



6th MACEDONIAN CONGRESS OF INFECTIOUS DISEASES WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION



11 - 13 November, 2022
h. Drim, Struga, N. Macedonia



ABSTRACT BOOK



No resistance to Tenofovir

It is difficult to develop resistance to Entecavir in naïve patients ($\approx 1\%$)

"HBV DNA" is suppressed as long as they are used

They regress fibrosis

Long treatment period, difficult to cut especially in advanced stage

Unfortunately, even under effective treatment, HCC can develop.

HBsAg loss is very difficult with current treatments

The treatments we do today in the treatment of CHB are suppressive treatments. Numerous phase studies for functional cure are in progress. Unfortunately, these studies are not promising in the near future. To provide a cure, cccDNA and integrated HBV DNA should be targeted directly and destroyed.

CHB INFECTION IS A "SUPPRESSABLE" AND "CONTROLLABLE" DISEASE TODAY.

ТЕРАПИСКИ ЕФЕКТ НА ДИРЕКТНО ДЕЛУВАЧКИ АНТИВИРУСНИ ЛЕКОВИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН Ц ХЕПАТИТИС

Б. Тошевски, М. Димзова, М. Гашева, Б. Петреска, Д. Јакимовски, С. Матеска

Клиника за инфективни болести и фебрилни состојби-Скопје, Република Северна Македонија

ВОВЕД: Хепатитис Ц вирусот (ХЦВ) претставува еден од главните причинители за развој на хроничен хепатитис, цироза на црниот дроб и хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

ЦЕЛИ: да се утврди ефикасноста на директно делувачки антивирусни лекови (ДААс) кај пациенти со хроничен хепатитис Ц (ХХЦ)

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ: На Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби – Скопје, лекувани беа вкупно 245 пациенти со ХХЦ со ДААс, во тек на 8, 12 или 16 недели. Кај сите пациенти пред започнување на лекувањето направени се комплетни биохемиски иследувања, присуство на анти ХЦВ антитела, одредено е нивото на рибонуклеинската киселина (РНК) на ХЦВ во серум и генотипизација на ХЦВ. Со транзиентна еластографија (ТЕ) утврдено е присуство на фиброза на црниот дроб (Ф). Ефикасноста на терапијата е проценувана 12та недела по комплетирање на лекувањето, дефиниран како стабилен вирусолошки одговор (СВО), односно отсуство на РНК на ХЦВ со молекуларна дијагностика- полимераза верижна реакција (ПЦР).

РЕЗУЛТАТИ: Кај 218 (88,9%) спроведена и утврден е терапевтски ефект. Претходно биле лекувани со интерферон. Просечната возраст на лекуваните пациенти доминација на машкиот пол. Виремија (HVL) беа 48.1 %, со Г2 вкупно 2 пациенти, со Г3 вкупно 1 пациент со коинфекција со ХИВ. Ф1 беа 78 пацеинти (35,8%), напредната фиброза или цироза беа 206 (94,5%) лекувани пациенти.

ЗАКЛУЧОК: високиот процент на директно делувачки антивирусни лекови за елиминација на ХХЦ.

КЛУЧНИ ЗБОРОВИ: хроничен хепатитис Ц, антивирусни лекови, стабилна вирусолошка одговорност

SAFETY AND EFFICACY OF DIRECTLY ACTING ANTIVIRAL THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION

M. Dimzova, M. Gasheva, V. Semenakova, S. Matevska

Clinic for Infectious Diseases, Ss. Cyril and Methodius University, Republic of Macedonia

Introduction: Approval of directly acting antiviral drugs in the treatment of patients with chronic hepatitis C (CHC) has dramatically enhanced the treatment options for patients compared to the standard of interferon based treatment.

Aim: to evaluate the safety and efficacy of directly acting antiviral treatment of patients with CHC.

Material and methods: 245 patients with CHC (>18 years old) were treated with DAAs in the University Clinic for Infectious Diseases. The study was based on data from 2000 with lower detection limit. The combination of sofosbuvir and velpatasvir was used depending on the genotype. The primary endpoint was sustained virologic response (SVR).

РЕЗУЛТАТИ: Кај 218 (88,97%) пациенти терапијата е комплетно спроведена и утврден е терапискиот ефект. Од нив 55 (25,2%) пациенти претходно биле лекувани со пегилиран интерферон со и без рибавирин. Просечната возраст на лекуваните пациенти беше $48.19 \pm 19,1$ години, со доминација на машкиот пол од 61.4%. Со висок степен на базална РНК виремија (HVL) беа 48.1 %, со генотип (Г) 1 вкупно 131 пациент (60%), со Г2 вкупно 2 пациенти, со Г3 вкупно 39 (17,8 %), со Г4 вкупно 45 (20,6%) и 1 пациент со коинфекција Г1 и Г3. Без или со минимална фиброза Ф0/Ф1 беа 78 пациенти (35,8%), степен Ф2 утврден кај 37 (16,9%), додека со напредната фиброза или цироза, Ф3 и Ф4 беа 89 (40,8%). СВО е постигнат кај 206 (94,5%) лекувани пациенти.

HEPATITIDES
VIRAL

ЗАКЛУЧОК: високиот процент на СВО, 94,5% од лекуваните пациенти, директно делувачки антивирусни лекови ги сврстува во потентна терапија за елиминација на ХХЦ.

КЛУЧНИ ЗБОРОВИ: хроничен хепатитис Ц, директно делувачки антивирусни лекови, стабилен вирусолошки одговор

SAFETY AND EFFICACY OF SOFOSBUVIR BASED THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION

M. Dimzova, M. Gasheva, B. Toshevski, B. Petreska, D. Jakimovski, S. Matevska, V. Semenakova-Cvetkovska, M. Bosilkovski

Clinic for Infectious Diseases and Febrile Diseases Conditions, Skopje, North Macedonia

Introduction: Approval and utilization of direct-acting antivirals (DAAs) in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection have dramatically enhanced the sustained virologic response (SVR) in the treated patients compared to the suboptimal SVR rates and significant adverse effects of interferon based treatments.

Aim: to evaluate the safety and efficacy of Sofosbuvir based regimens in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection.

Material and methods: A prospective study of 44 chronic HCV-infected adults (>18 years old) without decompensated cirrhosis was conducted at the University Clinic for Infectious Diseases in Skopje. Diagnosis of chronic HCV infection was based on detection of HCV RNA in serum or plasma with Abbott m 2000 with lower detection limit of 15 IU/ml. The patients were treated with the combination of sofosbuvir + either daclatasvir or ledipasvir or velpatasvir depending on the genotype for 12 weeks. All patients were evaluated for sustained virologic response at post treatment week 12 (SVR12), and all

adverse events were monitored during treatment and follow-up period.

Results: Genotype (GT) 1 was predominant at 68.18% followed by GT 3 at 22.72% , GT 4 at 6.82% and GT 2 with 2.27%. For $Z = 5.78$ and $p < 0.001$ ($p = 0.000$) HCV RNA 4th week of therapy has significantly lower values compared to HCV RNA at baseline. For $Z = 4.54$ and $p < 0.001$ ($p = 0.000$) HCV RNA 12th week of therapy was significantly lower compared to HCV RNA 4th week of therapy. Overall 97.7% of the patients achieved SVR12 ($n = 43/44$). Most notable complaints were headaches and malaise at 4.55% each, while 56.82% of the patients had no side effects at all.

Conclusion: Sofosbuvir-based regimens in the treatment of patients with chronic HCV infection were highly efficacious with excellent safety and tolerability.

Key words: chronic hepatitis C, DAAs, sofosbuvir, sustained virologic response, genotype

ЕФИКАСНОСТ НА ТЕРАПИЈА СО ДИРЕКТНО ДЕЛУВАЧКИ АНТИВИРУСНИ ЛЕКОВИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТИС Ц И ЦРНОДРОБНА ЦИРОЗА

Б. Петреска, Б. Тошевски, М. Димзова, М. Гашева, Д. Јакимовски,
С. Метеска

ЈЗУУ Клиника за инфективни болести и фебрилни состојби-Скопје, Р.С.
Македонија

ВОВЕД: Хепатитис Ц вирусот (ХЦВ) е еден од причинителите на хроничен хепатитис, црнодробна цироза и хепатоцелуларен карцином.

ЦЕЛИ: да се утврди ефикасноста на терапијата со директно делувачки антивирусни лекови (ДААс) кај пациентите со хроничен хепатитис Ц (ХХЦ) кои имаат црнодробна цироза.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ: направена е ретроспективна анализа на вкупно 245 пациенти со ХХЦ лекувани на Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби-Скопје со ДААс. Кај сите пациенти дијагнозата на ХЦВ инфекцијата беше потврдена со одредување на присуството на анти-ХЦВ антитела, нивото на вирусното оптоварување ХЦВ РНА во серум и генотипизација и направени беа комплет биохемиски иследувања. Степенот на напредното црнодробното оштетување дефинирано како црнодробна цироза беше одредуван со транзиентна еластографија со скор Ф4 (>12,5кПа), како и серумски биомаркери APRI (>1,5) и FIB4 (>1,5). Пациентите беа лекувани со ДААс во тек на 8,12,16 или 24 недели со или без рибавирин. Ефикасноста на терапијата дефинирана како стабилен

вирусолошки одговор (СВО) 12 недели проценета со одредување на вирусното со молекуларна дијагностика-полимер

РЕЗУЛТАТИ: кај 218/245 (88,97%) пациенти терапијата со ДААс е комплетно спроведена. Кај 206/218 (94,5%) пациенти. Кај 68/245 (27,8%) пациенти со црнодробна цироза (Ф4 со средна вредност 2,66 и FIB4 со средна вредност 1,5) на машкиот пол 60,29% и генотип 1 (33,82%) пациенти покрај ДААс, најголемиот број е третиран во тек на комплетно завршена кај 66/68 (97,1%) пациенти. Не е верифицирана ефикасноста на терапијата со ДААс кај цироза ($p = 0.6664$).

ЗАКЛУЧОК: третманот со ДААс кај пациенти со цироза покажува висока ефикасност во елиминација на ХЦВ инфекцијата, како и кај пациенти со цироза.

КЛУЧНИ ЗБОРОВИ: црнодробна цироза, лекови, стабилен вирусолошки одговор

OVERVIEW OF TREATED WITH DAA'S - SINGLE CENTER

B. Todorovska, F. Licoska Jos
Ristovska, M. Genadieva Dimit
University Clinic for Gastroenterology
"Ss. Cyril and Methodius", Skopje

INTRODUCTION: 50-85% of patients with chronic hepatitis which leads to the liver damage and increased risk for liver failure. 0.5 - 2.3% of the world's population is 1,5 - 1,8%. The directly acting antiviral therapy (DAA) has a cure rate above 95%. **OBJECTIVE:** to assess the efficacy of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. **RESULTS:** In this retrospective study, 79 patients in the study were treated with antiviral therapy: one group

Elbasvir (Zepatier), the other group of 21 patients received Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir (Qurevo) + Dasabuvir (Exviera) and the last group of 19 patients received Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa). All patients before starting treatment were analyzed for: genotype, viral load, assessment of liver function and assessment of liver fibrosis using shear wave elastography. Overall treatment of all groups of patients lasts 12 weeks. Undetectable levels of HCV RNA levels 24 weeks after the end of treatment was considered as SVR. **RESULTS:** Males were dominating, 67.1% of patients were men and 32.9% were women. A mean age of patients was 45.3 years. SVR was achieved in 75 patients (94.9%), 38 of patients (97.4%) were in the Zepatier group, 18 (85.79%) in the Qurevo/Exviera group and 19 patients (100%) in the Epclusa group. Mild fatigue (at few patients) were reported as side effects. **CONCLUSION:** There was a high rate of SVR among chronic hepatitis C patients treated with DAA's of 94.9%.

Keywords: Chronic hepatitis C, DAA's, sustained virologic response

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF DIRECT-ACTING ANTIVIRALS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

D. Jakimovski^{1,2}, M. Dimzova^{1,2}, M. Gasheva¹, N. Kuzmanovski¹, B. Petreska¹, S. Mateska¹, K. Poposki^{1,2}, A. Stamenkovska³, K. Spasovska^{1,2}, K. Kapsarov¹, B. Toshevski¹

¹University Clinic for Infectious Diseases and Febrile Conditions, 1000 Skopje, Republic of North Macedonia

²Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, 1000 Skopje, Republic of North Macedonia

³Public Health Institution General Hospital - Gevgelija

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) patients are prone to hepatitis C virus (HCV) infection due to treatment methods like hemodialysis and kidney transplantation. Additionally, HCV-infected patients have a 23% greater risk of CKD compared to uninfected patients.

Objectives: To evaluate the effectiveness and safety of direct acting antivirals (DAAs) available in CKD patients with HCV infection in North Macedonia.

Material and methods: In this retrospective study conducted at the University Clinic for infectious diseases and febrile conditions in Skopje, 245 patients were enrolled from 2015 to 2020. Patients with chronic hepatitis C that were treated with DAAs and had completed treatment were stratified into 2 groups. Group I had verified CKD as comorbidity, group II was without. Renal function was evaluated at the beginning and during the treatment. We

evaluated sustained virologic response (SVR) as primary endpoint.

Results: Among 245 patients, 218 completed treatment at the end of the study period after end of treatment. Group I had 55±13 and domination of male sex of 67% with mean age of 46±13 and domination of HCV RNA was registered in 14 patients (43%) in group II. Genotype 1 infection was 62% in group II. SVR was achieved in 159 (94%) in group II. Renal function was stable in both groups. We didn't find any statistical differences between the groups.

Conclusion: DAAs therapy in patients with CKD has good effectiveness. DAAs showed no deterioration of renal function.

Keywords: hepatitis C, chronic kidney disease

DE RITIS СООДНОС КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХЕПАТИТИС Б

С. Матеска, М. Гашева, Б. Тошева, К. Попоски, М. Димзова

ЈЗУ УКлиника за инфективни болести, Медицински факултет, Скопје, Р.С. Македонија

ВОВЕД: Соодносот помеѓу серумскиот аланин трансаминаза (ALT) и аланин трансаминаза (ALP) на 50 години. Кај хроничен вирусен хепатитис Б предвидува долгорочни компликации.

ЦЕЛ Да се утврди дали De Ritis-овиот сооднос како предиктивен маркер за прогресија кај пациенти со хроничен хепатитис Б.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ: Најголемиот број пациенти од Клиника за инфективни болести со хронична хепатитис Б беа реализирани лабораториски испитувања и детекција на ХБВ ДНК со полимеразна ланкасна реакција беа групирани во две групи соодветно со Association for the Study of the Liver (ASL) и ХБВ вирусна инфекција- инактивна хепатитис Б (ХХБ).

patients received Ombitasvir/ (Exviera) and the last group of (Epclusa). All patients before type, viral load, assessment of using share wave elastography, lasts 12 weeks. Undetectable d of treatment was considered 67.1% of patients were men ts was 45.3 years. SVR was (97.4%) were in the Zepatier oup and 19 patients (100%) ients) were reported as side SVR among chronic hepatitis

virologic response

CT-ACTING IC HEPATITIS C AND

N. Kuzmanovski¹,
menkovska³,

ile Conditions, 1000

ersity in Skopje, 1000

lija

ts are prone to hepatitis C
e hemodialysis and kidney
have a 23% greater risk

of direct acting antivirals
n North Macedonia.

study conducted at the
onditions in Skopje, 245
with chronic hepatitis C
reatment were stratified
y, group II was without.
uring the treatment. We

evaluated sustained virologic response (SVR) at week 12 after treatment as primary endpoint.

Results: Among 245 patients, 218 completed DAAs treatment and follow up period after end of treatment. Group I included 49 patients, with mean age 55 ± 13 and domination of male sex of 65%. Group II included 169 patients with mean age of 46 ± 13 and domination of male sex of 60%. High viral load of HCV RNA was registered in 14 patients in group I (28%) and 83 out of 169 (43%) in group II. Genotype 1 infection was detected within 49% in group I and 62% in group II. SVR was achieved in 46(94%) patients in group I and 159 (94%) in group II. Renal function did not show deterioration in both of the groups. We didn't find any statistical significance between the two groups.

Conclusion: DAAs therapy in patients with chronic hepatitis C and CKD has good effectiveness. DAAs showed good safety profile and did not affect deterioration of renal function.

Keywords: hepatitis C, chronic kidney disease, DAAs efficacy

DE RITIS СООДНОС КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТИС Б

С. Матеска, М. Гашева, Б. Тошевски, Б. Петреска, Д. Јакимовски, К. Попоски, М. Димзова

ЈЗУ УКлиника за инфективни болести и фебрилни состојби, Медицински факултет, Скопје, Р.С. Македонија

ВОВЕД: Соодносот помеѓу серумските нивоа на аспартат трансминаза (AST) и аланин трансминаза (ALT) е опишан од Де Ритис пред речиси 50 години. Кај хроничен вирусен хепатитис, покачениот сооднос AST/ALT предвидува долгорочни компликации, вклучително и фиброза и цироза.

ЦЕЛ Да се утврди дали De Ritis-овиот (ACT/ALT) сооднос може да се користи како предиктивен маркер за проценка на пациенти инактивни носители и пациенти со хроничен хепатитис Б.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ: Направена беше проспективна студија на Клиника за инфективни болести и фебрилни состојби- Скопје на 51 пациент со хронична хепатитис Б вирусна инфекција. Кај сите пациенти беа реализирани лабораториско-биохемиски и серолошки анализи, како и детекција на ХБВ ДНК со полимераза верижна реакција. Пациентите беа групирани во две групи согласно критериумите на EASL (European Association for the Study of the Liver) и тоа пациенти со хронична хепатитис Б вирусна инфекција- инактивни носители (ИН) и пациенти со хроничен хепатитис Б (ХХБ).

РЕЗУЛТАТИ: Од 51 пациент, 29 (56.9%) беа од машки пол, а 22 (43.1%) од женски пол. Од вкупниот број на пациенти, инактивни носители беа 35 (68.63%) пациенти, додека 16 (31.37%) беа со хроничен хепатитис Б. Средната возраст на пациенти ИН изнесуваше 37.97 ± 11.22 години, а на пациентите со ХХБ 46 ± 13.10 . Кај пациентите ИН, средната вредност на АСТ изнесуваше 24.68 ± 9.88 U/L, додека кај пациентите со ХХБ 32.06 ± 15.84 U/L. Средната вредност на АЛТ кај ИН изнесуваше 33.14 ± 22.07 U/L, а кај пациентите со ХХБ 44.68 ± 31.18 U/L. De Ritis-овиот сооднос кај ИН изнесуваше 0.86 ± 0.29 , а кај пациентите со ХХБ 0.82 ± 0.32 . За $p=0.710$ не постои статистички сигнификантна разлика помеѓу пациентите ИН и пациентите со ХХБ за De Ritis-овиот сооднос.

ЗАКЛУЧОК: На соодносот АСТ/АЛТ можат да влијаат повеќе фактори од кои дел се и неинфективни. Потребни се дополнителни иследувања за да може да се направи дискриминација помеѓу пациенти ИН и пациенти со ХХБ.

КЛУЧНИ ЗБОРОВИ: хроничен хепатитис Б, инактивни носители, ХХБ ДНК, аспартат трансaminaза, аланин трансaminaза.

третман со хепатопротектив, супо ден од појава на симптомите со: вк.бил/дир.бил-484/266umol/L активност (ALT-1370U/L, AST-7 урсодезоксихолична киселина фебрилен пик, по направен Со дополнителни инвестига дробови - верифицира во третманот се додаде и фебрилен наредните 4 дена дир.бил-476/358umol/L, по со трансaminaзна актив ден со вк.бил/дир.бил- бил-110/65umol/L и трае 70 од почеток на тегоби

Заклучок: Клинички хепатитис Б бараа пациентите. Конком пролонгирала хоспи

Клучни зборови: Х

ХОЛЕСТАТСКА ФОРМА НА ХЕПАТИТИС Б И КОИНФЕКЦИЈА СО САРС КОВ- 2 ВИРУС – ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Д. Трајановски¹, А. Бајрами¹, М. Босилковски^{2,3}, Д. Јакимовски^{2,3}

¹ЈЗУ Општа болница-Куманово

²УК за Инфективни Болести и Фебрилни Состојби – Скопје

³Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ -Скопје

Вовед: Хепатитис Б е инфективно заболување кое се карактеризира со зафаќање на паренхимот на црниот дроб. Употребата на кортикостероидна терапија во акутна фаза, како и инфекција со Сарс Ков-2 вирус можат да бидат причина за дополнително хепатално оштетување.

Цели: Опис на клиничко-биохемиски карактеристики на пациент со холестатска форма на акутен Б хепатитис и коинфекција со Sars-CoV-2

Приказ на случај: Пациент на 58 годишна возраст беше третиран во тек на 5 дена од страна на матичен лекар со кортикостероидна терапија поради малаксаност и гадење. Поради појавана жолтило по кожата и склерите, бтиот ден од почеток на симптомите е упатен за преглед на Инфективно одделение во ОБ Куманово. Реализирани се биохемиски анализи (ALT-1161U/L, AST-503U/L), вк.бил/дир.бил-269/187umol/L како и серолошки маркери за вирусен хепатитис, при што е потврден акутен Б хепатитис. Пациентот беше хоспитализиран и поставен на

од машки пол, а 22 (43.1%)
 ги, инактивни носители беа
 а со хроничен хепатитис Б,
 37.97 ± 11.22 години, а на
 ИН, средната вредност на
 пациентите со ХХБ 32.06 ±
 изнесуваше 33.14 ± 22.07
 De Ritis-овиот сооднос кај
 ХХБ 0.82 ± 0.32. За p=0.710
 помеѓу пациентите ИН и

ијаат повеќе фактори од
 ителни иследувања за да
 пациенти ИН и пациенти со

инактивни носители, ХБВ
 за.

И КОИНФЕКЦИЈА УЧАЈ

³, Д. Јакимовски ^{2,3}

Скопје
 етодиј"-Скопје

кое се карактеризира
 дроб. Употребата на
 ако и инфекција со
 олнително хепатално

ики на пациент со
 ија со Sars-CoV-2

беше третиран во
 стероидна терапија
 тило по кожата и
 тен за преллед на
 ни се биохемиски
 бил-269/187umol/l
 ри што е потврден
 и поставен на

третман со хепатопротектив, супортивна и витаминска терапија. На 23тиот ден од појава на симптомите дојде до потенцирање на холестазата со: вк.бил/дир.бил-484/266umol/l и перзистирање на трасаминазната активност (ALT-1370U/L, AST-790U/L) при што во терапија е вклучено урсодезоксихолична киселина и ламивудин. На 48иот ден регистриран е фебрилен пик, по направен PCR потврдена Sars-CoV-2 инфекција. Со дополнителни ивнестигации беше реализиран РТГ на бели дробови - верифицирана деснострана бронхопневмонија, при што во третманот се додаде и цефалоспорин од третагенерација. Беше фебрилен наредните 4 дена, кислородно независен, иктеричен со вк.бил/дир.бил-476/358umol/l, по што следеше литичен пад на температурата, со трансaminaзна активност (ALT-217U/L, AST-266U/L). На 53тиот ден со вк.бил/дир.бил-307/134umol/l, потоа 63тиот ден вк.бил/дир.бил-110/65umol/l и трасаминази (AST-49U/L, ALT-61U/L). Испишан на ден 70 од почеток на тегобите, аниктеричен во добра општа состојба.

Заклучок: Клиничките манифестации кај холестатска форма на хепатитис Б бараат подолготраен хоспитален третман и следење кај пациентите. Конкомитантна инфекција со Сарс КоВ-2 вирус можеби го пролонгирала хоспиталниот престој.

Клучни зборови: Хепатитис Б, COVID19, Ламивудин

HERALD
 VIRAL
 HEPATITIDES

OXIDATIVE STRESS IN COVID-19: A PREDICTIVE TOOL FOR CLINICAL OUTCOME AND DIFFERENTIATION BETWEEN MODERATE AND SEVERE PATIENTS

D. Zendelovska¹, E. Atanasovska¹, M. Petrushevska^{1*}, K. Spasovska², M. Stevanovikj², K. Kapsarov², D. Jakimovski², K. Grozdanovski²

¹University of Ss Cyril and Methodius, Faculty of Medicine, Institute of Preclinical and Clinical Pharmacology and Toxicology, Skopje, Republic of North Macedonia

² University Clinic for Infectious Diseases and Febrile Conditions, Skopje, Republic of North Macedonia

Introduction: Oxidative stress (increased reactive oxygen species and reactive nitrogen species) presents an important pathway that contributes to numerous inflammatory pathological processes, including COVID-19 disease.

Objectives: We have investigated the clinical alterations and correlation between the oxidative stress index (OSI) and clinical laboratory parameters (CRP, LDH, neutrophil to lymphocyte ratio, platelets to lymphocyte ratio, D-dimer, blood gas analyses, Vitamin D, VEGF, IL-6, IFN- γ , CD4+, CD8+) in hospitalized COVID-19 patients.

Methods: Oxidative stress parameters (PAT and d-ROMs) and clinical laboratory parameters were determined at admission and/or 7 days after hospitalization.

Results: All patients at admission had altered clinical parameters and increased oxidative stress index. In the moderate group, a good correlation ($R^2 = 0.7400$, $p < 0.05$) was found between OSI and PLR, D-dimers and LDH at admission and 7 days after hospitalization. The oxidative stress index correlated well with vitamin D, INF- γ , IL-6, CD4+, CD8+ and the absolute CD8 cell number on admission ($R^2 = 0.7635$, $p < 0.05$). Vitamin D deficiency ($15.37 \text{ ng/mL} \pm 2.81$) was observed at admission in the severe group, accompanied by increased levels of IL-6 ($295.3 \text{ pg/mL} \pm 40.06$), INF- γ ($1.603 \text{ pg/mL} \pm 0.134$), VEGF ($546.8 \text{ pg/mL} \pm 124.2$) compared to non-infected individuals. All patients had low partial pressure of oxygen, although it didn't show statistically significant difference between the two groups.

Conclusion: In summary, all investigated clinical parameters including oxidative stress index were strongly altered in severe COVID-19 patients and could be used as supportive tools that help to distinguish patients at risk for developing severe/ critical COVID-19 which are urgently needed in medical decision making in order to establish proper treatment strategies and hopefully reduce the disease mortality.

IL-6 AND VEGF-D AS BIO

Zh. Shopova¹, T. Arsov², A. C
A. Petlickovski², T. Brnjarccevs

¹Universitty Clinic for Infectious Medicine, "Ss. Cyril and Method Macedonia

²Institute of immunobiology and Medicine, "Ss. Cyril and Method Macedonia

Over the last 2 years mankind pandemic of a new viral disease viral disease is characterised by mortality, with a great variation infection to very severe acute r (recovery, hospitalization, fatalit

We analysed the levels of IL-6 and forms of COVID-19 in a group COVID-19 at the University Clinic over a period of one month. The patients who had a fatal outcome the "mild COVID-19" included 29 7 days and were discharged from

The mean IL-6 level of 264,4 p COVID-19 group, compared to COVID-19 group ($p < 0,05$). IL-6 le of the normal IL-6 range (up to 7 pg/ml were statistically higher. the VEGF-D level of 685,4pg/m VEGF-D levels in the severe COV COVID-19 group slightly above range (153-642 pg/ml).

Our results indicate that both I patients who may be at a high with a fatal outcome. Larger stu efficacy of pharmacological inhib of severe forms of COVID-19.

АКУТНА МИЕЛОИДНА ЛЕУКЕМИЈА И КОВИД-19: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

А. Стаменковска¹, М. Хасипи², М. Јанеку Карталова²,
М. Велеска³, С. Богоева Тасевска², Д. Јакимовски², К. Капсаров²,
И. Кондова Топузовска²

¹Општа болница со проширена дејност, Гевгелија

²УК за Инфективни болести и фебрилни состојби, Медицински Факултет,
Скопје

³Општа болница со проширена дејност „Борка Талески“, Прилеп

Иако сите популациони групи подеднакво се зафатени, пациентите со хематолошки заболувања и Ковид-19 инфекција, претставуваат здравствен предизвик поради поголемиот ризик за развој на тешка клиничка слика, компликации и повисок морталитет.

ЦЕЛ: Приказ на терапискиот пристап кај пациент со акутна миелоидна леукемија во фаза на ремисија и подготовка за алогена трансплантација кој добива КОВИД-19.

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ: Се работи за 68 годишен пациент со акутна миелоидна леукемија во фаза на ремисија, кај кој во тек на трета консолидациона терапија и подготовка за алогена трансплантација од несроден донор, доаѓа до покачување на телесната температура и назална конгестија, поради што хемотерапијата е прекината. Со назофарингеален брис за полимераза-верижна реакција за SARS CoV-2, беше потврдена Ковид-19 инфекција. Со оглед на здравствената состојба на пациентот која е поврзана со зголемен ризик за прогресија на ковид инфекцијата и развој на тешка клиничка слика, како и влошување на основната хематолошка болест вториот ден од појава на симптомите кај пациентот еднократно се аплицирани моноклонални антитела и започнат антиминокробен третман, антиминокотична и антивирусна терапија со Ремдесивир во тек на 5 дена. За време на лекувањето кај пациентот не дојде до значителен пораст на параметрите на инфламација, беше нотирана умерена редукција во тромбоцитната лоза, додека останатите лабораториско-биохемиски параметри беа во граница на референтни вредности. Вториот ден од хоспиталниот престој кај пациентот доаѓа до значително клиничко подобрување и повлекување на субјективните тегоби, а шестиот ден на контролен назофарингеален брис за SARS CoV-2 е добиен негативен резултат, по што е завршено болничкото лекување на Клиника за инфективни болести и фебрилни состојби.

ЗАКЛУЧОК: Хематолошките пациенти поради супресија на имуниот систем од хемотерапија и основното хематолошко заболување, бараат континуирано следење и модифицирани стратегии за лекување. Терапискиот пристап кај овој пациент резултираше со поволен клинички

тек на болеста, оздравување и продолжување на понатамошни

Клучни зборови: АМЛ; Ковид-19

CLINICAL OUTCOME IN HOSPITALISED PATIENTS WITH COVID-19 AND DIABETES

К. Poposki, М. Bosilkovski, К. Gjorgjieva, B. Joksimovic, A. Osmani, D. Jankovik
University Clinic for Infectious Diseases, Cyril and Methodius, Republic of North Macedonia

Objectives: The aim is to describe the characteristics of hospitalised patients with diabetes mellitus and their association with the clinical outcome.

Material and Methods: This single-centre study included 200 patients. The primary endpoint was survival on day 14 of hospitalisation and beyond day 14 of hospitalisation. The survival group with non-survival group was compared for significant association with primary outcome using binary logistic regression analysis.

Outcomes: The estimated prevalence of hospitalisations during this period was 27.8%. 27.8% of patients were with diabetes mellitus type 2. On admission, 156 patients had mild illness. A total of 93 patients (46.0%) died within day 7 of hospitalisation. Significantly higher levels of leucocytes, CRP, LDH and D-dimer levels were independent risk factors associated with severity of disease at admission (OR 3.07 [1.36, 6.91]) and LDH levels.

Conclusions: Diabetic patients admitted to hospital tend to have high mortality rate. Smoking, age, not completed vaccination are independent risk factors for lethal outcome, irrespective of diabetes mellitus.

Keywords: covid-19, diabetes, outcome

тек на болеста, оздравување и брзо негативизирање што му овозможи продолжување на понатамошниот третман на основното заболување.

Клучни зборови: АМЛ; Ковид-19; Ремдесивир; Моноклонални антитела;

CLINICAL OUTCOME IN HOSPITALISED PATIENTS WITH COVID-19 AND DIABETES

K. Poposki, M. Bosilkovski, K. Grozdanovski, Z. Shopova, I. Vidinic, B. Joksimovic, A. Osmani, D. Jakimovski, D. Georgievska

University Clinic for Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Ss Cyril and Methodius, Republic of North Macedonia.

Objectives: The aim is to describe the phenotypic, biological and clinical characteristics of hospitalised patients with COVID-19 and diabetes, and the association with the clinical outcome of the patients.

Material and Methods: This single-center, retrospective study was conducted on 200 patients. The primary endpoint was death observed within day 7, 14 and beyond day 14 of hospitalisation, and secondary objective was to compare the survival group with non-survival group. The variables that demonstrated significant association with primary endpoint were subject to multivariate binary logistic regression analysis.

Outcomes: The estimated prevalence was 17.87% of the total COVID-19 hospitalisations during this period (n=1119). The majority of the patients were with diabetes mellitus type 2 with a median age of 67 years and BMI of 27.8 kg/ m². On admission, 156 patients (78%) presented with severe/critical illness. A total of 93 patients (46.5%) met the primary endpoint, with most deaths occurring within day 7 of hospital stay. Non-survival group showed significantly higher levels of leucocytes count, more pronounced lymphopenia, higher CRP, LDH and D-dimer levels. Multivariate analysis identified four independent risk factors associated with death: age (OR 1.05 [1.01, 1.09]), severity of disease at admission (OR 0.22 [0.07, 0.65]), COVID-19 vaccination status (OR 3.07 [1.36, 6.91]) and LDH levels (OR 1.00 [1.002, 1.008]).

Conclusions: Diabetic patients admitted to hospital for COVID-19 infection tend to have high mortality rate. Severity of disease at admission, advanced age, not completed vaccination and increased LDH levels are independent risk factors for lethal outcome, irrespective of diabetes status.

Keywords: covid-19, diabetes, outcome, risk, severe

ASSESSMENT OF SEVERITY SCORING INDEXES IN MORTALITY PREDICTION OF SEVERE COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

K. Spasovska¹, K. Grozdanovski¹, G. Rangelov¹, Z. Milenkovic¹,
M. Cvetanovska¹, K. Kapsarov¹, N. Kuzmanovski¹, D. Jakimovski¹,
K. Kasapinova², E. Atanasovska³

¹ University Clinic for Infectious Diseases and Febrile conditions, Skopje, R.N. Macedonia

² University Surgery Clinic "St. Naum Ohridski", Skopje, R.N. Macedonia

³ Institute of Preclinical and Clinical Pharmacology and Toxicology, Skopje, R.N. Macedonia

Introduction: community acquired pneumonia (CAP) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Approximately 8-36% require treatment in the intensive care unit (ICU) due to disease severity.

Aim of the study: to assess the capacity of severity scoring indexes to predict the mortality of severe CAP.

Methods: the study included 129 adult patients with CAP hospitalized at ICU of the University Clinic for Infectious Diseases in Skopje during a 3-year period. Primary outcome variable was 30-day in-hospital mortality. Demographic, clinical and biochemical parameters were recorded and seven severity scores were calculated: Charlson comorbidity Index, CURB 65, SCAP at admission, SAPS II and APACHE II after 24 hours, MPM and SOFA score during the first 48 hours. Receiver Operating Curve (ROC) analysis was performed and areas under the curve (AUC) were calculated for all analyzed severity indexes to evaluate their capacities to predict the mortality.

Results: the mean age of studied patients was 61 year and 66,7% were males. An overall mortality was 43.4%. Charlson Comorbidity Index has higher value in non-survivors and it was associated with a poor outcome. All scores had significantly increased values among non-survivors, except CURB-65 that had similar results in both groups, with no statistical significance with the outcome. AUC for all scores had close values, ranging from 0.714 for APACHE II to 0.755 for SCAP. The highest AUC showed MPM and SOFA score when calculated at 48 hour after the admission, with values of 0.800 and 0.839 respectively.

Conclusion: according to the results of our study, the most commonly used severity scoring indexes had strong ability to detect patients with pneumonia that had increased risk for poor outcome, but none of them showed to be superior over the others in pneumonia mortality prediction.

Key words: community acquired pneumonia, severity scores, mortality

BIOCHEMICAL, CLINICAL PARAMETERS AND ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION II (APACHE II) AS PROGNOSTIC FACTOR FOR THE OUTCOME IN PATIENTS WITH SEPSIS IN THE FIRST 24 HOURS AFTER ADMISSION

K. Kapsarov¹, K. Grozdanovski¹, K. Spasovska¹, G. Rangelov¹,
N. Kuzmanovski¹, Z. Milenkovic¹, M. Cvetanovska¹, D. Jakimovski¹,
A. Stamenkovska², V. Semenakova Cvetkovska¹

¹University Clinic for Infectious Diseases and Febrile conditions, Skopje, R.N. Macedonia

²PHI General Hospital - Gevgelija

INTRODUCTION: Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. It is also one of the leading causes of death in hospitalized patients, potentially leading to 11 million deaths worldwide.

OBJECTIVE: The aim of this study was to compare the biochemical, clinical parameters and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) as prognostic factor for the outcome at patients with sepsis in the first 24 hours after admission.

METHODS: the study included 116 adult patients with sepsis divided in two groups: survivors and nonsurvivors. Analysed patients were hospitalized at ICU of the University Clinic for Infectious Diseases in Skopje during a 2-year period. Primary outcome variable was 28-day in-hospital mortality. Demographic, clinical, biochemical parameters were recorded and analysed.

RESULTS: The analysis included 116 patients with sepsis, in which the overall 28-day mortality was 55 (47.4 %). The mean age of the included patients was 61.77±15.8years, with 76 (65.5%) predominance of male cases. Mean level of CRP was 228.18±1.6 mg/L and Leukocytes was 14.81 ±11.3 x 10⁹/L, both show no significant difference between the groups. Charlson Comorbidity index was increased in non-survivors (3.46±2.27) but was not significantly associated with the outcome. Severity score APACHE II had higher values in nonsurvivors patients: APACHE II (47.85±22.20), that showed statistical significance between the analyzed groups (p<0.001).

CONCLUSION: Widely used biochemical parameters at the first 24 hours after hospitalization analyzed in this study did not accurately prognoses the outcome of patients with sepsis that had increased risk for death. APACHE II score showed significantly higher values in nonsurvivor patients with sepsis and clear potential for outcome prediction in this critically ill patients.

Key words: sepsis, biochemical parameters , mortality, APACHE II

ORGAN DYSFUNCTIONS, SOURCES OF INFECTION AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME AS PREDICTORS FOR SEPSIS OUTCOME

N. Kuzmanovski¹, K. Grozdanovski¹, Z. Milenkovic¹, K. Spasovska¹, G. Rangelov¹, D. Jakimovski¹, K. Kapsarov¹

¹University Clinic for Infectious Diseases and Febrile Conditions, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Macedonia

Introduction. Sepsis is an acute severe life-threatening condition that results in organ dysfunction due to a dysregulated immune response to infection. Sepsis is associated with a high patient mortality rate during intensive care unit (ICU) stay.

Objectives. The goal of this study is to analyze the impact of number of dysfunctional organs, sources of infection and SIRS in patients with sepsis.

Material and methods. The study was conducted at the ICU at Clinic for infectious diseases and febrile conditions within two-year period (2018-2019). We stratified patients according to outcome. One group was patients who survived and the other one was patients who didn't survive. We used univariate analysis with independent t-test, Chi-square test and Fisher's exact test where were appropriate. The main outcome measure was 28-day mortality.

Results. We included 114 patients with sepsis and septic shock. Mean age was 61.8 ± 15.1 . Most of the patients (74%) were male. Mean Charlson Comorbidity Index was 3.2 ± 2.23 and mean CRP 225.7 ± 165 . We didn't find statistical significance between survivors and nonsurvivors according to the number of SIRS parameters. The highest mortality had patients with five and six dysfunctional organs, which was statistically significant. The highest mortality was among patients with meningitis (61%), but didn't reach statistical significance.

Conclusion. We find that the number of failing organs is most closely associated with worse outcome. Nevertheless, the origin of the infection is important, because the patients with urinary tract infection had highest surviving rate and patients with meningitis had highest risk for unfavorable outcome. SIRS is still important for diagnosis of sepsis, but doesn't show prediction value for predicting the outcome.

Keywords: organ dysfunction, source of infection, SIRS, sepsis outcome.