LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

PULMONOLOGIJOS KLINIKA

RUSNĖ GLINSKYTĖ

ATSPARIOS PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS DINAMIKA KAUNE 2012 – 2017 M.

Medicinos studijų programos baigiamasis magistro darbas

Darbo mokslinė vadovė doc. D.Barkauskienė

Kaunas 2019

TURINYS

SANTRAUKA 1 ..... **3**

SUMMARY 2 ..... **4**

INTERESŲ KONFLIKTAS **5**

ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS **5**

SANTRAUPOS **6**

SĄVOKOS **7**

ĮVADAS **8**

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI **9**

1. PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖ **10**

1.1. PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS PROBLEMA 10
1.2. VAISTAMS ATSPARIOS PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS SAMPRATA 10
1.3. VAISTAMS ATSPARIOS PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS ETIOLOGIJA, PATOGENEZĖ 11

2. VAISTAMS ATSPARIOS PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS PAPLITIMAS **11**

2.1. SERGAMUMAS ATSPARIA PLAUČIŲ TUBERKULIOZE PASAULYJE 11
2.2. SERGAMUMAS ATSPARIA PLAUČIŲ TUBERKULIOZE EUROPOJE 12

3. VAISTAMS ATSPARIOS PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS PAPLITIMAS LIETUVOJE 2012 – 2017 M. **12**

3.1. SERGAMUMAS PLAUČIŲ TUBERKULIOZE LIETUVOJE 2012 M. 12
3.2. SERGAMUMAS PLAUČIŲ TUBERKULIOZE LIETUVOJE 2013 M. 13
3.3. SERGAMUMAS PLAUČIŲ TUBERKULIOZE LIETUVOJE 2014 M. 13
3.4. SERGAMUMAS PLAUČIŲ TUBERKULIOZE LIETUVOJE 2015 M. 14
3.5. SERGAMUMAS PLAUČIŲ TUBERKULIOZE LIETUVOJE 2016 M. 14
3.6. SERGAMUMAS PLAUČIŲ TUBERKULIOZE LIETUVOJE 2017 M. 15

TYRIMO METODIKA **17**

REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS **18**

IŠVADOS **24**

LITERATŪROS SĄRAŠAS **25**

SANTRAUKA 1

Autorius: Rusnė Glinskytė

Pavadinimas: Atsparios plaučių tuberkuliozės dinamika Kaune 2012 – 2017 m.

Tyrimo tikslas. Įvertinti atsparios plaučių tuberkuliozės dinamiką Kaune 2012 – 2017 m.

Metodika. Išanalizuoti 2012 – 2017 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje ir Romainių tuberkuliozinėje ligoninėje gydytų ir stebėtų plaučių tuberkulioze (TB) ir daugeliui vaistų atsparia tuberkulioze (DVA-TB) sergančių pacientų duomenys, kurie buvo įrašyti į Microsoft Excel 2010 programą ir apdoroti naudojant SPSS 23.0 programinius paketus. Tiriamųjų lytis, amžius, gyvenimo ir darbinė anamnezės (įskaitant ir rizikos veiksnius) surinkti iš medicininės dokumentacijos.

Rezultatai. Į retrospektyviąją analizę įtraukti 155 LSMU KK Pulmonologijos klinikoje ir Romainių tuberkuliozinėje ligoninėje 2012 – 2017 m. gydyti ir stebėti TB sergantys pacientai: 97 pacientai sirgo vaistams jautria tuberkulioze (VJ-TB) ir 58 pacientai – vaistams atsparia tuberkulioze (VA-TB). Visų sergančiųjų VA-TB vyrai sudarė 84,5 %, moterys – 15,5 %. Sergamumas VA-TB nustatytas tik trijose amžiaus grupėse: nuo 18 iki 44 m. – 20 (34,5 %), nuo 45 – 65 m. – 32 (55,2 %) ir vyresni nei 65 m. – 6 (10,3 %). Iš 58 pacientų sergančių VA-TB buvo vartojantys alkoholį – 34 (58,6 %), rūkė – 42 (72,4 %), sirgo hepatitu (HV) – 6 (10,3 %) ir turėjo kitų gretutinių ligų – 19 (32,8 %).

Išvados. Sergamumas VA-TB Kaune 2012 – 2017 m. didėjo. Vyrų sergamumas VA-TB 2012 – 2017 m. yra didesnis nei moterų. Daugiausiai sirgusiųjų priklausė 45 – 65 m. amžiaus grupei. Sirgusiųjų VA-TB Kaune 2012 – 2017 m. rizikos veiksniai, tokie kaip alkoholio vartojimas, hepatitas, kalėjimas ir esama TB reinfekcija, turėjo įtakos atsparumo išsivystymui.

SUMMARY 2

Author: Rusnė Glinskytė

Title: Drug-resistant pulmonary tuberculosis dynamics in Kaunas from 2012 to 2017.

Objective. To evaluate dynamics of resistant lung tuberculosis in Kaunas in the year 2012 – 2017. **Methods.** Analyzed data was taken of lung tuberculosis (TB) and multidrug – resistant tuberculosis (MDR-TB) patients treated and observed during the period of 2012 – 2017 in Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics Pulmonology Clinic and in Romainiai Tuberculosis Hospital, which were recorded in Microsoft Excel 2010 and processed using SPSS 23.0 software packages. Gender, age, life history and occupational history (including risk factors) were collected from the patients' medical records.

Results. 155 patients treated and observed in Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics Pulmonology Clinic and Romainiai Tuberculosis Hospital in 2012 – 2017 were included in retrospective analysis. TB patients: 97 patients with drug – susceptible tuberculosis (DS-TB) and 58 patients with drug – resistant tuberculosis (DR-TB). Men with DR-TB accounted for 84.5% and women for 15.5%. The incidence of DR-TB was limited to three age groups: from 18 to 44 years – 20 patients (34.5%), from 45 to 65 years old – 32 patients (55.2%) and over 65 years old – 6 patients (10.3%). Out of the 58 patients with DR-TB – 34 patients (58.6%) had used alcohol, 42 patients (72.4%) were smoking, 6 patients (10.3%) had hepatitis (HV), and 19 had other underlying diseases (32.8%). **Conclusions.** Incidence of DR-TB in the year 2012 - 2017 in Kaunas had increased. It is evident that men's morbidity to DR-TB in 2012 - 2017 was higher than women's. The majority of those who were sick were 45-65 years old. Risk factors of the sick with DR-TB in 2012-2017 in Kaunas, such as alcohol consumption, hepatitis, imprisonment and existing TB reinfection, had affected the development of resistance.

INTERESŲ KONFLIKTAS

Interesų konflikto nebuvo.

ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Leidimą išdavė Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centras. Leidimo Nr. BEC-MF-73. Išdavimo data: 2018-11-15.

SANTRAUPOS

TB – tuberkuliozė

VJ-TB – vaistams jautri tuberkuliozė

VA-TB – vaistams atspari tuberkuliozė

DAV-TB – dauginio atsparumo vaistams tuberkuliozė

XDR-TB – plačiam vaistų spektrui atspari tuberkuliozė

TDR-TB – visiškai atspari vaistams tuberkuliozė

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

ULSVIS – Užkrečiamųjų ligų ir jų sukėlėjų valstybės informacinė sistema

SĄVOKOS

M.tuberculosis – bakterija priklausanti Mycobacteriaceae šeimai ir sukelianti tuberkuliozę.

Izoniazidas – antimikobakterinis preparatas, skirtas tuberkuliozei gydyti.

Rifampicinas – antimikobakterinis preparatas, skirtas tuberkuliozei gydyti.

Pirazinamidas – antimikobakterinis preparatas, skirtas tuberkuliozei gydyti.

Etambutolis – antimikobakterinis preparatas, skirtas tuberkuliozei gydyti.

Streptomicinas – antimikobakterinis preparatas, skirtas tuberkuliozei gydyti.

Fluorochinolonai – sintetiniai antibiotikai, naudojami įvairioms bakterinėms infekcijoms gydyti.

Aminoglikozidas – tai plataus veikimo spektro antibiotikai veikiantys Gram+ ir Gram- mikroorganizmus.

Amikacinas – aminoglikozidas veikiantis Gram+ ir tuberkuliozės mikobakterijas.

Kanamicinas – aminoglikozidas veikiantis Gram+ ir tuberkuliozės mikobakterijas.

Kapreomicinas – antimikrobinis preparatas naudojamas plaučių tuberkuliozei, kuri išsivysto dėl jautrių Mycobacterium padermių (Kocho lazdelė yra mikroorganizmas, sukeliantis tuberkuliozės atsiradimą), tais atvejais, kai pirmo pasirinkimo antituberkulioziniai vaitai neturi norimo poveikio arba negali būti naudojami dėl toksinio poveikio arba atsparių tuberkuliozės bakterijų buvimo.

ĮVADAS

Atsparią plaučių tuberkuliozę sukelia M. tuberculosis bakterija, kuri yra atspari vienam iš pagrindinių vaistų – izoniazidui, rifampicinui, pirazinamidui, etambutoliui – arba jų deriniams. Mokslinės literatūros duomenimis, sergamumas atsparia plaučių tuberkulioze yra plačiai paplitęs visame pasaulyje. Atspari plaučių tuberkuliozė yra didėjanti problema ne tik neišsivysčiusiose šalyse, bet ir ekonomiškai stipriose šalyse. Paskutiniais duomenimis didžiausias atvejų skaičius užfiksuotas Rytų Europoje ir buvusiose Sovietų Sąjungos šalyse. 2014 metais didžiausias sergamumas buvo Baltarusijoje (29 %), Lietuvoje (25 %) ir Latvijoje (19 %). Šiame baigiamajame moksliniame darbe bus vertinama atsparios plaučių tuberkuliozės dinamika Kaune 2012 – 2017 metais. Taip pat įvertinamas paplitimas skirtingose amžiaus grupėse, vyrų ir moterų sergamumas bei įvertinama atsparios plaučių tuberkuliozės priklausomybė nuo rizikos veiksnių.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tikslas: Įvertinti atsparios plaučių tuberkuliozės dinamiką Kaune 2012 – 2017 m.

Uždaviniai:

1. Įvertinti sergamumo atsparia plaučių tuberkulioze dinamiką Kaune 2012 – 2017 m.

2. Palyginti vyrų ir moterų sergamumą atsparia plaučių tuberkulioze Kaune 2012 – 2017 m.

3. Palyginti sergamumą atsparia plaučių tuberkulioze skirtingose amžiaus grupėse Kaune 2012 – 2017 m.

4. Įvertinti atsparios plaučių tuberkuliozės priklausomybę nuo rizikos veiksnių Kaune 2012 – 2017 m.

1. Plaučių tuberkuliozė

1.1. Plaučių tuberkuliozės problema

Tuberkuliozė (TB) – tai bakterinė liga, kurią sukelia *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*) ir šiam kompleksui priklausantis organizmas, kuris apima kitas genetiškai susijusias mikobakterijas [1]. Nors TB yra išvengiama ir išgydoma, tačiau ji išlieka viena iš labiausiai paplitusių infekcinių ligų, sukeliančių mirtį visame pasaulyje, o atsparumas gydymui, dažnai vartojamiems antituberkuliozinius vaistus, didėja [2].

Vaistams atspari TB (VA-TB) buvo pastebėta netrukus po to, kai 1940 m. pabaigoje buvo įvesta veiksminga chemoterapija. Streptomicinas buvo pirmasis vaistas, kuris buvo vartojamas plačiai. Pacientai, kurie vartojo šį vaistą, paprastai pasižymėjo greitu klinikiniu pagerėjimu, tačiau gydymo nesėkmės buvo dažnos po pirmųjų trijų gydymo mėnesių. Ištyrus šiuos pacientus, jų tyrimuose *M.tuberculosis*, buvo atsparios streptomicinui. Greitas atsparumas vieno vaisto terapijai lėmė TB kelių vaistų chemoterapijos atsiradimui, kuri išlieka viena iš pagrindinių VA-TB gydymo problemų [1].

1.2. Vaistams atsparios plaučių tuberkuliozės samprata

Yra įvairių apibrėžimų, vartojamų aprašant įvairių rūšių VA-TB:

VA-TB dažniausiai vadininami TB atvejai, kuriuos sukelia *M. tuberculiosis* bakterija, atspari vienam iš pirmo pasirinkimo antituberkuliozinių vaistų: izoniazidui, rifampicinui, pirazinamidui, etambutoliui arba streptomicinui [3, 4].

Dauginio atsparumo vaistams TB (DAV-TB) – tai *M. tuberculiosis* bakterijos, atsparios bent izoniazidui ir rifampicinui [3, 4].

Plačiam vaistų spektrui atspari TB (XDR-TB) – *M. tuberculiosis* bakterija, kuri yra atspari bent izoniazidui, rifampicinui ir bet kokiam fluorochinolonui, taip pat aminoglikozidams (amikacinui, kanamicinui) arba kapreomicinui arba abiem [5].

Visiškai atspari vaistams TB (TDR-TB) – tai *M. tuberculiosis* bakterija, atspari visiems antituberkulioziniams vaistams [6, 7]. Tačiau paskelbtuose tyrimuose, kuriuose buvo aprašytas TDR-TB, nebuvo imami jautrumo tyrimai, taikomi mažiau dažnai vartojamiems preparatams, kurių veikla buvo prieš TB, įskaitant cikloseriną, terizidoną, klofaziminą, linezolidą ar karbapenemus [6, 7].

1.3. Vaistams atsparios plaučių tuberkuliozės etiologija, patogenezė

Atsparumas vaistams priklauso nuo bakterijos padermės gebėjimo mutuoti. Nors dar sunku teigti, tam tikros *M. tuberculiosis* padermių mutacijos priklauso atsparumo vaistams išsivystymui. Tačiau įrodymai parodė, kad Rytų Azijos ir Pekino kilmės padermės įgyja atsparumą greičiau nei euroamerikietiškos kilmės padermės dėl didesnės *in vitro* mutacijos normos [8]. Netgi pradėjus gydyti VA-TB naujais vaistais, atsparumo naujiems antibiotikams gali būti sunku išvengti, ypač jei užkrėtusios padermės yra iš Rytų Azijos ar Pekino [8].

2. Vaistams atsparios plaučių tuberkuliozės paplitimas

2.1. Sergamumas atsparia plaučių tuberkulioze pasaulyje

Visame pasaulyje yra sunku gauti informaciją apie vaistams atsparios TB paplitimą, nes įprastinis skreplių kultūros ir jautrumo vaistams tyrimas nėra įprastai atliekamas naudojant ribotus išteklius, kai liga pasireiškia dažniausiai [9]. Tačiau ši situacija šiek tiek pagerėjo, nes Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) pranešė, kad 37 iš 40 didelės DAV-TB paplitimo šalių bent šiek tiek prižiūri ir teikia ataskaitas apie DAV paplitimą [9].

PSO 2018 m. pasaulinėje tuberkuliozės ataskaitoje apskaičiuota, kad visame pasaulyje apie 3,5 % visų naujų TB atvejų ir 18 % anksčiau gydytų atvejų sukelia DAV arba *M.tuberculiosis* atspari rifampicinui [10]. Todėl, pasaulinio vaistų atsparumo tyrimai rodo, kad VA-TB yra didelė ir vis didėjanti problema [2]. 2018 m. PSO apskaičiavo, kad visame pasaulyje buvo apie 558,000 naujų incidentų DAV-TB, iš jų apskaičiuota, kad 2017 m. buvo užregistruota 230.000 mirčių dėl DAV-TB [11]. Didžiausi DAV-TB atvejų skaičiai užregistruojami Kinijoje, Indijoje, Rusijoje ir buvusios Sovietų Sąjungos šalyse [2, 12 – 20]. Pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas, rezultatai buvo prasti – maždaug 52 % pacientų buvo laikomi išgydytais. Kai bus galima atlikti patobulintą diagnostinį tyrimą, tikėtina, kad per artimiausius kelis dešimtmečius DAV-TB bus pripažinta didžiausia grėsme pasaulinei TB kontrolei [2, 12 – 18].

2.2. Sergamumas atsparia plaučių tuberkulioze Europoje

Nors PSO Europos regionas sudaro tik 3 proc. pasaulinės TB sergamumo, jis pasižymi viena iš didžiausių DAV-TB proporcijų. Nepaisant nuolatinio TB sergamumo mažėjimo per pastarąjį dešimtmetį, TB Europos regione išlieka visuomenės sveikatos grėsmė. 2016 m. Europoje buvo 290 000 naujų TB atvejų ir 26 000 mirčių dėl TB, o tai prilygsta atitinkamai 32 ir 2,8 % 100000 gyventojų [21].

Pagrindinė problema, su kuria susiduria Europa, yra atsparūs TB atvejai ir TB/ŽIV koinfekcija. TB labai asocijuojasi su veiksniais, kurie silpnina imuninę sistemą (ŽIV), taip pat socialiniais veiksniais, tokiais kaip skurdas, nedarbas, įkalinimas, migracija ir žalingais įpročiais, pvz., alkoholio, tabako ir narkotinių medžiagų vartojimas. TB pacientai dažniausiai yra jauni suaugusieji gyvenantys rytinėje Europos dalyje, migrantai ir vietiniai senyvo amžiaus žmonės gyvenantys Vakarų Europoje [1, 21].

Nors Europoje yra gana didelis DAV-TB atvejų paplitimo rodiklis (73 %), gydymo sėkmė tarp šių atvejų nesiekia tikslo (55 %), o tai lemia nuolatinį sergamumą [21].

3. Vaistams atsparios plaučių tuberkuliozės paplitimas Lietuvoje 2012 – 2017 m.

3.1. Sergamumas plaučių tuberkulioze Lietuvoje 2012 m.

2012 m. buvo užregistruoti 1639 tuberkuliozės (nauji ir recidyvai) atvejai arba 54,86 atv./100 tūkst. gyventojų. Naujai užregistruotų TB atvejų skaičius su kiekvienais metais mažėja, tačiau sergamumas naujais TB atvejais nuo 2010 m. ne mažėja, bet po truputį didėja. 2012 m. užregistruoti 1274 nauji plaučių tuberkuliozės atvejai arba 42,64 atv./100 tūkst. gyv., o kartu su recidyvais 1478 arba 49,47 atv./100 tūkst. gyventojų. Per 1998-2012 m. laikotarpį naujų plaučių TB atvejų sumažėjo 42,5 %. Santykinis pastarųjų dviejų metų plaučių TB atvejų (tiek naujų atvejų, tiek naujų ir recidyvų) didėjimas yra nepalanki TB sergamumo tendencija [3].

2012 m. užregistruoti 78 vaikų (0 – 17 metų amžiaus) tuberkuliozės atvejai arba 14,18 atv./100 tūkst. gyventojų. Iki 2012 m. sergamumas vaikų TB sumažėjo nuo 23 atv./100 tūkst. gyv. iki 14,18 atv./100 tūkst. gyv. – ir toliau kiekvienais metais vaikų sergamumas mažėja [3].

DAV-TB ligonių skaičius nuo 2009 m. turi tendenciją mažėti, tačiau anksčiau nuo TB negydytų ligonių, kuriems diagnozuota DAV-TB, skaičius išlieka stabilus – 271 atvejai, iš jų 155

atvejai anksčiau gydyti ir 116 atvejai - negydyti. Daugiausiai DAV-TB sergančių ligonių 2012 m. užregistruota Vilniaus, Kauno ir Klaipėdos apskrityse [3].

3.2. Sergamumas plaučių tuberkulioze Lietuvoje 2013 m.

Užkrečiamųjų ligų ir jų sukėlėjų valstybės informacinėje sistemoje (ULSVIS) 2013 m. užregistruoti 979 plaučių TB, iš kurių 749 patvirtintos skreplių mikroskopijos, su bakterijų kultūra ir be jos, atvejai ir 223 plaučių tuberkuliozės, kai nustatyta bakterijų kultūra, atvejai. Iš visų sirgusiųjų plaučių TB 270 buvo moterys ir 744 – vyrai. Įvairiose amžiaus grupėse sirgusių asmenų daugiausia diagnozuota 18 – 44 metų asmenims (117,4 atv. /100 tūkst. gyv.), mažiausiai – vaikams, jaunesniems nei 18 m. (3,6 atv. /100 tūkst. gyv.). Didžiausias sergamumas buvo užfiksuotas Tauragės apskrityje – 72,4 atv. /100 tūkst. gyventojų, o mažiausias – Telšių apskrityje (25,7 atv. /100 tūkst. gyv.). Iš visų sirgusiųjų plaučių TB 314 (57 %) asmenų nurodė, kad jie piktnaudžiauja alkoholiu, 38 (7 %) – rūko. Taip pat 9 (31 %) asmenys vartojo narkotikus, 7 (24 %) sirgo lėtinėmis ligomis, 6 (21 %) – buvo infekuoti ŽIV. Nuo TB 2013 metais mirė 47 (5 %) pacientai, o 563 (55 %) pacientams ligos baigtis nenurodyta [22].

3.3. Sergamumas plaučių tuberkulioze Lietuvoje 2014 m.

ULSVIS 2014 m. užregistruota 954 (32,4 atv. 100 tūkst. gyv.) kvėpavimo organų TB atvejai, iš kurių – 920 (96,4 %.) atvejų sudarė laboratoriškai patvirtinta plaučių TB. 692 plaučių tuberkuliozės atvejai buvo patvirtinti skreplių mikroskopija, o 215 atvejams – nustatyta bakterijų kultūra. Kvėpavimo organų TB diagnozė buvo nustatyta 299 moterims ir 655 vyrams. Iš visų įvairiose amžiaus grupėse sirgusių asmenų daugiausiai TB diagnozuota 45 – 54 metų amžiaus asmenims (52,4 atv. /100 tūkst. gyv.). Mažiausiai – vaikams (0 – 17 m. amžiaus) 3,4 atv. /100 tūkst. gyv. [23].

Iš visų sirgusiųjų plaučių TB 244 (54 %) asmenų nurodė, kad jie piktnaudžiauja alkoholiu, 21 (5 %) – rūko. 13 (3%) susirgusiųjų nurodė, kad sirgo kitomis lėtinėmis ligomis – onkologinėmis, plaučių, virškinamojo trakto ir kt. – bei buvo infekuoti ŽIV. Socialinė grupė, kuriai priklausė sergantys kvėpavimo organų TB buvo nurodyta 847 (88 %) asmenims. Iš viso sergantieji priklausė 6 socialinėms grupėms: 399 (46 %) asmenys buvo bedarbiai, 201 (23 %) dirbantys asmenys, 151 (17 %) pensininkai, 57 (7 %) neįgalieji, 19 (2 %) moksleiviai ir 9 (1 %) studentai [23].

2014 m. buvo užregistruota 250 (26 %) atvejų, kuriems buvo nustatyta DAV-TB. 858 (90 %) atvejams buvo nustatytas infekcijos tipas, iš jų 536 (62%) atvejams nustatyta lėtinė infekcija, o 322 (38

%) – ūmi liga. Anksčiau nuo TB niekada nebuvo gydyti 879 (92 %) atvejai sirgusiųjų. 2014 m. užregistruotas 71 mirties atvejis nuo kvėpavimo organų TB [23].

3.4. Sergamumas plaučių tuberkulioze Lietuvoje 2015 m.

2015 m. užregistruoti 1083 nauji plaučių TB atvejai, sergamumo rodiklis buvo 37,31 atv./100 tūkst. gyv. 2013–2015 m. duomenimis, daugelyje regionų sergamumo plaučių TB rodiklis mažėjo arba išliko panašiame lygyje. Tačiau sergamumo rodiklis išaugo Tauragės (42,6–54,9 atv./100 tūkst. gyv.) ir Alytaus (40,4–45,7 atv./100 tūkst. gyv.) regionuose. Lyginant su respublikos rodikliu (42,2–37,3 atv./100 tūkst. gyv.), aukščiausias sergamumo rodiklis išliko Marijampolės (65,1–57,2 atv./100 tūkst. gyv.) regione, o žemiausias – Utenos (26,3–25,9 atv./100 tūkst. gyv.), tuo metu Kauno regione 32,2–29,8 atv./100 tūkst. gyv [4].

2015 m. užregistruoti 58 vaikų (0 – 17 m.) TB atvejai, sergamumo rodiklis buvo 11,06 atv./100 tūkst. gyventojų. 2013–2015 m. duomenimis, sergamumas TB jaunesnių kaip 17 m. amžiaus grupėje didėjo daugelyje regionų. Ypač didelis sergamumo rodiklis buvo Šiaulių (18 atv./100 tūkst. gyv.) regione [4].

ULSVIS duomenimis, iš visų sirgusiųjų kvėpavimo organų TB, tik 483 (arba 54,6 %) atvejams buvo nustatyti susirgimo rizikos faktoriai. Iš jų: 259 (53,6 %) ligoniai teigė, kad piktnaudžiauja alkoholiu, 37 (7,6 %) – rūko, 12 (2,5 %) – serga lėtinės ligomis (ŽIV, mažakraujystė, bronchitas, cukrinis diabetas, C hepatitas ir kt.) [4].

ULSVIS 2015 m. duomenimis, 807 (91,3 %) sirgusiųjų buvo priskirti tam tikroms socialinėms grupėms: 411 (50,9 %) buvo bedarbiai, 168 (20,8 %) – dirbantys asmenys, 126 (156 %) – pensininkai, 59 (7,3 %) – neįgalieji, 21 (2,6 %) – vaikai (moksleiviai, ikimokyklinio amžiaus vaikai) [4].

Nuo 2009 m. DAV-TB ligonių skaičius turi tendenciją mažėti, tačiau anksčiau nuo TB negydytų ligonių, kuriems diagnozuota DAV-TB, skaičius išlieka stabilus. Iš visų 2015 m. užregistruotų atvejų (243 atvejai) – negydyti prieš tai buvo 107 ligoniai ir anksčiau gydyti – 134 ligoniai [4].

3.5. Sergamumas plaučių tuberkulioze Lietuvoje 2016 m.

2016 m. užregistruoti 1036 (35,9 atv./100 tūkst. gyv.) nauji plaučių TB atvejai. Lyginant su 2015 m. plaučių TB rodiklis padidėjo Šiaulių (43,8 atv./100 tūkst. gyv.), Utenos (41,6 atv./100 tūkst.

gyv.), Panevėžio (41,1 atv./100 tūkst. gyv.) ir Kauno (31,4 atv./100 tūkst. gyv.) regionuose. Lyginant su šalies vidutiniu rodikliu (35,9 atv./100 tūkst. gyv.) didžiausias sergamumas buvo Marijampolės (52,3 atv./100 tūkst. gyv.), Tauragės (45,5 atv./100 tūkst. gyv.), Šiaulių (43,8 atv./100 tūkst. gyv.), o mažiausias – Vilniaus (25,5 atv./100 tūkst. gyv.) ir Kauno (31,4 atv./100 tūkst. gyv.) regionuose [8].

2016 m. užregistruoti 69 (13,3 atv./100 tūkst. vaikų) vaikų TB atvejai. 2016 m. vaikų sergamumas TB didėjo daugelyje regionų. Didžiausias sergamumo rodiklis buvo Utenos (38,9 atv./ 100 tūkst. gyv.) regione, mažiausias – Klaipėdos (3,29 atv./100 tūkst. gyv.) regione [24].

ULSVIS duomenimis, iš visų sirgusiųjų kvėpavimo organų TB, tik 519 (arba 56 %) ligoniams buvo nustatyti susirgimo rizikos faktoriai. 267 (52 %) ligoniai teigė, kad jie piktnaudžiauja alkoholiu, 33 (6 %) – rūko, 16 (3 %) – serga lėtinėmis ligomis [24].

2016 m. visi sirgusieji kvėpavimo organų TB buvo priskirti tam tikroms socialinėms grupėms. Iš jų 387 (46,2 %) buvo bedarbiai, 225 (27 %) – dirbantys asmenys, 126 (15 %) – pensininkai, 53 (6,3 %) – neįgalieji, 32 (4 %) – studentai ir moksleiviai [24].

Nuo 2012 m. DAV-TB ligonių skaičius turi tendenciją mažėti, tačiau anksčiau nuo TB negydytų ligonių, kuriems diagnozuota DAV-TB, skaičius išlieka stabilus. Iš viso 244 ligoniai: anksčiau gydyti DAV-TB atvejai – 126, nauji DAV-TB atvejai – 118 [24].

3.6. Sergamumas plaučių tuberkulioze Lietuvoje 2017 m.

2017 m. užregistruota 1017 (35,7 atv./100 tūkst. gyv.) naujų plaučių TB atvejų. Lyginant su 2016 m., 2017 m. plaučių TB rodiklis padidėjo Marijampolės (55,8 atv./100 tūkst. gyv.), Alytaus (42,1 atv./100 tūkst. gyv.), Klaipėdos (40,7 atv./100 tūkst. gyv.) ir Vilniaus (26,6 atv./100 tūkst. gyv.) regionuose. Lyginant su šalies vidutiniu rodikliu (35,7 atv./100 tūkst. gyv.) didžiausi rodikliai buvo Marijampolės (55,8 atv./100 tūkst. gyv.), Tauragės (45,2 atv./100 tūkst. gyv.), Alytaus (42,1 atv./100 tūkst. gyv.), Klaipėdos (40,7 atv./100 tūkst. gyv.), Telšių (38,9 atv./100 tūkst. gyv.), Panevėžio ir Šiaulių (36,9 atv./100 tūkst. gyv), o mažiausi – Vilniaus ir Utenos (26,6 atv./100 tūkst. gyv) ir Kauno (30,5 atv./100 tūkst. gyv.) regionuose [25].

2017 m. užregistruotas 71 (13,9 atv./100 tūkst. vaikų) vaikų TB atvejis. Nuo 2014 m. vaikų TB rodiklis išaugo nuo 7,13 iki 13,9 atv./100 tūkst. vaikų. Pastebėta, kad vaikų TB rodiklis didėjo daugelyje regionų. Ypač dideli rodikliai buvo Kauno (27,6 atv./100 tūkst. gyv.), Marijampolės (22,3 atv./100 tūkst. gyv.) ir Tauragės (22,1 atv./100 tūkst. gyv.) regionuose. Mažiausi rodikliai – Telšių (3,8 atv./100 tūkst. gyv.) ir Vilniaus (5,3 atv./100 tūkst. gyv.) regionuose [25].

ULSVIS duomenimis, 2017 m. iš visų sirgusiųjų kvėpavimo organų TB, 431 (arba 47 %) ligoniui buvo nustatyti susirgimo rizikos faktoriai. Apklausus ligonius 225 (52 %) teigė, kad piktnaudžiauja alkoholiu, 28 (7 %) – rūko, 18 (4 %) – serga lėtinėmis ir kt. ligomis [25].

2017 m. 819 (90 %) asmenų, sirgusiųjų kvėpavimo organų TB, buvo priskirti tam tikroms socialinėms grupėms. Iš jų 370 (45 %) buvo bedarbiai, 208 (25 %) – dirbantys asmenys , 140 (17 %) – pensininkai, 53 (7 %) – neįgalieji, 30 (4 %) – studentai ir moksleiviai, 18 (2 %) – kt. socialinės grupės [25].

Nuo 2009 m. DAV-TB atvejų skaičius turi tendenciją mažėti, tačiau anksčiau nuo TB negydytų ligonių, kuriems diagnozuota DAV-TB, skaičius išlieka stabilus. 2017 m. DAV-TB paplitimas – 247 atvejų, iš kurių anksčiau gydyti 139 ir nauji 110 atvejai. Daugiau nei pusė (60 proc.) naujų DAV – TB atvejų registruojama didžiuosiuse Lietuvos miestuose: Vilniuje (34 atv./100 tūkst. gyv.), Kaune (18 atv. atv./100 tūkst. gyv.) ir Klaipėdoje (14 atv. atv./100 tūkst. gyv.) [25].

TYRIMO METODIKA

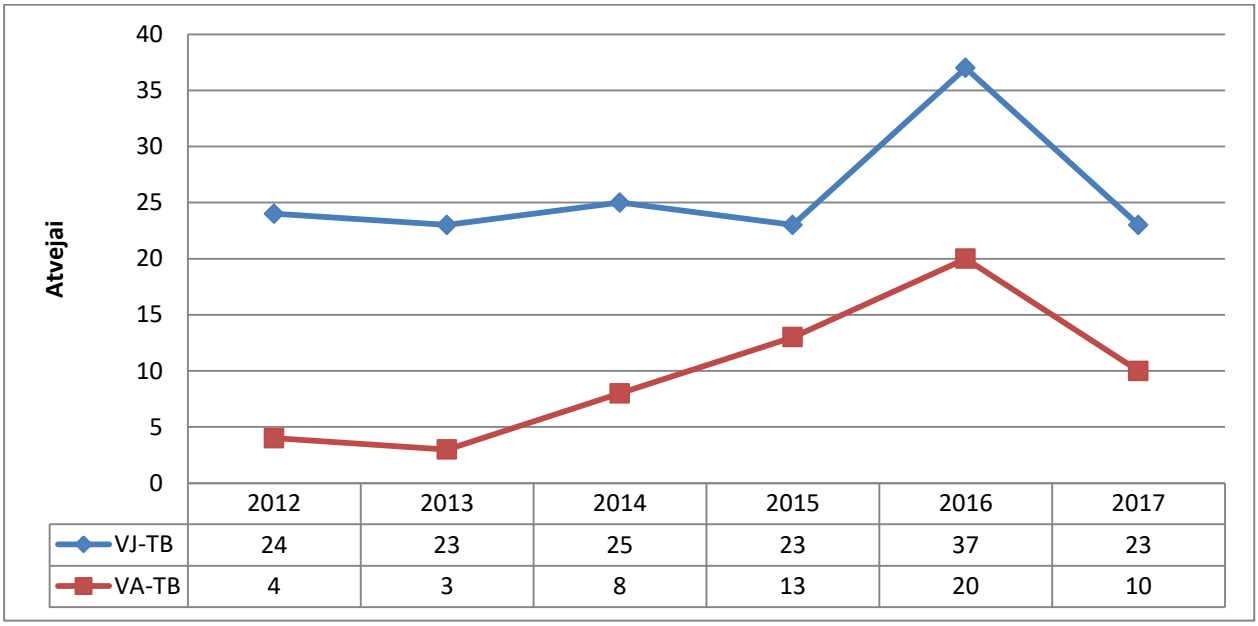
Atliktas retrospektyvinis tyrimas, kuriam atlikti buvo gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Bioetikos centro pritarimas Nr. BEC-MF-73. Išanalizuoti 2012 – 2017 m. LSMU Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje ir Romainių tuberkuliozinėje ligoninėje gydytų ir stebėtų plaučių TB ir DAV-TB sergančių pacientų duomenys, kurie buvo įrašyti į Microsoft Excel 2010 programą. Tiriamųjų lytis, amžius, gyvenimo ir darbinė anamnezės (įskaitant ir rizikos veiksnius) surinkti iš medicininės dokumentacijos.

Gauti duomenys buvo susisteminti ir apdoroti naudojant Microsoft Excel 2010 ir SPSS 23.0 programinius paketus. Dažnis pateiktas absoliučiais skaičiais (n) ir procentine dalimi (proc.).

Binominė regresinė analizė (angl. binomial logistic regression) atlikta siekiant įvertinti rizikos veiksnių (nepriklausomų kintamųjų) įtaką nusakant tikimybę susirgti atsparia plaučių tuberkuliozės forma (lyginant su jautria). Bonferroni korekcija taikyta, siekiant įvertinti statistinį reikšmingumą: statistinis reikšmingumas priimtas kai $p < 0.0271$ (Tabachnick & Fidell, 2014).

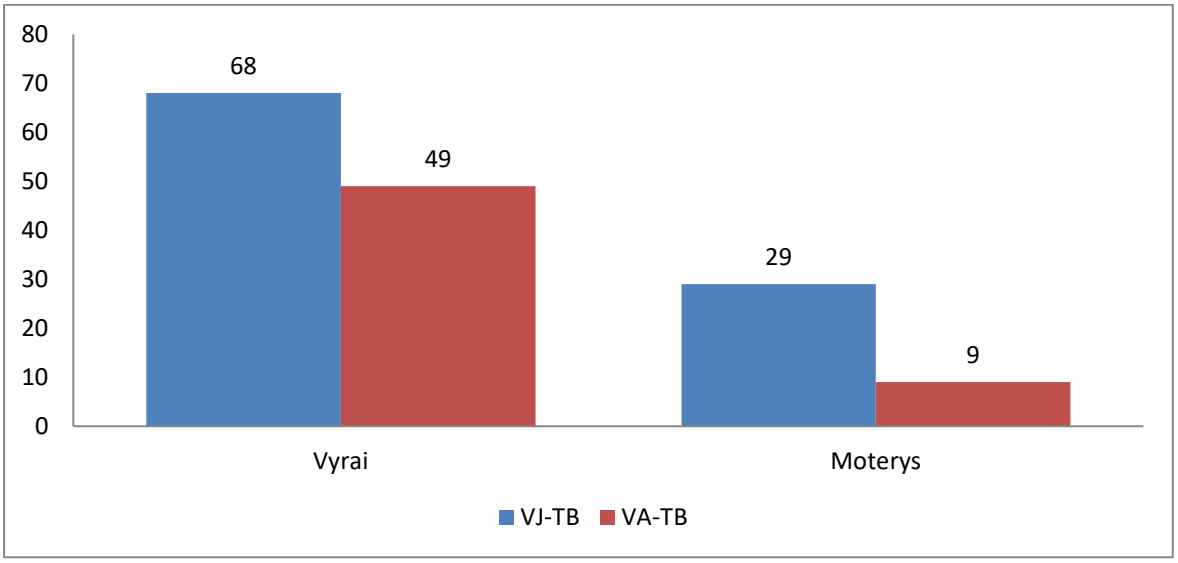
REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Į retrospektyviąją analizę įtraukti 155 LSMU KK Pulmonologijos klinikoje ir Romainių tuberkuliozinėje ligoninėje 2012 – 2017 m. gydyti ir stebėti TB sergantys pacientai: 97 pacientai sirgo vaistams jautria TB (VJ-TB) ir 58 pacientai – VA-TB. Sergančiųjų VA-TB pasiskirstymas pagal metus: 2012 m. – 4 pacientai (6,9 %), 2013 m. – 3 pacientai (5,2 %), 2014 m. – 8 pacientai (13,8 %), 2015 m. – 13 pacientų (22,4 %), 2016 m. – 20 pacientų (34,5 %) ir 2017 m. – 10 pacientų (17,2 %) (1 pav.).



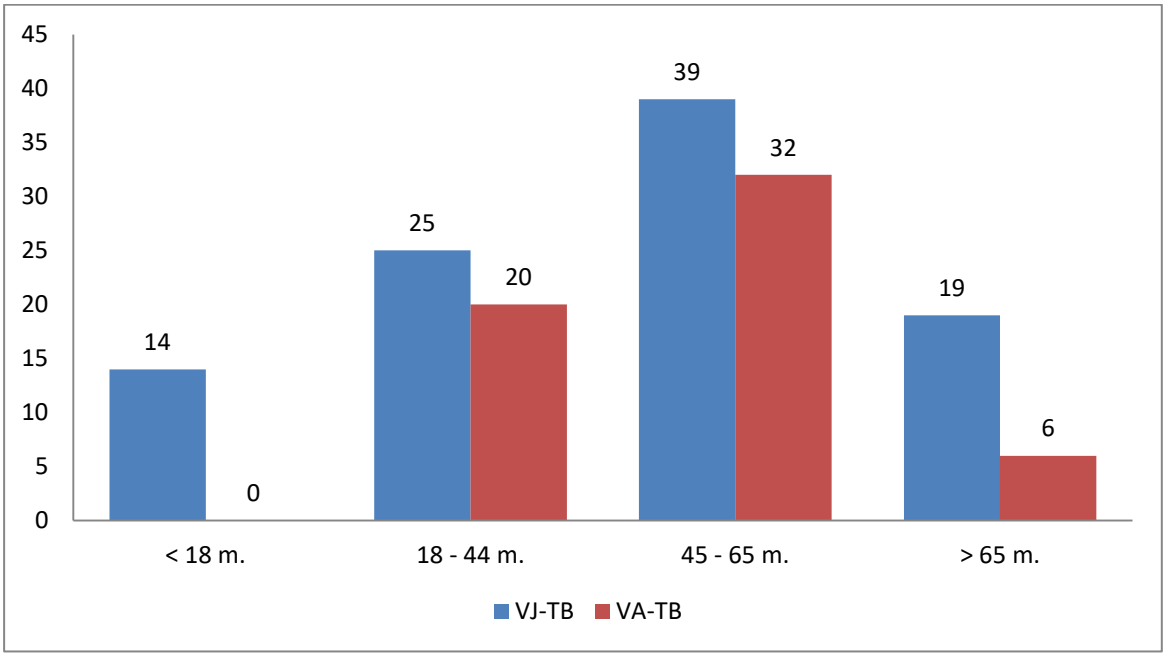
1 pav. Sergamumo plaučių VJ-TB ir VA-TB dinamika Kaune 2012 – 2017 m.

2012 – 2017 m. pasiskirstymas pagal lytį: sergančiųjų VJ-TB vyrų – 68 (70,1 %), moterų – 29 (29,9 %); sergančiųjų VA-TB vyrų – 49 (84,5 %), moterų – 9 (15,5 %) (2 pav.).



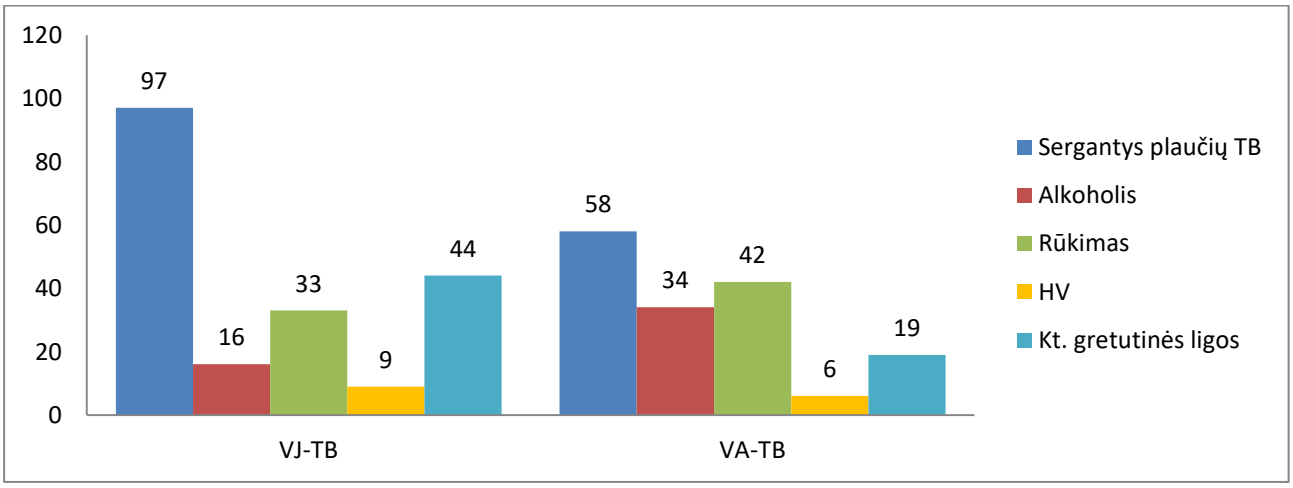
2 pav. Vyrų ir moterų sergamumas plaučių TB Kaune 2012 – 2017m.

Pacientai buvo suskirstyti į keturias amžiaus grupes: jaunesni nei 18 m., nuo 18 iki 44 m., nuo 45 – 65 m. ir vyresni nei 65 m. Sergamumo VJ-TB 2012 – 2017 m. pasiskirstymas pagal amžių: jaunesni nei 18 m. – 14 (14,4 %), nuo 18 iki 44 m. – 25 (25,8 %), nuo 45 – 65 m. – 39 (40,2 %) ir vyresni nei 65 m. – 19 (19,6 %). Sergamumas VA-TB nustatytas tik trijose amžiaus grupėse: nuo 18 iki 44 m. – 20 (34,5 %), nuo 45 – 65 m. – 32 (55,2 %) ir vyresni nei 65 m. – 6 (10,3 %) (3 pav.).



3 pav. Sergamumo pasiskirstymas pagal amžiaus grupes Kaune 2012 – 2017 m.

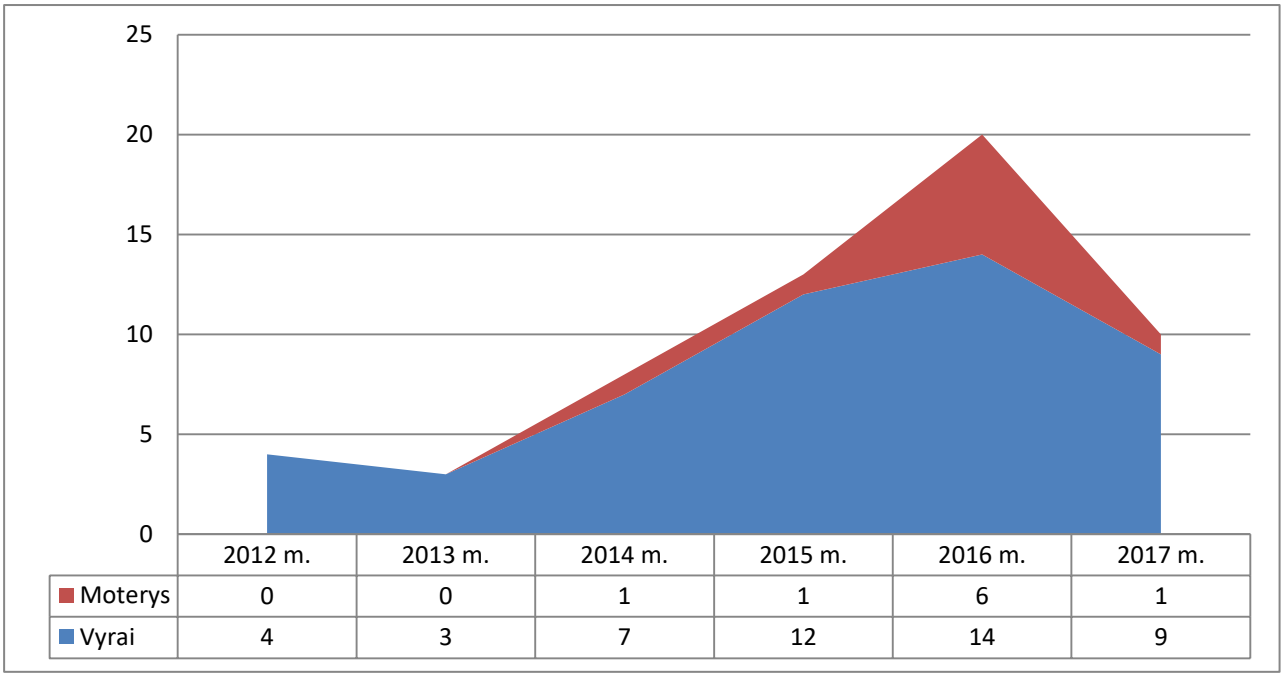
2012 – 2017 m. iš 97 pacientų sergančių VJ-TB buvo vartojantys alkoholį – 16 (16,5 %), rūkė – 33 (34,0 %), sirgo hepatitu (HV) – 9 (9,3 %) ir turėjo kitų gretutinių ligų – 44 (45,4 %). Iš 58 pacientų sergančių VA-TB buvo vartojantys alkoholį – 34 (58,6 %), rūkė – 42 (72,4 %), sirgo hepatitu (HV) – 6 (10,3 %) ir turėjo kitų gretutinių ligų – 19 (32,8 %) (4pav.).



4 pav. Sirgusiųjų plaučių TB Kaune 2012 – 2017 m. rizikos veiksniai.

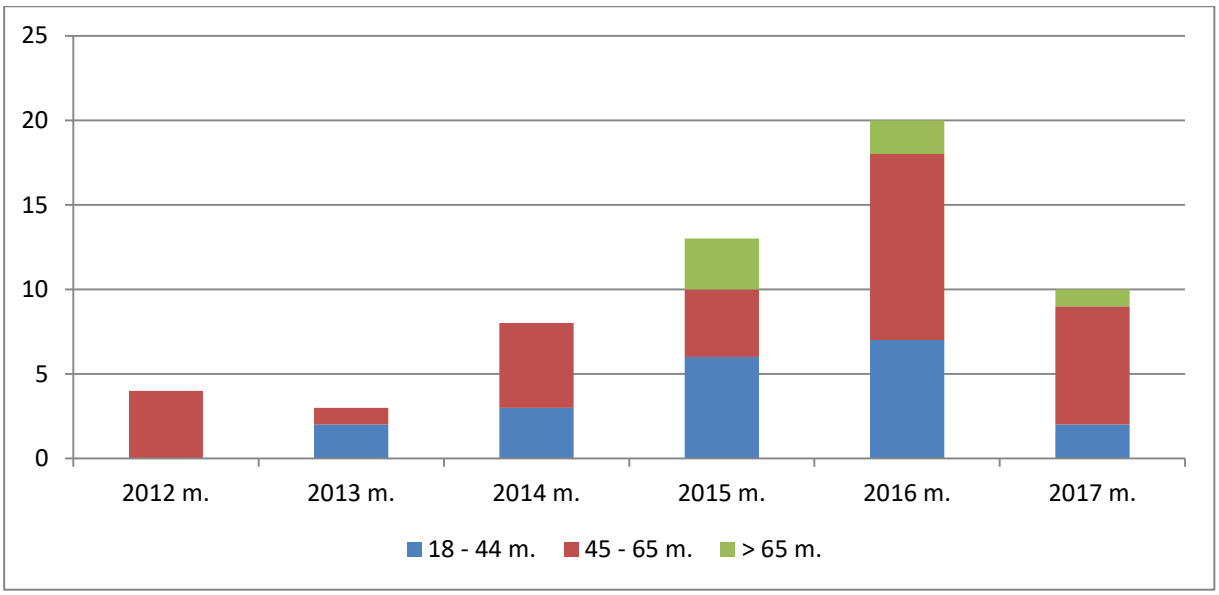
Pastebėta, kad dažniau VA-TB Kaune serga vyrai, nei moterys. 2012 m. ir 2013 m. iš visų VA-TB atvejų buvo vien tik vyrai. 2014 m. vyrų – 7 (87,5 %), moterų – 1 (12,5 %); 2015 m. vyrų – 12

(92,3 %), moterų – 1 (7,7 %); 2016 m. vyrų – 14 (70 %), moterų – 6 (30 %); 2017 m. vyrų – 9 (90 %), moterų – 1 (10 %) (5 pav.).



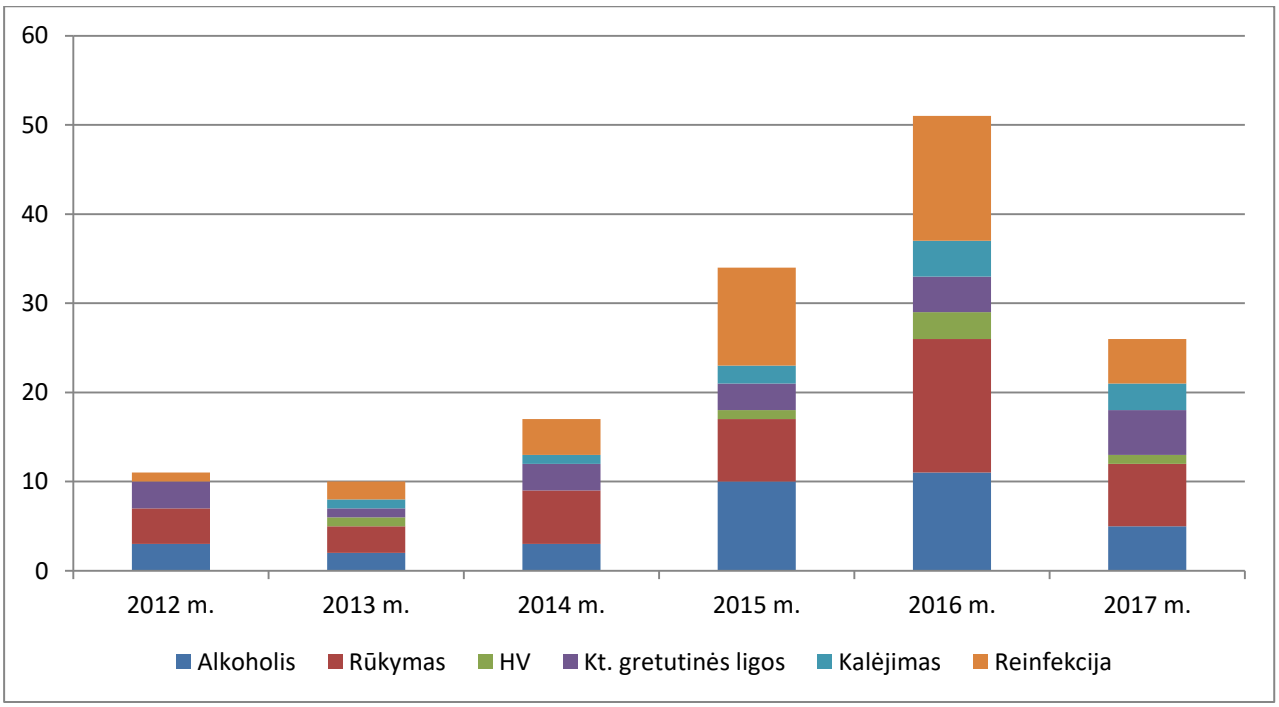
5 pav. Vyrų ir moterų sergamumas VA-TB Kaune 2012 – 2017 m.

Sergamumas VA-TB pagal amžiaus grupes: 2012 m. sergantys priklausė 45 – 65 m. amžiaus grupei – 4 atvejai; 2013 m. 2 (66,7 %) atvejai – 18 – 44 m. amžiaus grupei ir tik 1 (33,3 %) – 45 – 65 m. amžiaus grupei. 2014 m. 3 (37,5 %) atvejai priklausė 18 – 44 m. amžiaus grupei ir 5 (62,5 %) – 45 – 65 m. amžiaus grupei. 2015 m. 6 (42,6 %) atvejai – 18 – 44 m., 4 (30,8 %) atvejai – 45 – 65 m. 2016 m. 7 (35 %) atvejai – 18 – 44 m. amžiaus grupei, 11 (55 %) atvejai – 45 – 65 m. amžiaus grupei. 2017 m. 2 (20 %) atvejai – 18 – 44 m. amžiaus grupei, 7 (70 %) atvejai – 45 – 65 m. amžiaus grupei. 2015 – 2017 m. pastebėtas sergamumas ir tarp vyresnio amžiaus pacientų (> 65 m.): 3 (23,1 %) atvejai 2015 m., 2 (10 %) atvejai 2016 m., 1(10 %) atvejai 2017 m. (6 pav.).

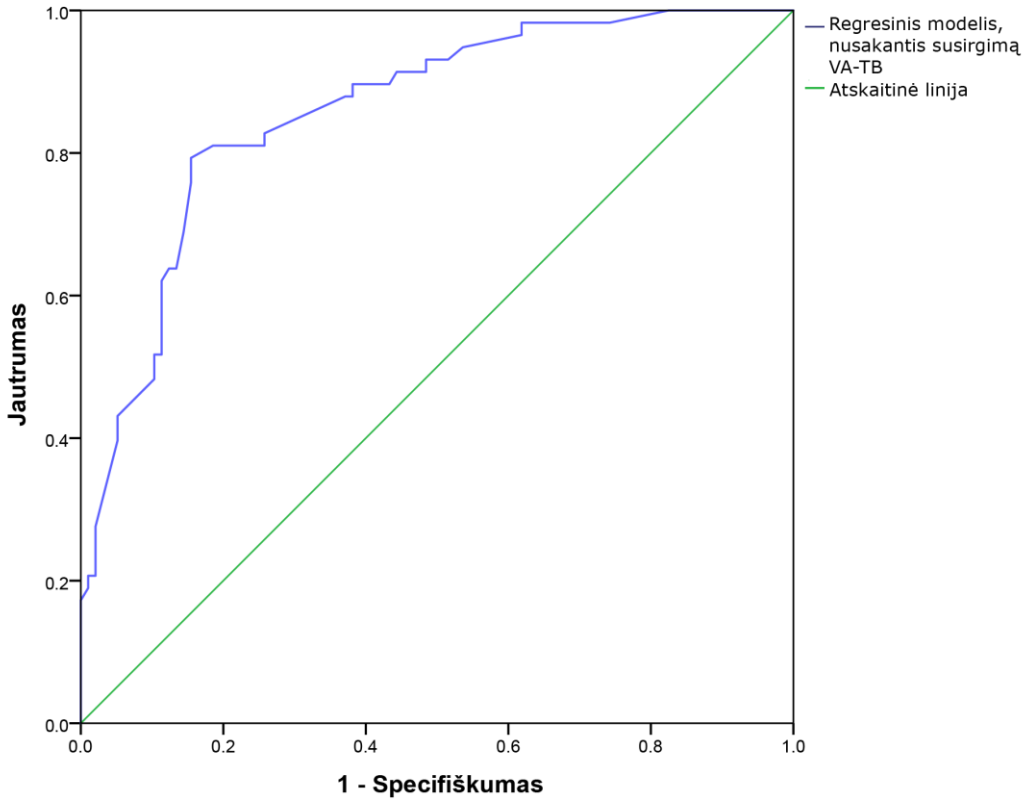


6 pav. Sergamumas VA-TB skirtingose amžiaus grupėse Kaune 2012 – 2017 m.

Nustatytas rizikos veiksnių (alkoholio vartojimas, rūkymas, HV, kt. gretutinių ligų, kalėjimo ir reinfekcijos) pasiskirstymas tarp VA-TB pacientų gydytų 2012 – 2017 m. Kaune. 2012 m. iš 4 sirgusiųjų visi buvo rūkantys, 3 (75 %) vartojantys alkoholį ir turėjo kt. gretutinių ligų, 1 (25 %) buvo ne pirmas TB atvejis. 2013 m. iš 3 sirgusiųjų visi buvo rūkantys, 2 (66,7 %) – vartojantys alkoholį, 2 (66,7 %) buvo ne pirmas TB atvejis ir 1 (33,3 %) – sergantis kt. gretutinėmis ligomis, HV, kalėjęs. 2014 m. iš 8 sirgusiųjų 3 (37,5 %) buvo vartojantys alkoholį ir turėjo kt. gretutinių ligų, 6 (75 %) – rūkantys, 4 (50 %) buvo ne pirmas TB atvejis ir 1 (12,5 %) – kalėjęs. 2015 m. iš 13 sirgusiųjų 10 (76,9 %) buvo vartojantys alkoholį, 7 (53,8 %) – rūkantys, 1 (7,7 %) – sirgo hepatitu, 3 (23,1 %) – sergantys kt. gretutinėmis ligomis, 11 (84,6 %) buvo ne pirmas TB atvejis ir 2 (15,4 %) – kalėję. 2016 m. iš 20 sirgusiųjų 11 (55 %) buvo vartojantys alkoholį, 15 (75 %) – rūkantys, 3 (15 %) – sirgo hepatitu, 14 (70 %) buvo s TB atvejis, 4 (20 %) – sergantys kt. gretutinėmis ligomis ir kalėję. 2017 m. iš 10 sirgusiųjų 5 (50 %) buvo ne pirmas TB atvejis, vartojantys alkoholį, sergantys kt. gretutinėmis ligomis, 7 (70 %) – rūkantys, 1 (10 %) – sirgo hepatitu ir 3 (30 %) – kalėję (7 pav.).



7 pav. Sergančiųjų VA-TB Kaune 2012 – 2017 m. rizikos veiksniai.



8 pav. Sprendimus priimančiojo kreivės (angl. *Receiver operating characteristic* – ROC) plotas po kreive (angl. *Area under the curve*) – 0.859 (95% patikimumo intervalas nuo 0.799 iki 0.918). Pagal *Hosmer et al.* (2013) – puikus priklausomojo kintamojo išskirstymas pagal požymius.

Binominės regresinės analizės modelis (angl. binomial logistic regression) naudotas siekiant įvertinti (amžiaus, reinfekcijos, alkoholio, rūkymo, hepatito, kitų gretutinių ligų, kalėjimo) rizikos

veiksnių (nurodytų 7 pav.) įtaką nustatyti pacientų susirgimo VA-TB rizikai. Logistinės regresijos modelis buvo statistiškai reikšmingas, $\chi2(9) = 66.032$, $p < 0.001$. Modelis paaiškino 62.3% (Nagelkerke R2) susirgusiųjų plaučių VA-TB dispersijos ir teisingai išskirstyta 78.7% atvejų. Jautrumas yra 62.1%, specifiškumas yra 88.7%, teigiama nuspėjamoji vertė (angl. positive predictive value) yra 76.6%, o neigiama nuspėjamoji vertė (angl. negative predictive value) yra 79.6%. Iš 7 nuspėjamųjų veiksnių buvo 5 statistiškai reikšmingi (detali informacija 1 lentelėje).

	B	SE	Wald	df	p reikšmė	Šansų santykis	Šansų santykių 95% CI	
							Nuo	Iki
Amžius	0.705	0.720	0.959	3	0.327	2.025	0.493	8.310
Reinfekcija	-1.014	0.474	4.575	1	0.032	0.363	0.143	0.919
Alkoholis	-1.782	0.552	10.434	1	0.001	0.168	0.057	0.496
Rūkymas	-0.615	0.523	1.385	1	0.239	0.540	0.194	1.506
Hepatitas	1.827	0.845	4.678	1	0.031	6.216	1.187	32.550
Kt. gretutinės ligos	0.506	0.489	1.069	1	0.301	1.658	0.636	4.325
Kalėjimas	-3.627	1.301	7.769	1	0.005	0.027	0.002	0.341
Konstanta	2.873	1.403	4.194	1	0.041	17.698	NA	NA

B – koeficientas, nurodantis tikimybę pasveikti (nestandartizuotas regresijos svoris); SE – regresijos svorio nuokrypis; Wald – kiekvieno atskirai nusakomojo kintamojo $\chi2$ testas; df – laisvės laipsniai (angl. *degrees of freedom*).

1 lentelė. Logistinės regresijos analizė, remiantis (amžiaus, reinfekcijos, alkoholio vartojimo, rūkymo, hepatito, kitų gretutinių ligų ir kalėjimo) rizikos veiksniais (nurodytais 7 pav.), siekiant nusakyti tikimybę susirgti atsparia plaučių tuberkulioze 2012-2017 metais.

Remiantis rezultatais (1 lentele), galima teigti, kad alkoholio vartojimas, hepatitas, kalėjimas ir esama TB reinfekcija yra rizikos veiksniai susirgti VA-TB.

IŠVADOS

1. Sergamumas VA-TB Kaune 2012 – 2017 m. didėjo. Nuo 2014 iki 2016 m. sergamumas VA-TB laipsniškai didėjo. 2013 m. ir 2017 m. buvo užfiksuotas VA-TB sergamumo sumažėjimas.

2. Vyrų sergamumas VA-TB 2012 – 2017 m. yra didesnis nei moterų. Nuo 2013 m. iki 2016 m. vyrų sergamumas laipsniškai didėja.

3. Sergamumas VA-TB Kaune 2012 – 2017 m. jaunesnių kaip 18 m. amžiaus grupėje neužregistruotas. Daugiausiai sirgusiųjų priklausė 45 – 65 m. amžiaus grupei. Mažiausiai sirgusiųjų VA-TB buvo vyresni kaip 65 m. amžiaus.

4. Sirgusiųjų VA-TB Kaune 2012 – 2017 m. rizikos veiksniai, tokie kaip alkoholio vartojimas, hepatitas, kalėjimas ir esama TB reinfekcija, turėjo įtakos atsparumo išsivystymui.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Tuberculosis. Avalable at: https://www.erswhitebook.org/chapters/tuberculosis/
2. Zignol M, van Gemert W, Falzon D, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. Bull World Health Organ 2012; 90:111.
3. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2012 m. apžvalga. Vilnius: ULAC; 2012. p. 103-107. Prieiga per internetą: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/apzvalga_2012.pdf *)*
4. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2015 m. apžvalga. Vilnius: ULAC; 2015. p. 105-109. Prieiga per internetą: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/SergamumasUL2015.pdf
5. World Health Organization. Laboratory XDR-TB definitions. Meeting of the Global XDR TB Task Force. WHO, Geneva 2006.
6. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in iran. Chest 2009; 136:420.
7. Udwadia ZF, Amale RA, Ajbani KK, Rodrigues C. Totally drug-resistant tuberculosis in India. Clin Infect Dis 2012; 54:579.
8. Friedland G, Moll AP, Shenoi SV, et al. Extensively and multidrug resistant tuberculosis (XDR/MDR TB) in Tugela Ferry, South Africa; Five years later. Oral Late Breaker. International Union Against TB and Lung Disease, Kuala Lumpur, Malaysia, November 2012.
9. Zignol M, Dean AS, Falzon D, et al. Twenty Years of Global Surveillance of Antituberculosis-Drug Resistance. N Engl J Med 2016; 375:1081.
10. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 160.
11. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en.
12. Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China. N Engl J Med 2012; 366:2161.
13. Poudel A, Nakajima C, Fukushima Y, et al. Molecular characterization of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolated in Nepal. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:2831.
14. Taype CA, Agapito JC, Accinelli RA, et al. Genetic diversity, population structure and drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Peru. Infect Genet Evol 2012; 12:577.
15. Tessema B, Beer J, Emmrich F, et al. Analysis of gene mutations associated with isoniazid, rifampicin and ethambutol resistance among Mycobacterium tuberculosis isolates from Ethiopia. BMC Infect Dis 2012; 12:37.
16. Singla N, Singla R, Jain G, et al. Tuberculosis among household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in Delhi, India. Int J Tuberc Lung Dis 2011; 15:1326.

17. Loewenberg S. India reports cases of totally drug-resistant tuberculosis. Lancet 2012; 379:205.
18. Chen L, Li N, Liu Z, et al. Genetic diversity and drug susceptibility of Mycobacterium tuberculosis isolates from Zunyi, one of the highest-incidence-rate areas in China. J Clin Microbiol 2012; 50:1043.
19. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. Lancet 2010; 375:1830.
20. Global tuberculosis report 2011. Geneva: World Health Organization; 2011. Licence: ISBN 978 92 4 156438 0.
21. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018 – 2016 data. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/364663/tb-report-2018.pdf?ua=1
22. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2013 m. apžvalga. Vilnius: ULAC; 2013. p. 107-109. Prieiga per internetą: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/leidiniai/sergamumas_2013.pdf
23. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2014 m. apžvalga. Vilnius: ULAC; 2014. p. 107-109. Prieiga per internetą: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/leidiniai/Sergamumo%20užkrečiamosiomis%20ligomis%20Lietuvoje%202014%20m_%20apžvalga.pdf
24. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2016 m. apžvalga. Vilnius: ULAC; 2016. p. 109-112. Prieiga per internetą: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/leidiniai/Sergamumo_apzvalga_2016.pdf
25. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2017 m. apžvalga. Vilnius: ULAC; 2017. p. 115-118. Prieiga per internetą: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/sergamumas2017.pdf