–11 mėnesio:** 62,5 mg (0,1 MTV) kas 6 val. arba 125 mg (0,2 MTV) kas 12 val. **1–5 metų:** 125 mg (0,2 MTV) kas 6 val. arba 250 mg (0,4 MTV) kas 12 val. **6–11 metų:** 250 mg (0,4–0,5 MTV) kas 6 val. arba 500 mg (0,8–1,0 MTV) kas 12 val. **12–17 metų:** 500 mg (0,8–1,0 MTV) kas 6 val. arba 1 000 mg (1,6–2,0 MTV) kas 12 val.	5–10 d.[1]	**Klaritromicinas[2] p/o**	**1 mėn.–11 metų: Iki 8 kg:** 7,5 mg/kg kas 12 val. **8–11 kg:** 62,5 mg kas 12 val. **12–19 kg:**125 mg kas 12 val. **20–29 kg:**187,5 mg kas 12 val. **30–40 kg:** 250 mg kas 12 val. **12–17 metų:** 250–500 mg kas 12 val.	5 d.

1 – simptomai gali sumažėti per 5 d., tačiau 10 d. gydymo kursas padidina mikrobiologinės sanacijos tikimybę ir sumažina infekcijos recidyvų atsiradimą.
2 – kai yra beta laktaminių antibiotikų netoleravimas arba alergija.
3 – rekomenduojamas nėščiosioms, kai yra beta laktaminių antibiotikų netoleravimas arba alergija.
4 – penicilinas V (fenoksimetilpenicilinas): 1 mg = 1 600 TV (tarptautiniai vienetai) arba 1 MTV (milijonas tarptautinių vienetų) = 625 mg.

Pastabos:

1. Ūminis tonzilitas / faringitas dažnai klaidingai tapatinamas su nosiaryklės uždegimu ar tiesiog ūminiu peršalimu. Tai ryklės ir tonzilių uždegimas, kurio metu nėra vyraujančių kataro (slogos, kosulio) požymių.

2. Susidaręs eksudatas ar pūlingos apnašos ant tonzilių nėra skiriamasis virusinių ar bakterinių tonzilitų požymis – jų gali susidaryti tiek virusinių, tiek bakterinių tonzilitų atveju.

3. Dažniausiai ūminį tonzilitą / faringitą sukelia virusai (70–90 proc.): adenovirusai, rinovirusai, korona virusai, rečiau *Herpes simplex*, gripo, paragripo, Coxsackie A, Epsteino-Barro (EBV) ir citomegalovirusai. Iš bakterijų (10–30 proc.) dažniausias sukėlėjas yra *Streptococcus pyogenes* (A grupės beta hemoliziniai streptokokai), rečiau C ir G grupės beta hemoliziniai streptokokai.

4. *Staphylococcus aureus* išskyrimas mikrobiologiniuose pasėliuose iš ryklės dažniausiai yra susijęs su viršutinių kvėpavimo takų kolonizacija šia bakterija. Tik esant būdingai peritonzilinio pūlinio klinikai, *Staphylococcus aureus* gali būti vertinamas kaip sukėlėjas.

5. Jei yra 3–4 Centorio kriterijai, priklausomai nuo ligos sunkumo, galima pasirinkti 2–3 d. AMP neskyrimo taktiką arba vaistus skirti iš karto, jei gaunamas teigiamas GAST tyrimo rezultatas.

6. Gydymas penicilinu, kaip ir kitais beta laktaminiais antibiotikais, efektyvesnis, skiriant mažesnėmis dozėmis dažniau, pavyzdžiui, penicilino paros dozę padalijant į 4 lygias dalis per parą, tačiau, esant reikalui, galima paros dozę išgerti per 2 kartus.

7. Nepageidaujamų reakcijų į vaistus ir atsparumo AMP išsivystymo rizika didėja ilgėjant AMP vartojimo trukmei, todėl daugumai pacientų rekomenduojama skirti fenoksimetilpenicilino 5 d.. Patogeno eradikacija skiriant 10 d. gydymo kursą fenoksimetilpenicilinu turėtų būti taikoma imunosupresiniams pacientams, įtariant skarlatiną, gydant infekcijos recidyvą, nesant pakankamo klinikinio atsako po 5 d. gydymo kurso.

8. 5 d. gydymo kursas klaritromicinu ar eritromicinu yra taip pat efektyvus, kaip ir gydant penicilinu 10 d. Tačiau penicilinas išlieka pirmojo pasirinkimo antibiotikas, nes skiriant makrolidus yra tikimybė, kad sukėlėjas bus atsparus eritomicinui ar klaritromicinui, sukeliama daugiau nepageidaujamų reiškinių, didesnė rizika, kad pacientas įgis *Clostridioides difficile* infekciją, be to, bus didinamas atsparumas AMP.

9. Jei vartojami aminopenicilinai infekcinės mononukleozės metu, išprovokuojamas bėrimas, kuris gali būti gydytojo klaidingai įvertintas kaip alergija penicilinų klasės AMP.

Šaltiniai:
1. Sorethroat (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline, išleista 2018 m. sausio 26 d.; https://www.nice.org.uk/guidance/ng84.
2. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization; 2022.

ANTRASIS SKIRSNIS
ŪMINIS SINUSITAS (TLK-10-AM KODAS J01)

9. Mikrobiologinė diagnostika: nekomplikuotais atvejais pasėlis neatliekamas. Prienosinių ančių punktato pasėlis atliekamas tik esant komplikacijoms. Pasėlis iš nosies ar nosiaryklės neinformatyvus.

2 lentelė. **Ūminio sinusito (TLK-10-AM kodas J01) gydymas AMP**

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	Dozavimas	Trukmė	Vaistas	Dozavimas	Trukmė
Suaugusieji	**Penicilinas V (fenoksimetil-penicilinas)**	1,0 MTV kas 6 val.	5 d.	**Klaritro-micinas**[1] **p/o**	500 mg kas 12 val.	5 d.
	Amoksicilinas[2] **p/o**	500 mg kas 8 val.	5 d.	**Amoksi-cilinas / klav.r.**[3,5] **p/o**	500 mg / 125 mg kas 8 val.	5 d.
				Eritromici-nas[4] **p/o**	250–500 mg kas 6 val.	5 d.
Vaikai	**Penicilinas V**[6] **(fenoksimetil-penicilinas)**	**1–11 mėnesių:** 62,5 mg (0,1 MTV) kas 6 val. **1–5 metų:** 125 mg (0,2 MTV) kas 6 val. **6–11 metų:** 250 mg (0,4–0,5 MTV) kas 6 val. **12–17 metų:** 500 mg (0,8–1,0 MTV) kas 6 val.	5 d.	**Klaritro-micinas**[1] **p/o**	**1 mėn.–11 metų:** **Iki 8 kg:** 7,5 mg/kg kas 12 val. **8–11 kg:** 62,5 mg kas 12 val. **12–19 kg:** 125 mg kas 12 val. **20–29 kg:** 187,5 mg kas 12 val. **30–40 kg:** 250 mg kas 12 val. **12–17 metų:** 250–500 mg kas 12 val.	5 d.
	Amoksicilinas p/o	**1–11 mėnesių:** 125 mg kas 8 val. **1–4 metų:** 250 mg kas 8 val. **5–17 metų:** 500 mg kas 8 val.	5 d.	**Amoksicili-nas / klav.r.**[3] **p/o**	**1–11 mėnesių:** Iš 125/31 suspensijos 0,25 ml/kg kas 8 val. **1–5 metų:** Iš 125/31 suspen-sijos 5 ml kas 8 val. arba 0,25 ml/kg kas 8 val. **6–11 metų:** Iš 250/62 suspensijos 5 ml kas 8 val. arba 0,15 ml/kg kas 8 val. **12–17 metų:** 250 / 125 mg arba 500 / 125 mg kas 8 val.	5 d.

1 – kai yra beta laktaminių antibiotikų netoleravimas arba alergija, galima skirti ir nėščiosioms, nors saugiau skirti eritromicino.
2 – amoksicilino dozė suaugusiesiems gali būti didinama iki 1 000 mg kas 8 val.
3 – kai nėra klinikinio atsako į amoksiciliną (pastaba Nr. 7.2).
4 – rekomenduojamas nėščiosioms, kai yra beta laktaminių antibiotikų netoleravimas arba alergija.
5 – amoksicilino su klavulano rūgštimi dozė suaugusiesiems gali būti didinama iki 875 mg / 125 mg kas 8 val.
6 – penicilinas V (fenoksimetilpenicilinas): 1 mg = 1 600 TV (tarptautiniai vienetai) arba 1 MTV (milijonas tarptautinių vienetų) = 625 mg.

Pastabos:

1. 80 proc. atvejų ūminis rinosinusitas praeina per 14 d. neskiriant AMP.
2. Dažniausi bakteriniai sukėlėjai: *S. pneumoniae, H. influenzae, M.catharrhalis.*
3. Nerekomenduojama pradėti gydyti AMP, jeigu simptomai trunka 10 arba mažiau dienų (gali būti skiriami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo skausmui malšinti, vietiniai dekongestantai).
4. Jeigu simptomai trunka daugiau kaip 10 d., priklausomai nuo ligonio būklės:
4.1. AMP neskiriamas;
4.2. išrašomas AMP receptas, kurį rekomenduojama panaudoti, jei simptomai sunkėja arba negerėja 7 d.;
4.3. AMP paskiriamas iš karto.
5. Gydymo taktika peržiūrima, jei neskiriant AMP simptomai sunkėja.
6. Gydymas AMP rekomenduojamas, kai, nepriklausomai nuo ligos trukmės:
6.1. paciento klinikinė būklė labai sunki;

6.2. yra komplikacijų ar sunkesnės infekcijos požymių;
6.3. yra didelė komplikacijų rizika.
7. Jei po 24–48 val. nėra atsako į gydymą AMP, simptomai sunkėja ir būklė negerėja, reikia:
7.1. įvertinti kitas galimas diagnozes;
7.2. skirti AMP, veikiantį anaerobus, pavyzdžiui, amoksiciliną su klavulano rūgštimi;
7.3. išsiaiškinti antibiotikų vartojimo istoriją, siekiant įvertinti galimą mikroorganizmo atsparumą antibiotikams.

** Šaltiniai:Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline, išleista 2017 m. spalio 27 d.; https://www.nice.org.uk/guidance/ng79.*

TREČIASIS SKIRSNIS
ŪMINIS VIDURINĖS AUSIES UŽDEGIMAS (TLK-10-AM KODAS H66.0)

10. Mikrobiologinė diagnostika: nekomplikuotais atvejais pasėlis neatliekamas. Pūlių iš vidurinės ausies pasėlis atliekamas tik esant komplikacijoms. Pasėlis iš nosiaryklės neturi diagnostinės ar klinikinės reikšmės.

3 lentelė. **Ūminio vidurinės ausies uždegimo (TLK-10-AM kodas H66.0) gydymas AMP**

Pacientų grupė	**Pirmojo pasirinkimo AMP**			**Alternatyvūs AMP**		
	Vaistas	**Dozavimas**	**Trukmė**	**Vaistas**	**Dozavimas**	**Trukmė**
Suaugusieji	**Amoksicilinas[4] p/o**	500 mg kas 8 val.	5–7 d.	Klaritromicinas[1] p/o	250 mg–500 mg kas 12 val.	5–7 d.
				Amoksicilinas su klavulano rūgštimi[2,5] p/o	500 mg/125 mg kas 8 val.	5–7 d.
				Eritromicinas[3] p/o	250 mg–500 mg kas 6 val.	5–7 d.
Vaikai	**Amoksicilinas p/o**	**1–11 mėnesių:** 125 mg kas 8 val. **1–4 metų:** 250 mg kas 8 val. **5–17 metų:** 500 mg kas 8 val.	5–7 d.	Klaritromicinas[1] p/o	**1 mėn.–11 metų:** **Iki 8 kg:** 7,5 mg/kg kas 12 val. **8–11 kg:** 62,5 mg kas 12 val. **12–19 kg:** 125 mg kas 12 val. **20– 29 kg:** 187,5 mg kas 12 val. **30–40 kg:** 250 mg kas 12 val. **12–17 metų:** 250–500 mg kas 12 val.	5–7 d.
				Amoksicilinas su klavulano rūgštimi[2] p/o	**1–11 mėnesių:** Iš 125/31 suspensijos 0,25 ml/kg kas 8 val. **1–5 metų:** Iš 125/31 suspensijos 5 ml kas 8 val. arba 0,25 ml/kg kas 8 val. **6–11 metų:** Iš 250/62 suspensijos 5 ml kas 8 val. arba 0,15 ml/kg kas 8 val. **12–17 metų:** 250/125 mg arba 500/125 mg kas 8 val.	5–7 d.

1 – kai yra beta laktaminių antibiotikų netoleravimas arba alergija; galima skirti ir nėščiosioms, nors saugiau skirti eritromicino.
2 – kai nėra klinikinio atsako į amoksiciliną (pastaba Nr. 7).
3 – rekomenduojamas nėščiosioms, kai yra beta laktaminių antibiotikų netoleravimas arba alergija.
4 – amoksicilino dozė suaugusiesiems gali būti didinama iki 1 000 mg kas 8 val.
5 – amoksicilino su klavulano rūgštimi dozė suaugusiesiems gali būti didinama iki 875 mg/125 mg kas 8 val.

Pastabos:

1. Ūminis vidurinės ausies uždegimas dažniausiai pasireiškia kūdikiams ir jaunesniems nei 5 m. vaikams. Suaugusiesiems ūminė vidurinės ausies infekcija yra reta.

2. Ūminis vidurinės ausies uždegimas dažnai būna virusinės kilmės, tačiau retais atvejais gali komplikuotis bakterine infekcija. Dažniausi bakteriniai sukėlėjai: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catharrhalis*.

3. Daugumai nesunkių atvejų vaikams ir suaugusiesiems galima skirti simptominį gydymą be AMP, jei:
3.1.vidurinės ausies uždegimas tęsiasi <4 d.;
3.2. nėra karščiavimo ir stipraus skausmo;
3.3. nėra būgnelio perforacijos ir sekrecijos iš ausies;
3.4. 6–24 mėn. amžiaus vaikui yra tik vienos ausies uždegimas be būgnelio perforacijos ir sekrecijos iš ausies.

4. Gydymo taktika peržiūrima, jei, skiriant tinkamas paracetamolio arba ibuprofeno dozes, simptomai sunkėja arba 3 paras negerėja.

5. Kai nėra karščiavimo ir stipraus skausmo, tačiau yra būgnelio perforacija ir sekrecija iš ausies, galima taikyti šias AMP skyrimo taktikas:

5.1. AMP neskiriamas ir 3 paras gydoma tinkamomis paracetamolio arba ibuprofeno dozėmis;

5.2. išrašomas AMP receptas, kurį rekomenduojama panaudoti, jei simptomai sunkėja arba 3 paras negerėja;

5.3. AMP paskiriamas iš karto (dažniau taikoma vaikams).

6. Gydymas AMP rekomenduojamas:

6.1. esant stipriam skausmui bent 48 val. bei karščiavimui 39 °C ir daugiau;

6.2. kai paciento klinikinė būklė labai sunki;

6.3. kai vidurinės ausies uždegimas tęsiasi 4 d. ir ilgiau;

6.4. kai yra komplikacijų arba didelė jų rizika;

6.5. vaikams iki 6 mėn. amžiaus su vienpusiu arba abipusiu vidurinės ausies uždegimu;

6.6. 6–24 mėn. amžiaus vaikams su abipusiu vidurinės ausies uždegimu;

6.7. esant imunosupresijai.

7. Jei paskyrus amoksiciliną po 48 val. nėra klinikinio efekto, rekomenduojama pasirinkti plačiau veikiantį antibiotiką, pvz., amoksiciliną su klavulano rūgštimi.

** Šaltiniai:*
1. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline, išleista 2018 m. kovo 28 d., paskutinis atnaujinimas 2022 m. kovo 11 d.; https://www.nice.org.uk/guidance/ng91.
2. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization; 2022.

III SKYRIUS
APATINIAI KVĖPAVIMO TAKAI

PIRMASIS SKIRSNIS

ŪMINIS BRONCHITAS (TLK-10-AM KODAS J20)

11. Mikrobiologinė diagnostika: nekomplikuotais atvejais pasėlis neatliekamas.

4 lentelė. **Ūminio bronchito (TLK-10-AM kodas J20) gydymas AMP**

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	Dozavimas	Trukmė	Vaistas	Dozavimas	Trukmė
Suaugusieji	**Virusinis (ne gripo sukeltas) ūminis bronchitas**: paprastai antibakterinių vaistų skirti nerekomenduojama **Jei yra didelė komplikacijų rizika: amoksicilinas** p/o	po 500 mg kas 8 val.	5 d.	**Jei yra didelė komplikacijų rizika: doksiciklinas** p/o	200 mg 1 k./d. pirmą dieną, vėliau po 100 mg 1 k./d.	5 d.
				arba **klaritromicinas**[1] p/o	po 250–500 mg kas 12 val.	5 d.
				arba **eritromicinas**[2] p/o	po 250–500 mg kas 6 val. arba 500–1 000 mg kas 12 val.	5 d.
Vaikai	**Amoksicilinas** p/o	10–25 mg/kg kas 8 val. Nuo 12 metų – kaip suaugusiesiems		**klaritromicinas** p/o	7,5–15 mg/kg kas 12 val.	5 d.
				arba **eritromicinas** p/o	10 mg/kg kas 6 val.	5 d.

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	Dozavimas	Trukmė	Vaistas	Dozavimas	Trukmė
				arba **doksiciklinas** (tik nuo 12 metų):	12–17 metų: po 200 mg x 1 k./d. (pirmąją dieną), vėliau po 100 mg x 1 k./d.	5 d.

1 – kai yra beta laktaminių antibiotikų netoleravimas arba alergija; galima skirti ir nėščiosioms, nors saugiau skirti eritromicino.
2 – rekomenduojamas nėščiosioms, kai yra beta laktaminių antibiotikų netoleravimas arba alergija.

Pastabos:

1. 90 proc. atvejų ūminį bronchitą sukelia virusai, kurie AMP negydomi ir praeina be gydymo AMP. Kosulys gali išlikti iki 3 savaičių. Tipinė situacija – ūminis kosulys su viršutinių kvėpavimo takų kataro reiškiniais.

2. Padidėjusios rizikos pacientams (asmenims, vyresniems kaip 65 m. ir sergantiems lėtinėmis ligomis) gripo sezono metu, kai visuomenėje cirkuliuoja gripo virusas, esant bronchito požymiams rekomenduojami antivirusiniai vaistai gripo infekcijai gydyti – neuraminidazių inhibitoriai (oseltamiviras, zanamiviras).

3. Nustačius didelę komplikacijų riziką (ištyrus pacientą): numatyti arba skirti gydymą AMP.

4. Didesnės komplikacijų rizikos grupei priklauso asmenys su lydinčiais susirgimais, asmenys, vyresni kaip 65 m., kuriems būdingi 2 ar daugiau toliau nurodytų kriterijų, arba asmenys, vyresni nei 80 m., kuriems būdingas 1 ar daugiau toliau nurodytų kriterijų:

4.1. per paskutinius metus buvo hospitalizuoti;

4.2. serga I ar II tipo cukriniu diabetu;

4.3. diagnozuotas stazinis širdies nepakankamumas;

4.4. vartoja kortikosteroidus.

5. Esant ūminiam bronchitui, kai C reaktyvusis baltymas (CRB):

5.1. CRB <20 mg/l: paprastai antibakteriniai vaistai neskiriami;

5.2. CRB 20–100 mg/l: dėl gydymo AMP paskyrimo sprendžiama individualiai;

5.3. CRB >100 mg/l: skiriamas gydymas AMP.

6. Neskirti mukolitikų ir peroralinių ar inhaliacijų bronchodilatatorių ar peroralinių ar inhaliacinių kortikosteroidų, nebent jie būtų indikuotini.

ANTRASIS SKIRSNIS
ŪMINĖ PNEUMONIJA (TLK-10-AM KODAI: J13, J14, J15, J18)

12. Mikrobiologinė diagnostika: priklauso nuo pneumonijos sunkumo.

13. Visuomenėje įgytos pneumonijos diagnostikos kriterijai yra šie:

13.1. naujai atsiradę apatinių kvėpavimo takų infekcijos simptomai (karščiavimas – svarbiausias; kiti (galimi, bet nebūtini): kosulys, skrepliavimas, dusulys, krūtinės skausmas);

13.2. radiologiniai plaučių infiltracijos požymiai (pastaba: pirmąsias 48 val. nuo ligos pradžios rentgeninių plaučių infiltracijos požymių gali nebūti).

14. Papildomi pneumonijos kriterijai:

14.1. auskultuojant plaučius, girdėti smulkių drėgnų karkalų arba krepitacija (pirmosiomis ligos dienomis karkalų galima ir neišgirsti, bet girdimas silpnesnis vezikulinis kvėpavimas);

14.2. padidėjusi CRB koncentracija, leukocitozė, leukocitų formulės nuokrypis į kairę, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis.

15. Pneumonijos diagnozė laikoma neabejotina, kai yra rentgeninių plaučių infiltracijos požymių, karščiavimas ir (ar) leukocitozė.

16. Ambulatorinėmis sąlygomis galima gydyti nesunkią pneumoniją, kai yra sąlygos užtikrinti tinkamą ambulatorinį gydymą. Būklės sunkumas vertinamas pagal galiojančius vaikų ir suaugusių pneumonijų diagnostikos sutarimus: metodinio dokumento „Pneumonija“, parengto pagal Projektą „Sveikatos priežiūros kokybės gerinimas, parengiant pagrindines mirties priežastis Lietuvoje lemiančių ligų ir sveikatos sutrikimų integruotos sveikatos priežiūros standartus“ Nr. 10.1.3-ESFA-V-918-01-0009“ (2021-07-20) ir „Lietuvos vaikų pneumonijų diagnostikos ir gydymo sutarimas (Paskelbta 2014 m. vasario 4 d.)“ turinius.

TREČIASIS SKIRSNIS
NESUNKI VISUOMENĖJE ĮGYTA PNEUMONIJA

17. Mikrobiologinė diagnostika: netikslinga.

5 lentelė. **Nesunkios ūminės visuomenėje įgytos pneumonijos (TLK-10-AM kodai: J13, J14, J15, J18) gydymas AMP**

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	Dozavimas	Trukmė	Vaistas	Dozavimas	Trukmė
Suaugusieji	**Amoksicilinas**[1] p/o	1 000 mg kas 6–8 val.	5 d.	**Doksiciklinas** p/o	po 200 mg 1 k./d. (pirmąją dieną), vėliau po 100 mg 1 k/d.	5 d.
				arba **klaritromicinas**[1,2,] p/o	po 500 mg kas 12 val.	5 d.
				arba **eritromicinas**[1,3] p/o	po 500 mg kas 6 val.	5 d.
Vaikai	**Amoksicilinas** p/o	10–25 mg/kg kas 8 val. Nuo 12 metų – kaip suaugusiesiems	5 –7 d.	**klaritromicinas** p/o	5–15 mg/kg kas 12 val.	5–7 d.
				arba **doksiciklinas** p/o (tik nuo 12 metų)	12–17 metų: po 200 mg 1 k./d. (pirmąją dieną), vėliau po 100 mg 1 k./d.	5–7 d.

1 – esant alergijai arba įtariant / nustačius atipinių mikroorganizmų sukeltos pneumonijos požymių: L. pneumophilia, M. pneumoniae C. Pneumoniae *(gydyti atipinei pneumonijai skiriama klaritromicino ar eritromicino nuo 5 iki 14 d.); asmenims, sergantiems lėtine plaučių liga (LOPL, bronchektazėmis) ir dažnai turintiems antibiotikais gydomų paūmėjimų, kai yra didelė beta laktamazes gaminančio* Haemophilus influenzae *tikimybė, tikslinga skirti amoksiciliną su klavulano rūgštimi (skiriama tiek, kad amoksicilino paros dozė būtų 3–4 g).*
2 – kai yra beta laktaminių antibiotikų netoleravimas arba alergija; galima skirti ir nėščiosioms, nors saugiau skirti eritromicino.
3 – rekomenduojamas nėščiosioms, kai yra beta laktaminių antibiotikų netoleravimas arba alergija.

Pastaba:
Gydymą AMP galima nutraukti, jei gydymo trukmė – 5 d., kai pacientas nekarščiuoja ≥24 val., jo hemodinamika stabili ir nėra paūmėjusios sunkios gretutinės patologijos.

**Šaltiniai:*
1. Metodinis dokumentas „Pneumonija“, parengtas pagal Projektą „Sveikatos priežiūros kokybės gerinimas, parengiant pagrindines mirties priežastis Lietuvoje lemiančių ligų ir sveikatos sutrikimų integruotos sveikatos priežiūros standartus“ Nr. 10.1.3-ESFA-V-918-01-0009, 2021 liepa.
2. Summary of antimicrobial prescribing guidance – managing common infections. National Institute for Health and Care Excellence, Public health England, 2019 m. rugsėjis.

IV SKYRIUS
ŠLAPIMO TAKŲ INFEKCIJOS

PIRMASIS SKIRSNIS
ŠLAPIMO TAKŲ INFEKCIJŲ MIKROBIOLOGINĖ DIAGNISTIKA

18. Mikrobiologinė diagnostika: šlapimo pasėlis atliekamas:
18.1. vyresniems nei 65 m. pacientams, turintiems šlapimo takų infekcijos (toliau – ŠTI) simptomus;
18.2. įtariant pielonefritą;
18.3. įtariant ŠTI vyrams;
18.4. nėščiosioms, turinčioms ŠTI simptomus;
18.5. išliekant simptomams ir nesant atsako į paskirtus AMP;
18.6. kartojantis ŠTI (2 epizodai per 6 mėn. arba 3 epizodai per 12 mėn.);
18.7. turintiems ilgalaikius šlapimo pūslės kateterius.

ANTRASIS SKIRSNIS
ŪMINIS VISUOMENĖJE ĮGYTAS NEKOMPLIKUOTAS CISTITAS (TLK-10-AM KODAS N30.0)

6 lentelė. **Ūminio visuomenėje įgyto nekomplikuoto cistito (TLK-10-AM kodas N30.0) gydymas AMP**

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	**Dozavimas**	**Trukmė**	**Vaistas**	**Dozavimas**	**Trukmė**
Suaugusieji	**Nitrofurantoinas** (trumpo veikimo)	100 mg kas 6–12 val.	3–5 d. (moterims) 7 d. (vyrams)	**Fosfomicinas**[1]	3 g	Vienkartinė dozė
	Nitrofurantoin monohidratas (pailginto veikimo)	100 mg kas 12 val.		**Trimetoprimas**	160 mg kas 12 val.	3–5 d. (moterims) 7 d. (vyrams)
Nėščiosios	**Nitrofurantoinas**[2] (trumpo veikimo)	100 mg kas 6–12 val.	5 d.	**Cefadroksilis**	500 mg kas 12 val.	5 d.
Vaikai	**Nitrofurantoinas**[3] (trumpo veikimo)	5–8 mg/kg (per 3–4 kartus)	3–5 d.	**Trimetoprimas**[3]	6–8 mg/kg (per 2 kartus)	3–5 d.

1 – moterims.
2 – nerekomenduojama I ir III nėštumo trimestru.
3 – iki 6 mėn. amžiaus gydomi stacionare.

Pastabos:

1. Ūminis nekomplikuotas cistitas diagnozuojamas ūminio cistito požymius turintiems pacientams (moterims – ne nėščioms, iki menopauzės), nesant anatominių ar funkcinių šlapimo takų pokyčių (tokių kaip akmenligės, obstrukcijos, stentai, šlapimo pūslės kateteriai) arba gretutinių ligų), kuriems nenustatomi viršutinių šlapimo takų ar sisteminės infekcijos požymiai. Imunosupresiniai pacientai (kuriems diagnozuota neutropenija ar yra ryški žmogaus imunodeficito infekcija, pacientai po organų transplantacijų) arba nekontroliuojamu cukriniu diabetu sergantys pacientai nėra priskiriami komplikuotiems cistito atvejams, jei jiems nenustatoma sisteminės infekcijos arba pielonefrito požymių. Visgi šiems pacientams būtina aktyvi stebėsena, nes tai padidėjusios rizikos pacientai. Įtariant galimą neveiksmingą gydymą ar stebint netipinius požymius, šie pacientai turėtų būti įvertinami papildomai dėl galimo gydymo keitimo iš nekomplikuoto į komplikuoto ūminio cistito režimą.
2. Visuomenėje įgytą nekomplikuotą ūminį cistitą dažniausiai sukelia *Escherichia coli*. Kiti galimi dažnesni sukėlėjai: *Proteus mirabilis* ir *Staphylococcus saprophyticus*.
3. AMP skiriami visada, kai yra diagnozuojamas visuomenėje įgytas nekomplikuotas ūminis cistitas. Gydymas AMP koreguojamas gavus pasėlio rezultatus.

TREČIASIS SKIRSNIS
ŪMINIS VISUOMENĖJE ĮGYTAS KOMPLIKUOTAS CISTITAS (TLK-10-AM KODAI: N30.8, N30.9)

7 lentelė. **Ūminio visuomenėje įgyto komplikuoto cistito (TLK-10-AM kodai: N30.8, N30.9) gydymas AMP**

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	**Dozavimas**	**Trukmė**	**Vaistas**	**Dozavimas**	**Trukmė**
Suaugusieji	**Amoksicilinas su klavulano rūgštimi**	500/125 mg kas 8 val.	7 d.[1]	**Trimetoprimas / sulfametoksazolis**	160/800 mg kas 12 val.	7 d.[1]
				Ciprofloksacinas	500 mg kas 12 val.	7 d.[1]
Nėščiosios	Gydo akušeriai ginekologai					
Vaikai	Gydo šeimos gydytojas ar vaikų ligų ar gydytojas vaikų nefrologas					
	Amoksicilinas su klavulano rūgštimi	20–40 mg amoksicilino/kg/p., dozę dalijant į 3 dalis	7 d.	**Gydymas parenteriniais vaistais stacionare**		

1 – vyrams gydymas gali būti pratęsiamas iki 14 d., jei negalima atmesti prostatito.

Pastabos:

1. Ūminis komplikuotas cistitas diagnozuojamas ūminio cistito požymius turintiems pacientams, kuriems nustatomi anatominiai ar funkciniai šlapimo takų pokyčiai (pavyzdžiui, dėl akmenligės, obstrukcijos, stentų, šlapimo pūslės kateterių) arba dėl gretutinių ligų (pavyzdžiui, neurogeninės šlapimo pūslės).

2. Empirinis gydymas AMP parenkamas pagal vietinį atsparumą antibiotikams ir, jei yra galimybė, vėliau koreguojamas pagal pasėlio rezultatus. Šiose rekomendacijose pateikti AMP atspindi naujausią situaciją. Informacija apie vietinį atsparumą skelbiama ir atnaujinama adresu *https://nvspl.lt/veiklos-sritys/infekciniu-ligu-laboratorine-stebesena/bakterijos/bakterijos*.

3. Esant komplikuotam cistitui, nerekomenduojama naudoti nitrofurantoino, nes skiriant šį antibiotiką nesusidaro pakankama koncentracija infekcijos pažeistuose audiniuose.

4. Ūminį visuomenėje įgytą komplikuotą cistitą dažniausiai sukelia *Escherichia coli*. Kiti galimi sukėlėjai: *Klebsiella spp., Proteus spp., Enterobacter spp.* ir *Enterococcus spp.*

5. AMP skiriami visada, kai yra diagnozuojamas visuomenėje įgytas ūminis komplikuotas cistitas. Gydymas AMP koreguojamas gavus pasėlio rezultatus.

KETVIRTASIS SKIRSNIS
ŪMINIS VISUOMENĖJE ĮGYTAS NEKOMPLIKUOTAS PIELONEFRITAS (TLK-10-AM KODAS N10.0)

8 lentelė. **Ūminio visuomenėje įgyto nekomplikuoto pielonefrito (TLK-10-AM kodas N10.0) gydymas AMP**

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	**Dozavimas**	**Trukmė**	**Vaistas**	**Dozavimas**	**Trukmė**
Suaugusieji	**Amoksicilinas su klavulano rūgštimi**	500/125 mg kas 8 val.	7 d.[1]	**Trimetoprimas / sulfametoksazolis**	160/800 mg kas 12 val.	7 d.[1]
				Ciprofloksacinas	500 mg kas 12 val.	7 d.[1]
Nėščiosios	Gydoma stacionare					
Vaikai[2]	Gydo šeimos gydytojas ar vaikų ligų gydytojas ar vaikų nefrologas					
	Amoksicilinas su klavulano rūgštimi	20–40 mg amoksicilino/ kg/p., dozę dalijant į 3 dalis	10 d.	**Cefuroksimas**	25–30 mg/ kg/p., dozę dalijant į 2 dalis	10 d.

1 – vyrams gydymas gali būti pratęsiamas iki 14 d., jei negalima atmesti prostatito.
2 – iki 6 mėn. amžiaus gydomi stacionare.

Pastabos:

1. Ūminis nekomplikuotas pielonefritas diagnozuojamas ūminio pielonefrito požymius turintiems pacientams (moterims – ne nėščioms, iki menopauzės), nesant anatominių ar funkcinių šlapimo takų pokyčių (tokių kaip akmenligė, obstrukcijos, stentai, šlapimo pūslės kateteriai) arba gretutinių ligų, kuriems nustatomi viršutinių ŠTI požymiai (būdinga triada: staigi pradžia, karščiavimas su šaltkrėčiu, šono ar pilvo skausmas (dažniau būna vienpusis) ir nustatoma bakteriurija ir piurija). Esant intoksikacijos sindromui, būna pykinimas, vėmimas, galvos skausmai, galima kraujo infekcija. Kai gydant ūminį nekomplikuotą pielonefritą racionaliai parinktu AMP, per 24–48 val. nestebima klinikinio pagerėjimo arba būklė pablogėja, reikia įtarti arba (1) dauginio atsparumo antibiotikams infekcijos sukėlėją arba (2) komplikuotos ūminės šlapimo takų infekcinės ligos, įskaitant pielonefrito galimybę. Rizikos veiksniai dauginio atsparumo infekcijos sukėlėjui yra neseniai vartoti plataus veikimo spektro antibiotikai (pavyzdžiui, fluorochinolonai, plataus spektro beta laktaminiai antibiotikai, tokie kaip trečios ir aukštesnių kartų cefalosporinai), per 6 mėn. laikotarpį buvusi hospitalizacija arba susirgimas ilgesnio nei 5 dienų gydymo stacionare metu.

2. Ūminį visuomenėje įgytą nekomplikuotą pielonefritą dažniausiai sukelia *Escherichia coli*. Kiti galimi sukėlėjai: *Proteus mirabilis ir Staphylococcus saprophyticus.*

3. AMP skiriami visada, kai yra diagnozuojamas ūminis visuomenėje įgytas nekomplikuotas pielonefritas. Gydymas AMP koreguojamas gavus pasėlio rezultatus.

4. Ūminio visuomenėje įgyto nekomplikuoto pielonefrito gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo ir vaisto. Sunkios eigos ūminis visuomenėje įgytas nekomplikuotas pielonefritas gydomas stacionare. Sunkaus nekomplikuoto pielonefrito požymiai:

i) dideli susiję skausmai inkstų ir pilvo plote;
ii) karščiavimas >39,4 °C;
iii) dehidratacija ir
iv) sepsio požymiai (yra bent 2 qSOFA požymiai – KD>22 k./min., sutrikusi sąmonė arba sistolinis AKS <100 mm Hg).

V SKYRIUS
ODOS IR POODŽIO INFEKCIJOS

PIRMASIS SKIRSNIS
MIKROBIOLOGINĖ DIAGNOSTIKA IR PASTABOS

19. Mikrobiologinė diagnostika: pasėlis atliekamas tik esant odos pažeidimui.

20. Prieš skiriant gydymą, reikia atmesti kitas galimas odos paraudimo priežastis, pavyzdžiui., alerginė reakcija, reakcija į imunizaciją ar uodo įkandimą, lėtinis venų nepakankamumas.

21. Skiriant AMP, būtina atsižvelgti į ankstesnių mikrobiologinių tyrimų rezultatus, pavyzdžiui nustatytą MRSA.

22. Atsižvelgti ir kontroliuoti gretutines ligas ir būkles, kurios gali spartinti celiulito ar rožės eigą: diabetas, nutukimas (KMI >30), imunosupresijos būklė, venų nepakankamumas, egzema, limfedema (pavyzdžiui, moteriai sergant krūties vėžiu, su ar be chirurginės intervencijos ir (arba) spindulinės terapijos), edema, kuri gali būti vaistų (pavyzdžiui, kalcio kanalų blokatorių) nepageidaujamų reiškinių išraiška.

23. Iš naujo vertinti paciento būklę ir nukreipti stacionariniam gydymui, jei nėra pagerėjimo per 2–3 gydymo AMP dienas ir:

23.1. vargina intensyvus skausmas, neproporcingas infekcijos apimčiai, ir funkcinis nepajėgumas;

23.2. paraudimas ar patinimas sparčiai plinta už pradinių ribų;

23.3. atsiranda cianozė, petechijos, poodinė krepitacija, sumažėjęs ar išnykęs vietinis jautrumas, už paraudimo ribų atsiradęs audinių sukietėjimas, vystosi audinių nekrozė;

23.4. infekcijos lokalizacija arti akies ar nosies;

23.5. ligą sukelti galėjo reti sukėlėjai (skvarbus pažeidimas po buvusio sąlyčio su vandens kilmės mikroorganizmais);

23.6. pasireiškia sisteminės infekcijos simptomai (pavyzdžiui, limfangitas, osteomielitas, septinis artritas, nekrozuojantis fascitas ar sepsis).

24. Visiška odos požymių regresija paprastai įvyksta vėliau (per 2–3 sav.), palyginti su bendraisiais simptomais, todėl gydymo AMP trukmės ilginti nereikia.

25. Gydymas AMP lokaliam vartojimui neskiriamas.

ANTRASIS SKIRSNIS
ROŽĖ (*ERYSIPELAS*) (TLK-10-AM KODAS A46)

9 lentelė. **Rožės (*Erysipelas*, TLK-10-AM kodas A46) gydymas AMP***

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	**Dozavimas**	**Trukmė**	**Vaistas**	**Dozavimas**	**Trukmė**
Suaugusieji	**Penicilinas V (fenoksimetilpenicilinas)**[1] p/o	500 mg (0,8–1,0 MTV) kas 6 val.	5–7 d.[2]	**Klaritromicinas** p/o	500 mg kas 12 val.	5–7 d.[2]
Nėščiosios	**Penicilinas V (fenoksimetilpenicilinas)**[1] p/o	500 mg (0,8–1,0 MTV) kas 6 val.	5–7 d.[2]	**Eritromicinas** p/o	500 mg kas 6 val.	5–7 d.[2]
Vaikai	**Penicilinas V (fenoksimetilpenicilinas)**[1] p/o	7,5–15 mg/kg kas 6 val.	7–14 d.	**Klaritromicinas** p/o	7,5–15 mg/kg kas 12 val.	7–14 d.

1 – penicilinas V (fenoksimetilpenicilinas): 1 MTV – 625 mg; 1 mg – 1 600 TV.
2 – gydymo trukmė gali būti ilginama, jei yra imuniteto deficitas ar uždelstas klinikinis atsakas į gydymą (iki 3 d. po ūminio uždegimo simptomų regresavimo).

Pastabos:

1. Rožė – ūminis viršutinio odos sluoksnio uždegimas, apimantis paviršines limfagysles.

2. Dažniausias sukėlėjas – *Streptococcus pyogenes* (A grupės beta hemolizinis streptokokas); retai – B, C, G grupių beta hemoliziniai streptokokai.

TREČIASIS SKIRSNIS
CELIULITAS (TLK-10-AM KODAS L03)

10 lentelė. **Celiulito (TLK-10-AM kodas L03) gydymas AMP***

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	Dozavimas	Trukmė	Vaistas	Dozavimas	Trukmė
Suaugusieji	**Cefadroksilis** p/o	500–1 000 mg kas 12 val.	7 d.[1]	**Klaritromicinas** p/o	500 mg kas 12 val.	7 d.[1]
				Doksiciklinas p/o	200 mg pirmą d., toliau – 100 mg 1 k./d.	7 d.[1]
Nėščiosios	**Cefadroksilis** p/o	500–1 000 mg kas 12 val.	7 d.[1]	**Eritromicinas** p/o	500 mg kas 6 val.	7 d.[1]
Vaikai	**Cefadroksilis** p/o	15–25 mg/kg kas 12 val.	7–14 d.	**Klaritromicinas** p/o	7,5–15 mg/kg kas 12 val.	7–14 d.

1 – gydymo trukmė gali būti ilginama, jei yra imuniteto deficitas ar uždelstas klinikinis atsakas į gydymą (iki 3 d. po ūminio uždegimo simptomų regresavimo).

Pastabos:

1. Celiulitas – ūminis odos ir poodžio uždegimas, dažnai komplikuojantis žaizdą, opą ar dermatozę.
2. Dažniausi sukėlėjai – *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* (A grupės beta hemolizinis streptokokas), kiti – beta hemoliziniai streptokokai.

KETVIRTASIS SKIRSNIS
CELIULITAS (TLK-10-AM KODAS L03), INFEKCIJOS LOKALIZACIJA ARTI AKIES AR NOSIES

11 lentelė. **Celiulito (TLK-10-AM kodas L03, infekcijos lokalizacija arti akies ar nosies) gydymas AMP***

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	Dozavimas	Trukmė	Vaistas	Dozavimas	Trukmė
Suaugusieji	**Amoksicilinas su klavulano rūgštimi** p/o	500/125 mg kas 8 val.	7 d.[1]	**Klaritromicinas** p/o **ir metronidazolas** p/o	500 mg kas 12 val. 400–500 mg kas 12 val.	7 d.[1]
Vaikai	**Amoksicilinas su klavulano rūgštimi** p/o	20–40 mg amoksicilino/kg/p., dozę dalijant į 3 dalis	7–14 d.	**Klaritromicinas** p/o	5–15 mg/kg kas 12 val.	7–14 d.

1 – gydymo trukmė gali būti ilginama, jei yra imuniteto deficitas ar uždelstas klinikinis atsakas į gydymą (iki 3 d. po ūminio uždegimo simptomų regresavimo).

Pastaba:

Dažniausi sukėlėjai – *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* (A grupės beta hemolizinis streptokokas), kiti – beta hemoliziniai streptokokai, retai – *Haemophilus influenzae* (vaikams), kitos gramneigiamos bakterijos, anaerobai.

MEDPRAKTIKA
SVETAINĖ MEDIKAMS

PENKTASIS SKIRSNIS
PREVENCINĖ ROŽĖS IR CELIULITO ATKRYČIŲ TERAPIJA

12 lentelė. **Prevencinė rožės ir celiulito atkryčių terapija AMP***

Pacientų grupė	Pirmojo pasirinkimo AMP			Alternatyvūs AMP		
	Vaistas	Dozavimas	Trukmė	Vaistas	Dozavimas	Trukmė
Suaugusieji	**Penicilinas V (fenoksimetilpenicilinas)** p/o[1]	250–500 mg (0,5 MTV– 1,0 MTV) kas 12 val.	Mėnesiais	**Eritromicinas** p/o	250 mg kas 12 val.	Mėnesiais
	Penicilino G benzatinas į/r	1,2–2,4 MTV kas 2–4 sav.	Mėnesiais			
	Cefadroksilis p/o[2]	500 mg kas 12 val.	Mėnesiais			
Vaikai	**Penicilinas V (fenoksimetilpenicilinas)** p/o[1]	12,5 mg/kg kas 12 val.	Mėnesiais	**Eritromicinas** p/o	10 mg/kg	Mėnesiais

1 – penicilinas V (fenoksimetilpenicilinas): 1 MTV – 625 mg; 1 mg – 1 600 TV.
2 – skiriamas, jei nors kartą celiulito metu mikrobiologiniame pasėlyje buvo išaugintas Staphylococcus aureus.

Pastabos:

1. Pacientams, kuriems rožės ar celiulito atkryčiai kartojasi 3–4 kartus per metus ir nėra galimybės pašalinti pasikartojimą skatinančių veiksnių dėl gretutinių būklių, gali būti svarstomos indikacijos skirti supresinį gydymą.
2. Supresinis gydymas gali būti tęsiamas mėnesiais su intervalais veiksmingumui ir toleravimui vertinti.

**Šaltiniai:*
1. Cellulitis and erysipelas: antimicrobial prescribing. NICE rekomendacijos, išleista 2019 m. rugsėjo 27 d.; www.nice.org.uk/guidance/ng141.
2. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. SPILF/SFD/HAS – Service des bonnes pratiques professionnelles- Février 2019 , www.has-sante.fr.
3. Spelman D., Baddour LM. Cellulitis and skin abscess in adults: treatment. www.uptodate.com.
4. Sanford guide. Antimicrobial therapy.

