

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Ligonių po inksto transplantacijos COVID-19 infekcijos klinikinės eigos įvertinimas**  
**Evaluation of the Clinical Course of COVID-19 Infection in Patients with Kidney Transplant**

**Emilija Zimnickaitė** VI kursas, 13 gr.

**Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika**

Darbo vadovė

Doc. Birutė Zablockienė

Klinikos vadovė

Prof. Ligita Jančorienė

2023-05-19

emilija.zimnickaite@stud.mf.vu.lt

## TURINYS

<b>SANTRAUKA</b> .....	<b>3</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>4</b>
<b>ĮVADAS</b> .....	<b>5</b>
<b>TIRIAMIEJI IR METODAI</b> .....	<b>6</b>
<b>REZULTATAI</b> .....	<b>9</b>
<b>APTARIMAS</b> .....	<b>17</b>
<b>TRŪKUMAI</b> .....	<b>19</b>
<b>IŠVADOS</b> .....	<b>20</b>
<b>PASIŪLYMAI</b> .....	<b>20</b>
<b>LITERATŪROS SĄRAŠAS</b> .....	<b>21</b>
<b>PRIEDAI</b> .....	<b>25</b>

## SANTRAUKA

**Įvadas:** Pacientams, kuriems transplantuotas inkstas, yra didesnė rizika sirgti sunkesne COVID-19 ligos forma. Šio darbo tikslas buvo palyginti ligonių, turintiems transplantuotą inkstą, ir kontrolinės grupės ligonių COVID-19 infekcijos klinikinės eigos ypatumus.

**Metodai:** išanalizuoti 150 pacientų, hospitalizuotų dėl COVID-19 infekcijos, duomenys. Ligoniai suskirstyti į tiriamąją (transplantuotas inkstas, n=53) ir kontrolinę (be inkstų transplantacijos, n=97) grupes. Įvertinti tiriamųjų demografinių, klinikinių rodiklių, skirto gydymo ir baigčių skirtumai.

**Rezultatai:** Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 56,0 (46,0-64,0) m., iš jų 77 (51,3 proc.) - vyrai. Čarlsono komorbidiškumo indekso mediana buvo didesnė tiriamojoje grupėje (3,0 vs. 2,0,  $p<0,001$ ). Kontrolinės grupės pacientams hospitalizacijos metu hipoksemija buvo nustatyta dažniau (52,6 proc. vs. 22,6 proc.,  $p<0,001$ ), NEWS rodiklio vertės buvo didesnės (2,0 vs. 1,0,  $p=0,009$ ), hospitalizacijos eigoje dažniau išsivystė pneumonija (88,7 proc. vs. 73,6 proc.,  $p=0,023$ ). Tiriamojoje grupėje buvo daugiau lengvos (26,4 proc. vs. 11,3 proc.,  $p=0,023$ ) ir kritiškai sunkios formos atvejų (26,4 proc. vs. 3,1 proc.,  $p<0,001$ ), daugiau inkstų pažeidimo atvejų (34,0 proc. vs. 1,0 proc.,  $p<0,001$ ) bei šios grupės pacientai buvo dažniau gydyti intensyvios terapijos skyriuje (22,6 proc. vs. 3,1 proc.,  $p<0,001$ ) ir dažniau mirė (18,9 proc. vs. 1,0 proc.,  $p<0,001$ ). Daugiafaktorinė regresinė analizė parodė, kad gydymas intensyvios terapijos skyriuje, ne pats transplantacijos faktas, koreliuoja su letalia baigtimi (HR=20,71, 95% CI 2,01-213,33,  $p=0,011$ ).

**Išvados:** COVID-19 ligos eiga asmenims, kuriems yra transplantuotas inkstas, yra įvairialypė ir dažnai sunkesnė nei bendrosios populiacijos. Hospitalizacijos pradžioje jiems pasireiškia mažiau simptomų, tačiau ligos eigoje dažnesnės komplikacijos ir mirtys.

**Raktiniai žodžiai:** SARS-CoV-2, inksto transplantacija, Čarlsono komorbidiškumo indeksas, mirštamumas, vakcinacija.

## SUMMARY

**Introduction:** Kidney transplant recipients are at risk of developing more severe forms of COVID-19. The aim of this study was to compare COVID-19 infection's clinical course in kidney transplant patients and control group.

**Methods:** Data from 150 patients hospitalized for COVID-19 infection were analyzed. Patients were divided into study (kidney transplantation, n=53) and control (no kidney transplantation, n=97) groups. Demographics, clinical characteristics, treatment and outcomes were assessed.

**Results:** The median patient age was 56,0 (46,0–64,0) years, seventy seven patients (51,3%) were men. The median Charlson comorbidity index was higher in the study group (3,0 vs. 2,0,  $p<0,001$ ). Hypoxemia on arrival was more frequent (52,6% vs. 22,6%,  $p<0,001$ ), the NEWS index was higher (2,0 vs. 1,0,  $p=0,009$ ), and the incidence of pneumonia during hospitalization was higher (88,7% vs. 73,6%,  $p=0,023$ ) in the control group. In the study group, there were more cases of mild (26,4% vs. 11,3%,  $p=0,023$ ) and critically severe forms of COVID-19 infection (26,4% vs. 3,1%,  $p<0,001$ ), of kidney failure (34,0% vs. 1,0%,  $p<0,001$ ), more patients were treated in the intensive care unit (22,6% vs. 3,1%,  $p<0,001$ ) and died (18,9% vs. 1,0%,  $p<0,001$ ). In multivariable analysis, treatment in the intensive care unit, rather than transplantation itself, correlated with higher probability of death (HR=20,71, 95% CI 2,01-213,33,  $p=0,011$ ).

**Conclusions:** COVID-19 disease course in kidney transplant recipients is heterogeneous and often more severe than in the general population. Although they are hospitalized with fewer symptoms, complications and death are more frequent.

**Keywords:** SARS-CoV-2, kidney transplantation, Charlson comorbidity index, mortality, vaccination.

## ĮVADAS

Koronavirusai - tai viengrandžių RNR virusų šeima, kuriai šis vardas suteiktas dėl ypatingos paviršiaus baltymų struktūros, primenančios išorinę saulės atmosferos dalį – saulės vainiką (angl. *solar corona*) (1).

Gruodžio 12 dieną 2019 metais Wuhane, Kinijoje hospitalizuotas pirmasis pacientas su neaiškios etiologijos pneumonija (2), o jau 2020 metų kovo 11 dieną PSO paskelbė COVID-19 pandemija (3). Iki šios dienos COVID-19 persirgo 763 milijonai žmonių, iš kurių 6,9 milijonai mirė (4).

COVID-19 infekcija pasireiškia viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos požymiais: kosuliu, karščiavimu, raumenų ir/ar galvos skausmu, dusuliu, skonio/kvapo praradimu (5). Patofiziologiškai vyksta įnirtinga “kova” tarp infekcijos sukėlėjo SARS-CoV-2 viruso ir žmogaus imuninio atsako. Yra pastebėta, jog pacientams, sergantiems COVID-19 infekcija, būdingos sisteminės hiperuždegiminės (angl. *hyperinflammatory*) reakcijos, pasireiškiančios uždegimą skatinančių citokinių (interleukinų (toliau – IL) 1, IL-6, IL-8 ir tumoro nekrozės faktoriaus (TNF)) išsiskyrimu ir padidėjusiomis uždegiminių žymenų (D-dimerų, feritino, C-reaktyviojo baltymo (toliau – CRB)) koncentracijomis kraujo serume. Sunki COVID-19 ligos forma gali nulemti ir ekstrapulmonines ligos išraiškas, įskaitant virškinamojo trakto simptomus, ūminius širdies, inkstų ar kepenų pažeidimus, taip pat širdies ritmo sutrikimus, rbdomiolizę, koaguliopatiją ir šoką (6, 7).

COVID-19 infekcija gali būti ypatingai pavojinga tiems, kurių imuninė sistema yra nepilnavertė (8). Viena iš pažeidžiamų grupių – asmenys, kuriems yra atlikta solidinių organų transplantacija (toliau - SOT), tarp kurių dažniausios – inkstų (9). Bet koks susidūrimas su infekciniais sukėlėjais gali būti itin pavojingas dėl taikomo imunosupresinio gydymo, skiriamo siekiant sumažinti transplantato atmetimo riziką, tačiau tuo pat metu sumažinančio ir imuninio atsako efektyvumą (10). Viena iš pagrindinių šių pacientų mirties priežasčių tampa infekcinės ligos ir jų komplikacijos (11).

2020 metų pabaigoje buvo sukurta nauja priemonė suvaldyti COVID-19 pandemiją – vakcinos (12). Gavus bent vieną vakcinos dozę mažėja rizika susirgti COVID-19 infekcija, hospitalizacijų dėl šios ligos dažnis ir mirštamumas (13). Deja, pacientams, kuriems yra transplantuotas organas, rečiau susidaro adekvatus imuninis atsakas po vakcinacijos (14, 15), tai lemia didesnę tikimybę susirgti COVID-19 infekcija net ir gavus dvi vakcinos dozes, lyginant su populiacija, nepatenkančią į rizikos grupes (16) .

Šio **darbo tikslas** - palyginti ligonių, kuriems yra transplantuotas inkstas, ir kontrolinės grupės COVID-19 infekcijos klinikinės eigos ypatumus.

#### **Darbo uždaviniai:**

1. Įvertinti analizuojamų grupių ligonių demografinių rodiklių ir sunkios ligos rizikos veiksnių skirtumus.
2. Įvertinti analizuojamų grupių ligonių klinikinių duomenų, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų skirtumus hospitalizacijos pradžioje ir jos eigoje.
3. Palyginti skirto gydymo, ligos komplikacijų ir baigčių skirtumus analizuojamose grupėse.
4. Nustatyti inksto transplantacijos fakto ir kitų rizikos veiksnių koreliaciją su letalia ligos baigtimi.
5. Išanalizuoti tiriamosios grupės vakcinacijos būklę ir imuninį atsaką.

## **TIRIAMIEJI IR METODAI**

### **1. Tiriamieji**

Į retrospektyvų tyrimą įtraukti 150 pacientų, gydytų VUL SK Infekcinių ligų centro COVID-19 I-ame skyriuje nuo 2020 m. liepos mėnesio iki 2022 m. balandžio mėnesio dėl COVID-19 infekcijos, duomenys. Pacientai suskirstyti į kontrolinę ( $n = 97$ ) bei tiriamąją ( $n = 53$ ) grupes. Pastarajai priskirti pacientai, kuriems anamnezėje buvo atlikta inkstų transplantacijos operacija.

Vakcinacijos ir imuninio atsako būklė tirta tik tiriamojoje grupėje. Visi vakcinuoti pacientai buvo vakcinuoti *Corminaty* mRNA-vakcina. Susidaręs humoralinis imunitetas buvo vertinamas pagal IgG klasės antikūnių susidarymą prieš SARS-CoV-2 kiekį kraujo serume.

### **2. Metodai**

#### **2. 1. Demografiniai rodikliai**

Pacientų komorbidiškumo laipsniui nustatyti buvo naudojamas Čarsono komorbidiškumo indeksas (angl. *Charlson Comorbidity Score* (toliau - CCS)) - tai predikcinis rodiklis, vertinantis paciento, turinčio gretutinių lėtinių ligų, dešimties metų išgyvenamumo tikimybę.

## 2. 2. Ligos sunkumo vertinimas

Standartizuota būklės stebėseną užtikrinta pasitelkiant NEWS (angl. *National Early Warning Score*, toliau – NEWS rodiklis) - sudėtinį rodiklį, kuris apskaičiuojamas įvertinus paciento kvėpavimo dažnį, deguonies įsotinimą, sistolinį kraujo spaudimą, pulsą, sąmonės lygį bei kūno temperatūrą. Hipoksemija nustatyta, kai pulsinės oksimetrijos metodu išmatuotas deguonies įsotinimas ( $\text{SpO}_2$ ) < 94 proc. Ūminio inkstų pažeidimo diagnozė paremta KDIGO (angl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) gairėse nurodytais kriterijais.

COVID-19 ligos sunkumo formos nustatytos remiantis Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro (toliau - LR SAM) įsakymas “Dėl vaikų ir suaugusiųjų COVID-19 ligos (Koronaviruso infekcijos) diagnostikos ir gydymo tvarkos aprašo patvirtinimo“. Lengva - nekomplikuota viršutinių kvėpavimo takų infekcija; vidutinio sunkumo - pneumonija, nesant sunkios pneumonijos požymių ir gydymo deguonimi poreikio; sunki - pneumonija su hipoksemijos požymiais reikalaujanti gydymo deguonimi; kritiškai sunki - sepsis, septinis šokas, ūminis respiracinio distreso sindromas (ŪRDS) arba daugybinis organų disfunkcijos sindromas (DODS). Gydymo intensyvios terapijos skyriuje (toliau - ITS) indikacijos - skiriant kvėpavimo funkciją koreguojantį gydymą, nepavyksta pasiekti tikslinių oksigenacijos rodiklių; pacientui reikalingas gydymas dirbtine plaučių ventiliacija; išsivysto šokas; išsivysto kritinė būklė dėl organų sistemų funkcijos sutrikimo (17). ITS gydytiems pacientams buvo taikyta didelio deguonies srauto terapija (toliau - angl. *Highflow*), neinvazinė plaučių ventiliacija (toliau - NIV) ir/ar dirbtinė plaučių ventiliacija (toliau - DPV).

## 2. 3. Laboratoriniai duomenys

Visiems pacientams priėmimo skyriuje bei hospitalizacijos metu buvo atliekami išsamūs laboratoriniai tyrimai: automatizuotas kraujo ir biocheminis kraujo tyrimai. Šiame darbe analizuota leukocitų, neutrofilų, limfocitų kiekis ( $\times 10^9/\text{L}$ ), uždegiminiai (CRP (mg/l), IL-6 (ng/l) koncentracija bei inkstų funkcijos rodikliai (kreatinino koncentracija ( $\mu\text{mol/l}$ ), glomerulų filtracijos greitis (apskaičiuojamas) (angl. *estimated glomerular filtration rate*) (toliau – eGFR) ( $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ), šlapalo (mmol/l) bei feritino ( $\mu\text{g/l}$ ) koncentracija, laktatdehidrogenazės aktyvumas (toliau – LDH) (U/l), D-dimerų koncentracija ( $\mu\text{g/l}$ ).

### 3. Metodologija

Tyrimo metu įvertinti demografiniai, klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai, skirtas gydymas ir baigtys. Duomenys surinkti iš elektroninės ligos istorijos (ELI) bei elektroninės sveikatos paslaugų ir bendradarbiavimo infrastruktūros informacinės sistemos (ESPBI IS).

SARS-CoV-2 infekcija nustatyta tikralaikės polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu. Plaučių uždegimo diagnozė buvo patvirtinta radiologiniais tyrimo metodais - atlikus krūtinės ląstos šoninę bei tiesinę rentgenogramas arba krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT).

Tyrimui buvo gautas Vilniaus regioninis biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr.2020/6-1233-718 (Priedas 1), o darbo autorei (Emilijai Zimnickaitei) - leidimas atlikti statistinę nuasmeninto medicinos duomenų rinkinio analizę Nr. 22VR-6285 (Priedas 2).

### 4. Statistinė analizė

Duomenys susisteminti naudojantis „Microsoft Excel“, analizė atlikta „IBM SPSS Statistics“ kompiuterine programos versija 21.0. Kiekybiniai kintamieji, atsižvelgiantį jų pasiskirstymą pagal Kolmogorovo-Smirnovo testą, pateikti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu (angl. *standard deviation*, toliau - SD) (normalusis pasiskirstymas) arba mediana ir kvartilėmis (angl. *interquartile range*, toliau - IQR) (nenormalusis pasiskirstymas). Kokybinių kintamųjų aprašymui naudotos dažnių lentelės (angl. *cross tabs*), palyginimui - chi-square testas ir Fišerio koreliacija (angl. *Fisher's exact test*). Kintamieji, kurių  $p$  reikšmė  $< 0,2$  vienfaktorinėje regresinėje baigčių analizėje, įtraukti į daugiafaktorinę analizę, pateikiant rizikos santykį (angl. *Hazard ratio*, toliau - HR) ir pasikliautinį intervalą (angl. *Confidence interval*, toliau - CI). Visose atliktose analizėse skirtumas tarp kintamųjų buvo vertinamas kaip statistiškai reikšmingas, kai  $p < 0,05$ .



## REZULTATAI

Iš viso analizuoti 150 pacientų duomenys. Amžiaus mediana 56,0 (IQR 46,0-64,0) metų, tiriamosios grupės pacientų šiek tiek mažesnė (54,0 (IQR 43,5-61,0) vs. 57,0 (IQR 47,5-65,0) m.,  $p = 0,043$ ). 77 iš visų tiriamųjų (51,3 proc.) buvo vyrai. Visų tiriamųjų Čarlsono komorbidiškumo indekso mediana 2,0 (IQR 1,0-4,0), tarp grupių ji skyrėsi reikšmingai – tiriamosios grupės pacientų šis rodiklis buvo aukštesnis (3,0 (IQR 2,0-5,0) vs. 2,0 (IQR 0,0-2,5),  $p < 0,001$ ). Net 107 (71,3 proc.) pacientų turėjo gretutinę arterinės hipertenzijos, 38 (25,3 proc.) širdies nepakankamumo, 31 (20,7 proc.) podagros ir 25 (16,7 proc.) cukrinio diabeto diagnozę. Taip pat ir atskirai analizuotos gretutinės ligos tiriamųjų grupėje buvo dažnesnės: arterinė hipertenzija (96,2 proc. vs. 57,7 proc.,  $p < 0,001$ ), lėtinis širdies nepakankamumas (41,5 proc. vs. 16,5 proc.,  $p = 0,001$ ), podagra (43,4 proc. vs. 8,2 proc.,  $p < 0,001$ ) ir cukrinis diabetas (26,4 proc. vs. 11,3 proc.,  $p < 0,023$ ) (1 lentelė).

1 lentelė. Demografiniai pacientų duomenys.

	Visi tiriamieji (n = 150)	Kontrolinė grupė (n = 97)	Tiriamoji grupė (n = 53)	p vertė
Amžius, metais	56,0 (46,0-64,0)	57,0 (47,5-65,0)	54,0 (43,5-61,0)	<b>0,043</b>
Vyriška lytis	77 (51,3%)	50 (51,5%)	27 (50,9%)	0,54
CCS	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (0,0-2,5)	3,0 (2,0-5,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Arterinė hipertenzija	107 (71,3%)	56 (57,7%)	51 (96,2%)	<b>&lt; 0,001</b>
Lėtinis ŠN	38 (25,3%)	16 (16,5%)	22 (41,5%)	<b>0,001</b>
Podagra	31 (20,7%)	8 (8,2%)	23 (43,4%)	<b>&lt; 0,001</b>
Cukrinis diabetas	25 (16,7%)	11 (11,3%)	14 (26,4%)	<b>0,023</b>

**Paiškinimai.** CCS, angl. *Charlson Comorbidity Score*, ŠN, širdies nepakankamumas.

Tiriamąją grupę sudarė 53 asmenys, t.y. 35,3 proc. visų analizuotų atvejų. Keturiasdešimt septyniems iš jų (90,4 proc.) atlikta viena inkstų transplantacija, keturiems - dvi (7,7 proc.), vienas pacientas inkstų transplantacijos recipientu tapo tris kartus (1,9 proc.). Kadaverinio inksto transplantacijos atliktos keturiasdešimt šešiais atvejais (86,8 proc.), gyvo donoro - septyniais (13,2 proc.). Dažniausios priežastys, lėmusios inkstų nepakankamumo išsivystymą ir inkstų transplantacijos poreikį, buvo inkstų policistozė (17 proc.), pirminis glomerulonefritas (15,1 proc.) bei hipertenzinė nefropatija

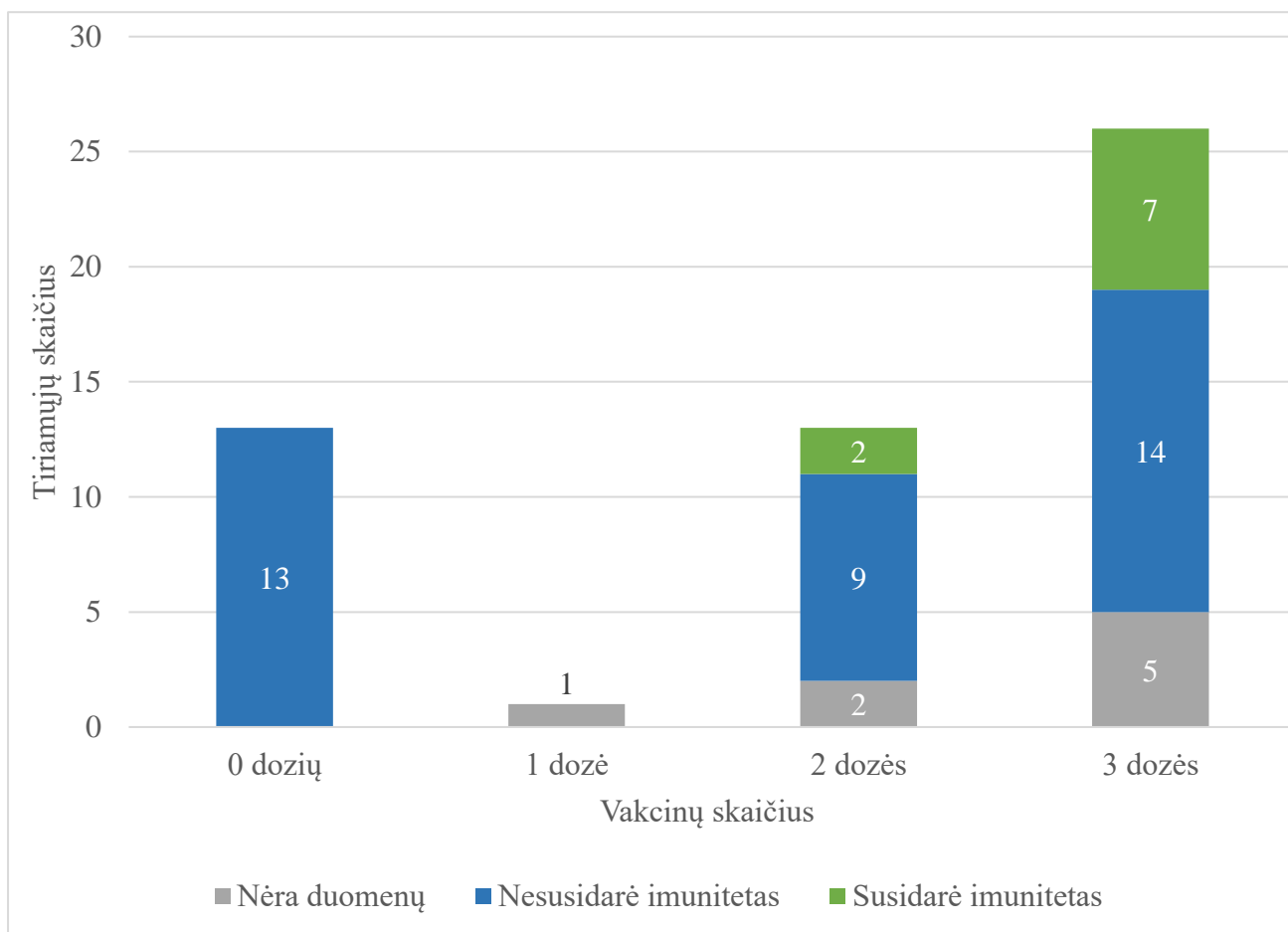
(13,2 proc.). Penkiolikai pacientų tiksli inkstų pažaidos diagnozė nustatyta nebuvo (transplantacija atlikta prieš > 20 metų) - nepatikslintas glomerulonefritas 9 atvejai (17 proc.), nepatikslinkta lėtinė inkstų liga 6 atvejais (11,3 proc.). Laiko nuo paskutinės transplantacijos iki hospitalizacijos dėl COVID-19 infekcijos mediana buvo 5,0 (IQR 3,0-8,75) metai (2 lentelė).

2 lentelė. Tiriamosios grupės klinikinė charakteristika.

Tiriamoji grupė n = 53	
<b>Inkstų transplantacijos rūšis</b>	
Gyvo donoro	7 (13,2%)
Kadaverinio	46 (86,8%)
<b>Inkstų transplantacijos priežastys</b>	
Inkstų policistozė	9 (17,0%)
Pirminis glomerulonefritas	8 (15,1%)
Hipertenzinė nefropatija	7 (13,2%)
Diabetinė nefropatija	4 (7,5%)
Antrinis glomerulonefritas	3 (5,7%)
Lėtinis pielonefritas	3 (5,7%)
Įgimta inkstų hipoplazija	2 (3,8%)
Lėtinis intersticinis nefritas	1 (1,9%)
Juvenilinė nefroftizė	1 (1,9%)
Nepatikslintas glomerulonefritas	9 (17,0%)
Nepatikslinkta lėtinė inkstų liga	6 (11,3%)
<b>Transplantacijų skaičius</b>	
1	47 (90,4%)
2	4 (7,7%)
3	1 (1,9%)
<b>Laikas nuo paskutinės transplantacijos iki hospitalizacijos, metais</b>	5,0 (3,0-8,75)

Keturiasdešimt (75,5 proc.) tiriamosios grupės pacientų buvo skiepyti *Corminaty* vakcina, iš jų vienas (n = 45, 1,9 proc.) pacientas buvo skiepytas viena, trylika (n = 45, 24,5 proc.) - dvejomis,

dvidešimt šeši (n = 45, 49,1 proc.) - trimis vakcinos dozėmis. Tik devyniems vakciną gavusiems pacientams (n = 45, 28,1 proc.) susiformavo antikūnai prieš SARS-CoV-2. Po 2 vakcinos dozių IgG antikūnai susidarė dviem (n = 13, 15,4 proc.), o po 3 vakcinos dozių - septyniems (n = 26, 26,9 proc.) pacientams. (1 paveikslas).



**1 paveikslas. Tiriamosios grupės vakcinacijos būklė ir imuninis atsakas.**

Laiko, praėjusio nuo simptomų pradžios iki hospitalizacijos, mediana buvo 7,0 (IQR 4,0-10,0) dienos (3 lentelė), o hospitalizacijos trukmės - 12,0 (IQR 10,0-17,0) dienų (5 lentelė). Hipoksemija atvykus į gydymo įstaigą buvo nustatyta 63 (42,0 proc.) pacientams, kontrolinės grupės pacientams ji buvo nustatyta dažniau (52,6 proc. vs. 22,6 proc.,  $p < 0,001$ ). NEWS rodiklio mediana atvykus buvo 2,0 (IQR 1,0-3,0) balo, o didžiausios vertės hospitalizacijos metu mediana - 4,0 (IQR 3,0-5,0) balo. Kontrolinės grupės pacientų NEWS rodiklis atvykus buvo didesnis (2,0 (IQR 1,0-3,0) vs. 1,0 (IQR 1,0-1,0) b.,  $p = 0,009$ ). Šimtui šešiolikai (77,3 proc.) pacientų pneumonija buvo nustatyta atvykus į gydymo

įstaigą, o per visą hospitalizacijos laikotarpį ji buvo diagnozuota 125 pacientams (83,3 proc.), dažniau kontrolinės grupės pacientams (88,7 proc. vs. 73,6 proc.,  $p = 0,023$ ). COVID-19 infekcijos formų dažnis taip pat skyrėsi tarp kontrolinės ir tiriamųjų grupių ( $p < 0,001$ ): sunkios ligos formos dažnis kontrolinėje grupėje buvo didesnis (70,1 proc. vs. 32,1 proc.,  $p < 0,001$ ), tačiau tiriamojoje grupėje dažniau nustatyta tiek lengva (26,4 proc. vs. 11,3 proc.,  $p = 0,023$ ), tiek kritiškai sunki forma (26,4 proc. vs. 3,1 proc.,  $p < 0,001$ ). Ūminis inkstų pažeidimas hospitalizacijos metu išsivystė devyniolikai pacientų (12,7 proc.), dažniau pacientams, kuriems yra transplantuotas inkstas (34,0 proc. vs. 1,0 proc.,  $p < 0,001$ ) (3 lentelė).

3 lentelė. **Klinikiniai ir laboratoriniai pacientų duomenys.**

	Visi tiriamieji (n = 150)	Kontrolinė grupė (n = 97)	Tiriamoji grupė (n = 53)	p reikšmė
<b>Ligos trukmė iki hospitalizacijos, dienomis</b>	7,0 (4,0-10,0)	7,0 (4,0-10,0)	7,0 (4,0-11,0)	0,513
<b>NEWS rodiklis, balais</b>				
atvykus	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-1,0)	<b>0,009</b>
didžiausias*	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)	3,0 (2,0-5,0)	0,141
<b>COVID-19 ligos sunkumo forma</b>				<b>&lt; 0,001</b>
lengva	25 (16,7%)	11 (11,3%)	14 (26,4%)	<b>0,023</b>
vidutinio sunkumo	23 (15,3%)	15 (15,5%)	8 (15,1%)	1,0
sunki	85 (56,7%)	68 (70,1%)	17 (32,1%)	<b>&lt; 0,001</b>
kritiškai sunki	17 (11,3%)	3 (3,1%)	14 (26,4%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Ūminis inkstų pažeidimas</b>	19 (12,7%)	1 (1,0%)	18 (34,0%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Pneumonija</b>				
atvykus	116 (77,3%)	78 (80,4%)	38 (71,7%)	0,229
hospitalizacijos eigoje	125 (83,3%)	86 (88,7%)	39 (73,6%)	<b>0,023</b>
<b>Hipoksemija atvykus</b>	63 (42,0%)	51 (52,6%)	12 (22,6%)	<b>&lt; 0,001</b>

**Paaīškinimai.** NEWS, angl. *National Early Warning Score*.

\* visos hospitalizacijos laikotarpiu.

Tiriamosios grupės pacientams atvykus į gydymo įstaigą nustatyta didesnės kreatinino (171,5 (IQR 121,2-259,2) vs. 77,2 (IQR 64,0-97,1)  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,001$ ) bei šlapalo koncentracijos (10,8 (IQR 7,2-

17,9) vs. 5,0 (IQR 3,7-6,3) mmol/l,  $p < 0,001$ ) ir mažesnis limfocitų skaičius (0,7 (IQR 0,6-1,0) vs. 1,0 (IQR 0,8-1,5)  $\times 10^9/L$ ,  $p < 0,001$ ) bei eGFR rodiklis (39,4 (SD $\pm$ 18,4) vs. 87,1 (IQR 68,1-98,3) ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Taip pat nustatyta, kad ir visos hospitalizacijos metu buvo fiksuotas didesnis neutrofilų skaičius (8,1 (IQR 5,4-12,7) vs. 6,7 (IQR 4,5-9,5)  $\times 10^9/L$ ,  $p = 0,018$ ), kreatinino (180,0 (IQR 129,7-280,7) vs. 85,0 (IQR 66,7-97,3)  $\mu$ mol/l,  $p < 0,001$ ) ir šlapalo koncentracijos (14,9 (IQR 9,7-25,2 vs. 5,6 (IQR 4,4-7,5) mmol/l,  $p < 0,001$ ) bei mažesnis limfocitų skaičius (0,5 (IQR 0,2-0,7) vs. 0,9 (IQR 0,7-1,3)  $\times 10^9/L$ ,  $p < 0,001$ ) ir eGFR rodiklis (31,0 (IQR 20,0-48,3) vs. 76,0 (IQR 60,7-90,0) ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Tačiau kontrolinės grupės pacientams nustatytas didesnis LDH aktyvumas (285,0 (IQR 219,5-367,0) vs. 260,1 (IQR 202,3-312,5) U/l,  $p = 0,03$ ) bei didesnis limfocitų ir neutrofilų santykis (angl. *absolute lymphocyte to neutrophyl ratio*, toliau - LNR) (0,3 (IQR 0,1-0,5) vs. 0,2 (IQR 0,1-0,3),  $p = 0,02$ ) atvykus į gydymo įstaigą (4 lentelė).

4 lentelė. Laboratoriniai pacientų duomenys.

	Visi tiriamieji (n = 150)	Kontrolinė grupė (n = 97)	Tiriamoji grupė (n = 53)	p reikšmė
<b>Leukocitai, <math>\times 10^9/L</math></b>				
atvykus	5,9 (4,5-8,2)	6,0 (4,5-8,3)	5,6 (4,3-7,7)	0,589
didžiausias*	9,4 (7,3-13,2)	9,4 (7,4-11,5)	11,4 $\pm$ 5,9	0,233
<b>Neutrofilai, <math>\times 10^9/L</math></b>				
atvykus	4,2 (3,0-6,3)	4,3 (2,7-6,3)	4,1 (3,3-6,4)	0,827
didžiausias*	6,9 (4,9-10,8)	6,7 (4,5-9,5)	8,1 (5,4-12,7)	<b>0,018</b>
<b>Limfocitai, <math>\times 10^9/L</math></b>				
atvykus	0,9 (0,7-1,3)	1,0 (0,8-1,5)	0,7 (0,6-1,0)	<b>&lt; 0,001</b>
mažiausias*	0,8 (0,6-1,1)	0,9 (0,7-1,3)	0,5 (0,2-0,7)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>CRB, mg/l</b>				
atvykus	53,1 (18,2-106,1)	63,9 (18,3-130,7)	40,4 (17,5-78,7)	0,081
didžiausias*	75,9 (32,1-147,4)	85,5 (31,7-143,6)	70,8 (35,8-200,8)	0,594
<b>IL-6, ng/l</b>				
atvykus	27,7 (12,6-48,3)	27,2 (11,7-52,4)	28,5 (12,6-40,8)	0,545
didžiausias*	31,6 (14,2-54,8)	31,8 (14,4-55,1)	30,3 (12,6-51,5)	0,812

<b>Feritinas, µg/l</b>				
atvykus	421,5 (186,0-917,8)	362,0 (174,5-934,6)	539,0 (192,0-928,0)	0,530
didžiausias*	528,4 (214,8-1050,8)	478,0 (213,2-934,6)	558,0 (219,0-1202,0)	0,376
<b>LDH, U/l</b>				
atvykus	278,0 (213,0-347,0)	285,0 (219,5-367,0)	261,0 (202,3-312,5)	<b>0,030</b>
didžiausias*	282,0 (22,3-370,5)	289,0 (223,0-380,0)	267,0 (213,0-345,0)	0,168
<b>D-dimerai, µg/l</b>				
atvykus	397,5 (235,0-642,5)	395,0 (235,0-595,0)	405,0 (237,5-800,0)	0,579
didžiausias*	457,5 (253,8-816,3)	400,0 (240,0-630,0)	515,0 (285,0-1067,5)	0,095
<b>Kreatininas, µmol/l</b>				
atvykus	92,8 (69,8-141,5)	77,2 (64,0-97,1)	171,5 (121,2-259,2)	<b>&lt; 0,001</b>
didžiausias*	95,5 (75,0-159,2)	85,0 (66,7-97,3)	180,0 (129,7-280,7)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>eGFR (CKD-EPI), ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>				
atvykus	67,03 ± 28,5	87,1 (68,1-98,3)	39,4 ± 18,4	<b>&lt; 0,001</b>
mažiausias*	60,59 ± 27,2	76,0 (60,7-90,0)	31,0 (20,0-48,3)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Šlapalas, mmol/l</b>				
atvykus	5,8 (4,3-9,7)	5,0 (3,7-6,3)	10,8 (7,2-17,9)	<b>&lt; 0,001</b>
didžiausias*	7,5 (5,0-12,0)	5,6 (4,4-7,5)	14,9 (9,7-25,2)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>LNR</b>				
atvykus	0,2 (0,1-0,4)	0,3 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,3)	<b>0,020</b>

**Paiškinimai.** CRB, C-reaktyvusis baltymas. IL-6, interleukinas 6. LDH, laktatdehidrogenazė. eGFR, Glomerulų filtracijos greitis (apskaičiuojamas) (angl. *estimated glomerular filtration rate*). LNR, limfocitų ir neutrofilų santykis (angl. *absolute lymphocyte to neutrophyl ratio*).  
\* visos hospitalizacijos laikotarpis.

Šimtui penkiems pacientams (70,0 proc.) hospitalizacijos metu prirėkė deguonies terapijos. Penkiolika pacientų (10,0 proc.) buvo gydyti intensyvios terapijos skyriuje, visiems iš jų (100,0 proc.) buvo taikyta didelio deguonies srauto (angl. *High Flow*) terapija, septyniems (46,7 proc.) - neinvazinė

plaučių ventiliacija, aštuoniems (53,3 proc.) - dirbtinė plaučių ventiliacija. Tiriamosios grupės pacientai buvo dažniau gydomi intensyvios terapijos skyriuje (22,6 proc. vs. 3,1 proc.,  $p < 0,001$ ). Keturiasdešimt septyniems pacientams (31,3 proc.) buvo skirta remdesiviro, šimtui šešiams (70,7 proc.) deksametazono ir šimtui aštuoniems (72,0 proc.) antibiotikų terapija. Net penkiasdešimt tiriamosios grupės pacientų (94,3 proc.) buvo pakeistas imunosupresinis gydymas (5 lentelė).

Iš viso mirė vienuolika pacientų (7,3 proc.), iš jų daugiau pacientų, kuriems yra transplantuotas inkstas (18,9 proc. vs. 1 proc.,  $p < 0,001$ ) (5 lentelė). Daugiafaktorine regresine analize buvo nustatyta, kad inksto transplantacijos faktas nekoreliuoja su letalia COVID-19 infekcijos baigtimi (HR = 2,95, 95% CI 0,26-33,40),  $p = 0,383$ ). Vienintelis faktorius, koreliuojantis su letalia baigtimi - gydymas intensyvios terapijos skyriuje (HR = 20,71, 95% CI: 2,01-213,33),  $p = 0,011$ ) (6 lentelė).

5 lentelė. Gydymas ir baigtys.

	Visi tiriamieji (n = 150)	Kontrolinė grupė (n = 97)	Tiriamoji grupė (n = 53)	<i>p</i> reikšmė
Hospitalizacijos trukmė, dienomis	12,0 (10,0-17,0)	12,0 (10,0-16,0)	12,0 (9,0-18,0)	0,810
Deguonies terapija	105 (70,0%)	73 (75,3%)	32 (60,4%)	0,065
Gydymas ITS	15 (10,0%)	3 (3,1%)	12 (22,6%)	<b>&lt; 0,001</b>
HighFlow	15 (100,0%)	3 (100,0%)	12 (100,0%)	-
NIV	7 (46,7%)	0 (0,0%)	7 (58,3%)	0,200
DPV	8 (53,3%)	1 (33,3%)	7 (58,3%)	0,569
Remdesiviras	47 (31,3%)	34 (35,1%)	13 (24,5%)	0,202
Deksametazonas	106 (70,7%)	65 (67,0%)	41 (77,4%)	0,196
Antibiotikoterapija	108 (72,0%)	66 (68,0%)	42 (79,2%)	0,184
Imunosupresinio gydymo keitimas	-	-	50 (94,3%)	
Išeitys				<b>&lt; 0,001</b>
Mirė	11 (7,3%)	1 (1,0%)	10 (18,9%)	
Pasveiko	139 (92,7%)	96 (99,0%)	43 (81,1%)	

**Paaiškinimai.** ITS, intensyvios terapijos skyrius. **Highflow**, (angl.) didelio deguonies srauto terapija. **NIV**, neinvazinė plaučių ventiliacija. **DPV**, dirbtinės plaučių ventiliacija.

6 lentelė. Rizikos veiksniai, siejami su letalia ligos baigtimi.

	Vienfaktorinė regresinė analizė (HR (95% CI))	<i>p</i> reikšmė	Daugiafaktori nė regresinė analizė (HR (95% CI))	<i>p</i> reikšmė
Amžius, metai	1,01 (0,95-1,06)	0,860		
CCS	1,18 (0,95-1,45)	0,133	1,27 (0,88-1,85)	0,206
Transplantacija	11,23 (1,39-90,99)	<b>0,024</b>	2,95 (0,26-33,40)	0,383
NEWS rodiklis atvykus	1,16 (0,85-1,60)	0,346		
Pneumonija	30,19 (0,04-25159,76)	0,321		
Hipoksemija	2,49 (0,60-9,60)	0,216		
Kreatininas atvykus, μmol/l	1,00 (1,00-1,01)	0,608		
Šlapalas , mmol/l	1,05 (1,00- 1,09)	<b>0,060</b>	0,99 (0,91-1,08)	0,822
Limfocitai atvykus, x 10 <sup>9</sup> /L	0,42 (0,10-1,83)	0,251		
LDH atvykus, U/l	1,00 (1,00-1,01)	0,246		
LNR atvykus	0,20 (0,01-5,79)	0,344		
Deguonies terapija	31,51 (0,04-27536,70)	0,318		
Gydymas ITS	32,46 (3,80-277,16)	<b>&lt; 0,001</b>	20,71 (2,01-213,33)	<b>0,011</b>

**Paaškinimai.** HR, angl. *Hazard Ratio*. CI, angl. *Confidence Interval*. NEWS, angl. *National Early Warning Score*. LDH, laktatdehidrogenazė. LNR, limfocitų ir neutrofilų santykis (angl. *absolute lymphocyte to neutrophyl ratio*). ITS, intensyvios terapijos skyrius.



## APTARIMAS

Inkstų transplantato pacientams dažnai nustatomos arterinės hipertenzijos, širdies nepakankamumo, koronarinės širdies ligos, cukrinio diabeto, podagros diagnozės (18). Neretai šios ligos išsivysto dar iki pačios transplantacijos, t.y. dėl vyresnio pacientų amžiaus ir/ar lėtinės inkstų ligos, tačiau daliai pacientų jos išsivysto kaip komplikacijos po transplantacijos (19), ir yra siejamos su didesniu pacientų mirštamumu (20). Ši tendencija atsispindi ir mūsų tyrimo rezultatuose, tiriamojoje grupėje stebėtas aukštesnis Čarlsono komorbidiškumo indeksas, lyginant su kontroline grupe, kuris yra pripažintas tinkamu prognostiniu rodikliu, leidžiančiu įtarti didesnę mirštamumą, hospitalizuojamiems dėl COVID-19 infekcijos (21).

Net analizuojant bendrąją populiaciją randama, kad gretutinės ligos yra siejamos su didesniu mirštamumu dėl COVID-19 infekcijos (22). Prancūzijoje atlikto tyrimo duomenimis, pacientai, kuriems yra transplantuotas inkstas bei turintys gretutinių patologijų taip pat turi didesnę riziką susirgti SARS-CoV-2 sukelta infekcija (23). Kanadoje mokslininkai pastebėjo, kad tiek imunosupresija, tiek ir gretutinės ligos yra susiję su didesniu deguonies terapijos poreikiu, t.y. sunkesne COVID-19 ligos forma (24). Dalis tyrimų teigia, kad būtent lydinčios gretutinės patologijos, o ne skiriamas imunosupresinio gydymo intensyvumas, yra svarbesnis prognostinis COVID-19 ligos eigos bei mirštamumo faktorius (25, 26). Apibendrinant, šiuo metu vis dar nėra bendro mokslininkų sutarimo ar poliligtumas, imunosupresinė terapija ar abiejų kombinacija yra veiksniai, lemiantys sunkesnę COVID-19 infekcijos eigą.

Dėl skiriamo imunosupresinio gydymo pacientams, kuriems yra transplantuotas solidinis organas, dažnai pasireiškia uždelsti ar atipiniai infekcijų simptomai, nulemiantys sunkesnę savalaikę diagnostiką (10). Jungtinėse Amerikos valstijose atlikto tyrimo duomenimis, karščiavimas inkstų transplantato recipientams COVID-19 infekcijos metu buvo stebimas rečiau (27). Remiantis mūsų tyrimo rezultatais, priėmimo skyriuje atliktos apžiūros metu tiriamojoje grupėje stebėtos mažesnės NEWS rodiklio vertės, rečiau pasireiškė kvėpavimo nepakankamumo požymiai bei diagnozuotas plaučių uždegimas, tačiau nepaisant to, gydymo eigoje nustatyta sunkesnė ligos eiga, lyginant su kontroline grupe. Tiriamojoje grupėje dažniau stebėta kritiškai sunki ligos forma, fiksuota daugiau ūminio inkstų nepakankamumo atvejų bei dažniau taikytas gydymas ITS - tai neprieštarauja užsienio kolegų publikacijų radiniams (28–32). Įvertinus turimą informaciją bei palyginus ją su užsienio autorių tyrimų išvadomis, galima teigti, jog SOT recipientams būdinga greitai progresuojanti ir nenuspėjama ligos eiga (27). Dėl šių priežasčių įvairių šalių medicinos specialistai savo publikacijose bei gydymo

rekomendacijose akcentuoja, jog asmenys po transplantacijų sudaro ypatingą rizikos grupę COVID-19 pandemijos metu (24, 33).

Dabartiniais duomenimis, bendras mirštamumas nuo COVID-19 infekcijos siekia 0,7 proc. Lietuvoje (34) ir 0,9 proc. pasaulyje (4). Lyginant šį rodiklį tarp grupių pastebėjome, kad tiriamojoje grupėje jis kliniškai reikšmingai didesnis tiek lyginat su kontroline grupe (18,9 proc. *vs.* 1 proc.,  $p < 0,001$ ), tiek su Lietuvos ir pasaulio rodikliais. Tai aprašoma ir daugelio autorių panašaus pobūdžio publikacijose (29, 35–38). Visgi, pavienės publikacijos teigia, jog pacientų, kuriems yra transplantuotas inkstas, COVID-19 infekcijos mirštamumas prilygsta bendrosios populiacijos (39). Deja, šis fenomenas tyrimuose lieka nepagrįstas.

Tyrimo metu nenustatėme inksto transplantacijos fakto koreliacijos su letalia COVID-19 ligos baigtimi. Tik gydymas intensyvios terapijos skyriuje (t.y. sunkesnė ligos eiga), pastebimai koreliuoja su didesniu mirštamumu, tačiau tai yra žinomas nepriežastinis ryšys. Panašūs rezultatai pateikiami ir daugiacentriniame tyrime apie COVID-19 infekcija sergančius kepenų transplantato recipientus - didesni mirštamumą lėmė ne pats kepanų transplantacijos faktas, o vyresnis pacientų amžius ir ligos sunkumo forma (40).

Vakcinacijos būklė mūsų tyrime buvo analizuojamas tik tiriamojoje grupėje. Deja, tačiau esant nedidelei tyrimo imčiai, dar mažiau duomenų rasta apie pacientų postvakcinacinę būklę, todėl statistiškai patikimos išvados negali būti daromos. Visgi, mūsų gautuose rezultatuose atspindi bendra tendencija, jog imuninis atsakas vakcinuotiems pacientams, kuriems yra atlikta inkstų transplantacija, susidaro pakankamai retai. Klinikinių tyrimų duomenims, vakcinų nuo COVID-19 infekcijos efektyvumas siekia 91-94 proc. bendrojoje populiacijoje (41). Tačiau, SOT recipientams, gaunantiems imunosupresinę terapiją, vakcinos nuo COVID-19 nėra tokios pat efektyvios (42). Literatūros duomenimis, imuninis atsakas pacientams po inksto transplantacijos ir pasiskiepijusiems dviem vakcinos dozėmis nuo COVID-19 infekcijos susidaro tik apie 37,5-52,4 proc. (14, 15). Pateikiama keletas galimų neįvykusios serokonversijos rizikos veiksnių, iš jų svarbiausia - imunosupresija bei jos intensyvumas po transplantaciniu laikotarpiu (43). Taip pat, imuninio atsako susidarymui turi įtakos ir gautų vakcinos dozių skaičius. Serokonversijai neįvykus po dviejų dozių, stebimi teigiami rezultatai po trečiosios (44), ar netgi ketvirtosios dozių (45). Dėl šios priežasties visiems SOT pacientams rekomenduojamos sustiprinančios vakcinos dozės (24, 46). Vertinant serokonversijos diagnostikos klinikinį naudingumą vyrauja dviprasmiškos nuomonės. Viena vertus, dalis autorių rekomenduojama stebėti susidariusį humoralinį imuninį atsaką ir pagal tai pritaikyti vakcinacijos protokolus (47). Kita vertus, didelės

apimties klinikinių apžvalgų duomenimis – pakartotinos vakcinacijos nauda yra abejotina, ir rutininė susidariusio imuninio atsako stebėseną yra nerekomenduojama (42, 48). Nepaisant to, vakcinų nauda apskritai - nepaneigiama, susidaręs imuninis atsakas lemia mažesnę gydymo dažnį ITS ir mirštamumą COVID-19 ligos metu (49, 50).

## **TRŪKUMAI**

Mūsų atliktas tyrimas turi keletą trūkumų. Pirmiausia, retrospektyvinis tyrimo pobūdis lėmė, jog susidūreime su tam tikrų klinikinių rodiklių stygiumi medicininių duomenų sistemose bei jų interpretavimo galimybėmis. Svarbiausios iš jų: nežinoma/nedokumentuota inkstų patologija lėmusi inkstų transplantacijos priežastį pacientams, kuriems yra transplantacija atlikta daugiau nei prieš 15-20 metų; nežinoma dalies pacientų postvakcinacinė būklė t.y. IgG antikūnų prieš SARS-CoV-2 titras. Antra, tyrimas atliktas tik viename centre, kas nulėmė ribotą pacientų imtį, todėl ir siaurą rezultatų pritaikymo spektrą. Trečia, nebuvo galimybės įvertinti pacientų ligos eigos pagal SARS-CoV-2 genomo variantą, kadangi rutiniškai atliekamo PGR tyrimo metu tokia informacija nebuvo identifikuojama. Taip pat norėtume atkreipti dėmesį, jog COVID-19 infekcijos sunkumo formos suklasifikuotos pagal LR SAM įsakymą į 4 formas (lengva, vidutinio sunkumo, sunki ir kritiškai sunki), ir skyrėsi nuo kai kurių užsienio publikacijų, kuriose buvo išskirtos tik 3 (lengva, vidutinio sunkumo ir sunki). Galiausiai, negalėjome patikimai įvertinti tiriamosios grupės ambulatoriškai gaunamo imunosupresinio gydymo intensyvumo ir efektyvumo, todėl ir jo įtakos ligos eigai.

## **IŠVADOS**

Šio darbo metu palyginta ligonių, kuriems yra transplantuotas inkstas, ir kontrolinės grupės COVID-19 infekcijos klinikinės eigos ypatumai. Buvo nustatyta:

- Pacientai, kuriems yra transplantuotas inkstas, turi daugiau gretutinių ligų, lyginant su bendrąja populiacija.
- Tiriamosios grupės pacientai ir buvo hospitalizuojam esant mažiau klinikinių ligos simptomų
- Tiriamosios grupės pacientų ligos eiga dažniau buvo sunkesnė (dažniau stebėtas ūminis inkstų pažeidimas, laboratorinių rodiklių nukrypimas nuo normos), jie dažniau gydyti intensyvios terapijos skyriuje
- Tiriamosios grupės pacientų mirštamumas taip pat buvo didesnis.
- Koreliacijos tarp inksto transplantacijos fakto ir letalios COVID-19 ligos baigties nenustatyta.
- Nustatyta koreliacija tarp gydymo intensyvios terapijos skyriuje (t.y. sunkesnė ligos eiga) ir letalios COVID-19 ligos baigties, tačiau tai yra žinomas nepriežastinis ryšys.
- Vakcinuotiems tiriamosios grupės pacientas adekvatus imuninis atsakas po vakcinacijos susidaro retai.
- Visi tyrime nustatyti rezultatai neprieštarauja užsienio autorių tyrimų rezultatams.

## **PASIŪLYMAI**

Pacientai po inksto transplantacijos turėtų būti atidžiai stebimi ambulatorinėje grandyje. Naujai atsiradę simptomai, net ir minimalūs, turėtų būti vertinami kritiškai, o hospitalizacijos poreikis apsvarstomas anksčiau nei mažos rizikos grupėms. Šios rizikos grupės asmenys turėtų būti skiepijami nuo COVID-19 infekcijos, o imuninio atsako po vakcinacijos vertinimui reikalingi tolimesni didesnės imties tyrimai.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Virology: Coronaviruses. *Nature*. 1968;220(5168):650.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, ir kt. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 m.;579(7798):265–9.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. balandžio 23 d.]. Adresas: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. balandžio 23 d.]. Adresas: <https://covid19.who.int>
5. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, ir kt. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759–65.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, ir kt. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):497–506.
7. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(5):270–84.
8. Baek MS, Lee MT, Kim WY, Choi JC, Jung SY. COVID-19-related outcomes in immunocompromised patients: A nationwide study in Korea. *PLOS ONE*. 2021;16(10):e0257641.
9. Nacionalinis transplantacijos biuras prie Sveikatos apsaugos ministerijos. Transplantacija [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. balandžio 23 d.]. Adresas: <https://ntb.lrv.lt/lt/statistika/transplantacija>
10. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856–79.
11. Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu JW, Idroos ML, Dudek R. Cause of death with graft function among renal transplant recipients in an integrated healthcare system. *Transplantation*. 2011;91(2):225–30.
12. A Timeline of COVID-19 Developments in 2020 [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. balandžio 23 d.]. Adresas: <https://www.ajmc.com/view/a-timeline-of-covid19-developments-in-2020>
13. Mohammed I, Nauman A, Paul P, Ganesan S, Chen KH, Jalil SMS, ir kt. The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review. *Hum Vaccines Immunother*. 2022;18(1):2027160.
14. Russo G, Lai Q, Poli L, Perrone MP, Gaeta A, Rossi M, ir kt. SARS-COV-2 vaccination with BNT162B2 in renal transplant patients: Risk factors for impaired response and immunological implications. *Clin Transplant*. 2022;36(1):e14495.

15. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, ir kt. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2719–26.
16. Anjan S, Natori Y, Fernandez Betances AA, Agritelley MS, Mattiazzi A, Arosemena L, ir kt. Breakthrough COVID-19 Infections After mRNA Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients in Miami, Florida. *Transplantation*. 2021;105(10):e139–41.
17. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas V-383 “Dėl vaikų ir suaugusiųjų COVID-19 ligos (Kononaviruso infekcijos) diagnostikos ir gydymo tvarkos aprašo patvirtinimo“. [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. balandžio 23 d.]. Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/9ad93921682411eaa02cacf2a861120c/asr>
18. Kleinstauber A, Halleck F, Khadzhyrov D, Staeck A, Lehner L, Duerr M, ir kt. Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3232–41.
19. Mazali FC, Mazzali M. Uric acid and transplantation. *Semin Nephrol*. 2011;31(5):466–71.
20. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SSA. Baseline Comorbidity in Kidney Transplant Recipients: A Comparison of Comorbidity Indices. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(1):136–42.
21. Gutierrez-Camacho JR, Avila-Carrasco L, Murillo-Ruiz-Esparza A, Garza-Veloz I, Araujo-Espino R, Martinez-Vazquez MC, ir kt. Evaluation of the Potential Risk of Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients According to the Charlson Comorbidity Index. *Healthc Basel Switz*. 2022;10(2):362.
22. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, ir kt. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. 2020;584(7821):430–6.
23. Elias M, Pievani D, Randoux C, Louis K, Denis B, Delion A, ir kt. COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: Disease Incidence and Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2020;31(10):2413–23.
24. Hall VG, Solera JT, Al-Alahmadi G, Marinelli T, Cardinal H, Poirier C, ir kt. Severity of COVID-19 among solid organ transplant recipients in Canada, 2020-2021: a prospective, multicentre cohort study. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2022;194(33):E1155–63.
25. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, ir kt. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021;73(11):e4090–9.
26. Chavarot N, Gueguen J, Bonnet G, Jdidou M, Trimaille A, Burger C, ir kt. COVID-19 severity in kidney transplant recipients is similar to nontransplant patients with similar comorbidities. *Am J Transplant*. 2021;21(3):1285–94.
27. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, ir kt. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2020;NEJMc2011117.

28. Quante M, Brake L, Tolios A, Della Penna A, Steidle C, Gruendl M, ir kt. SARS-CoV-2 in Solid Organ Transplant Recipients: A Structured Review of 2020. *Transplant Proc.* 202;53(8):2421–34.
29. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, ir kt. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3140–8.
30. Favà A, Cucchiari D, Montero N, Toapanta N, Centellas FJ, Vila-Santandreu A, ir kt. Clinical characteristics and risk factors for severe COVID-19 in hospitalized kidney transplant recipients: A multicentric cohort study. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3030–41.
31. Demir E, Ucar ZA, Dheir H, Danis R, Yelken B, Uyar M, ir kt. COVID-19 in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Experience from the First Two Waves of Pandemic. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):183.
32. Caillard S, Chavarot N, Francois H, Matignon M, Greze C, Kamar N, ir kt. Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant.* 2021;21(3):1295–303.
33. Special Considerations in Solid Organ Transplant, Hematopoietic Cell Transplant, and Cellular Immunotherapy Candidates, Donors, and Recipient. [Prieiga per internetą]. COVID-19 Treatment Guidelines. [žiūrėta 2023 m. balandžio 23 d.]. Adresas: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/transplant/>
34. John Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center. Mortality analyses. [Prieiga per internetą]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [žiūrėta 2023 m. balandžio 23 d.]. Adresas: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
35. Kute VB, Bhalla AK, Guleria S, Ray DS, Bahadur MM, Shingare A, ir kt. Clinical Profile and Outcome of COVID-19 in 250 Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study From India. *Transplantation.* 2020;105(4):851–60.
36. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, Durrbach A, Greze C, Frimat L, ir kt. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney Int.* 2020;98(6):1549–58.
37. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Odabas AR, Altiparmak MR, Aydin Z, ir kt. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(12):2083–95.
38. Marinaki S, Tsiakas S, Korogiannou M, Grigorakos K, Papalois V, Boletis I. A Systematic Review of COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: A Universal Effort to Preserve Patients' Lives and Allografts. *J Clin Med.* 2020;9(9):2986.
39. Montagud-Marrahi E, Cofan F, Torregrosa JV, Cucchiari D, Ventura-Aguilar P, Revuelta I, ir kt. Preliminary data on outcomes of SARS-CoV-2 infection in a Spanish single center cohort of kidney recipients. *Am J Transplant.* 2020;20(10):2958–9.

40. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, ir kt. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(11):1008–16.
41. Abufares HI, Oyoun Alsoud L, Alqudah MAY, Shara M, Soares NC, Alzoubi KH, ir kt. COVID-19 Vaccines, Effectiveness, and Immune Responses. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15415.
42. Giannella M, Pierrotti LC, Helanterä I, Manuel O. SARS-CoV-2 vaccination in solid-organ transplant recipients: What the clinician needs to know. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2021;34(10):1776–88.
43. Yeaman MR. Immunosuppression in Glomerular Diseases: Implications for SARS-CoV-2 Vaccines and COVID-19. *Glomerular Dis*. 2021;1(4):277–93.
44. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, ir kt. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA*. 2021;326(11):1063–5.
45. Alejo JL, Mitchell J, Chiang TPY, Abedon AT, Boyarsky BJ, Avery RK, ir kt. Antibody Response to a Fourth Dose of a SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Transplantation*. 2021;105(12):e280–1.
46. Bertrand D, Candon S. Protection against SARS-CoV-2 Variants with COVID-19 Vaccination in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2022;17(1):3–5.
47. Schrezenmeier E, Rincon-Arevalo H, Stefanski AL, Potekhin A, Staub-Hohenbleicher H, Choi M, ir kt. B and T Cell Responses after a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2021;32(12):3027–33.
48. Nimmo A, Gardiner D, Ushiro-Lumb I, Ramanan R, Forsythe JLR. The Global Impact of COVID-19 on Solid Organ Transplantation: Two Years Into a Pandemic. *Transplantation*. 2022;106(7):1312–29.
49. Sandoval M, Nguyen DT, Huang HJ, Yi SG, Ghobrial RM, Gaber AO, ir kt. COVID-19 mortality may be reduced among fully vaccinated solid organ transplant recipients. *PLOS ONE*. 2022;17(12):e0279222.
50. Ramanan R, Mumford L, Ushiro-Lumb I, Callaghan C, Pettigrew G, Thorburn D, ir kt. Two Doses of SARS-CoV-2 Vaccines Reduce Risk of Death Due to COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Preliminary Outcomes From a UK Registry Linkage Analysis. *Transplantation*. 2021;105(11):e263–4.



Priedas 1.



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS  
*sui generis* darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

---

## LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2020 06 22 Nr.2020/6-1233-718

Tyrimo pavadinimas:

Ligonių, sergančių COVID-19 infekcija ir hospitalizuotų Infekcinių ligų centre,  
klinikinės eigos bei medicininės priežiūros tyrimas

Protokolo Nr.:	COVID-LT-2020
Versija:	2.0
Data:	2020-06-08
Informuoto asmens sutikimo forma:	2.0 2020-06-08
Pagrindinis tyrėjas:	Ligita Jančorienė
Įstaigos pavadinimas: Adresas:	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos Santariškių g. 2, Vilnius
Leidimas galioja iki:	2030 05

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininųjų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 2020/6), vykusio 2020 m. birželio 22 d. sprendimu.

Pirmininkas

Prof. dr. (HP) Saulius Vosylis

**Pasibaigus tyrimui privaloma VRBTEK raštu informuoti apie tyrimo pabaigą bei pateikti tyrimo ataskaitos santrauką.**

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymo „Dėl leidimų atlikti biomedicininį tyrimą išdavimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (*Žin.*, 2008, Nr. 6-225, 2016 m. sausio 8 įsakymo Nr. V-27 redakcija (galiojanti suvestinė redakcija (nuo 2017-01-04))

VII skyrius 40. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą galioja iki biomedicininio tyrimo paraiškoje nurodytos tyrimo pabaigos datos.

VII skyrius 41. Biomedicininį tyrimų užsakovas, jo įgaliotas atstovas ar pagrindinis tyrėjas per 30 kalendorinių dienų nuo biomedicininio tyrimo pabaigos privalo raštu pranešti leidimą išdavusiam Lietuvos bioetikos komitetui ar regioniniam biomedicininį tyrimų etikos komitetui apie biomedicininio tyrimo pabaigą ir per 90 kalendorinių dienų nuo biomedicininio tyrimo pabaigos pateikti biomedicininio tyrimo vykdymo ataskaitos santrauką.

Įsakymo nuostata taikoma visiems biomedicininiam tyrimams.

**Priedas 2.**

INFEKCINIŲ LIGŲ CENTRAS  
COVID-19 I-AS SKYRIUS (L KORPUSAS)  
SKYRIAUS VEDĖJAS-INFEKCINIŲ LIGŲ GYDYTOJAS

VULSK generaliniam direktoriui  
prof. dr. Feliksui Jankevičiui

PRAŠYMAS  
DĖL DUOMENŲ TEIKIMO IR ANALIZĖS

2022-03-15 Nr. 22VR-6285  
Vilnius

Prašau leisti atlikti statistinę nuasmeninto medicinos duomenų rinkinio analizę.

Paslauga: statistinės analizės (SA) paslauga.

Tikslas: kita: VU MF V kurso studentės Emilijos Zimnickaitės studento mokslo tiriamasis darbas.

Atsakingas asmuo / pagrindinis tyrėjas: BIRUTĖ ZABLOCKIENĖ.

Užduotis: Įvertinti VUL SK COVID-19 I-ame skyriuje gydytų ligonių su transplantuotu inkstu klinikinę eigą, komplikacijas ir baigtis. Tiriamieji yra įtraukti į VUL SK vykdomą biomedicininį tyrimą "Ligonių, sergančių COVID-19 infekcija ir hospitalizuotų Vilniaus Univeersiteto ligoninės Santaros klinikose, klinikinės eigos bei medicininės priežiūros tyrimas" ir pasirašę IASF, kuriame mokslinio darbo vadovė B.Zablockienė yra tyrėja. Pridedamas tyrėjų jau sudarytas nuasmenintų duomenų sąrašas.

DR. BIRUTĖ ZABLOCKIENĖ

**eParaši:**

BIRUTĖ ZABLOCKIENĖ 2022-03-15 13:22:56 GW/DUEVQNGGGKVE1RVMPAG==

DR. BIRUTĖ ZABLOCKIENĖ Pasirašyta (2022-03-15 13:22)

Prof. LIGITA JANČORIENĖ Vizuota (2022-03-16 08:55)

Doc. EDITA KAZĖNAITĖ Vizuota (2022-03-30 08:52)

Dr. GRETA BURNEIKAITĖ Siūlymas pateiktas (2022-03-18 16:04)

GRETA BURNEIKAITĖ: Jei papildomų pastabų nebus, siūlau pritarti

LORETA BUZIŪTĖ Siūlymas pateiktas (2022-03-23 10:23)

LORETA BUZIŪTĖ: Siūlau pritarti

VIDAS KAPUŠINSKAS Siūlymas pateiktas (2022-03-29 19:59)

VIDAS KAPUŠINSKAS: Jei pagal pridėtą duomenų sąrašą - siūlau pritarti

ROMA PURONAITĖ Siūlymas pateiktas (2022-03-22 08:33)

ROMA PURONAITĖ: Siūlau pritarti. Biostatistiko paslaugų nereikia.

DR. BIRUTĖ ZABLOCKIENĖ Siūlymas pateiktas (2022-03-22 08:28)

ROMA PURONAITĖ: Prašytume patikslinti biostatistikui keliamus uždavinius.

BIRUTĖ ZABLOCKIENĖ: Užduočių biostatistikui neturime, prašome leidimo studentei pačiai išanalizuoti nuasmenintus duomenis savo moksliniam darbui.

ROLANDAS BĖRONTAS Įvykdyta (2022-03-30 10:48 DR. BIRUTĖ ZABLOCKIENĖ)

DR. BIRUTĖ ZABLOCKIENĖ Įvykdyta (2022-03-30 10:48)