VI kurso studentė
Rūta Barcytė

REUMATINĖMIS LIGOMIS SERGANČIŲJŲ VAKCINACIJOS REKOMENDACIJŲ ĮGYVENDINIMO KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE TYRIMAS

Magistro baigiamasis darbas

Darbo vadovė: Prof. A. Baranauskaite

KAUNAS, 2019
TURINYS

SANTRAUKA ............................................................................................................. 5
SUMMARY ................................................................................................................. 5
INTERESŲ KONFLIKTAS ......................................................................................... 7
ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS .............................................................................. 7
SANTRUMPOS ........................................................................................................... 7
SAVOKOS .................................................................................................................... 8
ĮVADAS ......................................................................................................................... 9
DARBO TIKSLAS ........................................................................................................ 9
DARBO UŽDAVINIAI .................................................................................................. 10
1. LITERATŪROS APŽVALGA .................................................................................. 10
   1.1. Vakcinos ......................................................................................................... 10
       1.1.1. Vakcinų klasifikacija .............................................................................. 10
       1.1.2. Gyvos susilpnintos ir negyvos inaktyvuotos vakcinos ir jų nepageidaujamas
              poveikis ....................................................................................................... 11
       1.1.3. Išgryninta komponentinė vakcina .......................................................... 11
       1.1.3.1. Proteininė vakcina .............................................................................. 12
              1.1.3.2. Polisacharidinės vakcinos ............................................................. 12
              1.1.3.3. Konjuguota vakcina .................................................................... 12
              1.1.3.4. Toksinų vakcinos ....................................................................... 13
       1.1.4. Veikimas .................................................................................................... 13
       1.1.5. Vakcinų komponentai ............................................................................. 13
       1.1.6. Skiepijimo būdai .................................................................................. 14
       1.1.7. Kontraindikacijos .................................................................................. 14
              1.1.7.1. Anafilaksija .................................................................................. 15
       1.1.8. Pagal PSO išskiriamos vakcinacijos sukéliamos šios nepageidaujamas reakcijos – 15
       1.2. Lėtinės autoimuninės ligos ir jomis sergantieji ir/ar gydomi imunosupresiniais vaistais – 15
          rizikos grupė dirgti infekcinėmis ligomis ...................................................... 16
          1.2.1. Infekcinės ligų rizika dirgiant lėtinėm reumatine/autoimunine ligom .......... 16
          1.2.2. Infekcinės ligų rizika padidėjus, gydomiems ilgalaikė imunosupresine
                   terapija ................................................................................................... 18
                 1.2.2.1. Gliukokortikoidų slopinamasis poveikis imuninėi sistemai .......... 19
1.2.2.2. Ligą moodifikuojančių vaistų slopinamasis poveikis imuninei sistemai 19
1.2.2.3. Biologinių vaistų slopinamasis poveikis imuninei sistemai 19

1.3. Vakcinos gali sukelti reumatinės uždegimines ir autoimuninės ligos pablogėjimą 20
1.4. Vakcinos sukelia reumatines uždegimines ir autoimunines ligas 20
1.5. Reumatinėmis ligomis sergančiųjų pacientų skiepijimo rekomendacijos 21

1.5.1. Rekomendacijų apžvalga 24
1.5.2. Rekomendacijos reumatinėmis ligomis sergantiesiems skiriant inaktyvintas vakcinas 24
1.5.3. Rekomendacijos reumatinėmis ligomis sergantiesiems skiriant gyvas susilpnintas vakcinas 25

2. TYRIMO METODIKA 27
3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS 28

3.1. Demografinių-socialinių duomenų - lyties, amžiaus, gyvenamosios vietos, išsilavinimo rodiklių pasiskirstymas 28
3.2. Duomenų apie reumatologinę ligą vertinimas 28

3.2.1. Tam tikra reumatine liga sergančiųjų pasiskirstymas 28
3.2.2. Pagal ligos trukmę sergančiųjų pasiskirstymas 29
3.2.3. Peršalimo ligų dažnesnis pasikartojimas susirgus reumatine liga 30

3.3. Duomenų apie pacientų vakcinaciją vertinimas 30

3.3.1. Pasiskiepijusių ir nesiskiepijusių pacientų pasiskirstymas 30
3.3.2. Pasiskiepijimo tam tikra vakcina pasiskirstymas 30
3.3.3. Gydytojų dažniausiai rekomenduotų vakcinų nuo kurių skiepijosi pacientai pasiskirstymas 31
3.3.4. Skiepijimosi priežasčių pasiskirstymas 31
3.3.5. Skiepijimosi reguliarumo pasiskirstymas pagal rekomendacijas 32
3.3.6. Skiepijimosi laikas diagnozavus reumatine liga 32
3.3.7. Nesiskiepijimo priežasčių rodiklių pasiskirstymas 33
3.3.8. Tiriamųjų nuomonės apie skiepų poreikį sergant reumatologine liga pasiskirstymas 33
3.3.9. Komplikacijų po pasiskiepijimo buvimo pasiskirstymas 34
3.3.10. Išvykusių komplikacijų, kurias sukėlė vakcinaciją pasiskirstymas 34
3.3.11. Skiepijimosi palyginimas pagal demografinius rodiklius 35
3.3.12. Komplikacijų dažnumo tarp besiskiepijančių palyginimas pagal demografinius rodiklius 36
3.3.13. Sergančių reumatine liga, tačiau pasiskiepijusių širdies peršalimo/infekcinėmis ligomis palyginimas pagal demografinius rodiklius ........................................... 37

3.3.14. Skiepijimosi reguliarumo palyginimas pagal demografinius rodiklius .......... 38

3.3.15. Skiepijimo priežasčių pasiskirstymas tarp turinčių medicininį išsilavinimą ir ne ............................................ 39

3.4. Tyrimo rezultatų aptarimas .............................................................................. 40

IŠVADOS ................................................................................................................. 42

PRAKTIKINĖS REKOMENDACIJOS ........................................................................ 43

LITERATŪROS SĄRAŠAS ....................................................................................... 43

PRIEDAI ................................................................................................................. 48
SANTRAUKA

Tyrimo tikslas - ištirti kaip klinikinėje praktikoje yra įgyvendinamos reumatinėmis ligomis sergančiųjų vakcinacijos rekomendacijos. Tyrimo uždaviniai: išsiaiškinti kaip pacientai laikosi skiepijimosi rekomendacijų, išsiaiškinti pacientų požiūrį skiepų atžvilgiu, išanalizuoti komplikacijas ir jų dažnį, susijusias su skiepais, sergant lėtinėm autoimuninėm uždegiminėm ligom. Hipotezė – patvirtinti, kad dauguma pacientų laikosi skiepijimosi rekomendacijų.

Tyrimas atliktas per 5 mėnesius, analizuojant anonimines anketas, dalintas pacientams nuo 2018 m. lapkričio 5 d. iki 2019 m. kovo 29 d., besigydantiems LSMUL KK Reumatologijos skyriuje ir poliklinikose, kurie serga lėtinėmis autoimuninėmis - reumatinėmis ligomis, kurios silpnina imunitetą. Apklausta iš viso 200 pacientų. Statistinė duomenų analizė buvo atliekama naudojant Microsoft Excel 2011 programą, duomenų priklausomybei nustatyti naudota SPSS for Windows 17.0 programa.

Tyrimo rezultatai: Lygiai 50% pacientų laikosi skiepijimo rekomendacijų, o tiek pat jų nesilaiko. Nustatyta, kad daugiausiai skiepijosi nuo gripo 53%, tada nuo erkinio encefalito 23% ir nuo hepatito B 11% ir tik labai maža dalis skiepijosi kitomis vakcinomis. Dažniausiai gydytojai rekomendavdo pacientams gripo vakciną 73,9%. 60% respondentų neturi nuomonės apie skiepų reikalingumą sergant reumatine autoimuninė lėtine uždegimine liga, 24,5% respondentų mano, kad skiepai yra reikalingesni sergant reumatinėmis lėtinėmis uždegiminėmis ligomis ir 15% mano, kad nėra. 89% apklausytų, kurie skiepijosi, nepatyrę jokių komplikacijų po vakcinacijos ir vos 11% vakcinacija sukėlė komplikacijas. Išnagrinėjus komplikacijas gauta, kad dažniausiai komplikacija buvo šaltkrėtis, karščiaudas, po vakcinacijos vos 11% vakcinacija sukėlė komplikacijas. Daugiau nei ketvirtadalis skiepijasi, nes bijo susirgti ar dėl to, jog rekomendavdo gydytojas. Penktadalis pacientų nesiskiepija, nes tiesiog nežino rekomendacijų arba neigiamą požiūrį apie skiepus formuoja aplinkiniai, žiniasklaida. Nustatyta dažniausia komplikacija buvo šaltkrėtis, karščiaudas ir sloga.


SUMMARY

The object of the research is to investigate how recommendations for vaccination in patients with rheumatic diseases are implemented in clinical practice. The goal of the research is to find out how patients follow the vaccination recommendations, to clarify attitudes towards vaccination among
patients, to analyse complications related to vaccines and their frequency in patients with chronic autoimmune inflammatory diseases. Hypothesis – to certify that most patients are likely to follow the recommendations for vaccination.

The research was conducted within 5 months, by analysing anonymous questionnaires which were distributed to patients with chronic autoimmune - rheumatic diseases that weaken the immune system who were treated at Rheumatology Inpatient and Outpatient Departments of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos from 5 November 2018 to 29 March 2019. A total of 200 patients were interviewed. Statistical data analysis was performed using Microsoft Excel 2011. Data dependency was determined using SPSS for Windows 17.0. The results of the research are as follows: exactly 50% of the patients follow the vaccination recommendations and the same number of them do not follow the recommendations. It has been determined that influenza vaccinations are the most common (around 53%), then vaccinations against tick-borne encephalitis (23%) and against hepatitis B (around 11%) and only a very small proportion of the patients were administered with other vaccines. Usually doctors recommended the patients influenza vaccinations (around 73,9%). Some 60 % of the respondents have no opinion about the need for vaccines in patients with chronic autoimmune - rheumatic diseases, 24,5% of the respondents believe that vaccinations are more necessary for patients with rheumatic chronic inflammatory diseases and 15 % of the respondents consider that vaccinations are not necessary. Around 89% of the respondents who were vaccinated did not experience any complications after vaccination and only 11 % of the them suffered complications caused by vaccination. After examining the complications, it was found that that the most common complications were chills and fever (around 60%), then colds (20%).

Conclusions: Exactly half of the respondents with chronic autoimmune - rheumatic diseases follow the vaccination recommendations. The patients’ attitude towards vaccination is as follows: more than a half of them have no opinion about the need for vaccination, one quarter of the respondents believe that vaccinations are more necessary for patients with rheumatic chronic inflammatory diseases and around one fifth of the respondents consider that vaccinations are not necessary. More than one quarter of the respondents are vaccinated for fear of illness or because of the doctor’s recommendations. One fifth of the patients are not vaccinated, because they just don't know the recommendations or the negative attitude about vaccinations is shaped by the surrounding and media. Complications caused by vaccinations are not frequent among the patients with chronic autoimmune inflammatory diseases – complications have been experienced by one-tenth of the patients studied. The most common complications found were chills, fever and colds.
INTERESŲ KONFLIKTAS
Atliekant baigiamąjį magistro darbą autoriui interesų konflikto nebuvo.

ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS
Tyrimas atliktas gavus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro pritarimą Nr. BEC-MF-45. Leidimas išduotas 2018-11-05.

SANTRUMPOS
PSO - pasaulinė sveikatos organizacija;
OPV - poliomielito vakcina per burną;
IPV - inaktyvuota poliomielito vakcina;
BCG - tuberkuliozės vakcina;
ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas;
Hib - Haemophilus influenza B tipas;
VAPP - su vakcinų susijęs paralitinis poliomielitas (angl. vaccine-associated paralytic poliomyelitis);
VDPV - peroralinė poliomielito vakcinos sukelta polioviruso sukelta liga (angl. disease-causing vaccine-derived poliovirus);
PCV7/PCV13/PCV23– pneumokokinė polisacharidinė konjuguota 7/13/23-valentė vakcina;
PPSV23 – pneumokokinė polisacharidinė 23-valentė vakcina;
Td – difterijos, stabligės toksoidų vakcina;
Tdap – difterijos, stabligės toksoidų ir neląstelinio kokliušo vakcina;
VHB – virušinio hepatitis B vakcina;
HBsAg – hepatitis B viruso paviršiaus antigenas;
Anti-HBc – hepatitis B viruso šerdinio antigeno antikūnai;
Anti-HBs – hepatitis B viruso paviršiaus antigeno antikūnai;
HBsAg – hepatitis B viruso paviršiaus antigenas;
HBV – hepatitis B virusas;
aP - proteininė kokliušo vakcina;
wP - ląstelinė kokliušo vakcina;
MMR – tymų, kiaulytės, raudonukės virusas;
DTwP – difterijos, stabligės, ląstelinio kokliušo vakcina;
DT – difterijos toksoido vakcina;
TT – stabligės toksoido vakcina;
MMR-IPV – tymų, kiaulytės, raudonukės ir inaktyvuota polio vakcina;
ATNF – tumoro nekrozės faktorius;
MgCl₂ – magnio chloridas;
MgSO₄ – magnio sulfatas;
pH – vandenilio jonų koncentracijos tirpale matas;
HLA - DR4 – žmogaus leukocitų antigeno alelis;
IL1/IL6 – interleukinas 1/6;
CD4 /CD20 – diferencijacijos klasteris 4/20, glikoproteinė molekulė esanti ant imuninių ląstelių;
CRB – c – reaktyvus baltymas;
RA – reumatoidinis artritas;
SRV - sisteminė raudonoji vilkligė;
NK – natūralūs kileriai (limfocitai);
FcRII – fc fragmento gama receptoriai;
FcRIII – fc fragmento gama receptoriai;
LSMUL KK – Lietuvos sveikatos mokslų universitetinė ligoninė, Kauno klinikos;
SPSS – statistinės programos pavadinimas;
DMARDs – ligos eigą moodifikuojantys antireumatiniai vaistai (angl. disease-modifying antirheumatic drugs);
ELAM-1 - endotelio adhezijos molekulė;
ICAM-1 - intraląstelinė adhezijos molekulė;
DNR - deoksiribonukleorūgštis;

**SĄVOKOS**

Adjuvantai - medžiaga, dedama į vakcinas, kad efektyviau stimuliuotų antikūnų produkciją, pagreitintų ir prailgintų specifinį imuninį atsaką antigenams [4].

Atenuota vakcina - vakcina, kurios sudėtyje yra mikroorganizmai, kurių virulentūklumas yra susilpnintas [4].
ĮVADAS


Imunizacija vakcinomis ypatingai yra aktuali reumatologijoje. Sergant reumatinėmis uždegiminiuomis autoimüninėmis ligomis ir gaunant imunosupresinį gydymą yra didelė infekcijų rizika, kurių eiga yra sunkesnė nei įprastai, dažnai baigiasi komplikacijomis. Būtent vakcinų dėka sergantieji reumatinėmis ligomis gali sumažinti šią riziką, todėl tokiems pacientams yra rekomenduojama skiepytis nuo dažniausių infekcinių ligų. Pasaulioje yra parengta keletas rekomendacijų apie vakcinavimą sergantiesiems reumatinėmis ligomis, tai EULAR rekomendacijos (EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease), Jungtinių Amerikos valstijų parengtos rekomendacijos ir jomis remiantis, Lietuvoje parengtos Reumatinėmis ligomis sergančių pacientų skiepijimo rekomendacijos 2015 m. Rekomendacijos pacientams priklauso nuo skiriamos vakcinos tipo, gaunamo imunosupresinio gydymo, ligos aktyvumo, todėl siekiant vakcinacijos saugumo ir efektyvumo būtina laikytis nustatytų rekomendacijų. Čia ir kyla problemas, nes ne visi pacientai sutinka su rekomendacijomis skiepytis dėl tam tikro požiūrio arba patys gydytojai pamiršta jų laikytis [2]. Taigi, mane domina tai, kaip sekasi šias rekomendacijas įgyvendinti klinikinėje praktikoje, koks pacientų požiūris į vakcinacijas ir kokios yra patiriamos su tuo susiję komplikacijos, todėl atlikdama šį darbą bandysiu tai išsiaiškinti.

DARBO TIKSLAS

Tyrimo tikslas - ištirti kaip klinikinėje praktikoje yra įgyvendinamos reumatinėmis ligomis sergančių vakcinacijos rekomendacijos.
DARBO UŽDAVINIAI
1. Išsiaiškinti kaip pacientai laikosi skiepijimosi rekomendacijų;
2. Išsiaiškinti pacientų požiūrį skiepų atžvilgiu;
3. Išsiaiškinti komplikacijas ir jų dažnį susijusias su skiepais sergant lėtinėm autoimuninėm uždegimine ligom.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Vakcinos

Pagal PSO vakcina yra biologinis preparatas, kuris suteikdamas imunitetą apsaugo nuo dalies ligų. Vakcina gali būti sudaryta iš negyvos arba susilpnintos sukėlėjo formos, jo toksino, arba vieno iš juo paviršiaus baltymų ir pagalbinių cheminių medžiagų. Tokia medžiaga skatina imuninę sistemą atpažinti infekcijos sukėlėją, ji sunaikinti ir „įsiminti“, todėl pakartotinai patekęs mikroorganizmas greičiau ir lengviau yra atpažys tamas ir sunaikinamas imuninės sistemos [3].

1.1.1. Vakcinų klasifikacija

Išskiriamos 4 vakcinų rūsys [1]:

1. Viso mikroorganizmo vakcinos:

- Gyvos susilpnintos (atenuotos) vakcinos - tuberkuliozės (BCG), Geltonojo drugio, tymų, vėjaraupių, poliomielito vakcina per burną (OPV), Rota viruso;

- Negyvos-inaktyvuotos - kokliušo, poliomielito (IPV);

2. Išgrynintos komponentinės vakcinos:

- Mikroorganizmų komponentai – kokliušo, Haemophilus influenza B tipas (Hib), Pneumokoko - PCV 7, PCV 10, PCV 13, Hepatito B;

- Nukenksminti toksinai (toksoidai) – stabligės, difterijos;

3. Rekombinantiniai vakcininiai antigenai

4. Sintetiniai peptidai

Vakcinos taip pat dar yra skirtomos į monovalentes, polivalentes ir kombinuotas. Monovalentės vakcinos sudarytos iš to paties antigeno vieno štamo, pavyzdžiui tokia vakcina yra
tymų, o polivalentės sudarytos iš to paties antigeno kelių štamu, pavyzdžiui, OPV. Kombinuotos vakcinos yra sudarytos iš skirtingų ligų sukëlėjų antigenų atmainų, pavyzdžiui, DPT (difterijos, kokliušo, stablėjus) vakcina [4].

1.1.2. Gyvos susilpnintos ir negyvos inaktyvuotos vakcinos ir jų nepageidaujamas poveikis

Gyvos susilpnintos vakcinos sudarytos iš labaratorinėmis sąlygomis susilpninto bakterijos ar viruso. Pasiskiepijus šiomis vakcinomis persergama labai lengva forma arba nesusergama visai. Kadangi imuninis atsakas yra puikus, susidarо imunitetas panašus į įgytą natūraliai persirgus, nes pats sukėlėjas stimuliuoja imuninį atsaką bei suteikiamą pakankamai laiko atminties įtaką produkcijai. Šios vakcinos ligas sukelia retai, tačiau esant imunosupresinei būklei rizika susirgti ta ligą, tuo kurios yra skiekintas, yra nemaža. Vienos iš rimtesnių ligų yra su vakcinavimu susijęs paralitinis poliomielitas (angl. vaccine-associated paralytic poliomyelitis) arba VAPP ir peroralinės poliomielito vakcinos sukelta polioviruso sukelta ligą (disease-causing vaccine-derived poliovirus associated with oral polio vaccine) arba VDPV. Esant imunosupresinei būklei, organizmas nepakankamai reaguоja į šios vakcinos susilpnintą antigeną, pavyzdžiui, varotojant imunosupresinius vaistus ar esant kitai priežasčiai, susidarо lakštelio imuniteto deficitą, BCG vakcina galо sukelti vietinę limfadenopatiją, diseminiuotą infekciją, kuri gali būti mirtina, taip pat osteitą. PSO išskiria šias gyvų vakcinų sukeltas nedažnai pasitaikančias komplikacijas: tymų vakcinos sukeltas febrilus karščiavimas, trombocitopeninė purpura, Geltonojo drugio vakcinos sukelta encefalitas ir kitas neuropatinės ligos, alergijos. Taip pat komplikacijos yra sukeliamos, jeigu vakcina auginama užkrėtoje audinių kultūroje - vakcina užkrečiama kitu virusu, pavyzdžiui Retro virusas su tymų virusu. Taigi, susilpnintos vakcinos yra mažiau saugios nei inaktyvuotos [4,5,6]. Negyvos inaktyvuotos vakcinos yra sudarytos iš cheminį ar fizinį procesą naudojant nužudytojų bakterijų ar virusų ir sukelia trumpalaikį imuninį atsaką, yra saugios, nes nesukelia ligų, nuo kurių yra skiriamos, negana to yra patvaresnės aplinkos sąlygos nei gyvos. Inaktyvuota polio vakcina (IPV) yra daug saugesnė nei peroralinė polio vakcina (OPV). Pagal PSO sukelia šias nedažnas komplikacijas: kokliušo - hipotenziją (mažiau nei 0,1-0,2%), kokliušo - traukulius (mažiau nei 1%) [4].

1.1.3. Išgryninta komponentinė vakcina

1.1.3.1. Proteininė vakcina

Tokio tipo vakcina pateikia antigeną imuninėi sistemai be patogeno dalelių, naudodama tik izoliuotą patogeno proteinių. Silpnoji šios vakcinos pusė yra ta, jog jei proteinas yra denatūruotas, jis gali būti surištas skirtingų antikūnų nei patogeno proteinas. Tokios vakcinos naudojamos skiepijant nuo hepatito B ir nuo kokliušo [6].

Neląstelinė kokliušo vakcina naudojamas inaktyvuotas kokliušo proteinas ir gali susidėti iš vieno ir daugiau bakterijos komponentų. Proteininė kokliušo vakcina (aP) turi mažiau sunkesnių šalutinių reakcijų nei ląstelinė kokliušo vakcina (wP) [4].

Hepatito B vakcina susideda iš hepatito B viruso paviršiaus antigeno HBsAg. Anksčiau buvo naudojama sergančiojo lėtiniu HBV kraujo plazma, bet naujų rekombinantinių technologijų dėka taip išvengiant kontaminacijos rizikos kraujo plazma, išgryninamas tik pats HBsAg. Naudojant iš plazmos pagamintą vakcینą, plazmos komponentai yra kruopščiai išgryninami ir nukenksminami šlapalu, formaldehidu, pepsinu ir ugnimi. Nėra įspėjimo atvejų, kuomet dėl skiepijimo šia vakcina būtų perduotas ŽIV virusas. Tik rekombinantinė, tiek išgryntos plazmos vakcina yra efektyvi ir saugios ir apsaugo nuo ūminio hepatito, tiek nuo lėtinių ligų − kepenų cirozės, vėžio [4].

1.1.3.2. Polisacharidinės vakcinos

Susideda iš bakterijos polisacharidinės sienelės išgaunamų molekulių, kurios yra labai mažos ir dažnai nelabai imunogeniškos. Sukeliamas trumpalaikis imunitetas dėl lėto imuninio atsako, lėto antikūnų augimo, nesusidariusios im uninės atminties). Tokių vakcinų pavyzdžiai Neisseria meningitidis sukeltos meningokokinės infekcijos A,C,W135 ir Y vakcina, pneumokokinės infekcijos vakcina [4].

1.1.3.3. Konjuguota vakcina

Sukuriamas imuninis atsakas prieš šioje vakcinoje esančius patogeno kapsulės molekules, tik skirtumas nuo polisacharidinės vakcinos yra tas, jog polisacharidinė molekulė yra surišama su proteinu nešikliu, ko pasekoje, suformuojamas ilgalaikis apsauginis atsakas net vaikams. Įvairūs proteinai neškiai naudojami konjugacijai, įskaitant difterijos ir stabligės toksoidus. Tokių vakcinų pavyzdžiai būtų Neisseria meningitidis sukeltos meningokokinės infekcijos A,C,W135 ir Y vakcina, pneumokokinės infekcijos vakcina [4].
1.1.3.4. Toksinų vakcinos

Proteininis nukenksmintas toksinas (toksoidas) naudojamas kaip antigenas siekiant sukelti imunitetą. Siekiant sukelti imuninį atsaką prireikia keleto dozių, taip pat reikalingas adjuvantas - kalcio ar aliuminio druskos, kad sustiprintų efektyvumą. Tokios vakcinos yra visiškai saugios ir labai patvarios [4].

1.1.4. Veikimas

Suleista vakcinoje esanti biologiskai aktyvi medžiaga, pavyzdžiui, antigenas skatina antigeną prezentuojančių ląstelių chemotaksi. Antigenas yra fagocituojamas ir nunešamas į limfmazgius, kur yra suaktyvinama B limfocitų proliferacija ir diferencijacija į atminties ir antikūnus produkuojančias plazmos ląsteles. Todėl atminties ląstelės pakartotiniai patekus sukėlėjui iškart pradėtų gaminti antikūnus, o kitos ląstelės gamins specifiškus antigenus antikūnus, kurie jungdamiesi prie viruso į inaktyvuos, o jungdamiesi prie bakterijos antigeno skatina T limfocitų ir makrofagų veikimą naikinant bakterijas [7].

1.1.5. Vakcinų komponentai

Pagal PSO yra išskiriami tokie komponentai [4]:

- **Antigenai**

- **Stabilizatoriai** - padeda vakcinai išlikti kokybiškai, nesugesti, palaikyti stabilumą. Vakcinai tapus nestabili, prarandamas antigeniškumas. Tai MgCl₂, MgSO₄, laktozė-sorbitolis [4].

- **Adjuvantai** - stimuluojant antikūnų produkciją prieš vakcinoje esantį sukėlėjį, todėl dažniausiai jėna į negyvų vakcinų sudėtį ir padidina, pagreitina ir prailginà specifinį imuninį atsaką antigenams. Naujai išrastos išgrynintos komponentinės vakcinos arba sintetinės vakcinos, pagamintos naudojant modernias technologijas, susilpnina vakcinos antigeniškumą ir reikalauja adjuvantų, tam, kad sukeltų imuninį atsaką. Jų yra apie keletas šimtų skirtingų adjuvantų tipų. Pavyzdžiui, aliuminio druska sulėtina antigeno pasišalinimą iš injekcijos vietos, taip prailgindama kontaktuotą tarp antigeno ir imuninės sistemos (t.y. tarp makrofagų ir kitų antigenų pateikiančių ląstelių). Paprastai aliuminio druskos pripažystamos saugomis, tačiau gali suformuoti sterilius abscesus, granuliomis injekcijos vietoje. Svarbu kad injekcija būtų atlikta intramuskuliarai, o ne po oda, nes patekus po oda gali sukelti nekrozą audinių, cistą ir absceso formavimą [4,8].
Antibiotikai - naudojami profilaktiškai, siekiant išvengti kontaminacijos nuo kultūros, kurioje buvo augintas mikroorganizmas, sukelia anafilaksines reakcijas [4].

Koncervantai - dedami į vakcinas siekiant išvengti bakterijų ir grybų augimo. Tai tiomersalis, formaldehidas, fenolio dariniai. Tiomersalis – nėra jokių įrodymų apie jo toksiškumą, poveikį vaikų nervinės sitemos vystymuisi. Formaldehidas – inaktyvina virusus ir detoksikuoja bakterijų toksinus, naudojamus difterijos ir stabligės vakcinose, be to, atliekant purifikacijos procesą, pašalinamas beveik visas formaldehidas. Jo kiekis vakcinoje keletą šimtų kartų mažesnis nei dozė, kuri darytų žalą, o pavyzdžiui į DTP, HBV vakcinas ir Hib (penkios vakcinos viename) jėna mažiau nei iš 0,02% formaldehido [4].

Tirpiklis - naudojamas dažniausiai fiziologinis vanduo [4].

1.1.6. Skiepijimo būdai

PSO išskiriama šie skiepijimo būdai [4]:

- Intramuskuliarinė įjėjimas – įjėjimas į raumenų masę. Taip skiriamos vakcinos savo sudėtyje turi adjuvantų, todėl labai svarbu, kad būtų įsijauta į raumenį, o ne po oda, siekiant išvengti audinių nekrozęs. Taip skiriamos šios vakcinos: DTwP, DTaP, DT,Td,TT, hepatito B vakcina, IPV, Hib,PCV-7 [4].

- Subkutaninė įjėjimas – į subkutaninį sluoksnį, tarp raumenų ir odos, pavyzdžiui tymų [4].

- Intraderminė įjėjimas -įjėjimas viršutiniame odos sluoksnyje. Taip skiriamas tik vienintelė tuberkuliozės vakcina, siekiant išvengti neurovaskulino pažeidimo [4].

- Per burną – tokiu būdu skiriamas OPV ir Rota viruso vakcina [4].


1.1.7. Kontraindikacijos

Pasitaiko ganėtinai retai ir dažniausiai būna laikinos. Vienintelė visom vakcino galima kontraindikacija yra alerginė reakcija, taip pat kai kurioms nėštumas, imunosupresinė būklė [4].

PSO nurodo šias įvairių vakcinių kontraindikacijas (1 lentelė) [4]:

14
1 lentelė. **Ivairių vakcinų kontraindikacijos**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Vakcina</th>
<th>Anafilaksija, alerginė reakcija</th>
<th>Nėštumas</th>
<th>Imunosupresiją</th>
<th>Komentaras</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>BCG</td>
<td>K</td>
<td>K</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DTwP</td>
<td>K</td>
<td>K</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DTaP</td>
<td>K</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>OPV</td>
<td>K</td>
<td>K</td>
<td>K</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>IPV</td>
<td>K</td>
<td></td>
<td>K</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Tymai</td>
<td>K</td>
<td>K</td>
<td>K</td>
<td>Sunki alergija gelatinui yra kontraindikacija MMR skiepui</td>
</tr>
<tr>
<td>HepB</td>
<td>K</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Rota viruso</td>
<td>K</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hib</td>
<td>K</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PCV-7</td>
<td>K</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Geltonojo drugio</td>
<td>K</td>
<td>K</td>
<td>K</td>
<td>Alergija kiaušiniui, jaunesnis nei 6 mėn.amžius yra kontraindikacija šiai vakcinai.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**K-kontraindikacija**

1.1.7.1. **Anafilaksija**

Tai labai reta alerginė reakcija (1/1000 000 vakcinų), tačiau nenuspėjama ir galia būti mirtina. Vakcinos antigenai ir komponentai gali sukelti alergines reakcijas, kurios gali būti vietinės ir sisteminės ir gali sukelti nuo švelnių iki sunkių alerginių reakcijų, pavyzdžiui, generalizuotą dilgėlinę ar urtikuriją, dusulį, burnos, gerklės patinimą, sutrikdyti kvėpavimą, sukelti hipotenziją ir šoką [4].

1.1.8. **Pagal PSO išskiriamos vakcinacijos sukéliamos šios nepageidaujamos reakcijos [4]:**

A. Su vakcinoje esnčiais produktais susiję reakcijos- pavyzdžiui, galūnės patinimas po DTP vakcinos
B. Su vakcinos kokybe susiję reakcijos - nepageidaujami reiškiniai atsiradę dėl vakcinos sudedamų dalių (sudėties) arba neteisingai atlikus injekciją. Pavzyzdžiu vakcinos gamybos klaidos – nepakankamai inaktyvuojama vakcina poliomielito sukelia paralyžių.

C. Su imunizacijos klaidomis susiję reakcijos - dėl netinkamo laikymo, paskyrimo, injekcijos atlikimo. Pavzyzdžiu, hepatito B vakcina sudeista po oda, o ne į raumenį ir dėl to susidarę abscesas.

D. Su injekcijos, skiepų baime susiję reakcijos - atsiradę dėl nerimo, panikos, pavzyzdžiu sinkopė ištikusi skiepijant paauglį dėl baimės.

E. Atsitiktiniai atvejai, kurie nesusiję su imunizacijos klaidomis, vakcinos kokybe ar skiepų baime.

1.2. Lėtinės autoimuninės ligos ir jomis Sergantieji ir/ar gydomi imunosupresiniais vaistais – rizikos grupė dirgti infekcinėmis ligomis

Pacientai sergentys lėtinėm reumatinėm ar autoimuninėm ligom, tokiom kaip reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė, Wegenerio granulomatozė ir kt. turi daugiau riziką dirgti infekcinėmis ligomis, nei sveikieji. Tokios padidėjusios rizikos yra ne tik lėtinės autoimuninės ligos įtaka imunitetui, bet ir kiti infekcinių ligų rizikos faktoriai, tarp jų ir imunosupresine terapija, reikalaujančia pagrindinės ligos ir jos sukeltų komplikacijų kontrolės [11].

1.2.1. Infekcinės ligų rizika Sergantis lėtinėm reumatinėm/autoimuninėm ligom

Reumatoidinis artritas yra sisteminė autoimuninė liga, sukelianti poliartritą, plaučių, širdies, akių pažeidimus, vaskulitą, amiloidozę. Manoma, kad predisponuojantys veiksniai yra infekcija bei genetinis polinkis, susijęs su HLA-DR4 aleliu [12].

RA patogenės siejama su makrofagų, T ir B limfocitų aktyvacija, migracija, proliferacija, uždegimo meditorinių išsiskyrimu. Pirmiausia pasireiškia nespecificinis uždegimas - kaupiasi makrofagai sinovijaus paviršiuje, išskiria citokinai: TNF, IL-1, IL-6. Vis daugėja antigenų prezentuojančių ląstelių, kurie su HLA II klasės antigenais stimuliuoja CD4, kurie stimulinioja B limfocitą, kurie virtę plazminém ląstelėm gamina autoantikūnus (reumatoidinius, antiolageninius faktorius), ko pasekoje sudaromi imuniniai kompleksai skatina uždegimą. CD4 ir T limfocitai išskiria interferonus, interleukinus, TNF alfa, chemokinus. Įvairių ląstelių išskiria meditoriai skatina CRB sintezę, angiogenezę, citokinai audinių pažaidą. [12].

Taip pat padidėjusi infekcijų rizika dalinai gali būti siejama su leukocitų skaičiaus sumažėjimu ginantis nuo invazijos patogenu. Keletas tyrėjų pateikia nuomonę, kad sergantieji RA nemobilizuojà pakankamai T ląstelių lyginant su nesergančiais RA [13].
Infekcijos rizika auga priklausomai nuo RA aktyvumo. Remiantis 2013 m. studija „Reumatologijų žurnalas“, esant švelniai ligos eigai, infekcijų rizika išauga trigubai, kai tuo tarpu esant sunkiai - rizika išauga apie penkis kartus. Senyvas amžius, diabetas, lėtinė inkstų liga, rūkymas, buvimas aplinkoje, kurioje pasitaiko dažnai sergančiųjų taip pat padidina riziką infekcijų [2].

Taigi, visa imuninė sistema yra aktyvuota veikti prieš savo audinius, ko pasekoje yra išbalansuojama, išsekinama ir nebesugeba atpažinti ir apsiginti nuo patogenų. Tačiau taip ir nėra aišku, kodel pacientai sergantys RA serga sunkiomis kvėpavimo, šlapimo takų, odos, sąnarių infekcijomis. Tai gali būti susiję su imunosupresiniu gydymu, ligos patogeneze, ligos sąlygotu uždegimo sukeliamu plaučių pažeidimu arba ligos sąlygotu nejudrumu, neįgalumu [15].

Sergant reumatoidiniu artritu, padidėja Hepatito B, hepatito C, juostinės pūslelinės infekcijos rizika. Skiriant imunosupresinių gydymų, Hepatitas C gali būti siejamas su reumatiniu sindromu, kaip galima reumatinė komplikacija HCV asocijuoto krioglobulino vaskulito [16].

Fenitoinas, d-penicilaminas ir sulphasalazinas) stebimas konkurencinis IgA sumažėjimas[20]. Kita infekcijų padidėjimo rizika sergant SRV gali būti siejama su monocitų ir makrofagų padidėjusia apoptoze. Be to, sergant SRV yra sumažėjusi monocitų receptorių ekspozicija. Šie receptoriai yra ląstelės membranos paviršiuje - FcRII ir FcRIII ir yra reikalingi svetimos medžiagos fagocitozei ir apoptozei [20].

1.2.2. Infekcinių ligų rizika padidėja, pacientams gydomiems ilgalaike imunosupresine terapija

Kortikosteroidai, azatioprinas, mažų dozių silpnos metotreksatas yra plačiai naudojamas lėtinėmis reumatologinėmis ir autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams gydymui. Esant atsparumui standartiniam gydymui šiais vaistais, skiriamas gydymas naujais biologiniais medikamentais: TNF-α antagonistais, rituximabu (anti-CD20 monocloninis antikūnis) ir abataceptas (kostimulatoriaus blokatorius). Nepaisant tokio gydymo naudingumo ir efektyvumo, atliktos analizės tyrimai rodo, jog sunkių infekcijų rizika išauga dvigubai naudojant imunosupresinį gydymą [18].


Su gydymu susijusi limfopenija (<600 lymphocytes/µL) yra aiškiai matomas infekcijų rizikos veiksnys. Absoliutus CD4+ ląstelių kiekis pacientams taikant agresyvų ilgalaike imunosupresinį gydymą buvo rastos sumažėjęs iki panašaus lygio kaip pas sergančiusios pažengusia ŽIV infekcija. Tokie pacientai turi padidėjusią riziką, nes ne tik tipinėms oportunistinėms infekcijoms, tokioms kaip
tuberkuliozė, Pneumocystis pneumonija, bet ir infekcijoms, kurios yra dažnos bendroje populiacijoje [3].

1.2.2.1. Gliukokortikoidų slopinamasis poveikis imuninei sistemai


1.2.2.2. Ligu moodifikuojančių vaistų slopinamasis poveikis imuninei sistemai

Plakvenilis arba hidroksichlorochinas slopina imunitetą inhibuodamas citokinų sekreciją, lizosominių fermentų, makrofagų veikimą. Sulfasalazinas slopina B limfocitų akcijas, angiogenezę, ciklosporinas ir leflunomidas slopina T limfocitų proliferaciją, metotreksatas slopina limfocitų proliferaciją, neutralų adheziją, uždegiminius citokinus. Azatioprinas ir ciklofosfamidas slopina imuninių ląstelių DNR sintezę [12].

1.2.2.3. Biologinių vaistų slopinamasis poveikis imuninei sistemai

TNF alfa blokatoriai, tokie kaip, infliksimabas, adalimumabas, etanerceptas slopina citokiną TNF alfa, kuris atsakingas už makrofagų, neutrofilų, eozinofilų aktyvavimą. Abataceptas blokuoja T limfocitus, rituksimabas blokuoja B limfocitus, jų CD 20, o tocilizumabas slopina uždegiminių citokiną interleukiną-6 [12].
1.3. Vakcinos gali sukelti reumatinės uždegiminės ir autoimuninės ligos pablogėjimą

Teoriškai vakcinos gali sukelti reumatinės uždegiminės ir autoimuninės ligos suaktyvėjimą, nes yra suaktyvinama autoantikūnų sintezė, dalyvaujančių ligos patogenezęje, tačiau ribotumas tokių galimų įvykių praktikoje leidžia teigti, kad vakcinacija nesuaktyvina šių ligų. [27,28,29]. Pavyzdžiui, atliktoje studijoje su 48 pacientais, sergančiais polimiozitu ir skiepytais nuo gripo viruso, nesukėlė jokių ligos aktyvumo pokyčių [27,30]. Serokonversijų dažnis palyginus su kontroline grupe, buvo vienodas. Kitais metais atliktos studijos pavyzdys su 36 pacientais po gripo viruso vakcinacijos, sergant Sjogreno sindromu, taip pat neparodė jokių rezultatų, teigiančių, jog vakcinos pablogina reumatinių autoimuninių ligų eigą, tačiau buvo pastebėta padidėjęs kiekis ligos patogenezęje dalyvaujančių antikūnų, tokių kaip anti-Ro/SSA ir anti-La/SSB kiekis. [27,31].

Tarp pacientų su SRV jokių ligos paūmėjimų, susijusių su vakcinacija, taip pat nebuvo pastebėta, siejant su ŽPV ir HBV postvakcinacija [27,28,29].

Kadangi, teorinė grėsmė sukelia autoimuninės ligos pablogėjimą yra didesnė naudojant didelės dozės vakcinaciją arba vakciną su adjuvantais (pavyzdžiui, didelių dozių gripo vakcina, HBV), todėl rekomenduojama vengti tokių vakcinų ir rinktis alternatyvas [27,32].

1.4. Vakcinos sukelia reumatines uždegimines ir autoimunines ligas

Vargu, ar galima teigti, kad vakcinos yra saugios, nes yra fiksuojamas kad ir mažas galimai sukelty sisteminės ligų atvejų skaičius po vakcinacijos. Tai reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė (2 lentelė) [42].

2 lentelė. Autoimuninių ligų atvejai po vakcinacijos [42]

<table>
<thead>
<tr>
<th>Autoimuninė liga</th>
<th>Vakcinos tipas</th>
<th>Šaltinis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Systemic lupus erythematosus</td>
<td>HBV, tetanus, anthrax</td>
<td>[33]</td>
</tr>
<tr>
<td>Rheumatoid arthritis</td>
<td>HBV, tetanus, typhoid/parathypoid, MMR</td>
<td>[34]</td>
</tr>
<tr>
<td>Multiple sclerosis</td>
<td>HBV</td>
<td>[35]</td>
</tr>
<tr>
<td>Reactive arthritis</td>
<td>BCG, typhoid, DPT, MMR, HBV influenza</td>
<td>[36]</td>
</tr>
<tr>
<td>Polymiositis/dermatomyositis</td>
<td>BCG, smallpox, diphtheria, DPT</td>
<td>[36]</td>
</tr>
<tr>
<td>Polyarteritis nodosa</td>
<td>Influenza, pertussis, HBV</td>
<td>[36]</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Autoimuninių ligų kiekis žymiai išaugo per 30 metų ir paveikia daugiau nei 5% besiskiepjančių pasaulio individų [37, 42]. Čia kyla problema, kada vakcinos turi būti rekomenduojamos, o kada ne, turintiems autoimuninių ligų predispoziciją [38,42].

Priežastis, trigerinis mechanizmas, kodėl yra išprovokuojama autoimuninė liga - nėra žinomas [39,42], bet atlikti moksliniai tyrimai rodo, kad antigenas (inaktyvuota viruso/bakterijos dalis ar susilpnintas gyvas mikroorganizmas gali sukelti autoimunines ligas turintiems genetinę predispoziciją [40,42].

Autoimuninių ligų mechanizmas siejamas su molekulinė mimikrija, pagal kurį kūrių bakterijos ar viruso medžiaga užveda imuninį atsaką prieš autoantigenus: turintysis predispoziciją šeimininkas infekuojamas agento, kuris imunologiškai panašus į šeimininko audinių baltymus, tačiau sukelia imuninį atsaką, kai pateikiami T ląstėms. To pasekoje, tolerancija autoantigenams sumažėja ir patogenui specifinis imuninis atsakas sukelia audinių pažeidimą [39,41,42]. Taip pat galima sieti su pašalinio aktyvavimu, pagal kurį mikrobas skatina autoantigeno išskyrimą iš šeimininko audinių ir taip aktyvuojant antigeną pateikiančias ląsteles ir T-helperius. Autoreaktyvinto T ląstelės kartu su makrofagais išskiria citokinus ir kaip pašalinis poveikis sukeliamas vietinis uždegimas ir suaktyvinami taip papildomai T helperiai [42].

1.5. Reumatinėmis ligomis sergančiųjų pacientų skiepijimo rekomendacijos

2015 metais Lietuvos infektologų draugijos ir reumatologų draugijos atstovų parengtos skiepijimo rekomendacijos reumatinėmis ligomis sergantiesiems pacientams yra šios: (3 lentelė) [43].

<table>
<thead>
<tr>
<th>Rizikos ligos/būklės</th>
<th>Rekomenduojamos vakcinos</th>
<th>Pastabos dėl vakcinų vartojimo</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Prieš skiriant imunosupresinę ir/arba biologinę terapiją</td>
<td>Sezoninė gripo vakcina</td>
<td>1 dozė kasmet prieš gripo sezoną.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Pneumokokinė vakcina</td>
<td>Pradžioje rekomenduojama skietyti PCV13, praėjus ne mažiau kaip 8 savaitėms, – PPSV23, po 5 metų rekomenduojama skietyti pakartotine PPSV23 doze. Jei anksčiau asmuo buvo paskiepytas PPSV23, rekomenduojama papildomai paskiepyti PCV13, bet ne anksčiau</td>
</tr>
<tr>
<td>Vakcina</td>
<td>Rekomendacijos detys</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>---------------------------------------------</td>
<td>--------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PPSV23</td>
<td>Kaip po 1 metų nuo skiepijimo PPSV23. Vakcina rekomenduojama skiepyti likus ne mažiau kaip 2 savaitėms iki numatomos imunosupresinio gydymo pradžios. Imunosupresinio gydymo metu galima skiepyti asmenis, gydomus mažų dozių sisteminiais kortikosteroidais, kurių dozė ekvivalentiška prednizonolo &lt; 20 mg per parą.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkinio encefalito vakcina</td>
<td>3 vakcinos dozės: tarp 1-os ir 2-os vakcinos dozių rekomenduojamas 1–3 mėnesių intervalas, tarp 2-os ir 3-ios vakcinos dozių rekomenduojamas 9–12 mėnesių intervalas. Revakcinacija kas 3 metai.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Herpes zoster vakcina (esant galimybei)</td>
<td>1 dozė &gt; 60 metų ir tiems 50–59 metų amžiaus pacientams, kurie yra sirgę vėjaraupiai ar Herpes infekcija anamnezėje arba kuriems laboratoriniai tyrimai nustatytas specifinis imunitetas ir jie nėra skiepyti vėjaraupių vakcina likus ne mažiau kaip 4 savaitėms iki imunosupresinio gydymo pradžios arba gydomiems mažų dozių sisteminiais kortikosteroidais, kurių dozė ekvivalentiška prednizonolo &lt; 20 mg per parą.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Td arba Tdap vakcina</td>
<td>1 dozė kas 10 metų.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Žmogaus papilomos viruso vakcina</td>
<td>Sistemine raudonąja vilklinę sergančioms moterims 3 dozų kursas pagal vakcinų aprašus.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VHB vakcina</td>
<td>HBsAg, anti-HBc ir anti-HBs neigiamiems asmenims asmenims 3 dozių po 20 µg kursas pagal schemą: 0, 1 ir 6 mėnesiai. Galimos kitos schemos pagal vakcinų aprašus.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Vakcina</th>
<th>18–64 m.</th>
<th>≥65 m.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Influenza</td>
<td>1 dozė kasmet</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pneumokoko</td>
<td>1–2 dozės</td>
<td>1–2 dozės</td>
</tr>
<tr>
<td>Stabilė, difterija</td>
<td>1 dozė kas 10 metų</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hepatitas B</td>
<td>3 dozės (po 0, 1, ir 6 mėnesių)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gali būti didelių dozių vakcina (po 0, 1, 2, ir 6 mėnesių) ir dvigubų dozių vakcina didelės rizikos pacientams, kurie ketina gauti biologinį ar vidutinių-didelį dozių gliukokortikoidais gydymą, priklausomai nuo serologinių tyrimų.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hepatitas A</td>
<td>2 vakcinos dozės (0 ir 6 months)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Varicella/Herpes zoster</td>
<td>Kontraindiukotina imunosupresiniams asmenims: gali būti skirta tik išskirtiniais atvejais</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Tymų, kiaulytės, raudonukės (MMR)</td>
<td>Kontraindiukotina imunosupresiniams asmenims: gali būti skirta tik išskirtiniais atvejais</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Meningokoko (keturvalentė konjuguota)       | 2 dozės vakcinos mažiausiai per 2 mėnesius
Kartojama kas 5 metus |     |
| Hemofilus influenza B                        | 1 dozė |     |
| HPV                                          | 2-3 dozės |     |

Lyginant Europos reumatologų rekomendacijas su Lietuvos rekomendacijomis: Europos reumatologai siūlo skiepytis nuo hepatito A. [44].
Vakcinos veiksmingumą reumatine liga sergantiems pacientams lemia [44]: Vakcinos tipas; imunosupresinis gydymas; ligos aktyvumas; amžius, kt. lėtinės ligos

Europos reumatologų rekomendacijose nurodoma, jog vartojant tokius vaistus kaip tumoro nekrozės faktoriaus inhibitoriai, rituksimabas, abataceptas, tocilizumabas, ustekinumabas, anakinra ir tocilizumabas gyvos vakcinos yra kontraindikuotinos [44].

1.5.1. Rekomendacijų apžvalga

Apžvelgiant vakcinacijos rekomendacijas sergantiesiems reumatinėmis ligomis svarbu pabrėžti, kad svarbiausi kriterijai yra vakcinų saugumas bei nauda. Saugumas sergantiesiems lėtinėm autoimuninėm ligom yra tikimybė, kad vakcina išprovokuos autoimuninės ligos suaktyvėjimą, o nauda apibrėžiama kaip galimybių išvengti ligos, nuo kurios skiepijama. Reumatologai turi apgalvoti galimas išeitis, nepageidaujamą poveikį prieš paskirdami vakcina, įvertindami ligos aktyvumą ir klinikines sąlygas, tokias kaip komplimento nepakankamumą, blužnies nebuviną, imunosupresinius vaistų vartojimą. Pavyzdžiui, paskyrus vakcinaciją nuo hepatitio B, naudinga įvertinti antikūnų titrą, siekiant įvertinti, ar suformuotas pakankamas imuninis atsakas. Tačiau nėra nei vieno testo, skirto įvertinti imuninį atsaką pasiskiepius difterijos, stabligės ir hepatitio A vakciniomis [44].

Vakcinos yra saugios sergantiesiems reumatologinėmis ligomis, atsižvelgiant į tai, kad nesukelia ligos suaktyvėjimo, bet vis dėl to kyla susirūpinimas saugumu, kalbant apie gyvas susilpnintas vakcinas, kai skiriamas imunosupresinis gydymas, nes kyla infekcijos rizika. Inaktyvuotos vakcinos nėra siejamos su didesniu skaičiumi pašalinių reakcijų, ligos suaktyvėjimu sergant lėtinėmis autoimuninėmis ligomis, tačiau gali nesukelti pakankamo atsako, todėl į tokį vakcinų sukuriamą imuninį atsaką gali būti skirta adjuvantai, transportiniai baltymai [44].

Vakcinos sergantiems lėtinėm autoimuninėms ligomis turi būti skiriami prieš skiriant imunosupresinę terapiją, kol baigsis virusų replikacija. Kai pacientas jau gali gauti imunosupresinį gydymą, o po gydymo taip pat turi būti skiriami po atitinkamo laiko: 1 mėnesis po glukokortikoidų, 3 mėnesiai po citotoksino ir žmogaus imunoglobulino gydymo, 6 mėnesiai po rituksimabo. Jeigu pacientui nepakanka vienos gyvos susilpnintos vakcinos, kad būtų pasiekta efekta, visos tokios vakcinos pakartotinos dozės turi būti skiriamos tik mažiausiai po 4 savaičių. Inaktyvuotos vakcinos, gali būti paskiriamos nepriklausomai nuo laiko intervalo, kada buvo prieš tai skirta gyva, ar susilpninta vakcina [44].

1.5.2. Rekomendacijos reumatinėmis ligomis sergantiesiems skirtinė inaktyvintas vakcinos
Siekiant užtikrinti saugumą ir sukelti pakankamą imuninį atsaką, rekomenduojama skirti vakcincą esant mažiausiam ligos aktyvumui ir prieš paskiriant imunosupresinį gydymą arba po jo ir tik mažų dozių imunosupresinio gydymo. Imunitetui išsivystyti reikalingas 2 savaitės, o intervalas nuo vakcinos paskyrimo iki imunosupresinio gydymo paskyrimo, jeigu įmanoma, turėtų būti mažiausiai 2 savaitės. Skiepyti galima nutraukus gydymą, tačiau jeigu pacientas buvo gydytas abataceptu ar rituksimabu, skiepyti iškart negalima, nes imunitetas išlieka nepakankamas ir po 2 savaičių, todėl rekomenduojama skiepyti ne anksčiau kaip po 6 mėnesių po rituksimabo skyrimo. Jeigu pacientą būtina skiepyti gripo vakcina negalint išlaukti rekomenduojamo laiko intervalo, tuomet reikia skiepyti ir nelaukti, nors tuomet jau tikimasi mažesnio vakcinos efektyvumo [44].

1.5.3. Rekomendacijos reumatinėmis ligomis sergantiesiems skiriant gyvas susilpnintas vakcinas

Gyvos vakcinos yra kontraindikuotos pacientams gaunantiems imunosupresinius vaistus dėl galimos infekcijos rizikos, nuo kurios yra skiepijama [46]. Tačiau jeigu gresia infekcija ir būtina skiepyti - specialistas gali padaryti išimtis - gyvos vakcinos gali būti skiriamos išimtinai gydant tik sulfasalazinu ir hidroksichlorokinu, nes jie neveikia imuninio atsako [44].

- Kortikosteroidai, kurie kontraindikuotini skiepyjant gyvomis vakcinomis, gali būti skiriami laikantis tam tikrų nurodymų: [44]
- Skirti ≥20 mg/per dieną prednizolono, o skiriant ilgesniame laikotarpiu - ≥10 mg/per dieną tačiau, pavyzdžiui Jungtinėse Karalystėse Karalystėse, skyrimas ilgiau nei 2 savaitės yra kontraindikuotas [44].

Sergant reumatinėmis ligomis padidėja juostinės pūsleinės rizika Bühler S., Eperon G. ir kt.[44] rekomenduoja skirti juostinės pūsleinės vakciną po mažų dozių imunosupresinės terapijos. Svarbu pabrėžti tai, jog akumuliacinis efektas daugiau nei vieno mažos dozės imunosupresinio vaisto tampa kontraindikacija skiriant gyvą vakciną [44].

Mažų dozių imunosupresinis gydymas yra: [44]

- <20 mg/d prednizolono mažiau nei 2 savaitės
- Pakeičiamoji terapia glukokortikoidais esant antinksčių nepakankamumui

Intrasąnarinės steroidų injekcijos

- Mažų dozių metotreksatas (<0.4 mg/kg/savaitę arba <20 mg/savaitę),
- Mažų dozių azatioprinas (<3 mg/kg/dieną),
- Mažų dozių merkaptopurininas (<1.5 mg/kg/dieną)
Saugūs laiko intervalai skiriant gyvas vakcinas po imunosupresinio - imunomoduliaicinio gydymo varijuoja priklausomai nuo farmakodinamių savybių vaisto. Nuo gyvų vakcinų skyrimo turi būti susilaikoma praėjus mažiausiai 3-12 mėnesių po biologinės arba ligų moodifikuojančios terapijos, 4 savaitės po didelių dozių gydymo kortikosteroidais, 4 savaitės po etanrecepto ir 3 mėnesiai po kito TNF inhibitoriaus (infliximab, adalimumab) skyrimo, 4-12 savaičių po ≥0.4 mg/kg/sav. arba ≥20 mg/savaitę metotreksato skyrimo (ekspertų nuomone, nereikia laukti, kol bus galima paskiepyti Herpes zoster arba Varicella zoster vakcinomis, jei metotreksato dozė skiriama mažesnė nei 0.4 mg/kg/savaitę arba 20 mg/savaitę), 6 - 12 mėnesių po rituximabo vartojimo, jei įmanoma, kai B ląstelių kiekis sieks normą ir 2 metai po leflunomido vartojimo [44].

Rekomenduojuama, kad praeitų mažiausiai 4 savaitės po vakcinacijos gyvu skiepu, kad būtų galima skirti imunosupresinį gydymą. Gyvų vakcinų imuninis atsakas sumažėja, kai vakcina skiriama iškart prieš ar po paskyrus Ig produktus. Sąveikos intervalas priklauso nuo Ig dozės. Tymų, kiaulytės, raudonukės ir juostinės pūslelinės vakcinos turi būti skiriamos prieš 2 savaitės skiriant Ig terapiją arba 3–11 mėnesių po terapijos, priklausomai nuo Ig dozės. Jeigu reikia Ig rezultato per 14 dienų po vakcinacijos, vakcina turi būti paskiriama praėjus 3-11 mėnesių po terapijos imunoglobulinais pacientams be serologinio atsako požymio antikūnais [46].

Apibendrinant rekomendacijas svarbu paminėti šiuos aspektus: [44, 45, 46].

Kiekvieno vizito metu gydytojas turi išsiaiškinti buvusias vakcinacijas, prieš kiek laiko jos buvo atliktos ir apžvelgti vakcinacijos planą [44];

Vakcinacijos statusas turi būti išsiaiškintas nedelsiant po diagnozės nustatymo, o reikalingos vakcinos turi būti paskiriomos. Demografinės paciento charakteristikos, profesija, lydinčios klinikinės būklės, gaunamas gydymas turi būti vertinami siekiant įvertinti infekcijų riziką ir vakcinacijos indikacijas. Serologiniai testai turi būti atliekami siekiant išsiaiškinti imuninę būklę, jei vakcinacijos istorija nėra aiški ar nėra vakcinacijos įrašų. [45];

Nacionalinės suaugusiųjų imunizacijos rekomendacijos turi būti pateikiamos pacientams sergantiems reumatologinėmis ligomis. Inaktyvintos vakcinos, apie kurių reikiamybę turi būti apgalvojama pirmiausiai yra gripo, pneumokoko, stabiligės-difterijos, hepatito B, A [46];

Dėl pneumokoko, meningokoko ir Haemophilus influenzae b tipo vakcinų skyrimo turi būti apgalvota pacientams su asplenijos rizika ir turibūti paskirtos mažiausiai 2 savaitės prieš splenectomijos operaciją [44];
Skiriant vakcinas pagal gaires ir rekomendacijas - efektyvumas ir saugumas yra užtikrinamas optimaliai sergant reumatinėmis ligomis. Nėra jokių įrodymų, kad vakcinos sukeltų reumatologinę ligą ar jos pablogėjimą [44];

Nėra jokių kontraindikacijų skiriant gyvą ar inaktyvuotą vakciną esant reumatologinei ligai, jeigu nėra taikomas imunosupresinis gydymas [44];

Kortikosteroidai ir nebiologiniai ligos eigą moodifikuojantys medikamentai kitaip nei metotreksatas, žymiai nesumažina imuninio atsaką paskyrus inaktyvuotas vakcinas. Keletas atliktų studijų apie metotreksatą ir TNF inhibitorius parodė sumažėjusį imuninį atsaką pneumokoko ir gripo vakcinoms [44];

Rituksimabas ir abataceptas ženkliai sumažina imuninį inaktyvuotų vakcinų atsaką. Klinicistai gali rekomenduoti vakcinuoti mažiausiai po 6 mėnesių po jo vartojimo [44];

Herpes zoster, Varicella zoster, ir MMR vakcinos yra kontraindikuotinos, taikant imunosupresinį gydymą, tačiau juostinės ir postherpetinės rizika ženkliai didesnė imunosupresiniams asmenims, todėl reikalingos studijos, nagrinėjančios saugumą ir naudą safety Herpes zoster vakcinos reumatiniams pacientams gydymis imunosupresine terapija [44];

Serologinis atsakas į imunizaciją gali būti sekamas 4–6 savaites po vakcinacijos [44].

2. TYRIMO METODIKA

TYRIMO OBJEKTAS

Siekiant įvertinti kaip pacientai laikosi skiepijimosi rekomendacijų, koks jų požiūris skiepių klausimu bei norint išsiaiškinti skiepių komplikacijas ir jų dažnį apklausa vykdyta su Lietuvos sveikatos mokslų universitetinėje ligoninėje Kauno klinikose (LSMUL KK), Reumatologijos klinikos skyriuje bei poliklinikose besigynantiais lėtinėmis uždegiminėmis autoimuninėmis ligomis sergančiais pacientais. Apklausoje dalyvavo per 5 mėnesius - nuo 2018 m. lapkričio 5 d. iki 2019 m. kovo 29 d. besigydantys 200 pacientų, kuriems buvo išdalintos anoniminės ankstomis, kurias atsakė visi 200 pacientų (atsakas 100%).

ANKETINĖ APKLAUSA

Tyrimui buvo pasirinkta anketinė apklausa. Anketa sudaryta remiantis literatūros šaltiniais, ją sudaro šešios klausimų grupės: 5 klausimai apie demografinius - socialinius rodiklius (lytis, amžius, išsilavinimas, profesija, gyvenamoji vieta), 3 klausimai apie reumatologinę ligą, 6 klausimai siekiant įvertinti požiūrį ir kitus skiepijimosi rekomendacijų laikymosi aspektus ir 2 klausimai apie skiepių

3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Tyrime dalyvavo 200 pacientų sergančių lėtinėmis reumatologinėmis ligomis. Į anketas atsakė 100% respondentų.

3.1. Demografinių-socialinių duomenų - lyties, amžiaus, gyvenamosios vietos, išsilavinimo rodiklių pasiskirstymas

Pacientus suskirsčius pagal lytį, gauta, kad tyrime dalyvavo 136 (68%) moterys ir 64 (32%) vyrų. Taigi daugiau nei pusę respondentų sudarė moterys. Amžiaus grupėje 29-40 metų, tyrime dalyvavo 34 (17%) pacientų, 41-64 metų amžiaus grupėje 114 (57%) pacientų, 65-80 metų amžiaus grupę sudarė 52 (26%) pacientų. Taigi 41-64 metų amžiaus grupę sudarė daugiausiai pacientų. Daugiausiai tiriamųjų buvo apklausta virš 40 metų amžiaus. Daugiau nei pusė 131 (65,50%) tiriamųjų gyvena mieste, o likusioji dalis 69 (34,50%) gyvena kaimo. Tarp respondentų daugiausiai buvo miestiečių. Vertinant išsilavinimo rodiklius stebima, kad daugiausiai pacientų yra įgiję vidurinį išsilavinimą 63 (31,50%), antrą vietą užima universitetinį išsilavinimą 58 (29%), kiek mažiau yra turinčių profesinį išsilavinimą 42 (21%), dar mažiau yra turinčių koleginį išsilavinimą 29 (14,50%) ir tik 8 (4%) turi pagrindinį išsilavinimą. Taigi taip, kiek mažiau yra pacientų, kurie dar nėra pateikę savo amžiaus ir išsilavinimo informaciją.

3.2. Duomenų apie reumatologinę ligą vertinimas

3.2.1. Tam tikra reumatine liga sergančiųjų pasiskirstymas

1 pav. Diagnozės pasiskirstymas
Reumatologijos skyriuje bei poliklinikose 5 mėnesius buvo atliekamas tyrimas į kurį buvo įtraukti būtent tie pacientai, kurie serga lėtinėmis reumatinėmis uždegimėmis autoimuninėmis ligomis, kurių nemaža dalis yra gydomi biologine terapija. Atlikus tyrimą paaikiškėjo, kad daugiausia pacientų sekerja reumatoidinę artritą (55,5%), toliau pagal dažnumą būtų Bechterevo liga, kuria serga 33 (16,5%), po to pagal dažnumą sektų Sistemine raudona vilklige sergančiųjų dalis, kurią sudarė 13 (6,5%). Mažoji dalis apklaustųjų sergė tokiomis ligomis: psoriaziniu artritu 11 (5,5%), Vegenerio granuliomatoze ir sklerodermija sergančiųjų po 9 (4,5%), polimiozitu tik 5 (2,5%), 4 (2%) Reino liga, 3 (1,5%) vaskulitu ir vos 2 (1%) Sjogreno liga (1 pav.).

3.2.2. Pagal ligos trukmę sergančiųjų pasiskirstymas

2 pav. *Ligos trukmės pasiskirstymas*

Analizuojant ligos trukmę, nustatyta, kad daugiausiai tyrimo dalyvavę pacientų, kurių reumatinės ligos trukmė yra nuo 1 iki 5 m.-79 (39,50%), tuomet 57 (28,50%) atžymėjo sergantys 5-10 metų, 26 (13%) sergantys 11-15 m., 16 (8%) serga 16-20 m., 10 (5%) 21-25 metus, 8 (4%) 26-30 metus ir tik 4 (2%) atžymėjo sergantys 26-30 metų. Taigi daugiausiai buvo sergančiųjų iki 10 metų (2pav.).
3.2.3. Peršalimo ligų dažnesnis pasikartojimas susirgus reumatine liga

3 pav. **Sergamumas peršalimo ligomis sergant autoimunine uždegime reumatine liga**

![Peršalimo ligų dažnis sergant reumatinėmis ligomis](image)

109 (54,5 %) respondentų, esą nepastebėjo, kad nuo to laiko, kai susirgo reumatine liga, sirgtų dažniau infekcinėmis - peršalimo ligomis, 53 (26,5 %) mano, kad serga dažniau, o 38 (19% ) mano, kad tik iš dalies dažniau (3 pav.).

3.3. Duomenų apie pacientų vakcinaciją vertinimas

3.3.1. Pasiskiepijusių ir nesiskiepijusių pasiskirstymas

4 pav. **Pasiskiepijusių ir nesiskiepijusių atitinkamas pasiskirstymas**

![Skiepijimas vakcinomis](image)

Į apklausą buvo atrinkti tik tie pacientai, kuriems rekomenduojama yra skiepytis ir išanalizavus tai, kokia dalis iš jų laikosi rekomendacijų ir skiepijosi dėl savo reumatinišs ligos ir kuri ne - gauta, jog pusė 100 (50%) nesiskiepijo, o likusieji 100 (50 %) skiepijosi (4 pav.).

3.3.2. Pasiskiepijimo tam tikra vakcina pasiskirstymas

5 pav. **Pasiskiepijusių tam tikra vakcina atitinkamas pasiskirstymas**

![Skiepijimo pasiskirstymas](image)

30
Besiskiepijantys daugiausiai skiepijosi nuo gripo 27 (53%), erkinio encefalito 12 (23%) bei nuo hepatito B 6 (11 %), o tik labai maža dalis skiepijosi kitomis vakcinomis (5 pav.).

3.3.3. Gydytojų dažniausiai rekomenduotų vakcinų nuo kurių skiepijosi pacientai pasiskirstymas

6 pav. Gydytojų rekomenduotos vakcinos

Dažniausiai gydytojai rekomenduodavo pacientams gripo vakcina, t.y. net 74 (73,9%) pasiskiepijusių, po 9 (8,7%) pacientų buvo rekomenduota skiepitis HBV ar erkinio encefalito vakcina, o kokliušo ir difterijos, stabligės vakcina rekomenduota po 4,3 % pasiskiepijusiųjų pacientų (6 pav.).

3.3.4. Skiepijimosi priežasčių pasiskirstymas

7 pav. Skiepijimosi priežasčių pasiskirstymas
Kaip priežastį, lėmusią skieptytis dauguma nurodė atsakymo variantą, jog bijo susirgti - 30 (30 %), 23 (23%) patarė gydytojas skiepytis, o 22 (22 %) neįvairėjo tikslo priežasties ir pažymėjo kaip kita, 17 (17%) paskatino skiepytis turima patirtis bei žinios, 5 (5%) patarė artimieji bei draugai, 3 (3%) paskatino žiniasklaida, reklama (7 pav.).

3.3.5. Skiepijimosi regularumo pasiskirstymas pagal rekomendacijas

8 pav. Skiepijimosi regularumo pasiskirstymas pagal rekomendacijas

Dauguma iš besiskiepijančių respondentų, net 76 (76%) atsakė, kad skiepijasi nereguliariai ir tik 24 (24 %) tai daro reguliai (8 pav.).

3.3.6. Skiepijimosi laikas diagnozavus reumatinę ligą

9 pav. Skiepijimosi laikas po diagnozės nustatymo
Susumavus respondentų atsakymus gauta, kad 34 (34,2%) skiepijosi praėjus daugiau nei 3 metams, 26 (26,3%) skiepijosi po 1 metų, 21 (21,10%) po kelių mėnesių, 18 (18,40%) po 2 metų (9 pav.).

3.3.7. Nesiskiepijimo priežasčių rodiklių pasiskirstymas

10 pav. Nesiskiepijimo priežasčių rodiklių pasiskirstymas

Dažniosia nesiskiepijimo priežastis nebuvo nurodyta ir pažymėta kaip kita, net 41 (41%), taip pat nemaža dalis 20 (20%) nežinojo rekomendacijų, nes gydytojas nepatarė, kad jiems reikalinga skiepytis, 15 (15%) kaip nesiskiepijimo priežastį nurodo informacijos ir žinių trūkumą, 10 (10%) patarė nesiskiepyti aplinkiniai žmonės ne medikai, 6 (6%) turi neigiamos patirties susijusios su skiepais, 4 (4%) neturi galimybių skiepytis, ir (4) 4% demotyvavo žiniasklaida, antireklama (10 pav.).

3.3.8. Tiriamųjų nuomonės apie skiepų poreikį sergant reumatologine liga pasiskirstymas
11 pav. **Tiriamųjų nuomonė apie skiepų reikalingumą sergant lėtine autoimunine uždegimine reumatine liga**

Didžioji dalis, t.y. 60 (60 %) respondentų neturi nuomonės apie skiepų reikalingumą sergant reumatologine liga, 25 (24,5%) respondentų mano, kad skiepai yra reikalingesni sergant reumatinėmis lėtinėmis uždegimėmis ir 15 (15 %) mano, kad ne (11 pav.).

### 3.3.9. Komplikacijų po pasiskiepijimo buvimo pasiskirstymas

12 pav. **Komplikacijų patyrimo po vakcinacijos pasiskirstymas**

Net 89 (89%) apklaustųjų, kurie skiepijosi, nepatyrė jokių komplikacijų po vakcinacijos ir tik 11 (11 %) buvo jas patyrusių (12 pav.)

### 3.3.10. Įvykusią komplikaciją, kurias sukėlė vakcinacija pasiskirstymas

13 pav. **Komplikacijų įvykusią po vakcinacijos pasiskirstymas**
Didžioji dalis sergančių reumatanėmis ligomis, kurie skiepijosi vakcinomis po vakcinacijos jautė šaltkrėtį, karščiavo 60 (60%), 20 (20%) slogavo, o nuovargį, raumenų ir sąnarių skausmą jautė bei alerginę reakciją patyrė po 7 (6,7 %) (13 pav.).

3.3.11. Skiepijimosi palyginimas pagal demografinius rodiklius

5 lentelė. *Skiepijimas pagal demografinius rodiklius*

<table>
<thead>
<tr>
<th>Požymis</th>
<th>Respondentų skaičius (proc.)</th>
<th>Ar būdama vyresnis nei 18m skiepijotės šiomis vakcinomis?</th>
<th>( \chi^2 )</th>
<th>df</th>
<th>p</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Taip</td>
<td>Ne (proc.)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Lytis</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Vyras</td>
<td>32,0 (64)</td>
<td>37,5 (24)</td>
<td>5,882</td>
<td>1</td>
<td>0,011</td>
</tr>
<tr>
<td>Moteris</td>
<td>68,0 (136)</td>
<td>55,9 (76)</td>
<td>p&lt;0,05</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Amžius</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>29-40</td>
<td>17,0 (34)</td>
<td>64,7 (22)</td>
<td>4,968</td>
<td>2</td>
<td>0,083</td>
</tr>
<tr>
<td>41-64</td>
<td>57,0 (114)</td>
<td>43,9 (50)</td>
<td>p&gt;0,05</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>65-80</td>
<td>26,0 (52)</td>
<td>53,8 (28)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Gyvenamojo vieta</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kaimas</td>
<td>34,5 (69)</td>
<td>43,5 (30)</td>
<td>1,792</td>
<td>1</td>
<td>0,117</td>
</tr>
<tr>
<td>Miestas</td>
<td>65,5 (131)</td>
<td>53,4 (70)</td>
<td>p&gt;0,05</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Remiantis 5 lentelės duomenimis, statistiškai reikšmingas ryšys nustatytas tarp skiepijimosi vakcinomis ir lyties. Skiepijasi dažniau moterys nei vyrai.

3.3.12. Komplikacijų dažnumo tarp besiskiepijančių palyginimas pagal demografinius rodiklius

6 lentelė **Respondentų komplikacijos pagal demografinius rodiklius**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Požymis</th>
<th>Respondentų skaičius (proc.)</th>
<th>Jei skiepijotės ar patyrėte komplikacijų?</th>
<th>( \chi^2 )</th>
<th>df</th>
<th>p</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Taip (proc.)</td>
<td>Ne (proc.)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Lytis</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Vyras</td>
<td>40,0 (40)</td>
<td>5,0 (2)</td>
<td>95,0 (38)</td>
<td>2,451</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Moteris</td>
<td>60,0 (60)</td>
<td>15,0 (9)</td>
<td>85,0 (51)</td>
<td></td>
<td>p&gt;0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>Amžius</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>29-40</td>
<td>12,0 (12)</td>
<td>8,3 (1)</td>
<td>91,7 (11)</td>
<td>0,409</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>41-64</td>
<td>64,0 (64)</td>
<td>12,5 (8)</td>
<td>87,5 (56)</td>
<td></td>
<td>p&gt;0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>65-80</td>
<td>24,0 (24)</td>
<td>8,3 (2)</td>
<td>91,7 (22)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gyvenamoji vieta</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kaimas</td>
<td>39,0 (39)</td>
<td>5,1 (2)</td>
<td>94,9 (37)</td>
<td>2,252</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Miestas</td>
<td>61,0 (61)</td>
<td>14,8 (9)</td>
<td>85,2 (52)</td>
<td></td>
<td>p&gt;0,05</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Remiantis 6 lentelės duomenimis, statistiškai reikšmingų ryšių tarp skiepų sukeltų komplikacijų ir demografinių- socialinių rodiklių nerasta.

3.3.13. Sergančių reumatine liga, tačiau pasiskiepijusių sūrgimo peršalimo/infekcinėmis ligomis palyginimas pagal demografinius rodiklius

7 lentelė Sirgimas peršalimo/infekcinėmis ligomis pasiskiepijus pagal demografinius rodiklius

<table>
<thead>
<tr>
<th>Požymis</th>
<th>Responde nu skaičius (proc.)</th>
<th>Ar sergant reumatinėmis ligomis pradėjote dažniau sūrgti peršalimo ir infekcinėmis ligomis?</th>
<th>χ²</th>
<th>df</th>
<th>p</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Iš dalies (proc.)</td>
<td>Taip (proc.)</td>
<td>Ne (proc.)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Lytis</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Vyras</td>
<td>40,0 (40)</td>
<td>17,5 (7)</td>
<td>25,0 (10)</td>
<td>57,5 (23)</td>
<td>1,159</td>
</tr>
<tr>
<td>Moteris</td>
<td>60,0 (60)</td>
<td>26,7 (16)</td>
<td>23,3 (14)</td>
<td>50,0 (30)</td>
<td>p&gt;0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>Amžius</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>29-40</td>
<td>12,0 (12)</td>
<td>25,0 (3)</td>
<td>33,3 (4)</td>
<td>41,7 (5)</td>
<td>1,988</td>
</tr>
<tr>
<td>41-64</td>
<td>64,0 (64)</td>
<td>20,3 (13)</td>
<td>21,9 (14)</td>
<td>57,38 (37)</td>
<td>p&gt;0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>65-80</td>
<td>24,0 (24)</td>
<td>29,2 (7)</td>
<td>25,0 (6)</td>
<td>45,8 (11)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gyvenamoji vieta</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kaimas</td>
<td>39,0 (39)</td>
<td>20,5 (8)</td>
<td>28,2 (11)</td>
<td>51,3 (20)</td>
<td>0,679</td>
</tr>
<tr>
<td>------------</td>
<td>-----------</td>
<td>----------</td>
<td>-----------</td>
<td>-----------</td>
<td>-------</td>
</tr>
<tr>
<td>Miestas</td>
<td>61,0 (61)</td>
<td>24,6 (15)</td>
<td>21,3 (13)</td>
<td>54,1 (33)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Išsilavinimas</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pagrindinis</td>
<td>3,0 (3)</td>
<td>0,0 (0)</td>
<td>33,3 (1)</td>
<td>66,7 (2)</td>
<td>8,800</td>
</tr>
<tr>
<td>Vidurinis</td>
<td>29,0 (29)</td>
<td>27,6 (8)</td>
<td>34,5 (10)</td>
<td>37,9 (11)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Profesinis</td>
<td>21,0 (21)</td>
<td>9,5 (2)</td>
<td>23,8 (5)</td>
<td>66,7 (14)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Koleginis</td>
<td>13,0 (13)</td>
<td>38,5 (5)</td>
<td>15,4 (2)</td>
<td>46,2 (6)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Universitetinis</td>
<td>34,0 (34)</td>
<td>23,5 (8)</td>
<td>17,6 (6)</td>
<td>58,8 (20)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Išsilavinimas susijęs su medicina</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Taip</td>
<td>9,0 (9)</td>
<td>11,1 (2)</td>
<td>22,2 (2)</td>
<td>66,7 (6)</td>
<td>0,969</td>
</tr>
<tr>
<td>Ne</td>
<td>91,0 (91)</td>
<td>24,2 (22)</td>
<td>24,2 (22)</td>
<td>51,6 (47)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

df - laisvės laipsnių skaičius, p – patikimumo lygmuo, $\chi^2$ - chi-kvadratas

Remiantis 7 lentelės duomenimis, statistiškai reikšmingų ryšių tarp dažnesnio, ar retesnio sirgimo infekcinėms/peršalimo ligomis pasiskiepijus ir demografinių- socialinių rodiklių nerasta.

### 3.3.14. Skiepijimosi reguliarumo palyginimas pagal demografinius rodiklius

8 lentelė Skiepijimosi reguliarumas pagal demografinius rodiklius

<table>
<thead>
<tr>
<th>Požymis</th>
<th>Respondentų skaičius (proc.)</th>
<th>Ar skiepijatės reguliariai</th>
<th>$\chi^2$</th>
<th>df</th>
<th>p</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Taip (proc.)</td>
<td>Ne (proc.)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Lytis</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Vyras</td>
<td>40,0 (40)</td>
<td>27,5 (11)</td>
<td>72,5 (29)</td>
<td>0,448</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Moteris</td>
<td>60,0 (60)</td>
<td>21,7 (13)</td>
<td>78,3 (47)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Amžius</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>29-40</td>
<td>12,0 (12)</td>
<td>8,3 (1)</td>
<td>91,7 (11)</td>
<td>3,457</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>41-64</td>
<td>64,0 (64)</td>
<td>29,7 (19)</td>
<td>70,3 (45)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>65-80</td>
<td>24,0 (24)</td>
<td>16,7 (4)</td>
<td>83,3 (20)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gyvenamoi vieta</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kaimas</td>
<td>39,0 (39)</td>
<td>28,2 (11)</td>
<td>71,8 (28)</td>
<td>0,620</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Miestas</td>
<td>61,0 (61)</td>
<td>21,3 (13)</td>
<td>78,7 (48)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Remiantis 8 lentelės duomenimis, statistiškai reikšmingų ryšių tarp skiepijimosi reguliarumo ir demografinių- socialinių rodiklių nerasta.

3.3.15. Skiepijimo priežasčių pasiskirstymas tarp turinčių medicininį išsilavinimą ir ne

14 pav. Skiepijimosi priežastys pagal medicininį išsilavinimą

Taip – išsilavinimas susijęs su medicina; Ne – išsilavinimas nesusijęs su medicina

8 lentelė. Skiepijimosi priežastys pagal medicininį išsilavinimą
Remiantis 8 lentelės duomenimis, nustatyta, kad medicininio ir nemedicininio išsilavinimo tarpusavyje yra reikšmingas ryšys. Medicininis išsilavinimas labiausiai motyvuoja skiepytis turinėtojus bei žinios, o neturintieji medicininio išsilavinimo dažniausiai skiepijasi todėl, nes bijo susirgti arba dėl to, jog rekomendavo gydytojas (14 pav., 8 lentelė).

### 3.4. Tyrimo rezultatų aptarimas

Pacientai, sergantys lėtinėm reumatinėm ar autoimuninėm ligom, turi dvigubai didesnę riziką susirgti infekcinėmis ligomis, nei sveikieji. Tokios padidėjusios rizikos priežastis yra lėtinės autoimuninės ligos įtaka imunitetui bei taikoma imunosupresinė terapija [11]. Šiame tyrimo analizuojant tai, ar reumatinėmis uždegiminiuotomis autoimuninėmis ligomis sergantieji dažniausiai serga infekcinėmis, peršalimo ligomis, gauta, jog pusė (54,5 %) respondentų nepastebėjo, kad serga dažniau, o likusieji (45,5 %) teigė, kad serga dažniau. Tiriant tai, kaip pacientai laikosi skiepijimo rekomendacijų, nustatyta, kad serga 50% respondentų. Dažniausiai gydytojai rekomenduodavo pacientams gripo vakciną (73,9%).

Ištyrus priežastis, kas motyvavo skiepytis buvo nustatyta, kad (30%) tai yra baimė susirgti, (23%) patarė gydytojas, (17%) paskatino skiepytis turima patirtis bei žinios, (5%) patarė artimieji bei draugai, (3%) paskatino žiniasklaida, reklama ir net (22%) nenurodė priežasties. Tiriant skiepijimosi regiariumą, nustatyta, kad (76%) atskakė, kad skiepijasi nereguliariai ir tik (24%) tai daro reguliariai. Taip pat buvo ištirta, kad po reumatinės ligos nustatymo daugiausiai pacientų skiepijosi praėjus daugiau
nei 3 metams (34,2 %), (26,3 %) skiepijosi po 1 metų, (21,10 %) po kelių mėnesių, ir (18,40 %) po 2 metų.

Tiriant, tai kodėl pacientai nesiskiepia, nustatyta, kad (20 %) nežinojo rekomendacijų, nes gydytojas nepatarė, kad jiems reikalinga skiepytis, (15%) kaip nesiskiepimjo priežastį nurodo informacijos ir žinių trūkumą, o (10%) patarė nesiskiepyti pažystami, (6%) turi neigiamos patirties (4%) neturi galimybių skiepytis, ir (4%) demotyvavo žiniasklaida, antireklama ir net (41%) nenurodė tikslios priežasties. Panašus tyrimas buvo atliktas A. Krščiūnienės ir kt. pavadinimu „Miesto ir kaimo gyventojų požiūris į skiepus” Klaipėdos Sveikatos mokslų fakultete. Tyrome dalyvavo Tauragės miesto ir apskrities kaimų gyventojai, gaunti tokie rezultatai: respondentų sprendimą neskiepyti savo vaikų lėmė: (52 proc.) kaime gyvenančiųjų savo vaikų nesikepija, nes jiems taip patarė draugai, artimieji ir giminačiai, (12 proc.) teigė, kad neskiepija dėl šalutinio skiepų poveikio savo vaikams. Mieste gyvenantys nurodė, kad savo vaikų neskiepija siekdami, kad vaikas natūraliai persirgtų tam tikromis ligomis (15 proc.), ir baiminasi, kad skiepai gali susilpninti vaiko imunitetą (15%) [47].

Teoriškai vakcinos gali sukelti reumatines autoimunines lėtine uždegimine ligą, (24,5%) respondentų mano, kad skiepejama sergant reumatine autoimunine lėtine uždegimine ligomis ir (15%) mano, kad nėra reikalingesnėi sergant reumatinėmis lėtinėmis uždegimėmis ligomis. L. Dambras sukurtu LSMU farmacijos fakultete atliktame tyроме, siekiant išsiaiškinti pacientų požiūrį į skiepus, apklausos metu klausiant, ar skiepai yra naudingi - skiepų naudingumui pritarė 71 proc. apklaustųjų [48], o A. Krščiūnienės ir kt. atlikta tyrime „Miesto ir kaimo gyventojų požiūris į skiepus” (53 proc.) mieste gyvenančių respondentų nurodė, kad, jų nuomone, visuomenės požiūris į skiepus yra nepalankus. Beveik pusė (42 proc.) kaime gyvenančių apklausos dalyvių pateikė vertinimą, kad visuomenės požiūris į skiepus yra nepalankus. Taip pat manė ir 44 proc. mieste gyvenančių respondentų [47].

Taip pat buvo nustatyta, kad medicininį išsilavinimą turinčius pacientus labiausiai motyvuoją skiepytis turima patirtis bei žinios, o neturintieji medicininio išsilavinimo dažniausiai skiepėjasi todėl, nes bijo susirgti arba dėl to, jog rekomendavo gydytojas.

**IŠVADOS**

1. Lygiai pusė apklaustųjų sergančių letinėmis reumatinėmis ligomis laikosi skiepėjimo rekomendacijų.


1. Kadangi skiepijasi tik kas antras iš tyrimo dalyvaujančių, reikalinga, kad gydytojai labiau atkreiptų dėmesį į skiepų rekomendacijas ir jas rekomenduotų pacientams, kurie serga reumatinėmis ligomis, pagal reikalavimus, laikantis optimalaus saugumo ir efektyvumo kriterijų;

2. Gydytojai turėtų pacientams suteikti visą reikalingą išsamią informaciją apie skiepijimosi galimybes, poreikį, naudą ir galimas komplikacijas;

3. Pacientams, sergantiems lėtinėmis reumatinėmis ligomis, kuriems yra saugu skirti skiepus, tačiau jie atsisako tai daryti dėl tam tikrų nepagrįstų priežasčių, patariama motyvuoti pateikiant svarius argumentus, paneigiant baines ir suteikiant galimybes.

**LITERATŪROS SĄRAŠAS**


   Prieiga per internetą: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042271/


   Prieiga per internetą: https://www.who.int/topics/vaccines/en/


   Prieiga per internetą: https://www.who.int/initiative/Part2

   Prieiga per internetą: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-4-431-55031-0_13


10. Prieiga per internetą: https://www.who.int/hiv/topics/vaccines/Vaccines/en/

11. Prieiga per internetą: https://www.the-ahf.org/sites/default/files/Vaccination%20Recommendations%20for%20Adults%20with%20Autoimmune%20Inflammatory%20Rheumatic%20Diseases%20in%20Latin%20America.


13. Botha-Scheepers, MD, PhD (The Netherlands); B Sarembock, MB ChB, FCP (SA), Cert Rheumatology (SA) Division of Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, Groote Schuur Hospital and University of Cape Town, South Africa Corresponding author: S A Botha-Scheepers ARTICLE Infections in the management of rheumatic diseases: An update.


15. Prieiga per internetą: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042271/

16. Claiton Viegas Brenol, PhD, Valderilio Feijo Azevedo, PhD, Pablo Eduardo Bonvehi, MD, MPH, Paola Ximena Coral-Alvarado, MD, Julio Granados, MD, Roberto Muñoz-Louis, MD, Carlos Pineda, MD, PhD, and Carla Vizzotti, MD. Vaccination Recommendations for Adults With Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases in Latin America.


25. Lorraine I. McKay, PhD and John A. Cidlowski, PhD. Physiologic and Pharmacologic Effects of Corticosteroids


44. Prieiga per internetą: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042271/


1 PRIEDAS

ANKETA
Reumatinėmis ligomis sergančiųjų vakcinacija

1. Jūsų lytis?
☐ Vyras
☐ Moteris

2. Jūsų amžius (įrašykite)?

3.

4. Jūsų gyvenamoji vieta?
☐ Kaimas
☐ Miestas

4. Koks Jūsų išsilavinimas?
☐ Pagrindinis
☐ Vidurinis
☐ Profesinis
☐ Koleginis
☐ Universitetinis

5. Ar Jūsų išsilavinimas, profesija susijusi su medicina?
☐ Taip
☐ Ne

6. Kokia reumatine liga sergate (įrašykite) ________________

7. Kiek metų sergate šia liga? (įrašykite) ________________
8. Ar būdamas vyresnis, nei 18 metų, skiepijotės šiomis vakcinomis (Galimi keli atsakymo variantai):
   - Pneumokoko vakcina
   - Gripo vakcina
   - Erkinio encefalito vakcina
   - Herpes zoster vakcina
   - Difterijos, stabligės vakcina
   - Kokliušo vakcina
   - Hepatito B vakcina
   - Žmogaus papilomos viruso vakcina

9. Jei skiepijotės bent vienu iš aukščiau išvardintų skiepų - kas turėjo įtakos Jūsų sprendimui skiepytis (pažymėkite visus, Jums tinkamus variantus)?
   - Bijau susirgti
   - Remiuosi patirtimi bei žiniomis
   - Patarė šeimos nariai, draugai
   - Patarė šeimos/vidaus ligų gydytojas
   - Patarė gydytojas reumatologas
   - Paskatino reklamos, žiniasklaida
   - Kt…………………………………..(įrašykite)

10. Jei nesate skiepijęs - Kodėl nesiskiepijate?(Galimi keli atsakymo variantai)
   - Turiu neigiamos patirties susijusios su skiepais
   - Aplinkiniai patarė neskiepyti
   - Trūksta informacijos, žinių apie skiepus
   - Lėmė žiniasklaida, reklamos
   - Neturiu galimybių
   - Niekas nepatarė, todėl nežinojau, kad reikia
     Kt…………………………………..(įrašykite)

11. Ar skiepijatės reguliariai?(Jei nesiskiepijate-praleiskite)
   □ Taip
12. Kada pradėjote skiepytis po reumatinės ligos diagnozės nustatymo? (Jei nesiekite - praleiskite)
- Po kelių mėnesių
- Po 1 metų
- Po 2 metų
- Po > nei 3 metų

13. Ar manote, kad sergant reumatinė liga, skiepai yra reikalingesni, nei sveikiems žmonėms
- Taip
- Ne
- Neturiu nuomonės

14. Jei skiepijote, ar patyrėte su tuo susijusių komplikacijų? (Jei nesiekite - praleiskite)
- Taip
- Ne

15. Kokias komplikacijas Jums sukėlė vakcinacija? (Jei nesiekite - praleiskite)
- Alerginę reakciją
- Karščiavimą, šaltkrėtį
- Slogą
- Virškinimo trakto uždegimą
- Pneumoniją
- Kraują išmatose/šlapime
- Raumenų ir sąnarių skausmą
- Gerklės skausmą
- Galvos skausmą
- Pykinimą ir/ar pilvo skausmą
- Viduriniamą
- Nuovargį
- Infekciją
16. Ar Jūs galite teigti, kad kai pradėjote sirgti Reumatologine liga, pastebėjote, kad dažniau sergiate peršalimo ir infekcinėmis ligomis (gripu, viršutinių kvėpavimo takų ligomis, bronchitu, plaučių uždegimu) ?

☐ Iš dalies
☐ Taip
☐ Ne
2 PRIEDAS

TIRIAMOJO ASMENS SUTIKIMO FORMA

Aš,..........................................., sutinku dalyvauti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto medicinosfakulteto VI kurso studentės Rūtos Barcytės atliekamoje apklausoje, skirtoje išsiaiškinti pacientų, sergančių lėtinėm autoimuninėm ligom vakcinacijos rekomendacijų aktualijas.

Tiriamojo asmens vardas, pavardė, parašas
Lietuvos sveikatos mokslu universiteto Medicinos fakulteto studentas magistrinio darborengimo metu atliks tyrimą, skirtą išsamiai ir ateityje rekomendacijų aktualijas. Tyrimo dalyviai - pacientai sergantys lėtinėmis autoimüninėmis ligomis. Tyrimo metu užtikrinamas, kad anketa yra anoniminė, tiriamojo vardo, pavardės, adresų nebus klausiana. Tyrimo duomenys bus panaudoti tik studijų tikslams, anotytos anketa yra anoniminė. Anonimiškumas ir gautų duomenų konfidencialumas garantuojamas. Tyrimo rezultatai skelbiami tikapibendriniu būdu. Rizikos bei žalos tiriamieji nepatirs arba ji bus pateisinamai minimali. Pacientų apklausa gali sukelti tik mažus nepatogumus, susijusius su sugaištu laiku. Iškilus neaiškumams tiriamasis gali kreiptis: Lietuvos sveikatos mokslu universiteto Reumatologijos klinika, Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas, Tel. (8 37) 327149, El. paštas: reumatologijos.klinika@kaunoklinikos.lt, Asta Baranauskaitė, Tel.: 326234, asta.baranauskaite@lsmuni.lt.

Tiriamojo vardas, pavardė (parašas) Vardas, pavardė

Tyrėjas (parašas) Rūta Barcytė

Darbo mokslinis vadovas (parašas) Dr. (Vardas, pavardė)