

REKOMENDĀCIJAS

**SARS-CoV-2 infekcijas un COVID-19
epidemioloģija, diagnostika,
klīniskās norises un komplikācijas**

2021. gada marts

Rekomendācijas

par SARS-CoV-2 infekcijas un COVID-19 epidemioloģiju, diagnostiku, klīniskajām norisēm un komplikācijām tapušas Valsts pētījuma programmas "COVID-19 seku mazināšanai" projekta VPP-COVID-2020/1-0023 (turpmāk VPP) ietvaros. Rekomendācijas sākotnēji bija plānotas kā Vadlīnijas, tomēr darba gaitā un ierobežota izziņas materiāla ticamības apstākļos pasaulē, tika nolemts piešķirt tām rekomendējošu statusu un ilustrēt ar VPP pētījuma rezultātiem, kas tekstā izvietoti uz pelēka fona.

Rekomendācijās ietvertais materiāls ir paredzēts visu specialitāšu ārstiem un vecāko kursu medicīnas studentiem. Ceram, ka tas būs noderīgs arī veselības aprūpes organizatoriem un plašam ārstniecības personu lokam.

Priekšvārds

Rekomendācijas par SARS-CoV-2 infekcijas un COVID-19 epidemioloģiju, diagnostiku, klīniskām norisēm, komplikācijām un profilaksi tapušas bezprecedenta apstākļos, proti, kad minētās infekcijas klīniskie konteksti nav pietiekami zināmi nelielās pieredzes dēļ; apstākļos, kad nav ļoti efektīvu etioloģisku medikamentu, specifiskā profilakse jau ir uzsākta un cerības uz tās efektivitāti ir milzīgas.

Tomēr, neskatoties uz minēto, ļoti svarīgi ir koncentrētā veidā dažādu specialitāšu kolēģiem ne tikai izklāstīt jau zināmo par COVID-19, tai skaitā klīniku un pieeju ārstēšanai, bet iezīmēt arī tuvākās nākotnes iespējas infekcijas iegrožošanas jomās. Tieši tādēļ Latvijā īstenojamās Valsts pētījumu programmas viens no uzdevumiem pētniekiem bija izveidot Vadlīnijas, kas būtu noderīgas dažādu specialitāšu ārstiem. Tai pat laikā kļuva saprotams, ka apstākļos, kad strauji mainās priekšstati un zināšanas par COVID-19, ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem nemitīgi jāseko jaunumiem profesionālajos informatīvajos avotos SARS-CoV-2 sakarā un jārēķinās, ka dažas materiālā esošās atziņas vai ieteikumi, bagātinoties pieredzei un gūstot zinātniskus rezultātus, var mainīties. Tādēļ nolemts šo materiālu nosaukt par Rekomendācijām, kaut gan reizēm tekstā varētu parādīties vārds vadlīnijas, it īpaši vietās, kur izmantots citu valstu vadlīniju materiāls.

Rekomendācijas ir tapušas kā infektologu un daudzu citu speciālistu kopdarbs, gan pētot situāciju, gan apkopojot to, gan strādājot Valsts pētījuma programmā un gūstot pieredzi, gan konsultējoties savā starpā. Šis darbs ir prasījis milzīgu ieguldījumu, analizējot esošos zinātniskos avotus un to patieso vērtību. To apliecina lielais izmantoto atsauču klāsts. Esam lepni, ka pētniecības materiāli ir noderīgi Rekomendācijām.

Mums bija liels gods apvienot kolēģus šim nozīmīgajam darbam un gandarījums par kopīgi paveikto. Ceram, ka pēc pāris gadiem varēsim izveidot stabilas, no informācijas un ieteikumu viedokļa, Vadlīnijas, kurās zināmā būs daudz vairāk kā nezināmā.

Ar cieņu

RSU profesore Ludmila Vīksna



LU asociētā profesore Ieva Tolmane



RADOŠĀ GRUPA

RADOŠĀS GRUPAS VADĪTĀJI

*RSU profesore
Ludmila Vīksna*

*LU asociētā profesore
Ieva Tolmane*

AUTORI

Harijs Čerņevskis – Dr. med., nefrologs, RSU asociētais profesors, P.Stradiņa KUS Nefroloģijas centra ārsts;

Guntis Karelis – Dr. med., neirologs, RSU asociētais profesors, RAKUS stacionāra "Gaiļezers" Neuroloģijas un neiroķirurģijas klīnikas vadītājs;

Angelika Krūmiņa – Dr. med., infektologs, hepatologs, RSU profesore;

Gaida Krūmiņa – Dr. Habil. med., radiologs, neiroradiologs, RSU profesore, RAKUS Radioloģijas galvenais speciālists;

Dace Gardovska – Dr. Habil. med., pediatrs, bērnu infektologs, RSU profesore, BKUS Bērnu slimību klīnikas vadītāja;

Ludmila Vīksna – Dr. Habil. med., infektologs, hepatologs, veselības aprūpes speciālists, RSU profesore, RAKUS Infektoloģijas galvenais speciālists;

Indra Zeltiņa – Dr. med., infektologs, hepatologs, RSU profesore, RAKUS virsārste;

Modra Murovska – Dr. med., virusologs, RSU asociētā profesore;

Ardis Platkājis – Dr. med., radiologs, RSU asociētais profesors, Rīgas 1. slimnīcas Diagnostiskās Radioloģijas klīnikas vadītājs;

Haralds Plaudis – Dr. med., ķirurgs, RSU asociētais profesors, RAKUS Valdes loceklis, RAKUS Ķirurģijas galvenais speciālists;

Maija Radziņa – Dr. med., radiologs, LU asociētā profesore, RSU Radioloģijas zinātniskās laboratorijas vadītāja, P.Stradiņa KUS radiologs;

Jelena Storoženko – Dr. med., laboratorijas speciālists, RSU asociētā profesore, SIA "Centrālā laboratorija" valdes locekle;

Gunta Stūre – Dr. med., infektologs, hepatologs, RSU asociētā profesora p.i., RAKUS nodaļas vadītāja;

Māris Taube – Dr. med., psihiatrs, RSU profesors, Rīgas psihiatrijas un narkoloģijas centra (RPNC) Ambulatorā centra "Veldre" ar stacionāru vadītājs;

Ieva Tolmane – Dr. med., infektologs, hepatologs, vispārējās US speciālists, uzņēmējdarbības vadības maģistrs, LU asociētā profesore, RAKUS nodaļas vadītāja;

Dace Zavadska – Dr. med., pediatrs, bērnu infektologs, hepatologs, RSU asociētā profesore, BKUS Ģimenes Vakcinācijas centra vadītāja, LR VM Imunizācijas Valsts Padomes priekšsēdētāja;

Oksana Koļesova – Dr. med., ārsts, RSU docente, RSU Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorijas vadošā pētniece;

Sniedze Laivacuma – Dr. med., infektologs, hepatologs, RSU docente, RAKUS ārste;

Seda Arutjuņana – rezidents infektologa specialitātē, Aslimnīcas mācību centrs;

Ardis Bērziņš – rezidents anesteziologa reanimatologa specialitātē, Aslimnīcas mācību centrs;

Jekaterina Jagodzinska-Peškova – anesteziologs, reanimatologs, RAKUS ārste;

Māris Liepiņš – infektologs, hepatologs, RSU asistents, RAKUS Infekciju uzraudzības dienesta vadītājs;

Inguna Ločmele – ģimenes ārsts, biedrības "Latvijas Ģimenes ārstu asociācija" valdes locekle;

Einārs Lukševics – anesteziologs, reanimatologs, RAKUS ārsts;

Monta Madelāne – infektologs, sociālo zinātņu maģistrs vadībinībās, RSU asistente, RAKUS nodaļas vadītāja;

Arta Mičena – rezidents radiologa specialitātē, P.Stradiņa KUS ārste;

Inga Naļivaiko – rezidents radiologa specialitātē, P.Stradiņa KUS ārste;

Oļegs Šuba – anesteziologs, reanimatologs, RAKUS Toksikoloģijas un sepses klīnikas vadītājs;

Ieva Vanaga – infektologs, hepatologs, RSU asistente, RAKUS ārste;

Aleksejs Višņakovs – Neatliekamās medicīniskās palīdzības speciālists, ķirurgs, RAKUS NMPUK vadītājs;

Jana Pavāre – Dr. med., pediatrs, RSU asociētā profesore, BKUS Bērnu slimību klīnikas vadītājas vietniece;

Inguna Lubaua – Dr. med., bērnu kardiologs, RSU asociētā profesore, BKUS ārste;

Zane Dāvidsone – Dr. med., bērnu reimatologs, RSU asistente, BKUS virsārste;

Inga Ziemele – bērnu infektologs, RSU asistente, BKUS ārste;

Gunta Laizāne – Dr. med., bērnu infektologs, RSU asistente, BKUS virsārste;

Ineta Grantiņa – bērnu pulmonologs-alergologs, RSU asistente, BKUS virsārste;

Aleksandrs Koļesovs – Dr. psych., psihologs, LU asociētais profesors;

Dace Rezeberga – Dr. med., ginekologs, RSU profesore, RAKUS galvenā speciāliste dzemdniecībā un ginekoloģijā, Rīgas Dzemdību nama galvenā ārste;

Vija Veisa – ginekologs, dzemdību speciālists, RSU asistente, Rīgas dzemdību nama ārste;

Uga Dumpis – Dr. med., infektologs, LU profesors, VM galvenais infektologs, P.Stradiņa KUS Infekciju uzraudzības dienesta vadītājs;

Inita Buliņa – reimatologs, LU lektore, RSU asistenta p.i., P.Stradiņa KUS vadošais reimatologs;

Dace Žentiņa – internists, ftiziopneimonologs, RSU asistente, P.Stradiņa KUS nodaļas vadītāja;

Aija Vilde – infektologs, hepatologs, LU lektore, P.Stradiņa KUS ārste;

Alise Grāmatniece – internists, P.Stradiņa KUS ārste;

Vita Rovīte – Dr. biol., ģenētiķis, LU docente, BMC pētniece;

Aija Linē – Dr. biol., molekulārbioloģe, LU asociētā profesore, BMC zinātniskā direktore, vadošā pētniece;

Mārcis Leja – Dr. med., gastroenterologs, LU profesors, RAKUS Zinātniskās daļas vadītājs;

Eva Strīķe – Dr. med., anesteziologs, reanimatologs, RSU asociētā profesore, P.Stradiņa KUS galvenais ārsts;

Ilze Aizsilniece – ģimenes ārsts, Latvijas Ārstu biedrības prezidente

KONSULTANTI

Ivars Kalviņš – Dr. Habil. chem., ķīmiķis, LZA prezidents;

Ilze Konrāde – Dr. med., endokrinologs, RSU asociētā profesore, RAKUS nodaļas vadītāja;

Baiba Rozentāle – Dr. med., infektologs, hepatologs, veselības aprūpes vadības speciālists, biznesa vadības maģistrs, RSU profesore, RAKUS stacionāra "Latvijas Infektoloģijas centrs" galvenais ārsts;

Ivars Vanadziņš – Dr. med., arodveselības un arodslimību ārsts, RSU asociētais profesors, RSU Darba drošības un vides veselības institūta direktors;

Andra Cīrule – pneimonologs, RAKUS stacionāra "Tuberkulozes un plaušu slimību centrs" galvenā ārste;

Eva Vecvagare – onkologs ķīmijterapeits, RAKUS ārste

RECENZENTI

Velga Kūse – infektologs, hepatologs, LU lektore, RAKUS ārste;

Sarmīte Veide – ģimenes ārsts, LU lektore, biedrības "Latvijas Ģimenes ārstu asociācija" prezidente;

Dace Bantauska – Mg. Sc. Admin. Educ., Mg. Paed., izglītības vadības speciālists, pedagogs, RSU Infektoloģijas katedra

Saturs

Priekšvārds.....	3
Radošā grupa.....	4
Saīsinājumi.....	10
1. Ievads.....	16
2. Definīcijas un terminoloģija.....	17
3. Etioloģija	21
4. Epidemioloģija	24
5. Patoģenēze.....	28
6. Klīniskā aina	33
7. Diagnostika	40
7.1. Specifiskās diagnostikas principi.....	41
7.2. Virusoloģiskā diagnostika	41
7.3. Seroloģiskā diagnostika.....	43
8. Nespecifiskā diagnostika	47
8.1. Iesakāmie izmeklējumi praksē	47
8.2. Imunoloģiskā	48
8.3. Radioloģiskā.....	50
8.4. Patologanatomiskā	58
9. Pacienta novērtējums un ārstēšana ambulatori	60
10. Ārstēšanas principi hospitalizētiem pacientiem.....	62
11. Antimikrobiālie līdzekļi.....	66
11.1. Antivirālie līdzekļi	67
11.2. Antibakteriālie līdzekļi	68
11.3. Antiparazitārie līdzekļi.....	69
12. Imūnterapija	70
12.1. Imūnglobulīni, serumi.....	70
12.2. Glikokortikosteroīdi	72
13. Augsta riska pacientu identificēšana.....	73
14. Kritiski smagu pacientu ārstēšanas principi	76
15. Īpašās pacientu grupas.....	82
15.1. Grūtnieces	83
15.2. Bērni.....	91
15.3. Gerontoloģiskie pacienti.....	96

15.4. HIV/AIDS pacienti	97
15.5. Pēctransplantācijas pacienti	97
15.6. Cukura diabēta pacienti	99
15.7. Plaušu slimību pacienti	100
15.8. Aknu slimību pacienti	102
15.9. Reimatoloģiskie pacienti	104
15.10. Elpceļu baktēriju un persistentu / hronisku vīrusu infekciju klātbūtne SARS-CoV-2 inficētajiem	110
15.11. Onkoloģiskie pacienti	111
16. COVID-19 komplikācijas	112
16.1. Respiratorās sistēmas komplikācijas	112
16.2. Kardiālas komplikācijas	114
16.3. Gastrointestinālas komplikācijas	114
16.4. Endokrīnās sistēmas komplikācijas	116
16.5. Nervu sistēmas komplikācijas	116
16.6. Urīnizvadsistēmas komplikācijas	122
16.7. Psihiskās veselības traucējumi	123
17. PostCOVID-19 veselības aprūpes ieteikumi	125
18. Profilakse	128
18.1. Specifiskā	128
18.2. Nespecifiskā	131
18.3. Infekcijas kontrole stacionārā un mājas apstākļos	134
19. Prognozes.....	137
20. Pēcvārds.....	138
Pielikumi.....	139
1. SSK klasifikācija pacientiem ar apstiprinātu COVID-19 infekciju vai aizdomu gadījumā.....	139
2. Klīniskās rekomendācijas un klīniskie ceļi pediatrijā	140
2.1. Akūta COVID-19 klīniskās izpausmes bērniem, rīcības un terapijas taktika	140
2.2. Multisistēmiskā iekaisuma sindroma bērniem (MIS-C) ārstēšana	148
2.3. Klīniskais ceļš – Akūtas norises COVID-19 bērniem	153
2.4. Klīniskais ceļš – Bērna ar drudzi un aizdomām par MIS-C izvērtēšana.....	154
3. Rekomendācijas ģimenes ārstiem	155
3.1. COVID-19 pacientu novērošana un nosūtīšana uz stacionāru	155
3.2. COVID-19: neklātienes konsultācijas	157
3.3. COVID-19 pacienta veselības stāvokļa novērtējuma tabula.....	159
3.4. Ģimenes ārsta attālināti jautājumi pacientam.....	161

4. Rekomendētie izmeklējumi hospitalizētiem pacientiem ar apstiprinātu COVID-19 infekciju vai aizdomu gadījumā.....	162
5. COVID-19 pacientu ārstēšanas algoritms atkarībā no slimības smaguma pakāpes (PSKUS, RAKUS)	163
6. Ieteikumi COVID-19 pacientu veselības aprūpei	164
6.1. COVID-19 pēchospitalizācijas uzraudzība	164
6.2. Atbalsts pacientiem, atveseļojoties no COVID-19	167
6.3. Ieildzis COVID-19 primārajā aprūpē	172
7. Inovatīvās diagnostikas metodes	173
8. Individuālu asins imūnšūnu ekspresijas profilu raksturošana.....	175
9. Multiepitopu antivielu testa izstrāde	179
10. Taktika antikoagulantu terapijai stacionāriem COVID-19 pacientiem.....	184
11. Ieteikumi Medicīniskās apliecības par nāves cēloni aizpildīšanai COVID-19 gadījumā.....	197
Literatūras saraksts	207

Saīsinājumi

ACE2	Angiotenzīna konvertējošais enzīms 2
AIH	Autoimūns hepatīts
ALAT	Alanīnaminotransferāze
ALS	<i>Advanced life support</i> /paplašinātā kardiopulmonālā reanimācija
ANCA	asociēti vaskulīti
ANM	Akūta nieru mazspēja
anti-HBc, anti-HBs	Antivielas pret B hepatīta serdes antigēnu, antivielas pret B hepatīta virsmas antigēnu
anti-HCV	Antivielas pret C hepatītu
APTL	Aktivētais parciālais trombīna laiks
ARB	Acidorezistentās baktērijas
ARDS	Akūts respirators distresa sindroms
ART	Antiretrovirāla terapija
ARVI	Akūta respiratora vīrusu infekcija
ASAT	Aspartātaaminotransferāze
Asoc.prof.	Asociētais profesors
ASV	Amerikas Savienotās valstis
ATF	Adenozīntrifosforskābe
AV	Antivielas
BA	Bronhiālā astma
beta-HCG	Beta horiongonadotropīns
BMC	Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs
BNP	B tipa nātrijurētiskais peptīds
bSMAM	Bioloģiskie slimību modificējošie antireimatisksie medikamenti
CCL2, CCL3, CXCL10	Hemokīni
CCP	<i>COVID-19 convalescent plasma</i>
CD	Cukura diabēts
CD4 ⁺	T limfocīti jeb līdzētājšūnas
CD8 ⁺	T limfocīti jeb galētājšūnas
CDC	Slimību kontroles un profilakses centrs
CEN	Eiropas Standartizācijas iestādes
CIA	<i>Chemiluminescent immunoassay</i>

CK18	Citokeratīns18
cm	centimetri
cmH ₂ O	Ūdens staba centimetrs
CMV	Citomegalovīruss
CNI	Kalcineirīna inhibītori
CNS	Centrālā nervu sistēma
COVID-19	2019. gada ar koronavīrusu saistītā saslimšana/ <i>Corona Virus Disease 2019</i>
CPAP	Pozitīvais elpošanas spiediens
CRO/ CRP	C-reaktīvais olbaltums
d	Dienas
DAB	Difūzs alveolārs bojājums
DIC sindroms	Disseminētās intravazālās koagulācijas sindroms
DNS	Dezoksiribonukleīnskābe
Doc.	Docents
DT/ CT	Datortomogrāfija/kompjūtertomogrāfija
DWI, FLAIR un SWI	<i>Diffusion-weighted imaging, Fluid attenuated inversion recovery, Susceptibility weighted imaging</i>
EASL	Eiropas aknu slimību pētnieku asociācija
EBA	Eiropas asins alianse
ECDC	Eiropas slimību kontroles centrs
ECMO	Ekstrakorporālā membrānu oksigenācija
EEZ	Eiropas ekonomikas zona
EGR	Eritrocītu grimšanas ātrums
EhoKG	Ehokardiogramma
EKG	Elektrokardiogramma
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMA	Eiropas Zāļu aģentūra
ES	Eiropas Savienība
EULAR	Eiropas pretreimatisma līga/ <i>European league against rheumatism</i>
FEV1	1. sekundes izelpas tilpums
FFP2	Respiratora filtrācijas efektivitāte 94%
FiO ₂	Ieelpotā skābekļa frakcija
g	Grami
GFĀ	Glomerulu filtrācijas ātrums

GGT	Gamma glutamiltranspeptidāze
GI	Gastrointestināls
GK	Glikokortikoīdi
h	Stunda
HA	Hialuronskābe
HBs ag	B hepatīta vīrusa virsmas antigēns
HBV	Hronisks B vīrushepatīts
HIV	Cilvēka imūndeficīta vīruss
HLA	Gēni, no angļu val. <i>Human Leucocyte Antigen</i>
HNS	Hroniskas nieru slimības
HOPS	Hroniska obstruktīva plaušu slimība
Hv	Haunsfilda vienība – rentgenstarojuma blīvuma relatīvais rādītājs
i/v	Intravenozi
IAL	Individuālie aizsardzības līdzekļi
ICHD	Starptautiskā galvassāpju iemeslu klasifikācija
IFN-α un IFN-β	I tipa interferoni
IgM, IgG, IgA	Antivielas
IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, TNF-α, GM-CSF, MIP-1, IFN-α, TNF-α, IFN-γ, IP-10, IL-1	Citokīni
INR	<i>International normalized ratio</i> (INR atbilst pacienta recēšanas laika attiecība pret vidējo normālo recēšanas laiku, kas kāpināts ar ISI (<i>international sensitivity index</i>) lielumu
IQR	Mediāna
ITN vai IT	Intensīvās terapijas nodaļas
IZS	Iekaisīgas zarnu slimības
JIA	Juvenils idiopātisks artrīts
k/v	Kontrastviela
KFK	Kreatīnfosfokināze
kg/m ²	Kilogrami uz kvadrātmētru
KPR	Kardiopulmonālā reanimācija
ksSMAM	Konvencionālie sintētiskie slimību modificējošie antireimatisksie medikamenti
ķMI	Ķermeņa masas indekss

LDH	Laktādehidrogenāze
LGDSA	Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija
LZA	Latvijas zinātņu akadēmija
LU	Latvijas Universitāte
m	Metri
MAP	Vidējais arteriālais asinsspiediens
mcg/L	Mikrogrami litrā
mcg/mL	Mikrogrami mililitrā
MERS	<i>Middle East respiratory syndrome</i> /Vidējo Austrumu respiratorais sindroms
MERS-CoV	Koronavīruss, kas izraisa Vidējo Austrumu respiratoro sindromu
MHC	Galvenais Audu Saderības kompleksa gēns (angļu val. – <i>Major Hystocompatibility Complex</i>)
mg	Miligrami
mg/L	Miligrami litrā
min	Minūte
MIS	Multisistēmisks iekaisuma sindroms
MK	Ministru kabinets
MKA	Monoklonālas antivielas
ml	Mililitri
ml/kg	Mililitri kilogramā
ml/min	Mililitri minūtē
mm ³	Kubikmilimetri
MMH	Mazmolekulāri heparīni
mmHg	Milimetri dzīvsudraba staba
mmol/mol	Milimols uz molu
MODS	Multiorgānu disfunkcijas sindroms
MPV	Mehāniskā plaušu ventilācija
MR	Magnētiskā rezonanse
MRSA	Meticilīnrezistentais <i>staphylococcus aureus</i>
MSCT	Multislāņu kompjūtertomoģrāfija
msSMAM	Mērķa sintētiskie slimību modificējošie antireimatisksie medikamenti
mTOR inhibitori	Medikamentu klase, kas nomāc mTOR receptorus
N95	Respiratora filtrācijas efektivitāte 95%
NAT	Nieru aizstājterapija

ng/mL	Nanogrami mililitrā
nm	Nanometri
NMPD	Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienests
NMPUK	Neatliekamās medicīnas un pacientu uzņemšanas klīnika
non-RCT	Nerandomizēti pētījumi
Nr.	Numurs
NSPL	Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi
oksiHb	Oksigenētais hemoglobīns
P/F	PaO ₂ /FIO ₂ – hipoksēmijas klīniskais indekss
p/o	Perorāli
PaO ₂ /FiO ₂	Skābekļa parciāla spiediena asinīs attiecība pret frakcionēto izelpoto skābekli
PATE	Plaušu artērijas trombembolija
PEEP	Pozitīvais izelpas beigu spiediens
pH	Skaitlis, kas raksturo ūdeņraža jonu koncentrāciju šķīdumā. pH ir ūdeņraža jonu aktivitātes negatīvais logaritms, kas raksturo skābumu un bāziskumu
PĶR RL	Polimerāzes ķēdes reakcija reālajā laikā
PRES	<i>Posterior reversible encephalopathy syndrome</i>
Prof.	Profesors
PsA	Psoriātisks artrīts
PT	Protrombīna laiks
PTT	Parciālais tromboplastīna laiks
PVO/ WHO	Pasaules Veselības Organizācija/ <i>World Health organization</i>
QT	QT intervāls
RA	Reimatoīds artrīts
RAA	Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēma
RAKUS	SIA "Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca"
RBD	<i>Receptor-binding domain</i> /vīrusa proteīnu receptori
RF	Reimatoīdais faktors
RMS	Reimatiskās un muskuloskeletālās slimības
RNS	Ribonukleīnskābe
RO	Vidējais pacientu skaits, ko inficē viens infekciozs indivīds
RS	Reimatiskās slimības
RSU	Rīgas Stradiņa universitāte
RSV	Respiratori sincitiālais vīruss

Rtg	Rentgens
SARI	Smaga akūta respiratora infekcija/ <i>Severe acute respiratory illness</i>
SARS	Smags akūts respiratorais sindroms/ <i>Severe acute respiratory syndrome</i>
SARS-CoV	Koronavīruss, kas izraisa smagu akūtu respiratoro sindromu
SARS-CoV-2	Smaga akūta respiratorā sindroma koronavīruss 2/ <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SGLT2	Medikamentu klase, ko lieto cukura diabēta ārstēšanai
skat.	Skatīt
SMARM	Slimību modificējošie antireimatisksie medikamenti
SPA	Aksiāla spondiloartropātija
SpO ₂	Skābekļa saturs – skābekļa saturošs hemoglobīns pret kopējo hemoglobīnu asinīs
SS	<i>Sjögren</i> sindroms
SSc	Sistēmiskā skleroze
SSV	Sistēmiskā sarkanā vilkēde
ST	ST segments elektrokardiogrammā
SWE	Šķērsviļņu elastogrāfija aknām
TB	Tuberkuloze
TMPRSS2	2. tipa transmembrānas serīna proteāze/ <i>Type 2 Transmembrane Serine Protease</i>
T-spot	Sensibilizēto limfocītu tests
TT	Trombīna laiks
TV	Televīzija
Tx	Transplantācija
USG/ US	Ultrasonogrāfija/Ultrasonoskopija
V/L	Vienības litrā
VPP	Valsts pētījuma programma
vs	Pret
VTE	Venoza trombembolija
VV	Veno-venozais
x/min	Reizes minūtē
µg/ml	Mikrogrami mililitrā
µM/L	Mikromoli litrā

1. Ievads

Koronavīrusi (*Coronaviridae*, *Coronavirus*) ir nozīmīgi, plaši izplatīti patogēni, kas inficē zīdītājus, tai skaitā cilvēkus, putnus un, iespējams, citus dzīvniekus.

Šī vīrusa kontakts ar cilvēkiem ir jau kopš 1965. gada, kad *D. Tyrrell* un *M. Bynoe* konstatēja to pacientiem ar akūtu respiratoru infekciju, un 1967. gadā *K. McIntosh* izdalīja koronavīrusu no trahejas materiāla kultūras [487, 488, 489].

Savukārt būtisku nozīmi cilvēku veselībā koronavīrusi guva 21. gadsimtā, par to liecina fakts, ka pārdzīvojam jau trešo šīs dzimtas vīrusu ierosinātu epidēmiju, turklāt izplatības ziņā, pēdējā ir visļaunākā gan saslimušo cilvēku skaita un upuru ziņā, gan ietekmes ziņā uz pasaules ekonomiku.

Minētie apstākļi izskaidro, kādēļ tieši jaunā jeb SARS-CoV-2 vīrusa un tā izraisītās slimības izpētei pievērsušies zinātnieki praktiski visā pasaulē.

Neskatoties uz lielo un reizēm pretrunīgo zinātnisko publikāciju klāstu, jāsamierinās ar to, ka joprojām ir daudz nezināmā, kaut gan daži pēdējie mēneši snieguši daudz vērtīgu faktu, tai skaitā, VPP ietvaros. Pateicoties spraigiem un daudzpusīgiem pētījumiem ir pilnveidojusies diagnostika, ir labāk saprotama slimības patoģenēze, noskaidrots patoloģiju raksturs atsevišķos iesaistītos orgānos, kas ļauj pamatotāk izvēlēties terapiju.

Tālāk pievērsīsimies definīcijām slimības sakarā, lai nodrošinātu vienotu pieeju un izpratni Rekomendācijām.

Sadaļa "*Definīcijas un terminoloģija*" ir izveidota, lai saistībā ar jauno slimību mūsu izpratne par nosaukumiem, saīsinājumiem, definīcijām, apzīmējumiem utt. būtu visiem vienāda, lai nebūtu atšķirību nosaukumiem par vienu un to pašu situāciju vai faktu.

2. Definīcijas un terminoloģija

SARS-CoV-2

abreviatūras atšifrējumi:

- latviešu valodā – smaga akūta respiratorā sindroma koronavīruss 2
- angļu valodā – *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SARS-CoV-2

ir vīruss, kas ierosina slimību ar nosaukumu **COVID-19**.

Sarunvalodā ierosinātāju SARS-CoV-2 mēdz dēvēt arī par jauno koronavīrusu vai Uhaņas (Vuhaņas) vīrusu.

COVID-19 –nosaukums veidojies no angļu valodas šādi: **CO**rona **VI**rus **D**isease 2019

COVID-19 gadījuma definīcijas

1. Eiropas slimību profilakses un kontroles centra (ECDC) 2019. gada koronavīrusa slimības (COVID-19) gadījuma definīcija (aktualizēta 2020. gada 3. decembrī¹)

Klīniskie kritēriji [1]:

Jebkura persona, kurai ir vismaz viens no šiem simptomiem:

- klepus, drudzis, elpas trūkums, pēkšņa anosmija, ageizijas vai disgeizijas parādīšanās.

Radioloģiskie kritēriji:

- radioloģiskie pierādījumi, kas liecina par bojājumiem, kas ir saderīgi ar COVID-19.

Laboratorijas kritēriji [2]:

- SARS-CoV-2 nukleīnskābes vai antigēna noteikšana klīniskajā paraugā.

Epidemioloģiskie kritēriji:

Vismaz viena no šīm divām epidemioloģiskajām saiknēm:

- tuvs kontakts [3] ar apstiprinātu COVID-19 gadījumu 14 dienas pirms simptomu parādīšanās;

¹ Case definition for coronavirus disease (COVID-19), as of 3 December 2020, <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>

- 14 dienu laikā pirms simptomu parādīšanās saslimušais bijis pacients vai darbinieks stacionārajā ārstniecības iestādē, sociālās aprūpes iestādē vai patversmē, kur it apstiprināta COVID-19 izplatīšanās.

COVID-19 gadījumu klasifikācija

A. Iespējamais gadījums

Jebkura persona, kas atbilst klīniskajiem kritērijiem

B. Varbūtējais gadījums

Jebkura persona, kas atbilst klīniskajiem kritērijiem ar epidemioloģisku saikni

VAI

Jebkura persona, kas atbilst radioloģiskas diagnostikas kritērijiem

C. Apstiprinātais gadījums

Jebkura persona, kas atbilst laboratorijas kritērijiem.

Piezīmes:

[1] Papildu mazāk specifiski simptomi var būt galvassāpes, drebuļi, muskuļu sāpes, nogurums, vemšana un/vai caureja.

[2] Papildu norādījumus par laboratorijas jautājumiem skatiet vietnēs.^{2,3,4,5,6}

² SIA "Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas" Nacionālās references laboratorijas materiālos par jaunā koronavīrusa SARS-CoV-2 infekcijas diagnostiku: <http://www.aslimnica.lv/lv/saturs/nacionala-mikrobiologijas-references-laboratorija>

³ Laboratory support for COVID-19 in the EU/EEA: <http://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus/laboratory-support>

⁴ Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/options-use-rapid-antigen-tests-covid-19-eueca-and-uk>

⁵ Valsts apmaksātas Covid-19 analīzes - kam tās veic un kā jārikojas: <https://www.spkc.gov.lv/lv/valsts-apmaksatas-covid-19-analizes-kam-tas-veic-un-ka-jarikojas>

⁶ Izolācijas un mājas karantīnas izbeigšana Covid-19 infekcijas gadījumā: <https://www.spkc.gov.lv/lv/arsta-lemuma-pienemsanas-algoritms-covid-19-pacienta-izolacijas-partrauksanu>

II. Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) noteiktā COVID-19 gadījuma definīcija (07.08.2020.)

1. **Aizdomīgs** COVID-19 gadījums

A. Persona, kas atbilst klīniskiem UN epidemioloģiskiem kritērijiem:

Klīniskie kritēriji:

Akūts sākums ar drudzi UN klepu

vai

Akūts sākums ar VISMAZ 3 no sekojošiem simptomiem:

drudzis, klepus, nespēks, galvassāpes, miaļģijas, sāpes kaklā, aizlikts deguns, elpas trūkums, slikta apetīte/ slikta dūša/ vemšana, caureja, apziņas traucējumi

un

Epidemioloģiskie kritēriji:

Dzīve vai darbs augstas vīrusa transmisijas riska zonā (kopīga dzīvojamā telpa, nometne, īslaicīgas izmitināšanas iestāde) 14 dienu laikā pirms simptomu parādīšanās

vai

Uzturēšanās vai ceļojums uz vietu, kur infekcija izplatās sabiedrībā 14 dienu laikā pirms simptomu parādīšanās

vai

Darbs veselības aprūpes sistēmā 14 dienu laikā pirms simptomu parādīšanās

B. Persona ar smagu akūtu respiratoru slimību (SARI, *severe acute respiratory illness*): akūta respiratora infekcija ar paaugstinātu temperatūru $\geq 38^{\circ}\text{C}$ un klepu, kas sākusies pēdējo 10 dienu laikā un ir nepieciešama hospitalizācija).

2. **Iespējams** COVID-19 gadījums

A. Pacients ar klīniskiem kritērijiem (skat. iepriekš) UN ir bijis kontaktā ar iespējamu vai apstiprinātu gadījumu (skat. tālāk), vai epidemioloģiski saistīts ar cilvēku grupu, kur ir bijis vismaz 1 apstiprināts gadījums.

B. Aizdomīgs gadījums, ja krūšu kurvja izmeklējumā ir COVID-19 pazīmes.

C. Persona ar nesenu ožas vai garšas zudumu bez cita iemesla.

D. Respiratora distresa sindroma izraisīta nāve, bez cita zināma iemesla UN bijis kontaktā ar iespējamu vai apstiprinātu gadījumu, vai epidemioloģiski saistīts ar cilvēku grupu, kur ir bijis vismaz 1 apstiprināts gadījums.

3. **Apstiprināts** COVID-19 gadījums

Persona ar laboratoriski apstiprinātu COVID-19 infekciju neatkarīgi no klīniskās simptomātikas.

Nāves gadījumu no COVID-19 definīcija epidemioloģiskās uzraudzības mērķiem noteikta PVO metodiskajās rekomendācijās. *"International guidelines for certification and classification (coding) of Covid-19 as cause of death" Based on ICD.* (pielikums nr. 11)

Terminoloģija

Akūts respirators distresa sindroms (ARDS):

stāvoklis, kad plaušu alveolās uzkrājas sekrēts, kas neļauj plaušām izmantot pietiekamu gaisa daudzumu, līdz ar to asinīs samazinās skābekļa saturācija. Šāds stāvoklis bieži ir fatāls.

Asimptomātiska COVID-19 infekcija:

COVID-19 infekcija ir apstiprināta, bet netiek novēroti slimības simptomi – nav klepus, drudzis, sāpes kaklā, elpas trūkums, sāpes ķermenī. Rekomendē – neveikt COVID-19 testu, ja nav klīnisko simptomu, jo pastāv viltus negatīva rezultāta risks.

Fiziska distancēšanās:

lielāka attāluma nodrošināšana starp cilvēkiem, lai ierobežotu tiešu kontaktu. Rekomendē ievērot vismaz 2 m distanci.

IAL (individuālie aizsardzības līdzekļi):

speciāls apģērbs un citi aizsarglīdzekļi, kas pasargā veselības aprūpes speciālistus no infekciju slimības, kuras tiek nodotas tieša kontakta vai gaisa pilienu ceļā. IAL pasargā dažādas ķermeņa daļas, ieskaitot degunu, acis, muti, rokas, kājas. N95 vai FFP2 ir pietiekami, lai pasargātu personālu, kontaktējot ar COVID-19 pacientu.

Inficēta persona:

jebkurš cilvēks, kuram ir apstiprināts SARS-CoV-2.

Kontaktu izsekošana:

to personu identificēšana un uzraudzība, kas bijuši kontaktā ar inficētu personu. COVID-19 gadījumā uzraudzība nozīmē kontaktpersonas karantīna.

Mirstības rādītājs:

attiecība – mirušo skaits pret diagnosticēto/apstiprināto gadījumu skaitu.

Pašizolācija: nekontaktēšanās ar citām personām.

Pozitīvo gadījumu īpatsvars pret testēto skaitu. Uzskata, ja pozitīvie testi pārsniedz 4% robežu, slimība valstī izplatās strauji un nekontrolēti.

Presimptomātisks: inficēta persona, kurai vēl nav klīniskie slimības simptomi.

RO:

vidējais pacientu skaits, ko inficē viens infekciozs indivīds (viens patients), Ja $RO > 1$, inficēto skaits visticamāk pieaugs eksponenciāli un attīstīsies epidēmija. Ja $RO < 1$, uzliesmojums apsīks pats no sevis. RO skaitlis viens pats nenosaka epidēmijas attīstību, tomēr tas ir kā brīdinājuma signāls, ka var attīstīties epidēmija vai pandēmija.

Majumder un Mandl 2020. gada 23. janvārī pirmie publicēja RO skaitli saistībā ar SARS-CoV-2 izplatību, ko aprēķināja, izmantojot matemātisku modeli, balstoties uz pieejamajiem pieaugošajiem saslimstības datiem, kā arī jau zināmo infekcijas izplatību, kas tika agrāk pētīta MERS gadījumā. Publicētais RO bija 2,5, kas ir ievērojami augstāks, salīdzinot ar MERS, bet līdzīgs ar cita koronavīrusa RO – SARS, kas izraisīja epidēmiju 2003. gadā. Turpmākās nedēļas laikā tika publicēti vēl 5 zinātnieku grupu aprēķinātie RO, kas visi bija robežās no 1-4, atkarībā no izmantotās matemātiskās metodes, bet neviens nebija zem 1.

Super-spreaderis (superizplatītājs): izteikti infekciozs patients, kurš, daudz kontaktējoties, var izplatīt infekciju lielam veselu personu skaitam. Ir minējumi, ka ~10% inficēto pacientu rada ap 80% jaunu infekcijas gadījumu.

Transmisija starp personām: vīrusa pārnese starp cilvēkiem.

PVO mājaslapa, kur pieejama informācija par COVID-19 definīcijām:

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1

3. Etioloģija

Koronavīrusi ir lielas vīrusu dzimtas pārstāvji, kas var izraisīt dažāda smaguma pakāpes slimības, sākot no vieglas saaukstēšanās, līdz smagam akūtam respiratoram sindromam SARS (*severe acute respiratory syndrome*) un Tuvo Austrumu respiratoro sindromu MERS (*Middle East respiratory syndrome*), kā arī citas elpceļu slimības. Koronavīrusi CoV izplatās cilvēku un dzīvnieku vidū – zoonotiska pārnese. Nosaukums

radies no vārda “corona” – latīniski – kronis, kas atbilst vīrusa izskatam elektronmikroskopā.

Ir zināms, ka koronavīrusi ir nozīmīgi cilvēku un dzīvnieku patogēni.

2019. gada nogalē tika identificēts jauns koronavīruss, kuru saistīja ar pneimoniju gadījumiem Uhaņas (Vuhaņas) pilsētā, kas atrodas Ķīnas Hubei provincē. Šis vīruss negaidīti strauji izplatījās, izraisot epidēmiju Ķīnā un pēc tam izplatoties pa visu pasauli.

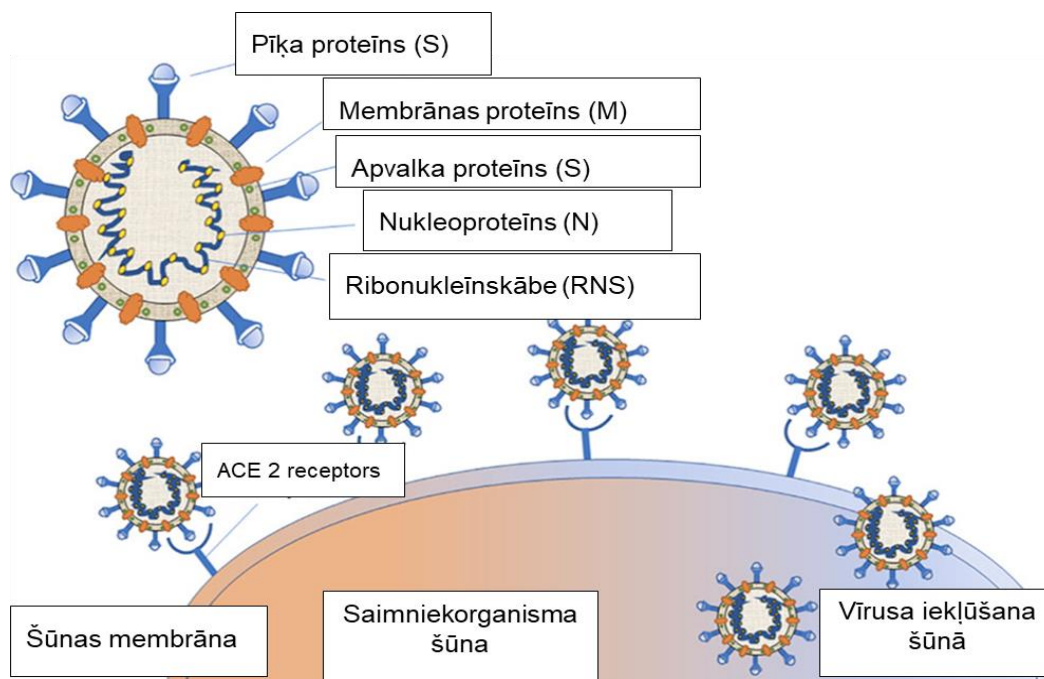
Koronavīrusi ir lieli, apvalkoti vienpavediena RNS vīrusi, kas inficē ne tikai cilvēkus, bet arī dažādus dzīvniekus, piemēram, suņus, kaķus, liellopus, cūkas, putnus u.c. Šis koronavīruss, kā jau minēts, ir apaļš un liels – 60-140 nm ar izteiktiem 9-12 nm gariem pīķiem, kas kopumā atgādina sauli ar stariem vai kroni, kas arī ir bijis iemesls vīrusa nosaukumam. Parasti koronavīrusi cilvēkiem izraisa vieglas respiratoras saslimšanas, piemēram, rinītu.

Pilna genoma sekvencēšana un filoģenētiskā analīze norāda, ka šis ir beta-koronavīruss, kas ir līdzīgs SARS ierosinošam vīrusam, kā arī vairākiem citiem koronavīrusiem. Minētais ir trešais konstatētais koronavīruss pēdējo 20 gadu laikā, kas cilvēkiem var izraisīt smagu respiratoru saslimšanu. Vīrusa pilnais nosaukums ir SARS-CoV-2 (no angļu valodas *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, kas latviskojot nozīmē “smagu akūtu respiratoro slimību izraisošais vīruss 2”) [1]. Mazāk līdzīgs, bet arī beta-koronavīruss ir MERS [2, 3]. Ģenētiski tuvāks SARS-CoV-2 ir diviem sikspārņu koronavīrusiem un šobrīd uzskata, ka sikspārņi varētu būt primārais vīrusa avots. Šobrīd nav arī zināms, vai COVID-19 izraisošais vīruss tika pārņemts no sikspārņa cilvēkam tiešā ceļā vai ir cits pārņemšanas veids. Pieļauj, ka pārņemšanā ir bijuši iesaistīti arī starpsaimnieki, piemēram, bruņneši [4].

Lai iekļūtu šūnā, SARS-CoV-2 izmanto tādu pašu mehānismu kā SARS-CoV, proti, angiotenzīnu konvertējošo enzīmu 2 (ACE2) [5], kā arī nozīmīga varētu būt šūnu proteāze TMPRSS2 (no angļu valodas *Type 2 Transmembrane Serine Protease*) [6]. Pēc inficēšanas SARS-CoV-2, ar vīrusa strukturālā pīķa palīdzību piesaistās ACE2 receptoriem (visbiežāk epitēlijšūnām degunā un bronhos, kā arī plaušās). TMPRSS2, kas atrodas saimniekorganisma šūnās, palīdz vīrusam iekļūt šūnā, šķēļot ACE2 un aktivējot SARS-CoV-2 S proteīnu. Viens no iemesliem, kas varētu noteikt slimības smagumu, ir tas, ka ACE2 un TMPRSS2 lielā daudzumā tiek ekspresēti II tipa alveolārajās epitēlijšūnās [7].

2020. gada februārī Pasaules Veselības organizācija šai infekcijas slimībai deva nosaukumu COVID-19, kas ir akronīms no angļu valodas **Coronavirus Disease of 2019** (latviskojot “2019. gada ar koronavīrusu saistītā saslimšana”).

SARS-CoV-2 shematiskā struktūra



Attēls adaptēts no: *Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach* [8]

Vīrusam replicējoties vai veidojot savas kopijas, tas mēdz nedaudz mainīties. Šīs izmaiņas jeb mutācijas ir skārušas arī SARS-CoV-2. Izrādās, ka šis vīruss mainās lēnāk par citiem vīrusiem, piemēram, HIV vai gripas. Jo vairāk/ ilgāk vīrusi cirkulē, jo būtiskāk tie var mainīties ar mērķi piemēroties apkārtējai videi. Reizēm mainās vīrusa īpašības, ietekmējot pārnese mehānismu, piemēram, paātrinot izplatību.

PVO seko SARS-CoV-2 izmaiņām un regulāri informē par konstatēto www.who.int.

Biomedicīnas centrā Latvijā ir konstatēts Latvijai specifisks variants ar 17 mutācijām, kas sastopamas 20% no Biomedicīnas pētījumu un studiju centrā testētajiem paraugiem. www.lsm.lv 27.01.2021.

4. Epidemioloģija

SARS-CoV-2 izplatības izpēte uzsākta 2019. gada pēdējās dienās. Kopš pirmajiem reģistrētajiem saslimšanas gadījumiem Uhaņas (Vuhaņas) provincē, Ķīnā, saslimšanas gadījumi reģistrēti visos kontinentos, izņemot Antarktīdu, kopā šobrīd vairāk kā 200 valstīs un teritorijās [9].

Pasaules Veselības organizācija (PVO) 2020. gada 30. janvārī paziņoja, ka COVID-19 infekcija ir sasniegusi pandēmijas līmeni [9].

Līdz 2020. gada beigām pasaulē inficēšanās ar jauno koronavīrusu konstatēta vairāk nekā 84 miljoniem cilvēku, no kuriem vairāk par 1,8 miljoni miruši.

Dati iegūti, apkopojot pasaules valstu oficiālo institūciju un Pasaules Veselības organizācijas datus. Taču patiesais inficēto skaits, domājams, ir lielāks, jo daudzās valstīs testi tiek veikti tikai cilvēkiem ar COVID-19 raksturīgajiem simptomiem un vissmagākajos saslimšanas gadījumos.

Vairums saslimušo ir pieaugušie vecumā virs 30 gadiem [9, 10], turklāt saslimstība pieaug, pieaugot vecumam, kā arī pieaug slimības smagums un mirstība [1, 10-12]. Pēc PVO datiem vecuma grupā no 25 līdz 64 gadiem bija visvairāk inficēto - 64% no visiem ar SARS-CoV-2 inficētajiem [9]. Bērnu un pusaudžu inficētība svārstās robežās no 1% līdz 3% [13]. Eiropā kopš pandēmijas sākuma tika hospitalizēti 22% pacienti (atšķirības starp valstīm: 3-63%), no tiem 9% (atšķirības starp valstīm: 0-62%) bija nepieciešama ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļās (ITN) vai skābekļa atbalsts [14]. Pandēmijas sākuma posmā hospitalizēto pacientu vidējais vecums pēc Apvienotās Karalistes pētījuma datiem bija 72 gadi [12].

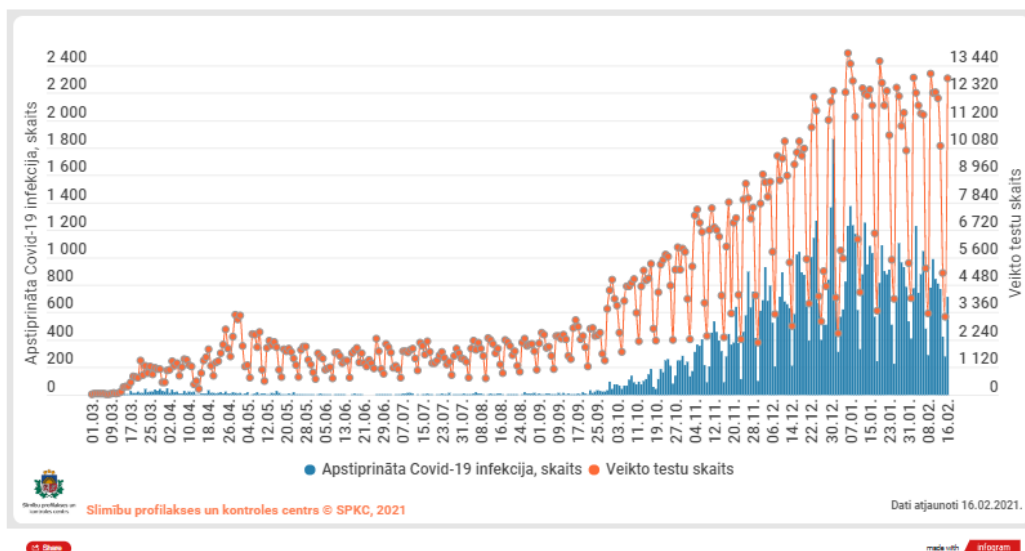
Mirstība no COVID-19 pasaulē kopš pandēmijas sākuma ir 3,01%, Eiropā – 5,9% no visiem inficētajiem [14], turklāt vecuma grupā virs 75 gadiem tiek novērota visaugstākā mirstība - 48% no visiem no COVID-19 infekcijas mirušajiem [9].

Kopš 2020. gada jūnija jau vērojamas izmaiņas inficēto vecuma grupās, pieaugot vīrusa transmisijai gados jaunu cilvēku starpā. Pēc CDC datiem 2020. gada jūnija-augusta mēnešos COVID-19 incidence bija lielāka vecuma grupā no 20-29 gadiem, sasniedzot vairāk nekā 20% no visiem inficēšanās gadījumiem [11].

Jāpiebilst, ka šie dati ir mainīgi un atkarīgi no daudziem faktoriem.

Latvijā pirmais ar SARS-CoV-2 vīrusu inficētais gadījums konstatēts 03.03.2020, kopā Latvijā līdz 2020. gada beigām saslimuši vairāk kā 40 tūkstoši cilvēku, miruši vairāk kā 650 pacienti [15].

Personu skaits ar apstiprinātu Covid-19 infekciju un veikto testu skaits



SARS-CoV-2 transmisija

Epidemioloģiskie dati liecina, ka pilieni, kas izdalās no augšējiem elpošanas ceļiem, arī sarunas, klepus vai šķaudīšanas laikā, var nonākt cita cilvēka elpceļos, līdz ar to gaisa - pilienu ceļš ir visizplatītākais apskatāmās infekcijas pārvešanas veids. Ilgstoša inficētas personas klātbūtne līdz aptuveni 2 metru attālumam vismaz 15 minūtes ir saistīta ar augstāku pārvešanas risku [16]. Pārvešana var notikt arī aerogēni ar aerosoliem, kas ir mazāki pilieni, kas ilgstoši noturas gaisā. Taču nav pierādīts, ka tas ir nozīmīgs inficēšanās veids cilvēkam [17, 18]. Aerosolu veidošanās fizioloģiskos stāvokļos, piemēram, klepus laikā, vai nukleīnskābes noteikšana gaisā nenozīmē, ka mazās gaisā esošās daļiņas ir infekciozas [19].

Pieskaršanās virsmām, uz kuras atrodas vīruss, ir vēl viens iespējams, bet būtiski mazāk bīstams pārvešanas veids.

SARS-CoV-2 izplatīšanās klīnisko nozīmi no virsmām ir grūti interpretēt, nezinot minimālo vīrusa daļiņu devu, kas var izraisīt infekciju. Ir informācija, ka uz necaurlaidīgām virsmām, piemēram, nerūsējošā tērauda un plastmasas, vīrusu slodze saglabājas augstākā līmenī nekā caurlaidīgās virsmās, piemēram, kartonā [20]. Uz vīrusa necaurlaidīgām virsmām vīruss ir identificēts 3 līdz 4 dienas [20]. Daži autori norāda, ka uz virsmām vīrusa daudzums samazinās ātri – 48 līdz 72 stundu laikā. Lai gan vīrusa atklāšana uz virsmām pastiprina infekcijas izplatīšanās iespēju, tomēr gaisa pilienu ceļš tuva kontakta laikā joprojām ir galvenais pārvešanas veids [20].

Vīrusu slodze augšējos elpošanas ceļos sasniedz maksimumu klīnisko simptomu parādīšanās brīdī, bet vīrusu izdalīšanās sākas aptuveni 2 līdz 3 dienas pirms simptomu parādīšanās [21]. Asimptomātiski un presimptomātiski cilvēki var būt infekciozi [22, 23], kaut gan īslaicīgā kontaktā ar asimptomātisku pacientu inficēšanās iespēja ir maza [16]. Ir ziņojumi par presimptomātisku transmisiju pacientu grupās, kur bija ciešs kontakts (piemēram, baznīcās vai dziedāšanas nodarbībās), apmēram 1 līdz 3 dienas pirms pacienta sākotnējo simptomu parādīšanās [22].

Lai gan vīrusa nukleīnskābi rīkles iztriepēs var noteikt līdz 6 nedēļām pēc slimības sākuma, vairāki pētījumi liecina, ka vīrusu kultūras 8 dienas pēc simptomu parādīšanās parasti ir negatīvas attiecībā uz SARS-CoV-2 [21, 24, 25]. Tas liecina, ka indivīdus var atbrīvot no izolācijas, pamatojoties uz to, ka klīnisko simptomu vairs nav. ASV Slimību kontroles un profilakses centrs iesaka izolēt pacientus vismaz 10 dienas pēc simptomu parādīšanās un 3 dienas pēc simptomu mazināšanās. Tomēr joprojām pastāv neskaidrība par to, vai sērijveida testēšana ir nepieciešama īpašām cilvēku grupām, piemēram, pacientiem ar imūnsupresiju vai kritiski slimiem pacientiem, kam simptomu izzušana var būt aizkavējusies, vai vecākiem cilvēkiem, kuri dzīvo īslaicīgas vai ilgstošas aprūpes iestādēs [26].

Pašlaik tiek uzskatīts, ka COVID-19 inficētām mātēm ir zems vertikālās transmisijas risks. Lielākajā daļā ziņojumu par mātēm ar SARS-CoV-2 infekciju, bērna inficēšanās notika grūtniecības trešajā trimestrī un tā noritēja labvēlīgi gan mātei, gan jaundzimušajam.

Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (M.Murovskas pētnieku grupa)

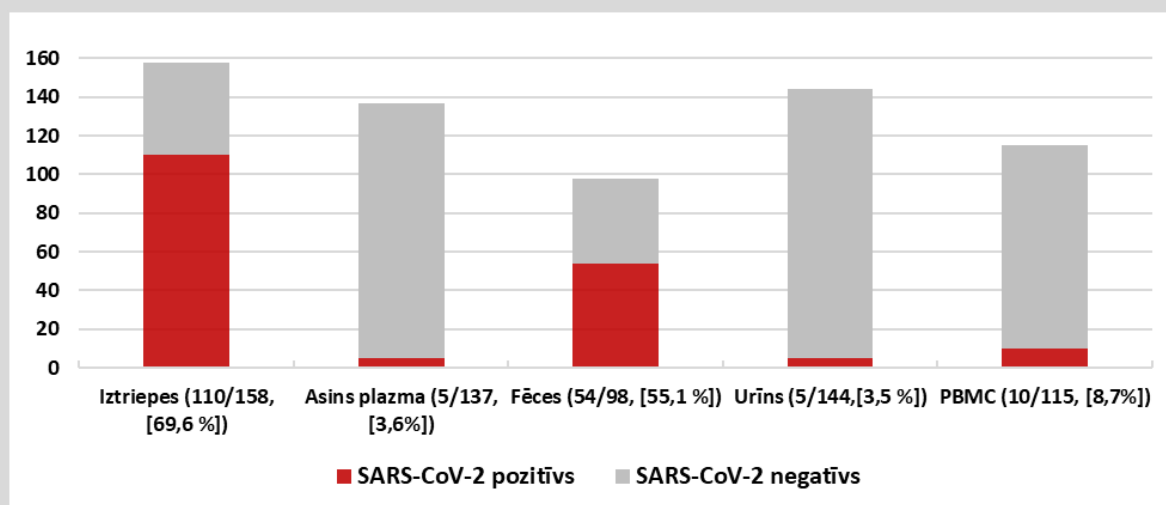
Vīrusa slodze dažādos biomateriālos

Vīrusa klātbūtne dažādos bioloģiskā materiāla viedos var informēt gan par diagnostikai izmantojamu materiālu, gan sniegt informāciju par vīrusa infekcijas īpašībām cilvēka organismā kopumā – iespējamiem vīrusa rezervuāriem, alternatīviem transmisijas ceļiem u.tml.

Pētījuma ietvaros tika analizēti dažādi COVID-19 pacientu bioloģiskie materiāli – asins plazma, perifēro asiņu mononukleārās šūnas, elpceļu iztriepes, urīns un fēces. Kā jau sagaidāms visbiežāk SARS-CoV-2 tika detektēts pacientu elpceļu iztriepju paraugos (69,6 % no pārbaudītajiem), taču arī vairāk nekā puse

pārbaudīto fēču paraugu saturēja SARS-CoV-2 genoma sekvenses (55,1 % no pārbaudītajiem).

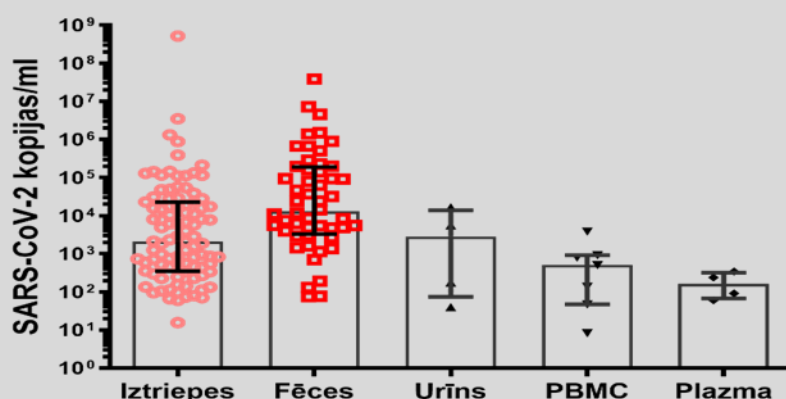
SARS-CoV-2 pozitīvo COVID-19 pacientu paraugu īpatsvars dažādos analizētajos bioloģiskā



Fēču paraugu potenciālo nozīmīgumu papildus ilustrē tur atrodamā augstā vīrusa slodze, kas bija statistiski nozīmīgi augstāka salīdzinot ar diagnostikā izmantojamajiem iztriepju paraugiem (13020 kopijas/ml fēcēs pret 2143 vīrusa kopijām/ml iztriepēs).

SARS-CoV-2 slodze dažādos COVID-19 pacientu bioloģiskā materiāla paraugos

$p < 0.0001$



Aptuveni pēc nedēļas analizētajos pacientu paraugos bija novērojamas SARS-CoV-2 slodzes izmaiņas. Vairumā fēču un iztriepju paraugos vīrusa slodze kritās vai kļuva nedetektējama, taču dažos fēču paraugos slodze pēc nedēļas kļuva detektējama vai pieauga pat 6 reizes. Nevienā no analizētajiem paraugiem, kuri tika ievākti aptuveni pēc 2 mēnešiem, SARS-CoV-2 sekvenses netika konstatētas.

Fēču paraugu rezultāti, iespējams, norāda uz paildzinātu personas infekciozitāti un iespēju inficēties ar fēcēs esošo vīrusu (fekāli-orālās vīrusa pārneses/ transmisijas ceļš (caur gremošanas traktu)).

Ilgstoša SARS-CoV-2 RNS atrade ir aprakstīta arī zinātniskajā literatūrā (24 dienas pēc pirmās negatīvās nazofaringeālās iztriepes), tādēļ iesaka SARS-CoV-2 fēču RNS testēšanu iekļaut testēšanas kritērijos, lai samazinātu pārneses risku no kuņģa-zarnu trakta [504, 505].

5. Patoģenēze

Neskatoties uz to, ka SARS-CoV-2 infekcijas patoģenēzē ir vēl daudz neskaidrību, līdzība starp SARS-CoV-2 un SARS-CoV un MERS-CoV ļauj rast zināmas likumsakarības COVID-19 patoģenēzē. Tā, slimības norisē un patoģenēzē var izdalīt trīs fāzes: **agrīnas** infekcijas fāze, kas iekļauj vīrusa nonākšanu un vairošanos organismā, **plaušu bojājuma** fāzi, kuras laikā ir konstatējams šī orgāna bojājums ar vai bez hipoksijas attīstības pazīmēm, un **hiperiekaisuma fāzi**, kas raksturojas ar akūtā respiratorā distresa sindroma vai citu komplikāciju pievienošanos [27].

Cilvēka inficēšanās ar SARS-CoV-2 vīrusu notiek, vīrusam nonākot uz cilvēka gļotādām. Vīruss inficē šūnas, pateicoties vīrusa virsmas proteīnam S, kas saistās ar mērķšūnas angiotenzīna konvertējošā fermenta 2 receptoriem (ACE2 receptori). Vīrusa iekļūšanā šūnā iesaistās arī transmembrānais proteīns serīns 2 (TMPRSS2). Līdzīgi mērķšūnās iekļūst arī SARS-CoV vīruss [6]. Pēc vīrusa saistīšanās ar mērķšūnas receptoru, tas nonāk šūnā endocitozes ceļā un šūnas citoplazmā replicējās.

ACE2 proteīni ir plaši ekspresēti cilvēka audos, bet to ekspresijas līmenis dažādās šūnu grupās ir atšķirīgs [28]. Visvairāk ACE2 receptori atrodas uz alveolocītu virsmām, kas nosaka izteiktāku apakšējo elpošanas ceļu bojājumu SARS-CoV-2 infekcijas gadījumā. Lielā daudzumā ACE2 ekspresē arī gremošanas trakta epitēlijšūnas (vairāk barības vada, kuņģa, līkumainās un taisnās zarnas epitēliocīti, holangiocīti), ar ko tiek izskaidrota abdominālā sindroma attīstība daļai pacientu [29]. Samērā augsta ACE2 receptoru ekspresija ir deguna dobuma un mutes dobuma gļotādās, nefrona proksimālo kanāliņu, urīnpūšļa epitēliocītos, kā arī asinsvadu endotēlijšūnās un kardiomiocītos [28]. ACE2 un vīrusa S proteīna saistīšanās

pastiprina ACE2 ekspresiju, vīrusa replikāciju un citokīnu produkciju [30]. Ir dati, ka vīruss var inficēt arī šūnas, kuras neekspresē ACE2 proteīnu vai ekspresē to ļoti zemā līmenī, kas nozīmē, ka vīruss ir spējīgs iekļūt šūnās, izmantojot arī citus receptorus [30]. Pētījumi par to turpinās.

Pēc vīrusa nonākšanas organismā sākas imūnā atbilde, kuras laikā tiek aktivēti dažādi nespecifiskie un specifiskie aizsardzības mehānismi. No to darbības efektivitātes ir atkarīgs slimības iznākums.

Pēc imūnšūnu kontakta ar SARS-CoV-2 vīrusu sākas citokīnu produkcija. Citokīni un hemokīni ir proteīni, kurus izdala gan imūnās šūnas, gan inficētās šūnas ar mērķi nodrošināt starpšūnu mijiedarbību un koordinēt imūnatbildi. Sākumā audos sāk izdalīties proiekaisuma citokīni, piemēram, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , GM-CSF, MIP-1 u.c. Šo citokīnu koncentrācijas palielināšanās asinīs nosaka temperatūras paaugstināšanos, komplementa sistēmas un citu nespecifisko olbaltumu aktivāciju, mielopoēzes stimulāciju un pastiprinātu neitrofilu migrāciju primārajā perēklī, sīko asinsvadu caurlaidības palielināšanos, koagulācijas traucējumus. Kā būtiskie faktori SARS-CoV-2 pretvīrusu imunitātē šajā agrīnajā slimības fāzē ir I tipa interferoni (IFN- α un IFN- β), kuru veidošanās traucē vīrusa replikāciju šūnā. Ir dati, ka SARS-CoV-2 infekcijas gadījumā, vīruss traucē I tipa interferonu sintēzi, tādējādi sekmējot vīrusa replikāciju [31].

Iekaisuma mediatoru izdale stimulē specifiskās imūnsistēmas aktivāciju, kas ir atbildīga par vīrusa elimināciju no organisma, izveseļošanos un imunoloģiskās atmiņas veidošanos. Labvēlīgas slimības norises gadījumā, sākot vidēji ar 4. slimības dienu, organismā sāk izstrādāties antivielas pret SARS-CoV-2 vīrusa proteīniem S un N (vīrusspecifiskās IgM, IgG, IgA) [32, 33], kas var neitralizēt vīrusu uz gļotādām, asinīs vai citos organisma izdalījumos, pastiprināt SARS-CoV-2 vīrusu fagocitozi. SARS-CoV-2 vīrusa antigēns cilvēka organismā stimulē T limfocītu aktivāciju (CD4⁺ T limfocīti jeb līdzētājšūnas un CD8⁺ T limfocīti jeb galētājšūnas). Šo limfocītu apakšgrupu skaits, labvēlīgas slimības norises gadījumā, palielinās. Galvenās šūnas, kuras ir atbildīgas par inficēto šūnu iznīcināšanu un vīrusa elimināciju no organisma, ir CD8⁺ T limfocīti. Vīrusspecifisko CD8⁺ T limfocītu daudzums palielinās proporcionāli neitralizējošo antivielu titram [33]. Pēc pārslimošanas organismā paliek SARS-CoV-2 specifiskās B un T atmiņu šūnas [33]. Precīzu datu par imunitātes saglabāšanos pēc pārslimošanas ar SARS-CoV-2 infekciju pagaidām nav.

Slimības patoģenēzē būtisku vietu ieņem tā saucamā "citokīnu vētra". "Citokīnu vētra" ir izteikts proiekaisuma citokīnu (piem., IFN- α , TNF- α , IFN- γ , IL-6, IP-10, IL-1,

IL-18) un hemokīnu (piem., CCL2, CCL3, CXCL10) līmeņa paaugstinājums asins plazmā, kas attīstās vidēji 7. dienā pēc slimības simptomu parādīšanās, un ar to tiek asociēts slimības norises pasliktinājums un vairāku orgānu bojājums [34, 35]. Normāli funkcionējošās imūnās sistēmas gadījumā, vienlaicīgi ar proiekaisuma citokīnu izdali, imūnās sistēmas šūnas izdala pretiekaisuma citokīnus, kuru mērķis ir ierobežot iekaisuma aktivitāti un pasargāt audus no bojājuma. Tāpat, kā citu koronavīrusu (SARS-CoV un MERS-CoV) gadījumos, SARS-CoV-2 infekcijas laikā ir samazināta iekaisumu regulējošo T limfocītu aktivitāte un līdz ar to pretiekaisuma citokīnu produkcija (piem., IL-10, IL-17 u.c.) [36]. Pārāk augsta proiekaisuma citokīnu koncentrācija izjauc normālu imūnsistēmas funkcionēšanu. Primārajā perēklī (plaušās, zarnās vai liesā) novēro izteiktu audu infiltrāciju ar neitrofiliem leukocītiem un T limfocītiem. Minēto šūnu pastiprināta aktivitāte izraisa audu bojājumu, jo tajos nonāk fagocitozes rezultātā izdalītie fermenti un proteīni, kas veicina ne tikai inficēto šūnu, bet arī veselo šūnu apoptozi. Pastiprinātās T limfocītu apoptozes dēļ, par ko netieši šajā slimības fāzē liecina limfopēnija, organisms nespēj ierobežot vīrusa izplatību organismā un iekaisumu [36]. Proiekaisuma citokīnu dominēšanas dēļ organismā attīstās nekontrolējams sistēmisks iekaisuma sindroms ar izteiktiem koagulācijas traucējumiem. Neskatoties uz to, ka hiperkoagulācija ir dabisks process, kas ir vērsts uz iekaisuma ierobežošanu, sistēmiskā iekaisuma gadījumā pārāk intensīvi koagulācijas procesi izraisa dažādu orgānu asinsvadu oklūziju, trombus un diseminētās intravazālās koagulācijas sindromu un ar augstu varbūtību iestājas pacienta nāve [37]. COVID-19 gadījumā pacientiem ar smagu slimības gaitu novēro augstu D-dimēru un citu fibrīna degradācijas produktu koncentrāciju asinīs, kas ir saistīts ar augstāku letāla iznākuma risku [35].

Visbiežākā COVID-19 komplikācija ir plaušu bojājums, kas variē no vidēji smagas pneimonijas līdz akūtā respiratorā distresa sindroma (ARDS) attīstībai [34, 38, 39]. ARDS gadījumā plaušās, skartās ar SARS-CoV-2 vīrusu, konstatē difūzu alveolāro bojājumu ar eksudātu, pneimocītu deskvamāciju un hialīno membrānu veidošanos [40]. Pacientiem ar smagu COVID-19 asinīs konstatē augstu proiekaisuma citokīnu – TNF- α un IL-1 līmeni, kas stimulē hialuronskābes pastiprinātu sintēzi plaušās līdzīgi gripas vīrusam [41], līdz ar to var pieļaut, ka masīvā hialuronskābes uzkrāšanās plaušu alveolās, iespējams, notiek “citokīnu vētras” dēļ. Vēl nav skaidras atbildes vai SARS-CoV-2 vīruss izraisa plašus plaušu audu bojājumus tiešā veidā, inficējot šūnas, vai tas notiek “citokīnu vētras” ietekmē, vai abu mehānismu darbības dēļ [37].

Vairāku orgānu bojājums SARS-CoV-2 infekcijas gadījumā ir izskaidrojams arī ar dažādiem patoģenētiskiem mehānismiem. Pirmkārt, ar ACE2 receptoru ekspresiju orgānos (piem., miokards, kuņģa zarnu trakts, nieres, liesa), otrkārt, ar “citokīnu vētru”, kas veicina audu bojāeju un mikrocirkulācijas traucējumus, bet, treškārt, ar renīna-angiotenzīna-aldosterona (RAA) sistēmas darbības izjaukšanu (piem., sirds un asinsvadu sistēma, nieres). Ņemot vērā to, ka ACE2 ferments pārvērš angiotenzīnu II par angiotenzīnu I, ACE2 receptoru saistība ar SARS-CoV-2 ietekmē angiotenzīna II uzkrāšanos, kam ir asinsvadu sašaurinošs efekts. Proiekaisuma citokīnu un angiotenzīna II ietekmē organismā attīstās endotēlija disfunkcija, vazokonstrikcija, tiek stimulēta trombu veidošanās, kas izraisa sirds un asinsvadu sistēmas bojājumus (akūts koronārs sindroms, aritmijas u.c.), kā arī akūtu nieru nepietiekamību. Nāves risku paaugstina sekundāru infekciju attīstība [34].

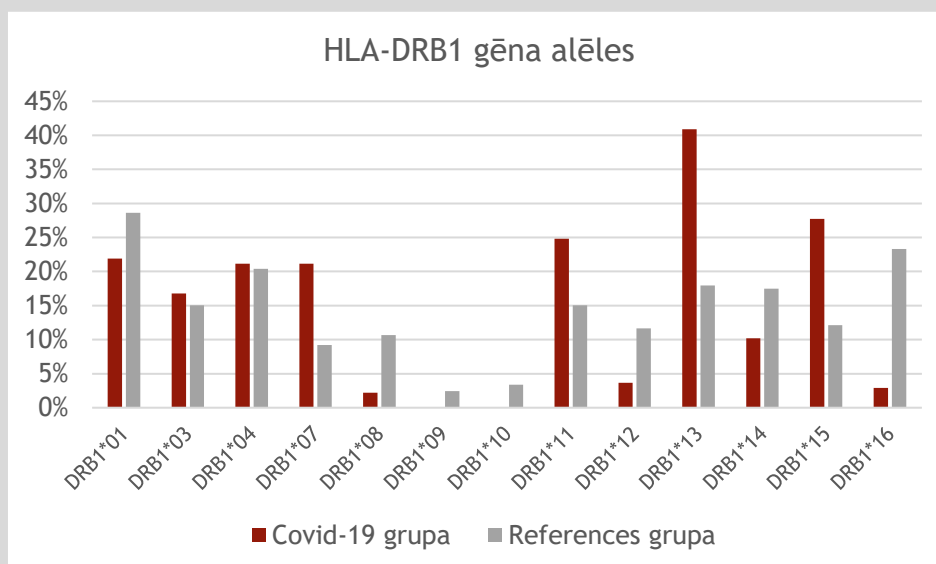
Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (O.Koļesovas un J.Eglītes pētnieku grupa)

Viens no faktoriem, kas ietekmē infekciju slimības izpausmi, ir paša cilvēka organisma gēni, kas regulē imūnatbildi. Pie šo gēnu grupas pieder HLA gēni (angļu val. – *Human Leucocyte Antigen, HLA*), kas ir daļa no Galvenā Audu Saderības kompleksa gēniem (angļu val. – *Major Histocompatibility Complex, MHC*). HLA I un II klases gēni kodē MHC I un II klases molekulas, kuras prezentē SARS-CoV-2 vīrusa antigēna peptīdu T limfocītiem, palaižot specifisko imūnatbildi. Minēto gēnu īpatnība ir liels alēļu skaits cilvēku populācijā. Uz doto brīdi pasaulē ir identificētas ap 30000 dažādu HLA gēnu alēļu, kurām ir dažāds sastopamības biežums dažādās cilvēku populācijās.

Projekta ietvaros HLA II klases gēnu noteikšana tika veikta 138 COVID-19 pacientiem ar dažādu slimības smagumu. Rezultāti parādīja, ka Latvijas pacientiem ar COVID-19 genotipā biežāk ir sastopamas HLA-DRB1* gēna 07, 11, 13 un 15 alēles, HLA-DQA1* gēna 01:03 alēle un HLA-DQB1* gēna 02:01-2 alēles. Iespējams, ka konkrētas alēles genotipā paaugstina risku saslimt ar SARS-CoV-2 infekciju. Turklāt HLA-DRB1* gēna 11 alēles riska efekts bija apstiprināts, konstatējot tās saistību ar elpošanas mazspējas attīstību COVID-19 slimības laikā. Šī alēle bija konstatēta 33% pacientu ar elpošanas mazspēju, kas ir divas reizes biežāk nekā pacientiem bez elpošanas mazspējas.

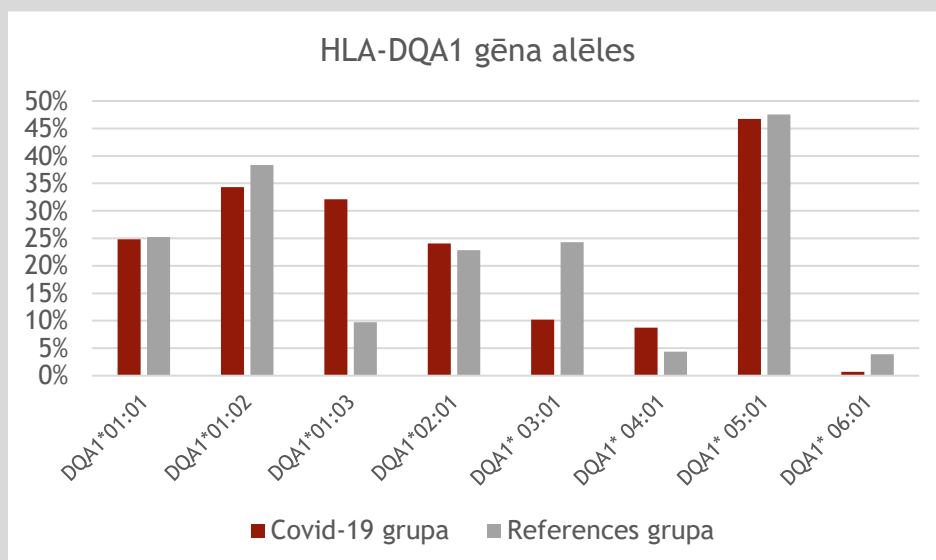
Piecas alēles COVID-19 pacientiem bija reti sastopamas. Tās ir HLA-DRB1* gēna 08, 12 un 16 alēle, HLA-DQA1* gēna 03:01 alēle un HLA-DQB1* gēna 03:03 alēle. Minētām alēlēm, iespējams, ir protektīvs efekts attiecībā uz COVID-19 attīstību.

Kopumā iegūtie rezultāti apstiprina HLA genotipa lomu COVID-19 attīstībā un smagumā Latvijas teritorijā.



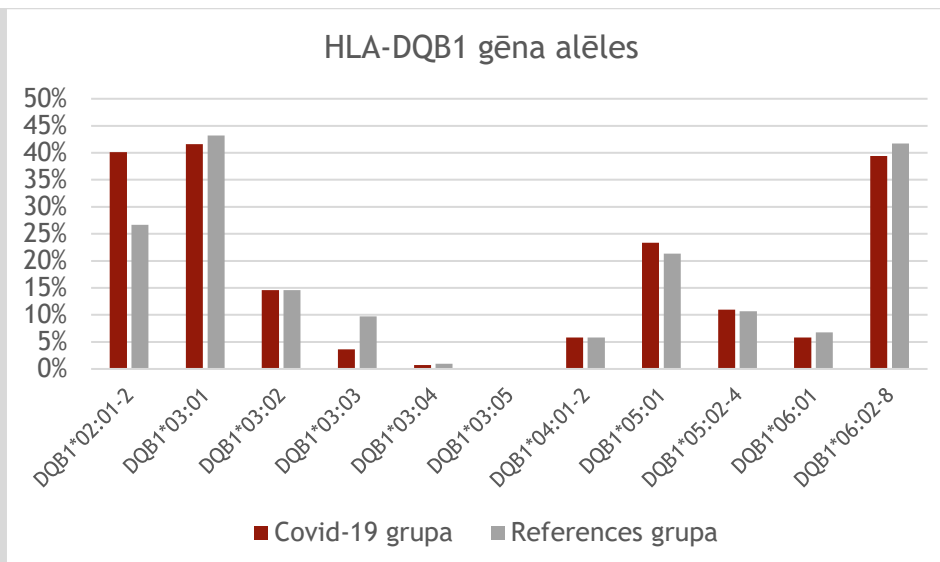
HLA-DRB1* gēna alēļu sastopamības biežums COVID-19 pacientiem un salīdzinājums ar references grupu

(ticamas atšķirības ir konstatētas 07, 08, 11, 12, 13, 16 alēlēm)



HLA-DQA1* gēna alēļu sastopamības biežums COVID-19 pacientiem un salīdzinājums ar references grupu

(ticamas atšķirības ir konstatētas 01:03 un 03:01 alēlēm)



**HLA-DBA1* gēna alēļu sastopamības biežums COVID-19 pacientiem un
salīdzinājums ar references grupu**

(ticamas atšķirības ir konstatētas 02:01-2 un 03:03 alēlēm)

Ar patoģenētisko slimības mehānismu atšifrēšanu nodarbojas Biomedicīnas pētījuma un studiju centra speciālisti, pētot individuālu asins imūnšūnu ekspresijas profilu. Materiālu skatīt pielikumā Nr. 8.

6. Klīniskā aina

COVID-19 infekcijas klīniskā aina var būt ļoti variabla. Lielākajai daļai inficēto cilvēku raksturīga viegla vai vidēji smaga slimības norise, daļai inficēto pat asimptomātiska, taču ir neliela daļa pacientu, kam attīstās dzīvībai bīstamas komplikācijas un slimība diemžēl beidzas letāli [34, 42-47]. Precīzs asimptomātiskas norises biežums nav zināms, pētījumu dati uzrāda asimptomātisku norisi 30-88% gadījumu [48-56].

Inkubācijas periods vairumā gadījumu ilgst 5 dienas, taču var ilgt 2 līdz 14 dienas [47, 57-60].

COVID-19 izplatītākās pazīmes ir drudzis, klepus un elpas trūkums [61]. Pētījumos ziņots par dažādiem simptomiem, kas var būt COVID-19 pacientiem (skat. 1. tabulu) [62,63].

1. tabula. **COVID-19 klīniskās izpausmes**

Simptoms	Biežums
Klepus	50-79%
Drudzis, febrīla temperatūra (> 38°C)	31-98%
Subfebrīla temperatūra	20%
Muskuļu sāpes	23,8-36%
Galvassāpes	8-34%
Elpas trūkums	29-56,5%
Spiediena sajūta krūtīs / sāpes krūtīs	
Sāpes kaklā/ rīklē	20%
Caureja	3-23,7%
Slikta dūša / vemšana	12%
Smaržas vai garšas izmaiņas	5-98%
Sāpes vēderā	< 10%
Iesnas/ aizlikts deguns	< 10%
Drebuļi	reti
Nespēks	reti
Izsitumi	reti
Izmainīts garīgais stāvoklis	reti
Apjukums, trauksme	reti
Konjunktivīts	reti

COVID-19 infekcijas pieaugušajiem raksturīgākie **simptomi**, kas parādās **izbeidzoties inkubācijas periodam** ir:

- temperatūras paaugstināšanās līdz ~38°C;
- nespēks/vājums, nelielas galvas sāpes un laužošanas sajūtas ķermenī – līdzīgi kā citu ARVI gadījumā;
- sauss klepus – sākumā viegla ieklepošanās it kā tādēļ, ka žāvā ir kairinoša sajūta, kas ar laiku pāriet klepus lēkmēs;
- gremošanas traucējumi – biežāk apetītes samazinājums, bet reizēm arī slikta dūša vai šķidra vēdera izeja.

Slimībai attīstoties, PVO ir norādījusi uz 4 galvenajiem simptomiem, kas vērojami tipiski noritošas vidēji smagas slimības gadījumā:

- ķermeņa temperatūras paaugstināšanās līdz febrīliem cipariem;
- sauss, mokošs klepus;
- nespēks;

- ožas un garšas izmaiņas.

Slimībai progresējot līdz smagai formai, kas raksturojas ar plaušu iekaisumu, pievienojas elpas trūkums ne tikai fiziskas slodzes, bet arī miera periodā.

Kaut arī dažas klīniskās pazīmes (īpaši smaržas vai garšas traucējumi) COVID-19 ir biežāk sastopamas nekā pie citām vīrusu elpceļu infekcijām [64], nav specifisku simptomu, kas ļautu klīniski atšķirt COVID-19 [65]. Daļai COVID-19 pacientu smaržas vai garšas izmaiņas ir vienīgais simptoms [66]. Ožas zudums var būt daļējs vai pilnīgs, tomēr ir daudz pacientu, kuriem šādas novirzes neatrod [67]. Lielākajai daļai (89%) pacientu subjektīvie ar COVID-19 saistītie smaržas un garšas traucējumi mazinās vai izzūd 4 nedēļu laikā [68].

Elpas trūkums, kā jau iepriekš minēts, parasti attīstās apmēram nedēļu pēc sākotnējo simptomu parādīšanās, un tas ir svarīgs slimības smaguma pakāpes novērtējumā [65].

Gados vecākiem pacientiem (īpaši > 80 gadiem un, ja iepriekš konstatēti neirokognitīvi traucējumi) COVID-19 slimības laikā novēroti kritieni, vispārēja veselības stāvokļa pasliktināšanās un pat delīrijs [69].

Pacientiem ar COVID-19 novēroti dažāda veida izsitumi – makulopapulozi, vezikulāri, nātrenes tipa izsitumi [70-72], aprakstīti arī sarkanīgi violeti mezgliņi uz distālajām falangām, kas galvenokārt novēroti bērniem un jauniešiem [72-75].

PVO ieteiktā COVID-19 smaguma pakāpju klasifikācija:

1. Viegla saslimšana

Pacienti ar simptomātiku, kas atbilst COVID-19 gadījumu definīcijai bez vīrusu pneimonijas vai hipoksijas pazīmēm. Visjaunākās COVID-19 gadījumu definīcijas skatiet PVO mājaslapā [500].

2. Vidēja saslimšana, (lieto statistikas manipulāciju 60190 – Pacients ar vidēju COVID-19 slimības gaitu)

- a) Pusaudzis vai pieaugušais ar klīniskām pneimonijas pazīmēm (paaugstināta temperatūra, drudzis, klepus, aizdusa, ātra elpošana), bet kam nav smagas pneimonijas pazīmju, skābekļa saturācija ir $SpO_2 \geq 90\%$, elpojot istabas gaisu [500].
- b) Bērns ar klīniskām vidēji smagas pneimonijas pazīmēm (klepus vai apgrūtināta elpošana + ātra elpošana un/vai krūšu ievilkšana) un ātra frekvence (ieelpas / min):

- < 2 mēneši: ≥ 60
- 2–11 mēneši: ≥ 50
- 1–5 gadi: ≥ 40 [500].

3. Smaga saslimšana, (lieto statistikas manipulāciju 60189 - Pacients ar smagu COVID-19 slimības gaitu)

a) Pusaudzis vai pieaugušais ar klīniskām smagas pneimonijas pazīmēm (paaugstināta temperatūra, drudzis, klepus, aizdusa, ātra elpošana), kā arī viens no sekojošajiem simptomiem:

- elpošanas frekvence > 30 elpas/min;
- smagi elpošanas traucējumi;
- skābekļa saturācija ir $SpO_2 < 90\%$, elpojot istabas gaisu [500];
- arteriālā skābekļa parciālais spiediens (PaO_2)/ ieelpotā skābekļa frakcijas (FiO_2) attiecība < 300 mm Hg;
- infiltrāts plaušās $> 50\%$ [501]

b) Bērns ar klīniskām smagas pneimonijas pazīmēm (klepus vai apgrūtināta elpošana) + vismaz viens no sekojošajiem raksturojumiem:

- centrālā cianoze vai skābekļa saturācija ir $SpO_2 < 90\%$, elpojot istabas gaisu; smagi elpošanas traucējumi (piemēram, ātra elpošana, rūkšana, ļoti smaga krūšu ievilkšana); pazīmes, kas raksturo vispārējā veselības stāvokļa smagumu:
 - nespēja zīst vai dzert,
 - letarģija vai bezsamaņa,
 - krampji.
- Ātra elpošana ar elpošanas frekvenci (ieelpas/min):
 - < 2 mēneši: ≥ 60 ;
 - 2–11 mēneši: ≥ 50 ;
 - 1–5 gadi: ≥ 40 [500].

Riska faktori smagai slimības gaitai

Jebkurā vecumā iepriekš veselai personai COVID-19 var noritēt smagi, bet pārsvarā smaga slimības gaita ir sastopama vecāka gada gājuma cilvēkiem un tiem, kam ir blakusslimības [76].

Blakusslimības un stāvokļi, pie kuriem, iespējams, ir sagaidāma smaga COVID-19 gaita [35, 77-94]:

Apzinātie riska faktori:

- Onkoloģiskas slimības;
- Hroniska nieru slimība;
- HOPS;
- Stāvoklis pēc solīdo orgānu transplantācijas;
- Aptaukošanās, ķermeņa masas indekss $> 30 \text{ kg/m}^2$;
- Kardiovaskulāras slimības (sirds mazspēja, koronāro asinsvadu ateroskleroze, kardiomiopātijas u.c.);
- Sirpjveida šūnu anēmija;
- 2. tipa cukura diabēts

Iespējamie riska faktori:

- Astma (vidēja/smaga);
- Cerebrovaskulāra slimība;
- Cistiskā fibroze;
- Arteriāla hipertensija;
- Stāvoklis pēc cilmes šūnu transplantācijas, HIV infekcija, kortikosteroīdu vai citu imūnsupresīvu zāļu lietošana;
- Neiroloģiski stāvokļi, piemēram, demence;
- Aknu slimības;
- Grūtniecība;
- Plaušu fibroze;
- Smēķēšana;
- Talasēmija;
- 1. tipa cukura diabēts.

Minētās blakusslimības var negatīvi ietekmēt slimības gaitu, padarot to smagāku visās vecuma grupās, turklāt smagas slimības risks vēl pieaug ar vecumu [84-85].

Laboratorie rādītāji, kas saistāmi ar sliktāku prognozi [35, 95-97]:

- Limfopēnija;
- Trombocitopēnija;
- Paaugstinātas aknu transamināzes;
- Paaugstināta laktātdehidrogenāze (LDH);
- Paaugstināti iekaisīgie rādītāji (CRO, ferritīns);

- Paaugstināti D-dimēri (> 1 mcg/mL);
- Pagarināts protrombīna laiks;
- Paaugstināts troponīna līmenis;
- Paaugstināta kreatinīnfosfokināze;
- Akūts nieru bojājums (paaugstināta urīnviela, kreatinīns, pazemināts glomeruļu filtrācijas ātrums).

Ģenētiskie faktori arī ietekmē slimības norises smagumu [98, 99]. Piemēram, genoma pētījumā tika identificēta saikne starp AB0 asins grupu kodējošo gēnu polimorfismu un sekojošu elpošanas mazspēju COVID-19 dēļ (cilvēkiem ar A asins grupu ir augstāks risks) [98]. Arī Latvijā šādi pētījumi ir uzsākti kopš pandēmijas sākuma.

Atveseļošanās gaita pēc COVID-19 ir atkarīga no slimības smaguma pakāpes, vecuma un esošajām blakusslimībām. Pēc pieejamajiem pētījumu datiem, vieglu infekciju gadījumā atlabšanas laiks ir apmēram 2 nedēļas un smagas slimības gadījumā – 3 līdz 6 nedēļas [10, 100].

Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (A.Koļesova pētnieku grupa)

Letālā iznākuma prognoze

Retrospektīvā datu analīze paplašinātā izlasē no 149 hospitalizētiem COVID-19 pacientiem atklāja, ka sociāli demogrāfiskie dati nav svarīgākie slimības iznākuma prognozē. Dzimumam nebija nozīmīgas asociācijas ar iznākumu, $\chi^2(1) = 0,13$, $p = 0,72$. Savukārt pacientu vecums ir demonstrējis vāju saistību ar letālo iznākumu, $r_b(147) = 0,19$, $p = 0,02$. Turpinot prognozējošo faktoru atlasī, tika novērtēta blakus slimību un klīnisko indikatoru saistība ar iznākumu.

Hroniskās sirds, plaušu un nieru slimības parādīja saistību ar augstāku letālā iznākuma iespējamību. Hroniskās sirds slimības (koronārā slimība, hroniskā sirds mazspēja, ritma traucējumi) palielināja letālā iznākuma izredzes 2,88 reizes (95% ticamības intervāls no 1,08 līdz 7,74 reizēm). Plaušu hroniskās slimības (bronhiālā astma, HOPS, pneimofibroze) palielināja letālā iznākuma izredzes 5,58 reizes (95% ticamības intervāls no 1,71 līdz 18,16 reizēm). Nieru hroniskās slimības palielināja letālā iznākuma izredzes 13,89 reizes. Tomēr, zema reģistrēto hronisko nieru slimību sastopamība pacientu izlasē radīja ievērojami plašāku kļūdas diapazonu efekta novērtējumā (95% ticamības intervāls no 2,37 līdz 81,36).

Klīniskie indikatori tika iegūti no hospitalizētiem pacientiem iestāšanās dienā. Indikatoru analīze parādīja, ka ar letālo iznākumu tieši saistījās augstāks CRO, $r_b(147) = 0,58$, $p < 0,001$, augstāks neitrofilu skaits, $r_b(147) = 0,54$, $p < 0,001$, un augstāks kreatinīna līmenis, $r_b(147) = 0,40$, $p < 0,001$, kā arī augstāks EGĀ rādītājs, $r_b(147) = 0,42$, $p < 0,001$. Tika konstatēta arī saistība starp letālo iznākumu un zemākiem skābekļa saturācijas rādītājiem asinīs, $r_b(130) = -0,51$, $p < 0,001$.

Būtiskāko prognozējošo faktoru atlasei tika pielietota soļu loģistiskā regresija ar letālo iznākumu prognozējamā mainīgā lieluma lomā. Sociāli demogrāfiskie rādītāji – dzimums un vecums – tika iekļauti pirmajā analīzes solī un kontrolēti visos nākamajos soļos. Hroniskās slimības un klīniskie indikatori tika atlasīti otrajā un trešajā analīzes solī pēc maksimālās iespējamības metodes. Regresijas rezultāti liecina, ka gala prognozes modelis norāda uz dzimuma, hronisko plaušu slimību, neitrofilu un CRO līmeņu nozīmi letālā iznākuma prognozi. Vecuma efekta izzušana un dzimuma efekta parādīšanās 2. un 3. solī liecina par demogrāfisko rādītāju mijiedarbību ar citiem mainīgajiem lielumiem. Šo efektu atklāšanai tika pielietota “ceļa” analīze.

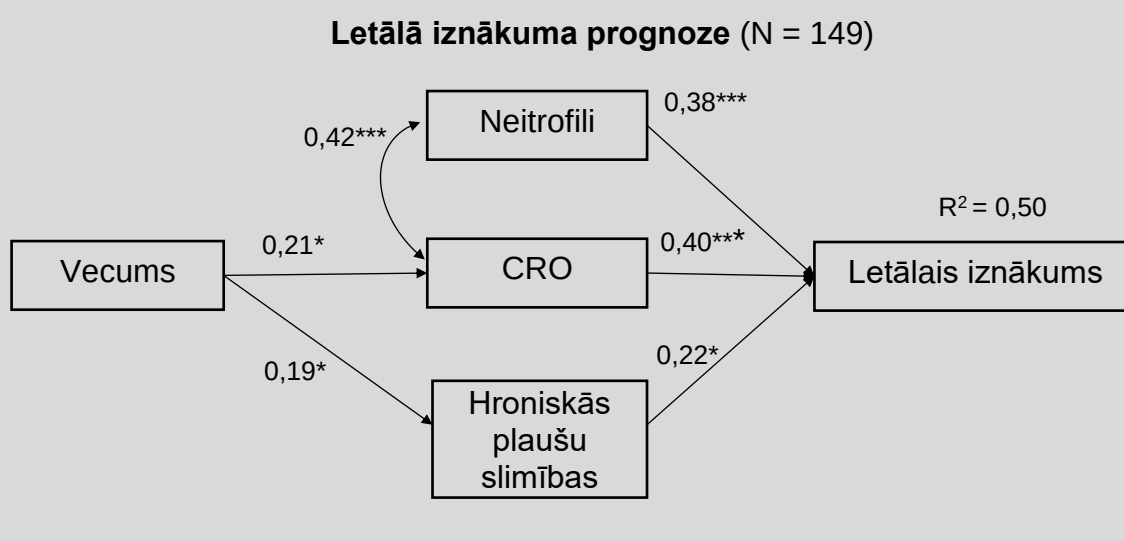
Letālā iznākuma prognoze ar demogrāfiskiem un klīniskiem datiem (n = 132)

Prognozētājs	B	SE B	Exp (B)	NR ²	χ^2
1. solis				0,08	6,26*
Dzimums	0,45	0,50	1,57		
Vecums	0,04	0,02	1,04*		
(Konstanta)	-3,61	1,00	0,03***		
2. solis				0,16	13,51**
Dzimums	0,59	0,53	1,81		
Vecums	0,03	0,02	1,03		
Plaušu slimības	1,90	0,69	6,70**		
(Konstanta)	-3,39	1,02	0,03**		
3. solis				0,67	66,33***
Dzimums	1,87	0,91	6,49*		
Vecums	0,02	0,02	1,02		
Plaušu slimības	2,99	1,05	19,79**		
Neitrofili	0,49	0,14	1,64***		
CRO	0,16	0,01	1,02***		
(Konstanta)	-8,78	2,24	$1,55 \cdot 10^{-4}$ ***		

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001

“Ceļa” analīzē tika iekļauti mainīgie lielumi, kuru loma tika pierādīta regresijas analīzes gaitā. “Ceļa” analīze norādīja uz dažām nozīmīgām saistībām. Letālo

iznākumu tieši prognozēja augstāks neitrofilu skaits un CRO līmenis, kā arī hroniskās plaušu slimības esamība. CRO un neitrofilu līmeņi bija savstarpēji saistīti. Lielāks pacientu vecums saistījās ar augstākiem CRO rādītājiem un hroniskās plaušu slimības esamību. Neitrofilu skaitu neprognozēja demogrāfiskie rādītāji vai blakusslimības esamība. Dzimumam nebija būtiskas lomas kāda mainīgā lieluma prognozei, un tas tika izslēgts no modeļa. Modeļa atbilstības indeksi liecina par pietiekamu modeļa saskaņotību ar datiem: $\chi^2(2) = 2,57$, $p = 0,28$; CFI = 0,99; TLI = 0,94; RMSEA = 0,04; SRMR = 0,04.



7. Diagnostika

SARS-CoV-2 infekcijas un COVID-19 diagnostikas principi ir līdzīgi citu infekciju slimību diagnostikai un iedalās divās pamatgrupās: specifiskajā un nespecifiskajā. Abas šīs grupas tiks detalizēti izklāstītas tālāk īpašās apakšsadaļās.

Svarīgi atzīmēt, ka SARS-CoV-2 infekcija piesaistījusi daudzu pētnieku resursus, lai izveidotu vieglāk izmantojamas un neinvazīvas diagnostikas metodes. Arī VPP ietvaros ir strādāts pie izelpas gaisa sensoru tehnoloģijas COVID-19 pacientiem. Tās izklāsts pielikumā nr. 7

7.1. Specifiskās diagnostikas principi

Specifiskā diagnostika paredz izmeklējumus, kas ļauj konstatēt SARS-CoV-2 biomateriālā. Savlaicīga un precīza COVID-19 infekcijas laboratoriskā diagnostika ir pamatā ne tikai pareizas diagnozes noteikšanai, bet arī savlaicīgai ārstēšanai un klīnisko lēmumu pieņemšanai, kā arī infekcijas kontrolei, it īpaši, atklājot asimptomātiskus gadījumus.

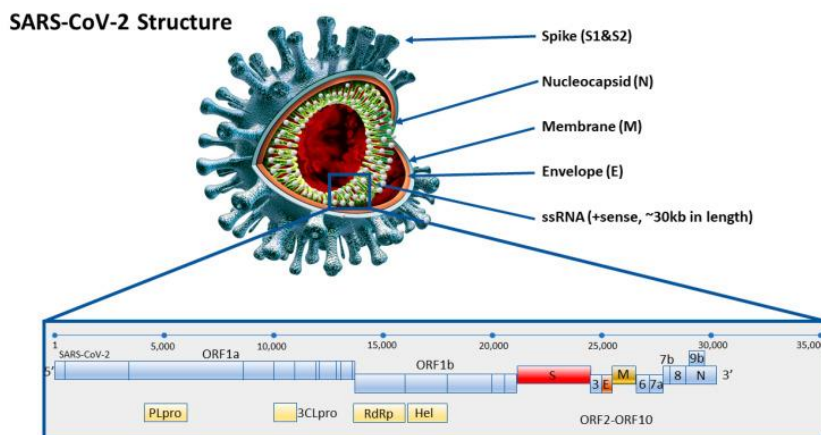
Specifiskā COVID-19 infekcijas laboratoriskā diagnostika balstās uz divām infekcijas slimību specifiskām izmeklējumu grupām – molekulāri bioloģiskām un imūnķīmiskām. Ar molekulāri bioloģisko metožu palīdzību ir iespējams identificēt SARS-CoV-2 vīrusa ģenētisko materiālu – RNS, ar imūnķīmiskām metodēm, kuru pamatā ir mijiedarbība starp antigēnu un antivielām, ir iespējams atrast SARS-CoV-2 vīrusa antigēnu vai dažādas klases antivielas, kas veidojas cilvēka organismā pret šo ierosinātāju. COVID-19 pandēmijas apstākļos aktuāli kļūst ātrās laboratoriskās diagnostikas testi, kas var būt gan molekulāri bioloģiski, gan imūnķīmiski [102, 103].

Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) un Eiropas slimību kontroles centra (ECDC) rekomendācijām, COVID-19 infekcijas laboratoriskās diagnostikas izvēles metode ir SARS-CoV-2 RNS noteikšana ar PĶR reālā laika (PĶR RL) metodi. Imūnķīmiskos testus var pielietot kā papildus testus klīniskai diagnostikai simptomātiskiem pacientiem kopā ar SARS-CoV-2 RNS testu vai imunitātes veidošanās izvērtēšanai pēc pārslimotas COVID-19 infekcijas. Tomēr ir jāņem vērā, ka SARS-CoV-2 ir jauns patogēns un imūnās atbildes varianti, antivielu izveidošanās laiks, kvalitāte, noturība, specifiskums utt. uz SARS-CoV-2 nav precīzi zināmi un ir variabli, tāpēc antivielu noteikšanas testi jālieto piesardzīgi, neizmantojot tos akūtu gadījumu klīniskai diagnostikai [104, 105].

7.2. Virusoloģiskā diagnostika

COVID -19 infekcijas molekulāri bioloģiskā diagnostika balstās uz SARS-CoV-2 vīrusa gēnu noteikšanu. Ir zināmi sekojoši SARS-CoV-2 vīrusa diagnostikai svarīgie gēni: E gēns, kas ir kopīgs visai *Betacoronavirus* apakšdzimtai; S gēns, N gēns un RdRp gēns, kas ir iekļauts plašākā Orf1ab genoma reģionā.

SARS-CoV-2 genoma shematiskais attēls – proteīnu kodējošie reģioni



ORF – open reading frame, RdRp-RNA-dependent RNA polymerase, S – surface spike glycoprotein, N – nucleoprotein, M – membrane protein, E – envelope
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7345211/> [103]

Atbilstoši PVO rekomendācijām, lai **apstiprinātu** SARS-CoV-2 vīrusa RNS klātbūtni teritorijās ar zemu COVID-19 infekcijas izplatību, nepieciešams pierādīt vismaz divus jaunajam koronavīrusam specifiskus gēnus, un par vienu no tiem var uzskatīt β -koronavīrusiem kopīgo E gēnu, jo pašreiz citi SARS-līdzīgie vīrusi necirkulē. Ja tāda gēnu kombinācija nav atklāta, rezultātus interpretē kā **apšaubāmus** vai negatīvus. Pozitīvo rezultātu prognostiskā nozīme gadījumos, kad ir noteikts tikai viens specifiskais gēns, pieaug, palielinoties infekcijas izplatībai [102].

Lai apstiprinātu SARS-CoV-2 vīrusa RNS klātbūtni teritorijās ar augstu COVID-19 infekcijas izplatību, var būt pieļaujama viena specifiskā gēna vai gēna reģiona noteikšana [102, 106].

Ilgstoša vīrusa RNS cirkulācija un identificējamo gēnu dažādība, kas varbūt saistīta gan ar vīrusa noturību, gan ar iespējamām mutācijām, apgrūtina iegūto rezultātu interpretāciju [107]. Ilgstoša vīrusa RNS klātbūtne ne vienmēr norāda uz pacienta infekciozitāti. Pēc pieejamās informācijas, SARS-CoV-2 vīrusa kultivēšana, kas norāda uz vīrusa vairošanās spēju, ir iespējama līdz 10.-14. dienai pēc inficēšanas [108].

Pēc Pasaules veselības organizācijas rekomendācijām (*WHO Diagnostic testing for SARS-CoV-2 Interim guidance 11 September 2020*) citus paraugus var izmantot gadījumos, kad nazofaringeālas un orofaringeālas uztriepes savākšana var būt problemātiska, piemēram, masveida skrīnings skolās vai pansionātos, īpaši tad, ja ir iesaistīti vecāka gadagājuma cilvēki ar demenci vai mazi bērni. Šajos gadījumos siekalu paraugi varētu būt piemēroti, jo savākšanas metodes ir mazāk invazīvas un ir mazāks inficēšanās risks paraugu saņēmējiem, salīdzinot ar paraugu savākšanu no

apakšējiem elpceļiem. Citu paraugu (piem., fēces, urīns, rektālās iztriepes) izmantošana COVID-19 diagnostikai līdz galam nav izpētīta, bet to pēta arī Latvijā Valsts Pētījuma programmas "COVID-19 seku mazināšana" ietvaros.

7.3. Seroloģiskā diagnostika

Pašlaik ir pieejami daudzi komerciāli ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) vai CIA (*chemiluminescent immunoassay*) un ātrie imūnhromotogrāfijas testi IgA, IgM un IgG klases antivielu noteikšanai. Izvēloties seroloģiskos testus, svarīgi pievērst uzmanību testu jutīgumam un specifiskumam. Testu specifiskumu lielā mērā nosaka ražotāja izmantotie SARS-CoV-2 vīrusa antigēni. Piemēram, vieni no specifiskākajiem skaitās antigēni, kas satur N proteīnu, jo tas ir vīrusa genoma sastāvā, vai S1 un S2 proteīni, jo tie ir atbildīgi par vīrusa iekļūšanu saimnieka šūnā [109]. Tāpēc testu jutīgums un specifiskums ir viens no noteicošiem faktoriem reaģentu izvēlē.

2. tabula. Antivielu pret SARS-CoV-2 izmeklēšanas rezultātu interpretācija

AV nosaukums	Skaidrojums un interpretācija
Kopējās AV	Skrīninga tests. Pārsvarā izmanto seroepidemioloģiskiem izmeklējumiem un kā papildus testu imūnās atbildes pret SARS-CoV-2 noteikšanai (visbiežāk nosaka vienlaicīgi kopējo daudzumu IgM un IgG).
IgA	Sekretorās antivielas, kas atrodamas gļotādu sekrētos. Parasti tās tiek producētas agrīnā infekcijas stadijā. Antivielas sāk veidoties 4.-5. inficēšanās dienā. Var izmantot kā papildus testu klīniskai diagnostikai pacientiem ar slimības simptomiem kopā ar SARS-CoV-2 RNS testu (svarīgi, ka tikai IgA tests viens pats nav pietiekams diagnozes laboratorai apstiprināšanai).
IgM	Raksturīgi primārajai imūnajai atbildei. Augstu šo antivielu titru var novērot slimības akūtajā fāzē. Antivielas sāk veidoties apmēram 5. dienā pēc simptomu parādīšanās (pavisam precīzas informācijas nav). Var pielietot kā papildus testu klīniskai diagnostikai simptomātiskiem pacientiem kopā ar SARS-CoV-2 RNS testu.
IgG	Veidojās vēlāk nekā IgM antivielas un ir sekundārā imūnā atbilde. Šīs antivielas, iespējams, ka var saglabāties līdz 2 gadiem, bet zinātnisku pierādījumu tam pagaidām nav. IgG antivielas sāk veidoties sākot ar otro nedēļu pēc simptomu parādīšanās. Augsts IgG titrs kopā ar zemu IgM titru var liecināt par imunitātes veidošanos pēc pārslimotas COVID-19 infekcijas.
IgG kvantitatīvi	Imūnās atbildes noturības izvērtēšanai. Titra izmaiņas var pielietot slimības klīniskās stadijas diagnosticēšanai.

SARS-CoV-2 vīrusa neitralizējošās antivielas

Neitralizējošās antivielas ir daļa no SARS-CoV-2 vīrusa antivielām, kas tieši saistās ar vīrusu, bloķējot to un neļaujot turpināties vairošanās procesam.

Par SARS-CoV-2 inficēšanas spēju atbild RBD (*receptor-binding domain*) receptors, kas izvietots uz S1 glikoproteīna, kurš specifiski sasaistās ar ACE2 (*angiotensin-converting enzyme*) šūnu receptoriem un notiek šūnu inficēšanās. SARS-CoV-2 neitralizējošās antivielas piesaistās tieši pie tiem vīrusa proteīnu receptoriem (RBD), kas atbild par vīrusa inficēšanas spēju, tādā veidā bloķējot vīrusa replikāciju. Ne visas antivielas, kas saistās ar patogēnu, ir neitralizējošas. Ne-neitralizējošās antivielas arī piesaistās pie vīrusa, bet ne visas no tām kavē infekciozitāti, jo, iespējams, piesaistīšanās notiek pie citiem patogēna reģioniem [110, 111].

Vislielākās testu diagnostiskās lietderības problēmas ir saistītas ar zemo diagnostisko testu jutīgumu un specifiskumu. Tas korelē ar asins parauga paņemšanas dienu. IgG klases antivielu noteikšanas testu jutīgums var būtiski svārstīties no 40% 6.-8. dienā pēc simptomu parādīšanās līdz 100% 12. dienā pēc simptomu parādīšanās. Lielākajai daļai pašlaik pieejamo testu IgA un IgM klases antivielu noteikšanai, testu jutīgums var svārstīties no 20% 6.-8. dienā pēc simptomu parādīšanās, līdz 30% 9.-11. dienā pēc simptomu parādīšanās un 58-70% no 12. dienas pēc simptomu parādīšanās [103, 109]. Jāpiebilst, ka arī 70% jutīgums nenodrošina diagnostiskās vajadzības pilnā apmērā.

3. tabula. **Antivielu testa jutīgums, atkarībā no saslimšanas dienas**

Diena pēc simptomu parādīšanās	IgM/IgA	IgG
	Jutīgums (%)	
6.-8.	20%	40%
9.-11.	30%	85%
pēc 12.	58-70%	līdz 100%
	Specifiskums (%)	
	94,0-99,8%	95,8-99,9%

Antivielu noteikšanas testus rekomendē izmantot COVID-19 infekcijas retrospektīvai diagnostikai; saslimstības intensitātes un populācijas imunitātes noteikšanai; gadījumos, kad ir negatīvs RNS tests un ir bijusi cieša epidemioloģiskā saikne ar COVID-19 infekciju; bērniem – iekaisuma sindroma diferenciāldiagnozei.

Akūto gadījumu klīniskai diagnostikai seroloģiskos testus pašlaik izmantot nerekomendē [104, 112, 113].

Interesantus rezultātus antivielu testu izmantošanā demonstrā nākamais materiāls.

Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (D.Gardovskas pētnieku grupa)

- Hroniski slimo bērnu grupā SARS-CoV-2 seroprevalence ir zema (1,7%), un šī bērnu grupa ir prognostiski uzņēmīga pret SARS-CoV-2 infekciju.
- Mūsu seroprevalences pētījums definētu hroniski slimu bērnu grupā ir ieguldījums COVID-19 infekcijas uzraudzības procesā, kas raksturo slimības aktivitāti bērniem šajās slimību grupās.
- Rezultātu interpretācijā būtiska ir epidemioloģiskā informācija, klīniskās izpausmes, sūdzības un laboratoriskā atrade, tomēr liecības par inficēšanos ar COVID-19 ne vienmēr bērniem atrodamas, tāpēc seroloģiskie testi var palīdzēt identificēt vīrusa iedarbībai pakļauto bērnu grupas, novērtēt vīrusa ietekmi uz bērnu populāciju un pamatot infekcijas kontroles pasākumus.
- Svarīgi ir izvērtēt **dažādu antivielu testu rezultātus konkrētam pacientam**, jo strukturālu iemeslu dēļ, kāds no mērķa proteīniem var būt mazāk nosakāms ierobežotas ekspresijas vai molekulas telpiskās struktūras dēļ. Rezultāti parāda, ka atsevišķos gadījumos, kad pret N-nukleokapsīda proteīnu mērķētais kopējo antivielu tests ir negatīvs, S1-spike proteīnu dizainētie testi uzrāda pozitīvu rezultātu.

Rezultāti pozitīvajiem un robežvērtību paraugiem

Datums	Nr.	COVKOP	IgA	IgG	COV2S	sCOVG	Vecums	Dzimums	Diagnoze
29.10.2020	17008322	8.08	3.55	1.7	3.52	1.97	17 gadi	Zēns	IZS
02.11.2020	17026176	0.0862	0.61	0.8	<0.360	<0.50	8 gadi	Zēns	CD
10.11.2020	17079183	52.5	3.56	5.01	392	9.09	17 gadi	Meitene	BA
12.11.2020	17097131	0.097	0.15	0.87	<0.360	<0.50	5 gadi	Zēns	CD
16.11.2020	17116609	0.0817	1.07	0.3	<0.360	<0.50	4 gadi	Meitene	CD
23.11.2020	17151780	0.108	0.89	0.38	<0.360	0.89	8 gadi	Meitene	BA
24.11.2020	17162290	0.079	0.64	1.28	92.1	1.37	17 gadi	Zēns	CD
24.11.2020	17162240	0.0772	0.85	0.31	<0.360	<0.50	2 gadi	Zēns	BA
11.12.2020	17283809	15.2	10	5.43	60.8	13.56	17 gadi	Meitene	BA

- robežvērtības; sarkani iekrāsotie skaitļi – seropozitīvie paraugi

legūtie rezultāti liecina par to, ka visiem 3 pacientiem ar pozitīvām *Elecsys Anti-SARS-CoV-2* kopējām (tai skaitā IgG) anti-SARS-CoV-2 antivielām pret N-nukleokapsīda proteīniem bija pozitīvas antivielas, kas noteiktas arī ar citām metodēm.

Vienam no pacientiem ar cukura diabētu ar negatīvām *Elecsys Anti-SARS-CoV-2* kopējām (tai skaitā IgG) anti-SARS-CoV-2 antivielām pret N-nukleokapsīda proteīniem bija izteikti pozitīvas antivielas, kas noteiktas ar citām metodēm – ***Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgA) un (IgG)*** antivielas pret S1-spike1 proteīniem, kā arī ***Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)*** antivielas pret S1-spike1 proteīniem un ***SARS-CoV-2 IgG (sCOVG)*** kvalitatīvai un kvantitatīvai IgG klases (tai skaitā neitralizējošo) antivielu noteikšanai.

Neskaidra ir robežvērtību nozīme 5 gadījumos, kuru izpētei būtu nepieciešama dinamiskā novērošana un atkārtota testēšana.

- Zemas prevalences populācijas skrīningam (kādi ir bērni), lai noteiktu seropozitivitāti, jālieto augsti specifiski antivielu testi un to kombinācijas.

Rekomendācijas Veselības ministrijai

1. Ņemot vērā to, ka hroniski slimo bērnu grupās SARS-CoV-2 seroprevalence ir zema (1,7%), kas domājams ir saistīts ar to, ka bērni, pateicoties bērnu bioloģiskām īpatnībām, valsts noteiktiem ierobežojumiem COVID-19 pandēmijas dēļ, kā arī veselības pakalpojuma nodrošināšanas organizācijai BKUS, speciālistu rekomendācijām un ģimeņu līdzestībai joprojām līdz šim ir bijuši pasargāti no inficēšanās ar SARS-CoV-2, hroniski slimo pacientu grupām jāievēro maksimāli iespējamie piesardzības pasākumi mājās, izglītības, ārstniecības iestādēs un sociālajos kontaktos.
2. Ātra imūnās aizsardzības iegūšana dabīgās infekcijas rezultātā, atceļot vai neievērojot valsts noteiktos ierobežojumus, piesardzību un infekciju kontroles pasākumus ārstniecības, izglītības iestādēs un ģimenēs hroniski slimo bērnu grupā ir mazticama, neētiska un nepieļaujama.
3. Salīdzinoša seroloģiska testēšana, nosakot antivielas pret ***SARS-CoV-2***, un izvērtēšana bērniem slimības asimptomātiskos un simptomātiskos gadījumos ir turpināma ar vairākam metodēm, īpaši gadījumos, kad kopējās antivielas (***Anti-SARS-CoV-2***) ir negatīvas.
4. Seroprevalences pētījumi bērniem būtu jāturpina kā būtisks ieguldījums COVID-19 infekcijas uzraudzības procesā, kas raksturo slimības aktivitāti, kā

arī sniedz pierādījumus dažādu seroloģisko testu izmantošanas piemērotībai bērnu populācijā.

Seroloģiskie pētījumi ir detalizēti, kā rezultātā BMC ir izstrādāta jauna tehnoloģija – multiepitopu antivielu tests, kas dod iespēju profilēt pacienta antivielu atbildi pret dažādiem SARS-CoV-2 antigēniem/epitopiem (skat. pielikumu nr. 9).

Ātrais imūnķīmiskais tests SARS-CoV-2 antigēna noteikšanai

SARS-CoV-2 antigēna noteikšanas tests var būt izmantojams pacientiem ar slimības simptomiem agrīnajā slimības fāzē, dodot iespēju saīsināt izmeklēšanas laiku. Testa izpildes laiks ir 10-30 min. Izmeklējamais materiāls – nazofaringiālā/orofaringeālā iztriepe. To rekomendē pielietot pacientiem ar augstu vīrusa slodzi. Testa ieviešana COVID-19 infekcijas diagnostikas algoritmā var būtiski paātrināt izmeklēšanas laiku, samazinot veicamo molekulāri bioloģisko testu skaitu. Testa iekļaušana diagnostikas algoritmā, ir atkarīga no tā jutīguma (vēlams > 96,5%) un specifiskuma (vēlams > 99,7%) un COVID-19 infekcijas izplatības paredzētajā testēšanas populācijā [105, 113].

8. Nespecifiskā diagnostika

8.1. Iesakāmie izmeklējumi praksē

Rekomendētie izmeklējumi hospitalizētiem pacientiem ar apstiprinātu COVID-19 infekciju vai aizdomu gadījumā.

4. tabula. **Rekomendētie izmeklējumi**

<u>Iestājosies un dinamikā pēc klīniskām indikācijām</u> • Pilna asinsaina, tai skaitā limfocītu skaits • ALAT, ASAT, kreatinīns, KFK, Ferritīns, CRO • Protrombīns, INR, Fibrinogēns, D-dimēri	<u>Seroloģiskā izmeklēšana</u> • HBs Ag • anti-HCV, ja iepriekš nav slimojis ar C hepatītu • HIV tests
<u>Riska novērtēšanai</u> • LDH • Troponīns (ja ↑, atkārtoti ik 2-3 d.) • EKG (izvērtē QT)	<u>Pēc klīniskām indikācijām</u> • Hemokultūra • EGR, prokalcitonīns • Urīna analīze, olbaltums urīnā • IL-6 • beta-HCG sievietēm reproduktīvā vecumā

<u>Radioloģiskā izmeklēšana</u> • Plaušu Rtg • Bezkontrasta DT plaušām tikai, ja tas mainīs taktiku	<u>Infekciju kontrole</u> • SARS-CoV-2 tests, ja nav iepriekš veikts • Testēšanu uz gripu, RSV un citiem respiratoriem vīrusiem • Ja aizdomas par superinfekciju, krēpu uzsējums vai PŅR, Legionellu Ag urīnā, Streptokoku Ag urīnā
<u>Imūnkompromitētiem pacientiem</u> • Krēpu izmeklēšana uz pneimocistu infekciju (bez krēpu inducēšanas) • Ja nav krēpu, rekomendē beta-d-glikānu testēšanu • Ja ir klīniskas indikācijas - uzsējumi uz sēnītēm, ARB	
<u>Papildus izmeklēšana pacientiem, kuriem plāno KS vai imūnterapiju</u> • T-spot (<i>Quantiferon</i>) tests – ja pacients no zemāka dzīves līmeņa valstīm, bezpajumtnieks, bijis ieslodzījumā, un, ja nav anamnēzē TB infekcija • anti-HBc, anti-HBs	

Prokalcitonīns var būt normas robežās pirmās 7-10 dienas, bet var pieaugt vēlāk pat bez bakteriālas infekcijas pievienošanās [114].

8.2. Imunoloģiskā

COVID-19 slimības iekaisuma aktivitātes noteikšanai ir ieteicams izmantot sekojošus nespecifiskās un specifiskās imunitātes rādītājus, kas ir uzrādījuši ticamu saistību ar COVID-19 slimības smagumu un/vai iznākumu [34-36, 43, 46, 115, 116].

- **C-reaktīvais olbaltums (CRO).** Ir akūtās fāzes proteīns, kas asins plazmā sāk paaugstināties pirmo 10 stundu laikā. Slimības akūtajā fāzē tā koncentrācija var pieaugt 100-1000 reizes. Mazinoties iekaisuma procesam, CRO normalizējas. Ir ziņojumi, ka CRO virs 40 mg/L pacienta hospitalizācijas brīdī saistāmi ar augstāku nāves iznākuma risku.
- **Ferritīns.** Akūtās fāzes proteīns, kas pieder pie transporta proteīniem. Akūta iekaisuma laikā asins plazmā var paaugstināties 10-100 reizes.
- **Fibrinogēns.** Pieder pie akūtās fāzes proteīniem, koagulācijas olbaltums. Akūta iekaisuma laikā tā daudzums asins plazmā paaugstinās.
- **Prokalcitonīns.** Akūtās fāzes proteīns, kas palielinās bakteriālās infekcijas klātbūtnē. Pacientiem ar smagāku slimības norisi paaugstinās dažas reizes.
- **Albumīns.** Pieder pie akūtās fāzes proteīniem. Smagas COVID-19 gadījumā novēro albumīna koncentrācijas samazināšanos.

- **D-dimēri.** Ir fibrinogēna degradācijas produkts, tas pieaug pacientiem ar vidēji smagu un smagu COVID-19 norisi. Kā nelabvēlīgs prognostisks rādītājs COVID-19 pacientiem var būt D-dimēru līmenis $> 1 \mu\text{g/ml}$ hospitalizācijas brīdī.
- **Leikocītu skaits.** Leikocitoze ar neitrofīliju ir nelabvēlīgas slimības norises rādītājs, kas var liecināt par bakteriālas infekcijas pievienošanos.
- **Limfocītu skaits.** Limfopēniju novēro no 35 līdz 80% smagu COVID-19 pacientu.
- **Eozinofilo** leikocītu skaits. Eozinopēnija ir konstatēta 53% pacientu ar COVID-19. Bieži kombinējās ar limfopēniju.
- **Trombocītu skaits.** Smagas slimības gadījumā ir raksturīga trombocītu skaita samazināšanās.
- **CD4⁺ un CD8⁺ T limfocītu skaits.** Labvēlīgas slimības norises gadījumā CD8⁺ T limfocītu skaits palielinās. Pacientiem ar smagu COVID-19 slimības gaitu atrod zemāku CD4⁺, CD8⁺ T limfocītu skaitu nekā pacientiem ar vidēji smagu slimības norisi.
- **Interleikīna 6 (IL-6), IL-8, IL-1** audzēju nekrozes faktora alfa (**TNF- α**) noteikšana. Minētie **citokīni** ir proiekaisuma citokīni, kas asins plazmā atrodami paaugstinātā koncentrācijā, sākot no pirmajām slimības dienām. Paaugstināts citokīnu līmenis stimulē akūto proteīnu veidošanos aknās, temperatūras reakciju, neitrofilu skaita palielinājumu un smagos gadījumos audu bojājumu. Pētījumos ir uzrādīta ticama saistība starp IL-6 līmeni, pacienta slimības smagumu un augstāku nāves iznākuma risku.

Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (L.Vīksnas un O.Koļesovas pētnieku grupa)

COVID-19 smaguma gaita ir asociēta ar paaugstinātiem CRO, LDH, kreatinīna un troponīna T līmeņiem un pazeminātiem eozionofilu skaita, GFĀ un skābekļa saturācijas līmeņiem, iestājoties (tas ir vidēji 7. slimības dienā) stacionārā.

Atsevišķu nespecifisku rādītāju atšķirības starp hospitalizēto pacientu grupām ar vieglo un smago vai kritisko COVID-19 norisi
(rādītāji ir noteikti pirmo 24 stundu laikā no iestāšanas brīža)

Rādītāji	Viegla norise Mediāna (IQR)	Smaga un kritiska norise Mediāna (IQR)
ALAT, U/l	12 (11; 24)	36 (21; 47)
ASAT, U/l	17 (13; 23)	39 (21; 47)
CRO, mg/l	2,2 (0,7; 24,5)	58 (23,3; 102,6)
Feritīns, ng/ml	61,3 (1,1; 197,45)	423,0 (153,8; 897,8)
LDH, U/l	180 (148; 219)	345 (261; 443)
IL-6, pg/ml	0 (0; 0)	10 (0; 40)
SpO2, %	97 (96; 98)	92 (89; 95)

IQR – starpkvartīļu intervāls

Komentāri: Visos rādītājos ir konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp grupām. Pacienti ar smagu COVID-19 norisi jau iestāšanas brīdī ir augstākas transamināzes, laktadehidrogenāze, iekaisuma rādītāji un zemāks skābekļa daudzums asinīs nekā pacientiem ar vieglu slimības norisi.

8.3. Radioloģiskā

DT radioloģiskā aina pie COVID-19 infekcijas

Salīdzinot ar citām pandēmijām COVID-19 izraisa pneimoniju 33-50% gadījumu (salīdzinoši SARS 78,3-82,4%, MERS 83,6%) [117]. Šobrīd pieejamās vizuālās diagnostikas iespējas krūškurvja izmeklēšanai ir Rtg, DT, MR un USG. Rtg plaušām pie COVID-19 infekcijas pirmreizējās diagnostikas ne vienmēr tiek rekomendēts zemās sensitivitātes dēļ – atrade ir negatīva 40-66% [118]. Savukārt DT ir visinformatīvākais izmeklējums krūškurvim, tā jutība dažādos pētījumos variē no 60-98%, specifiskums no 25-53% [119]. MR izmeklējums, galvenokārt, pieejamības, taču arī sirds darbības dinamisko artefaktu dēļ, rutīnā netiek izmantots. USG redzamās izmaiņas plaušu audos ir nespecifiskas un COVID-19 slimībai nav patognomisku US pazīmju, tādēļ šīs metodes izmantošana pirmreizējā diagnostikā netiek rekomendēta, taču tāpat kā Rtg, izmantojama dinamikas, kā arī smagāku pacientu izvērtēšanai.

Veicot retrospektīvu analīzi kopējais pozitīvais rezultāts augšējo elpceļu iztriepes materiālam – RT-PKĶ ir robežās no 30-60% simptomu sākumā [120].

Rezultātu var ietekmēt paraugu paņemšanas tehnika, transportēšana, kā arī paraugu īpašības.

Vienā pētījumā 59% pacientu (601 pacients) bija pozitīvs laboratoriskā testa rezultāts, un 88% bija atbilstoša atrade krūšu kurvja DT izmeklējumā, tomēr arī pacientiem ar negatīviem RT-PĶR rezultātiem bija vērojama DT atrade līdz 75% gadījumos (308 no 413). No tiem 48% gadījumu tika uzskatīts, ka ir augsta COVID-19 infekcijas varbūtība, taču 33% gadījumu – tika izteikta iespējamība, kas nozīmē, ka apmēram 81% pacientu ar negatīvu RT-PĶR rezultātu bija ar potenciāli aizdomīgu atradi MSCT izmeklējumā [121]. Visbiežāk intervāls starp pirmreizēji negatīvu RT-PĶR atradi un pozitīvu rezultātu, bija 4 līdz 8 dienas [121]. RT-PĶR metode ir augsti specifiska, taču mazāk jutīga (sevišķi slimības sākumstadijā), savukārt DT ir augsti jutīga, taču mazāk specifiska.

COVID-19 gadījumā **biežākās atrades** krūškurvja DT izmeklējumos, kas novērojamas pēc pasaules literatūrā pieejamām publikācijām:

- Izmaiņas plaušu perifērajās zonās (87,1%);
- Matstikla tipa aizēnojumi (86,1%);
- Matstikla aizēnojums un konsolidācijas lielākas par 1 cm (91%) [118];
- Bilaterālas pārmaiņas (82,2%);
- Vaskulāra pilnasinība pārmaiņu zonās (71,3%);
- Kombinācija – matstikla tipa aizēnojumi un konsolidācija (64,4%);
- Izmaiņas dominē plaušas apakšlaukos (54,5%);
- Trakcijas bronhektāzes (52,2%) [117];
- Multifokālas izmaiņas (54,4,%) [117].

Salīdzinot ar citu ierosinātāju izraisītām pneimonijām, COVID-19 pneimonijām *vairāk raksturīga* perifēra izplatība (80% vs. 57%, $p < 0,001$), matstikla tipa aizēnojumi (91% vs. 68%, $p < 0,001$), nelieli retikulāri aizēnojumi (56% vs. 22%, $p < 0,001$), asinsvadu sienīņu sabiezēšana (59% vs. 22%, $p < 0,001$) un apgrieztā „halo” zīme (11% vs. 1%, $p = 0,005$), *mazāk raksturīga* centrāla un perifēra izplatība (14% vs. 35%, $p < 0,001$), gaisa bronhogrammas (14% vs. 23%, $p = 0,014$), pleirāla sabiezēšanās (15% vs. 33%, $p < 0,001$), saturs pleiras telpā (4% vs. 39%, $p < 0,001$) un limfadenopātija (2,7% vs. 10,2%, $p < 0,001$) [121].

DT izmantošana apsverama pacientiem:

- *Ar viegliem klīniskiem COVID-19 saslimšanas simptomiem, kam ir riska faktori saslimšanas progresijai un COVID-19 pozitīvi vai pirms testa veikšanas ar vidēji augstu/augstu iespējamību COVID-19 saslimšanai (RT-PQR nav pieejama):*
 - *Riska faktori – pacienta vecums > 65 gadiem, hipertensija, cukura diabēts, imūnkompromitēts stāvoklis, kardiovaskulāra saslimšana un hroniska respiratora slimība.*
- *Ar vidēji smagiem līdz smagiem klīniskiem simptomiem (ar jebkādu pirms testa iespējamību) neatkarīgi no tā, vai RT-PQR ir pozitīva (lai izvērtētu smaguma pakāpi) vai negatīva, vai testēšana nav veikta (alternatīvu diagnožu izslēgšanai);*
- *Pacientu pieplūduma gadījumā, kam ir aizdomas par COVID-19 saslimšanu.*

US radioloģiskā aina COVID-19 infekcijas gadījumā

Kā iepriekš minēts, COVID-19 infekcijas gadījumā plaušu *US izmeklējumam nav specifisku pazīmju*, taču šī metode ir rekomendējama smagu pacientu (gultas režīmā) izmeklēšanai vai straujas pasliktināšanās gadījumā dinamikas izvērtēšanai, kā arī, lai minimizētu personāla un iekārtu ekspozīciju.

Pie COVID-19 infekcijas plaušu US vizualizējamās izpausmes:

- Raķetes tipa artefakts, multifokālas – saplūstošas B līnijas;
- Neregulāri biezāka pleira;
- Konsolidācijas subpleirāli – multifokālas, mazas, ne-translobāras, translobāras ar gaisa bronhogrammām;
- Pleirāls izsvīdums – reti;
- A-līnijas liecina par izveseļošanos [122].

COVID-19 infekcijas gadījumā agrīnas izmaiņas plaušu audos ir bilaterālas ar perifēru lokalizāciju 50-75% gadījumos [122]. Izmantojot DT izmeklējumus, izstrādātas *piecas stadijas izmaiņām plaušu audos COVID-19 infekcijas gadījumā*. Īpaši agrīnā stadija (asimptomātiski, 1-2 dienas pēc ekspozīcijas), agrīna (1-3 dienas no simptomu sākuma), strauja slimības progresija (3-7 dienas no simptomu sākuma), konsolidācija (7-14 dienas), remisija (2-3 nedēļas) [123].

5. tabula. DT un US rezultāti

Dienas kopš simptomu parādīšanās	DT	US	US interpretācija
0-3	- Viens vai vairāki perēkļaini matstikla aizēnojumi, - Sabiezētas interlobulārās septas – <i>režģim</i> līdzīga faktūra	Unilaterālas vai bilaterālas fokālas B-līnijas	<i>Ekstravaskulārs šķidrums alveolās, sabiezētas interlobulārās septas</i>
3-7	- Saplūdušas un palielas konsolidācijas - Sabiezētas inter- un intralobulārās septas (<i>"crazy paving pattern"</i>) - Iesaistītas vairākas plaušu daivas	- Bilaterālas saplūstošas B-līnijas - Neregulāras pleiras līnijas un punktveida defekti, - Subpleirālas konsolidācijas, - Gaisa bronhogrammas	<i>Ekstravaskulārs šķidrums alveolās, sabiezētas interlobulārās septas</i> <i>Pleirīts vai fibroze</i> <i>Nelielas brīva šķidruma kolekcijas</i> <i>alveolāras konsolidācijas</i>
7-14	- Multiplas perēkļainas konsolidācijas, kas mazinās apjomā un densitātē, <i>"Crazy paving pattern"</i>	Unilaterālas vai bilaterālas fokālas B-līnijas	<i>sabiezētas interlobulārās septas</i>
14-21	- Maza izmēra konsolidācijas, līnijveida aizēnojumi, - Režģa faktūras interlobāro septu sabiezēšanās, - Minimāli <i>"crazy – paving"</i> vai <i>matstikla</i> tipa izmaiņas	Konsolidācijas, kas rezorbējas, A līnijas	<i>A līnijas – remisijas fāzē, atjaunojoties normālai plaušu pneimatizācijai</i>

Ekstrapulmonālās COVID-19 izpausmes

Pēc būtības COVID-19 ir elpošanas sistēmas saslimšana, kas galvenokārt manifestējas ar elpceļu simptomiem, taču tā var skart arī citas orgānu sistēmas. Par galveno patogēnētisko mehānismu vai "rīku" šim vīrusam tiek uzskatīts ACE2 receptors, pie kura piesaistās vīrusa virsmas S proteīna receptoru saistošais domeins (S1). ACE2 receptors tiek plaši ekspresēts augšējo elpceļu epitēlija virsmā, pneimocītos, sirdī, endotēlijā, žultsvados (holangiocītos), nieru kanāliņu epitēlijā (podocītos un proksimālajā izlocītajā kanāliņā), enterocītos un aizkuņģa dziedzerī. Iespējamās komplikācijas un to radioloģiskā atrade atspoguļota tabulā [124-126].

6. tabula. **Ekstrapulmonālas izpausmes**

Ekstrapulmonālas izpausmes, kas vizualizējamas radioloģiski	CT	US
Nieru disfunkcija (biežākā komplikācija – akūta nieru mazspēja) [124]	• Tūskainākas, lielāka izmēra nieres (> 13 cm CC) • Lēnāka kontrastvielas izvade	• Augstākas ehogenitātes parenhīma • Tūskainas, palielināta izmēra nieres
Aknu bojājums – steatoze [124, 125]	Samazināta radiodensitāte (relatīvi samazināta – < 10 Hv nekā liesai, absolūti samazināta < 40 Hv) [127, 128]	• Palielināta aknu parenhīmas ehogenitāte • Nieru garozas ehogenitāte relatīvi hipoehogēnāka par aknu parenhīmu • Nav diferencējamas ehogēnas portālās sistēmas un aknu vēnu sienas • Dorsāls pieslāpējums • Vāji vizualizējama diafragma [129, 130]
GI traucējumi (salīdzinoši bieža izpausme bez respiratoriem simptomiem): • Inficēto enterocītu dēļ palielināta zarnu sienas caurlaidība – diareja (malabsorbcijas dēļ) [124, 125]	• Dilatētas zarnu cilpas, pildītas ar šķidrumu • k/v krājošas zarnu sienas (murālais slānis) • ileus: dilatētas zarnu cilpas (tievās zarnas > 3 cm, resnās zarnas > 6 cm, cecum > 9 cm) un gaisa – šķidruma līmeņi [124, 131]	• Dilatētas zarnu cilpas • Sabiezētas zarnu sienas (> 3 mm) • Prominentas tievo zarnu Kērkinga krokas • Ileusa US aina (dilatētas zarnu cilpas, bez peristaltikas, fluktuējošs saturs) [131]
Hiperkoagulācija, tromboze, biežāk venozā [132]	• PATE • Mezenteriāla tromboze • Tromboze citos baseinos [132].	Trombotiskas masas ar US vizualizējamo asinsvadu lūmenos (gan artērijās, gan vēnās)
Cervikāla limfadenopātija (ļoti reti, tikai ~ 0,2%) [132]	Limfmezgli, kas palielināti un īsākajā šķērsizmērā sasniedz attiecīgi: I un II grupā > 11 mm, retrofaringeāli > 5mm, citi kakla l/m > 10 mm [132]	Limfmezgli, kas palielināti un īsākajā šķērsizmērā sasniedz attiecīgi: I un II grupā > 11 mm, retrofaringeāli > 5 mm, citi kakla l/m > 10 mm [132]

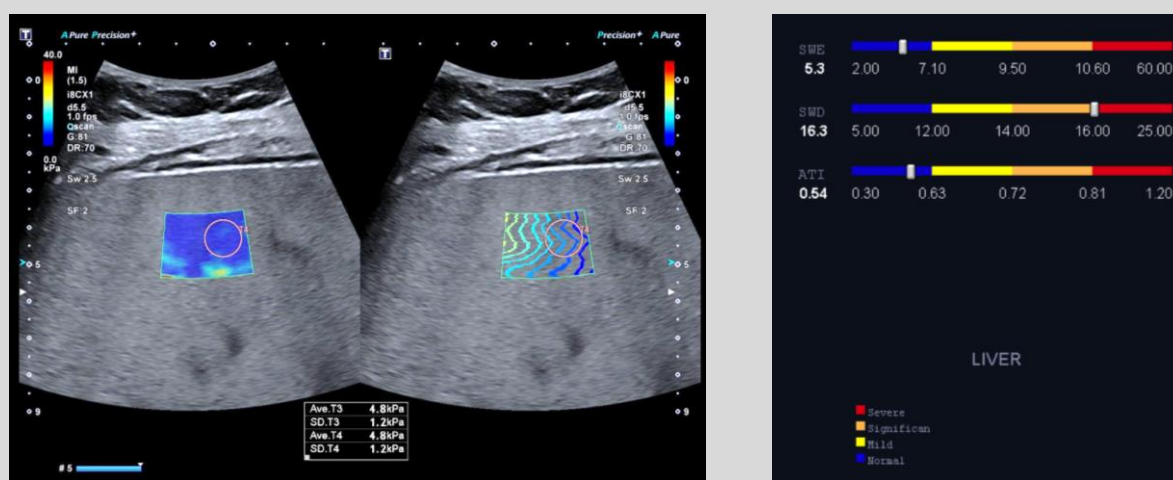
Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (M.Radziņas un A.Platkāja pētnieku grupa)

VPP 6.3 ietvaros tika detalizēti izvērtēta atrade vēdera dobumā, kas atklāja pacientiem arī pēc 3-6 mēnešu perioda kopš saslimšanas sākuma – aknu palielinājumu

ar fibrozi un steatohepatozī, kā arī periportālas fibrozes ainu, kas raksturīga aknu pārciestam bojājumam, ar paliekošām sekām.

Multiparametriskās aknu ultrasonogrāfijas laikā tiek izvērtēta aknu parenhīmas ehogenitāte 2D (strukturālu izmaiņu izvērtēšanai), US elastogrāfija – 2D SWE – šķērsviļņu elastogrāfija aknām (fibrozes noteikšanai), dispersija – šķērsviļņu izplatīšanās ātruma kvantitatīvai novērtēšanai un audu viskozitātes noteikšanai, kas savukārt korelē ar iekaisumu, kā arī skaņas novājināšanās fenomēns, kas ir proporcionāls steatozes īpatsvaram aknās.

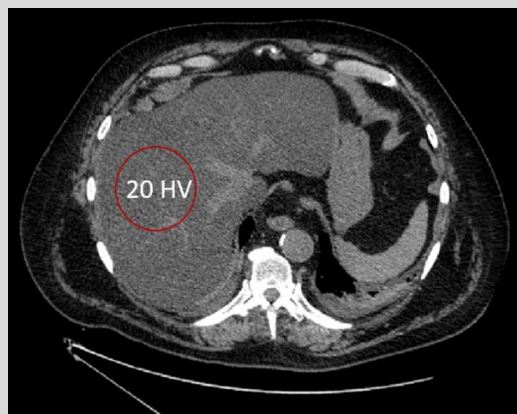
Multiparametriska ultrasonogrāfija aknām



A – US elastogrāfijas mērījumi aknu parenhīmā, B – diagrammā atspoguļo iegūtos kvantitatīvos rezultātus – paaugstinātu viskozitāti jeb dispersiju (SWD) un nav datu par fibrozi elastogrāfijā (SWE) vai steatozi (ATI) aknu parenhīmā (zils – norma, dzeltens – vieglas izmaiņas, oranžs – mērenas izmaiņas, sarkans – izteiktas izmaiņas)

Magnētiskās rezonanses metode reti tiek izmantota primāri COVID-19 radīto vēdera dobuma, retroperitoneālās telpas un iegurņa orgānu izmaiņu diagnostikā, tomēr ir ļoti piemērota pacientiem ar nieru funkcionāliem traucējumiem, grūtniecēm un pediatrijā. MR izmeklējumā aknām izmanto *in-phase* un *out-of phase* uzsvērtos attēlus salīdzinājumam, T1, T2 uzsvērtos attēlu analīzi un, lai novērtētu iekaisīgo aktivitāti, tika izmantoti difūzijas uzsvērtie attēli. Savukārt datortomogrāfijā (CT) bieži redzama zemāka aknu densitāte ar kvantitatīvi nosakāmu Hounsfielda vienību jeb blīvuma samazinājumu. Gan CT, gan MR izmeklējumā ietvertajās vēdera dobuma daļās patoloģisku limfadenopātiju vēdera dobumā, retroperitoneālā telpā vai nieru, liesas, aizkuņģa dziedzera parenhīmas un gastrointestinālā trakta specifiskas izmaiņas VPP ietvaros nekonstatēja.

Datortomogrāfja aknām aksiālā plaknē



Aknu parenhīma tumša - hipodensa – zema blīvuma (20 Hounsfielda vienības), atbilstoši difūzai aknu parenhīmas bojājumam

US operatora drošība SARS-CoV-2 kontekstā:

- Skenēšana jāveic, cik vien iespējams, ar vienu (tīru) roku un zondi, kamēr otra roka ir daļēji tīra, taču kontaktā ar tastatūru. Gēla uzlikšanai tiek izmantota daļēji tīrā roka ar sekojošu kārtīgu gēla pudeles tīrīšanu pēc katras procedūras, izmantojot zema līmeņa dezinfektantu;
- Ja nepieciešams skenēt pacientu atsevišķā telpā, ultrasonogrāfijas veicējs, kā arī jebkurš medicīnas personāls, kas iet pie pacienta, lieto individuālos aizsardzības līdzekļus;
- Ja vien iespējams, tiek rekomendēts viens (vai vairāki) ultrasonogrāfijas aparāti, kas paredzēti tikai pacientiem ar aizdomām par COVID-19 vai ar apstiprinātu saslimšanu, nodalot pacientu plūsmas;
- Aprīkojums ir jātīra, izmantojot dezinfekcijas aģentus, ko iesaka Slimību kontroles un profilakses centrs:
 - Smaga akūta respiratora sindroma koronavīruss 2 jeb SARS-CoV-2 ir mazs vīruss ar lipīdu kapsulu, kas viegli noārdās ar lielāko daļu dezinfektantu kā, piemēram, 62-71% etanola, 0,5% hidrogēna peroksīda vai 0,1% nātrija hipohlorīta vienas minūtes laikā.
- Ja pieejami aprīkojuma pārvalki, piemēram, ultrasonogrāfijas konsoles apklāšanai, tas var uzlabot darba plūsmu, jo zema līmeņa dezinfekcijas līdzekļu mehāniska tastatūras un konsoles kontroles tīrīšana ir laikietilpīga. Ja pārklājs ir kontaminēts, tas jātīra, un, pārklāja esamība, neatbrīvo no nepieciešamības tīrīt aprīkojumu regulāri;

- Jāsamazina pievienoto zonžu skaits līdz minimumam. Visas citas zondes individuāli jāglabā tīrā un slēgtā nodalījumā un jāizņem tikai tad, ja ir nepieciešamība. Ultrasonogrāfa zondes un vadi jātīra, un tas jā dara pēc katras skenēšanas [133]!

COVID-19 izraisītie neiroloģiskie bojājumi un to radioloģiskais atainojums

COVID-19 vīrusa iespējamie izplatības ceļi CNS ir sekojoši: 1) tieša invāzija caur *bulbus olfactorius*; 2) hematogēna ar asinscirkulāciju; 3) perineirāla retrogrāda [134-137]. COVID-19 neiroloģisko bojājumu pamatā ir divi, visdrīzāk savstarpēji saistīti, patofizioloģiskie mehānismi: 1) ne-imunoloģiskie, proti, plaušu hipoksija → hipotensija → prokoagulopātīvs stāvoklis → intrakraniālo asinsvadu mikro- un makrovaskulāra tromboze ar sekojošiem arteriāliem trombemboliskiem un trombotiskiem insultiem, intracerebrālām hemorāģijām, venozām trombozēm ar venozu insultu; 2) imunoloģiskie, proti, adaptīvās autoimunitātes traucējumi → mikroglijas aktivācija → citokīnu atbrīvošanās vētra, t.i., pārmērīga imunoloģiska atbilde ar sistēmas iekaisumu, kas noslēdzas ar smadzeņu bojājumu [136, 138, 139]. Vīruss izmanto artēriju un vēnu endoteliālajās šūnās, smadzeņu garozas un smadzeņu stumbra šūnās lokalizētos ACE2 receptorus, lai tās inficētu. Tas noved pie akūtām toksiskām un nekrotiskām encefalopātijām, kas klīniski izpaužas kā septiska encefalopātija un delīrijs ar dziļiem apziņas traucējumiem [139-141].

Akūtā slimības stadijā ar vidēji smagu slimības gaitu neiroloģiskie simptomi konstatēti 36,4%, ar smagu gaitu – 45,5%. Tie izpaužas kā galvas sāpes, reibonis, apziņas traucējumi, ataksija, cerebro-vaskulāri traucējumi, epilepsija, kā arī anosmija un neiralģija [142].

Neiropatoloģiska izmeklējuma apsvērumi

Izmantojamās radioloģiskās izmeklēšanas metodes ir DT (datortomogrāfija) un MR (magnētiskā rezonanse) galvai.

Ir jāņem vērā, ka:

- ne visos MR aparātos ir iespējama mākslīgā ventilācija;
- apsvērt atsevišķu DT un MR iekārtu izmantošanu SARS-CoV-2 pacientiem;
- rēķināties, ka pacienti var būt encefalopātiski, nekomunicējoši;
- saīsināt MR protokolus (veikt piemēram, DWI, FLAIR un SWI);

- pārliecinieties, ka tehniķiem, māsām u.c. personālam ir nodrošināta aizsardzība.

DT ir ieteicama kā pirmā skrīninga metode akūtā slimības stadijā vienlaikus ar krūšu kurvja DT visiem pacientiem, kam ir neiroloģiskas sūdzības un/vai norāde par iespējamiem apziņas traucējumiem un/vai neiroloģiski simptomi. Tā ir ātra, jutīga attiecībā uz hemorāģiju, pieejama sekundārās un terciārās aprūpes iestādēs; jāņem vērā, ka iegūtie rezultāti var būt "viltus" negatīvi, no klīniskā skatu punkta.

MR ir ievērojami jutīgāka un precīzāka metode mikrohemorāģiju, mikroinsultu, venozo insultu, hipoksisku un nekrotisku encefalopātiju noteikšanā [137, 143].

Radioloģiski nosakāmie intrakraniālo bojājumu veidi

Agrīnais akūtais periods: ne-hemorāģiski, hemorāģiski insulti; venozi hemorāģiski insulti ar venozu trombozi, lielo asinsvadu intrakraniāla un ekstrakraniāla tromboze un oklūzija, spontānas hemorāģijas - parenhimālas, subdurālas, intraventrikulāras un fokālas subarahnoidālas; hipoksiski/anoksiska smadzeņu bojājuma pazīmes.

Vēlīnais akūtais periods: anoksisks bojājums, baltās vielas bojājums (post-anoksiska leikoencefalopātija vai hipoksiski-išēmiska), infarkts (ūdensšķirtnes un/vai embolisks), akūts nekrotisks encefalīts, aposteriorās reversiblās encefalopātijas sindroms (PRES), hemorāģijas (jukstakortikās, *corpus callosum*) [137, 143].

COVID-19 ilglaicīgās sekas CNS nav zināmas. Ir iespējama vēlīna neiroloģisko slimību parādīšanās saistībā ar COVID-19, kā iepriekš tas ir aprakstīts citu koronavīrusu un citu vīrusu gadījumos (piemēram, HIV). Kā iespējamās neiroloģiskās slimības, kas, saistībā ar COVID-19 pacientiem attīstīsies vēlīni, tiek minētas multiplā skleroze, Parkinsona slimība, Alcheimera slimība [143]. COVID-19 pacientiem ir nepieciešama neiroradioloģiska izsekošana dinamikā, īpaši tiem pacientiem, kam primārās infekcijas laikā bija neiroloģiskie simptomi [137, 143].

8.4. Patologanatomiskā

COVID-19 gadījumā visizteiktākās mikroskopiskās izmaiņas ir **plaušās**, tomēr tās ir nespecifiskas [144].

1. **Difūzs alveolārs bojājums (DAB)** ir mainīgs saistībā ar slimības attīstības fāzi [144]:

- *Eksudatīvā fāze*: hialīno membrānu veidošanās, pneimocītu deskvamācija, celulārs vai olbaltumvielu eksudāts, alveolāras hemorāģijas, mazo asinsvadu fibrinoza nekroze;
- *Organizēšanās fāze*: intersticiāla un intraalveolāra fibroblastu proliferācija, limfocītiska infiltrācija, II tipa pneimocītu hiperplāzija, fibrīna depozīti;
- *Fibrotiskā fāze*: blīva kolagenoza fibroze, arhitektoniska pārveidošanās.

2. Plaušu bojājuma veidi [145]:

- *Epiteliāls* (85%): DAB ar dažādas pakāpes organizēšanos, denudāciju, pneimocītu hiperplāziju;
- *Vaskulārs* (59%): fibrīns difūzi intraalveolāri, mikrovaskulārs bojājums, mikro trombi, akūta fibrinoza pneimonija ar organizēšanos;
- *Fibrotisks* (22%): fibrotisks DAB, intersticiāla fibroze.

3. Vīrusinfekcijai raksturīgās izmaiņas:

- Multinukleāri palielināti *pneimocīti* ar lieliem kodoliem, amfofilu citoplazmu un pamanāmiem kodoliem starp alveolām;
- *Ieslēgumi* kodolos.

4. Var uzslāņoties bakteriāla pneimonija.

5. Var attīstīties ārpusplaušu izmaiņas:

1. *Kardiovaskulārās*: vieglas pakāpes perikarda tūska, serosangvinozs izvīdums perikardā, viegla miokarda tūska, zemas pakāpes mononukleāru intersticiāla infiltrācija, endoteliīts [146];
 - Sistēmisks vaskulīts ar trombembolijām nav vērojams tik bieži, kā sākumā likās [147];
2. *Hepatobiliārās*: sastrēguma pazīmes aknās, viegla steatoze, neviendabīga nekroze, Kupfera šūnu hiperplāzija, portālo traktu un sinusoīdu infiltrācija ar limfocītiem, endoteliīts;
3. *Nieres*: dažādas pakāpes akūts tubulārs bojājums, tubuļu intersticiāla infiltrācija ar limfocītiem, fibrīna vai hialīna trombi asinsvados, glomeruļu kapilāru dilatācija, limfocītisks endoteliīts [148];
4. *Gastrointestinālas*: epitēlija bojājums, izteikts endoteliīts, išēmisks enterokolīts;
5. *Liesa*: samazināts limfocītu daudzums ar nekrozēm, atrofija, sastrēgums, hemorāģijas, infarkti;
6. *Kaulu smadzenes*: histiocītiska hiperplāzija, hemofagocitoze [149].

7. Citas: izmaiņas ādā, prostatā, iekaisums un trombi placentā ar funisitu (augļa sistēmiska iekaisuma reakcija).

9. Pacienta novērtējums un ārstēšana ambulatori

Ambulatorā aprūpe ir piemērojama lielākajai daļai COVID-19 pacientu, jo vairumā gadījumu slimība norit vieglā formā [62, 150, 151].

Priekšroka dodama attālinātai pacientu aprūpei, jo tā var samazināt kontakta vizīšu skaitu klātienē, tādējādi novēršot gan inficēšanās risku apmeklējuma laikā, gan taupot resursus un līdz ar to mazinot slodzi veselības aprūpei.

Attālināta aprūpe nozīmē ārsta un/vai medmāsas saziņu ar pacientu vai viņa tuviniekiem un neparedz pacienta iziešanu ārpus dzīvesvietas, sabiedriskā transporta izmantošanu, kā arī cita veida kontaktēšanos, tādējādi samazinot citu cilvēku nonākšanu saskarsmē ar slimnieku. Pierādīts, ka pacients, ierodoties medicīnas iestādē, apdraud citus pacientus un medicīnas darbiniekus [62, 151].

Pacienta veselības stāvokļa novērtēšana attālināti un pašnovērtēšana [152-155]:

- Vieglu slimības formu gadījumos ***pacients var pats novērtēt*** savu veselības stāvokli, izmantojot dažādus pieejamos materiālus, piemēram, anketas, ko izveidojuši medicīnas speciālisti [156], un tad izlemt, vai nepieciešams sazināties ar ārstu;
- Attālināta konsultācija ar ārstu ***pa tālruni*** vai izmantojot citus saziņas līdzekļus interneta vidē ir objektīvāka par pašnovērtējumu – šīs komunikācijas laikā ārsts, uzdodot mērķtiecīgus un specifiskus jautājumus, pēc saņemtajām atbildēm izvērtē pacienta stāvokli un sniedz tālākās norādes, piemēram, nozīmē atkārtotu konsultāciju pa tālruni vai klātienes ambulatoru vizīti, vai nosūta pacientu uz stacionāru [157].

Ambulatora pacienta izvērtēšanā nozīmīgi ir ***identificēt riska faktor***us;

- ***Elpošanas mazspējas*** izvērtēšana balstās uz mērāmiem raksturlielumiem (elpošanas frekvence) un pacienta subjektīvajām izjūtām, uzdodot jautājumus, piemēram:
 - Kādas aktivitātes iepriekš bija iespējamās, bet tagad rada aizdusu (uzkāpt pa kāpnēm līdz konkrētam stāvam, nomazgāties, apģērbties utt.)?

- Vai aizdusa pēdējās dienās ir pastiprinājusies?
- Vai ir kļuvis grūtāk elpot?
- Vai iešanas laikā ir galvas reibonis?
- *Oksigenācijas izvērtēšana* – ja pacientam ir pulsa oksimetrs, uzdot atkārtoti mērīt skābekļa saturāciju (vairākas reizes pēc kārtas dažādiem pirkstiem, ieteicams uz 2. vai 3. pirksta):
 - Ja skābekļa saturācija atkārtotos mērījumos ir $\leq 94\%$ – nepieciešama steidzama pacienta stāvokļa izvērtēšana klātienē;
 - Ja skābekļa saturācija $\geq 95\%$ – nepieciešamība pacientu izvērtēt klātienē atkarīga no elpošanas mazspējas pakāpes un riska faktoru esamības.
- *Slimības smaguma pakāpes izvērtēšana* – pacienta stāvoklis tiek izvērtēts uzdodot dažādus jautājumus, piemēram, vai ir ortostāze, galvas reibonis, hipotensija, mentālā stāvokļa izmaiņas, cianoze, samazināts urīna daudzums, sāpes krūtīs;
- *Pacienta dzīves apstākļu izvērtēšana* – vai pacients var pats par sevi parūpēties, vai ir tuvinieki, kas pacientam varētu palīdzēt, vai pacientam ir iespēja mājās izolēties un sazināties ar medicīnas darbinieku.

Kritēriji, kas nosaka hospitalizācijas nepieciešamību

Pacients hospitalizējams, ja ir viena vai vairākas no zemāk minētajām pazīmēm [150]:

- *Smagi elpošanas traucējumi* - elpas trūkums miera stāvoklī, grūti runāt pilnos paplašinātos teikumos;
- *Skābekļa saturācija*, elpojot istabas gaisu, $\leq 90\%$ neatkarīgi no elpošanas mazspējas simptomiem;
- *Apziņas traucējumi* - apjukums, uzvedības izmaiņas, grūtības pacientu pamodināt un hipoksijas un hipoperfūzijas pazīmes (hipotensija, cianoze, anūrija, sāpes krūtīs).

Kritēriji, kas nosaka nepieciešamību pacienta izvērtēšanai klātienē

Pacients jākonsultē klātienē, ja ir konstatēta viena vai vairākas no zemāk minētajām pazīmēm [150]:

- Viegli elpošanas traucējumi, skābekļa saturācija istabas gaisā 91-94%;

- Viegli elpošanas traucējumi, bet pacientam ir smagas slimības gaitas riska faktori;
- Vidēji izteikti elpošanas traucējumi;
- Citi simptomi, piemēram, viegla ortostāze.

Vispārējās rekomendācijas pacientiem, kuri ārstējas ambulatori:

- Miera režīms;
- Adekvāta šķidruma uzņemšana, īpaši tiem, kam ir izteikti paaugstināta ķermeņa temperatūra;
- Ja klepus ir traucējošs, tad klepu mazinoši līdzekļi (piemēram, kodeīnu saturošie);
- Ja ir drudzis, mialģija, galvassāpes, tad antipirētiķi, pretsāpju līdzekļi. Kā izvēles līdzeklis ieteicams Acetaminofēns, bet, ja tas nepalīdz, pieļaujama arī nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana.

Rekomendē pacienta attālinātu izvērtēšanu atkārtoti pēc 24 stundām (ja ir smagas slimības gaitas riska faktori, ja bija vidēji izteikti elpošanas traucējumi, ja ir aizdomas, ka pacients nevarētu adekvāti izvērtēt savu veselības stāvokli). Tālāka izvērtēšana 4. dienā, 7. dienā, 10. dienā pēc slimības sākuma [150].

10. Ārstēšanas principi hospitalizētiem pacientiem

Imūnkompetentu pacientu vidū 80% gadījumos COVID-19 infekcija norit ar vieglu gaitu, un pacienta aprūpi nodrošina ambulatorās prakses ārsti – ģimenes ārsti, nozīmējot simptomātisku terapiju, turpinot hronisku slimību pamatterapiju un kontrolējot slimības gaitu [35, 62, 97].

COVID-19 infekcijas klīniskā gaita 20% ir vidēji smaga vai smaga – no tiem 2% slimības norise ir kritiska un pacients tiek hospitalizēts.

Ārstēšanas pamatprincipi stacionāriem pacientiem:

1. Novērtēt pacienta stāvokli – ar mērķi izvērtēt, vai nepieciešama ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļā, vai nepieciešams izmantot orgānu/ sistēmu aizstājterapiju;
2. Jebkurā gadījumā, nozīmējot medikamentus COVID-19 infekcijas ārstēšanai, jāparedz medikamentu mijiedarbība un nepieciešamības

gadījumā jāveic terapijas korekcijas, *par prioritāti uzskatot* medikamentus, kas tiek nozīmēti COVID-19 infekcijas ārstēšanai;

3. **Oksigenācija** – viena no svarīgākajām terapeitiskajām pieejām ir normāla skābekļa saturācijas nodrošināšana. Rekomendē uzsākt papildus skābekļa pievadi, ja saturācija, elpojot istabas gaisu ir < 94% un izmantot augstas plūsmas nazālās kanīles vai augstas koncentrācijas skābekļa masku, lai ierobežotu SARS-CoV-2 infekcijas izplatību apkārtējā vidē [158, 159];
4. Simptomātiska terapija – dezintoksikācija, pretklepus līdzekļi tiek nozīmēti pēc ārstējošā ārsta ieskatiem. Nozīmējot antipirētiķus, priekšroka tiek dota acetaminofēnam (paracetamolam), pielietojot zemāko terapeitiski efektīvāko devu [159];
5. Antimikrobiālie līdzekļi – šobrīd vienīgais reģistrētais antivirālais medikaments COVID-19 infekcijas ārstēšanai ir remdesivirs, tomēr klīnisko pētījumu dati joprojām ir pretrunīgi. Antivirālo līdzekļu lietošanas rekomendācijas var tikt mainītas, balstoties uz jaunākajiem pētījumiem [160, 163].

Antibakteriāla terapija jānozīmē reti, bakteriāla infekcija pievienojas tikai ~ 7% gadījumu. Rekomendējamie medikamenti: amoksicilīns/ klavulānskābe 1,2 g ik 8 h i/v (deva jāpielāgo nieru funkcijai) vai Ceftriaksons 2,0 g ik 24 h i/v, vai Doksiciklīns 100 mg ik 12 h p/o. Ja ir rezistentas bakteriālas infekcijas riska faktori vai septisks šoks: piperacilīns/tazobaktāms 4,5 g i/v 4 x dienā (deva jāpielāgo nieru funkcijai). Antibakteriālās terapijas ilgums – 5 dienas, tad sekojoši terapijas maiņa atbilstoši mikrobioloģisko izmeklējumu rezultātiem un antibakteriālai jutībai [155, 156];

6. *Imūnterapija* pamatojas uz divu grupu preparātu pielietošanu – asins derivātu – kovalentās plazmas, imūnglobulīnu (specifiskā/ nespecifiskā), mezenhimālo cilmes šūnu pielietošanu, un imūnmodulatoru (kortikosteroīdu, IL-1, IL-6, kināzes inhibitoru interferona – alfa, beta) izmantošanu [159, 163]. Tomēr pētījumu dati nav pietiekami, lai sniegtu stingras rekomendācijas šo preparātu lietošanai;
7. Antitrombotiskā terapija [490]:
 - Laboratorā testēšana:
 - Nehospitalizētiem COVID-19 pacientiem nerekomendē testēt koagulācijas rādītājus – D-dimērus, protrombīna laiku, trombocītu skaitu, fibrinogēnu (AIII),

- Hospitalizētiem pacientiem koagulācijas rādītāji tiek noteikti, tomēr joprojām nav pietiekamu datu, kā šo rādītāju rezultātus izmantot pacientu ārstēšanā.
- Hroniska antikoagulantu un antitrombotiskā terapija – COVID-19 pacientiem, kuri saņem antikoagulantu vai antitrombotisku terapiju jau iepriekšējās slimības dēļ, jāturpina lietot šos medikamentus, kā iepriekš (AIII);
- Venozo trombemboliju (VTE) profilakse un skrīnings:
 - Nehospitalizētiem COVID-19 pacientiem nav jāuzsāk antikoagulantu vai antitrombotiskā terapija VTE profilaksei, ja vien nav citu indikāciju (AIII),
 - Hospitalizētiem pieaugušiem pacientiem ir indicēta VTE profilakse ar antikoagulantiem (AIII), piemēram enoksaparīns,
 - Šobrīd nav pietiekamu datu par trombolītisku vai augstu devu antikoagulantu lietošanu VTE profilaksei hospitalizētiem COVID-19 pacientiem,
 - Hospitalizētiem COVID-19 pacientiem jāturpina VTE profilakse stacionārā (AIII), pēc izrakstīšanās VTE profilakse apsverama pacientiem ar zemu asiņošanas risku un augstu VTE risku (BI),
 - Nerekomendē veikt dziļo vēnu trombožu skrīningu COVID-19 pacientiem, balstoties tikai uz koagulācijas laboratorajiem rādītājiem, ja nav atbilstošu klīnisko simptomu,
 - Hospitalizētiem COVID-19 pacientiem ar akūtu kardiālu, pulmonālu vai neiroloģisku pasliktināšanos vai pēkšņu, lokālu perifērās perfūzijas zudumu jāizvērtē iespējama trombembolija (AIII).

Detalizētu materiālu par Taktiku antikoagulantu terapijai stacionāriem COVID-19 pacientiem skatīt 10.pielikumā, kuru veidojuši P.Stradiņa KUS speciālisti.

8. Papildterapija – D vitamīna lietošana ir indicēta pacientiem, kuriem D vitamīns ir zem normas. C vitamīna, cinku saturošo līdzekļu un citu papildlīdzekļu izmantošanai nav pietiekamu pierādījumu [158];
9. Hronisko slimību terapija tiek turpināta iepriekšējā režīmā, kā to ir nozīmējis speciālists – endokrinologs, kardiologs u.c.

Starptautiskās COVID-19 infekcijas ārstēšanas vadlīnijas tiek papildinātas un pārskatītas katru nedēļu, tāpēc, nozīmējot terapiju COVID-19 infekcijas ārstēšanai, regulāri jāseko aktuālajām vadlīnijām.

Izmantojamās interneta vietnes:

<https://www.massgeneral.org/news/coronavirus/treatment-guidance>

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>

<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

7. tabula. **Ārstēšanas ieteikumi, izvērtējot slimības smaguma pakāpi** [114]

Slimības smaguma pakāpe	Rekomendācijas	Piezīmes
- Pacienti ar vieglu gaitu - Pacienti bez 2. un 3. kategorijas riska faktoriem	Simptomātiska ārstēšana	Riska faktorus skatīt nodaļā “Augsta riska pacientu identificēšana”
Pacienti ar vidēji smagu vai smagu slimības gaitu, ar 2./3. kategorijas riska faktoriem (neatkarīgi no vecuma vai cita 1. kategorijas riska faktora)	Deksametazons 6 mg x 1 p/o vai i/v līdz 10 dienām	
	Antikoagulants – mazmolekulārais heparīns, piemēram, Enoksaparīns 40 mg x 1 (deva pielāgojama saistībā ar D-dimēru un kreatinīna klīrensa līmeni)	Grūtniecēm ≥ virs 20. gestācijas nedēļas ieteicams nefrakcionēts heparīns
	Apsverams Remdesivirs 200 mg i/v 1. dienā, pēc tam 100 mg i/v dienā 5 dienas (rekomendē uzsākt līdz 10. slimības dienai)	Nenožīmēt/pārtraukt, ja ALAT > 5 x virs N un GFR < 30 ml/min.

Ārstēšanas rekomendācijas saistībā ar slimības smaguma pakāpi, elpošanas frekvenci, oksigenāciju un izmaiņām Rtg skatīt pielikumā nr. 4.

Rutinā antibakteriālo terapiju nerekomendē.

Nenožīmēt, ja apstiprināts COVID-19, radioloģiski – perifēra bilaterāla infiltrācija, PCT < 0,2, nav ITN pacients.

Apsvērt, ja COVID-19 vēl nav apstiprināts, radioloģiski – lobāra infiltrācija, PCT $\geq$ 0,2, ITN pacients.

Ja nozīmē antibakteriālu terapiju:

- Ceftriaksons 1 g i/v 1 x dienā vai Amoksicilīns/ klavulānskābe 1,2 g i/v 3 x dienā, vai Doksiciklīns 100 mg x 2, ja nozīmē p/o;
- Antibakteriālās terapijas ilgums – 5 dienas (var atcelt ātrāk, ja noskaidrojas, ka nav indikāciju).
- Regulāri novērtēt antibakteriālās terapijas nepieciešamību.

11. Antimikrobiālie līdzekļi

Pēc pētījumu datiem aptuveni 8% hospitalizētu pacientu ar COVID-19 konstatē bakteriālu vai sēnīšu blakusinfekciju, bet līdz 72% tiek ārstēti ar plaša spektra antibiotikām [164]. Gaidot turpmāko pētījumu datus, iespējams, būtu saprātīgi atteikties lietot antimikrobiālos līdzekļus pacientiem ar COVID-19 un rezervēt tos tiem, kuriem ir atbilstoša radioloģiskā atrade un/vai iekaisuma marķieri, kas izskaidro blakusinfekciju, vai kuri ir kritiski slimi.

Pacientiem ar dokumentētu COVID-19 parasti neordinē empīrisku antimikrobiālu terapiju. Neskatoties uz to, ka pētījumu datu nav daudz, bakteriāla superinfekcija nešķiet bieža COVID-19 iezīme.

Tomēr, tā kā COVID-19 klīniskās pazīmes var būt grūti atšķirt no baktēriju izraisītas pneimonijas, mājas pneimonijas empīriskā antimikrobiālā ārstēšana ir atbalstāma gadījumos, kad diagnoze nav skaidra. Bakteriālas pneimonijas empīriskā ārstēšana var būt pamatota pacientiem ar dokumentētu COVID-19, ja ir klīniskas aizdomas par pneimoniju - piemēram, jauna drudža epizodes pēc apireksijas perioda ar jaunām radioloģiskām izmaiņām. Ja tiek uzsākta empīriskā antimikrobiālā ārstēšana, ir jāmēģina noteikt etioloģiskais mikroorganisms (piemēram, izmantojot krēpu mikrobioloģiskos izmeklējumus, urīna antigēna testu) un ik dienas jāizvērtē nepieciešamība turpināt antimikrobiālo terapiju. Šādos apstākļos *zems procalcitonīna* līmenis var būt noderīgs, lai sekotu potenciālās bakteriālas pneimonijas sākumam, tomēr paaugstināts procalcitonīns ir aprakstīts arī pie COVID-19, īpaši vēlīnā slimības laikā, un tas ne vienmēr norāda uz bakteriālu infekciju [35, 44, 95, 165].

11.1. Antivirālie līdzekļi

Eiropas komisija 2020. gada 3. jūlijā apstiprināja pretvīrusa preparāta **Remdesivir** lietošanu COVID-19 pacientu ārstēšanā Eiropas Savienībā. To pielieto ārstēšanā pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma, kuriem ir pneimonija un ir nepieciešama papildus skābekļa pievade [166]. Remdesivirs ir adenoziņa nukleotīda analoga priekšzāles (*prodrug*), un tiek metabolizēts saimniekšūnās, veidojot farmokoloģiski aktīvu nukleozīdu trifosfātu. Darbojoties kā adenoziņa trifosfāta analogam, remdesivira trifosfāts konkurē ar dabisko ATF substrātu iekļaušanai jaunradītajās RNS ķēdēs, ko veic SARS-CoV-2 RNS-atkarīgā RNS polimerāze, tādējādi tiek inhibēta vīrusa RNS replikācija, priekšlaicīgi pārtraucot RNS transkripciju [167-170]. Remdesiviram ir plaša spektra antivirāla darbība pret daudziem vīrusiem – Ebolas, Nipah vīrusu, respiratori sinticiālo vīrusu un koronavīrusiem [168].

Remdesiviru lieto intravenozas infūzijas veidā. Preparāts ir jāatšķaida ar 0,9% nātrija hlorīdu. Vienā flakonā ir 100 mg. Pirmajā dienā pieaugušajiem deva ir 200 mg vienu reizi dienā, nākamajās dienās 100 mg vienu reizi dienā. Bērniem deva tiek rēķināta pēc svara. Kopējais ārstēšanas ilgums ir no 5 līdz 10 dienām. Pacientiem, kuriem nav nepieciešama mehāniskā plaušu ventilācija un/vai ECMO (ekstrakorporāla membrānu oksigenācija), optimālais terapijas ilgums ir 5 dienas, ja nav klīnisku uzlabojumu, tad terapiju var pagarināt līdz 10 dienām. Savukārt, pacientiem, kuriem ir nepieciešama plaušu mehāniskā ventilācija un/vai ECMO terapijas ilgums ir 10 dienas [168, 170, 171].

Pirms terapijas uzsākšanas ar Remdesiviru, jānovērtē nieru filtrācija un aknu funkcija, ja GFĀ < 30 ml/min vai ALAT ir 5 reizes augstāks par normu, tad Remdesivirs **ir kontraindicēts**. Arī terapijas laikā jāseko nieru un aknu rādītājiem [168].

Remdesivirs līdzjutības programmas ietvaros ir izmantots arī *grūtnieču* ārstēšanā, kurām bija smagas gaitas COVID-19. To saņēma 67 grūtnieces un 19 sievietes pēcdzemdību periodā (0-3 dienā). Rezultāti rāda, ka grūtnieces atveseļojās ātrāk nekā sievietes, kurām nav grūtniecība (92% vs 62%), kas ir saistāms ar to, ka grūtnieču grupā bija jaunākas sievietes (vidējais vecums 33 gadi), salīdzinot ar grupu, kur nebija grūtnieces (vidējais vecums 64 gadi) [172]. Tā lietošanu rekomendē tikai tad, ja ieguvums attaisno iespējamo risku mātei un auglim [171].

Pacientiem, kuri saņem skābekli caur augstas plūsmas ierīci, neinvazīvu ventilāciju, invazīvu ventilāciju vai ECMO – nav pārliecinošu datu vai Remdesivirs dod

klīnisku uzlabojumu, taču nav rekomendācija arī neuzsākt Remdesivira lietošanu šajā pacientu grupā [173].

Pētījumu dati ar Remdesiviru joprojām ir pretrunīgi.

Favipiravirs ir perorāls antivirāls medikaments, sintētiskas priekšzāles (*prodrug*), kas sākotnēji Japānā tika lietots gripas ārstēšanai. COVID-19 ārstēšanā tas pirmo reizi tika pielietots Uhaņā, kur bija pandēmijas epicentrs. Pandēmijai izplatoties uz Eiropu, favipiravira lietošanu apstiprināja ārkārtas lietošanai Itālijā, pēc tam arī Japānā, Krievijā, Ukrainā, Uzbekistānā, Moldovā un Kazahstānā. Japāna pētīja favipiravira drošību un efektivitāti. No 2020. gada februāra līdz maijam tika reģistrēti 2158 pielietošanas gadījumi 407 slimnīcās. Vairāk kā 90% gadījumu ārstēšanā tika pielietots favipiravirs – pirmajā dienā 1800 mg, pēc tam 800 mg divas reizes dienā. Vidējais terapijas ilgums bija 11 dienas. Klīniskā uzlabošanās 7-tajā dienā bija 73,8% vieglas formas gadījumā, 87,8% vidēji smagas un 66,6% smagas slimības gadījumā. Mirstības rādītāji pētījuma laikā bija 5,1% vieglas, 12,7% vidēji smagas un 31,7% smagas slimības gadījumā. Jāuzsver, ka šim pētījumam nebija kontroles grupas, kas neļauj salīdzināt klīnisko gaitu ar tiem pacientiem, kuri nesaņēma šo medikamentu. *Favipiravirs* ir kontrindicēts grūtniecēm, jo tam piemīt teratogēna un embriotoksiska iedarbība [174].

Nitazoxanide ir plaša spektra antiparazītārs un pretvīrusu ilgstošas iedarbības preparāts, kas inhibē plaša spektra respiratoro vīrusu replikāciju šūnu kultūrās, ieskaitot arī SARS-CoV-2. Ir uzsākti vairāki trešās fāzes pētījumi augsta riska grupās - vecāka gada gājuma cilvēki, cilvēki aprūpes namos, veselības aprūpes darbinieki, COVID-19 profilaksei [175, 176].

Lopinavir / ritonavir, kas tiek pieminēts atsevišķos literatūras avotos, nerekomendē lietot COVID-19 ārstēšanā, jo pētījumu dati liecina, ka efektivitātes nav [177].

11.2. Antibakteriālie līdzekļi

COVID-19 infekcijas gadījumā var runāt par sadzīvē iegūtu pneimoniju un ar veselības aprūpi saistītu - biežāk saistītu ar mehānisko plaušu ventilāciju, pneimoniju. Šīs situācijas nepieciešams atšķirt, lai antibakteriālos līdzekļus ordinētu mērķtiecīgi. Minēto pneimoniju diferencēšanas kritēriji ir laiks un atrašanās vai neatrašanās slimnīcā.

Pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju empīriskās terapijas antibakteriālo līdzekļu shēmām ir jābūt vērstām pret *S.aureus*, Gram negatīvām nūjiņām (piemēram, *Kl.pneumoniae*), kā arī papildus pret tipiskiem patogēniem (piemēram, *S.pneumoniae*, *H.influenzae* un *M.catarrhalis*) un atipiskiem mikroorganismiem (piemēram, *L.pneumophila*, *M.pneumoniae* un *Ch.pneumoniae*).

Antibakteriālā terapija jāuzsāk, tiklīdz ir pārliecība, ka pacientam ir sadzīvē iegūta pneimonija un ideālā gadījumā – četru stundu laikā pēc pneimonijas sākuma. Adekvātas antibakteriālās terapijas uzsākšanas kavēšana, kas pārsniedz četras stundas, ir saistīta ar paaugstinātu mirstību [178].

Nozīmīgi faktori sākotnējās terapijas shēmas izvēlei hospitalizētiem pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju ir *Pseudomonas* un/ vai meticilīnrezistenta *S.aureus* (MRSA) klātbūtnes risks. Nozīmīgi MRSA un/vai *Pseudomonas* infekcijas riska faktori ir minēto ierosinātāju kolonizācija vai iepriekš verificēta infekcija ar šiem organismiem, īpaši no elpošanas ceļu paraugiem; nesena, t.i., pēdējo trīs mēnešu laikā, hospitalizācija, saņemot intravenozas antibiotikas, arī ir riska faktors, īpaši pseidomonālas infekcijas gadījumā.

Ar veselības aprūpi saistītas pneimonijas ārstēšana vienmēr ir izaicinājums, jo atkarīga no lokāliem rezistences datiem un konkrētā pacienta mikrobioloģisko izmeklējumu rezultātiem.

11.3. Antiparazitārie līdzekļi

Visplašāk pētītie pretparazitārie medikamenti COVID-19 ārstēšanai ir **hlorokvīns un hidroksihlorokvīns**.

Hlorokvīns ir pretmalārijas preparāts, kas tika radīts 1934. gadā, savukārt tā analogs hidroksihlorokvīns tika sintezēts 1946. gadā. Hidroksihlorokvīns tiek izmantots ne tikai malārijas ārstēšanai, bet arī autoimūnu slimību gadījumos, piemēram, sistēmas sarkanās vilkēdes un reimatoīdā artrīta ārstēšanā. **Hidroksihlorokvīnam** ir mazāk un vieglākas blaknes, piemēram, retāk tiek novērota QT intervāla pagarināšanās un ir mazāk zāļu mijiedarbību [179, 180].

Abu šo preparātu darbības rezultātā paaugstinās endosomālais pH, kas savukārt inhibē SARS-CoV-2 un saimniekšūnas membrānu saplūšanu. Hlorokvīns inhibē ACE2 receptoru glikolizēšanos, kas mazina SARS-CoV-2 piesaistīšanos šiem šūnu receptoriem. *In vitro* pētījumos hlorokvīns un hidroksihlorokvīns bloķē SARS-CoV-2 transportu no endosomām uz endolizosomām, kas varētu būt nepieciešams, lai

atbrīvotu vīrusa genomu. Kā arī hlorokvīnam un hidroksihlorokvīnam piemīt imūnmodulējoša darbība [114, 179-182].

Tomēr, neskatoties uz šo pretvīrusu preparātu darbību *in vitro*, efekts netika novērots *in vivo* (pērtiķiem), jo hidroksihlorokvīna lietošana (gan ar, gan bez azitromicīna pievienošanas) nemazināja vīrusa slodzi dziļajos elpceļos un nedevis klīnisku uzlabošanos [114, 179, 181, 182].

Hlorokvīna un hidroksihlorokvīna lietošana ir tikusi analizēta daudzos pētījumos, un šī **brīža rekomendācijas ir šādas:**

- *Hlorokvīnu un hidroksihlorokvīnu neiesaka lietot ne hospitalizētiem, ne nehospitalizētiem pacientiem (AI).*

Ir atsevišķas publikācijas arī par citu pretparazitāro medikamentu, piemēram, *ivermektīna un nitazoksanīda*, lietošanu SARS-CoV-2 infekcijas gadījumos, bet pagaidām pierādījumu daudzums par to efektivitāti nav pietiekams [183-185].

12. Imūnterapija

Nemot vērā akūtā respiratorā sindroma izraisītāja SARS-CoV-2 īpašību izraisīt pastiprinātas iekaisuma reakcijas, tiek pētīti līdzekļi, kas ietekmē imūno atbildes reakciju, lai tie kā pamata terapijas palīg līdzekļi tiktu izmantoti vidēji smagu, smagu vai kritisku COVID-19 pacientu ārstēšanai [186]. Tie ir no cilvēka plazmas vai asins seruma iegūti medikamenti un imūnmodulatori. Daži ārstniecībā izmantojamie produkti ir no ar COVID-19 pārslimojuša donora iegūti līdzekļi, piemēram, plazma, imūnglobulīnu produkti [187, 188]. Citi šīs grupas terapeitiskie līdzekļi ir kortikosteroīdi, ar izteiktām pretiekaisuma darbības spējām apveltītie interleikīnu inhibitori, interferons, kināžu inhibitori [189-192].

12.1. Imūnglobulīni, serumi

Intravenozi lietojamie imūnglobulīni un/vai anakinra (*rekombinētais un nedaudz modificētais olbaltuma variants. Šis olbaltums ir cilvēka interleikīna 1 receptora antagonists*) varētu būt apsverami lietošanai pieaugušajiem ar multisistēmisku iekaisuma sindromu [193]. Pasīvās imunitātes radīšanai ir apsverama imūnglobulīnu pielietošana. 2020. gada decembrī dati par pieejamo plazmas imūnglobulīnu izmantošanu terapijā ir nepietiekami, jo pētītais antivielu titrs pret SARS-CoV-2 plazmas donoru asinīs ir

konstatēts šķietami zemā līmenī. Plazmas, asins seruma un imūnglobulīnu, kas iegūti no COVID-19 infekciju pārslimojušiem pacientiem, pielietojums tiek uzskatīts par iespējamu terapijas veidu, tomēr standarta COVID-19 ārstēšanas ieteikumos tas netiek iekļauts, jo vēl nav pieejams randomizētu pētījumu rezultāts.

Plazma. COVID-19 infekciju pārslimojušo personu plazmas ievadīšanu uzskata par potenciālu terapijas metodi, jo šī plazma satur neitralizējošās antivielas un varētu tikt nozīmēta slimības sākuma posmā [194]. Plazmas terapija varētu novērst komplikācijas un uzlabot prognozi [195]. Pārslimojušo pacientu plazma varētu būt pielietojama smagi saslimušo pacientu ārstēšanā [196-198].

Hiperimūnais globulīns – produkts, kas radīts no liela skaita ar COVID-19 pārslimojušo pacientu plazmas un satur koncentrētu imūnglobulīnu. Parasti ordinējams vienreizēji [199]. Tomēr pētījumu dati nav pietiekami, lai stingri rekomendētu šo preparātu.

Monoklonālās antivielas – ar neitralizējošo potenciālu ir vēl viens pasīvās imunitātes radīšanas variants [200].

Monoklonālās antivielas ir antivielas, kuras ražo imūnās šūnas, kas pieder vienam šūnu klanam, respektīvi, radušās no vienas plazmatiskās šūnas. MKA var tikt izstrādātas praktiski pret jebkuru dabisko antigēnu, kas saistīts ar specifisku antivielu.

Imūnmodulējošā terapija SARS-CoV-2 infekcijas un Covid-19 ārstēšanai ir viens no ārstniecības virzieniem, apstākļos, kad pieejamais terapeitiskais arsenāls minētajai infekcijai ir ierobežots. Jautājums ir par ietekmi uz iedzimto imunitāti. Monoklonālās antivielas ir inženierijas ceļā iegūtas un paredzētas iedarbībai pret vīrusa noteiktām determinantēm, visbiežāk pret virspusējo *spike* antigēnu. Tādējādi vīrusa iekļūšana šūnā tiek apgrūtināta. Ir arī cita veida monoklonālās antivielas, proti, tādas, kas novērš vai ierobežo pretiekaisuma citokīnu veidošanos, piemēram, IL-6, TNFα u.c. Dažas no šīm monoklonālām antivielām, piemēram, tocilizumabs jau ir lietots COVID-19 ārstēšanā. Tiek veidoti un pētīti arī monoklonālo antivielu kokteiļi – sastāvoši no vairākiem šo antivielu veidiem.

Balstoties uz pašreizējiem ārvalstu pētījumiem tiek piedāvātas monoklonālās antivielas gan infekcijas sākumā posmam, gan lietošanai pirms mākslīgās plaušu ventilācijas [508, 509].

Citi imūnmodulatori. Imūnmodulatori varētu būt potenciāli nozīmīgi terapijā smagas norises COVID-19 infekcijas gadījumā, ņemot vērā citokīnu atbrīvošanas sindromu – “citokīnu vētru”, tāpat kā iekaisuma marķieru pastiprinātu iesaisti iekaisuma kaskādē. Imūnmodulatori – IL-1 inhibitori [201, 202], citu citokīnu inhibitori [203],

kināzes inhibitori [192], komplementa inhibitori [204], koloniju stimulējošie faktori [205] ir ar dažādu darbības mehānismu. Imūnmodulatori ar iespējamu potenciālu izmantošanai COVID-19 infekcijas ārstēšanā ir sekojoši: monoklonālas antivielas pret IL-6 receptoriem – *tocilizumabs* (*Actemra*) un *sarilumabs* (*Kevzara*), Janus kināzes inhibitori *ruxolitinibs* (*Jakafi*) un *baricitinibs* (*Olumiant*); interleikīna 1 (IL-1) antagonists *anakinra* (*Kineret*). Notiek pētījumi, kuros tiek izvērtēta neitralizējošo antivielu un imūnmodulatoru – IL-6 receptoru blokatoru (*tocilizumabs*, *sarilumabs*) pielietošana terapijā [206, 207]. Nav pietiekamu datu arī par Janus kināzes inhibitora *baricitiniba* un remdesivira kombinētas terapijas rezultātiem. Šobrīd pacienti tiek iesaistīti klīniskos pētījumos.

Pacientiem ar citokīnu atbrīvošanās ("vētras") izteiktu simptomātiku apsverama *Tocilizumab* nozīmēšana. Nepieciešams noteikt IL-6 pirms pirmās medikamenta devas. Pacientiem ar hemofagocītisko limfohistiocitozi apsverama *Anakinra* lietošana. Pacientiem ar multisistēmisku iekaisuma sindromu apsverama terapija ar kortikosteroīdiem, intravenozu imūnglobulīnu un/vai *Anakinru*.

12.2. Glikokortikosteroīdi

Pasaules veselības organizācija (PVO) rekomendē sistēmiskus kortikosteroīdus lietot pacientiem ar smagu un kritisku COVID-19 norisi. Pacientiem, kam nav smaga slimības norise, iesaka neizmantot sistēmiskus kortikosteroīdus. Līdz šim pieejamie pētījumu dati liecina, ka nelielu devu glikokortikoīdu lietošana smagu un kritisku COVID-19 pacientu terapijā samazina mirstību [179, 180, 206-214].

Ieteiktais izvēles medikaments:

- *Deksametazons* 6 mg perorāli vai intravenozi 1 x dienā 7-10 dienas vai līdz izrakstīšanas brīdim no stacionāra [179, 180, 208, 211].

Ieteiktie alternatīvie medikamenti (ja *deksametazons* nav pieejams):

- *Hidrokortizons* 50 mg intravenozi ik pēc 8 stundām vai 160 mg dienā 7-10 dienas [176, 180, 208];
- *Metilprednizolons* 10 mg intravenozi ik pēc 6 stundām vai 32 mg dienā 7-10 dienas [179, 180, 208];
- *Prednizolons* 40 mg perorāli 1 x dienā 7-10 dienas [179, 180, 208].

Šī brīža pētījumu rezultāti par šo alternatīvo medikamentu efektivitāti nav pārliecinoši [208, 213, 215-217]. Hidrokortizonu iesaka lietot COVID-19 pacientiem ar septisku šoku [218].

Pacientiem, kuri lieto kortikosteroīdus citu, iepriekš esošu slimību ārstēšanai, to lietošana jāturpina, pielāgojot devas [179]. Pacientiem, kuriem tiek nozīmēti glikokortikoīdi, rūpīgi jāuzrauga nevēlamās blakusparādības, īpaši glikēmijas rādītāji un dažādu infekciju riski [179, 219].

13. Augsta riska pacientu identificēšana

Pacientu ar apstiprinātu vai iespējamu COVID-19 infekciju izvērtēšanā būtiski ir novērtēt laboratoriskos rādītājus, kas var norādīt uz slimības smagumu, kā arī identificēt orgānu disfunkciju un citas blakus saslimšanas, kas potenciāli var ietekmēt slimības un ārstēšanas iznākumus.

COVID-19 pēc klīniskās norises iedala 3 smaguma pakāpēs [114, 180]:

- *Viegla* – ir klīniskie simptomi, bet nav elpošanas traucējumi un radioloģiskas izmaiņas;
- *Vidēji smaga* – apakšējo elpceļu iekaisums (pneimonija) ar $SpO_2 > 94\%$, elpojot istabas gaisu;
- *Smaga* – $SpO_2 \leq 94\%$, elpojot istabas gaisu vai kritisks stāvoklis (ITN pacients).

COVID-19 slimības progresēšanu novērtē pēc 3 kategorijām:

8. tabula. COVID-19 slimības progresēšanas riska faktori

1.kategorija epidemioloģiskie kritēriji	2.kategorija Klīniskie kritēriji	3.kategorija Laboratoriskie kritēriji
• Vecums > 50 g. • Hroniska plaušu slimība • Hroniska nieru slimība • Cukura diabēts, $HbA1c > 7,6\%$ • Arteriāla hipertensija • Kardiovaskulāra slimība anamnēzē • Bioloģisko medikamentu lietošana • Transplantātu recipienti vai cita imūnsupresija • HIV infekcija, ja $CD4 < 200$ vai nav zināms • Aptaukošanās ($KMI > 30$)	• Elpošanas frekvence > 24 x/min. • Sirdsdarbības frekvence > 125 x/min. • $SPO_2 \leq 94\%$ • $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg	• D-dimēri > 1000 ng/ml • KFK > 2 x virs normas • CRO > 100 mg/l • LDH > 245 V/l • ↑ troponīns • Absolūtais limfocītu skaits < 0,8 iestājoties • Ferritīns > 500 microg/l

Laboratorisko testu un citu izmeklējumu rezultātu interpretācija un izmantošana COVID-19 pacientu slimības smaguma pakāpes un prognozes noteikšanā nemitīgi pilnveidojas. Pamatojoties uz pašreizējo pieredzi, nav šaubu, ka pacientu izvērtēšanai rekomendējami sekojoši izmeklējumi:

- Pilna asins aina ar leukocitāro formulu;
- Kreatīnkināze (KFK);
- C - reaktīvais olbaltums (CRO);
- Feritīna līmenis;
- ALAT, ASAT, GGT, kreatinīns, glikoze;
- D-dimēri;
- Protrombīna laiks, fibrinogēns;
- Laktātdehidrogenāze (LDH);
- Troponīns;
- Elektrokardiogramma (EKG);
- Plaušu Rtg vai CT.

Riska faktori smagai slimības norisei ir [220, 221]:

- Vecums > 60 gadiem (pieaug pieaugot vecumam);
- Blakusslimības, tādas kā, diabēts, hipertensija, hroniskas sirds un plaušu patoloģijas, cerebrovaskulāras slimības, hroniskas nieru slimības, imūnsupresīvi stāvokļi, onkoloģiskas saslimšanas;
- Smēķēšana.

PVO rekomendē detalizētu pacienta smaguma pakāpju izvērtējumu un iedalījumu, skat. 9. tabulu.

9. tabula. **COVID-19 slimības smaguma pakāpju izvērtējums,**
balstoties uz PVO rekomendācijām [222-224]

SARS-COV-2 pozitīvu pieaugušo pacientu kategorijas pēc slimības smaguma pakāpes		
Asimptomātiski pacienti	Pacienti, kuriem SARS-CoV-2 tests ir pozitīvs (apstiprināts ar viroloģisko testu), bet kuriem nav simptomu, kas atbilst COVID-19.	
Viegla forma	Pacienti, kuriem ir viens vai vairāki COVID-19 simptomi:	
	• drudzis; • klepus; • iekaisis kakls; • nespēks un vājums; • galvassāpes;	• muskuļu sāpes; • slikta dūša; • vemšana; • caureja; • garšas un smaržas zudums.
	NB! Šīs kategorijas pacientiem nav klīniski novērojams nozīmīgs elpas trūkums!	

Vidēji smaga forma	<i>Klīniski novērojams elpas trūkums:</i> • Elpojot atmosfēras gaisu – perifērais skābekļa piesātinājums (SpO_2) ir $> 90\%$; • Iespējama patoloģiska atrade, veicot krūškurvja attēldiagnostiku.
Smaga forma	<i>Klīniski diagnosticēta pneimonija, kā arī izpildās vismaz viens no šiem kritērijiem:</i> • Elpošanas frekvence ir > 30 x/min; • Ir respirators distress ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ attiecība ir zemāka par 300 mmHg) • $\text{SpO}_2 < 90\%$ elpojot atmosfēras gaisu NB! <i>Diagnozi nosaka klīniski, bet krūšu kurvja attēldiagnostika (rentgenogramma, datortomogrāfija, ultraskaņa) var palīdzēt identificēt, kā arī izslēgt plaušu komplikācijas.</i>
Kritiski smaga forma Ir attiecināma uz pacientiem, kuriem ir vismaz viena no šīm komplikācijām vai to kombinācija: • ARDS; • Sepsē; • Septisks šoks.	<i>Akūtu respiratoru distresa sindromu (ARDS) kā komplikāciju raksturo:</i> • Attīstās laika periodā līdz 7 dienām, kopš pneimonijas sākuma vai jaunas apgrūtinātas elpošanas simptomātikas sākuma; • Krūškurvja attēldiagnostiskajos izmeklējumos (RTG, CT, USG – konstatē abpusējus aizēnojumus, kas nav pilnībā izskaidrojams ar tilpuma pārslodzi, plaušu segmentu vai iespējamu onkoloģisku procesu; • Oksigenācijas traucējumi: - Vieglas pakāpes ARDS: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (ar PEEP vai CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) - Vidēji smagas pakāpes ARDS: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (ar PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) - Smagas pakāpes ARDS: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (ar PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$). <i>Sepsē:</i> Akūta, dzīvībai bīstama orgānu disfunkcija, kuru izraisa organisma disregulēta atbildes reakcija uz pierādītu vai iespējamu infekcijas procesu. <i>Raksturīgā simptomātika:</i> • Izmainīts apziņas līmenis; • Paātrināta, kā arī apgrūtināta elpošana; • Zema skābekļa saturācija; • Samazināta diurēze; • Paātrināts, vājš pulss; • Samazināts asinsspiediens; • Vēsas ekstremitātes ar ādā novērojamiem trofikas traucējumiem; • Laboratori: Koagulopātija, Acidoze, paaugstināts laktātu līmenis, hiperbilirubinēmija.

	Septisks šoks: Sepsei raksturīgā simptomātika + refraktāra hipotensija neraugoties uz i/v šķidrumu terapiju un ir nepieciešams vazopresoru atbalsts, lai nodrošinātu vidējo arteriālu asinsspiedienu (MAP) > 65mmHg. Seruma laktātu līmenis ir > 2mmol/L.
Pacienta klīniskais stāvoklis var dinamikā mainīties!	

14. Kritiski smagu pacientu ārstēšanas principi

Smagi noritoša COVID-19 infekcija var mainīties ar akūtu respiratoru distresa sindromu (ARDS), septisku šoku, kardiālu disfunkciju, iekaisīgo citokīnu pieaugumu, trombemboliskām komplikācijām un blakusslimību paasinājumu [179].

Papildus plaušu bojājumam, COVID-19 pacientiem var attīstīties sirds, aknu, nieru un CNS bojājums [179].

Pārsvarā visas šobrīd pieejamās kritiski smagu pacientu ar COVID-19 infekciju ārstēšanas rekomendācijas ir atvasinātas no pieredzes citu cēloņu septisku stāvokļu ārstēšanā [225]. *Šobrīd pieejamā informācija nerekomendē būtiskas atšķirības COVID-19 pacientu aprūpē, salīdzinot ar citiem kritiski smagiem pacientiem* [179].

Kā jebkuram pacientam, stacionētam ITN, terapijai jābūt mērķētai uz stāvokļa, kura dēļ pacients tika hospitalizēts ITN, uzlabošanai, kā arī citu blakus saslimšanu un nozokomiālu infekciju ārstēšanu.

10. tabula. **Kritiski smagu pacientu ārstēšanas principi**

Kritiski smagu pacientu ārstēšanas principi [224, 226, 227]	
Infekcijas kontrole	• Veselības aprūpes darbiniekiem, kuri veic aerosolu radošas procedūras pacientiem ar COVID-19 iesaka papildus izmantot N95 respiratoru (vai līdzvērtīgu, vai augstāka līmeņa respiratoru), nevis ķirurģiskas maskas (AIII). • Pacientiem, kuriem ir COVID-19 un nepieciešama endotraheāla intubācija, tā jāveic veselības aprūpes sniedzējiem ar visplašāko elpceļu nodrošināšanas pieredzi (visos gadījumos, kad vien tas ir iespējams) (AIII). • Endotraheālajai intubācijai rekomendē lietot vidolaringoskopiju, ja tā ir pieejama (CIII).
Hemodinamikas stabilizācija	• Norepinefrīns (noradrenalīns) tiek rekomendēts kā pirmās izvēles vazopresors (AII).

	• Pieaugušajiem pacientiem ar COVID-19 infekciju un refraktāru septisku šoku, kas saņem glikokortikosteroīdus ar COVID-19 nesaistītām indikācijām, rekomendē ordinēt tos zemās devās vai izvairīties no to lietošanas (BII).
Mehāniskās plaušu ventilācijas atbalsts	• Pieaugušajiem pacientiem ar COVID-19 un hipoksisku elpošanas mazspēju, neraugoties uz papildus skābekļa terapiju, rekomendē augstas plūsmas nazālo kanīļu pielietošanu pirms neinvazīvas pozitīva spiediena plaušu ventilācijas atbalsta uzsākšanas (BI). • Gadījumos, kad nav pārliecinošu indikāciju veikt endotraheālo intubāciju un klīniski ir novērojama akūta hipoksiska elpošanas mazspēja, tiek rekomendēts izmantot neinvazīvo pozitīva spiediena plaušu ventilācijas atbalstu, ja nav pieejamas augstas plūsmas nazālās kanīles (BIII). • Pieaugušajiem ar COVID-19, kuri saņem papildu skābekli, iesaka rūpīgi monitorēt pacienta elpošanas stāvokļa pasliktināšanos un, ja nepieciešams, intubāciju veic pieredzējis ārsts kontrolētā vidē (AII). • Pacientiem ar persistējošu hipoksēmiju, neraugoties uz skābekļa terapiju un, kuriem nav neatliekamu indikāciju veikt endotraheālu intubāciju, tiek rekomendēts veikt nomoda <i>prone</i> pozīcijas mēģinājumu ar mērķi uzlabot oksigenāciju (CIII). • Netiek rekomendēts pielietot nomoda <i>prone</i> pozīciju kā glābšanas terapiju gadījumos, kad pacientam ir indikācijas neatliekamai endotraheālai intubācijai un mehāniskai plaušu ventilācijai (AIII). • Pieaugušajiem pacientiem ar ARDS un mehāniskās plaušu ventilācijas (MPV) atbalstu tiek rekomendēts lietot zema plūsmas tilpuma ventilāciju (4-8 ml/kg ideālā ķermeņa svara). • Pacientiem ar refraktāru hipoksēmiju, neraugoties uz MPV parametru optimizāciju tiek rekomendēts pielietot prone pozicionēšanu uz 12-16 h diennaktī (BII). • Pašreiz nav pietiekoši daudz datu, lai rekomendētu vai nerekomendētu ECMO pielietošanu pacientiem ar refraktāru hipoksēmiju un COVID-19.
Nieru aizstājterapija	• Kritiski smagiem pacientiem ar COVID-19 un akūtu nieru bojājumu, kam ir indikācijas nieru aizstājterapijai, tiek rekomendēta nepārtraukta nieru aizstājterapija (BIII). • Ja nav iespējas nodrošināt nepārtrauktu nieru aizstājterapiju (resursi ir ierobežoti), rekomendē lietot prolongētu intermitējošu nieru aizstājterapiju (BIII).
Farmakoloģiskā terapija	• Pašlaik klīniskajos pētījumos COVID-19 un ar to saistīto komplikāciju ārstēšanai tiek pētīti vairāki pētāmie līdzekļi un zāles, kas apstiprinātas citām indikācijām (piemēram, deksametazons, remdesivirs). • Nav pietiekami daudz datu, lai ieteiktu vai nerekomendētu empīrisku plaša spektra antibakteriālo terapiju pacientiem ar smagu un kritiski smagu COVID-19 infekcijas gaitu gadījumos, kad nav citu indikāciju antibakteriālai terapijai.

Ieteikumu vērtējums: A = spēcīgs; B = mērens; C = pēc izvēles

Pierādījumu vērtējums: I = viens vai vairāki randomizēti pētījumi ar klīniskiem rezultātiem un/vai apstiprinātiem laboratorijas parametriem; II = viens vai vairāki labi izstrādāti, nerandomizēti izmēģinājumi vai novērošanas kohortas pētījumi; III = Ekspertu viedoklis

ECMO lietošana pie COVID-19 izraisītās elpošanas nepietiekamības

ECMO kā pēdējais glābiņš!, kad **konvencionālās metodes**: saudzējošā mehāniskā plaušu ventilācija; *prone* pozicionēšana, augstā PEEP pielietošana, plaušu rekrutēšanas manevru pielietošana, miorelaksantu un pulmonāru vazodilatatoru pielietošana [228-233] **nav efektīvas**, tiek izmantota ekstrakorporālā membrānu oksigenācija (ECMO).

Ziņojumi no iepriekšējām pandēmijām pierāda, ka ECMO var uzlabot oksigenāciju un ventilāciju, kā arī samazināt mirstību jauniem inficētiem pacientiem ar smagu plaušu disfunkciju [234-238].

Pastāv divi ECMO veidi:

1. **Veno-venozais:** Asinis tiek savāktas venozā gultnē, izlaistas caur oksigenātoru un atgrieztas venozā sistēmā, pēc tam asinis nonāk atpakaļ plaušās. Šai metodei ir konkrēti **iekļaušanas kritēriji** -
neefektīva konvencionālā MPV ar P/F attiecību < 150 ar augstu $FiO_2 > 90\%$ un optimizētu PEEP;
Ja ir nepieciešams VV ECMO pacientam ar labā kambara disfunkciju, dažreiz var pielietot duālā-lūmena ECMO katetru, kas būtībā ir perkutāna labā kambara asistējošā ierīce (*Right Ventricular assist device*).
2. **Veno-arteriālais:** Asinis tiek savāktas venozā sistēmā un atgrieztas arteriālā, tādējādi sniedzot gan plaušu, gan kardiālo atbalstu.
Šī iespēja tiek izmantota atsevišķiem COVID-19 pacientiem ar smagu elpošanas mazspēju, ko pavada smaga kardiālā nepietiekamība, labā kambara disfunkcija, izteikts plaušu šunts (piemēram, dēļ plaušu trombembolijas), persistējošas ļaundabīgas aritmijas, akūts miokarda infarkts, akūts miokardīts [228, 239].

ECMO kontrindikācijas:

Absolūtas kontrindikācijas – smagas blakus patoloģijas, kas nav savienojamas ar izveseļošanos [228], piemēram, MODS, progresējošs maligns process, smags

neiroloģisks bojājums, ilgstoša sirdsdarbības apstāšanās, svaigs asins izplūdums CNS.

Relatīvas kontrindikācijas (galvenokārt centros ar ierobežotiem resursiem) [228, 229, 231, 240-242]:

- Senīls vecums (galvenokārt, ja izteikts trauslums (*frailty*) un pastāv citas blakusslimības), parasti vecums > 70, kaut gan tas var atšķirties, balstoties uz prognozējamo pamatpatoloģijas reversibilitāti;
- Morbīda aptaukošanās ($\text{KMI} > 40 \text{ kg/m}^2$);
- Izteikti imūnkompromitēti pacienti;
- Smaga hroniska sirds mazspēja;
- Ekstrakorporālā KPR pēc sirdsdarbības apstāšanās, ko neizdodas ātri atrisināt ar standarta ALS;

Svarīgi zināt, ka akūta nieru mazspēja **NAV** ECMO kontrindikācija [223]. Patiesībā ļoti daudziem COVID-19 slimniekiem uz ECMO uzsākšanas momentu attīstās ANM un viņiem ir nepieciešama NAT ECMO laikā.

COVID-19 slimniekiem ECMO jāuzsāk, ja MPV ir mazāk kā 7-10 dienas, kaut gan šis laiks nav strikti nodalīts [229, 240].

Pie ierobežotiem resursiem priekšroka dodama pacientiem bez vai ar minimālām blakusslimībām [228, 229].

ECMO uzsākšanas ieteikumi:

Asinsvadu kanulēšana un ECMO uzsākšana pēc iespējas jāveic pie pacienta gultas, tādējādi izvairoties no nepieciešamības pacientu transportēt. Pacientam jau iepriekš jābūt intubētam.

COVID-19 pacientiem ir dodama priekšroka 2 katetru metodei: VV ECMO drenāža pa *in-flow* kanili, kas ir ievietota *v.femoralis* un tālāk ievadīta līdz proksimālai *v.cava inferior* daļai, oksigenēto asiņu atpakaļ plūsmu nodrošina caur *out-flow* kanili, kas ievietota *v.jugularis interna* un pozicionēta netālu no augšējā kavoatriālā savienojuma. Šī metode palīdz izvairīties no nepieciešamības pacientu transportēt uz angiogrāfijas laboratoriju vai arī pozicionēt katetru, izmantojot transezofageālo EhoKG.

Oksigenācijas un ventilācijas uzturēšanas mērķi COVID-19 un ne-COVID-19 pacientiem ir līdzīgi, tomēr jāņem vērā, ka:

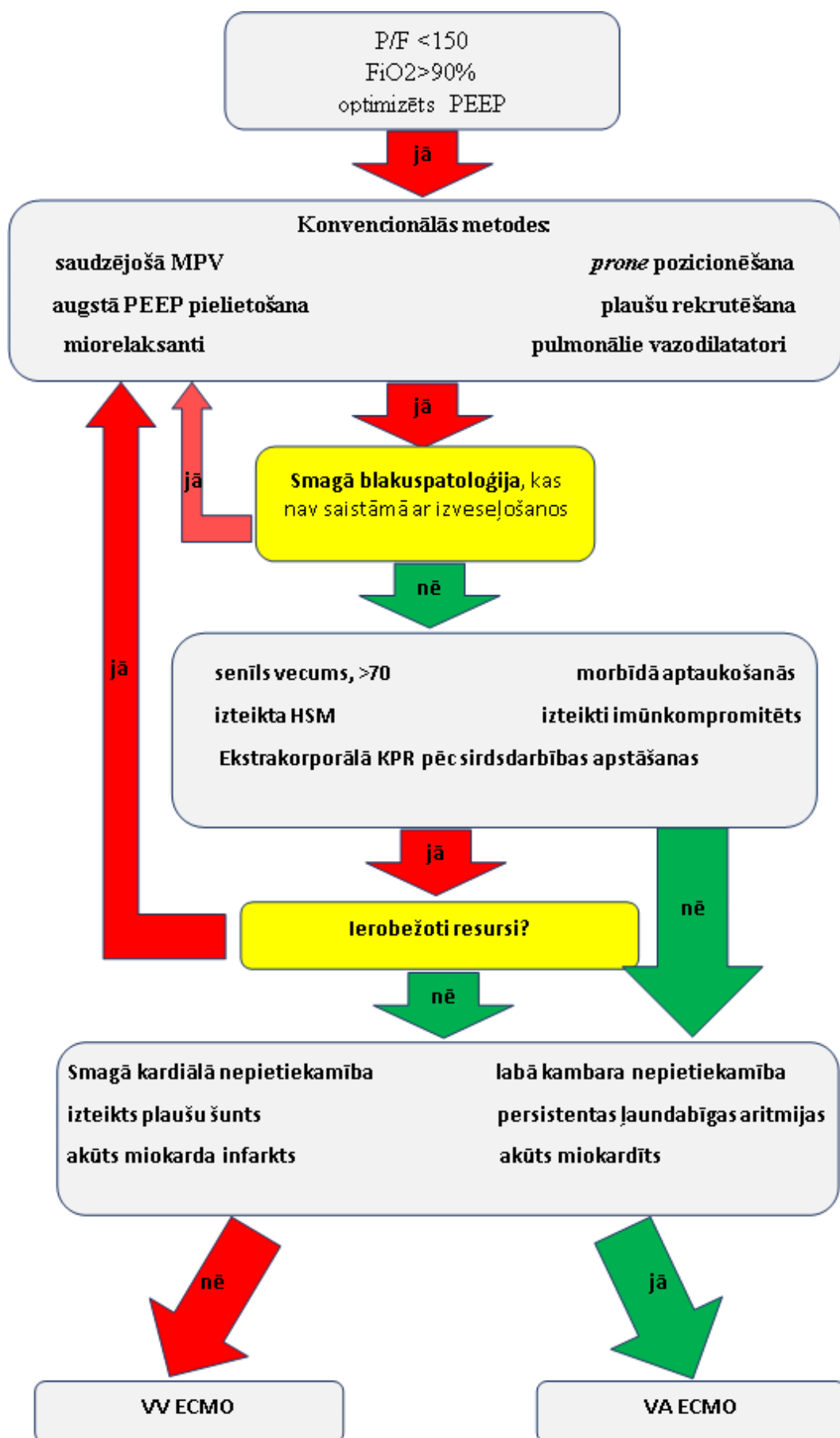
- COVID-19 pacientiem ir prasības pēc *augstām sedācijas devām* [243-245], līdz ar to atradināšana no mērenas vai smagas sedācijas var būt

apgrūtināta dēļ izteikta pacienta uzbudinājuma, un tas var sekmēt ECMO kaniles migrāciju vai ventilatora/pacienta asinhroniju [243, 244].

- *Traheostomija* ne-COVID-19 pacientiem parasti tiek veikta pēc ECMO uzsākšanas, lai uzlabotu pacienta komfortu un mazinātu sedāciju, bet COVID-19 slimniekiem tā *var būt atlikta*, jo tā ir aerosolu veidojoša procedūra, kā arī ir ierobežota iespēja mazināt sedāciju [228, 243, 246].
- Pacientiem ar COVID-19 izraisītu elpošanas mazspēju ECMO atbalsts var būt nepieciešams ilgāku laiku, salīdzinot ar ne-COVID-19 pacientiem, dažreiz pat 29 dienas [247], vai arī līdz pat 3 līdz 6 nedēļām [229, 233, 247].
- COVID-19 pacientiem ir raksturīga izteiktāka hiperkoagulācija, var *trombozēties gan ECMO oksigenācijas sistēmas*, gan arī citas vietas, piemēram, plaušas, līdz ar to katru dienu jāmonitorē: PT, APTL, fibrinogēns un D-dimēri (hiperkoagulācijas vai DIC pazīmes). Nepieciešama uzmanīga nepārtraukta antikoagulantu lietošana un ECMO plūsmas nodrošināšana. APTL mērķis: vismaz 1,5 x augstāks par augšējo normas robežu (citviet pat līdz 2-2,5 reizes augstāks). Jāveic ikdienas TT EhoKG, lai agrīni noteiktu *cor pulmonale* pazīmes (PATE) [140, 141, 228, 241, 249-256].

Plaušu izplešanās un arteriālā oksihb saturācijas uzlabošanās var norādīt uz pacienta gatavību atradināšanas procesa uzsākšanai. Parasti pielieto iekšējos ECMO atradināšanas protokolus. Pēc atradināšanas pacientam ir jāpavada papildus laiks ITN, lai daļēji mazinātu delīriju, kas varētu attīstīties dēļ ilgstošas sedācijas, un lai pacients atgūtu spēkus pēc dziļā muskuļu vājuma, kas varētu attīstīties pēc miorelaksantu pielietošanas [228, 257].

ECMO pielietošana pie COVID-19 (pacientu atlase)



15. Īpašās pacientu grupas

COVID-19 pacientiem samērā reti, tomēr var būt vēl cita akūta ko-infekcija [164]. Nepamatota antibakteriālo līdzekļu lietošana paaugstina rezistences attīstību un *C.difficile* infekcijas risku, kas apgrūtina ārstēšanu un palielina mirstības risku. Tāpēc katrā gadījumā stingri jāizvērtē antibakteriālās terapijas nepieciešamība, terapijas ilgums, kā arī terapija jāpārtrauc uzreiz, tiklīdz tā nav nepieciešama.

COVID-19 pacienti var saslimt ar citu akūtu ķirurģisku, neiroloģisku, traumatoloģisku u.c. slimību. Tādā gadījumā rekomendē attiecīgā speciālista konsultāciju, lai lemtu par tālāko taktiku. Ja nepieciešams, pacientam jāatrodas plaša profila stacionārā specializētā nodaļā, kas paredzēta tikai ar SARS-CoV-2 inficētiem pacientiem.

Pacientiem ar citām hroniskām slimībām – sirds-asinsvadu, cukura diabēts, hroniska plaušu slimība, hroniska nieru slimība, hipertensija, onkoloģiska slimība, imūnsupresija pēc transplantācijas, AIDS vai cita imūndeficīta gadījumā, ir paaugstināts risks smagākai slimības norisei un letālam iznākumam [35]. Tiek rekomendēts turpināt esošās pamatslimības ārstēšanu, pielāgojot terapiju atbilstoši pacienta stāvoklim un slimības gaitai. Antihipertensīvos medikamentus parasti nav jāpārtrauc, bet var būt nepieciešama devas pielāgošana, lai uzturētu normālu asinsspiedienu un nieru funkciju. SARS-CoV-2 izmanto ACE2 receptorus iekļūšanai šūnā, tāpēc medikamenti, kuri darbojas caur šiem receptoriem varētu ietekmēt slimības gaitu [258], tomēr pētījumu dati to neapstiprina, tāpēc devu korekcijas rutīnā netiek rekomendētas [259].

Visos gadījumos, kad pacientam bez COVID-19 infekcijas ir vēl kāda nopietna hroniska pamatslimība un COVID-19 norit smagi, jākonsultējas ar attiecīgās nozares speciālistiem, un lēmums par turpmāko taktiku jāpieņem multidisciplināru speciālistu komandai.

15.1. Grūtnieces

COVID-19 infekcija grūtniecības laikā, antenatālā aprūpe, dzemdību plānošana, pēcdzemdību aprūpe

COVID-19 ietekme uz grūtniecēm

Balstoties uz šī brīža pierādījumiem grūtnieces neslimo biežāk kā vispārējā populācija, taču iespējama smagāka slimības gaita. Lai gan vairāk kā 90% grūtnieču nav nepieciešama hospitalizācija, iespējama strauja stāvokļa pasliktināšanās. Grūtniecēm ir 1,62 reizes augstāks risks nonākt IT nodaļā un mirstības risks grūtniecēm ir augstāks nekā tāda paša vecuma sievietēm bez grūtniecības. Smaga slimības gaita biežāk ir sievietēm vecumā > 35 gadiem, ar aptaukošanos, hipertensiju un iepriekš diagnosticētu diabētu. Biežākās komplikācijas grūtniecēm ir no elpošanas sistēmas puses (pneimonija, elpošanas nepietiekamība, akūts respiratorā distresa sindroms), kardiālas, tromboemboliskas komplikācijas, sekundāras infekcijas pievienošanās, akūta nieru nepietiekamība, neiroloģiski traucējumi, ādas izsitumi, gatsrointestināli un aknu darbības traucējumi, psihiatriskas saslimšanas.

COVID-19 simptomi grūtniecēm

Pēc dažādu pētījumu datiem COVID-19 inficētām grūtniecēm 75-90% infekcijas norise ir asimptomātiska. Lielākajai daļai grūtnieču, kuras ir inficētas ar SARS-CoV-2 ir viegli vai mēreni saaukstēšanās/gripai līdzīgi simptomi – klepus, galvas un muskuļu sāpes, drudzis, rīkles jēlums, elpas trūkums, smaržas un garšas zudums. Jāņem vērā, ka daži simptomi ir raksturīgi fizioloģiskai grūtniecības norisei līdz ar to var sagādāt diferenciāldiagnostikas grūtības. Slimības norises smagumu klasificē analogi kā pacientiem bez grūtniecības:

- **Asimptomātiska** vai presimptomātiska – pozitīvs SARS-CoV-2 tests, simptomu nav;
- **Viegla slimības gaita** – iepriekš aprakstītie simptomi, bet nav elpas trūkuma, aizdusas vai radioloģiskas izmaiņas;
- **Vidēji smaga slimības norise** – apakšējo elpceļu iekaisums (pneimonija), $SpO_2 > 94\%$;
- **Smaga slimības norise** – elpošanas frekvence $> 30 /min$, $SpO_2 < 94\%$, plaušu infiltrācija $> 50\%$;

- **Kritiski smaga slimības gaita** – respiratora nepietiekamība, septisks šoks, multiorgānu disfunkcija.

Grūtniecēm ar COVID-19 bija biežāk nepieciešams ārstēties intensīvajā terapijā, salīdzinot ar sievietēm ne grūtniecēm reproduktīvajā vecumā. Riska faktori, kas saistīti ar smagu slimības gaitu vai ārstēšanos intensīvajā terapijā – > 35 gadi, hipertensija, aptaukošanās, jau iepriekš pastāvošs cukura diabēts [261].

COVID-19 ietekme uz grūtniecību

COVID-19 infekcija ir saistīta ar aptuveni trīs reizes lielāku priekšlaicīgas dzemdības risku (17%), un lielākā daļa šo priekšlaicīgu dzemdību (94%) ir jātrogēnas, jo trešajā trimestrī labāka infekcijas ārstēšanas rezultāta sasniegšanai ārsti bieži izšķiras par grūtniecības atrisināšanu. COVID-19 infekcija grūtniecības laikā paaugstina risku, ka grūtniecība tiks atrisināta ar ķeizargrieziena operāciju.

COVID-19 ietekme uz augli

Attiecībā uz vertikālo pārnesi (transmisija no sievietes bērnam antenatāli vai dzemdībās) – šī brīža pierādījumi liecina, ka tas ir neraksturīgi. Ja arī šāda pārnese notiek, tad to neietekmē dzimšanas veids, barošanas veids un tas, vai sieviete un bērns paliek kopā (palātā). Biežākais jaundzimušā inficēšanās ceļš ir postnatāla transmisija.

Dati ir pārliecinoši, jo neskatoties uz vairāk nekā 31 miljonu apstiprinātu COVID-19 infekcijas gadījumu grūtniecēm, nav ziņots par būtisku iedzimtu patoloģiju pieaugumu. PregCOVID-19 sistemātiskajā pārskatā nebija pierādījumu, ka būtu palielinājies nedzīvi dzimušo bērnu skaits vai jaundzimušo mirstība sievietēm ar COVID-19, bet uz šo brīdi nav pietiekami daudz pierādījumu, lai komentētu spontāna aborta risku.

Līdz šim arī nav pierādījumu, ka augļa augšanas aizture ir saistīta ar COVID-19 infekciju, tomēr to uzskata par teorētiski iespējamu.

Līdz 95% bērnu, kas dzimuši SARS-CoV-2 mātēm dzimšanas brīdī ir labā veselības stāvoklī. Lielākās veselības problēmas izraisa neiznēstība vai kritisks mātes veselības stāvoklis COVID-19 infekcijas dēļ.

Antenatālā aprūpe COVID-19 pandēmijas laikā

- Sievietēm jāturpina lietot folijskābe, D vitamīns un jods saskaņā ar nacionālajām rekomendācijām (Veselīga uztura ieteikumi sievietēm

grūtniecības laikā https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/data_content/vm_ves_uztura_ieteikumi_grutn1.pdf);

- Antenatālās aprūpes programma var tikt modificēta atkarībā no epidemioloģiskās situācijas un tās ierobežojumiem. Iespēju robežās jāsamazina nepieciešamība grūtniecei ierasties aprūpes iestādē un jāsamazina vizīšu skaits. Lai samazinātu kontaktus, vienas aprūpes iestādes apmeklējuma laikā jācenšas savienot visus iespējamus izmeklējumus un konsultācijas;
- Antenatālās aprūpes iestādēm ir jānodrošina pakalpojuma nepārtrauktība – pakalpojumi jānodrošina arī tad, ja valstī noteikti ambulatorisko pakalpojumu ierobežojumi. Ir jānodrošina nepārtraukta aktuālās informācijas pieejamība iestādes mājas lapā un sociālajos tīklos par pakalpojumu nodrošināšanas kārtību un tās izmaiņām. Nepārtraukti nodrošināmo pakalpojumu lokā ieskaitāmi sekojoši pakalpojumi, kas saistīti ar grūtniecību un pēcdzemdību periodu: antenatālās aprūpes uzsākšana, konsultācija par grūtniecības pārtraukšanu un ģimenes plānošanu pēcdzemdību periodā;
- Ir jāievieš attālinātas konsultācijas, īpaši izmeklējumu rezultātu interpretācijai un sievietēm, kas ir COVID-19 inficētas vai atrodas izolācijā.
- Grūtniecēm ar hroniskām sistēmiskām slimībām ir īpaši nozīmīga izvairīšanās no inficēšanās ar COVID-19 infekciju, tāpēc multidisciplinārus konsīlijus vēlams organizēt videokonferences režīmā, īpaši gadījumos, ja nav jāveic pacientes izmeklēšana klātienē, bet ar izmeklējumu rezultātiem ārstniecības personas var apmainīties elektroniski. Speciālistu konsultāciju nodrošināšana COVID-19 ierobežojumu laikā var būt sarežģīta, to nevar atstāt grūtnieces ziņā, bet ir jāsniedz precīzas norādes, kā konsultācija ir saņemama;
- Ja grūtniece ar hronisku slimību pārcieš vidēji smagu vai smagu COVID-19 infekciju, atveseļošanās periodā ir svarīgi nodrošināt atbalstošas attālinātas konsultācijas;
- Sieviete iekomendē asinsspiediena kontroli mājās, īpaši sieviete jāizglīto par augļa labsajūtas novērtēšanas iespējām;
- Māmiņu skolas nodarbības ir jāorganizē attālināti ar iespēju interaktīvai komunikācijai;

- Ja pacientei jāievēro pašizolācija vai ir aizdomas vai apstiprināta COVID-19 infekcija, antenatālās aprūpes vizītes un izmeklējumi ir jāatliek līdz laikam, kad izolācija būs beigusies, nepieciešamības gadījumā aizstājot diagnostiskos izmeklējumu/ testus ar citiem testiem (piem., I trimestra ģenētiskā skrīninga vietā veic II trimestra skrīningu). Dzemdību indukciju iespēju robežās atliek pēc izolācijas perioda beigām;
- Ja tomēr ir nepieciešama klātienes vizīte, to organizē, ievērojot infekciju kontroles pasākumus. Grūtnieci pieņem kā pēdējo dienā, personāls lieto atbilstošus individuālās aizsardzības līdzekļus;
- Jārekomendē sievietēm veikt gripas vakcinācija, tā ir droša visos grūtniecības trimestros, un tā ir ieteicama, lai pasargātu gan sievieti, gan bērnu no nelabvēlīgas gripas ietekmes.

Antenatālā aprūpe pacientēm, kuras atveseļojušās pēc COVID-19 infekcijas

- Sievietēm, kuras atveseļojušās no COVID-19 infekcijas ar viegliem, vidēji smagiem simptomiem vai bez simptomiem un kurām nav bijusi nepieciešama hospitalizācija slimnīcā, antenatālā aprūpe paliek nemainīga;
- Pēc izolācijas beigām pēc iespējas ātrāk jānodrošina nepieciešamie pakalpojumi, kurus paciente ir nokavējusi.
- Pacientēm ar smagu un ļoti smagu slimības norisi rekomendē veikt ultrasonogrāfiju 14 dienas pēc atveseļošanās, lai izvērtētu augļa augšanu.

Kā jārīkojas pacientei ar aizdomām vai apstiprinātu COVID-19 infekciju?

- Grūtniecei, kurai ir apstiprināta COVID-19 infekcija vai aizdomas par to, ir jāvērsas pie sava ģimenes ārsta un jāārstē saslimšana saskaņā ar ģimenes ārsta rekomendācijām;
- Svarīgākās rekomendācijas bez medikamentozās terapijas ir adekvāta hidratācija, atpūta, neierobežot kustības;
- Rekomendē skābekļa saturācijas monitorēšanu mājas apstākļos. Ja SpO₂ samazinās zem 95%, par to jāziņo ģimenes ārstam;
- COVID-19 inficētām grūtniecēm hospitalizācija jāapsver pie sekojošām situācijām:
 - slikti kontrolēta hipertensija vai diabēts;
 - preeklampsija;
 - noplūduši augļūdeņi;

- asiņošana no dzimumceļiem
- $T^{\circ} > 39^{\circ}\text{C}$, kas nekrītas, neraugoties uz Paracetamola lietošanu;
- $\text{SpO}_2 < 95\%$ elpojot istabas gaisu un staigājot;
- elpošanas frekvence $> 30/\text{min}$.
- Grūtniece jāinformē par simptomiem, kas var liecināt par stāvokļa pasliktināšanos un ir jāgriežas pēc neatliekamās palīdzības – elpas trūkums, pastāvīgi augsta ķermeņa temperatūra 39°C , neraugoties uz Paracetamola lietošanu, nespēja orāli uzņemt šķidrumu un medikamentus, pleirītiskas sāpes, apjukums, ar grūtniecību saistītas komplikācijas. Trešajā trimestrī jāpievērš uzmanība augļa kustību skaitīšanai;
- Hospitalizācijas gadījumā jāievēro, ka grūtnieces pozicionēšana uz muguras pēc grūtniecības 24 nedēļām ir nepieļaujama. Stacionēšanas laikā apsverama MMH lietošana;
- Dodoties uz dzemdību stacionāru, pirms ierašanas slimnīcā par to ir jāinformē uzņemšanas/ dzemdību nodaļa, lai iestāde varētu veikt atbilstošus infekcijas kontroles pasākumus (piemēram, novirzīt pacientu pa īsāko ceļu uz izolācijas telpām; personāls varētu sagatavoties pacientes uzņemšanai jau pirms pacientes ierašanās);
- Ja grūtniece tiek transportēta ar NMPD, informācijas apmaiņu ar dzemdību iestādi nodrošina NMPD personāls.

Dzemdību palīdzība pacientei ar aizdomām vai apstiprinātu COVID-19 infekciju

- Pirms “nosacīti” plānveida pakalpojumiem (plāna ķeizargrieziena operācija, dzemdību indukcija), rekomendē veikt COVID-19 testu un ierasties dzemdību iestādē ar testa rezultātiem ne vecākiem kā 48 stundas;
- Visas grūtnieces, stājoties dzemdību stacionārā, pārbauda uz COVID-19 infekciju. PVO rekomendē dzemdību stacionārā neierobežot veselas dzemdētājas atbalsta personas klātbūtni, ārstniecības iestāde var noteikt ierobežojumus pavadošās personas dalībai dzemdībās, ja persona nevar uzrādīt negatīvu COVID-19 testu, veiktu ne vēlāk kā pēdējo 48 stundu laikā pirms ierašanās stacionārā;
- COVID-19 inficētām sievietēm pavadošās personas piedalīšanās dzemdībās var tikt liegta;

- Grūtnieces/ nedēļnieces, kam pastāv aizdomas par COVID-19 infekciju, ir uzskatāmas par inficētām, kamēr nav saņemti negatīvi laboratoriskie izmeklējumi;
- Veselības aprūpes iestādē ir jānodrošina rekomendētie infekcijas kontroles pasākumi, dzemdību palīdzība asimptomātiskām COVID-19 inficētām grūtniecēm jānodrošina iespējami tuvu dzīves vietai;
- Nodrošinot aprūpi, dzemdību palīdzības iestādē pēc iespējas samazina kontaktpersonu skaitu (aprūpē iesaistīts pēc iespējas mazāks skaits ārstniecības personu, ierobežoti apmeklētāji, pacienta pārvietošanai izmanto īsākos ceļus ar mazāko saskarsmes iespēju ar citām grūtniecēm, nedēļniecēm, jaundzimušajiem).

Grūtniecības komplikācijas: Drudzis, hipoksēmija var palielināt risku, ka attīstīsies priekšlaicīgas dzemdības, priekšlaicīga augļa apvalka plīšana, patoloģiska augļa sirdsdarbība. Analizējot iegūtos datus, no 11000 grūtniecēm, galvenokārt priekšlaicīgas dzemdības bija jatrogēnas, tikai 6% gadījumos tās bija spontānas [261].

Ir ziņojumi par iespējamu vertikālu transmisiju trešajā trimestrī, kas neizslēdz, ka iedzimta infekcija ir iespējama, bet ir reti (3-4%) [262, 263]. Lielākā daļa jaundzimušo inficējas gaisa pilienu ceļā, kad jaundzimušais nonāk saskarē ar māti vai medicīnas aprūpes personālu [261]. Krūts barošana nav pierādīts inficēšanās ceļš [264].

Pasaules Veselības organizācija ir atzinusi, ka mātēm, kurām ir aizdomas par vai ir apstiprināta COVID-19, *jāpaliek ar jaundzimušo kopā*, jānodrošina ādas-ādas kontaktu, ievērojot epidemioloģiskās drošības pasākumus [265].

Slimību un profilakses kontroles centrs (CDC) aicina katru situāciju izvērtēt individuāli, vai gadījumos, kad nepieciešams māti no jaundzimušā izolēt, ņemot vērā šādus faktorus [264]:

- Jaundzimušā palikšana kopā ar vecākiem atvieglo zīdīšanu, veicina saiknes izveidošanos, ir uz ģimeni vērsta aprūpe;
- Nošķiršana var būt nepieciešama mātēm, kurām slimības dēļ būs grūti aprūpēt jaundzimušo, vai kurām ir nepieciešama augstāka līmeņa aprūpe;
- Nošķiršana var būt nepieciešama jaundzimušajiem ar augstāku slimības risku – priekšlaicīgi dzimušajiem, ja ir kāda cita pamatslimība, kuras dēļ ir nepieciešama augstāka līmeņa aprūpe;

- Nošķiršana nav lietderīga, ja pēc izrakstīšanās māte un jaundzimušais mājās apstākļos nespēs nodrošināt izolāciju.

COVID-19 nav iemesls, lai mainītu dzemdību veidu [266]. Ķeizargrieziena operācija nesamazina jaundzimušā infekcijas risku [263].

Antivirālā terapija: Remdesivirs – var pielietot ārstēšanā grūtniecēm, ja ir indikācijas. Remdesivirs ir izmantots ārstēšanā grūtniecēm ar smagu COVID-19 slimības gaitu. Šobrīd nav datu par izraisītu augļa toksicitāti [261].

Grūtniecība un trombožu risks

COVID-19 var veicināt venozu tromboemboliju (VTE). Paaugstināts D-dimēru līmenis ir saistīts ar stāvokļa pasliktināšanos. Visiem hospitalizētiem pacientiem ir jāizvērtē VTE risks. Grūtniecības laikā ir vērojama *hiperkoagulācija*, kā arī pati COVID-19 infekcija izraisa hiperkoagulāciju, kas būtiski paaugstina VTE risku, tāpēc ir svarīgi identificēt riska grupas sievietes [267]. VTE visticamāk ir multifaktoriāla – pašizolācijas laikā ir samazināts kustīgums, hospitalizācija un citas mātes slimības. Sakarā ar palielinātu trombožu risku grūtniecēm īpaši pašizolācijas laikā, ir jāuzņem pietiekams šķidruma daudzums, jānodrošina ikdienas fiziskās aktivitātes. Visām grūtniecēm, kuras tiek hospitalizētas ar COVID-19 infekciju, ir jāsaņem *mazmolekulāros heparīnus*, ja vien nav gaidāmas dzemdības 12 stundu laikā. Pēc izrakstīšanās no slimnīcas vismaz 10 dienas būtu jāturpina mazmolekulārā heparīna lietošana mājās. Apsverama arī ilgāka tromboprofilakse mājās, ja ir papildus riska faktori [268].

Stacionēšanas kārtība COVID-19 inficētām grūtniecēm un dzemdētājām

- Dzemdības sievietēm ar vieglu COVID-19 gaitu un kurām nav jāārstējas stacionārā COVID-19 infekcijas dēļ, atrisina tuvākajā dzemdību iestādē, kurā sniedz dzemdību palīdzību un ir iespējams nodrošināt epidemioloģisko drošību;
- Dzemdības sievietēm ar vidēji smagu vai smagu slimības gaitu un kurām ir jāārstējas stacionārā COVID-19 infekcijas dēļ dzemdības atrisina Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīcā vai reģionālā daudzprofila slimnīcā;
- Grūtnieces, kurām grūtniecības laiks < 37 grūtniecības nedēļām, kā arī nedēļnieces ar vidēji smagu vai smagu slimības gaitu stacionē Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīcā/ Latvijas Infektoloģijas centrs vai reģionālā daudzprofila slimnīcā;

- Grūtnieces, kurām grūtniecības laiks ≥ 37 grūtniecības nedēļām, stacionē Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīcā vai reģionālā daudzprofila slimnīcā;
- Grūtnieces ar smagu sistēmisku patoloģiju un COVID-19 vidēji smagu vai smagu norisi, hospitalizē Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīcā;
- Dzemdētājas ar smagu sistēmisku patoloģiju un vieglu COVID-19 infekcijas gaitu stacionē Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīcā vai reģionālā daudzprofila slimnīcā;
- Stacionēšanas plānā var būt izmaiņas atkarībā no situācijas konkrētajās slimnīcās un par to lemj NMPD un Specializētais medicīnas centrs;
- Izolācijā esošas grūtnieces (kontaktpersonas) un dzemdētājas stacionē dzemdību nodaļā pēc dzīvesvietas.

Jaundzimušais, kurš dzimis COVID-19 inficētai mātei

- Ja vien mātei vai jaundzimušajam nav nepieciešama īpaša medicīniskā aprūpe, jaundzimušo no mātes nešķir. Uzreiz pēc piedzimšanas nodrošina ādas-ādas kontaktu, krūts zīdīšanu;
- Nav zināms, vai jaundzimušajiem ar COVID-19 infekciju ir paaugstināts smagu komplikāciju risks. Inficēšanās ceļš jaundzimušajam ir ar slimās mātes elpceļu sekrētu. Nav pierādīti citi inficēšanās ceļi, tajā skaitā ar mātes pienu. Sieviete ir jāiedrošina mazuli barot ar krūti;
- Krūts piena nodrošināšana jaundzimušajam ir ļoti svarīga, tā kā tas aizsargā no vairāku slimību attīstības, tāpēc kopumā ir retas situācijas, kad krūts piens jaundzimušajam netiek rekomendēts;
- Par riskiem un priekšrocībām, ko rada mātes īslaicīga atšķiršana no bērna, veselības aprūpes komandai ir jāapspiežas ar māti;
- Aprūpējot jaundzimušo, mātei obligāti jānēsā sejas maska! Jāizvairās no cieša intīma kontakta ar bērnu, piemēram, bērna skūpstīšanas. Īpaša piesardzība jāievēro klepojot un šķaudot! Katru reizi pirms kontakta ar jaundzimušo rūpīgi jāmazgā un jādezinficē rokas! Bērnam jāguļ savā gultiņā, iespēju robežās nodrošinot drošu distanci no mātes;
- Zīdāinis, kas dzimis mātei ar apstiprinātu COVID-19 infekciju, uzskatāms par potenciāli inficētu. Jaundzimušā aprūpe var tikt veikta mātes istabā vai atsevišķā, izolētā telpā, pēc izrakstīšanās jāievēro izolācija parastajā kārtībā. Jaundzimušo kopā ar māti var izrakstīt 48 stundas pēc dzemdībām;

- Jaundzimušo no mātes šķir, ja mātei ir vidēji smaga vai smaga slimības norise jeb jaundzimušajam nepieciešama intensīva ārstēšana. Ja sievietes stāvoklis neļauj veikt zīdīšanu vai tieša zīdīšana nav iespējama, tad jāiedrošina sievieti veikt piena atslaukšana;
- Pirms krūts atslaukšanas stingri jāievēro roku higiēna. Pēc katras krūts atslaukšanas piena pumpis ir rūpīgi jāmazgā un jādezinficē atbilstoši ierīces lietošanas instrukcijai.

Izrakstīšana no dzemdību stacionāra

- COVID-19 inficētu nedēļņieci izraksta no dzemdību stacionāra iespējami agrīni, līdzko atļauj mātes un jaundzimušā veselības stāvoklis, bet ne ātrāk kā pēc 48 stundām;
- Jaundzimušais, kas dzimis COVID-19 inficētai mātei, ir uzskatāms par kontaktpersonu un uz viņu attiecas izolācijas pasākumi;
- Izrakstot pacienti, ir jāpārlicinās par epidemioloģiskās drošības pasākumu nodrošināšanu viņas pārvietošanas laikā no stacionāra līdz mājām;
- Uz māti attiecas valstī noteiktie izolācijas pasākumi un ilgums.

Vakcinācija pret COVID-19 infekciju

- Vakcinācija pret COVID-19 grūtniecības laikā nav kontrindicēta un apsverama grūtniecēm, kam darba apstākļi ir saistīti ar augstu risku inficēties ar COVID-19 vai kurām sakarā ar saslimšanām ir augsts COVID-19 komplikāciju risks (piem., vecākas par 35 gadiem, hipertensija, diabēts, augsts ķermeņa masas indekss $> 30 \text{ kg/m}^2$ u.c.). Skatīt LGDSA izstrādātās rekomendācijas COVID-19 vakcinācijai grūtniecības un krūts zīdīšanas laikā [491-495].

15.2. Bērni

Visu vecumu bērni var saslimt ar COVID-19 [269-271], tomēr joprojām to skaits būtiski nepārsniedz 8-10% no visiem laboratoriski apstiprinātajiem gadījumiem [62, 272-274].

Visbiežāk bērni inficējas mājās no simptomātiskiem vai asimptomātiskiem pieaugušiem, retāk no citiem bērniem līdzskolas iestādēs un skolās vai ārstniecības iestādēs [275-278]. Iedzimtas infekcijas risks ir zems (mazāks par 3%), tomēr vertikālā

transmisija joprojām tiek pētīta [262]. Jaundzimušā risks iegūt SARS-CoV-2 no mātes ir zems, un tas būtiski neatšķiras, vai jaundzimušais tiek izolēts no mātes vai paliek mātes istabā pie nosacījuma, ka māte, saskaroties ar jaundzimušo un zīdot, valkā masku, praktizē roku higiēnu, pārējā laikā fiziski distancējas, un jaundzimušais tiek ievietots jaundzimušo inkubatorā [279]. Zīdīšana nav kontrindicēta. *Risks inficēties no slimas mātes piena ar SARS-CoV-2 tiek pētīts, bet rezultāti ir pretrunīgi.*

Klīniskās izpausmes. COVID-19 bērniem parasti norit viegli vai asimptomātiski, lai gan ir aprakstīti smagi gadījumi, tostarp noritoši ar hipotensiju un multisistēmu bojājumiem.

Visos vecumos COVID-19 simptomi bērniem un pieaugušajiem ir līdzīgi, bet simptomu biežums ir atšķirīgs [280].

11. tabula. **Klīnisko simptomu biežums dažāda vecuma bērniem**

Simptomi	Biežums (%) bērniem vecumā no 0 līdz 9 gadiem	Biežums (%) bērniem vecumā no 10 līdz 19 gadiem
Drudzis, klepus vai elpas trūkums	63	60
Drudzis	46	35
Klepus	37	41
Elpas trūkums	7	16
Mialģija	10	30
Iesnas	7	8
Rīkles iekaisums	13	29
Galvassāpes	15	42
Slikta dūša/vemšana	10	10
Sāpes vēderā	7	8
Diareja	14	14
Ožas vai garšas zudums	1	10

Ir ziņots par retākām klīniskām izpausmēm: nogurumu, acu simptomiem, piemēram, konjunktivītu [281], kuņģa-zarnu trakta simptomiem – caureju, vemšanu un sāpēm vēderā bez respiratoriem simptomiem [282], makulopapulāriem, urtikāriem, vezikulāriem izsitumiem vai pārejošu *livedo reticularis* [71, 72, 283].

Zīdaiņiem līdz 12 mēnešu vecumam var novērot gan drudzi, gan ēšanas grūtības bez acīmredzama iekaisuma perēkļa ar minimāliem respiratoriem

simptomiem, gan smagus bronhiolīta gadījumus [284], kur nepieciešama ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļā.

Bērniem un pusaudžiem, neskatoties uz slimības asimptomātisko vai vieglo sākotnējo gaitu, 2-4 nedēļas pēc COVID-19 sākuma var attīstīties reta komplikācija – multisistēmu iekaisuma sindroms (MIS-C), skat. 13. tabulu, kas klīniski līdzinās nepilnai Kawasaki slimībai vai toksiskā šoka sindromam [285], kas norit ar šoka pazīmēm, sirds un kuņģa-zarnu trakta simptomiem, nozīmīgi paaugstinātiem iekaisuma marķieriem un pozitīvu SARS-CoV-2 RT-PKĶR vai seroloģiju (skat. 12. un 13. tabulu).

12. tabula. COVID-19 infekcijas spektrs bērniem [286]

Akūtas COVID-19 infekcijas formas		Ar COVID-19 asociētais multisistēmu iekaisuma sindroms (MIS-C)		
Viegla	Smaga	Febrils iekaisuma stāvoklis	Kawasaki slimībai līdzīgs stāvoklis	Smags MIS-C
Lielākai daļai bērnu COVID-19 norit asimptomātiski vai ar viegli noritošiem simptomiem	Nelielai daļai bērnu novēro smagas slimības izpausmes ar elpošanas mazspēju, ARDS, neiroloģiskos simptomus, koagulopātiju un šoku. Tāda gaita raksturīga bērniem ar blakus slimībām. Dažiem bērniem attīstās "citokīnu vētra".	Dažiem bērniem novēro persistentu drudzi un viegli izteiktus simptomus, piemēram, galvassāpes, nogurumu. Iekaisuma marķieri ir paaugstināti, bet nav pazīmju, kas liecinātu par multisistēmu iesaisti.	Dažiem bērniem klīnika atbilst pilnam vai nepilnam Kawasaki sindromam, un tiem neattīstās šoks vai smaga multisistēmu iesaiste (MIS-C).	Bērniem ar smagu MIS-C ir ievērojami paaugstināti iekaisuma marķieri un novēro smagu multisistēmu iesaisti. Sirds iesaiste un šoks tiek novērots bieži.

Multisistēmu iekaisuma sindroma diagnostikā izmanto diagnostiskos kritērijus [287, 288].

13. tabula. MIS-C diagnostiskie kritēriji

ASV Slimību kontroles centra (CDC) gadījuma definīcija	PVO gadījuma definīcija
<i>Jābūt visiem 4 kritērijiem:</i>	<i>Jābūt visiem 6 kritērijiem:</i>
1. Vecums < 21 gads	1. Vecums no 0 līdz 19 gadi
2. Klīniskie dati, kas atbilst MIS-C, tostarp visi šie dati: • Drudzis: ▪ Dokumentēts drudzis > 38°C ≥ 24 stundas - vai ▪ Ziņojums par subjektīvo drudzi, kas ilgst ≥ 24 stundas • Laboratoriski iekaisuma pierādījumi ▪ Ieskaitot jebkuru no minētiem, bet neaprobežojoties ar: ○ Paaugstināts CRP; ○ Paaugstināta EGR; ○ Paaugstināts fibrinogēns; ○ Paaugstināts procalkitonīns; ○ Paaugstināti D-dimēri; ○ Paaugstināts feritīns; ○ Paaugstināta LDH; ○ Paaugstināts IL-6 līmenis; ○ Neitrofīlija; ○ Limfocitopēnija; ○ Hipoalbuminēmija. • Multisistēmu iesaistīšanās: ▪ Iesaistītas 2 vai vairākas orgānu sistēmas: ○ Sirds un asinsvadu sistēma (piemēram, šoks, paaugstināts troponīna līmenis, paaugstināts BNP līmenis, patoloģiska ehokardiogramma, aritmija); ○ Elpošanas sistēma (piemēram, pneimonija, ARDS, plaušu embolija); ○ Nieres (piemēram, akūts nieru bojājums, nieru mazspēja); ○ Nervu sistēma (piemēram, krampji, insults, aseptisks meningīts); ○ Hematoloģiski traucējumi (piemēram, koagulopātija); ○ Kuņģa-zarnu trakta traucējumi (piemēram, sāpes vēderā, vemšana, caureja, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, ileuss, kuņģa-zarnu trakta asiņošana);	2. Drudzis ≥ 3 dienas
	3. Multisistēmu iesaistīšanās klīniskās pazīmes (vismaz 2 no sekojošā): • Izsitumi, bilaterāls nepurulents konjunktivīts vai ādas, gļotādu iekaisuma pazīmes (mutes, roku vai pēdu); • Hipotensija vai šoks; • Sirds disfunkcija, perikardīts, valvulīts vai koronārās patoloģijas (ieskaitot ehokardiogrāfisko atradi vai paaugstinātu troponīna/BNP līmeni); • Koagulopātijas pazīmes (pagarināts PT vai PTT; paaugstināti D-dimēri); • Akūti kuņģa-zarnu trakta simptomi (diareja, vemšana vai sāpes vēderā).
	4. Paaugstināti iekaisuma marķieri (piemēram, EGR, CRP vai procalkitonīns)
	5. Nav citu acīmredzamu mikrobiālu iekaisuma cēloņu, ieskaitot bakteriālo sepsi un stafilokoku/streptokoku toksiskā šoka sindromus
	6. SARS-CoV-2 infekcijas pazīmes Jebkurš no sekojošā: • Pozitīvs SARS-CoV-2 RT-PKĶR; • Pozitīva seroloģija; • Pozitīvs antigēna tests; • Kontakts ar indivīdu, kam COVID-19.

○ Dermatoloģisks (piemēram, eritroderma, mukozīts, citi izsitumi). • Smaga slimība, kam nepieciešama hospitalizācija	
3. Nav alternatīvu ticamu diagnožu	
4. Nesena vai pašreizēja SARS-CoV-2 infekcija vai ekspozīcija • Jebkurš no sekojošā: ○ Pozitīvs SARS-CoV-2 RT-PKĶR; ○ Pozitīvā seroloģija; ○ Pozitīvs antigēna tests; ○ COVID-19 ekspozīcija 4 nedēļu laikā pirms simptomu parādīšanās.	

Laboratorās izmaiņas tiek novērotas bērniem ar COVID-19 tikai nelielā daļā gadījumu, no tām biežākās ir:

- leikopēnija, neitropēnija vai limfocitopēnija;
- paaugstināta kreatīnkināze, seruma aminotransferāzes, LDH, kreatinīns;
- potenciāli smagas slimības marķieri – CRP, prokalcitonīns, IL-6, feritīns, D-dimēri, limfocitopēnija.

Ārstēšana bērniem ar smagām formām galvenokārt ir atbalstoša, notiek klīniskie pētījumi, piemēram, par remdesevīru, imūnmodulējošām un citām zālēm, tomēr dati nav pietiekami, lai bērniem droši rekomendētu kādu, uz pierādījumiem balstītu, antivirālu terapiju.

Atveseļošanās notiek vienas līdz divu nedēļu laikā pēc slimības parādīšanās [280, 289], tomēr 2% novēro smagu slimības gaitu un 0,7% vai vēl biežāk tā var būt kritiska (piemēram, akūts respiratorā distresa sindroms, elpošanas mazspēja, šoks). Amerikas pediatrijas akadēmijas dati liecina par bērnu mirstību no COVID-19 līdz 0,16% [290]. Pieaug smagas slimības riska faktori bērniem ar noteiktām hroniskām slimībām (aptaukošanās, diabēts, imūnsupresija, astma un hroniskas plaušu slimības) [280].

COVID-19 ir tieša un netieša ietekme uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti. Turpinās pētījumi par pēcinfekcijas traucējumu iespējamību, tāpēc bērnu aktīva dinamiska novērošana pēc akūtā slimības perioda ir ļoti nozīmīga.

Kopsavilkums. Lai gan COVID-19 bērniem visbiežāk ir viegla slimība, tomēr slimības spektrs ir plašs un jāņem vērā, ka nelielai daļai pacientu var attīstīties smaga

slimības forma akūtā periodā, kad nepieciešama ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļā un mehāniskā plaušu ventilācija. Neskatoties uz asimptomātisku vai vieglu slimības sākumu, vēlākā periodā bērniem retos gadījumos var attīstīties smags multisistēmu iekaisuma sindroms (MIS-C). Pašreizējie pētniecības dati joprojām atspoguļo neskaidrības attiecībā uz pretvīrusu un imūnmodulējošo zāļu efektivitāti un drošumu bērniem. Slimības izpēte turpinās, un ir nepieciešami detalizēti novērojumi par slimības attālinātām sekām, kurās izvērtējamas COVID-19 tiešās un netiešās ietekmes uz bērnu veselību un dzīves kvalitāti.

BKUS speciālistu izstrādātās rekomendācijas skatīt pielikumā nr. 2.

15.3. Gerontoloģiskie pacienti

Nodaļā apskatām gerontoloģijas geriatriskos aspektus.

Gerontoloģisko pacientu grupā ir lielāka varbūtība inficēties ar SARS-CoV-2 vīrusu, jo nereti pacienti atrodas aprūpes centros, kur iespējami cieši kontakti, biežākas ir hospitalizācijas hronisku slimību dēļ, kā arī ambulatoro speciālistu/ģimenes ārsta, aptieku apmeklējumi.

Pacientiem pēc 65 gadu vecuma ar fona slimībām, piemēram, kardiovaskulārām slimībām, ieskaitot primāru arteriālu hipertensiju; hroniskām plaušu slimībām, piemēram, HOPS, emfizēma, astma; slikti kontrolētu cukura diabētu u.c., pastāv lielāks risks smagākai COVID-19 infekcijas norisei. Šo pacientu grupā vieglas norises SARS-CoV-2 infekciju novēro vien 40% gadījumu, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem bez blakus slimībām, kurā vieglu gaitu novēro līdz pat 80% gadījumu [291].

Gerontoloģiskiem pacientiem var būt SARS-CoV-2 infekcijas norise, kad klīniskajā ainā dominē neirokognitīva deficīta izpausmes – apjukums, dezorientācija līdz pat delīrijam [69, 292]. To reizēm dēvē par atipisku, kaut gan minētai pacientu grupai šāda norise ir tipiska.

COVID-19 aizdomu gadījumā gerontoloģiskiem pacientiem SARS-CoV-2 RNS identifikācijai nereti nozīmē siekalu testus, jo nazofaringeālās iztriepes pareiza paņemšana varētu būt apgrūtināta pacientu mentālā un fiziskā stāvokļa dēļ [159, 293].

Zinot, ka pacienti gados parasti ir ar vairākām hroniski noritošām slimībām un sakarā ar to arī daudzu medikamentu ilgstoši lietotāji. Paredzot iespējamo inficēšanos ar COVID-19 infekciju, rekomendē savlaicīgi pārskatīt nozīmēto terapiju, ar mērķi, iespēju robežās, samazināt vai optimizēt nozīmēto medikamentu skaitu. Tas

nepieciešams arī, paredzot iespējamo medikamentu mijiedarbību, kas varētu tikt lietoti COVID-19 infekcijas ārstēšanai [294].

Iepriekšējās nodaļās ir detalizēti aprakstītas situācijas attiecībā uz vecāku cilvēku ārstēšanu.

15.4.HIV/AIDS pacienti

Risks inficēties ar SARS-CoV-2 infekciju un saslimt ar COVID-19 ir vienāds HIV pozitīviem un HIV negatīviem pacientiem [114].

Pacientiem, kam CD4 ir mazāks par 200 šūnām/mm³ un anamnēzē ir *Pneumocystis jirovecii* pneimonija, plaušu tuberkuloze vai CMV pneimonīts, ir lielāks risks smagākai COVID-19 infekcijas norisei. Šo pacientu grupā vieglas norises SARS-CoV-2 infekciju novēro vien 40% gadījumu, salīdzinot ar imūnkompetento pacientu grupu, kur viegļu gaitu novēro līdz pat 80% pacientu [293, 295, 296].

Ja HIV pozitīviem pacientiem ar CD4 skaitu mazāk par 200 šūnām/mm³ ir sūdzības par klepu, elpas trūkumu, grūtībām, jāapsver citas diferenciāldiagnozes - pneimocistu pneimonija, tuberkuloze, atipiska mikobakterioze, CMV pneimonīts, sēnīšu radītas pneimonijas.

Nozīmējot COVID-19 terapiju, jāņem vērā medikamentu mijiedarbība ar antiretrovirālo terapiju (ART), oportūnistisko infekciju un profilaktisko terapiju.

COVID-19 pacientu ar pozitīvu HIV ārstēšanā *nedrīkst izmantot proteāžu inhibitorus kā monoterapiju* [114, 159, 297].

Lai mazinātu inficēšanās riskus ar SARS-CoV-2, HIV pacientiem rekomendē attālinātas vizītes, HIV/AIDS un citu medikamentu izrakstīšanu un saņemšanu veikt tuvāk dzīves vietai [296, 298].

15.5.Pēctransplantācijas pacienti

Solīdo orgānu transplantācijas pacientiem var būt paaugstināts risks inficēties ar SARS-CoV-2 gan imūnsupresijas dēļ, gan biežām vizītēm veselības aprūpes iestādēs. Teorētiski ir iespējama infekcijas transmisija transplantācijas laikā kopā ar orgānu, tomēr līdz šim tādi gadījumi nav aprakstīti. Ilgstoši šiem imūnsupresētiem pacientiem varētu būt nepieciešama zemāka inficējošā vīrusa deva, kas izraisa COVID-19, pazeminātas organisma imūnās kontroles brīdī, kad infekcija ir iegūta. Iespējama arī ilgstošāka vīrusa izdale no organisma. Tomēr visas šīs teorijas ir

nepieciešams tālāk pētīt un pamatot. Ilgstošāku SARS-CoV-2 persistenci apraksta arī citās pacientu grupās [489]. To konstatē ar zinātnieki Latvijā Valsts pētījuma programmas ietvaros.

Pēctransplantācijas pacientiem COVID-19 klīniskā aina norit līdzīgi kā imūnkompetentiem pacientiem, tomēr paaugstināta temperatūra ir salīdzinoši retāk, iespējams, dēļ imūnsupresīvās terapijas ietekmes uz sistēmiska iekaisuma reakciju [299-302]. Pētījumu dati rāda, ka paaugstināta temperatūra pēc orgānu transplantācijas bijusi tikai 58-70% gadījumu [300, 301]. Limfopēnija var būt izteiktāka nekā pacientiem bez transplantācijas [301, 302].

Nav pārliecinošu datu par to, ka pacientiem pēc transplantācijas COVID-19 slimības gaita ir smagāka. Daudziem šīs grupas pacientiem ir blakusslimības, piemēram, arteriālā hipertensija, cukura diabēts, hroniska nieru slimība, kardiovaskulāras slimības, kas nosaka smagāku slimības norisi. Ņemot vērā minēto, transplantācijas fakta nozīmi ir grūti novērtēt. Ierobežoti dati rāda, ka pēctransplantācijas pacientiem risks smagākai slimības gaitai ir līdzīgs kā pacientiem bez transplantācijas, bet ar blakusslimībām [300-307].

Arī imūnsupresīvo medikamentu lietošanas ietekme uz COVID-19 slimības gaitu nav skaidra. COVID-19 patogēnēze liecina par tieša vīrusa izraisītu iekaisumu un makroorganisma atbildes reakciju, eksperimentālie dati liecina, ka imūnās sistēmas disregulācija vai hiperaktivitāte var veicināt smagāku slimības norisi [308]. Imūnsupresīvo medikamentu iedarbība ir atšķirīga, un tā var izmainīties, lietojot kombinācijās, piemēram, ir imūnsupresīvie medikamenti, kuri tieši - (limfocītu nomācošās antivielas) vai netieši - (antimetabolīti) izraisa limfopēniju, savukārt limfopēnija ir nozīmīgs riska faktors smagai COVID-19 norisei. Medikamenti, kuri var nomākt imūno atbildi pēc vakcinācijas varētu būt - mTOR inhibitori, Mikofenolāts. Teorētiski tie varētu nomākt arī adekvātu imūno atbildi pret infekcijām. Pretēji tam ir ziņojumi, ka mTOR inhibitoriem varētu būt aktivitāte pret SARS-CoV-2 [303], tomēr nepieciešami papildus pētījumi, lai izdarītu adekvātus secinājumus. Pagaidām ieteicams rīkoties balstoties uz laboratoro izmeklējumu rezultātiem, vērtējot tos dinamikā, un klīniskās ainas.

Imūnsupresīvās terapijas pielāgošana ir individuāla, ņemot vērā slimības smagumu, pielietoto terapijas shēmu, transplantēto orgānu, transplantācijas laiku un risku akūtai trenei [300, 302, 310-312]. Pacientiem ar vidēji smagu vai smagu COVID-19 gaitu rekomendē samazināt konkrētu imūnsupresīvo medikamentu devas [114]:

- Pacientiem ar limfopēniju (< 700 šūnām/ml) samazināt Mikofenolāta devu;

- CNI (*calcineurin* inhibitori) preparātus *parasti* (bet ne vienmēr) turpina ierastajā devā, jo tie inhibē IL-6 un IL-1, kas varētu veicināt smagākas imūnās atbildes reakciju uz COVID-19 infekciju;
- GK (glikokortikoīdu) nepieciešamību izvērtē individuāli;
- ↓ Tacrolima/ Ciklosporīna devu par 50%;
- Atcelt Mikofenolātu un Azatioprinu nieru, aknu Tx pacientiem, ↓ par 50% sirds Tx pacientiem;
- Nieru Tx – Tacrolima mērķa līmenis 3-5 ng/ml, Ciklosporīna mērķa līmenis 25-50 ng/ml;
- Dažkārt var apsvērt mTor nomaiņu uz CNI (*tacrolimus*), konsultējoties ar sirds transplantologu;
- Kritiski smaga stāvokļa gadījumā pacientiem pēc aknu/ nieru Tx – *jāatceļ* visi imūnsupresanti, izņemot Prednizolonu, ja pacients to lietojis pirms slimības;
- Ambulatoriem pacientiem ar Belataceptu *apsvērt nomaiņu* uz Tacrolimu vai Ciklosporīnu, uzsākt 28. dienā pēc pēdējās devas, nodrošināt medikamenta līmeņa kontroli;
- Hospitalizētiem pacientiem *pārtraukt* Belataceptu, 28. dienā apsvērt zemu devu CNI, ja CNI nepanes, ↑ Prednizolonu no 5 uz 7,5-10 mg dienā, turpināt Prednizolonu 5 mg pacientiem, kuri to lietoja pirms slimības.

15.6. Cukura diabēta pacienti

Cukura diabēts ir viena no nozīmīgākajām hroniskajām slimībām, kas saistīta ar smagāku SARS-CoV-2 izraisītas slimības gaitu. Risks slimībai norītēt smagi ir aptuveni 4 reizes augstāks, salīdzinot ar vispārējo populāciju [313-315]. Cukura diabēts kā blakus saslimšana konstatēts 20-50% COVID-19 pacientu [316]. Saistība ar sliktāku prognozi ir neatkarīgs riska faktors, tāpat kā vecums, dzimums, aptaukošanās, hipertensija un smēķēšana [316].

Pacientiem ar otrā tipa cukura diabētu ir lielāks multiorgānu disfunkcijas sindroma, akūta respiratora distresa un citu nopietnu komplikāciju risks nekā vispārējā populācijā, kā arī lielāka iespējamība nokļūt ārstēšanai intensīvās terapijas nodaļā, prognozējama ilgāka ārstēšanās stacionārā un lielāka iespējamība slimībai beigties ar nāvi [315, 317-319]. Lielāka letāla iznākuma varbūtība, saslimstot 2. tipa cukura

diabēta pacientam ar COVID-19, ir, ja pacientam ir nekontrolēta hiperglikēmija, un cukura diabēta izraisīta slikta metabola kompensācija [317]. Pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, iespējams, arī ir lielāks letalitātes risks, salīdzinot ar vispārējo populāciju, tomēr pašreiz pieejamie dati vēl nav pietiekami [319].

Iespējams, ka COVID-19 infekcija veicina vai provocē cukura diabēta attīstību pacientiem, kuriem līdz šim diabēts netika konstatēts [313].

Ja cukura diabēta pacientam glikozētais hemoglobīns A1c ir lielāks nekā 7,6% (> 58 mmol/mol) vai aptaukošanās ar ķermeņa masas indeksu lielāku nekā 40 kg/m^2 , tad COVID-19 gadījumā letalitātes risks ir augstāks [114].

COVID-19 un 2. tipa cukura diabēta komorbiditātes klīniskajā ainā iespējamās nopietnas diabēta dekompensācijas pazīmes kā ketoacidoze, hiperosmolāra hiperglikēmija, smaga insulīna rezistence [320].

Ambulatoriem 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar vieglas gaitas COVID-19 turpina līdzšinējo terapiju, kontrolējot glikozi asinīs biežāk nekā pirms saslimšanas ar COVID-19. Cukura diabēta ārstēšanā izmantojamās SGLT2 inhibitorus (gliflozīnus) atceļ tiem pacientiem, kas nespēj patstāvīgi ēst un dzert. Ja pacienti ir smagā stāvoklī, apsverama pāreja uz insulīna terapiju. 1. tipa cukura diabēta pacientiem koriģē insulīna terapijas devas atkarībā no uzņemtā ēdiena, regulāri kontrolējot glikozes līmeni asinīs. Nav precīzi noteikta mērķa glikēmija pacientiem ar COVID-19 [313, 320].

15.7. Plaušu slimību pacienti

Līdz šim novērotie dati liecina, ka HOPS palielina smagas slimības risku, iespējams palielināts risks ir arī vidēji smagas un smagas bronhialās astmas, idiopātiskas plaušu fibrozes un cistiskās fibrozes pacientiem [321, 322].

Personām ar hroniskām plaušu slimībām iesaka [321, 323-326]:

- Īpaši izvairīties no inficēšanās ar COVID-19, izmantojot pašreiz ieteiktos higiēnas pasākumus, sociālo distancēšanos, priekšroku dodot un izvēloties attālinātu veselības aprūpi, izmantojot tālruni vai video konsultācijas, elektronisko recepšu izrakstīšanu;
- ja rodas COVID-19 simptomi, pēc iespējas ātrāk sazināties ar veselības aprūpes speciālistiem;
- turpināt esošo hronisko plaušu slimību terapiju;
- pārtraukt smēķēšanu, jo tā ievērojami palielina COVID-19 pacientu mirstības risku;

- veikt vakcināciju pret gripu un pneimokoku infekciju, kā arī COVID-19.

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)

COVID-19 pacientiem ar HOPS komorbiditāte rada smagāku pacienta stāvokli un līdz ar to lielāku iespējamību tikt stacionētiem intensīvās terapijas nodaļā, kā arī lielāks invazīvas ventilācijas nepieciešamības un nāves risks [324].

Faktori, kas palielina COVID-19 smagas norises risku HOPS pacientiem – FEV1 < 50%, prasība pēc ilgstošas skābekļa terapijas vai neinvazīvas ventilācijas, elpas trūkums un blakus slimības [325].

COVID-19 pandēmijas laikā jāturpina visi medikamenti, kas nepieciešami HOPS kontroles uzturēšanai, ieskaitot bronhodilatatorus, inhalējamus glikokortikoidus un, ja nepieciešams, antibiotikas. Šīs zāles palīdz samazināt HOPS paasinājumu risku un optimizē plaušu darbību. Nav pārliecinošu pierādījumu tam, ka inhalējamie glikokortikoidi nelabvēlīgi ietekmētu COVID-19 gaitu [325, 327, 328].

HOPS paasinājuma gadījumā nekavējoties jāuzsāk sistēmisku glikokortikoidu lietošana, jo terapijas aizkavēšana var būt dzīvībai bīstama.

Pacientiem ar COVID-19, jāizvairās no miglotāju - nebulaizeru, lietošanas vai to izmantošana jāveic telpās ar negatīvu spiedienu, jo pastāv risks, ka miglotāju lietošana var veicināt slimības izplatīšanos [325].

Bronhiālā astma

Astma, šķiet, nav spēcīgs riska faktors SARS-CoV-2 infekcijas iegūšanai, taču slikti kontrolēta astma var izraisīt sarežģītāku COVID-19 gaitu [329, 330].

Pacientiem ar astmu COVID-19 pandēmijas laikā iesaka turpināt iepriekš nozīmētos medikamentus, kas nepieciešami astmas kontroles nodrošināšanai, ieskaitot inhalējamus kortikosteroīdus atsevišķi vai kombinācijā ar ilgstošas darbības beta 2 agonistiem. Pacientiem ar smagu astmu var apsvērt perorālu kortikosteroīdu vai bioloģisko līdzekļu lietošanu. Tiem, kas ilgstoši lieto perorālos glikokortikoidus, pēkšņi pārtraucot to lietošanu, var būt vairākas nopietnas sekas [331-334]. Labas astmas kontroles uzturēšana palīdz samazināt astmas paasināšanās risku. Šobrīd nav pārliecinošu pierādījumu tam, ka inhalējamie glikokortikoidi vai astmas ārstēšanai izmantotie bioloģiskie līdzekļi varētu nelabvēlīgi ietekmēt COVID-19 infekcijas gaitu [335, 336].

Astmas paasinājumu gadījumā ātri jāuzsāk terapija ar sistēmiskiem glikokortikoīdiem saskaņā ar astmas ārstēšanas vadlīnijām, jo terapijas aizkavēšana var būt dzīvībai bīstama [334].

Pacientiem, ar apstiprinātu vai aizdomīgu COVID-19, astmas medikamenti, ja iespējams, jālieto ar inhalatoru, iesaka izvairīties no miglotāju izmantošanas, lai novērstu iespējamu vīrusa aerosolizāciju un slimības tālāku izplatīšanos [331].

Intersticiālas plaušu slimības

Pacientiem ar intersticiālām plaušu slimībām, imūnsupresējošu medikamentu ietekmē, var būt netipiska COVID-19 klīniskā aina [337].

Intersticiālās plaušu slimības pacientiem tiek rekomendēts turpināt iepriekš nozīmēto terapiju. Nav pierādījumu, ka antifibrotiskā terapija palielinātu COVID-19 risku vai norises smagumu. Individuāli jāvērtē imūnsupresējošās terapijas riskus un ieguvumus, nozīmējot pēc iespējas mazāku devu, kas kontrolē simptomus [337].

Komorbiditātes ar COVID-19 gadījumam nav specifisku ārstēšanas ieteikumu intersticiālas plaušu slimības slimniekiem, taču, ja pacientam tiek diagnosticēta pneimonija, attīstās akūts nieru bojājums vai aknu bojājums, uz laiku un iespēju robežās jāmazina vai jāpārtrauc pamatslimības terapija [337].

15.8. Aknu slimību pacienti

Pašlaik nav pārliecinošu datu, ka hroniskas aknu slimības saistāmas ar paaugstinātu SARS-CoV-2 infekcijas iegūšanas risku, ja netiek lietota imūnsupresīva terapija [338]. Nav izslēgts, ka pacientiem ar progresējušu aknu bojājumu ir lielāks risks inficēties imūnās disfunkcijas dēļ, kas attīstās sakarā ar aknu cirozi [339, 340].

Svarīgi, ka SARS-CoV-2 var tieši inficēt aknu šūnas, jo šis vīruss saistās ar ACE2 receptoriem, kas atrodas žults un aknu epitēlija šūnās [44, 341, 342].

Daļa pētījumu liecina, ka, pacientiem, kuriem ir hroniskas aknu slimības, COVID-19 var noritēt smagāk un ir lielāks mirstības risks [80, 343-347]. Tādēļ pacientiem ar cirozi un citām hroniskām aknu slimībām ieteicams stingri ievērot vispārējos profilakses pasākumus, lai izvairītos no COVID-19. Ir ziņojumi, ka nāves gadījumi pacientiem ar hronisku aknu slimību bez cirozes bija 12%, ar *Child-Pugh A* klases cirozi – 24%, *Child-Pugh B* klases cirozi – 43% un *Child-Pugh C* klases cirozi attiecīgi 63% [343]. Pētījumu dati liecina, ka līdz 25% pacientu ar aknu slimības dekompensāciju, COVID-19 laikā var nebūt elpceļu simptomu [80, 343-347].

Hroniska B vīrushepatīta infekcija neietekmē COVID-19 iznākumu [58]. Taču COVID-19 ārstēšanai izmantotā terapija ar kortikosteroīdiem vai Tocilizumabu var palielināt HBV infekcijas reaktivācijas risku, tādēļ, uzsākot šo terapiju, jāveic atbilstošs skrīnings un profilakse [341, 348-350].

Pacientiem ar autoimūnām aknu slimībām – autoimūns hepatīts, primārs biliārs holangīts, primārs sklerotizējošs holangīts (bez aknu cirozes) pat tad, ja saņem imūnsupresīvus medikamentus, nav novērots paaugstināts risks smagai COVID-19 norisei, daži pētījumi pat apraksta pretējo. Imūnsupresija var pat nodrošināt zināmu aizsardzību pret COVID-19 smagu norisi ar citokīnu vētru, kas savukārt veicina plaušu bojājumu [34, 40, 144]. Taču citu pētījumu dati rāda, ka pacientiem, kas saņem imūnsupresīvu terapiju, ir lielāks COVID-19 smagas norises un komplikāciju risks [344].

Pacientiem ar autoimūnu hepatītu (AIH), kā arī tiem, kam veikta aknu transplantācija un kuriem nav COVID-19, iesaka turpināt imūnsupresīvo terapiju, neveicot korekcijas [351, 352], taču, ja šiem slimniekiem apstiprināts COVID-19, imūnsupresīvā terapija jāpielāgo individuāli, pamatojoties uz COVID-19 infekcijas smagumu, pacienta blakusslimībām, ņemot vērā aknu slimības smagumu un esošo terapiju, pēc transplantācijas pagājušo laiku un alotransplantāta atgrūšanas risku [353].

Medikamentu pielāgošanas mērķis ir samazināt imūnsupresiju aktīvas vīrusu replikācijas laikā, lai samazinātu ar COVID-19 saistītu komplikāciju risku, vienlaikus līdzsvarojošot slimības uzliesmojuma risku [351].

Pretvīrusu terapija pacientiem ar B vai C vīrushepatītu nav saistīta ar paaugstinātu smagu COVID-19 risku, tādēļ pandēmijas laikā nav kontrindikāciju pretvīrusu terapijas uzsākšanai vai turpināšanai pacientiem bez COVID-19 [34, 348-350, 353].

EASL (Eiropas aknu slimību pētnieku asociācijas) mājaslapa, kur pieejama aktuālā informācija par aknu pacientiem un COVID-19 infekciju: <https://easl.eu/covid-19-and-the-liver-copy/>

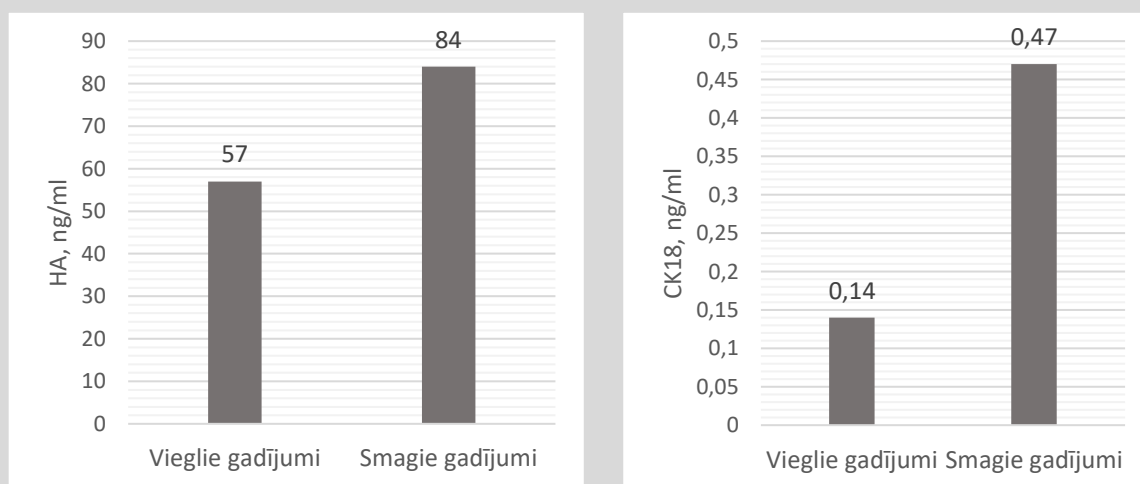
Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (L. Vīksnas un O. Koļesovas pētnieku grupa)

Viens no orgāniem, kas var būt skarts COVID-19 pacientiem, ir aknas. Gan citu valstu pētījumos, gan mūsu projektā bija konstatēts, ka vidēji 35-45% COVID-19

pacientu aknu rādītāji, iestājoties stacionārā, ir palielināti virs normas, turklāt, daļai pacientu (3%) tie bija paaugstināti virs normas vairākas reizes. Iemesli aknu bojājuma attīstībai COVID-19 laikā ir vairāki. To vidū ir tiešs SARS-CoV-2 efekts, sistēmisks iekaisums, hipoksija, aknu hipoperfūzija un, iespējams, slimības ārstēšanai izmantotie medikamenti. Lai padziļināti izvērtētu procesus aknās, 98 hospitalizētiem pacientiem papildus veicām seruma izmeklēšanu, kur analizējām fibrozes marķiera (hialuronskābes, HA) un aknu apoptozes rādītāja (citokeratīna 18, CK18) līmeni. Seruma paraugi analīzei tikai ņemti 24-48 stundu laikā no iestāšanās stacionārā.

Rezultāti parādīja ticamas atšķirības HA un CK18 līmeņos starp pacientiem ar vieglu un smagu COVID-19 norisi. Tas norāda uz fibrozes un apoptozes procesiem COVID-19 slimības laikā, turklāt, tie ir intensīvāki smagākiem pacientiem. Pastiprināta HA produkcija un/vai lēnākā HA degradācija COVID-19 gadījumā notiek kopā ar intensīvāku hepatocītu apoptozi, izteiktāku iekaisumu, audu bojājumu un zemāku skābekļa daudzumu asinīs. Ņemot vērā, ka visi pētījumā apsekotie pacienti bija hospitalizēti vidēji 7.-10. slimības dienā, var secināt, ka šie procesi norit samērā agrīni. Jāatzīmē, ka HA, atšķirībā no CK18, nav specifisks aknu fibrozes rādītājs, tādējādi, negatīvā korelācija starp HA un skābekļa saturāciju var norādīt arī uz fibrotiskiem procesiem plaušās, kuru dēļ asinīs samazinās skābekļa daudzums.

Hialuronskābes (HA) un citokeratīna 18 (CK18) atšķirības serumā starp pacientiem ar vieglu un smagu COVID-19 norisi ($p < 0,05$)



15.9. Reimatoloģiskie pacienti

Pacientiem ar sistēmiskām iekaisuma slimībām, tajā skaitā reimatiskām un muskuloskeletālām slimībām (RMS), ir paaugstināts infekciju risks. Iemesls tam ir:

reimatisko slimību patoģenētiskie procesi un to ārstēšanā izmantotās terapijas – glikokortikosteroīdi, konvencionālie sintētiskie slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti (ksSMAM), mērķa sintētiskie SMAM (msSMAM) un bioloģiskie SMAM (bSMAM) medikamenti.

Šobrīd nav pieejami pārliecinoši dati par to, ka reimatisko muskuloskeletālo slimību pacientiem būtu lielāks risks inficēties ar SARS-CoV-2 vīrusu vai risks smagas COVID-19 slimības attīstībai [354-356], salīdzinot ar pārējo populāciju. Atsevišķu SMAM lietošana smagas COVID-19 slimības gadījumā ir uzrādījusi labvēlīgu efektu [357]. Piemēram, daudzsološa COVID-19 ārstēšanā var būt bioloģisko preparātu lietošana, jo tie spēj mainīt atsevišķus iekaisuma reakcijas patoģenētiskos posmus un samazināt “citokīnu vētras” intensitāti [358, 359]. Diskusiju izraisa nesteroīdo pretiekaisuma preparātu lietošana pacientiem ar RS, kā arī ACE inhibitoru vai ARB izmantošana pandēmijas laikā, jo šīs preparātu grupas ietekmē ACE2 receptoru ekspresiju [360].

Reimatisko slimību ārstēšanā lieto sekojošas zāles:

- Glikokortikosteroīdi: prednizolons (*prednisolonum*), metilprednizolons (*methylprednisolonum*, *Medrol*);
- Konvencionālie sintētiskie slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti (ksSMAM): hidroksihlorokvīns (*hydroxychloroquinum*, *Plaquenil*), metotreksāts (*methotrexat*, *Ebetrex*, *Metex*), sulfasalazīns, leflunomīds (*leflunomide*, *Arava*);
- Imūnsupresīvie līdzekļi – azatioprīns (*azathioprinum*, *Atsimutin*, *Imuran*), ciklofosfamīds (*cyclophosphamidum*, *Endoxan*), mikofenolāta mofetils (*acidum mycophenolicum*, *Cellcept*), ciklosporīns;
- Mērķa sintētiskie slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti (msSMAM): tofacitinibs (*Xeljanz*), upadacitinibs (*Rinvioq*);
- Bioloģiskie slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti (bSMAM):
 - TNF inhibitori infliksimabs (*infliximab*, *Remsima*, *Zessly*), adalimumabs (*adalimumab*, *Humira*, *Hyrimoz*), etanercepts (*etanercept*, *Enbrel*, *Erelzi*), golimumbs (*golimumab*, *Simponi*);
 - IL-6 inhibitors tocilizumabs (*tocilizumab*, *Roactemra*);
 - IL-1 inhibitors anakinra (*anakinra*, *Kineret*);
 - CD20 receptoru blokators rituksimabs (*rituximab*, *Rixathon*, *Mabthera*).

EULAR (Eiropas pretreimatisma līga, *European league against rheumatism*) rekomendācijas par reimatisko un muskuloskeletālo slimību vadīšana SARS-CoV-2 apstākļos [356].

Vispārējie veselības aprūpes principi koinfekcijas gadījumā:

- COVID-19 diagnostika un ārstēšana, pacientiem ar reimatiskām un muskuloskeletālām slimībām (RMS), ir primāra COVID-19 ekspertu komandas (infektologs, pneimonologs, internists u.c.) atbildība;
- Reimatologs ir vadošais eksperts par imūnsupresīvo terapiju reimatisko slimību pacientiem, tādēļ iesaistāms lēmumu pieņemšanā par tās turpināšanu vai pārtraukšanu;
- Zināšanas un izpratne par imūnsupresīvo terapiju, ieskaitot sintētiskos SMAM un bioloģiskos SMAM, smagas COVID-19 ārstēšanā papildinās ātri. Lai lietotu imūnsupresīvu terapiju COVID-19 ārstēšanā, nepieciešams multidisciplinārs lēmums.

Rekomendācijas:

- Pacientiem ar RMS slimībām, kuriem nav aizdomas par vai nav apstiprināts COVID-19, ir jāturpina ārstēšana ar iepriekš nozīmētajiem medikamentiem: NSPL (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi), glikokortikoīdi, sintētiskie SMAM, bioloģiskie SMAM, osteoporozes medikamenti un analgētiķi;
- Pacientiem ar RMS slimībām jāievēro tie paši profilakses un kontroles pasākumi kā pacientiem bez RMS;
- Ja RMS slimības gaita ir stabila un nav medikamentu toksicitātes simptomu, regulāras asins analīzes un klātienes konsultācijas var atlikt uz laiku. Ja ir nepieciešams, tad konsultācija var notikt attālināti;
- Ja RMS slimība ir aktīva un nepieciešams uzsākt terapiju vai mainīt to, kā arī, ja ir medikamentu toksicitāte, tad reimatologs kopā ar pacientu, izvērtējot riskus un ieguvumus, izlemj tālāko terapijas taktiku;
- Ja RMS slimības pacients apmeklē dienas stacionāru, poliklīniku vai cita veida vizīti slimnīcā, tad pacientam un reimatiska pacienta aprūpes komandai jāievēro lokālās vadlīnijas par infekcijas profilaksi un kontroli, tai skaitā – individuālo aizsardzības līdzekļu lietošanu;

- Ja pacients ar RMS bijis kontaktā ar SARS-CoV-2 pozitīvu personu un viņam pašam nav COVID-19 simptomu, tad šim pacientam jāveic tests atbilstoši spēkā esošām rekomendācijām vai vadlīnijām;
- Pacientam ar RMS, kas regulāri lieto glikokortikoidus un kuram ir COVID-19 simptomi, terapija ar glikokortikoidiem ir jāturpina;
- Pacientam ar RMS un sākotnēji viegliem COVID-19 simptomiem, kuri tomēr pasliktinās, nepieciešams nodrošināt COVID-19 ārstēšanas eksperta konsultāciju – infektologs, pneimonologs vai internists;
- Ja pacients ar RMS un vidēji smagu vai smagu COVID-19 norisi tiek hospitalizēts, ārstēšanu vada infektologs, pneimonologs vai internists, konsultējoties ar reimatologu;
- Pacientam ar RMS un bez COVID-19 simptomiem ir jāizvērtē vakcinācijas nepieciešamība atbilstoši EULAR vakcinācijas rekomendācijām ar fokusu uz pneimokoku un gripas vakcināciju;
- Ja pacients ar RMS ārstēšanā saņem ciklofosfamīdu vai glikokortikoidus, tad ir apsverama *Pneumocystis jiroveci* pneimonijas profilakse ar Trimetoprimu/ Sulfametaksolu.

COVID-19 gadījumā, vārdu kopa – imūnsupresīvi medikamenti, nenozīmē, ka domāti visi reimatisko slimību ārstēšanā izmantotajamie medikamenti, jo daži no tiem nenomāc imūno sistēmu – hidroksihlorokvīns, sulfasalazīns un bioloģiskie SMAM, kas mērķtiecīgi bloķē vienu no imūnās sistēmas elementiem, neietekmējot pārējos. Šos medikamentus pareizāk būtu dēvēt par imūnmodulējošiem medikamentiem konkrētā gadījumā un kontekstā.

Vācijas Reimatologu biedrības rekomendācijas [354]:

Pacientiem ar apstiprinātu SARS-CoV-2 infekciju un simptomiem:

- Jebkura GK ilgstoša terapija (< 10 mg/dienā prednizolona ekvivalents) jāturpina ar tādu pašu devu. Lielāku devu gadījumā, saskaņojot ar reimatologu, var lemt par devas maiņu;
- Šajā situācijā sintētiskie SMAM ir jāpārtrauc. Lietojot leflunomīdu, jāapsver zāļu izvades paātrinājums, jo ir ilgs medikamenta pusizvades periods;
- Pašlaik tiek pārbaudīta atsevišķu bioloģisko un mērķa sintētisko SMAM iespējamā labvēlīgā ietekme uz COVID-19 gaitu. Tādēļ atsevišķos gadījumos var apsvērt terapijas turpināšanu ar šīm vielām.

Ja ir SARS-CoV-2 pozitīvs, bet simptomu nav:

- ksSMAM lietošana ir *jāpārtrauc*;
- Jāapsver bioloģisko un mērķa sintētisko SMAM pārtraukšana vai īslaicīga atcelšana, ņemot vērā vidējo inkubācijas periodu. Tā kā bieži nav zināms, kad notika inficēšanās, un, ja joprojām nav simptomu, jāapsver terapijas pārtraukums uz 5 līdz 6 dienām pēc pozitīvas SARS-CoV-2 uztriepes;
- Jebkura GK ilgstoša terapija (< 10 mg/dienā prednizolona ekvivalents) jāturpina ar tādu pašu devu.

ACE inhibitori un ARB [361]: ACE inhibitorus un ARB lietot tiem RS pacientiem, kuriem ir indikācijas šo preparātu izmantošanai, piemēram, ja anamnēzē ir sklerodermijas izraisīts nieru bojājums ar hipertensīvas krīzes risku, vai ir sklerodermija ar hipertensiju.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL):

- Tiek akceptēta NSPL lietošana un šo zāļu izrakstīšana nesen diagnosticētai RS;
- NSPL lietošana *jāpārtrauc* tiem RS pacientiem, kam ir smaga COVID-19 gaita, piemēram, pastāv nieru, sirds un/ vai kuņģa-zarnu trakta bojājums, kas var liecināt par sliktāku prognozi;
- NSPL nav jāpārtrauc viegla vai vidēji smaga COVID-19 gadījumā, kur šādu līdzekļu lietošana var dot terapeitisku pretinācību un/ vai pretiekaisuma efektu;
- Kā alternatīva NSPL ir ieteikts Acetaminofēns vai Paracetamols), ar piesardzību lietošanu, ja ir pierādījumi aknu bojājumam, kas pavada COVID-19.

Šobrīd nav definēti sliktas prognozes riska faktori reimatiskiem pacientiem ar COVID-19, tai skaitā vēl nav izpratnes, vai kādas no laboratorisko rādītāju izmaiņām norādītu uz sliktāku slimības iznākumu. Jaunāko publikāciju dati par 3729 reimatisko slimību pacientiem no <https://rheum-covid.org/> norāda uz lielāko mirstību no COVID-19 reimatisko slimību pacientiem (reimatisko slimību analīzē pacienti tika sadalīti sekojošās apakšgrupās: iekaisuma artrītu grupa: reimatoīds artrīts (RA), perifēra un aksiāla spondiloartropātija (SpA), psoriātisks artrīts (PsA), oligoartrikulārs/ poliartrikulārs juvenils idiopātisks artrīts (JIA), citi iekaisuma artrīti; saistaudu slimību grupa: sistēmiskā sarkanā vilkēde (SSV), Sjögren sindroms (SS), sistēmiskā skleroze (SSc), iekaisuma miopātijas (dermatomiozīts, polimiozīts), jaukta sistēmiskā saistaudu slimība, nediferencēta sistēmiskā saistaudu slimība, ANCA – asociēti vaskulīti, lielo

šūnu arterīts, Behčeta slimība, reimatiska polimialģija, Kawasaki slimība, citi vaskulīti; citas slimības (ne iekaisuma artrīti un ne saistaudu slimības): podagra, acu iekaisuma slimības, autoiekaisuma sindromi, IgG4 slimība, sistēmisks JIA, kalcija pirofosfātu depoziču slimība, citas nespecifiskas reimatiskas slimības), ja ir lielāks vecums – 65-75 gadiem (OR 3,00, 95% CI 2,13 līdz 4,22), salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir ≤ 65 gadi. Ja pacienti ir vecāki par 75 gadiem, tad (6,18, 4,47 līdz 8,53; salīdzinot ar ≤ 65 gadiem). Vīriešiem nāves risks (1,46, 1,11 līdz 1,91). Pašreizēja smēķēšana vai smēķēšana anamnēzē – nāves risks tika konstatēts tikai RA apakšgrupā (1,45, 1,02 līdz 2,04). Citi faktori, kas saistīti ar nāves risku no COVID-19 ir hroniska plaušu slimība (1,68, 1,26 līdz 2,25) un kardiovaskulāra slimība kombinācijā ar arteriālu hipertensiju (1,89, 1,31 līdz 2,73), bet atsevišķi arteriāla hipertensija vai kardiovaskulārās slimības nav saistītas ar nāves risku COVID-19 dēļ reimatisko slimību pacientiem. Kardiovaskulārās slimības ir saistītas ar paaugstinātu nāves risku pacientiem ar vaskulītiem vai sistēmiskām saistaudu slimībām (2,30, 1,37 līdz 3,88), bet to nenovēroja citās slimību apakšgrupās. Visās reimatisko slimību grupās leflunomīda, pretmalārijas līdzekļu, TNF inhibitoru, IL-6 inhibitoru, IL-17/ IL-23/ IL-12+23 inhibitoru un mērķa molekulu SMARM (slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti) lietošana nebija saistīta ar paaugstinātu nāves risku, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju. Ja reimatiskās slimības pacients nelietoja SMARM, tad nāves risks ir (2,11, 1,48 līdz 3,01) salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju, ko novēroja iekaisuma locītavu slimību, reimatoīdā artrīta un sistēmisku saistaudu slimību apakšgrupās. Salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju, tad ārstēšana ar rituksimabu paaugstināja nāves risku no COVID-19 reimatisko slimību pacientiem (4,04, 2,32 līdz 7,03, kopējā modelī; 5,42, 2,77 līdz 10,61, iekaisuma artrītu slimību modelī; 4,99, 2,43 līdz 10,26, RA apakšgrupā; 3,72, 1,21 līdz 11,48, saistaudu slimību/ vaskulītu grupā, ārstēšana ar sulfasalazīnu (3,60, 1,66 līdz 7,78, vispārējā modelī un visās apakšgrupās) un ārstēšana ar imūnsupresantiem (azatioprīns, ciklofosfamīds, ciklosporīns, mikofenolāta mofetils vai takrolīms: 2,22, 1,43 līdz 3,46, vispārējā modelī; 2,44, 1,06 līdz 5,65, saistaudu slimību/ vaskulītu grupā). Lielākas glikokortikoīdu devas (> 10 mg/dienā prednizolons vai tā ekvivalents salīdzinot ar glikokortikoīdu nelietošanu) ir saistīts ar augstāku nāves risku (1,69, 1,18 līdz 2,41), daļēji saistaudu slimību/ vaskulītu grupā (1,93, 1,11 līdz 3,36).

Augstāka slimības aktivitāte COVID-19 brīdī ir saistīta ar nāves risku visās slimību grupās. Pacientiem ar augstu, vidēji augstu/ smagu slimības gaitu nāves risks

ir (1,87, 1,27 līdz 2,77) nekā pacientiem ar zemu slimības aktivitāti vai remisiju (kopējā modelī un katrā grupā) [496].

15.10. Elpceļu baktēriju un persistentu / hronisku vīrusu infekciju klātbūtne SARS-CoV-2 inficētajiem

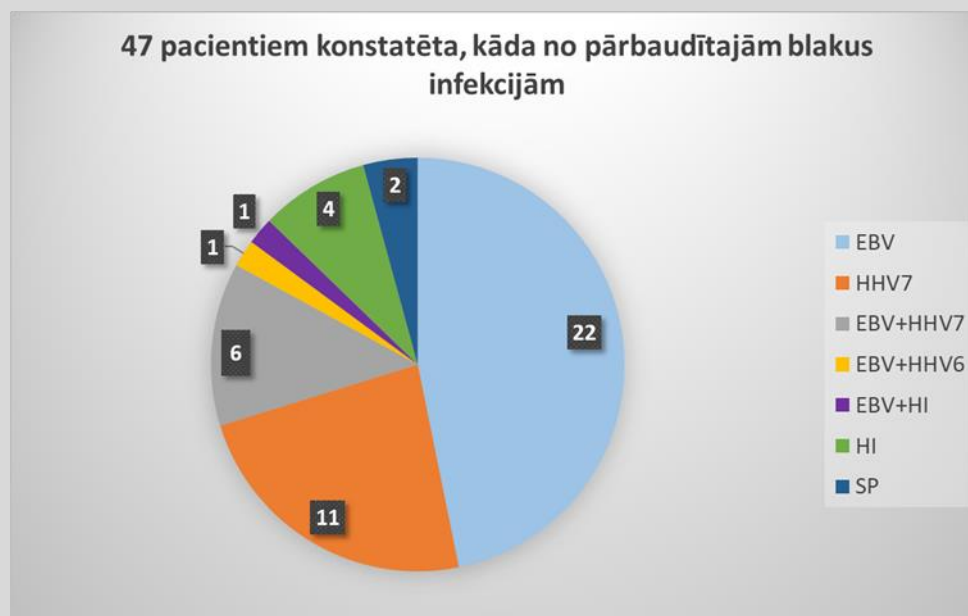
Ar iekaisumu/ autoimunitāti saistītie simptomi, cirkulējošo autoantivielu parādīšanās un dažādu autoimūno slimību diagnostika SARS-CoV-2 inficēto pacientu apakšgrupā norāda uz SARS-CoV-2 spēju ietekmēt cilvēka imunitāti un izraisīt autoimūnos traucējumus indivīdiem ar ģenētisko predispozīciju. Līdz šim ir aprakstītas jau 20 dažādas autoantivielas un vairāk nekā 13 dažādas autoimūnās slimības, kas radušās SARS-CoV-2 infekcijas rezultātā, tādēļ šis vīruss tiek uzskatīts par autoimunitāti izraisošu.

Lai arī precīza autoimūno slimību etioloģija joprojām nav zināma, taču uzskata, ka to veicina dažādi faktori, ieskaitot ģenētisko noslieci, vides izraisītājus, piemēram, bakteriālas infekcijas, ieskaitot zarnu mikrobiotu, vīrusu, sēnīšu un parazitāras infekcijas, kā arī fiziski un vides faktori, hormonālie faktori un saimnieku imūnsistēmas darbības traucējumi. Visbiežākie patogēnie vīrusi, kas ierosina autoimūnās slimības ir: Parvovīruss B19, Epšteina-Barra vīruss (EBV), Citomegalovīruss (CMV), Herpes vīruss-6, HTLV-1, A un C hepatīta vīruss un Masaliņu vīruss [506]. Iespējamie autoimunitāti izraisošie mehānismi ietver gan molekulāro mīmikriju (atdarinājumu), gan persistentu infekciju aktivāciju, kas savukārt aktivē antigēnu prezentējošās šūnas un aktivizē auto-reaktīvās T šūnas, tādējādi izraisot iekaisumu veicinošo mediatoru ražošanu un audu bojājumus. Parādīts, ka vairākiem SARS-CoV-2 pīķa proteīna heptapeptīdiem ir sakritība/ līdzība ar cilvēka proteoma heptapeptīdiem, kas, acīmredzot, izskaidro šo SARS-CoV-2 autoimūno dabu [507].

Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (M.Murovskas pētnieku grupa)

Ņemot vērā teikto, nevar izslēgt esošo blakus infekciju ietekmi uz COVID-19 pacientu klīniskajām izpausmēm, tādēļ projekta ietvaros tika analizēta elpceļu bakteriālo infekciju (*S. pneumoniae* (SP), *H. influenzae* (HI)) un persistentu/ hronisku vīrusu infekciju marķieru klātbūtne COVID-19 pacientu bioloģiskajos paraugos.

30/92 pacientu paraugiem atrasta Epšteina-Barra vīrusa (EBV), 17/92 – cilvēka herpesvīrusa 7 (HHV-7) un 1/92 paraugiem cilvēka herpesvīrusa 6 (HHV-6) klātbūtne. Ņemot vērā, ka visi minētie herpesvīrusi arī ir autoimūno slimību palaidējfaktori, iespējams, ka to vienlaicīga infekcija ar SARS-CoV-2 var ietekmēt slimības gaitu, padarot to smagāku un izraisot autoimūnus procesus.



15.11. Onkoloģiskie pacienti

Vairums pētījumu liecina par lielāku COVID-19 sastopamību vēža slimniekiem, salīdzinot ar vispārējo populāciju [79, 362-364]. Klīniskās izpausmes onkoloģiskiem pacientiem ar COVID-19 ir tādas pašas kā pārējā populācijā, bet jāapzinās, ka pacientiem, kuriem tiek veikta sistēmiska pretvēža terapija, ir imūndeficīts, tādēļ var būt netipiska COVID-19 klīniskā aina [365]. Šobrīd pieejamie dati liecina, ka smagas slimības un nāves iespējamība onkoloģiskiem pacientiem ir lielāka pieaugušo populācijā, īpaši vecumā > 50 gadiem, kā arī tiem, kam citas blakusslimības, īpaši sirds slimības un hroniskas plaušu slimības, kā arī aptaukošanās [366-375]. Lielāka mirstība novērota pacientiem ar ļaundabīgu hematoloģisku audzēju, plaušu vēzi, kā arī metastātisku procesu [82, 366, 368-370, 374-387].

Šobrīd rekomendācijas par SARS-CoV-2 testēšanu ir mainīgas un tās nosaka SPKC epidemiologi. Tomēr balstoties uz epidemioloģiskiem marķieriem un laboratorajiem resursiem daļa ekspertu (arī Latvijā) iesaka testēšanu visiem pacientiem, kuriem tiek veikta operācija, pielietota staru terapija, ķīmijterapija vai

imūnterapija, piekam, pirms katras ārstēšanas epizodes, īpaši, ja ir COVID-19 simptomi [388, 389].

COVID-19 ārstēšana vēža slimniekiem ir tāda pati kā vispārējā populācijā. Pretvēža terapijas priekšrocības un riskus COVID-19 pandēmijas laikā jāvērtē, ņemot vērā nepieciešamo ārstēšanas veidu, vēža slimības prognozi, COVID-19 infekcijas iespējamību un risku, kā arī pacienta vēlmes [388, 390, 391]. Ja iespējams, jāatliek sistēmiska pretvēža ārstēšana, kamēr pacientam ir vismaz 1 negatīvs SARS-CoV-2 tests [365]. Pētījumu dati par pretvēža terapijas ietekmi uz COVID-19 norisi ir pretrunīgi, daļa pētījumu liecina, ka nesen saņemta onkoloģiskā terapija nav saistīta ar augstāku mirstības risku no COVID-19 [385, 386, 392-394], taču citu pētījumu dati liecina par pretējo [388, 395].

16. COVID-19 komplikācijas

Smagākos gadījumos visbiežāk sastopamās komplikācijas ir respiratora distresa sindroms un elpošanas mazspēja, retāk sastopamās komplikācijas – sekundāra infekcija, akūts kardiāls bojājums, hipoksiska encefalopātija, šoks un akūts aknu bojājums [46, 144, 308, 396].

16.1. Respiratorās sistēmas komplikācijas

COVID-19 ir jaunā koronavīrusa (SARS-CoV-2) ierosināta slimība, kas var izraisīt plaušu komplikācijas, piemēram, pneimoniju un vissmagākajos gadījumos akūtu respiratoru distresa sindromu (ARDS). Sepse ir vēl viena iespējama COVID-19 komplikācija, kas var radīt plaušu bojājumu un ietekmēt citas orgānu sistēmas [397].

SARS-CoV-2 primāri ietekmē respiratoro sistēmu, abās plaušās var attīstīties multipli infiltrāti. Diagnozi apstiprina, paņemot nazofaringeālu iztriepi. Klīniskā aina iekļauj – elpas trūkumu un samazinātu skābekļa saturāciju. Izmeklējot pataloganatomiski plaušas, konstatē mikroskopisku, bilaterāli difūzu alveolu bojājumu, šūnu fibromiksoīdu infiltrātus un mononukleāru iekaisuma infiltrātus ar limfocītu pārsvaru [44, 398].

Galvenā komplikācija pacientiem ar smagu slimības gaitu ir akūts respiratora distresa sindroms, kas var manifestēties neilgi pēc elpas trūkuma parādīšanās. Pētījumā ar ierobežotu pacientu skaitu, kuriem bija ARDS, 20% gadījumos ARDS

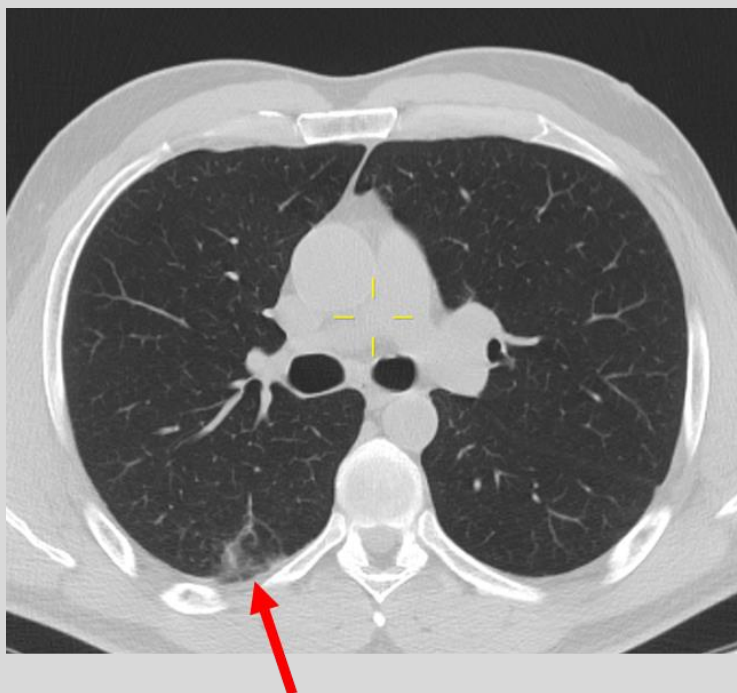
attīstījās vidēji 8 dienas pēc simptomu parādīšanās, mehāniskā plaušu ventilācija bija vajadzīga 12,3% [44, 398].

COVID-19 pneimonijas gadījumā izmaiņas parasti ir abās plaušās. Alveolas piepildās ar šķidrumu, tiek ierobežota alveolu funkcija – uzņemt skābekli, tādējādi izraisot elpas trūkumu, klepu un citus ar skābekļa deficītu saistītus simptomus. Pēc izveseļošanās no COVID-19, plaušu bojājums var saglabāties vēl mēnešiem ilgi, kas var radīt elpošanas grūtības [397, 398]. Krūškurvja datortomogrāfijā pacientiem ar COVID-19 redz matstikla aizēnojumus ar vai bez konsolidācijas, šīs izmaiņas ir raksturīgas virālai pneimonijai [399, 400].

Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (A.Platkāja un M.Radziņas pētnieku grupa)

VPP 6.3 pētījuma ietvaros radioloģiski tika atrastas seku izmaiņas plaušās > 6 mēnešus pēc slimības ar īpatsvaru 26% pētījuma grupā un 14% specifiskas izmaiņas – matstikla tipa aizēnojumus, retikulāras izmaiņas. Plaušu audos novērotās COVID-19 slimības izraisītās pārmaiņas liecina par audu atveseļošanās augstu potenciālu, bet reziduālu plaušu izmaiņu ilgstoša saglabāšanās tendence vērojama stacionēto un smagas slimības norises pacientiem (30%), kuriem būtu turpmāk ieteicama dinamiska izmeklēšana CT krūškurvim atveseļošanās etapā.

Datortomogrāfija krūškurvim



Labās plaušas apakšdaivā šķiedrainas seku izmaiņas (sarkana bulta)

16.2. Kardiālas komplikācijas

SARS-CoV-2 var gan tiešā, gan netiešā veidā izraisīt sirds bojājumu. Tiešā veidā bojājumu var izraisīt inficējot kardiomiocītus, piesaistoties ACE2 caur “*spike*” proteīniem. Netiešā veidā var bojāt kardiomiocītus samazinātas asins plūsmas dēļ, kas var būt, piemēram, trombu, endotēlija bojājuma dēļ vai sistēmiskas iekaisuma atbildes reakcijas dēļ. Tieša un/vai netieša bojājuma rezultātā var rasties kardiomiocītu bojājums, nekroze un kardiogēns šoks. Šīs izmaiņas var novest pie rētaudu veidošanās, miokarda sabiezēšanas, miokardīta, aritmijām, kardiomiopātijām vai iespējamu sirds apstāšanos [401].

Par miokarda bojājumu liecina viena vai vairākas pazīmes – paaugstināts troponīna līmenis, kreisā kambara sienas kustību patoloģija (ehoKG), neizskaidrojamas aritmijas vai EKG izmaiņas (visos novadījumos ST elevācijas). Par stresa kardiomiopātiju liecina četras pazīmes: pārejoša kreisā kambara sistoliska disfunkcija; nav datu par obstruktīvu koronāru slimību vai akūts pangs plīsums; jaunas izmaiņas elektrokardiogrammā - ST segmenta pacēlums un/vai T viļņa inversija; vai neliels troponīna līmeņa pieaugums [402].

Smagas COVID-19 slimības gadījumā rodas hipoksija un elektrolītu disbalanss, kas var būt par iemeslu akūtām aritmijām. Visbiežāk sastopamā aritmija COVID-19 pacientiem ir sīnusa tahikardija. Patoloģiskas aritmijas ir priekškambaru fibrilācija, priekškambaru undulācija un monomorfa vai polimorfa ventrikulāra tahikardija [403].

16.3. Gastrointestinālas komplikācijas

Gastrointestinālais trakts var būt uzņēmīgs pret SARS-CoV-2, jo zarnās ir ACE2 receptori [58, 404]. Visbiežāk sastopamie gastrointestinālie simptomi – apetītes zudums, slikta dūša, vemšana, caureja un vēdersāpes [404].

Kritiski smagiem pacientiem ir novērotas vairākas kuņģa-zarnu trakta komplikācijas [405, 406]. Pētījumā, kurā tika iekļauti gandrīz divi simti pacienti ar akūtu respiratoru distresa sindromu novēroja, ka pacientiem ar COVID-19 asociētu ARDS kuņģa-zarnu trakta komplikācijas bija biežāk novērojamas, salīdzinot ar pacientiem ar ARDS, kas nebija saistīts ar COVID-19 (74% vs 34%) [405, 406].

Gastrointestinālās komplikācijas var būt – hepatobiliāra rakstura, ar hipomotilitāti saistītas, zarnu išēmija un citas.

Masačūsetas slimnīcā ASV pandēmijas sākumā mēneša laikā Intensīvajā terapijā ārstējās ~140 pacienti ar COVID-19 infekciju. Šiem pacientiem attīstījās dažādas komplikācijas, tajā skaitā arī gastrointestinālās, piemēram, paaugstināts aknu transamināžu līmenis (67%) – ASAT un ALAT vidējās augstākās vērtības bija attiecīgi 420,7 un 479 U/L; savukārt 4% (n = 4) pacientiem attīstījās akalkulozs holecistīts un 1% (n = 1) – akūts pankreatīts. Pusei pacientu novēroja ar hipomotilitāti saistītas komplikācijas. Gandrīz visiem pacientiem bija nepieciešama nazogastrālā vai orogastrālā zonde. Klīniski un/vai radioloģiski apstiprināts ileuss attīstījās 56%. Četriem pacientiem smags ileuss ar aizdomām par zarnu išēmiju, kuriem tādēļ veica diagnostisku laparatomiju. Diviem pacientiem laparatomijas laikā atklāja plašu, nevienmērīgu zarnu nekrozi, kas aptvēra pusi līdz divas trešdaļas no kopējā zarnu garuma. Nekrotizēto zarnu izskats – gaiši dzeltenā krāsā, kas ir neraksturīgi pie šāda rakstura izmaiņām (parasti ir tumši violeta-melna). Diviem pacientiem attīstījās resno zarnu paralītisks ileuss, kas klīniski identisks resnās zarnas pseidoobstrukcijai (*Ogilvie sindroms*) [406].

Aknu izmaiņas COVID-19 pacientiem var būt saistītas ar jau iepriekš zināmu vīrushepatītu, zāļu toksicitāti vai sistēmisku iekaisumu. SARS-CoV-2 receptors ACE2 ir ekspresēts gan gastrointestinālā trakta epitēlija šūnās, gan aknu žultsceļos, kas liecina, ka SARS-CoV-2 var radīt tiešu aknu bojājumu [144, 407]. Turklāt arī pneimonijas izraisīts sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroms var izraisīt aknu audu bojājumu [144, 407].

Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (M.Radziņas un A.Platkāja pētnieku grupa)

VPP ietvaros tika konstatēts, ka dažāda veida pārmaiņas aknās (fibroze, steatoze, izmaiņas viskozitātē) ir biežāk sastopamas populācijā, kas pārslimojuši COVID-19, nekā klīniski veseliem indivīdiem. Pacientiem ar smagāku COVID-19 gaitu fibrozes un steatozes pakāpes ir 9 reizes izteiktākas kā kontroles grupai. Adipozitāte (> KMI), zemādas taukaudu slāņa biezums saistās gan ar izmaiņām aknu ultrasonogrāfijā, gan ar klīniski smagāku COVID-19 gaitu.

Multiparametriskās aknu izvērtēšanas rādītāji tieši korelē arī ar bioķīmiskiem aknu disfunkcijas marķieriem (šādu saistību starp CT un MR atradi nekonstatēja, līdz ar ko, iespējams, US varētu būt jutīgāka metode niansētāku izmaiņu konstatēšanai). Iegūtie rezultāti norāda arī, ka ķermeņa masas indekss un C reaktīvā

proteīna līmenis asinīs statistiski nozīmīgi ietekmē viskozitāti. Būtu ieteicams iekļaut multiparametrisku aknu izvērtējumu pacientiem atveseļošanās etapā pēc pārslimotas infekcijas.

16.4. Endokrīnās sistēmas komplikācijas

Ir zināms, ka dažādi vīrusi var izraisīt subakūtu tireoidītu (*De Quervain's thyroiditis*), piemēram, Koksaki vīruss, Citomegalovīruss, Enterovīruss, epidēmiskais parotīts. Nevar izslēgt arī SARS-CoV-2 iesaisti, jo ir pētījuma dati, ka pacientiem ar subakūtu tireoidītu ir atrastas vīrusa daļiņas folikulārajā epitēlijā. Tireotoksikoze var pasliktināt kardiovaskulāro stāvokli, izraisīt tahiaritmijas. Daži COVID-19 pacienti sūdzas par sāpēm ausīs, kas var būt viens no subakūta tireoidīta simptomiem. Tūlītējs brīvo vairogdziedzera hormonu un TSH novērtējums ļautu savlaicīgi diagnosticēt vairogdziedzera patoloģiju, kā arī agrīni uzsākt terapiju un novērst komplikācijas. Subakūts tireoidīts parasti attīstās pāris nedēļas pēc akūtas vīrusa infekcijas, tādējādi subakūts tireoidīts var būt viena no COVID-19 vēlīnajām komplikācijām. Pacientiem pēc COVID-19 pārslimošanas būtu jāmonitorē vairogdziedzera funkcija [408].

16.5. Nervu sistēmas komplikācijas

Neiroloģisko simptomu sastopamības biežums

SARS-CoV-2 pandēmija ietekmē visas medicīnas jomas, tajā skaitā tieši vai netieši atstājot iespaidu uz neiroloģisko slimību ārstēšanu. Nervu sistēmas darbības traucējumus novēro 36,4-69% hospitalizēto COVID-19 infekcijas pacientu. Visbiežāk konstatē galvassāpes, encefalopātiju un mialģijas. Neiroloģiskās izpausmes pēc pētījumu datiem var iedalīt centrālas nervu sistēmas bojājumos 24,8%, perifērās nervu sistēmas – 8,9% un muskuļu bojājumos – 10,7% [142, 409-412].

Neiropatoģenēze: (nervu sistēmas invāzijas un bojājuma potenciālie mehānismi)

Dažādu COVID-19 infekcijas neiroloģisko izpausmju neiropatoģenēze pašlaik nav precīzi zināma, taču iespējamie nervu sistēmas bojājuma mehānismi varētu būt sekojoši [136, 497]:

- **Neiroloģisks bojājums saistīts ar sistēmisku disfunkciju:** hipoksēmija, hipoperfūzija un metabolie traucējumi asociējas ar orgānu darbības disfunkciju, veicinot astrocītu un neironu bojājumu un deģenerāciju;
- **Renīna-angiotenzīna sistēmas disfunkcija:** saistīšanās ar angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (ACE) izraisa sekundārus kardiovaskulārus un cerebrovaskulārus notikumus asociētus ar renīna-angiotenzīna sistēmas disfunkciju. Hematoencefāliskās barjeras bojājums kā iespējamās sekas pēc sekundāras SARS-CoV-2 saistīšanās ar ACE;
- **Imūna disfunkcija:** imūnsistēmas izraisīts bojājums galvenokārt ir saistīts ar citokīnu “vētru”: paaugstinātu iekaisuma biomarkieru (D-dimēri, feritīns) un citokīnu līmeni, T limfocītu, makrofāgu un endotēlija šūnu aktivāciju. Turpmāku interleikīna 6 un TNF atbrīvošanās pastiprina asinsvadu sienīņu caurlaidību, notiek leukocītu migrācija caur hematoencefālisko barjeru. Novēro komplementa un koagulācijas kaskādes aktivāciju: hiperkoagulāciju un trombozi – diseminētu intravaskulāru koagulāciju un multiorgānu bojājumus. Vēlākā laika periodā var attīstīties postinfekciozas neiroloģiskas izpausmes, piemēram, Gijēna-Barrē (*Guillain-Barre*) sindroms;
- **Tieša vīrusu invāzija nervu sistēmā:** ieeja caur *n.olfactorius*, transsinaptiskā retrogrāda nodošana starp inficētiem neironiem un epitēlija šūnām. Iespējama arī vaskulārā endotēlija tieša infekcija. Pētījumos pierādīta autonomās nervu sistēmas simpātisko aferento neironu invāzija [413].

WHO klīniska gadījumu definīcijas

SARS-CoV-2 meningīts, encefalīts, mielīts vai CNS vaskulīts

Apstiprināts

SARS-CoV-2 konstatēts likvorā vai smadzeņu audos vai pierādītas specifiskās SARS-CoV-2 intratekālas antivielas un nav apstiprināts cits ierosinātais vai cēlonis.

Ticams

SARS-CoV-2 konstatēts elpošanas sistēmas vai citā ar centrālo nervu sistēmu nesaistītā analīžu paraugā vai pierādītas specifiskās SARS-CoV-2 antivielas serumā, kuras apliecina akūtu infekciju un nav apstiprināts cits ierosinātais vai cēlonis.

Iespējams

Pacienta klīniskie simptomi un epidemioloģiskie riska faktori atbilst iespējamai COVID-19 infekcijas WHO klīniskā gadījuma definīcijai, kontekstā ar SARS-CoV-2 transmisiju, atbalstošās pazīmes ietver sekojošo: akūts sākums vismaz vienam no – klepus, drudzis, muskuļu sāpes, ožas zudums, limfopēnija vai paaugstināts D-dimēru līmenis un radioloģiski pierādījumi par patoloģiskām izmaiņām atbilstoši iekaisumam vai infekcijai.

Akūts diseminēts encefalomiēlīts asociēts ar SARS-CoV-2 infekciju; Gijēna-Barrē (Guillain-Barre) sindroms un citas akūtas neiropātijas asociētas ar SARS-CoV-2 infekciju

Ticama saistība

Neiroloģiska slimība sākusies 6 nedēļu laikā pēc akūtas infekcijas un vai SARS-CoV-2 RNS apstiprināta jebkurā no analīžu paraugiem vai specifiskās antivielas pierāda akūtu SARS-CoV-2 infekciju un nav pierādījumu par citiem biežāk saistītiem cēloņiem.

Iespējama saistība

Neiroloģiska slimība sākusies 6 nedēļu laikā pēc akūtas infekcijas un vai SARS-CoV-2 RNS apstiprināta jebkurā no analīžu paraugiem vai specifiskās antivielas pierāda akūtu SARS-CoV-2 infekciju un ir pierādījumi par citiem biežāk saistītiem cēloņiem.

Insults saistīts ar SARS-CoV-2 infekciju

Ticama saistība

SARS-CoV-2 apstiprināts likvorā vai citā analīžu paraugā vai apstiprinātas SARS-CoV-2 specifiskās antivielas serumā, kuras liecina par akūtu infekciju un nav zināmu citu tradicionālu kardiovaskulāru riska faktoru.

Iespējama saistība

SARS-CoV-2 apstiprināts likvorā vai citā analīžu paraugā vai apstiprinātas SARS-CoV-2 specifiskās antivielas serumā, kuras liecina par akūtu infekciju un ir zināmi citi tradicionāli kardiovaskulāri riska faktori [498].

Klīniskie simptomi – neiroloģiskās izpausmes

Centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājums:

- Encefalopātija (ieskaitot akūtu nekrotizējošu encefalopātiju) – klīniskie simptomi un norise ir heterogēna. Vairumā gadījumu novēro slimniekiem ar vidēji smagu vai smagu COVID-19 infekciju. Biežākās izpausmes ir delīrijs, apjukums, miegainība un/ vai apziņas traucējumi, kortikospināla trakta bojājuma simptomi (67%) un epilepsijas lēkmes;
- Galvassāpes: 6,5-71%;
Galvassāpju raksturojums galvenokārt saistīts ar infekciju (atbilstoši ICHD-3 klasifikācijai un kritērijiem):
 - saistība ar zināmu sistēmisku infekciju;
 - uzlabojas, ārstējot infekciju;
 - galvassāpes difūzas mērenas vai izteiktas intensitātes [414].
- Insults: 2,5-5%;
- Cerebrāls infarkts (5%) ir biežāk sastopams nekā intracerebrāla hematoma (0,5%) vai smadzeņu venozo sinus tromboze (0,5%) [415]. Lielākajā daļā gadījumu cerebrāls infarkts attīstās vienu līdz trīs nedēļas pēc akūtiem COVID-19 infekcijas simptomiem. Insulta attīstība korelē ar vecumu, riska faktoriem (hipertensija, diabēts, anamnēzē cerebrovaskulāra slimība), paaugstinātu C-reaktīvā proteīna līmeni, paaugstinātu D-dimēru līmeni un smagāku COVID-19 infekcijas gaitu [416]. Biežākie riska faktori: tradicionālie cerebrāla infarkta riska faktori, nespecifiski faktori saistīti ar COVID-19 infekciju, koagulopātija, hiperkoagulācija, tromboze un kardioembolija. Akūta insulta ārstēšana notiek atbilstoši starptautiskām vadlīnijām [417, 418];
- Reibonis: 16,8%;
- Cerebellāra ataksija;
- Citas cerebrovaskulāras slimības: PRES (mugurējais reversiblais encefalopātijas sindroms), subdurāla hematoma, asinsvadu disekcijas un subarahnoidālas hematomas [411, 419];
- Epilepsijas lēkmes, ģeneralizēts mioklonuss un *Status epilepticus* < 1% [420];
- Akūts meningīts, encefalīts, meningoencefalīts vai mielīts;

- Neirogēna respiratora disfunkcija;
- CNS demielinizējošas slimības – multiplā skleroze, *neuromyelitis optica* spektra slimības un akūts diseminēts encefalomiēlīts;
- Neurokognitīvi traucējumi (demencei līdzīgi traucējumi, atmiņas traucējumi);
- Psihiatriskas izpausmes (psihoze, delīrijs, trauksme, depresija, apjukums, aizkaitināmība, bezmiegs);
- Koma;
- Smadzeņu nāve (MK noteikumi Nr.215) [421].

Perifērās nervu sistēmas (PNS) bojājums:

- Smaržas (anosmija vai hiposmija) un/ vai garšas traucējumi (ageizija vai hipogeizija vai disgeizija): 5-98%;
- 66-80% pacientu ar COVID-19 infekciju un ožas pasliktināšanos ziņoja par spontānu stāvokļa uzlabošanos vai anosmijas izzušanu dažu nedēļu laikā pēc atveseļošanās kopš simptomu sākšanās [422-424];
- Gijēna-Barrē (*Guillain-Barre*) sindroms;
 - Kraniālas neiropātijas;
 - Neiromuskulāras slimības: Millera Fišera sindroms, miastēnija, kritisko stāvokļu polineuropātija un miopātija (25-46% intensīvās terapijas nodaļā) un muskuļu bojājums – miozīts un rabdomiolīze (11%) [142 425];
 - Neiropātiskas sāpes;
 - Tapia sindroms (*n.hypoglossus* un *n.vagus* vienlaicīgs traumatisks bojājums intubācijas laikā).

Diferenciāldiagnoze:

- Medikamentu un toksisku vielu indicētas encefalopātijas;
- Insults;
- Demielinizējošas slimības: piemēram, akūts diseminēts encefalomiēlīts, multiplā skleroze;
- Mugurējais reversiblais encefalopātijas sindroms;
- Sepsē;
- Citas sistēmiskas infekcijas;
- Galvas trauma;
- Primāri un sekundāri CNS audzēji;

- Citas ģenēzes CNS infekcijas;
- Epilepsijas lēkmes un nekonvulsīvs *Status epilepticus*;
- Psihiatriskas slimības;
- Hipertensīva encefalopātija;
- Akūtas un hroniskas aknu, nieru, plaušu un sirds slimības;
- Hematoloģiskas slimības.

Izmeklējumi

Svarīgi ir noteikt diagnozi, kā arī noskaidrot vai COVID-19 infekcija ir cēlonis neiroloģiskai slimībai, vai arī tā ir tikai pavadoša infekcija. Izmeklējumus noteikti ir nepieciešams veikt jaunu neiroloģisku simptomu gadījumā, īpaši apziņas un/ vai samaņas traucējumu gadījumā, akūta kognitīva deficīta un epilepsijas lēkmju gadījumā.

Nepieciešamie izmeklējumi:

- Neiroloģiskā stāvokļa izvērtēšana;
- Vadlīnijās rekomendētie izmeklējumi atbilstoši konstatētajam neiroloģiskam sindromam (piemēram, insults, galvassāpes, encefalīts, mielīts, akūts poliradikuloneirīts uc):
 - datortomogrāfija,
 - magnētiskā rezonanse,
 - cerebrālo asinsvadu izmeklējumi: CTA (datortomogrāfijas angiogrāfija), MRA (magnētiskās rezonanses angiogrāfija), DSA (digitālā subtrakcijas angiogrāfija), duplexa doplerogrāfija galvas smadzeņu un kakla asinsvadiem,
 - elektroencefalogrāfija,
 - neirogrāfija un/ vai elektromiogrāfija,
 - lumbālpunkcija – pleocitoze, olbaltuma/šūnu disociācija, glikozes līmenis, papildus izvērtēšana uz COVID-19 infekcijas esamību,
 - galvas smadzeņu vai smadzeņu apvalku biopsija.
- Papildus izmeklējumi, lai izslēgtu citas infekcijas vai cēloņus atbilstošiem neiroloģiskiem simptomiem.

Ārstēšana

1. Noteikta neiroloģiskā sindroma ārstēšana notiek atbilstoši starptautiskām neiroloģisko slimību ārstēšanas vadlīnijām [499].

2. Terapija atsevišķu klīnisku situāciju gadījumā:

- Meningoencefalīts (smaga gaita) – kortikosteroīdu pielietošana augstā devā (pulsa terapija);
- Slimnieki, kuri saņem imūnmodulējošu terapiju – rekomendē turpināt uzsākto imūnmodulējošo terapiju. Ja nepieciešams, iespējams to pārtraukt, ņemot vērā tādus riska faktorus kā vecums, akūta COVID-19 infekcija vai COVID-19 infekcijas reģionālā izplatība.

3. Būtiski ir arī ņemt vērā medikamentu mijiedarbību, piemēram, izmantojot saiti <https://www.covid19-druginteractions.org>.

16.6. Urīnizvadsistēmas komplikācijas

Pašlaik ir noskaidrots, ka SARS-CoV-2 primāri visvairāk bojā plaušas, taču iespējama arī citu orgānu – zarnu, nieru, sirds un smadzeņu iesaistīšanās patoloģiskajā procesā. Jo ilgāk mēs zinām par COVID-19 un sekojošām tās norisēm, jo biežāk sastopamies ar informāciju par pacientiem ar šīs infekcijas izraisītu nieru bojājumu. Ja slimības izplatīšanās sākumā, **akūtu nieru mazspēju** (ANM) novēroja tikai 3-9% gadījumos, tad vēlākā laika periodā ANM attīstību konstatēja jau 22% no hospitalizētiem pacientiem un 3,2% bija nepieciešama nieru aizstājterapija (NAT) [443]. Literatūrā min arī augstākus skaitļus, tā, piemēram, intensīvās terapijas nodaļās ANM attīstījās 61-76% un NAT bija nepieciešama pat līdz 26-45% gadījumos [445]. Ja pacientam ar COVID-19 bez plaušu izpausmēm parādās arī nieru bojājumi, tad letalitāte ievērojami palielinās (11,2% pret 1,2%) [446].

Nieru bojājumus COVID-19 pacientam apzīmē ar īpašu terminu - “SARS-CoV-2 nefropātija” [447]. Precīzs nieru bojājuma mehānisms vēl detaļās nav skaidrs. Jādomā, ka vīrusam ir tiešs citotoksisks efekts uz nefrona šūnām, kas izpaužas ar **proteinūriju** (60-48%) un **hematūriju** (26,7-48%) [444, 448, 449]. Glomeruļa endotēlija šūnas zaudē savas barjeras funkcijas, palielinās kapilāru caurlaidība, bojājas podocīti ar sekojošu to apoptozi, samazinās tubulārā epitēlija šūnu spēja reabsorbēt albumīnu un tā rezultātā novēro proteinūriju [446, 447].

COVID-19 nieru bojājums var noritēt ar sliktāku prognozi – ANM ar urīnvielas un kreatinīna līmeņu paaugstināšanos asinīs (līdz 13,1% un 14,4% atbilstoši). ANM veidojas sakarā ar iekaisīgām pārmaiņām nierēs, palielinātu vaskulāru permeabilitāti, kardiomiopātiju un šķidruma zudumu, kas noved pie kardiorenālā sindroma 1 veidošanās [444].

ANM veidošanās pamatā ir multifaktoriāli iemesli – tieša vīrusa toksicitāte, sekundāri hipoksēmiski nieru medullāri bojājumi un insulti, “citokīnu vētras”, hipo/hipervolemija, hiperkoagulācija, komplementa aktivācija, rabdomiolīze, medikamentu nefrotoksicitāte, sekundāras infekcijas ar baktērijām, citiem vīrusiem, sēnītēm u.c. [450, 451].

Neskatoties uz eksperimentāliem pētījumiem par angiotenzīna konvertējošā enzīma 2 (ACE2) iesaistīšanos COVID-19 intracelulārā transportā, rekomendē nepārtraukt renīna angiotenzīna sistēmas blokatoru terapiju [448, 449].

COVID-19 infekcijas izraisītas ANM gadījumā tās terapija neatšķiras no starptautiski pieņemtām jebkuras citas ģenēzes ANM ārstēšanas principiem [448, 450, 452].

NAT pielietošanu COVID-19 pacientiem rekomendē izvērtēt individuāli un nesteigties ar agrīnu hemodialīzes uzsākšanu [445].

Īpaši uzmanīgi terapija jāveic **hroniskas nieru slimības** (HNS) pacientiem, kas jau pirms COVID-19 infekcijas ārstējās ar NAT. Šajos gadījumos pamatslimības (cukura diabēts, arteriāla hipertensija, glomerulonefrīts) simptomi var veicināt arī vīrusu izcelsmes izraisītos nieru bojājumus. Īpaša uzmanība jāpievērš medicīniskā personāla drošības ievērošanai, pēc iespējas samazinot kontaktu ar pacientu. Ja pieļauj pacienta stāvoklis, HNS peritoneālās dialīzes pacientiem būtu vēlams dialīzi turpināt mājas apstākļos [448]. Ņemot vērā salīdzinoši nelielo skaitu, optimāla terapija nieres transplantācijas pacientiem ar COVID-19 vēl nav pietiekoši izpētīta, lai varētu dot visaptverošas rekomendācijas [448].

16.7. Psihiskās veselības traucējumi

COVID-19 cilvēkos var radīt tādas stresa izmaiņas kā miega traucējumus, drošības sajūtas zaudēšanu, fiziskus/ somatiskus simptomus, sasprindzinājuma sajūtu, izvairīšanos, norobežošanos; izraisīt tādas psihiskas saslimšanas kā depresiju un ar to saistītās pašnāvības, post-traumatisko stresa sindromu, trauksmi, komplikētu sēru reakciju, kā arī sekmēt tādu riskantu uzvedību kā alkohola, tabakas, medikamentu pastiprinātu lietošanu, vardarbību ģimenē [426, 427]. Psihisko veselību pasliktina gan bailes un nedrošība, kas saistās ar pašu biedējošo, potenciāli nāvējošo, neizpētīto infekcijas aģentu, gan arī iespējamās izolācijas un karantīnas radīto diskomfortu (t.sk. darba, ienākumu zaudēšana), kā arī piekļuves grūtībām veselības aprūpes pakalpojumiem [428]. Pēc pārslimota COVID-19 tuvāko 3 mēnešu laikā 18,1%

pacientu tika konstatēta psihiska saslimšana, kā arī pacienti ar psihiskām saslimšanām biežāk saslimst ar COVID-19 [429, 430]. Smagas norises COVID-19 slimības laikā pacientiem var būt sastopams delīrijs - aptumšota apziņa, dezorientācija ar halucinācijām [431].

Nozīmīgākās riska grupas:

- *Bērni un jaunieši* - reaģē uz vecāku stresu, attālināto mācību radītie apgrūtinājumi, sociālo kontaktu trūkums; 56% studentu satraucas par savu psihisko veselību [432];
- *Gados veci cilvēki* - pakļauti lielākam COVID-19 slimības radīto seku riskam; blakussaslimšanas; izolācija, piekļuves problēmas veselības aprūpes pakalpojumiem;
- *Medicīnas darbinieki* - izdegšanas risks, pārmērīga slodze, darbs ārpus darba laika, neskaidri darba uzdevumi, procedūras, apkārtējo aizspriedumi [433], neierasti darba apstākļi (e-veselība), bailes par iespēju inficēt tuviniekus; papildus slodzi rada pacienti ar somatiskiem simptomiem, kam nav objektīva cēloņa (psihosomatika), kuri pārslogo veselības aprūpes sistēmu);
- *Cilvēki ar psihiskās veselības problēmām* - lielāks saslimšanas un nāves risks [434, 435]; grūtības ievērot higiēnas prasības, apgrūtināta aizsarglīdzekļu lietošana, specifisku medikamentu, piemēram, *clozapine* lietošana [436, 437].

Ieteikumi rīcībai:

Ģimene/pašaprūpe

1. Lietot ierobežotā apjomā, precīzu, autoritatīvu, ticamu informāciju [438] par COVID-19; izdiskutēt ģimenē (ar bērniem, pusaudžiem) slimības un izolācijas ietekmi, higiēnas prasību ievērošanas nozīmi [439];
2. Lietot veselīgu uzturu, ierobežot alkohola lietošanu, veikt fiziskas aktivitātes kopā ar ģimeni gan mājās, gan ārpus tām, maksimāli ievērot ikdienas rutīnu – ēdienreizes, miegs, kopīgas ģimenes aktivitātes (spēles, TV) darbs, mācības, izolācijas vai karantīnas laikā;
3. Izplānot savlaicīgi un sniegt atbalstu riska grupu iedzīvotājiem (psihiatrisko slimību pacienti, komorbīdiem, seniori u.c.) nodrošinot medikamentu un pārtikas pieejamību, kā arī paredzot iespējamo izolāciju vai karantīnu;

4. Saglabāt sociālos kontaktus, izmantojot attālinātās saziņas līdzekļus. Sazināties telefoniski (nevis tikai ar *internet* palīdzību) ar vecāka gadagājuma cilvēkiem, izmatot viņu pieredzi un uz klausīt padomus;

Valsts/ pārvaldība

1. Maksimāli saglabāt veselības aprūpes pakalpojumu pieejamību (izmantojot attālinātās iespējas), īpaši psihiatrijas pakalpojumus [440];
2. Nodrošināt psihiatrijas pacientiem kā prioritārai pacientu grupai vakcināciju pret COVID-19;
3. Sniegt ātri un precīzi skaidru informāciju un nodrošināt atbalsta pasākumus riska grupām, lai mazinātu slimības un ekonomisko - bezdarbs, līdzekļu zaudēšana, seku negatīvo ietekmi;
4. Sniegt krīzes psiholoģisko palīdzību iedzīvotājiem, īpaši veselības aprūpes speciālistiem [441];

Ārstniecības personas

1. Ievērot psiholoģiskās pirmās palīdzības 5 *elementus*: drošība, miers, būt racionālam/ efektīvam, komunicēt, saglabāt cerību/ optimismu [442];
2. Pievērst īpašu uzmanību riska grupām, īpaši pacientiem ar psihiskās veselības problēmām, skaidrot slimību, kļaudēt mītus, sekot psihisko simptomu iespējamai attīstībai pēc COVID-19 pārslimošanas [443];
3. Monitorēt delīrija attīstības risku un to ārstēt smagas COVID-19 slimības norises gadījumos.

17. PostCOVID-19 veselības aprūpes ieteikumi

Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (L. Vīksnas pētnieku grupa, I. Vanagas gatavotais materiāls)

Covid-19 pārslimojošo pacientu dinamiskā novērošana

Līdz šim, t.i. līdz COVID-19 pandēmijai, infektoloģijā tradicionāli, saistībā ar slimību norises ilgumu, tika pielietota terminoloģija, ka: slimojot līdz 2 mēnešiem –

slimība tiek uzskatīta par akūtu; slimojot no 3-6 mēnešiem – par ieilgušu, un slimojot ilgāk par 6 mēnešiem – par hronisku.

COVID-19 norises īpatnības ietekmēja un izmainīja stereotipus par ARVI norisi un līdz ar to radās problēmas iepriekš pielietotajos pieņēmumos, jo līdz šim, pārslimojot ARVI, paliekošas seku parādības attīstījās reti, pie kam tikai atsevišķos orgānos vai sistēmās, bet ieilgusi un hroniska šīs slimību grupas norise praktiski netika novērota.

Gan Latvijā VPP ietvaros, gan citu valstu pieredzē ir konstatēts, ka COVID-19 pārslimojušiem nereti esošā simptomātika turpinās daudzus mēnešus, pagaidām to dēvējam par "turpinošos simptomātiku" (no angļu val. *ongoing symptomatic*). Līdzās minētajam novērots, ka daudziem pacientiem, un to ir ne mazāk kā desmit procenti, attīstās jauni, vēl nebijuši simptomi un patoloģijas, kuras pašlaik dēvē par "post-COVID-19 sindromu".

Diemžēl pēc pārslimošanas ar COVID-19 pacienti reizēm nonāk stacionārā atkārtoti laikā no dažām dienām līdz pat 3 mēnešiem pēc izrakstīšanās no stacionāra. Vēl nav zināmi dati par pacientiem, kam ir nopietnas veselības problēmas, bet neprasa hospitalizāciju, vai kuri nespēj to adekvāti novērtēt.

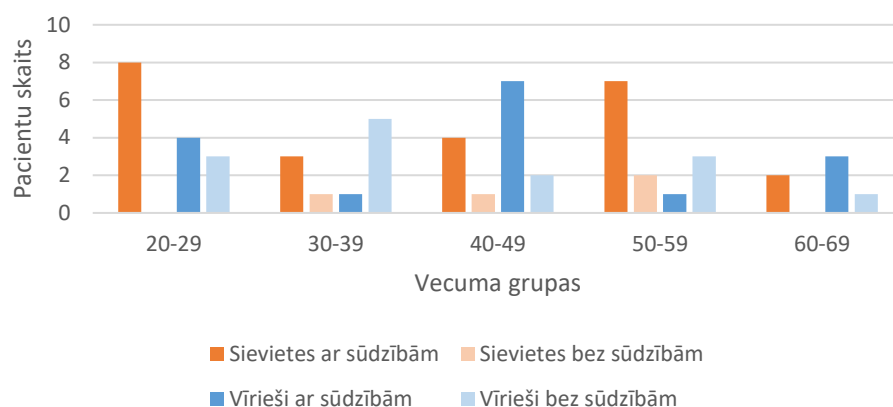
Šī brīža novērojumi rāda, ka turpinošies (nepārtraukti) simptomi nereti pāriet vai būtiski samazinās 12 nedēļu laikā. Savukārt no jauna radušies simptomi faktiski ir negaidīta un neizpētīta joma un vēl nav zināms kā situācija attīstīsies.

Jauns veselības aprūpes virziens COVID-19 sakarā ir veselības stāvokļa pašnovērtējuma nepieciešamība un arī piederīgo iesaistīšana novērtējuma procesā. Šis virziens kļūst arvien aktuālāks, jo noskaidrojies, ka COVID-19 pārslimojušajiem cilvēkiem nereti attīstās plaša neiroloģiska un garīgās veselības simptomātika, kuru dēvē par *brain fog*, kad pacienti skaidri nesaprot savu stāvokli un nevar to adekvāti novērtēt.

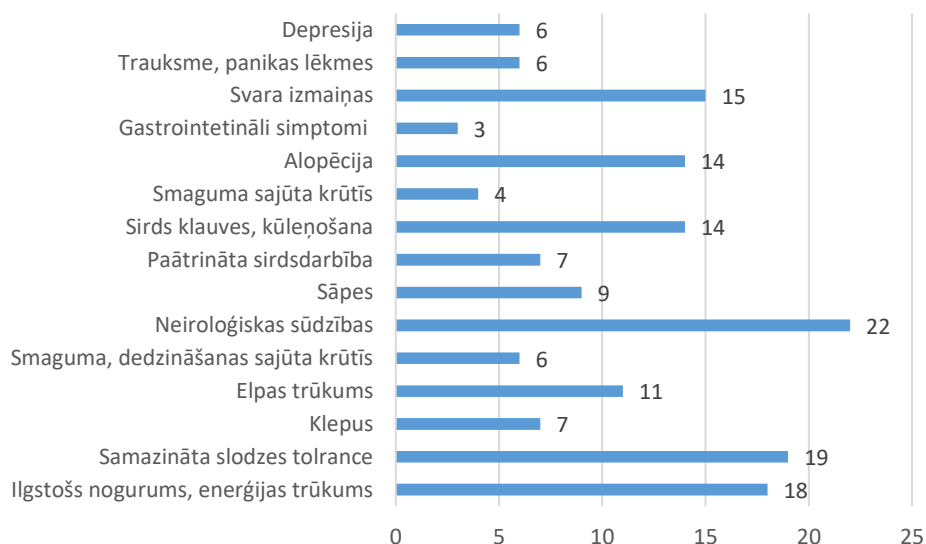
VPP ietvaros ir veikta simptomu /laboratoro /radioloģisko noviržu analīze un noteiktas Latvijai raksturīgās seku parādības. Sūdzību spektrs redzams zemāk esošajos attēlos. Ir pieejami citu valstu ieteikumi un novērtējuma anketas pacientiem, piederīgajiem, ārstiem [502, 503].

Darbs pie COVID-19 pacientu dinamiskās novērtēšanas programmas projekta Latvijā jau ir uzsākts.

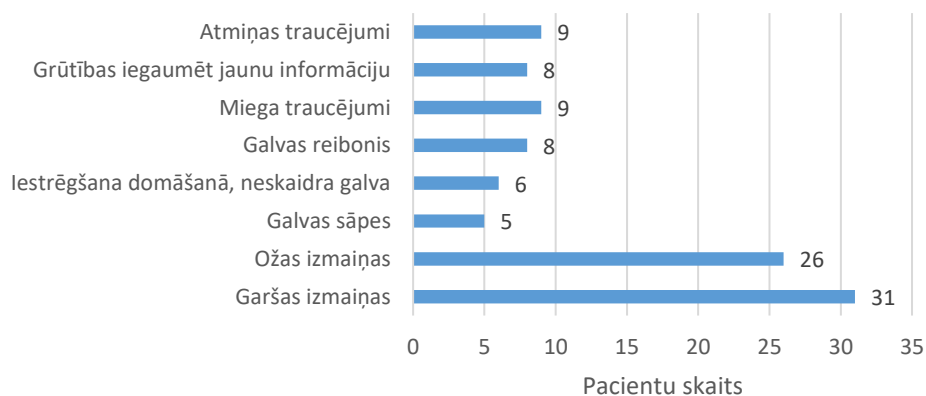
Sūdzības COVID-19 pacientiem > 3 mēnešus pēc slimības sākuma



Sūdzību spektrs COVID-19 pacientiem 3 mēnešus pēc slimības sākuma



Neiroloģiskās sūdzības COVID-19 pacientiem 3 mēnešus pēc slimības sākuma



18. Profilakse

COVID-19 ir potenciāli novēršama slimība. Līdzīgi kā citām infekciju slimībām, profilaksē ir divi galvenie virzieni - nespecifiskā un specifiskā. Saistība starp aktīviem infekcijas izplatību ierobežojošiem pasākumiem un sabiedrības interesēm ir skaidra visā pasaulē [453-455]. Dažādās valstīs ieviestie atšķirīgie infekcijas kontroles pasākumi neļauj šobrīd novērtēt ieguvumu katrā no tām. Tomēr pandēmijai turpinoties šis vērtējums, protams, uz pierādījumiem balstīts, kļūst arvien nepieciešamāks. Galvenais būtu noteikt to pasākumu kopumu vai kombināciju, kas samazina sabiedrības un ekonomikas traucējumus, vienlaikus pienācīgi kontrolējot infekciju. Optimālie pasākumi dažādās valstīs var atšķirties, pamatojoties uz resursu ierobežojumiem, ģeogrāfisko stāvokli (piemēram, salu valstīm un starptautiskiem robežpasākumiem), iedzīvotāju skaitu un politiskajiem faktoriem (piemēram, veselības izglītība, uzticība valdībai, kultūras un valodu daudzveidība).

Pierādījumi, kas ir šīs sabiedrības veselības interesēs iesākto intervenču pamatā, nav būtiski mainījušies kopš 1918. gada gripas pandēmijas [456]. Matemātiskās modelēšanas pētījumi un empīriskie pierādījumi apstiprina, ka sabiedrības veselības pasākumu ieviešana, tostarp pārvietošanās ierobežojumi pēc inficēšanās, masu pulcēšanās ierobežošana, ceļošanas ierobežojumi un sociālā distancēšanās ir saistīta ar samazinātu infekcijas izplatības ātrumu [454, 455, 457]. Atceļot šos pasākumus, rodas atkārtotas izplatības risks.

18.1. Specifiskā

Vakcinācija ir visefektīvākais līdzeklis infekcijas slimību profilaksē. Pagājušā gadsimtā pasaulē ir izveidotas un tiek sekmīgi un ļoti efektīvi pielietotas vakcīnas pret vairāk nekā 20 dzīvībai bīstamām slimībām. Notiekot nepieredzēti intensīvam darbam, pasaulē ir izveidotas un dažas jau reģistrētas vakcīnas aizsardzībai pret COVID-19. Tikai līdz 2020. gada decembrim vismaz 59 vakcīnu kandidāti bija nonākuši līdz klīniskajiem pētījumiem ar cilvēkiem, ieskaitot 2. un 3. fāzes pētījumus. Kopumā izstrādes procesā ir vairāk nekā 274 COVID-19 vakcīnu kandidāti [458-460].

COVID-19 vakcīnas kandidātu izstrādē un ražošanā tiek izmantotas gan labi zināmas, gan jaunas vakcīnu veidošanas: vesela inaktivēta vīrusa, dzīva novājinātā vīrusa, olbaltumvielu apakšvienību (*subunit*), replicējoši un nereplicējoši vīrusu vektori,

kas ekspresē SARS-CoV-2 proteīnus, kā arī DNS un RNS tehnoloģijas, kas ar vakcīnas palīdzību nogādā SARS-CoV-2 proteīnu kodējošas gēnu sekvences, kuras pēc tam ražo saimniekšūnas, lai apmācītu imūnās sistēmas šūnas atpazīt SARS-CoV-2 vīrusu.

Eiropas Komisija tās dalībvalstu vārdā 2020. gadā ir noslēgusi līgumus ar 6 konkrētu potenciālo vakcīnu ražotājiem (mRNS vakcīnas no *Pfizer/BioTech*, *Moderna*, *Curevac*, nereklicējoša vīrusa vektora vakcīnas no *AstraZeneca*, *Johnson&Johnson*, un olbaltumvielu apakšvienību tehnoloģijas vakcīna no *Sanofi/GSK*), kuru klīniskās izpētes procesu paredzēts pabeigt 2021. gada pirmajā pusgadā. Lai nodrošinātu pēc iespējas operatīvāku vakcīnu pieejamību sabiedrībai, Eiropas Zāļu aģentūra (turpmāk tekstā – EMA) pieņēmusi lēmumu atsevišķos gadījumos veikt paātrinātu vakcīnu reģistrācijas izvērtēšanu, vienlaicīgi nodrošinot visas procedūras vakcīnu efektivitātes, drošuma un kvalitātes pārbaudei. EMA paātrinātai izvērtēšanai (*Rolling review*) [461] līdz 2020. gada decembrim bija iesniegti pieteikumi no 3 ražotājiem, un pirmā vakcīna lietošanai tika reģistrēta 2020. gada decembrī. Tiklīdz vakcīnas tiek reģistrētas, tā katra ES dalībvalsts saņem pirmās vakcīnu devas atbilstoši *pro rata* sadalījumam. Gandrīz visiem vakcīnu kandidātiem pilnvērtīgas un noturīgas aizsardzības pret SARS-CoV-2 infekciju izveidošanai būs nepieciešamas 2 vakcīnas devas ar 21 vai 28 dienu intervālu starp tām.

Pašreiz par prioritāti COVID-19 vakcīnas saņemšanai tiek noteikti indivīdi, kas visvairāk pakļauti inficēšanās, slimības smagas norises un nāves riskam. Ir valstis ar citu pieeju.

Ierobežotas vakcīnu pret COVID-19 pieejamības periodā Latvijā kā prioritāri vakcinējamās grupas noteiktas:

1. Ārstniecības personas, ārstniecības atbalsta personas un personāls, kuriem ir tiešs kontakts ar pacientiem, kā arī ilgstošas sociālās aprūpes centru klienti un darbinieki. Vienlaicīgi iespēju robežās tiks uzsākta vakcinācija arī personām virs 60 gadiem;
2. Personas ar hroniskām slimībām;
3. Operatīvo dienestu darbinieki;
4. Izglītības iestāžu darbinieki (vispārējās un pirmskolas izglītības iestādēs).

Latvijā vakcinācija pret COVID-19 paredzēta kā brīvprātīga.

Jāpiebilst, ka pārslimojušie pacienti arī ir vakcinējami. Tam jānotiek 1-3 mēnešus pēc pārslimošanas. Jāievada abas vakcīnu devas.

Grūtniecēm un bērniem vakcinācija vēl nav pietiekami izpētīta, kaut gan grūtnieču vakcinācija atsevišķos ieteikumos tiek akceptēta.

14. tabula **Latvijā pieejamo vakcīnu salīdzinājums**

Raksturojums	Vakcīnu nosaukums		
	Moderna	Astra Zeneca	Pfizer BioNTech
Reģistrācija ES	06.01.2021.	29.01.2021.	21.12.2020.
Reģistrācijas nosacījumi	jāturpina pētījums	jāturpina pētījums	jāturpina pētījums
Tehnoloģija	mRNS – iniciē pīķa (<i>Spike</i>) proteīnu veidošanos	uz adenovīrusu bāzes modificējot, lai iegūtu pīķa (<i>Spike</i>) olbaltumu	mRNS – iniciē pīķa (<i>Spike</i>) proteīnu veidošanos
Antivielas	94%	~ 60-90%	95%
Prasības	kvalitāte, drošums, efektivitāte	kvalitāte, drošums, efektivitāte	kvalitāte, drošums, efektivitāte
Vecums	no 18 gadu vecuma	no 18 gadu vecuma	no 16 gadu vecuma
Otrā deva	pēc 28 dienām	ne ātrāk kā pēc 4 nedēļām, optimāli no 9.nedēļas. Ieteikts 4.-12.nedēļai	pēc 21 dienas
Uzglabāšanas temperatūra °C	-25 °C ÷ 15 °C	2 °C ÷ 8 °C	-90 °C ÷ -60 °C līdz 15 dienām 2 °C ÷ 8 °C

Latvijā vakcinācija uzsākta 2020. gada 28. decembrī.

Ticamu, aktuālu un uz pierādījumiem balstītu informāciju par COVID-19 vakcīnām var atrast Eiropas Medicīnas aģentūras [462, 463], Pasaules Veselības organizācijas [459] elektroniskajos resursos.

Saite, kur nepārtraukti tiek atjaunota informācija par vakcīnām:

https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

Plazmas terapija

Plazma - *convalescent plasma (CCP)*, kas iegūta no SARS-CoV-2 inficētiem un/vai COVID-19 pārslimojušiem pacientiem, satur specifiskās antivielas. Pēc dažādu pētnieku un speciālistu domām tiek uzskatīta par profilaktisku un terapeitisku iespēju cīņā pret COVID-19 pandēmiju. Sākotnējie rezultāti un ziņojumi no vairākiem nerandomizētiem pētījumiem (*non-RCT*) un dažādām ārkārtas situācijām, neuzrāda

negatīvas ietekmes palielināšanos pēc ārstēšanas ar CCP, un ir secināts, ka CCP, kas satur augstu neitralizējošo antivielu titru, ievadīšana varētu būt efektīva, lai mazinātu hospitalizēto pacientu mirstību [459, 465-467]. Tomēr joprojām ir nepieciešams vairāk pierādījumu no randomizētiem kontrolētiem pētījumiem, lai pilnībā pārliecinātos par CCP drošību un efektivitāti, kā arī noteiktu tās pielietošanas indikācijas un devas, kā arī optimālu CCP produkta raksturojumu. ES/EEZ pašreiz notiek vairāki šādi randomizēti kontrolēti pētījumi [468].

Eiropas Komisija kopā ar ES/EEZ dalībvalstīm, Eiropas Asins aliansi (EBA), ECDC un citiem veselības aprūpes speciālistiem ir izstrādājusi rekomendācijas par COVID-19 atveseļojušos plazmas iegūšanu, testēšanu, apstrādi, uzglabāšanu, izplatīšanu un uzraudzītu izmantošanu COVID-19 pacientu ārstēšanā [469]. Komisija ir arī izveidojusi atvērtas piekļuves ES/EEZ datu bāzi, lai apkopotu datus par CCP ziedojumiem un pēc pārliešanas pacientu rezultātiem. Tāpat arī FDA 2020. gada 23. augustā, pamatojoties uz pieejamajiem zinātniskajiem pierādījumiem, izsniedza atļauju no COVID-19 atveseļojušos plazmas ārkārtas lietošanai hospitalizēto pacientu ārstēšanā [470].

18.2. Nespecifiskā

Neskatoties uz uzsākto un pakāpeniski pieejamo vakcināciju, nespecifiskās profilakses pasākumiem ir būtiska nozīme COVID-19 infekcijas izplatības ierobežošanā. To būtība ir nepieļaut SARS-CoV-2, respektīvi, vīrusa pāreju no viena cilvēka uz otru. Pasākumi ietver fizisko distancēšanos, roku higiēnu, sejas aizsegu lietošanu, virsmu dezinfekciju un dažus citus pasākumus [471, 472].

Fiziskā distancēšanās ir viena no galvenajām nespecifiskās profilakses metodēm. Tiek rekomendēts ievērot fizisko distancēšanos 1-2 metru attālumā. Vīrusa transmisijas varbūtība atkarīga no vairākiem papildus faktoriem: katarālo parādību esamības (klepus, šķaudīšana), atrašanās ārā vai iekštelpās, kontakta ilguma, apkārtējās vides apstākļiem (temperatūra, mitrums), vīrusa koncentrācijas izelpotajā gaisā. Ja distance starp cilvēkiem ir vairāk nekā 2 metri, iespēja inficēties mazinās proporcionāli attālumam no infekcijas avota [471, 473-475].

Elpošanas higiēna ir svarīgs nespecifiskās profilakses veids. Tādēļ tiek praktizētas tādas vīrusa transmisijas ierobežošanas metodes kā mutes aizsegšana ar elkoni vai plaukstu klepus vai šķaudīšanas laikā un novēršoties no apkārtējiem [471].

Roku higiēna nozīmē biežu un regulāru roku mazgāšanu ar ziepēm un ūdeni, vai roku apstrādāšanu ar dezinficējošiem šķīdumiem, geliem. Rokas vajadzētu mazgāt ar ziepēm un ūdeni vismaz 20-40 sekundes. Ja roku mazgāšana ar ūdeni un ziepēm nav iespējama, ieteicams tās apstrādāt ar dezinficējošiem līdzekļiem [476]. Atbilstoši literatūras datiem, spirtu saturošu roku apstrādes līdzekļu izmantošana ir nenozīmīgāka, salīdzinot ar roku mazgāšanu, izmantojot ūdeni un ziepes [475, 476]. Roku higiēnai izmanto siltu ūdeni, šķidrās ziepes un roku susināšanas līdzekļus vai spirtu saturošus roku dezinfekcijas līdzekļus, kas satur vismaz 70% etanola [476].

Sejas aizsegi (maskas un respiratori). Medicīniskā maska tiek lietota ar mērķi aizsegt gan muti, gan degunu, tādējādi ar mehāniskas barjeras starpniecību mazinot infekcijas transmisiju, aizturot elpceļu sekrētu saturošus liela izmēra pilienus [471, 477]. Medicīniskās maskas rekomendē lietot visiem veselības aprūpes darbiniekiem ar mērķi mazināt COVID-19 izplatību ārstniecības iestādēs – tās primāri paredzētas citu cilvēku (pacientu, kolēģu) aizsardzībai pret maskas nelietotāju, un zināmā mērā mazina risku arī tās lietotājam. Medicīniskās maskas tiek ražotas un pārbaudītas saskaņā ar Eiropas Standarta EN 14683:2014 prasībām. Medicīniskās maskas var būt atšķirīgas, tās dala I un II klases maskās (atšķiras to filtrācijas spēja un gaisa caurlaidība), atsevišķi pieejamas arī IIR klases maskas – tām ir nodrošināta aizsardzība pret šķātatām vai asins pilieniem. Ārstniecības personālam, kā arī pacientiem ar respiratoriem simptomiem un akūtām elpceļu infekcijas pazīmēm - paaugstinātu temperatūru, sāpēm rīklē, klepu, apgrūtinātu elpošanu, ar mērķi novērst runāšanas, klepus vai šķaudīšanas laikā radušos gaisa pilienus izplatīšanos apkārtējā vidē, rekomendē lietot II vai IIR klases maskas. Pacientiem bez respiratoriem simptomiem pieļaujama I klases medicīnisko vai t.s. “nemedicīnisko” masku (sauktas arī par “higiēniskajām” maskām) lietošana.

Publiskajās vietās var lietot gan medicīniskās, gan “nemedicīniskās” sejas maskas, apmeklējot slēgtas telpas, piemēram, pārtikas preču veikalus, tirdzniecības centrus u.tml., t.sk. izmantojot sabiedrisko transportu, un citās vietās, kur nav iespējams nodrošināt 2 metru distanci. Sejas maskai pilnībā jānosedz deguns un mute līdz zodam, tai jābūt maksimāli pieguļošai sejai. Pirms sejas maskas uzlikšanas un noņemšanas, jānomazgā rokas ar ūdeni un ziepēm vai arī jāizmanto spirtu saturošu (sastāvā vismaz 70% etanols) roku dezinfekcijas līdzekli. Nepareizi lietojot vienreizlietojamās maskas, palielinās risks inficēties. Medicīniskās maskas ir paredzētas vienreizējai lietošanai, tās nedrīkst lietot atkārtoti vai ilgāk par 2 stundām [477].

Nemedicīnisko masku, kas tiek plaši lietotas sabiedrībā, lietošana ārstniecības iestādēs medicīnā strādājošiem profesionāļiem netiek rekomendēta, jo to aizsargspēja varētu būt nepietiekama. Lietojot šādas, nemedicīniskās maskas, ārpus ārstniecības iestādēm, aicinām izvēlēties nemedicīniskās maskas, kas ražotas un pārbaudītas saskaņā ar Eiropas Standartizācijas iestādes (CEN) izstrādātajām Vadlīnijām CWA17553:2020 “Higiēnas sejas maskas. Minimālās prasības, testēšanas metodes un lietošana” [478]. Tikai šādi ražotu un pārbaudītu masku lietošana var nodrošināt to izmantošanas efektivitāti.

Respiratoru uzdevums primāri ir pasargāt tā lietotāju no infekcijas slimību ierosinātājiem, kas izplatās gaisa pilienu ceļā, vienlaicīgi respiratori pasargā arī apkārtējos tie no inficēšanas riska. Arī respiratori tiek ražoti un pārbaudīti saskaņā ar noteikta Eiropas standarta prasībām – tās nosaka Eiropas Standarts EN 149:2001+A1:2009. Standartā noteikti minimālie tehniskie parametri (filtrēšanas spēja, gaisa caurlaidība un pretestība, gaisa noplūdes apjoms gar tā sāniem u.c.). Atkarībā no šiem parametriem, respiratorus iedala trīs klasēs – 1, 2 un 3. Aizsardzībai pret SARS-CoV-2 ir ieteicami 2. vai 3. klases respiratori (t.s. FFP2 vai FFP3) [471, 479, 480]. Tirgū bieži nopērkami arī ASV tirgum ražotie N95 (līdzvērtīgi FFP2) vai N99 (līdzvērtīgi FFP3) respiratori. Nosacīti līdzvērtīgie Ķīnas tirgum paredzētie respiratori KN95 nav pārbaudīti atbilstoši Eiropas prasībām un tādēļ tos nav ieteicams izmantot.

Svarīgi atcerēties, ka ārstniecības iestādēs nevajadzētu izmantot respiratorus ar izelpas vārstuļiem, jo tie nepasargā apkārtējos no potenciālas inficēšanās, jo neaizkavē lietotāja izelpoto gaisa pilienu nonākšanu vidē. Respiratori tiek rekomendēti personām, kas veic COVID-19 pacientu aprūpi un, veicot darba pienākumus, ilgstoši nonāk ar šīm personām ciešā kontaktā vai veic tā dēvētās aerosolus ģenerējošās procedūras [477].

Nemedicīniskās jeb higiēnas maskas gatavo no auduma vai citiem tekstilmateriāliem. Šīs maskas nav paredzētas veselības aprūpes speciālistiem – to lietošana ārstniecības iestādēs nav rekomendējama. Vairākums pētījumu pierāda, ka pašdarinātās sejas maskas ir mazāk efektīvas kā medicīniskās maskas, un, lai arī nesen ir pieņemtas Eiropas līmeņa vadlīnijas to ražošanai un pārbaudei, vairums tirgū nopērkamo nemedicīnisko masku nav ražotas atbilstoši šo vadlīniju prasībām [477-479].

Sejas aizsegi jeb vīzeri tiek rekomendēti lietošanai kopā ar sejas masku. To ieguvums ir acu gļotādas aizsardzība, kas ticami mazina infekcijas pārneši salīdzinot

ar gadījumiem, kad tiek lietoti deguna un mutes aizsegi bez tā, tomēr problēma ir tajā, ka arī sejas aizsegu izgatavošanai nav vienotu standartu un prasību [471, 477].

Cimdu lietošanai nav aizsargājošas nozīmes, jo nav iegūti pierādījumi vīrusa transmisijai caur ādu. Cimdu lietošanu ikdienas situācijās ārpus ārstniecības iestādēm neiesaka, tās vietā rekomendējot ievērot roku higiēnu, mazgāšanu [471].

Nespecifiskā profilakse ietver arī **telpu regulāru vēdināšanu**. Ja nav iespējams izmantot automātiskās ventilācijas sistēmas, publisko un saimniecisko pakalpojumu sniegšanu un pasākumus plāno ar pārtraukumu ik pēc divām stundām un pārtraukuma laikā nodrošina telpu vēdināšanu vismaz 15 minūtes [477].

Citas nespecifiskās profilakses metodes ir **virsmu dezinficēšana un kopšana**, ar COVID-19 slimojošo izolācija, karantīnas un pašizolācijas noteikumi, ceļošanas ierobežojumi, fiziska distancēšanās un principa “paliec mājās” ievērošana.

Virsmu dezinficēšana un kopšana ir inventāra un darba aprīkojuma tīrīšana un dezinfekcija, īpašu uzmanību pievēršot virsmām un priekšmetiem, ar kuriem cilvēki bieži saskaras. Saskaņā ar pētījumu rezultātiem, efektīvākie līdzekļi, kurus izmantot virsmu un telpu dezinfekcijai, ir 70% etanola šķīdums un nātrija hipohlorīta šķīdums un 50% izopropanolu saturoši līdzekļi. Virsmu apstrādē būtiski ievērot t.s. “ekspozīcijas laiku” – dezinfekcijas līdzekļiem uz virsmām jāļauj iedarboties vismaz 20-30 sekundes [482, 483].

Izmantojamā interneta vietne: <https://www.lvs.lv/news/225>

18.3. Infekcijas kontrole stacionārā un mājas apstākļos

SARS-CoV-2 pārvešanas ierobežošana ir būtiska veselības aprūpes sastāvdaļa pacientiem, kuriem ir aizdomas vai pierādīta COVID-19 infekcija. Tā ietver - universālu infekcijas avota kontroli (piemēram, deguna un mutes aizsegšanu elpceļu sekrēciju saturēšanai); agrīnu to pacientu identificēšanu un izolēšanu, kuriem ir aizdomas par slimību; piemērotu individuālo aizsardzības līdzekļu izmantošanu, aprūpējot pacientus ar COVID-19; un vides dezinfekciju.

Uzskata, ka SARS-CoV-2 izplatīšanās no cilvēka uz cilvēku notiek galvenokārt gaisa pilienu ceļā, kas līdzinās gripas vīrusam. Tomēr, ņemot vērā to, ka SARS-CoV-2 pārvešanas mehānismi vēl tiek pastiprināti pētīti, ir ieteicams ievērot piesardzību ne tikai aerogēnas pārvešanas ierobežošanai. Tādējādi slimnīcās pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināta COVID-19, jāpiemēro šāda veida infekcijas kontroles pasākumi:

- Ideālā gadījumā pacienti jāievieto vienvietīgā istabā ar slēgtām durvīm un atsevišķu vannas istabu; tomēr, ja tas nav iespējams, pacientus ar apstiprinātu COVID-19 var izmitināt kopā. Pacientiem, kuriem tiek veiktas aerosolu radošas procedūras, prioritāri tas jāveic izolācijas telpā ar negatīvu spiedienu;
- Visiem veselības aprūpes darbiniekiem, kuri ienāk pacienta telpā ar aizdomām vai apstiprinātu COVID-19, jāvalkā individuālie aizsardzības līdzekļi (IAL), lai samazinātu inficēšanās risku. IAL ietver tērpu ar kombinezonu vai ūdensnecaurlaidīgu halātu, vai ūdenscaurlaidīgu halātu ar ūdensnecaurlaidīgu priekšautu, cimdus, respiratoru (vismaz FFP2 vai N95) kā arī acu un sejas aizsardzību. Elpošanas orgānu aizsardzībai visām aerosolu radošajām procedūrām jāizmanto respirators FFP3 (neizmantojot respiratorus ar izelpas vārstiem), IIR klases vai medicīnisko masku (ja nav pieejami atbilstošas klases respiratori);
- Veselības aprūpes darbiniekiem jāpievērš īpaša uzmanība atbilstošai IAL uzvilkšanas un novilkšanas secībai, lai izvairītos no kontaminācijas.

Neskatoties uz sākotnējo negatīvo SARS-CoV-2 testēšanas rezultātu, dažiem hospitalizētiem pacientiem aizdomas par COVID-19 joprojām var būt augstas. Šādos gadījumos piesardzības pasākumi attiecībā uz COVID-19 jāturpina līdz papildu testēšanai. Pastāvīgas inficēšanās zonās papildus universālai aizsardzībai ir pamatoti izmantot pastiprinātus piesardzības pasākumus infekcijas kontrolei (piemēram, respiratorus aerosolu radošām procedūrām, sejas aizsargus), neatkarīgi no individuālajām aizdomām par COVID-19.

Ja IAL pieejamība ir ierobežota, piesardzības stratēģijās ietilpst to neatliekamo procedūru vai apmeklējumu atcelšana, kuru veikšanai ir nepieciešama IAL lietošana, un prioritāte ir noteiktu IAL lietošanai visaugstākā riska situācijās.

Lai samazinātu COVID-19 izplatību, vides infekcijas kontroles procedūras jāievieš gan veselības aprūpē, gan mājas apstākļos. Būtu jāizmanto tie dezinfekcijas līdzekļi, kas ir apstiprināti produkti pret SARS-CoV-2.

Ambulatorajiem pacientiem, kuriem ir aizdomas vai apstiprināta COVID-19 (ieskaitot tos, kas gaida testa rezultātus) un kuriem nav nepieciešama hospitalizācija, vajadzētu palikt mājās un norobežoties no citiem cilvēkiem (un dzīvniekiem) mājsaimniecībā. Citas stratēģijas, kas palīdz novērst pārvešanu mājsaimniecībā, ietver masku lietošanu, tādu priekšmetu kā trauku, dvieļu un gultas piederumu kopīgu neizmantošanu un skarto virsmu biežu dezinfekciju.

Lielākajai daļai pacientu ar COVID-19 ir jāizmanto uz testiem nesaistītas stratēģijas, lai informētu, kad infekcijas kontroles pasākumus var pārtraukt. Īpašie kritēriji ir atkarīgi no slimības smaguma un noteiktu pamatnosacījumu klātbūtnes. Uz testiem balstītas stratēģijas var izmantot arī, lai pārtrauktu piesardzības pasākumus noteiktos apstākļos; tomēr lēmums par šīs pieejas izmantošanu ir individuāls, jo dažiem pacientiem SARS-CoV-2 testēšanas pozitīvi rezultāti saglabājas ilgstoši.

Ja pacienti ir gatavi izrakstīties mājās, pirms viņi izpilda piesardzības pasākumu pārtraukšanas kritērijus, viņus var nosūtīt mājās ar norādījumiem pašizolēties, līdz kritēriji būs izpildīti. Pēc infekcijas kontroles mājas izolācijas pārtraukšanas pacientiem joprojām ir jāievēro sabiedrības veselības ieteikumi par masku valkāšanu sabiedriskās vietās.

Vai ir iespējama atkārtota inficēšanās?

Reinfekcija dažu mēnešu laikā pēc COVID-19 pārslimošanas tiek novērota reti un risks ir zems. Taču ir ziņojumi par iespējamām reinfekcijas gadījumiem [484-486].

SARS-COV-2 konstatēšana atkārtoti pēc pārslimošanas ne vienmēr liecina par reinfekciju. Lai noskaidrotu iemeslu jaunai epizodei, jāveic vīrusa papildus izmeklēšana katrā epizodē, lai noskaidrotu, vai verificētie vīrusa celmi ir atšķirīgi. Pasaules prakses pieredze šajā jomā nav liela. Arī Latvijā ir konstatēts gadījums, kad pēc pārslimotas laboratoriski apstiprinātas COVID-19 infekcijas un negatīva SARS-CoV-2 RNS testa, 3 mēnešus vēlāk tests uzrāda pozitīvu rezultātu. Vai tā ir reinfekcija, vai tas ir viltus pozitīvs rezultāts, vai vīruss tomēr bijis organismā un reaktivējies? Svarīgi saprast, vai pacients ir slims un vai viņš var būt infekciozs? Ne vienmēr nosakāmais RNS liecina par slimību, ne vienmēr arī par infekciozitāti. Jautājums ir pētīts arī Valsts pētījuma programmas ietvaros RSU.

Nozīmīgi, ka pat valstīs ar ļoti augstiem saslimstības rādītājiem, nav iegūta pūļa imunitāte, jo kopējais izslimojošo un imūno cilvēku skaits tam joprojām ir nepietiekams. Vakcinācija varētu būtiski ierobežot infekcijas izplatību. Pašlaik vēl jāturpina ievērot rekomendācijas, kas ierobežo infekcijas izplatību, kamēr specifiskā profilakse nav pietiekama, un ārstēšana:

1. roku mazgāšana/ dezinficēšana;
2. distancēšanās;
3. sekrēta izdales ierobežošana klepošanas, šķaudīšanas, skaļas runāšanas laikā;
4. vakcinācija pret gripu un pneimokoku;
5. lietotnes "Apturi COVID" aktivizēšana.

19. Prognozes

COVID-19 pandēmijas sakarā un laikā ir radušies daudzi jautājumi, uz dažiem no kuriem esam raduši atbildes, tomēr daudzi joprojām ir neatbildēti.

Kā attīstīsies infekcija Latvijā un pasaulē? Kā spēsīm ar to sadzīvot un cik ilgi būs jāsadzīvo? Kad varēsim atgriezties ierastajā dzīves ritmā, un vai vispār dzīve būs tāda kā pirms pandēmijas? Kas mainīsies? Vai kaut kas jau ir izmainījies neatgriezeniski?

Šie ir jautājumi, uz kuriem atbildes meklē ne tikai mediķi, epidemiologi, ekonomisti un politiķi, bet katrs sabiedrības loceklis, jo pandēmija ir ietekmējusi visus iedzīvotājus, un pārsvarā, bet ne tikai, šī ietekme bijusi negatīva – slimība, nāve, izolācija, ierobežojumi, ienākumu un izglītības organizācijas izmaiņas, darba zaudējumi, cilvēku attiecību “pārbaude” utt.

Tomēr svarīgi ir arī tas, ko esam apguvuši un iemācījušies – rūpīgāka higiēnas ievērošana, mūsdienu tehnoloģiju intensīva apguve - attālinātas mācības, sapulces, darbs, konsultācijas, un pielietošana. Neapšaubāmi ir bioloģiskās un medicīniskās zinātnes un prakses ieguvumi. Daudziem cilvēkiem ir vairāk brīvā laika, kuru pavada ar ģimeni, izmanto kaut kā jauna apgūšanai. Tas gan neattiecas uz mediķiem un citiem, kas iesaistīti COVID-19 pacientu veselības aprūpē. Jautājums – vai šie ieguvumi atsver zaudēto?

Nav šaubu par to, ka infekcija iegrozīsies - gan vakcīnu, gan dabiskas inficēšanās un antivielu attīstības rezultātā.

Tāpat nav šaubu, ka dzīves ritums izmainīsies, vērtības tiks revidētas, pie kam gan personīgi svarīgās, gan sabiedriski nozīmīgas. Jāpiebilst, ka tā notiek pēc visām lielām epidēmijām.

20. Pēcvārds

Izveidojot Rekomendācijas veselības aprūpei COVID-19 kontekstā, ir padarīts liels un atbildīgs darbs. To paveica vairāki desmiti speciālistu – praktiķu, zinātnieku un topošo ārstu, kas pēc labākās sirdsapziņas veica šo atbildīgo darbu apstākļos, kad informācija papildinājās katru dienu un nereti tika atsaukta, kad pat PVO īsā laikposmā sniedza atšķirīgus vērtējumus un ieteikumus.

Esam izmantojuši visu mūsu rīcībā esošo un pieejamo, daudzos tūkstošos mērāmo, zinātnisko informāciju, par ko liecina vairāk kā 500 atlasīto un izmantoto, mūsaprāt, vērtīgo atsauču; analizējuši citu valstu Vadlīnijas un Rekomendācijas, salīdzinājuši savu un citu speciālistu praktisko pieredzi, pētījuši, labojuši un koriģējuši ciparus, sekojot pasaules jaunumiem un Valsts pētījuma programmas ietvaros iegūtiem faktiem. Esam konsultējušies praktiski ar visu specialitāšu kolēģiem ārstiem Latvijā un izmantojuši iespēju pilnveidoties, sazinājā ar citu valstu infektologiem un epidemiologiem, gan personīgo kontaktu līmenī, gan profesionālo asociāciju ietvaros.

Tomēr apzināmies, ka ik brīdi COVID-19 sakarā var noskaidroties jauni fakti un apstākļi, kas atsevišķus Rekomendāciju postulātus var ietekmēt un izmainīt.

Īpaši pateicamies Dr. J.Perevoščikovam par atsaucību un pacietību konsultējot, norādot uz vajadzīgajiem literatūras avotiem un normatīvajiem datiem. Neatsverams bija RSU profesora O.Kalēja informatīvais pienesums un neizsīkstošais entuziasms darba laikā, par ko īpašs paldies kolēģim.

Iespējams, ka Rekomendācijas tiks papildinātas un pilnveidotas, tomēr aicinām arī Jūs, kolēģi, uzmanīgi sekot jaunumiem norādītajās interneta vietnēs par COVID-19 dažādiem jautājumiem, lai nepalaistu garām svarīgu un nozīmīgu informāciju.

Ceram, ka Rekomendācijās apkopotais materiāls noderēs mums visiem šajā sarežģītajā COVID-19 laikā.

Darba grupas vārdā

Ludmila Vīksna



Ieva Tolmane



Pielikumi

1. pielikums

1. SSK klasifikācija pacientiem ar apstiprinātu COVID-19 infekciju vai aizdomu gadījumā

KODS	DIAGNOZE	PIEZĪMES
U07.1	Covid-19, ja vīruss identificēts	
U07.2	Covid-19, ja vīruss nav identificēts	Šo kodu var lietot, ja Covid-19 ir diagnosticēts klīniski vai epidemioloģiski, taču laboratoriskie izmeklējumi ir nepārliciecināši vai nav pieejami
U08	Covid-19 anamnēzē	
U08.9	Covid-19 anamnēzē, bez precizējuma	Šis izvēles kods lietojams, lai reģistrētu apstiprinātu vai iespējamu iepriekš pārslimota Covid-19 epizodi, kas ietekmē veselības stāvokli, bet indivīds ar Covid-19 vairs neslimo. Šis kods nav izmantojams nāves cēloņu uzskaitē.
U09	Stāvoklis pēc pārslimota Covid-19	
U09.9	Stāvoklis pēc pārslimota Covid-19, bez precizējuma	Šis izvēles kods lietojams, lai norādītu esošā stāvokļa saistību ar Covid-19. Šo kodu nevar lietot gadījumos, kad joprojām joprojām konstatējama Covid-19 vīrusa klātbūtne.
U10	Ar Covid-19 saistīts daudzsistēmu iekaisuma sindroms	
U10.9	Ar Covid-19 saistīts daudzsistēmu iekaisuma sindroms, bez precizējuma - Ar Covid-19 laiksecībā saistīta citokīnu vētra - Ar Covid-19 laiksecībā saistīts Kawasaki (Kawasaki) līdzīgs sindroms - Ar Covid-19 laiksecībā saistīts daudzsistēmu iekaisuma sindroms bērniem (<i>Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS), Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)</i>)	Nav jāiekļauj: Mukokutāns limfmezglu sindroms [Kawasaki (Kawasaki)] (M30.3)
Z20.8	Iespēja inficēties un kontakts ar citām lipīgām slimībām	

2. Klīniskās rekomendācijas un klīniskie ceļi pediatrijā

2.1. Akūta COVID-19 klīniskās izpausmes bērniem, rīcības un terapijas taktika

Autori: D. Gardovska, J. Pavāre, G. Laizāne, I. Grantiņa, I. Ziemeļe

Ievads. Saslimstība ar Covid-19 bērnu populācijā ir zemāka nekā pieaugušo un biežāk nepārsniedz 13% no visiem laboratoriski apstiprinātajiem gadījumiem. Visu vecumu bērni var saslimt ar Covid-19, bet infekcijas biežums pieaug līdz ar bērnu vecumu (vidējais saslimušo bērnu vecums ir 6,5 gadi) [2 - 5].

Visbiežāk bērni inficējas mājās no simptomātiskiem vai asimptomātiskiem pieaugušiem, retāk no citiem bērniem pirmsskolas iestādēs un skolās vai ārstniecības iestādēs [6 - 9].

Covid-19 klīniskā norise bērniem 95% gadījumu ir vieglāka kā pieaugušajiem vai asimptomātiska, un nav pierādīts, ka slimības smagums ir atkarīgs no vecuma vai dzimuma. Tomēr ir aprakstīti arī smagi gadījumi, kad akūts Covid-19 bērniem norit ar pārmērīgu iekaisuma reakciju, izraisot vairāku orgānu bojājumu un šoku [1; 2].

Visos vecumos Covid-19 simptomi bērniem un pieaugušajiem ir līdzīgi, bet to biežums ir atšķirīgs (1.tabula) [10]. Kā biežākie Covid-19 simptomi bērniem tiek minēti drudzis un klepus, bet to biežums, salīdzinot ar pieaugušajiem, ir zemāks, tā pat kā apgrūtināta elpošana. Retākas klīniskās izpausmes bērniem var būt sāpes kaklā, aizlikts deguns un iesnas. Bērniem, jo īpaši jaundzimušajiem un zīdaiņiem, Covid-19 var noritēt ar drudzi, minimāliem respiratoriem simptomiem vai tikai gastrointestināliem simptomiem, kas nav raksturīgi pieaugušo populācijā. Tomēr jāpiemin, ka zīdaiņiem līdz 12 mēnešu vecumam Covid-19 var izpausties ar smaga bronholīta pazīmēm, kur nepieciešama ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļā [2; 11]. Jaundzimušajiem un zīdaiņiem smaga slimības norise var izpausties ar tādiem nespecifiskiem simptomiem kā uzbudinājums, nemiers, ēšanas grūtības, klusā hipoksija (samazināts SpO₂ bez citām acīmredzamām respiratorā distresa pazīmēm) un neiroloģiskiem simptomiem, piemēram, krampjiem [1; 2].

1. tabula. Covid-19 klīnisko simptomu biežums dažāda vecuma bērniem

Simptomi	Biežums (%) bērniem vecumā no 0 līdz 9 gadiem	Biežums (%) bērniem vecumā no 10 līdz 19 gadiem
Drudzis, klepus vai elpas trūkums	63	60
Drudzis	46	35
Klepus	37	41
Elpas trūkums	7	16
Mialģija	10	30
Iesnas	7	8
Rīkles iekaisums	13	29
Galvassāpes	15	42
Slikta dūša/vemšana	10	10
Sāpes vēderā	7	8
Diareja	14	14
Ožas vai garšas zudums	1	10

Smaga slimības gaita bērniem novērojama reti un biežāk tā sastopama zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam. Dati liecina, ka 80% gadījumu kritiski slimiem bērniem bijušas nopietnas pavadošas hroniskas slimības, biežāk imūnsupresija, onkoloģiskas slimības, kardiovaskulāras un elpceļu saslimšanas, kā arī liekais svars un cukura diabēts [2; 10].

Tikai nelielā daļā gadījumu bērniem ar Covid-19 tiek novērotas laboratorās izmaiņas, no tām biežākās ir:

- leikopēnija, neitropēnija vai limfocitopēnija,
- paaugstināta kreatīnkināze, seruma aminotransferāzes, LDH, kreatinīns,
- potenciāli smagas slimības marķieri ir CRP, prokalcitonīns, interleikīns 6, ferritīns, D-dimēri, limfocitopēnija.

Covid-19 ārstēšanas taktika bērniem galvenokārt ir simptomātiska un atbalstoša [1; 2]. Notiek klīniskie pētījumi, piemēram, par remdesivira, imūnmodulējošo un citu medikamentu pielietošanu Covid-19 ārstēšanā, tomēr dati nav pietiekami, lai bērniem droši rekomendētu kādu uz pierādījumiem balstītu antivirālu terapiju. Lai arī bērniem smaga vai kritiska slimības gaita novērojama reti, šo pacientu aprūpē un ārstēšanā nepieciešama multidisciplināras komandas iesaiste.

Atveseļošanās notiek vienas līdz divu nedēļu laikā pēc slimības parādīšanās. Amerikas pediatrijas akadēmijas dati liecina par bērnu mirstību no Covid-19 līdz 0,16% [10; 12; 13].

Covid-19 ir tieša un netieša ietekme uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti. Turpinās pētījumi par pēcinfekcijas traucējumu iespējamību, tāpēc bērnu aktīva dinamiska novērošana pēc akūtā slimības perioda ir ļoti nozīmīga.

Riska grupas* smagai slimības gaitai [2; 10].

Bērnu populācijā līdz šim nav definētas noteiktas riska grupas smagai slimības gaitai, bet infekcijai ir augstāks risks smagi norītēt šādām pacientu grupām:

1. Jaundzimušie un zīdaiņi līdz 1 gada vecumam;
2. Pacienti ar hroniskām blakusslimšanām:
 - respiratorās- bronhiālā astma, cistiskā fibroze un citas hroniskas plaušu slimības,
 - kardiovaskulārās- iedzimtas sirds slimības, arteriālā hipertensija,
 - endokrīnās- cukura diabēts,
 - renālās- hroniskas nieru slimības,
 - hematoloģiskās- hemoglobīnopātijas,
 - autoimūnas saslimšanas,
 - onkoloģiskas saslimšanas,
3. Imūnsupresīvi stāvokļi (piem., iedzimti un iegūti imūndeficīti, transplantātu recipienti, HIV infekcija, bioloģisko medikamentu lietošana);
4. Smagi ģenētiski, neiroloģiski vai metaboli stāvokļi;
5. Aptaukošanās;
6. Smēķēšana;
7. Grūtniecība.

Covid-19 slimības smaguma pakāpes. Rīcības un terapijas taktika [1; 2; 14].

20% bērnu Covid-19 norit asimptomātiski.

Viegla slimības gaita (33% gadījumu)
Klīniskie kritēriji un pazīmes.
Symptomātiski pacienti bez datiem par vīrusa pneimoniju (nav radioloģisku izmaiņu) vai hipoksiju. <u>Covid-19 klīniskās izpausmes bērniem:</u> - drudzis - klepus - nogurums - elpas trūkums (nav klīniski nozīmīgs) - muskuļu sāpes - citi nespecifiski simptomi (sāpes kaklā, deguna aizlikums, galvassāpes, caureja, slikta dūša, vemšana) - smaržas un/vai garšas zudums - neiroloģiski simptomi: reibonis, uzbudināmība, vājums, krampji.
Pacientu aprūpe un ārstēšana
Pacienti ar viegli noritošu Covid-19 (apstiprināts vai aizdomīgs gadījums) var tikt aprūpēti un ārstēti medicīnas iestādē, aprūpes centrā vai mājās. Vairumā gadījumos ārstēšanās iespējama mājās, izvērtējot katru gadījumu individuāli. Lēmuma pieņemšana balstās uz slimības klīniskām izpausmēm, atbilstošas aprūpes pieejamību, potenciāliem riska faktoriem smagai slimības norisei, kā arī apstākļiem mājās.

Izolācijas periods	10 dienas no Covid-19 saslimšanas sākuma ar nosacījumu, ka pēc simptomu (drudzis u. c. akūtas infekcijas pazīmes) izzušanas ir pagājušas ne mazāk kā 72 h.
Simptomātiska un atbalstoša terapija	• Pretdrudža un pretspāņu terapija: acetaminofēns vai ibuprofēns atbilstoši rekomendācijām un pacienta svaram. • Pietiekams šķidruma daudzums un adekvāts uzturs. • Klepus gadījumā atturēties no gulēšanas uz muguras. • Labi vēdinātas telpas, piemēram, bieža logu atvēršana. • Būtiski nodrošināt psihoemocionālo un sociālo atbalstu visiem pacientiem un ģimenēm (pievērst uzmanību bezmiegam, depresijas vai trauksmes pazīmēm).
Antibakteriālā terapija	• Antibakteriālā terapija vai profilakse viegla Covid-19 gadījumā nav rekomendēta.
Pacientu uzraudzība	• Nepieciešams nodrošināt attālinātas ārsta konsultācijas ik 24 stundas. • Jāizvērtē attālināti ik 24 stundas klīniskās pazīmes, kas var norādīt uz stāvokļa pasliktināšanos (elpas trūkums, sāpes krūtīs, dehidratācijas pazīmes u.c). • Bērnu vecākiem jāizskaidro simptomi un pazīmes, kas var liecināt par stāvokļa pasliktināšanos. <i>Šīs pazīmes ir: ātra vai sekla elpošana, stenoša elpošana vai apgrūtināta ēšana zīdaiņiem, zilganas lūpas vai seja, sāpes vai spiedoša sajūta krūtīs, pēkšņs apjukums, grūtības bērnu pamodināt vai nomodā vērojama apātija, nespēja uzņemt vai tolerēt šķidrumu.</i> <u>Paātrinātas elpošanas kritēriji:</u> ➤ < 2 mēn.- ≥ 60 x/min; ➤ 2-11 mēn.- ≥ 50 x/min; ➤ 1-5 gadi- ≥ 40 x/min.
Stāvokļa pasliktināšanās gadījumā pacientu nepieciešams nekavējoties hospitalizēt!	

Vidēji smaga slimības gaita (51% gadījumu)	
Zīdaiņi, kuriem Covid-19 norit ar drudzi.	
Pacienti, kuriem Covid-19 norit ar akūtām sāpēm vēderā, neiroloģisko simptomātiku (krampji, meningeālie simptomi, apziņas traucējumi).	
Ir sociālie apstākļi, kas var ietekmēt ambulatoro aprūpi.	
Pneimonija - klīniskie kritēriji	
Bērni Ir pneimonijas klīniskās pazīmes (klepus vai apgrūtināta elpošana+ paātrināta elpošana un/vai elpošanas palīg-muskulatūras	Pusaudzis Ir pneimonijas klīniskās pazīmes (drudzis, klepus, aizdusa, paātrināta elpošana), bet nav datu par smagu pneimoniju, skābekļa

līdzdalība), bet bērna vispārējais klīniskais stāvoklis nav smags. Paātrinātas elpošanas kritēriji: ➤ < 2 mēn.- ≥ 60 x/min; ➤ 2-11 mēn.- ≥ 50 x/min; ➤ 1-5 gadi- ≥ 40 x/min.	saturācija $SpO_2 \geq 90\%$ bez papildus O_2 atbalsta.
Pacientu aprūpe un ārstēšana	
<u>Pacientus ar vidēji smagu Covid-19 ārstē stacionārā.</u> <u>Ja pacientam ir pavadīti riska faktori* smagai slimības attīstībai, hospitalizē Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā (BKUS).</u>	
Izolācijas periods	10 dienas no Covid-19 saslimšanas sākuma ar nosacījumu, ka pēc simptomu (drudzis u. c. akūtas infekcijas pazīmes) izzušanas ir pagājušas ne mazāk kā 72 h.
Simptomātiska un atbalstoša terapija	• Pretdrudža un pretsāpju terapija: acetaminofēns vai ibuprofēns atbilstoši rekomendācijām un pacienta svaram. • Pietiekams šķidruma daudzums un adekvāts uzturs. • Klepus gadījumā atturēties no gulēšanas uz muguras. • Labi vēdinātas telpas, piemēram, bieža logu atvēršana. • Būtiski nodrošināt psihoemocionālo un sociālo atbalstu visiem pacientiem un ģimenēm (pievērst uzmanību bezmiegam, depresijas vai trauksmes pazīmēm).
Antibakteriālā terapija	• Rutīnā antibakteriālā terapija nav nepieciešama, ja vien nepastāv pamatotas aizdomas par bakteriālu infekciju. • Pacientiem < 5 gadu vecuma ar aizdomām par pneimoniju apsvērt uzsākt antibakteriālo terapiju, primāri izvēloties Amoksicilīnu vai Amoksicilīnu/klavulānskābi. • Vecākiem bērniem nepieciešamību uzsākt antibakteriālo terapiju izvērtē individuāli, izvērtējot risku bakteriālai infekcijai.
Pacientu uzraudzība stacionārā	• Pacientiem regulāri jāmonitorēt vitālās pazīmes, tai skaitā pulsa oksimetrija un, ja pieejamas, jāizmanto “Pediātriskās agrīnās brīdināšanas skalas”. • Jāseko līdzi klīniskām pazīmēm, kas var norādīt uz stāvokļa pasliktināšanos (elpas trūkums, sāpes krūtīs, dehidratācijas pazīmes u.c). • Bērnu vecākiem jāizskaidro simptomi un pazīmes, kas var liecināt par stāvokļa pasliktināšanos. <i>Šīs pazīmes ir: ātra vai sekla elpošana, apgrūtināta ēšana, zilganas lūpas vai seja, sāpes vai spiedoša sajūta krūtīs, pēkšņs apjukums, grūtības bērnu</i>

	<i>pamodināt vai nomodā vērojama apātija, nespēja uzņemt vai tolerēt šķidrumu.</i> <u>Paātrinātas elpošanas kritēriji:</u> ➤ < 2 mēn.- ≥ 60 x/min; ➤ 2-11 mēn.- ≥ 50 x/min; ➤ 1-5 gadi- ≥ 40 x/min.
Ja pacients ārstējas reģionālā slimnīcā, par terapijas taktiku nepieciešama BKUS bērnu pneimonologa attālināta konsultācija Zoom platformā. Telefona nr. 26384033	
Stāvokļa pasliktināšanās gadījumā pacientu, kurš ārstējas reģionālā slimnīcā pārved uz BKUS. Ja nepieciešams, konsultācija ar SMC bērnu reanimatologu.	

Smaga slimības gaita (7% gadījumu)	
Jebkura vecuma bērns ar drudzi, akūtām sāpēm vēderā vai smagu neiroloģisko simptomātiku UN hipoperfūziju (izmainīta apziņa, aukstas ekstremitātes, RL >2 vai <1 sek, vājš pulss, diurēze <1 ml/kg/h, hipotensija).	
Smaga pneimonija - klīniskie kritēriji	
Bērni Ir pneimonijas klīniskās pazīmes (klepus vai elpas trūkums) + vismaz viena no sekojošām pazīmēm: centrāla cianoze vai SpO₂ < 92%: smags elpas trūkums (paātrināta elpošana, stenēšana, izteikta palīgmuskulatūras līdzdalība), atteikšanās zīst krūti vai uzņemt šķidrumu, letarģisks izskats, apātija, ilgi gul, neatbild uz sociāliem stimuliem, monotoni raud, bezsamaņa, krampji. Paātrinātas elpošanas kritēriji: ➤ < 2 mēn.- ≥ 60 x/min; ➤ 2-11 mēn.- ≥ 50 x/min; ➤ 1-5 gadi- ≥ 40 x/min.	Pusaudzis Ir pneimonijas klīniskās pazīmes (drudzis, klepus, aizdusa, paātrināta elpošana) + vismaz viena no pazīmēm: elpošanas frekvence > 30 x/min, smags elpas trūkums, SpO₂ < 92% bez papildus O₂ atbalsta.
Pacientu aprūpe un ārstēšana	
<u>Pacientus ar smagi noritošu Covid-19 nepieciešams hospitalizēt un ārstēt BKUS, nepieciešamības gadījumā transportē ar SMC.</u> Stacionāros ir jābūt pieejamiem pulsa oksimetriem, funkcionālām skābekļa sistēmām un vienreizlietojamiem skābekļa pievades materiāliem (nazālās kanīles, maskas, maskas ar rezervuāru).	
Izolācijas periods	20 dienas no saslimšanas sākuma ar nosacījumu, ka pēc simptomu (drudzis u. c. akūtas infekcijas pazīmes) izzušanas pagājušas ne mazāk kā 72 h.
Skābekļa terapija	• Pacientiem ar dzīvību apdraudošām pazīmēm (<i>neelpo, apgrūtināta elpošana, smags respirators distress, centrāla cianoze, šoks, koma, krampji</i>) nekavējoties nepieciešams nodrošināt elpceļu caurlaidību, vadoties pēc ABCDE algoritma, un uzsākt skābekļa terapiju ar mērķa SpO₂ $\geq 94\%$ līdz pacienta stāvoklis ir stabils.

	• Pacienti, kuriem nav dzīvību apdraudošas pazīmes, bet SpO2 ir <92%, nepieciešams uzsākt skābekļa terapiju. • Pacienti stabilā stāvoklī mērķa SpO2 ir >94%. • Maziem bērniem priekšroka dodama skābekļa pievadei caur nazālām kanilēm. • Pacienti, kuri saņem skābekļa terapiju, ieteicams gulēt uz vēdera 8 līdz 12 stundas dienā.
Simptomātiska un atbalstoša terapija	• Pacienti nepieciešams nodrošināt adekvātu intravenozo rehidratāciju, kā arī koriģēt jebkuru elektrolītu disbalansu un metabolu acidozi. <i>Agresīva šķidrumu ievade var pasliktināt oksigenāciju.</i> • Pretsāpju un pretsāpju terapija: acetaminofēns vai ibuprofēns atbilstoši rekomendācijām un pacienta svaram. • Elpas trūkuma gadījumā telpām ieteicams būt vēsām. Veicināt relaksāciju, elpošanas tehnikas, pozas maiņu, kā arī ārstēt atgriezeniskos elpas trūkuma cēloņus. • Būtiski nodrošināt psihoemocionālo un sociālo atbalstu visiem pacientiem un ģimenēm (pievērst uzmanību bezmiegam, depresijas vai trauksmes pazīmēm).
Antibakteriālā terapija	• Empīriskā antibakteriālā terapija uzsākama tikai pacientiem ar pamatotām aizdomām par bakteriālu infekciju. • Pacienti, kuri saņem antibakteriālo terapiju, nepieciešams dinamiskā regulāri izvērtēt to nepieciešamību, balstoties uz mikrobioloģisko uzskaites rezultātiem un klīnisko stāvokli.
Venozas trombembolijas (VET) profilakse	• Pacienti ar smagu Covid-19 bieži novērojama koagulopātija, tomēr pediatriem pacientiem Covid-19 diagnoze nav iemesls, lai viennozīmīgi uzsāktu VET profilaksi. • VET riska faktorus jāizvērtē pēc pieejamiem standarta protokoliem (<i>BKUS Intensīvās terapijas ceļvedis v2.0, 35 lpp</i>). • Pacienti, kuriem nav identificēti iemesli antikoagulantu terapijas uzsākšanai augstās devās, priekšroka dodama profilaktiskai devai.
Pacientu uzraudzība stacionārā	• Pacientu aprūpē un terapijas izvēlē nepieciešama multidisciplinārās komandas iesaiste. • Pacienti regulāri jāmonitorē vitālās pazīmes, tai skaitā pulsa oksimetrija un, ja pieejamas, jāizmanto “Pediatrikās agrīnās brīdināšanas skalas”. • Rūpīgi jāseko līdzi pacienta vispārējam stāvoklim, klīniskām pazīmēm un izmeklējumu rezultātiem dinamiskā, kas var norādīt uz vispārējā stāvokļa pasliktināšanos, tai skaitā ARDS, multi-

	orgānu bojājuma sindroma, DIK, šoka un venozas vai arteriālas trombozes attīstību.
Stāvokļa pasliktināšanās gadījumā, pacientiem, kuri stacionārā ārstējas ārpus ITN, jāpieaicina reanimatologs un jālemj par pacienta tālāko ārstēšanos ITN.	

Kritiski smaga gaita (5% gadījumu)
Akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS)
• Attīstās laika posmā līdz 7 dienām kopš klīniski diagnosticētas pneimonijas sākuma vai jaunas apgrūtinātas elpošanas simptomātikas sākuma. • Krūškurvja attēldiagnostika (RTG, CT, USG)- konstatē abpusējus aizēnojumus, kas nav pilnībā izskaidrojams ar tilpuma pārslodzi, plaušu segmentāru vai totālu kolapsu vai iespējamu onkoloģisku procesu.
Sepse, septisks šoks
Akūta tromboze (akūta venoza trombembolija, akūts koronārs sindroms, akūts insults)
Multisistēmiskais iekaisuma sindroms bērniem (MIS-C)
Pacientu aprūpe un ārstēšana
<u>Pacientus ar kritisku Covid-19 gaitu (ARDS, sepsi, septisku šoku, akūtu trombozi vai MIS-C) nepieciešams stacionēt un ārstēt BKUS Intensīvās terapijas nodaļā.</u> Pacientu ārstēšana un aprūpe ir balstīta uz vietējām rekomendācijām un ieteikumiem, un pēc nepieciešamības koriģēta, vadoties pēc esošajiem apstākļiem.

Izmantotā literatūra:

1. World Health Organization. COVID-19 Clinical management. Living guidance. 25 January 2021. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Straight to the point of care. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201>. Feb 11, 2021
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics 2020; 145.
4. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. Pediatr Infect Dis J 2020; 39:355.
5. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis 2020; 20:1034.
6. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. Pediatrics 2020; 146.
7. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. JAMA Pediatr 2020; :e202430.
8. Brown NE, Bryant-Genevier J, Bandy U, et al. Antibody Responses after Classroom Exposure to Teacher with Coronavirus Disease, March 2020. Emerg Infect Dis 2020; 26.
9. Macartney K, Quinn HE, Pillsbury AJ, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2020.
10. CDC COVID data tracker. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to the CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html#demographics> (Accessed on September 23, 2020).
11. Vanhems P, Endtz H, Dananché C, et al. Comparison of the Clinical Features of SARS-CoV-2, Other Coronavirus and Influenza Infections in Infants Less Than 1-Year-Old. Pediatr Infect Dis J 2020; 39:e157.
12. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. EClinicalMedicine 2020; 24:100433.
13. Children and COVID-19: State Data Report A joint report from the American Academy of Pediatrics and the Children's Hospital Association Summary of publicly reported data from 49 states, NYC, DC, PR, and GU Version: 9/24/20.
14. <https://www.spkc.gov.lv/lv/arsta-lemuma-pienemsanas-algoritms-covid-19-pacienta-izolacijas-partrauksanu>. Publicēts: 23.04.2020. Atjaunināts: 14.01.2021.

2.2. Multisistēmiskā iekaisuma sindroma bērniem (MIS-C) ārstēšana

Ārstēšana veicama tikai Bērnu Klīniskā universitātes slimnīcā

1. versija

(lūdzu, ņemt vērā, ka sindroma pētniecība un ārstēšanas algoritmu pilnveide ir dinamisks process. Pirms šī algoritma lietošanas vienmēr pārbaudiet, vai nav notikusi informācijas atjaunināšana)

Autori: J. Pavāre, D. Gardovska, I. Lubaua, Z. Dāvidsone, I. Ziemeļe

Ievads. Multisistēmiskais iekaisuma sindroms bērniem (*multisystem inflammatory syndrome in children - MIS-C*) ir vēlīna sākuma Covid-19 asociēts akūts iekaisuma sindroms, kas visbiežāk manifestējas ar izteiktām vēdera sāpēm, šķidruma rezistentu šoku un kardiovaskulāru bojājumu. Vēl precīzi nenoskaidrotu iemeslu dēļ bērniem attīstās imūnās sistēmas regulācijas traucējumi ar smagu pārmērīgu iekaisuma reakciju, kas skar vairākas bērna orgānu sistēmās (visbiežāk bērniem ir respiratora, kardiāla, gastrointestināla, nervu sistēmas, āda iesaiste). SARS-Cov-2 izraisītā infekcija šajos gadījumos ir bijis palaidējmehānisms iekaisuma fenomenam, kas lielā mērā saistāms ar paša bērna organisma īpatnībām. Laika logs starp šīm divām Covid-19 manifestācijām parasti 21-25 dienas.

MIS-C pirmo reizi aprakstīja 2020.gada aprīlī Apvienotajā Karalistē. No pandēmijas sākuma ASV 2021. gada 8. janvārī kopā bija fiksēti 1659 MIS-C gadījumi, 26 ar letālām sekām; pacientu vidējais vecums 8 gadi, 57% zēnu.

Atbilstoši CDC MIS-C gadījuma definīcija ietver:

- 1) Persistējošs drudzis $>38^{\circ}\text{C}$ ilgāk par 24 h ;
- 2) Iekaisuma parametri analīzēs (kādi no sekojošā - neitrofīlija, limfopēnija, trombocitopēnija un augsts CRP, EGA, IL-6, LDH, ferritiīns, D dimēri, firinogēns, zems albumīns);
- 3) Multiorgānu disfunkcija (iesaistītas divas un vairāk orgānu sistēmas – kuņģa zarnu trakts, sirds, elpceļi, āda, nervu sistēma, nieres, asinsrade);
- 4) Ir izslēgta citu mikroorganismu etioloģija vai cits saslimšanas iemesls;
- 5) SARS-CoV-2 PCR un anti SARS-CoV-2 antivielas var būt pozitīvas vai negatīvas, izšķirošā ir epidanamnēze un COVID-19 ekspozīcija iepriekšējo 4 nedēļu periodā.

MIS-C klīniskā norise līdzinās nepilnai Kawasaki slimībai, Kawasaki slimībai ar šoku vai toksiskā šoka sindromam. Atšķirībā no klasiska Kawasaki sindroma, bērniem ar MIS-C biežāk

vēro gastrointestinālu iesaisti ar stiprām vēdera sāpēm, vemšanu, šķidru vēdara izeju, kā arī biežāk vēro kardiālu iesaisti un šoka pazīmes.

MIS-C ārstēšana. Pašreiz nav pieejamas vienotas pasaules vadlīnijas MIS-C ārstēšanas taktikā, ieteikumi ir balstīti, pamatojoties uz ekspertu viedokli, kas apvienots publikācijās un vadošo pasaules klīniku ieteikumiem.

Ārstēšanas taktiku izvēlas vadoties pēc MIS-C klīniskās prezentācijas jeb fenotipa (distributīvs šoks, kardiovaskulāra disfunkcija vai Kavasaki slimībai līdzīgs sindroms). Tomēr, ņemot vērā, ka klīniskās izpausmes var pārklāties, iniciāli ārstēšanā lielākai daļai pacientu ar vidēji smagi un smagi noritošu MIS-C pielieto antibakteriālo terapiju, uzsāk intravenozo imunoglobulīnu (IVIG) un profilaktisko antitrombotisko terapiju. Terapijas mērķis ir stabilizēt pacientus, kuriem MIS-C norit ar dzīvību apdraudošām klīniskām pazīmēm kā šoks, kā arī novērst ilgtermiņa komplikācijas kā koronāro artēriju aneirismas, miokarda fibrozi vai rētošanos un sirds ritma traucējumus.

Antibakteriālā terapija

- MIS-C klīniskā norise var būt līdzīga septiskam šokam un toksiskā šoka sindromam, līdz ar to, **visiem pacientiem ar multisistēmisku slimības norisi un šoku nepieciešams uzsākt empīrisku plaša spektra antibakteriālo terapiju.**
- Ja klīniskā norisē ir pazīmes **toksīnu mediētai slimībai** (*piemēram, eritrodermija*), **terapijā pievienojams Klindamicīns.**
- Pacientiem, uzsākot antibakteriālo terapiju, pēc iespējas ātrāk **nepieciešams ņemt asins uzņēmumus.**
- Antibakteriālās terapijas atcelšana var tikt apsvērta pēc 48 stundām, ja asins kultūras ir negatīvas, nav citu pierādījumu bakteriālai infekcijai un pacienta stāvoklis ir stabils.

Antivirālā terapija

- Tā kā MIS-C ir iekaisuma process, kas attīstās pēc infekcijas un nav saistīts ar vīrusa SARS-CoV-2 replikāciju, **antivirālā terapija** (*piemēram, Remdesivirs*) **nav indicēta lielākai daļai pacientu pat ja nazofaringeālās iztriepes PQR ir pozitīva.**

Imunomodulējošā terapija

Intravenozais imunoglobulīns (IVIG) – 1.solis

- IVIG ir **rekomendēts visiem pacientiem**, kuriem slimības klīniskā norise ir **atbilstoša pilnas vai nepilnas Kavasaki slimības kritērijiem.**
- Papildus IVIG rekomendēts **pacientiem ar vidēji smagu vai smagu MIS-C norisi** pat ja klīniskā norisē nav Kavasaki slimībai raksturīgās klīniskās pazīmes. Par vidēji smagu/smagu MIS-C liecina sekojoši kritēriji:
 - Šoks.
 - Kardiovaskulārās sistēmas iesaiste: samazināta kreisā kambara funkcija EhoKg; koronāro artēriju izmaiņas (dilatācija vai aneirismas) EhoKg; aritmija; paaugstināts proBNP un/vai troponīns.
 - Citas smagi noritošas klīniskās izpausmes, kas prasa pacienta ārstēšanos ITN.

Pacienti ar viegli noritošu slimību un, kuriem iztrūkst Kawasaki slimības klīniskie kritēriji ir dinamiskā novērojami. IVIG ievade apsverama, ja pacienta stāvoklis pasliktinās vai ir persistējošs drudzis (>5 dienas), paaugstināti iekaisuma marķieri, tai skaitā dinamiskā pieaugošs ferritīns.
IVIG deva ir 2g/kg vienreizējā devā, ievadot vēlams 8-12 stundu laikā vai, ja pacientam ir nozīmīga kardiovaskulārā nepietiekamība un pastāv bažas par šķidruma pārslodzi, deva var tikt sadalīta un ievadīta 2-3 dienu laikā. <i>Pastāv arī ieteikums, pacientiem, kuriem klīniskā norise nav līdzīga Kawasaki slimībai, IVIG deva var būt 1g/kg vienreizējā devā, ievadot 8-12 stundu laikā.</i>
Pacientiem SARS-CoV-2 seroloģiju ir ieteicams paņemt <u>PIRMS IVIG ievades uzsākšanas.</u>

<i>Glikokortikoīdi (GK) – 2.solis</i>
Metilprednizolons kā otrās pakāpes ārstēšana ir indicēta pacientiem, kuriem 24 stundas pēc IVIG saņemšanas nav vērojama uzlabošanās, pamatā saglabājoties drudzim. Sākotnēji GK terapija jāuzsāk intravenozi (IV) ar Metilprednizolonu 2mg/kg/dienā sadalot devu 2x dienā. <i>Smagas norises MIS-C gadījumā (šoks, izteiktas sistēmiskas izpausmes) jāapsver IV Metilprednizolonu uzsākt “pulsa terapijas” devā 10-30mg/kg/dienā (nepārsniedzot 1 g).</i>
Metilprednizolona terapija vienlaicīgi ar IVIG ieteikta pacientiem ar: - Smagu vai refraktāru šoku. - Klīniskā norise atbilst pilnai vai nepilnai Kawasaki slimībai UN ir riska faktori IVIG rezistencei, kas ir koronāro artēriju izmaiņas vai vecums zem 12 mēnešiem. - Persistējošs drudzis un dinamiskā pieaugoši iekaisuma marķieri (CRP, D-dimēri, ferritīns) IVIG ievades laikā.
Terapijas ilgums ar IV Metilprednizolonu ir 5 dienas vai, kamēr pacienta stāvoklis ir stabils un var tolerēt p/os GK (Prednizolona) terapiju. - Pēc IV Metilprednizolona terapiju turpina un pakāpeniski samazina ar p/os Prednizolonu pēc sekojošas shēmas: 1mg/kg/dienā, devu sadalot 2x dienā turpmākās 5 dienas un pēc tam 0,5mg/kg/dienā 1x dienā vēl 5 dienas. - Kopējais GK terapijas ilgums parasti ir 15 dienas, bet var būt līdz pat 4 nedēļām, ja slimība ir ieilgusi. - Ja GK terapija tiek uzsākta ar Metilprednizolona pulsu, tad uz p/os terapiju pāriet ar Prednizolonu 1mg/kg/dienā, devu sadalot 2x dienā. <i>Tālākai GK pakāpeniskai samazināšanai vēlams reimatologa konsultācija.</i> <i>* iespējams izvēlēties arī metilprednizolonu p/o prednizolonam ekvivalentā devā</i>

<i>Bioloģiskā terapija – 3.solis</i>
Bioloģiskā terapija apsverama kā trešās pakāpes ārstēšanas metode pacientiem ar MIS-C, kuriem nav vērojama klīniska uzlabošanās pēc saņemtās terapijas ar IVIG un GK. - Šīs terapijas uzsākšanai nepieciešams organizēt multidisciplināru konsīliju ar bērnu reimatologu piedalīšanos. - Pielietojamie medikamenti ir IL-1 inhibitori (Anakinra) vai IL-6 inhibitori (Tocilizumabs).

<i>Antitrombotiskā un antikoagulantu terapija</i>
Visiem pacientiem < 12 gadu vecuma neatkarīgi no koronāro artēriju izmaiņām un pacientiem ≥ 12 gadu vecuma, kuri nesaņem terapijā mazmolekulāros heparīnus,

antitrombotiskai terapijai indicēts Aspirīns devā 3-5mg/kg/dienā (maksimāli 100mg/dienā).

- Pacientiem ar koronāro artēriju ektāziju vai dilatāciju terapijā indicēts Aspirīns 3-5mg/kg/dienā un nepieciešama bērnu kardiologa konsultācija, lai izvērtētu nepieciešamību papildus antitrombotiskai/antikoagulantu terapijai.
- **Aspirīna terapijas ilgums ir no 4 – 6 nedēļām.**
- *Kontrindikācija Aspirīna terapijas uzsākšanai ir trombocītu skaits zemāks par 100,000 (80,000 pēc cita literatūras avota).*
- Pacientiem ≥ 12 gadu vecuma, kuriem ir risks vēnu trombemolijai^{1,2} (VTE) neatkarīgi no koronāro artēriju izmaiņām terapijā nepieciešams uzsākt profilaktiski Enoksaparīnu, sekojot anti-Xa faktoram (mērķis 0,2-0,4):
 - < 60 kg Enoksaparīns 0,5mg/kg/devā 2x dienā.
 - > 60 kg Enoksaparīns 30mg 2x dienā.
- Pacientiem ar vidēji smagu vai smagu sistolisko disfunkciju terapijā indicēts saņemt mazmolekulāros heparīnus, sekojot līdzī anti-Xa faktoram (mērķis 0,5-1,0) un nepieciešams bērnu kardiologa konsultāciju, lai izvērtētu efektīvāko terapiju un tās ilgumu.
- Visiem pacientiem, kuriem pastāv risks VTE ieteicamas kompresijas zeķes.
- Aspirīna terapijas laikā jāizvairās no Ibuprofēna un citu NSPL lietošanas.
- Aspirīna terapijas laikā nepieciešams izvērtēt nepieciešamību vakcinācijai pret gripu ar inaktivēto vakcīnu.

¹VTE riska faktori: aptaukošanās, centrālā venozā katetra esamība, hroniska iekaisuma slimība, estrogēnu saturošu kontracepcijas līdzekļu lietošana, anamnēzē VTE vai trombofīlija, VTE anamnēzē 1.pakāpes radniekam, ierobežota mobilitāte 30 dienas pirms stacionēšanas (nozīmīga trauma, liela apjoma operācija).

²VTE riska profilakses uzsākšanu jāizvērtē, ja pacientam pastāv asiņošanas risks: trombocītu skaits $< 50,000$, fibrinogēns < 100 mg/dL, pagarināts APTL, aknu vai nieru mazspēja, nesena vai esoša asiņošana, nesena operācija.

<i>Gastroprotektori</i>
• Pacientiem ārstēšanā pielietojot GK un/vai Aspirīnu nepieciešams nozīmēt Omeprazolu p/os 1x dienā. • Omeprazola devas p/os: ○ < 2 g.v.: 0,7 mg/kg ik 24 stundas ○ 10 – 20 kg: 10 mg/deva ik 24 stundas (max 20 mg/deva). ○ > 20 kg: 20 mg/deva ik 24 stundas (max 40 mg/deva).

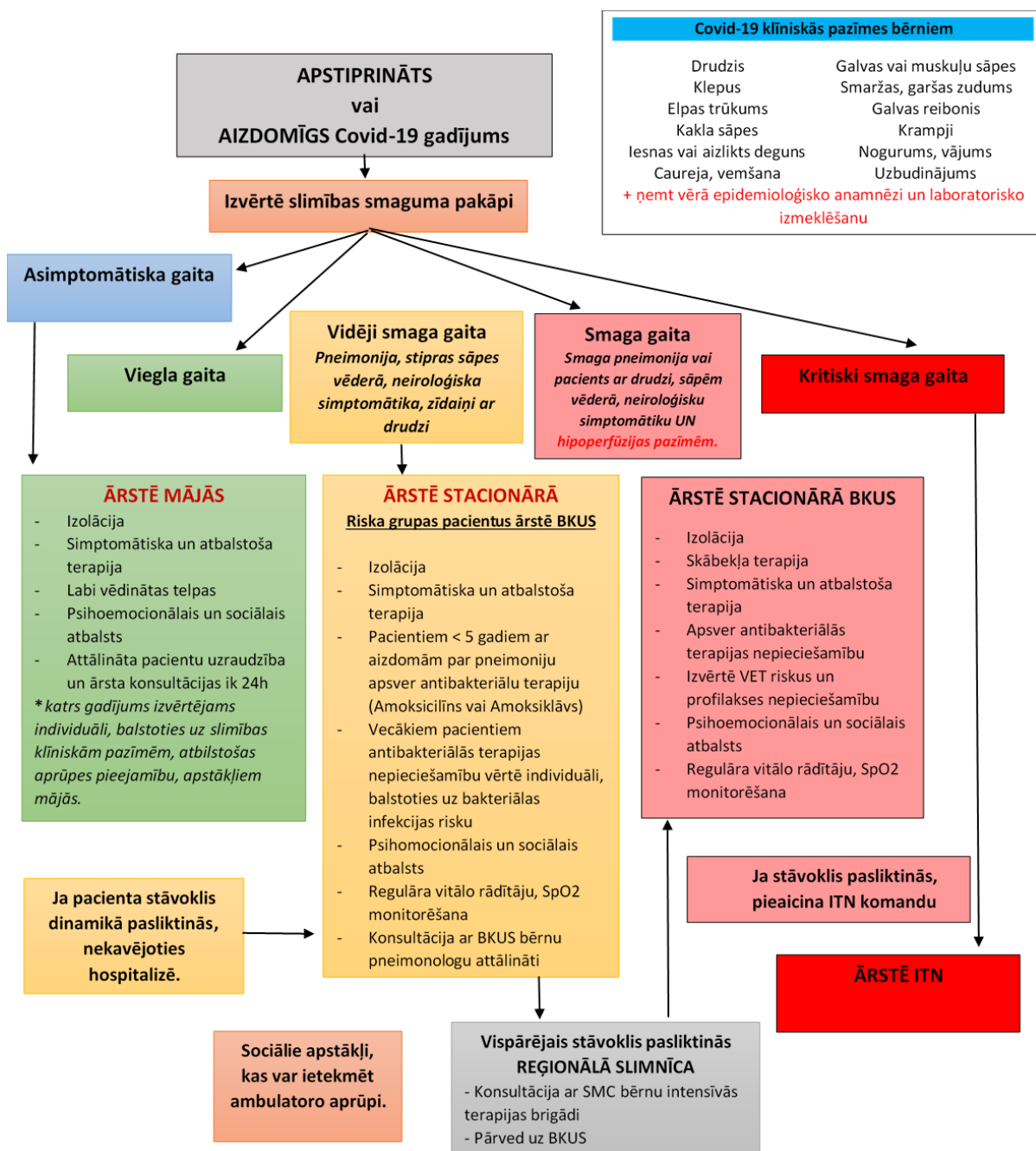
Pacienta ārstēšanā jāpiedalās multidisciplinārai komandai - gan izmeklēšanā, gan terapeitisku lēmumu pieņemšanā (ārstējošais ārsts, infektologs, reimatologs, kardiologs, ITN ārsts, virsārsts).

MIS-C ārstēšanas ieteikumi balstīti uz sekojošām atsaucēm:

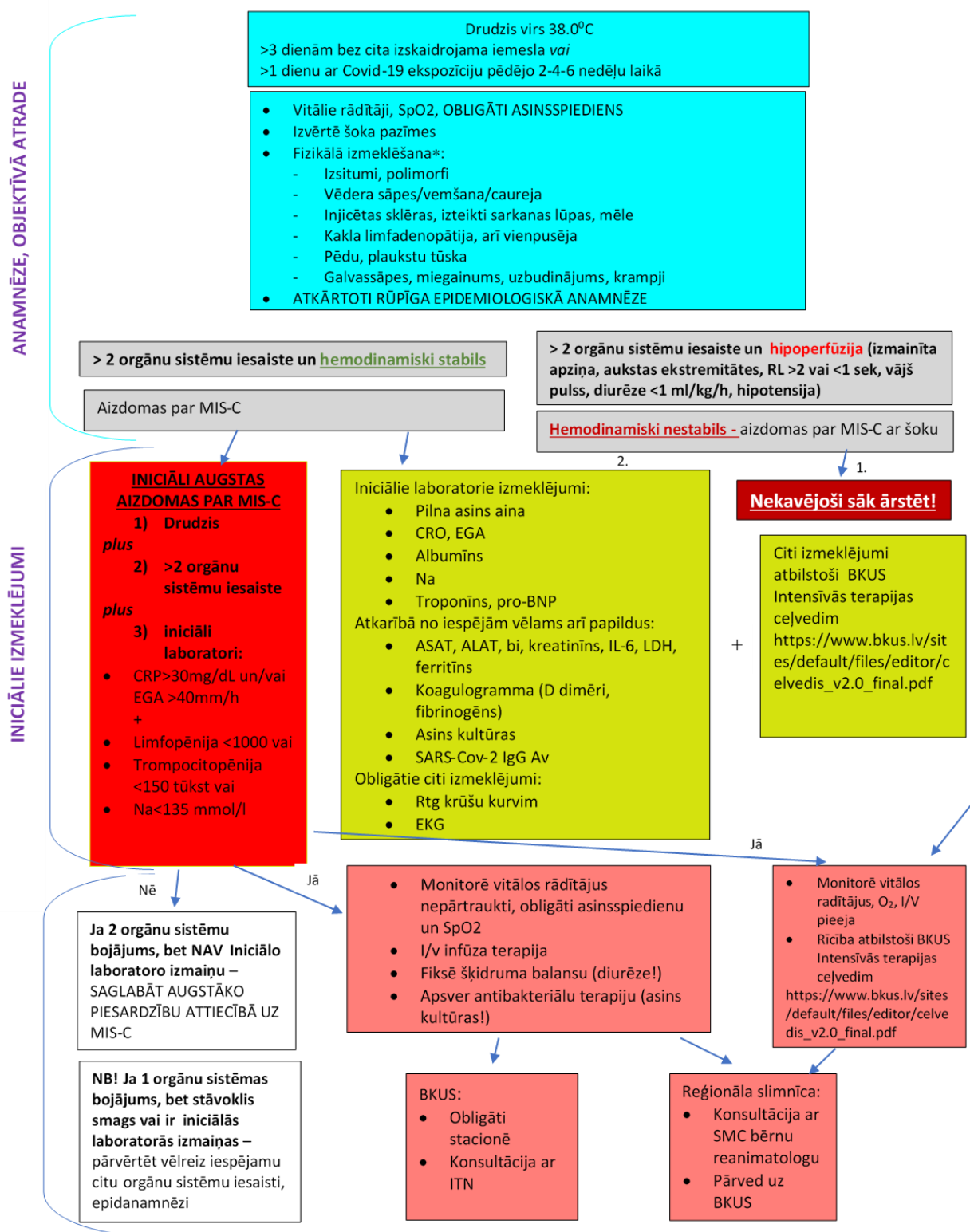
1. K. Chiotos, D. Corwin, L. Sartori, M. Congdon, J. Lavelle, Swami, J. Burnham, H. Bassiri, A. John, F. Balamuth, K. Cohn, M. Blackstone, J. Callahan, V. Kampalath, R. Rempell, M. Elias, T. Giglia, C. Witmer,

- D. Davis, C. Kerman, D. Whitney, E. Behrens, D. Teachey, C. Jacobstein. Emergency Department, ICU and Inpatient Clinical Pathway for Evaluation of Possible Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). **Posted:** May 2020. **Revised:** May 2020, June 2020, July 2020, September 2020. <https://www.chop.edu/clinical-pathway/multisystem-inflammatory-syndrome-mis-c-clinical-pathway>.
2. L.A. Hendersen, S.W. Canna, K.G. Friedmen, M. Gorelik, S.K. Lapidus, H. Bassari, E.M. Behrens, A. Ferris, K.F. Kernan, G.S. Schulert, P. Seo, M. Beth, F. Son, A.H. Tremoulet, R.S.M. Yeung, A.S. Mudano, A.S. Turner, D.R. Karp, J.J. Metha. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 72, (11), November 2020, pp 1791–1805. DOI 10.1002/art.41454.
 3. R. Harwood, B. Allin, C.E Jones, E. Whittaker, P. Ramnarayan, A.V Ramanan, M. Kaleem, R. Tulloh, M.J Peters, S. Almond, P.J Davis, M. Levin, A. Tometzki, S.N Faust, M. Knight, S. Kenny, on behalf of the PIMS-TS National Consensus Management Study Group. Review. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 133–41 Published Online September 18, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30304-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30304-7).
 4. M.B.F Son, K. Friedman. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. www.uptodate.com. Last updated: Sep 25, 2020.
 5. Washington University in St.Louis School of Medicine. Guidelines for the Evaluation and Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Last updated 09.12.2020. <https://www.stlouischildrens.org/sites/default/files/pdfs/MIS-C%20Guideline%2012.9.2020.pdf>
 6. Johns Hopkins All Children's Hospital Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Clinical Pathway. Last updated 24.09.2020. [https://www.hopkinsallchildrens.org/getattachment/89398c8a-922e-4d09-8ecb-aaa7e4f6e238/Multisystem-Inflammatory-Syndrome-in-Children-\(MIS-C\)-Clinical-Pathway](https://www.hopkinsallchildrens.org/getattachment/89398c8a-922e-4d09-8ecb-aaa7e4f6e238/Multisystem-Inflammatory-Syndrome-in-Children-(MIS-C)-Clinical-Pathway)
 7. Meeting Report: The immunune roadmap for understanding multi-system inflammatory syndrome in children: opportunities and chalanges, *Nature Medicine* December 2020, 1819-1824
 8. R. Balmaks, I. Veġeris, A. Tomiņa. BKUS Bērnu intensīvās terapijas ceļvedis v2.0., 2020.

2.3. Klīniskais ceļš – Akūtas norises COVID-19 bērniem



2.4. Klīniskais ceļš – Bērna ar drudzi un aizdomām par MIS-C izvērtēšana



3. Rekomendācijas ģimenes ārstiem

3.1. COVID-19 pacientu novērošana un nosūtīšana uz stacionāru

Aicinām izmantot COVID-19 pacienta neklātienes konsultācijas shēmu un veselības stāvokļa novērtējuma tabulu (*skatīt abus pielikumus*). Materiāls no BMJ žurnāla, kas publicēts 2020. gada 25.martā, *Covid-19: a remote assessment in primary care*. BMJ 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1182> (Published 25 March 2020) Cite this as: BMJ 2020;368:m1182, kā arī 2020. gada 12. novembrī Greenhalgh T, Thompson P, Weiringa S, et al. What items should be included in an early warning score for remote assessment of suspected COVID-19? qualitative and Delphi study. BMJ Open 2020;10:e042626. doi:10.1136/bmjopen-2020-042626

<https://bmjopen.bmj.com/content/10/11/e042626>

Ja pacients izskatās vai izklausās ļoti slims, piemēram, pārāk aizelsies, lai parunātu, uzreiz uzdodiet galvenos klīniskos jautājumus. Pārbaudiet elpošanas funkcijas: smagi slimi pacienti nereti nespēj runāt pilnos teikumus.

Vai Jums ir apgrūtināta elpošana?

Vai šodien ir sliktāk nekā vakar?

Kā elpas trūkums Jums traucē?

Kurus (pneimonijas) pacientus sūtīt uz slimnīcu?

- temperatūra $>38^{\circ}\text{C}$ (*attiecas uz pneimonijas pacientiem – drudzis, klepus, tahipnoja un/vai dispnoja*);
- elpošanas ātrums > 20 elpas vilcieni minūtē (labāk, ja skaita cilvēks no malas, kamēr slimnieks to nemana);
- pulss >90 sitieni minūtē ar pēkšņu apjukumu;
- skābekļa piesātinājums $\leq 94\%$, ja ir iespēja noteikt pulsa oksimetrijas rādījumu (mērīt 3-4 reizes uz dažādiem pirkstiem, labāk 2. un 3.pirksts).
-

Iespējamie COVID-19 infekcijas simptomi:

- | | |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| ➤ paaugstināta temperatūra, | ➤ kakla sāpes, |
| ➤ klepus, | ➤ aizlikts deguns, |
| ➤ nogurums, | ➤ galvas sāpes, |
| ➤ elpas trūkums, | ➤ caureja, |
| ➤ mialģija, | ➤ slikta dūša un vemšana, |
| ➤ anoreksija, | ➤ ožas vai garšas sajūtu traucējumi. |

Iespējama arī asimptomātiska norise.

Smagas slimības gaitas riska faktori:

- vecums > 65 gadiem,
- smēķēšana,
- aptaukošanās,
- cukura diabēts,
- arteriāla hipertensija,
- sirds slimības,
- hroniskas plaušu slimības,
- cerebrovaskulāras slimības,
- hroniska nieru slimība,
- imūnsupresija,
- onkoloģiskas slimības.

Pieci COVID-19 simptomi, kas var liecināt par sliktu slimības gaitu:

- ilgstošs drudzis (> 7 dienām),
- elpas trūkums,
- zems asiņu skābekļa piesātinājums asinīs,
- muskuļu sāpes,
- blakusslimības.

COVID-19 var izpausties kā:

- augšējo elpceļu vīrusa infekcija (piemēram, sāpošs kakls),
- apakšējo elpceļu infekcija (piemēram, klepus, drudzis un viegla aizdusa),
- gripai līdzīga slimība (ar drudzi, drebuļiem, galvassāpēm un mialģiju),
- kuņģa-zarnu trakta slimība (ar sāpēm vēderā, sliktu dūšu, vemšanu un caureju).

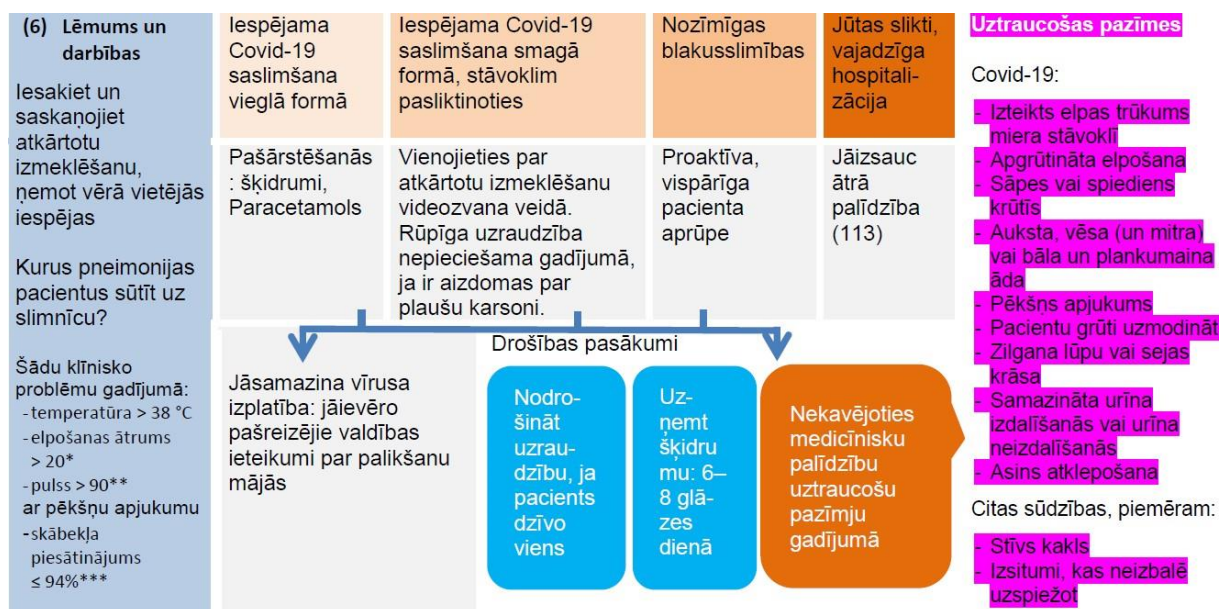
COVID-19 plaušu bojājumi mēdz izpausties kā perfūzijas defekts (t. i., grūtības pārnest skābekli pāri *alveolārajai membrānai*), nevis elpošanas defekts (grūtības nogādāt gaisu alveolās kā astmas gadījumā).

3.2. COVID-19: neklāties konsultācijas

Īsas norādes pacienta stāvokļa novērtēšanai ar videozvana vai telefona palīdzību.

Šī informācija ir paredzēta izmantošanai primārajā aprūpē. Tā ir balstīta uz 2020. gada martā BMJ Journals publicētiem datiem, kuri lielākoties iegūti no slimnīcas apstākļos veiktas aprūpes Ķīnā. Papildināts 2020. gada 12. novembrī.

(1) Sagatavošanās Sagatavojieties un izvēlieties sazvanišanās veidu	Glabājiet SPKC vietnē publicētos ieteikumus ērti pieejamā vietā: https://spkc.gov.lv/lv/	Videozvans ir noderīgs šādos gadījumos: - smagas slimības; - satraukti pacienti; - blakusslimības; - vājdzirdīgi pacienti.	Noskaidrojiet, vai pacienta medicīnas vēsturē ir šādi riska faktori: - diabēts; - grūtniecība; - smēķēšana; - hroniskas aknu vai nieru slimības; - HOPS; - steroīdu vai imunosupresīvā terapija; - sirds un asinsvadu slimības; - astma.	Klīniskās pazīmes Klepus T _{37,5-38 °C} T>38 °
(2) Savienošāns Ja iespējams, veiciet videozvanu; ja nē – zvaniet pa telefonu	Pārbaudiet video un audio savienojumu Vai redzat un dzirdat mani?	Identificējiet pacientu Vārds Dzimšanas datums	Noskaidrojiet pacienta atrašanās vietu Kur jūs pašlaik atrodaties?	Pierakstiet pacienta telefona numuru gadījumam, ja savienojums pārtrūkst Pēc iespējas rūpējieties par pacienta privātumu Nogurums Krēpas Elpas trūkums
(3) Sazvanišanās Uzreiz noskaidrojiet pacienta stāvokli	Ātrais novērtējums Ja pacients izskatās vai izklausās ļoti slim, piemēram, pārāk aizsies, lai parunātu, uzreiz uzdodiet galvenos klīniskos jautājumus			Noskaidrojiet, ko pacients konsultācijā vēlas saņemt, piemēram: - klīnisko novērtējumu; - nosūtījumu; - izziņu; - drošības sajūtu; - padomus par pašizolāciju. Muskuļu sāpes Sāpošs kakls Galvassāpes
(4) Medicīnas vēsture	Saskare Tuvs kontakts ar apstiprinātu Covid-19 pacientu Ģimenes loceklis neijūtas labi Profesija riska grupā	Pašreizējās slimības vēsture Pirmo simptomu parādīšanās datums	Biežākās izpausmes Klepus Nogurums Drudzis Elpas trūkums Klepus parasti ir sauss, bet mēdz būt arī krēpas Līdz 50% pacientu konsultācijas laikā nav drudža pazīmes	Drebuļi Aizlikts deguns Nelabums vai vemšana
(5) Izmeklēšana Pēc iespējas novērtējiet pacienta fizisko un garīgo veselību	Telefona sarunas laikā lūdziet pacientam pašam vai aprūpētājam aprakstīt: - elpošanas stāvokli; - sejas un lūpu krāsu.	Videozvana laikā noskaidrojiet: - kā pacients kopumā izturas - kāda ir pacienta ādas krāsa.	Pārbaudiet elpošanas funkcijas: smagi slimi pacienti nereti nespēj runāt pilnos teikumus Vai jums ir apgrūtināta elpošana? Vai šodien ir sliktāk nekā vakar? Kā elpas trūkums jums traucē? Pacients varētu izdarīt dažus mērījumus, ja viņam ir mājās savi medicīniskie piederumi: - Temperatūra; - Pulss; - Elpošana; - TA; - Pulsa oksimetrija.	Caureja Jebkādas blakusslimības Ožas un garšas sajūtu traucējumi



* Elpas vilcieni minūtē

** Sītiņi minūtē

*** Ja pašam ir iespēja noteikt pulsa oksimetrijas rādījumu

3.3. COVID-19 pacienta veselības stāvokļa novērtējuma tabula

SARKANAS TRAUKSMES KRITÉRIJI – ja pacientiem ir tālāk minētie simptomi, jāizsauc NMP						
Šoks vai perifēro funkciju atslēgšanās		Izteikts elpas trūkums		Citi kritiski simptomi, kuri, iespējams, nav saistīti ar COVID-19, piemēram:		
• Samazināts apziņas līmenis • Ekstremitātes ir aukstas, mitras un lipīgas • Bālums – āda ir plankumaina, pelnu krāsā, zila vai ļoti bāla • Samazināta urīna izdalīšanās – pēdējās 24 stundās urīna bijis maz vai nemaz		• Strauja un izteikta elpošanas pasliktināšanās pēdējās stundas laikā • Jaunizveidojies elpas trūkums miera stāvoklī • Jaunizveidojusies nespēja pabeigt teikumus • Pēkšņs elpas trūkums		• Izteiktas sāpēs krūškurvja centrālajā daļā • Kolapss		
PARAMETRI PACIENTIEM, KAM NAV KRITISKU SIMPTOMU VAI PAZĪMJU						
		0 punkti	1 punkts	2 punkti	3 punkti > nosūtīt steidzami	Aprēķināt
1	Sirdsdarbība (sitieni minūtē) <i>(ja nav informācijas par sirdsdarbību, atzīmējiet 1 punktu)</i>	51-90	41-50 vai 91-110 vai datu nav	111-130	≤ 40 VAI > 130, ja tam nav skaidrojuma	
2a	Elpas trūkums	Nav elpas trūkuma	Elpas trūkums mērenas piepūles laikā, piemēram, ejot no istabas uz istabu	Elpas trūkums mērenas piepūles laikā, piemēram, pieceloties no krēsla	Izteiktas elpošanas grūtības, nespēj miera stāvoklī pabeigt teikumus	Augstākais no 2a vai 2b
2b	<u>vai</u> Elpošanas ātrums (elpas vilcieni minūtē)	12-20	21-24	9-11 vai 25-29	8 vai mazāk/30 vai vairāk	
3	Elpas trūkuma gaita	Tāpat, kā iepriekšējā dienā vai labāk	Elpas trūkums, izteiktāks nekā iepriekšējā dienā	-	Izteikta pasliktināšanās pēdējās stundas laikā	
4a	Skābekļa piesātinājums miera stāvoklī (mērīt 3 – 4 reizes uz dažādiem pirkstiem)	96% un vairāk	95% (neveikt 40 soļu testu bez uzraudzības)	94% (neveikt 40 soļu testu bez uzraudzības)	93% vai mazāk (neveikt 40 soļu testu bez uzraudzības)	Augstākais no 4a, 4b un 4c

4b	<u>vai</u> Piesātinājums pēc 40 soļiem	Samazinājums par 0-1%	-	Samazinājums par 2%	Samazinājums par 3% vai vairāk	
4c	<u>vai</u> Izteikts nogurums vai nespēks	Nav vai vieglā formā	Redzami nogurušāks, veicot parastas darbības	Grūtības izkāpt no gultas	Noguruma dēļ nespēj parunāt	
5a	Temperatūra	≤ 38 °C	38,1-39 °C	> 39 °C vai < 35 °C	-	Augstākais no 5a vai 5b
5b	<u>vai</u> Drudžaina sajūta ar drebuļiem	Nav	Drudzis vai drebuļi	Nekontrolējami drebuļi	-	
6	Laiks kopš pirmo simptomu parādīšanās (dienas)	7 vai mazāk	8 vai vairāk	-		
7	Muskuļu sāpes	Nav vai vieglā formā	Mērenas	Izteiktas		
8	Kognitīvo spēju pasliktināšanās	Nav	Samazināta modrība	Jaunizveidojies apjukums, saasinās	Samazināts apziņas līmenis	
9	Blakusslimības	Nav	Ir	-	-	
10	Citi smaga iznākuma riska faktori (piemēram, vecums, ne-baltā etniskā piederība, augsts KMI)	0-2	3 vai vairāk	-	-	
KOPĀ						
REZULTĀTU INTERPRETĀCIJA						
Punktu skaits		Provizorisks interpretācija		Provizorisks rekomendācija		
7 vai vairāk punkti kopā <u>vai</u> 3 punkti jebkurā no pozīcijām <u>vai</u> izteikti augstas klīniskās bažas		AUGSTS RISKS		Steidzama nosūtīšana uz slimnīcu		
4-6 punkti kopā <u>vai</u> augstas klīniskās bažas		MĒRENS RISKS		Izsaukt NMP		
0-3 punkti kopā		ZEMS RISKS		Sniegt ieteikumus un turpināt uzraudzīt mājās		

Greenhalgh T, Thompson P, Weiringa S, et al. What items should be included in an early warning score for remote assessment of suspected COVID-19? qualitative and Delphi study. BMJ Open 2020;10:e042626. doi:10.1136/bmjopen-2020-042626
<https://bmjopen.bmj.com/content/10/11/e042626>

3.4. Ģimenes ārsta attālināti jautājumi pacientam

Jautājumi, kurus ieteicams uzdot pacientiem, ar kuriem saziņa notiek telefoniski vai citā veidā attālināti un ir aizdomas par Covid-19:

1. Vai ir paaugstināta t° ?
Ja, jā, tad konkretizēt, cik/ vai ir drudzis vai drebuļi, vai nekontrolējami drebuļi
2. Vai ir bijusi paaugstināta t° pēdējo 3 dienu laikā, tās raksturojums
3. Cik reizes minūtē pacients elpo? (labāk, ja elpošanas biežumu 1 minūtē skaita cits cilvēks, kamēr pacients pats to nemana)
4. Vai ir elpas trūkums un kā konkrēti tas izpaužas?
 - Vai Jums ir apgrūtināta elpošana? Vai šodien ir sliktāk kā vakar? Kā elpas trūkums Jums traucē: elpas trūkums mērenas piepūles laikā, piemēram, ejot no istabas uz istabu; pieceļoties no krēsla; izteiktas elpošanas grūtības; nespēj miera stāvoklī pabeigt teikumus
 - Novērtējiet elpas trūkuma gaitu: tāpat, kā iepriekšējā dienā vai labāk; elpas trūkums, izteiktāks nekā iepriekšējā dienā; izteikta pasliktināšanās pēdējās stundas laikā
5. Kāds ir pulsa biežums minūtē?
6. Vai ir klepus? Ja, jā, tad:
 - cik reizes stundā, dienā vai citā ārsta izvēlētā laikposmā
 - ar vai bez krēpām
 - ar vai bez sāpēm krūškurvī
7. Vai ir ožas zudums? Ja, jā, tad kā konstatēts.
8. Vai ir garšas zudums?
9. Vai ir normāla urinācija, vai samazināta?
10. Vai ir normāla vēdera izeja? Vai nav caureja?
11. Vai ir zināms O_2 (skābekļa) piesātinājums? Ja pacientam ir pulsoksimetrs, mērīt 3-4 reizes uz dažādiem pirkstiem, labāk 2. vai 3.pirksts
12. Vai ir izteikts nogurums vai nespēks? Grūtības izkāpt no gultas, noguruma dēļ nespēj parunāt
13. Vai ir kādi citi simptomi/ sūdzības, kuriem/-ām pacients vēlas pievērst īpašu uzmanību?
14. Vai pacients atrodas mājās viens pats, vai ir kāds, kas var palīdzēt un novērtēt stāvokli?

4. pielikums

4. Rekomendētie izmeklējumi hospitalizētiem pacientiem ar apstiprinātu COVID-19 infekciju vai aizdomu gadījumā

<u>Iestādoties un dinamikā pēc klīniskām indikācijām</u> • Pilna asinsaina (limfocītu skaits) • ALAT, ASAT, kreatinīns, KFK, Ferritīns, CRO • Protrombīns, INR, Fibrinogēns, D-dimēri	<u>Seroloģiskā izmeklēšana</u> • HBs ag • anti-HCV, ja iepriekš nav slimojis ar C hepatītu • HIV tests
<u>Riska novērtēšanai</u> • LDH • Troponīns (ja ↑, atkārto ik 2-3 d.) • EKG (izvērtē QT)	<u>Pēc klīniskām indikācijām</u> • Hemokultūra • EGR, prokalcitonīns • Urīna analīze, olbaltums urīnā • Il-6 • beta-HCG sievietēm reproduktīvā vecumā, ja aizdomas par grūtniecību
<u>Radioloģiskā izmeklēšana</u> • Plaušu Rtg • Bezkontrasta CT plaušām tikai, ja tas mainīs taktiku	<u>Infekciju kontrole</u> • SARS-CoV-2 tests, ja nav iepriekš veikts • Testēšanu uz gripu, RSV un citiem respiratoriem vīrusiem • Ja aizdomas par superinfekciju, krēpu uzsējums vai PŅR, Legionellu ag urīnā, Streptokoku ag urīnā
<u>Imūnkompromitētiem pacientiem</u> • Krēpu izmeklēšana uz pneimocistu infekciju (bez krēpu inducēšanas) • Ja klīniski indikācijas, uzsējumi uz sēnītēm, ARB	
<u>Papildus izmeklēšana pacientiem, kuriem plāno KS vai imūnterapiju</u> • T-spot (Quantiferon) tests – ja pacients no zemāka dzīves līmeņa valstīm, bezpajumtnieks, bijis ieslodzījumā, un ja nav anamnēzē TB infekcija • anti-HBc, anti-HBs	

Prokalcitonīns var būt normas robežās pirmās 7-10 dienas, var pieaugt vēlāk pat bez bakteriālas infekcijas pievienošanās.

5. pielikums

5. COVID-19 pacientu ārstēšanas algoritms atkarībā no slimības smaguma pakāpes (PSKUS, RAKUS)

Autori: Prof. U.Dumpis, prof. L.Vīksna, asoc.prof. I.Tolmane, dr. D.Žentiņa, dr. A.Vilde, dr. M.Madelāne, dr. A.Grāmatniece

Gaita ⁱ	Asimptomātiska/ presimptomātiska slimība	Viegla slimība	Vidēji smaga slimība	Smaga slimība	Kritiska slimība
Covid-19 raksturīgie simptomi ⁱⁱ	NAV	IR	IR	IR	IR
Elpas trūkums / elpošanas frekvence	NAV / NORMA	NAV / NORMA	IR / ≤ 30 x min	IR / >30 x min	IR / > 30x min, palīg- muskulatūras iesaiste
SpO2 telpas gaisā	NORMA	NORMA	90-94%	<90%	- Elpošanas nepietiekamība (pO2 arteriālo asins gāzu an. < 60 mmHg)
Izmaiņas RTG vai DT	NAV	NAV	IR	IR	IR
Steroīdi	NAV NEPIECIEŠAMI	NAV NEPIECIEŠAMI	Deksametazons 6 mg x 1 p/o vai i/v līdz 10 dienām		
Remdesivirs 200 mg i/v 1. dienā, pēc tam 100 mg i/v dienā 5 dienas	NAV INDICĒTS	NAV INDICĒTS	APSVERAMS Rekomendē uzsākt līdz 10. slimības dienai. NENOZĪMĒT/PĀRTRAUKT, ja ALAT > 5 x virs N un GFĀ < 30 ml/min. Pacientiem ar dziļu imūnsupresiju (ķīmijterapija, AIDS, transplantācija) remdesivīru var nozīmēt jebkurā slimības dienā un pat atkārtoti, ja ir klīniskas pazīmes un pierādījumi par vīrusa persistenci ⁱⁱⁱ		NENOZĪMĒ, ja MPV
Antibakteriāla terapija	Bakteriāla koinfekcija novērojama ļoti reti (~7% gadījumu) ^{iv} . Noteiktu kritēriju bakteriālas koinfekcijas pierādīšanai nav. Pirms antibakteriālās terapijas uzsākšanas: asins uzsējums no abu roku vēnām, krēpu uzsējums, leģionellu, pneimokoku Ag urīnā. Empīriskā antibakteriālā terapija, ja aizdomas par bakteriālu koinfekciju (klīniskās gaitas un laboratoro/radioloģisko rādītāju pasliktināšanās: pieaugoša leukocitoze ar novirzi pa kreisi, procalcitonīns > 0,5, negatīva CRO dinamika): amoksicilīns/klavulānskābe 1,2g ik 8h iv (deva jāpielāgo nieru funkcijai) vai Ceftriaksons 2,0 ik 24h i.v. vai Doksiciklīns 100mg ik 12h po. Ja rezistentas bakteriālas infekcijas riska faktori vai septisks šoks: piperacilīns/tazobaktāms 4,5 g i/v 4x dienā (deva jāpielāgo nieru funkcijai); Pēc 48 h vērtējama antibakteriālās terapijas efektivitāte, apsverama deeskalācija vai pārtraukšana. Nenožīmēt antibiotikas, ja apstiprināts Covid-19 un radioloģiski perifēra bilaterāla infiltrācija, PCT <0,25^v, nav ITN pacients.				

ⁱ Clinical Management of COVID-19, Interim guidance, 27 May 2020, WHO.

Covid-19 Treatment Guidelines, 17 December 2020, NIH. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>

ⁱⁱ Iespējamie Covid-19 infekcijas simptomi: paaugstināta temperatūra, klepus, nogurums, elpas trūkums, mialģija, anoreksija, kakla sāpes, aizlikts deguns, galvas sāpes, caureja, slikta dūša un vemšana, smaržas vai garšas sajūtu traucējumi.

ⁱⁱⁱ Marie Helleberg, Carsten Utoft Niemann, Kasper Sommerlund Moestrup, Ole Kirk, Anne-Mette Lebech, Clifford Lane, Jens Lundgren Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy J Infect Dis. 2020 Sep 1;222(7):1103-1107. doi: 10.1093/infdis/jiaa446

^{iv} Langford, BJ, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2020 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32711058; PMCID: PMC7832079.

^v Dolci, A, et al. Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients" Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), vol. 59, no. 2, 2021, pp. 433-440. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1361>

6. pielikums

6. Ieteikumi COVID-19 pacientu veselības aprūpei

6.1. COVID-19 pēchospitalizācijas uzraudzība

Kritēriji izolācijas izbeigšanai (1, 2, 3)

1. **Klīniskie kritēriji**, kas jāvērtē pacientu izolācijas izbeigšanai noteiktajā dienā:

- ne mazāk kā 72 h normāla ķermeņa temperatūra, nelietojot pretdrudža līdzekļus;
- citu akūtas infekcijas slimības simptomu klīniska uzlabošanās.

2. **Laika intervāls** no saslimšanas sākuma atkarībā no slimības klīniskas gaitas:

Slimības klīniskā gaita un riska grupas	Laika intervāls VAI alternatīvais variants
Bezsimptomu infekcija	10. dienā pēc COVID-19 laboratoriskās apstiprināšanas. Atsevišķos gadījumos izolācija var būt pārtraukta agrāk, balstoties uz asins parauga seroloģiskās izmeklēšanas rezultātu*.
Viegla vai vidēji smaga gaita	10. dienā no COVID-19 saslimšanas sākuma (nosaka ārstējošais ārsts, veicot pacienta aptauju) ar nosacījumu, ka pēc simptomu (drudzis u. c. akūtas infekcijas pazīmes) izzušanas jāpaiet ne mazāk kā 72 h. Alternatīvs variants: stacionāriem pacientiem negatīvs SARS-CoV-2 RNS tests, izmeklējot divus secīgi ņemtus elpceļu paraugus ar 24 stundu intervālu.
Smaga gaita Riska grupas: • pacienti ar dekompensētu hronisku slimību • pacienti ar imūnsupresiju (transplantāta recipients, ilgstoša kortikosteroīdu vai cita imūnsupresīva terapija, pretvēža ķīmijterapija, ar HIV inficētā persona ar zemu CD4 skaitu, imūndeficīts u.c.)	20. dienā no saslimšanas sākuma (nosaka stacionārā ārstējošais ārsts, veicot pacienta aptauju) ar nosacījumu, ka pēc simptomu (drudzis u. c. akūtas infekcijas pazīmes) izzušanas jāpaiet ne mazāk kā 72 h. Alternatīvs variants: stacionāriem pacientiem negatīvs SARS-CoV-2 RNS tests, izmeklējot divus secīgi ņemtus elpceļu paraugus ar 24 h intervālu.

*Personām bez slimības simptomiem, kurām ir noteikta SARS-CoV-2 nukleīnskābes (RNS) klātbūtne un konstatētas IgG klases antivielas pret SARS-CoV-2, jo minēto antivielu klātbūtne liecina par neaktīvu COVID-19 infekciju – pacients vairs nav infekciozs un izolācija nav nepieciešama.

Ārstēšanas rekomendācijas (3,4)

1. Venozo trombemboliju (VTE) profilakse indicēta, ja:

- Modificētais IMPROVE-VTE* skaitlis ≥ 4 vai,
- Modificētais IMPROVE-VTE skaitlis ≥ 2 un D-dimēru līmenis $> 2 \times$ virs normas vai,
- Vecums ≥ 75 gadiem vai,
- Vecums virs 60 gadiem un D-dimēru līmenis $> 2 \times$ virs normas vai,
- Vecums 40-60 gadi un D-dimēru līmenis $> 2 \times$ virs normas, un anamnēzē DVT vai ļaundabīgs audzējs.

Rekomendē: Rivaroxaban 10 mg dienā 6 nedēļas līdz 3 mēnešus ilgi.

2. Kortikosteroīdi – deksametazons 6 mg dienā 10 dienas **tikai** hospitalizētiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu slimības gaitu, ja nepieciešama skābekļa atbalsta terapija

3. Skābekļa terapija mājās apstākļos – apsvērt īslaicīgu skābekļa terapiju mājās hipoksēmiskiem pacientiem, ja $\text{SPO}_2 < 88\%$, elpojot istabas gaisu.

Uzraudzība (3)

1. Vizīte 7-14 dienu laikā, pēc tam pēc 1, 3 un 6 mēnešiem;

2. Telemedicīna vai klātienēs vizīte;

3. Izvērtēt:

- Vēlīnās iespējamās COVID-19 izpausmes/ sekas (neiroloģiskās, kardiālās, VTE),
- Izolācijas sociālo un psiholoģisko ietekmi,
- Laboratorisko rādītāju kontrole, ja nepieciešams.

*Modificētais IMPROVE-VTE skaitlis:

VTE riska faktori	VTE skaitlis
Anamnēzē VTE	3
Apstiprināta trombofīlija	2
Apakšējo ekstremitāšu paralīze vai parēze	2
Ļaundabīgs audzējs pēdējo 5 gadu laikā	2
Ārstēšana ITN	1
Pilnīga imobilizācija ≥ 1 dienu	1
Vecums ≥ 60 gadiem	1

Atsauces:

1. Guidance for discharge and ending of isolation of people with COVID-19. Ecdc.europa.eu
2. Izolācijas un mājas karantīnas izbeigšana Covid-19 infekcijas gadījumā. www.spkc.gov.lv
3. [Mahmoud Abdelnabi](#), MD, [Natnicha Leelaviwat](#), MD, [Nouran Eshak](#), MD, [Poemlarp Mekraksakit](#), MD, [Kenneth Nugent](#), MD, and [J. Drew Payne](#), DO. COVID-19 discharge and follow-up recommendations. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2021; 34(1): 73–75. Published online 2020 Oct 30. doi: 10.1080/08998280.2020.1834341
4. [Alex C. Spyropoulos](#), [Concetta Lipardi](#), [Jianfeng Xu](#), [Colleen Peluso](#), [Theodore E. Spiro](#), [Yoriko De Sanctis](#), [Elliot S. Barnathan](#), and [Gary E. Raskob](#). Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. TH Open. 2020 Jan; 4(1): e59–e65. Published online 2020 Mar 13. doi: 10.1055/s-0040-1705137

6.2. Atbalsts pacientiem, atveseļojoties no COVID-19



Latvijas Ģimenes ārstu asociācija

Pēcakūta COVID-19 gaitu var vērtēt kā multisistēmu slimību, iedalot pacientus nopietnu komplikāciju grupā un nespecifisku simptomu grupā. Speciāla rehabilitācija nepieciešama tiem pacientiem, kuriem slimības gaita noritējusi smagi ar intensīvu aprūpi.

Definīcija un raksturojums

COVID-19 slimība, kas turpinās ilgāk par 3 nedēļām pēc pirmo simptomu parādīšanās ir pēcakūts COVID-19, bet pēc 12 nedēļām – hronisks COVID-19.

Kā bieži sastopama?

Apmēram 10% pacientu saglabājas slikta pašsajūta ilgāk par 3 nedēļām. Pēc jaunākajiem pētījumiem ~ 65% slimnieku ir atguvuši iepriekšējo veselību 14-21 dienas laikā pēc pozitīva COVID-19 testa.

Kāpēc ieilgst?

COVID-19 infekcijas gaitu varētu ietekmēt persistējoša virēmija kopā ar vāju vai iztrūkstošu antivielu reakciju, reinfekcija, iekaisums un citas imūnās reakcijas, kā arī psihiskie faktori, kā pēctraumatiskais stresa sindroms.

Kādi ir simptomi?

Ielīdzis klepus, subfebrila temperatūra, nogurums, elpošanas traucējumi, ķermeņa sāpes, galvassāpes, neirokognitīvi traucējumi, muskuļu sāpes un vājums, gastrointestināli traucējumi, izsitumi, metaboliskie traucējumi (glikēmijas kontroles problēmas), trombemboliskie traucējumi, depresija un citi psihiskie traucējumi, ādas izsitumi (vezikulāri, makulopapulozi, urtikāri vai bālgani sārti plankumi uz ekstremitātēm).

Elpceļu sistēma

Klepus

Klepu, kas ilgst līdz 8 nedēļām, ja nav superinfekcijas pazīmju, ārstē ar elpošanas kontroles vingrinājumiem.

Elpošanas paņēmieni

Samazinoties diafragmas kustībām un elpošanā iesaistoties kakla/ plecu

muskulatūrai, veidojas sekla elpošana, palielinās nogurums un elpas trūkums, kā arī enerģijas patēriņš. Lai atjaunotu diafragmas un citu elpošanā iesaistīto muskuļu darbību:

- Pacients sēž atbalstītā stāvoklī un lēnām ieelpo un izelpo.
- Ieelpo caur degunu un izelpo caur muti, vienlaikus atslābina krūškurvi un plecus, ļauj vēderam pacelties.
- Jātiecas uz ieelpas un izelpas attiecību 1:2.
- Paņēmienu veic vairākas reizes dienā, 5–10 minūtes vienā reizē (vai ilgāk, ja tas palīdz).

Par citu elpošanas metožu izmantošanu praksē nepieciešama konsultācija pie speciālista.

Elpas trūkums

Smaga elpas trūkuma gadījumā (reti nehospitalizētiem pacientiem), apsvērt nepieciešamību nosūtīt pie speciālista. Elpas trūkuma gadījumā rekomendēt iepriekš minētos elpošanas vingrinājumus, SpO₂ kontrolē.

Pulsa oksimetrija pēcakūtā COVID-19 fāzē

Hipoksiju (asimptomātiska, t.s. “klusā” hipoksija) vai simptomātiska (tahipnoja vai sekundāra patoloģija, piemēram, bakteriāla pneimonija vai trombembolija)) nosaka ar pulsa oksimetrijas palīdzību. Rekomendējam pacientiem iegādāties pulsa oksimetru, ikdienas pašsajūtas novērojumus dokumentēt dienasgrāmatā.

Pacientiem, kuru miera stāvokļa pulsa oksimetra rādījums ir 96% vai lielāks, bet kuru simptomi liecina par slodzes desaturāciju (piemēram, reibonis vai smags elpas trūkums fiziskās slodzes laikā), jāveic slodzes desaturācijas tests.

- Pacients veic 40 soļus raitā solī pa līdzenu virsmu mājās (izmeklējot attālināti).
- Pacients veic vingrinājumu ar piecelšanos no sēdus stāvokļa stāvus un atpakaļ (izmeklējot klātienē).
- Pēc veiktās fiziskās aktivitātes izmēra skābekļa saturāciju.
- Ja SpO₂ pēc slodzes samazinājies par 3% vai vairāk, nepieciešama padziļināta pacienta izmeklēšana.

Svarīgi!

- Mērījumu veic 20 minūtes pēc atpūtas, pirkstam jābūt tīram, siltam, bez nagu lakas.
- Ierīcei ļauj ieslēgties, stabilizēties, reģistrē augstāko iegūto rādījumu.
- Nerekomendējam izmantot viedtālrunu aplikācijas, jo tās nav precīzas un

uzticamas.

- SpO2 mērķis ir 94(96)-98%, pie 92% nepieciešama papildu skābekļa atbalsta terapija.
- Pacienti ar saturāciju 96% un augstāk, reti nepieciešama papildu izmeklēšana vai nosūtīšana pie speciālista.
- Pacienti ar 94-95% SpO2 rādījumu jāmonitorē stingrāk, apsver papildu izmeklējumu un speciālista konsultācijas nepieciešamību.
- Atbilstošas korekcijas ir nepieciešamas pacientiem ar plaušu slimībām un zināmu hipoksiju (pacienti, kuriem SpO2 88-92% diapazons uzskatāms par pieņemamu).

Plaušu rehabilitācija

Pacientus, kas spontāni atveseļojas pirmajās 6 nedēļas pēc COVID-19 akūtās fāzes, nav nepieciešams operatīvi iekļaut plaušu rehabilitācijas programmā. Pacienti, kuriem ir bijusi nozīmīga elpceļu slimība, var palīdzēt plaušu rehabilitācija (daudzdisciplīnu izpratnē – rehabilitologs, pulmonologs, klīniskais psihologs, u.c.). ne tikai klātienēs nodarbībās, bet arī video nodarbībās, telefonkonsultācijās.

Nogurums

Pašlaik nav atrasti stingri pierādījumi kādas farmakoloģiskas vai nefarmakoloģiskas intervences pārākumam noguruma pēc COVID-9 pārslimošanas mazināšanai. Pacienti ar pakāpenisku enerģijas līmeņa atjaunošanos nav jāsūta pie rehabilitologa, taču aerobā slodze ar pakāpenisku intensitāti 4-6 nedēļas (pastaigas, pilates) der lielākajai daļai nehospitalizētu pacientu.

Vingrinājumu atsākšana sportistiem

- Atveseļojoties no vieglas slimības: 1 nedēļa vieglas stiepšanās un spēka vingrinājumi pirms mērķētiem sirds un asinsvadu treniņiem.
- Ļoti viegli simptomi: slodze jāierobežo ar lēnu staigāšanu vai tai līdzvērtīgu aktivitāti. Simptomiem pasliktinoties, jāpalielina atpūtas laiks. Jāizvairās no augstas intensitātes treniņiem.
- Pastāvīgi simptomi (nogurums, klepus, elpas trūkums, drudzis): slodze jāierobežo, maksimālajam sirdsdarbības ātrumam nepārsniedzot 60% uz laiku līdz 2-3 nedēļām pēc simptomu izzušanas.

- Pacientiem, kuriem bijusi limfopēnija vai kuriem bijis nepieciešams skābeklis, pirms vingrinājumu atsākšanas jāveic elpošanas novērtējums.
- Pacientiem, kuriem bijuši sirdsdarbības traucējumi, pirms vingrinājumu atsākšanas jāveic sirdsdarbības novērtējums.

Sirds un plaušu komplikāciju novērtēšana un ārstēšana

Klīniski nozīmīgi sirdsdarbības traucējumi varētu būt 20% hospitalizēto COVID-19 pacientu. Sirds un plaušu komplikācijas ir miokardīts, perikardīts, miokarda infarkts, aritmija un plaušu embolija, un tās var parādīties vairākas nedēļas pēc COVID-19 saslimšanas akūtās fāzes, biežāk sastopamas pacientiem ar jau esošām sirds un asinsvadu slimībām.

Sāpes krūtīs

Sāpes krūtīs ir raksturīgas pēcakūtā COVID-19 fāzē. Klīniskais novērtējums pacientiem pēcakūtā COVID-19 fāzē jāveic pēc līdzīgiem principiem kā pacientiem ar jebkādam sāpēm krūtīs.

Trombembolija

COVID-19 ir iekaisuma un hiperkoagulācijas stāvoklis ar paaugstinātu trombembolisku notikumu risku. Augsta riska pacientiem lielākoties pēc izrakstīšanas tiek noteikta 10 dienu ilga tromboprofilakse. Pacientiem ar zināmu trombozes epizodi, aprūpe jānodrošina pēc standarta rekomendācijām. Šobrīd nav zināms, cik ilgi pacienti pēcakūtā COVID-19 fāzē paliek hiperkoagulētā stāvoklī.

Ventrikulāra disfunkcija

Kreisā kambara sistoliskās disfunkcijas un sirds mazspējas pēc COVID-19 ārstēšana neatšķiras no standarta sirds mazspējas terapijas vadlīnijām. Visiem pacientiem pēc miokardīta vai perikardīta trīs mēnešus jāizvairās no intensīvas kardiovaskulāras fiziskās slodzes. Sportistiem ieteicams 3-6 mēnešus pilnībā atpūsties no sirds un asinsvadu treniņiem, pēc tam veicot speciālista pēcpārbaudi un atgriežoties sportā, vadoties pēc funkcionālā stāvokļa, biomarkšiem, sirds ritma un normālas kreisā kambara sistoliskās funkcijas rādītājiem.

Neiroloģiskas komplikācijas

Išēmisks insults, krampji, encefalīts, centrālas neiropātijas – reti sastopamas komplikācijas, kuru gadījumā pacientu jānosūta pie neirologa. Bieži sastopami nespecifiski neiroloģiski simptomi – galvassāpes, reibonis un kognitīvi traucējumi.

Vecāki pacienti

Vecāka gadagājuma pacientiem ir liels sarkopēnijas, malnutrīcijas, depresijas un delīrija, hronisku sāpju, psihoemocionālu pārdzīvojumu risks. Atbalstam jābūt personalizētam, izmantojot ieguldījumu no komandas – ģimenes ārsts, medmāsa, sociālais darbinieks, rehabilitācijas komandas un darba terapijas speciālists pēc vajadzības.

Psihiskā veselība un labklājība

Sūdzības, ar ko pacients var vērsties pie ģimenes ārsta ir – slikts garastāvoklis, bezcerība, pastiprināta trauksme, miega traucējumi, posttraumatiskā stresa sindroma simptomi, ko provocē vientulība, sociālā izolācija un pandēmijas radītā trauksme, ilgstošs bezdarbs, finansiālas grūtības, neziņa par nākotni.

- Jānovērtē nepieciešamība pacientu nosūtīt pie psihiatra, psihoterapeita.
- Depresijas un trauksmes sijājošās diagnostikas rīku (PHQ–9, GAD–7) rezultāti jāvērtē ņemot vērā fizisko simptomu ietekmi.
- Jānodrošina aprūpes nepārtrauktība, jāizvairās no polifarmācijas.
- Apsver garākas konsultācijas (arī aci pret aci) nepieciešamību sarežģītākos gadījumos.

Kopsavilkums

- Pētījumi par COVID-19 pacientu ārstēšanu ar ieilgušu slimības gaitu (ilgāk par 3 nedēļām) ir vēl nepietiekoši.
- Apmēram 10% pacientu slimība ieilgst.
- Vairumam pacientu slimība beidzas spontāni, ievērojot miera režīmu, simptomātisku ārstēšanu un pakāpenisku slodzes atjaunošanu.
- Pacienta elpošanas mazspējas novērtēšanai ieteicama pulsa oksimetrija.
- Parādoties jauniem simptomiem vai progresējot esošiem simptomiem, jāizvērtē speciālista konsultācijas nepieciešamība vai hospitalizācija.
- Blakusslimības COVID-19 pacientiem jāārstē, balstoties uz līdz šim pieejamām klīnisko praksi vadlīnijām.

Materiāls no Greenhalgh T.et al., *Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ* 2020;370:m3026

Skatīt infografiku pacientu aprūpei ar ieilgušiem COVID-19 simptomiem.

Rīgā, 2021. gada 12. februārī

6.3. Ieildzis COVID-19 primārajā aprūpē

thebmj Vizuāls apkopojums

Ieildzis covid primārajā aprūpē
Simptomu turpināšanās – pacientu novērošana un sākotnējā aprūpe

Covid-19 pēkšņā fāzē var aptvert vairākas organisma sistēmas un dažkārt vērojamas pat pēc vieglas slimības gaitas. Klīniskajā ārstēšanā pacienti jāvērtē kopumā. Šajā infografikā ir apkopota informācija par novērtējumu un sākotnējo aprūpi pacientiem, kuriem ir ietilgusi izvēle no covid-19, kas ārstēta mājās apstākļos vai arī vieglā vai vidēji smagā formā stacionārā.

Neskaidrība

Trūkst informācijas par covid-19 gaitu ilgtermiņā. Šajā infografikā aprakstīta pieeja ir balstīta uz publikācijas laikā pieejamajiem pierādījumiem.

Ir ieteicams ievērot piesardzību, jo pacientiem var būt netipiski simptomi, un, iespējams, parādīsies jaunas ārstēšanas metodes.

Blakusslimību ārstēšana

Daudziem pacientiem var būt blakusslimības - cukura diabēts, hipertensija, nieru slimības, sirds išēmiskā slimība. Tās jāārstē kopā ar covid-19.

Drošības tīkla veidošana un nosūtīšana

Pie stāvokļa pasliktināšanās pacientam jāmeklē medicīniskā palīdzība šādos gadījumos:

- Pastiprinās elpas trūkums
- PaO₂ < 96%
- Smadzeņu darbības traucējumi
- Atjaunojošs apjukums
- vājums

Pacientu var nosūtīt pie speciālista, balstoties uz klīniskiem simptomiem, piemēram:

- Pie pulmonologa**, ja ir aizdomas par plaušu emboliju vai smagu pneimoniju
- Pie kardiologa**, ja ir aizdomas par miokarda infarktu, perikardītu, miokardītu vai jaunu sirds mazspēju
- Pie neirologa**, ja ir aizdomas par neirovaskulāru vai akūtu neiroloģisku traucējumu

Plaušu rehabilitāciju var noteikt, ja pacientam pēc apskates ir pastāvīgs elpas trūkums



Izmeklējumi

Klīniskie izmeklējumi ne vienmēr ir nepieciešami, taču tie var palīdzēt precīzi noteikt simptomu turpināšanās cēloņus un izslēgt plaušu emboliju vai miokardīta iespējamību.

Tālāk norādīti izmeklējumu piemēri.

Asins analīzes

- Pilna asins analīze
- Elektrolīti
- Aknu un nieru darbība
- Troponīns
- C reaktīvais proteīns
- Kreatīna kināze
- D-dimērs
- Smadzeņu nātrijurētiskie peptīdi

- Feritīns – lai novērtētu iekaisuma un protrombotiskos stāvokļus

Citi izmeklējumi

- Krūškurvja rentgens
- Urīna testi
- 12 novadījumu elektrokardiogramma

Sociālais, finansiālais un kultūras atbalsts

Ilgstoša slimošana ar covid-19 var ierobežot pacienta spēju strādāt un iesaistīties ģimenes aktivitātēs. Pacients, iespējams, ir zaudējis darbu un izjutis no tā izrietošo finansiālo stresu, neziņu par nākotni.

Garīgā veselība

Konsultācijas

Aprūpes nepārtrauktība

Jāizvairās no pārmērīgas medikamentu lietošanas

Ilgākas konsultācijas pacientiem ar sarežģītiem vajadzībām (ja nepieciešams, arī pret aci)

Sabiedrība

Medicīnas un sociālās jomas saikne

Atbalsta grupas pacientiem

Piesaistīts garīgās veselības atbalsta dienests

Starpnozaru partnerība ar sociālo aprūpi, sabiedriskajiem pakalpojumiem un reliģiskajām grupām

thebmj Pilns raksts pieejams: <https://bit.ly/BMJlong>

© 2020 BMJ Publishing Group Ltd.

Atruna: šī infografika nav apstiprināta palīgdrīkstis klīnisko lēmumu pieņemšanā. Šī informācija tiek sniegta bez jebkādiem apliecinājumiem, nosacījumiem vai garantijām, ka tā ir precīza vai aktuāla. BMJ un tā licencēti neuzņemas atbildību par ārstēšanu, kas tiek veikta ar šīs informācijas palīdzību. Jebkāda veidā palaužoties uz šīs informāciju, lietotājs pati uzņemas pilnu atbildību. Pilnu atrunas formulu skatiet BMJ noteikumos un nosacījumos: <http://www.bmj.com/company/legal-information/>

Citi vizuālie apkopojumi pieejami vietnē:

<http://www.bmj.com/infographics>



7. Inovatīvās diagnostikas metodes

Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (M.Lejas pētnieku grupa)

Izelpas gaisa sensoru tehnoloģija COVID-19 pacientiem

Pārskata periodā turpinās darbs pie izelpas sensoru tehnoloģijas aprobācijas COVID-19 pacientiem ar smagu slimības norisi; darbs turpinās gan “Gailezera” stacionārā, gan arī stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs”.

No pavisam 10 pētījumam pasūtītajiem sensoru komplektiem uz atskaites sagatavošanas brīdi ir izmantoti 7 komplekti, iegūstot izelpas reģistrēšanas pierakstus kritiskajā slimības periodā, kad tiek izšķirts jautājums par intubācijas nepieciešamību un slimības atgriezeniskumu vai neatgriezeniskumu.

Iegūti sākotnējie rezultāti un turpinās darbs pie rezultātu analīzes. Izmeklēti papildus seši pacienti, kuriem bija nepieciešama plaušu ventilācija (t.sk. intubācija) “Gailezera” stacionārā, gan arī stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs”. Papildu dati par šiem pacientiem ir sniegti tabulā.

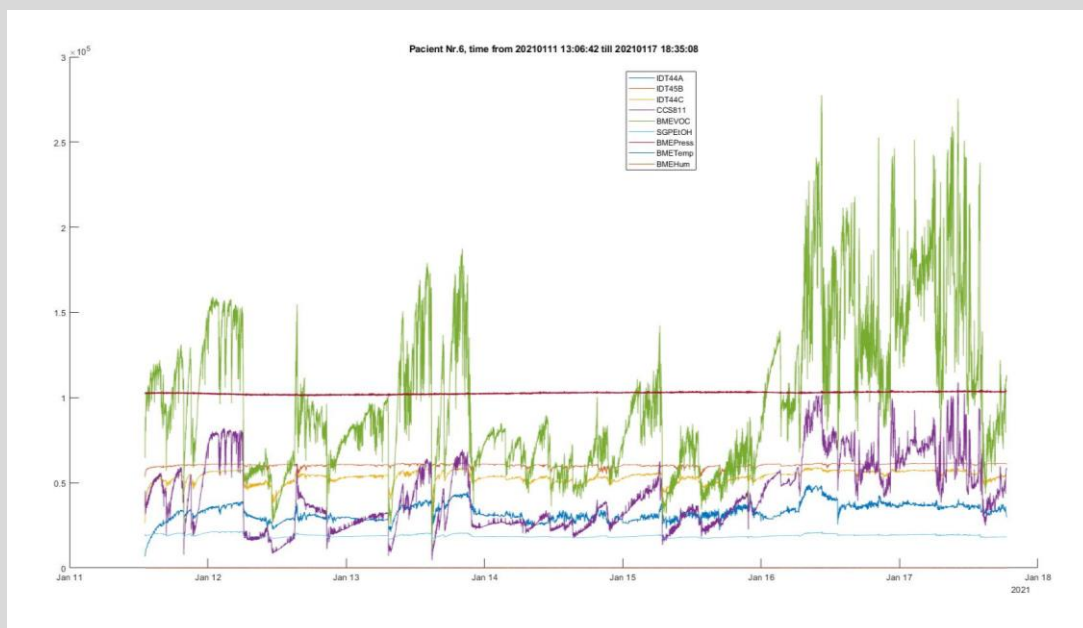
Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums

Pac. nr.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Sensoru monitorēšana uzsākta	09.12.	10.12.	17.12.	29.12.	11.01.21.	09.01.
Dati par intubāciju	09.12.	10.12.	21.12.	nē	nē	12.01.
Slimības iznākums	miris	miris	miris	atveseļojies	atveseļojies	miris
Sensoru monitorēšana pabeigta	16.12.	16.12.	23.12.	31.12.	17.01.	30.01.
Stacionārs	Gailezers	Gailezers	Gailezers	Gailezers	LIC	Gailezers

Diviem pacientiem sensoru monitorēšana uzsākta sekojoši intubācijai, četriem pārējiem – piespiedu ventilācijas laikā bez intubācijas (diviem no tiem pētījuma laikā veikta intubācija). No visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem atveseļojušies divi.

legūto sensoru nolasījuma piemērs sniegts 1. attēlā (viss pieraksta laiks pacientam ar kārtas numuru 6).

legūto sensoru nolasījuma piemērs



Paskaidrojumi attēlam:

(IDT44A, IDT45B, IDT44C, CCS811, BMEVOC – mēra gaistošos organiskos savienojumus; SGPEtOH – mēra etanola un ūdeņraža daudzumu; BMEPress – mēra spiedienu; BMETemp – mēra temperatūru; BMEHum – mēra mitruma līmeni.)

Šobrīd tiek turpināta datu analīze, korelējot iegūtos datus ar pacientu klīnisko ainu. Plānots arī iegūt papildus rezultātus, šim mērķim aprobējot papildus pēdējos 3 iegādātos sensoru komplektus. Situācijā, ja pēc karantīnas dezinfekcijas perioda būs iespējams izmantot daļu no sensoru komplektiem atkārtoti, sagaidāms, ka tiks iegūti plašāki dati.

Papildus jāpiemin, ka 15.02.2021. Centrālās Ētikas komiteja apstiprinājusi Pacienta piekrišanas formas vēl vienu versiju, kas izmantojama šī projekta mērķiem. Tādējādi turpmāk pētījumā nepieciešamības gadījumā būs iespējams iesaistīt arī pacientus, kuri nav spējīgi pieņemt lēmumu, ar viņu tuvinieku parakstīto piekrišanu.

8. Individuālu asins imūnšūnu ekspresijas profilu raksturošana

Lai pētītu izmaiņas asins imūnšūnās COVID-19 infekcijas laikā un noteiktu šo izmaiņu ietekmi uz slimības smaguma pakāpi pētnieki pasaulē izmanto īpaši inovatīvu metodi **vienas šūnas transkripta sekvencēšanu**. Šī metode un pētniecības virziens paver plašas iespējas detalizēti izsekot imūnšūnu populāciju izmaiņām infekcijas gaitā un asociēt šīs populāciju izmaiņas ar noteiktu iekaisuma marķieru – citokīnu produkcijas izmaiņām, raksturojot tās asins šūnu veidos.

Šūnas transkripts – ribonukleīnskābju (RNS) kopums, kas tiek sintezēts no DNS uzglabātās informācijas katrā atsevišķā šūnā un nosaka kādi proteīni šajā šūnā veidosies, atteicīgi nosakot, kā šūna funkcionē. Vienas imūnšūnas līmenī transkripts var raksturot dažādu citokīnu produkcijas līmeni un imūnšūnu darbības mehānismus.

Vienas šūnas RNS sekvencēšana – ir metode, kas ar sekvencēšanas (nukleotīdu secības nolasīšanas) palīdzību ļauj detektēt transkripta saturu katrā parauga šūnā, nosakot gēnu ekspresijas līmeni. Tas ļauj padziļināti spriest par funkcionālajiem procesiem, kas notiek individuālās imūnšūnās noteiktā COVID-19 slimības posmā.

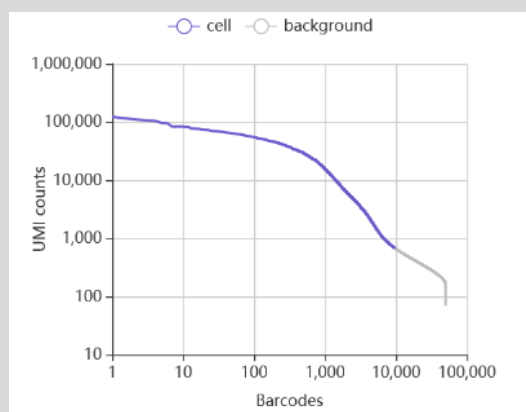
Vienā no pētījumiem, kas izmantojis vienas šūnas RNS sekvencēšanu parādīts, ka agrīnajā atveseļošanas fāzē T šūnu daudzums COVID-19 pacientu asinīs būtiski samazinās, savukārt monocītu daudzums pieaug, it īpaši CD14++ monocītu daudzums ar paaugstinātu citokīnu ekspresiju. CD4+ T šūnu un CD8+ B šūnu daudzums agrīnajā atlabšanas fāzē būtiski samazinās, bet tās sāk paaugstinātā līmenī ekspresēt ar iekaisuma procesu saistītos gēnus. Kopējā integrētā analīze šajā pētījumā parādījusi, ka interleikīns 1 β (IL-1 β) un makrofāgu koloniju stimulējošais factors (M-CSF) varētu kalpot kā citokīnu līmeņa pieauguma asinīs (t.s. “citokīnu vētras”) agrīni marķieri [1]. Citā pētījumā zinātnieki analizēja gan COVID-19 pacientu asins šūnas, gan šūnas no bronhu alveolārā lavāžas šķidruma un salīdzināja imūnšūnu darbību un savstarpējo mijiedarbību. Pētnieki novēroja, ka bronhu šķidrumā ir sastopams būtiski palielināts monocītu-makrofāgu daudzums, kas sekretē lielu daudzumu citokīnu un hemokīnu, bet mazā daudzumā sekretē interferonu. Perifēro T šūnu un dabisko galējā šūnu šūnu daudzums pacientiem ar smagu slimības gaidu bija būtiski samazināts, salīdzinot ar veselo kontroļu paraugiem. Atsevišķu CD4+ T šūnu daudzums apakšpopulācijas (Th1,

Th2, un Th17 līdzīgās šūnas) bija paaugstināts pacientos ar smagu COVID-19 gaitu. Savukārt, bronhu alveolārā lavāžas šķidrumā esošās T šūnas producēja paaugstinātus interferona gamma (IFNG), tumoru nekrozes faktora (TNF), hemokīnu ligandu (CCL4, CCL5) līmeņus. Tika novērots, ka pacientiem ar smagāku slimības gaitu vērojama lielāka perifēro T šūnu infiltrācija plaušu audos [2]. Savukārt, citā pētījumā zinātnieki lielākajā daļā perifēro imūnšūnu novēroja spēcīgu interferona α atbildi un vispārēju akūtu infekcijas marķieru pieaugumu. Tikai konstatēta izteikti citotoksisko T efektoro šūnu apakšgrupu pieaugums (CD4+ efektori-GNLY, CD8+ efektori-GNLY un NKT CD160) vidēja smagas COVID-19 infekcijas gaitas pacientos atveseļošanās laikā. Pacientiem ar smagu slimības gaitu tika novērota disregulācija interferona atbildē, ar T šūnu repertuāra izmaiņām [3]. Savukārt, citā pētījumā autori konstatēja tieši interleikīna 6 faktora un receptora pieaugumu, kas tika saistīts ar iekaisuma marķieru pieaugumu [4]. Pētnieki arī novērojuši, ka perifēro asinšūnu funkcionālās izpausmes tiek būtiski modulētas COVID-19 infekcijas laikā, un šīs izmaiņas ietver daudzveidīgus interferona stimulētus ekspresijas profilus, HLA II klases samazinātu regulāciju un specifisku neitrofilu populācijas veidošanos, kas varētu būt saistīta ar elpošanas mazspēju īpaši pacientiem ar smagu slimības gaitu. Šajā pētījumā, savukārt, autori nenovēroja būtiski palielinātu iekaisumu veicinošo citokīnu paaugstināšanos monocītos un limfocītos [5]. Citā pētījumā novēroja iekaisumu monocītu (HLA-DRhiCD11chi), kuriem bija raksturīgs interferona stimulēto gēnu ekspresijas pieaugumu pacientos ar vidēji smagu slimības gaitu. Arī šajā pētījumā novēroja neitrofilu prekursoro šūnu veidošanos, kas norāda uz jaunu neitrofilu veidošanos un nobriedušo neitrofilu disfunkciju [6].

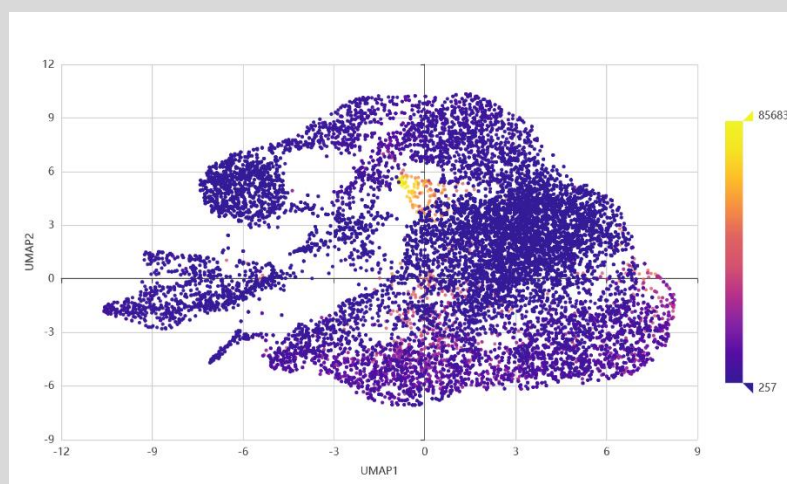
Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (V.Rovītes pētnieku grupa)

Valsts pētījumu programmas ietvaros arī Latvijā aprobēta vienas šūnas transkriptoma sekvencēšanas metode un pirmējie dati liecina, ka COVID-19 pacientu individuālu asins šūnu grupās ir izmainīta virkne iekaisuma marķieru kā piemēram, interleikīni (IL16, IL32), interleikīnu saistošais faktors 2 (ILF2) un hemokīnu ligandi (CCL4, CCL5).

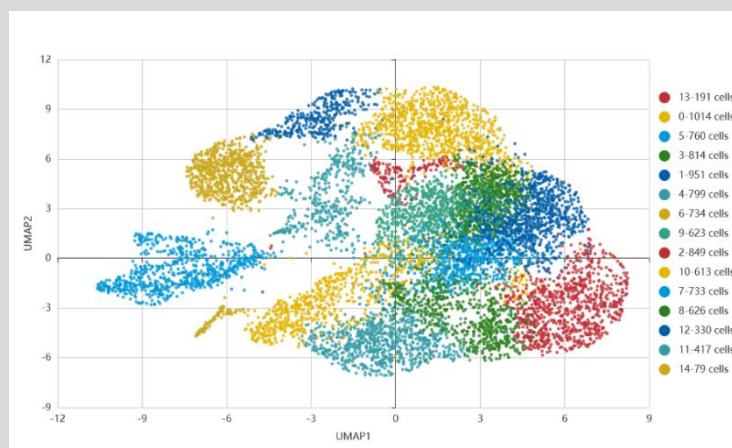
A.



B.



C.



Vienas šūnas RNS sekvencēšanas rezultātu primārā analīze.

(A) Novērtējums, kas parāda, šūnu skaitu un cik gēni identificēti katrā individuālā šūnā; (B) Šūnas iekrāsotas balstoties uz unikālo molekulāro identifikatoru skaitu; (C) Šūnu sadalījums pēc šūnu subpopulācijām, kur viens punkts grafikā apzīmē vienu šūnu, šūnu apakšgrupas iezīmētas vienādā krāsā un leģendā norādīts, šūnu skaits katrā apakšgrupā.

Kopumā vienas šūnas transkriptoma sekvencēšanas metodes pielietošana COVID-19 pacientu individuālu asins šūnu profilēšanai ir būtiska fundamentālai

immūnsistēmas darbības raksturošanai COVID-19 infekcijas laikā. Ar šīs metodes palīdzību, jau tagad parādīti agrīnie marķieri, kas varētu potenciāli norādīt uz citokīnu līmeņa pieauguma asinīs (t.s. “citokīnu vētru”) un arī parādīta perifēro asins šūnu un plaušu šūnu mijiedarbība slimības gaitā. Turpinot pētniecību šajā jomā pasaulē mērķis ir noskaidrot mehānismus un galvenos molekulāros komponentus, kas izraisa smagu COVID-19 slimības gaitu un komplikācijas, identificēt indivīdus ar augstu komplikāciju un mortalitātes risku, kā arī identificēt farmakoloģiskos mērķus slimības ārtēšanai.

Atsauces:

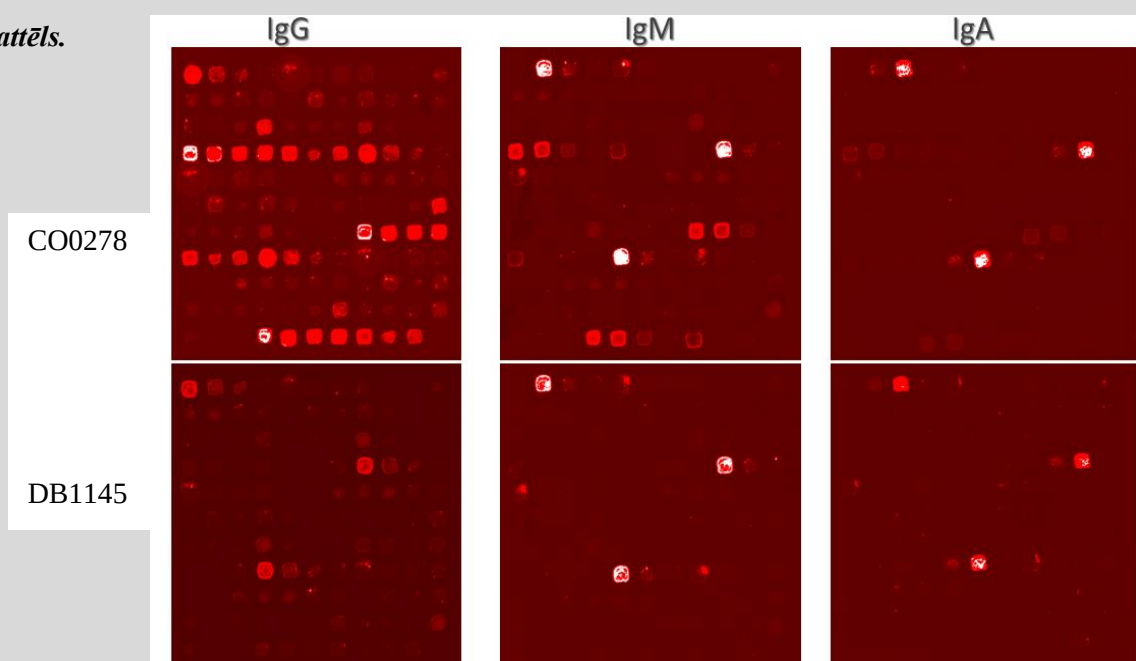
1. Wen Wen, Wenru Su, Hao Tang, Wenqing Le, Xiaopeng Zhang, Yingfeng Zheng, Xiuxing Liu, Lihui Xie, Jianmin Li, Jinguo Ye, Liwei Dong, Xiuliang Cui, Yushan Miao, Depeng Wang, Jiantao Dong, Chuanle Xiao, Wei Chen, Hongyang Wang. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *CellDiscov.* 2020 May 4;6:31.
2. Gang Xu, Furong Qi, Hanjie Li, Qianting Yang, Haiyan Wang, Xin Wang, Xiaoju Liu, Juanjuan Zhao, Xuejiao Liao, Yang Liu, Lei Liu, Shuye Zhang, Zheng Zhang. The differential immune responses to COVID-19 in peripheral and lung revealed by single-cell RNA sequencing. *Cell Discov.* 2020 Oct 20;6:73.
3. Ji-Yuan Zhang, Xiang-Ming Wang, Xudong Xing, Zhe Xu, Chao Zhang, Jin-Wen Song, Xing Fan, Peng Xia, Jun-Liang Fu, Si-Yu Wang, Ruo-Nan Xu, Xiao-Peng Dai, Lei Shi, Lei Huang, Tian-Jun Jiang, Ming Shi, Yuxia Zhang, Alimuddin Zumla, Markus Maeurer, Fan Bai, Fu-Sheng Wang. Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19. *Nat Immunol.* 2020 Sep;21(9):1107-1118.
4. Linnan Zhu, Penghui Yang, Yingze Zhao, Zhenkun Zhuang, Zhifeng Wang, Rui Song, Jie Zhang, Chuanyu Liu, Qianqian Gao, Qumiao Xu, Xiaoyu Wei, Hai-Xi Sun, Beiwei Ye, Yanan Wu, Ning Zhang, Guanglin Lei, Lingxiang Yu, Jin Yan, Guanghao Diao, Fanping Meng, Changqing Bai, Panyong Mao, Yeya Yu, Mingyue Wang, Yue Yuan, Qiuting Deng, Ziyi Li, Yunting Huang, Guohai Hu, Yang Liu, Xiaoqian Wang, Ziqian Xu, Peipei Liu, Yuhai Bi, Yi Shi, Shaogeng Zhang, Zhihai Chen, Jian Wang, Xun Xu, Guizhen Wu, Fu-Sheng Wang, George F Gao, Longqi Liu, William J Liu. Single-Cell Sequencing of Peripheral Mononuclear Cells Reveals Distinct Immune Response Landscapes of COVID-19 and Influenza Patients. *Immunity.* 2020 Sep 15;53(3):685-696.e3.
5. Aaron J Wilk, Arjun Rustagi, Nancy Q Zhao, Jonasel Roque, Giovanny J Martínez-Colón, Julia L McKechnie, Geoffrey T Ivison, Thanmayi Ranganath, Rosemary Vergara, Taylor Hollis, Laura J Simpson, Philip Grant, Aruna Subramanian, Angela J Rogers, Catherine A Blish. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1070-1076.
6. Jonas Schulte-Schrepping , Nico Reusch, Daniela Paclik, Kevin Baßler, Stephan Schlickeiser, Bowen Zhang, Benjamin Krämer, Tobias Krammer, Sophia Brumhard, Lorenzo Bonaguro, Elena De Domenico, Daniel Wendisch, Martin Grasshoff, Theodore S Kapellos, Michael Beckstette, Tal Pecht, Adem Saglam, Oliver Dietrich, Henrik E Mei, Axel R Schulz, Claudia Conrad, Désirée Kunkel, Ehsan Vafadarnejad, Cheng-Jian Xu, Arik Horne, Miriam Herbert, Anna Drews, Charlotte Thibeault, Moritz Pfeiffer, Stefan Hippenstiel, Andreas Hocke, Holger Müller-Redetzky, Katrin-Moira Heim, Felix Machleidt, Alexander Uhrig, Laure Bosquillon de Jarcy, Linda Jürgens, Miriam Stegemann, Christoph R Glösenkamp, Hans-Dieter Volk, Christine Goffinet, Markus Landthaler, Emanuel Wyler, Philipp Georg, Maria Schneider, Chantip Dang-Heine, Nick Neuwinger, Kai Kappert, Rudolf Tauber, Victor Corman, Jan Raabe, Kim Melanie Kaiser, Michael To Vinh, Gereon Rieke, Christian Meisel, Thomas Ulas, Matthias Becker, Robert Geffers, Martin Witzernath, Christian Drosten, Norbert Suttrop, Christof von Kalle, Florian Kurth, Kristian Händler, Joachim L Schultze, Anna C Aschenbrenner, Yang Li, Jacob Nattermann, Birgit Sawitzki, Antoine-Emmanuel Saliba, Leif Erik Sander, Deutsche COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI). Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell.* 2020 Sep 17;182(6):1419-1440.e23.

9. Multiepitopu antivielu testa izstrāde

Latvijā veiktās Valsts pētījumu programmas Nr. 6.3 ietvaros iegūtie rezultāti (A.Linē pētnieku grupa)

Ir izstrādāta jauna tehnoloģija – multiepitopu antivielu tests, kas dod iespēju profilēt pacienta antivielu atbildi pret dažādiem SARS-CoV-2 antigēniem/epitopiem. Tests ir izveidots proteīnu mikrorindu formātā un satur 30 SARS-CoV-2 antigēnus: S proteīna trimērs (S-FL3), pilna garuma S proteīns (S-FL), S proteīna receptora saistības domēns (S-RBD), S1 (S1 sub) un S2 subvienības (S2 sub), pilna garuma N (N-FL) un M proteīns (M), 11 individuālus epitopus saturoši S proteīna fragmenti (S1-S11), divi N proteīna fragmenti (N1-N2), M proteīna fragments (M1), pieci NSP fragmenti (NSP1-NSP5), ORF3b fragments (ORF3b) un trīs ORF8 fragmenti (ORF8, ORF8-1, ORF8-2), kā arī pozitīvās un negatīvās kontroles proteīni. Pilna garuma proteīni, kas ir producēti eikariotu šūnās, tika nopirkti no BioCat, taču individuālus epitopus saturošie proteīnu fragmenti tika producēti *E. coli* BL21 DE3 šūnās, attīrīti izmantojot GST SpinTrap kolonas un to kvalitāte pārbaudīta, izmantojot Western blota analīzi. Visi proteīni tika atšķaidīti līdz koncentrācijai 0.2 mg/ml un printēti uz Whatman 16-laukumu slaidiem ar nitrocelulozes pārklājumu. Katrs laukums tika inkubēts ar 1:200 atšķaidītu cilvēka serumu un antivielas, kas saistās ar SARS-CoV-2 antigēniem, tika detektētas ar Cy5 iezīmētām anti-IgG, IgA un IgM sekundārajām antivielām. Pēc apstrādes, slaidi tika skanēti pie 635 nm viļņa garuma ar 10 µm izšķirtspēju, izmantojot mikrorindu skaneri PowerScanner (Tecan). Iegūto attēlu piemēri parādīti 1. attēlā. Dati tika analizēti, izmantojot mūsu laboratorijā iepriekš izstrādātu *ad hoc* programmatūru.

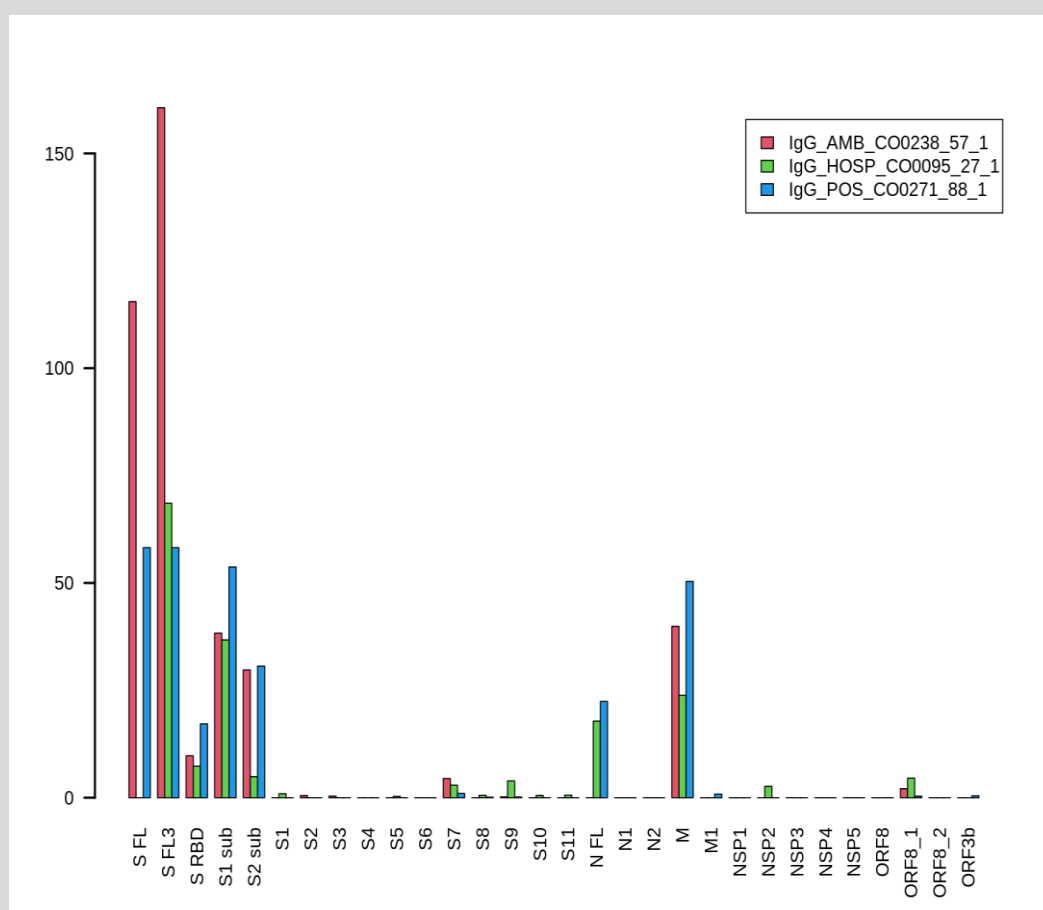
1. attēls.



Covid-19 pacienta (CO0278) un pirms-pandēmijas kontroles (DB1145) serumu analīzes piemērs. Attēli iegūti, skanējot ar serumu un anti-IgG, IgM un IgA sekundārajām antivielām inkubētas SARS-CoV-2 proteīnu mikrorindas.

Izmantojot šo testu, ir izanalizēti >160 Covid-19 pacientu un 10 pirms-pandēmijas kontroles seruma paraugi un pašlaik notiek šo rezultātu analīze. Pirmie secinājumi, kas iegūti no testēšanas rezultātiem 17 pacientos ir sekojoši:

(1) Heterogenitāte. Starp dažādiem pacientiem ir novērojama heterogenitāte attiecībā uz to, pret kuriem SARS-CoV-2 antigēniem veidojas antivielu atbilde. Kā parādīts 2. attēlā, dažiem pacientiem (piemēram, CO0238) ar augstu IgG līmeni pret S proteīnu, neveidojas antivielas pret N proteīnu, kamēr citiem pacientiem (piemēram, CO0271) antivielu līmeņi pret S, N un M proteīniem ir līdzīgi. Dažiem pacientiem (piemēram, CO0095) būtiski atšķiras antivielu līmeņi pret atšķirīgos veidos producētu S proteīnu vai tā subvienībām. Tas norāda uz to, ka epidemioloģiskos pētījumos un/vai diagnostikas nolūkos veicot antivielu testus, ir nepieciešams vienlaicīgi izmantot vairākus testus, kas satur dažādus SARS-CoV-2 antigēnus.

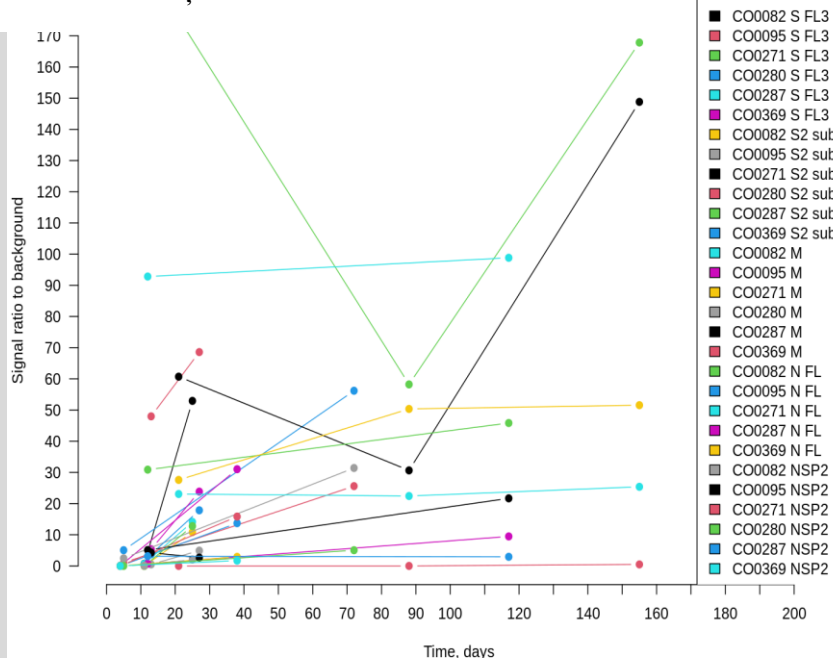


2. attēls. IgG klases antivielu līmeņi pret dažādiem SARS-CoV-2 antigēniem 3 Covid-19 pacientiem.

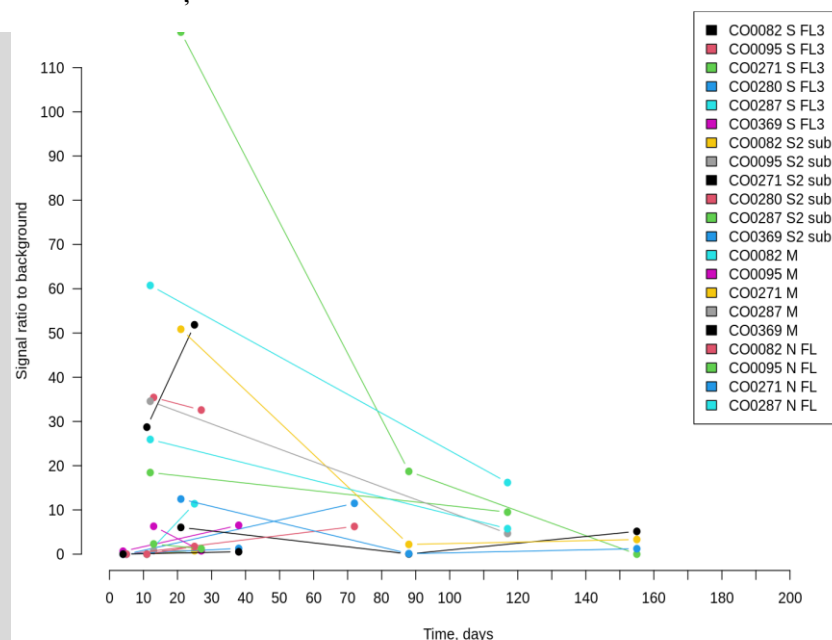
(2) Antivielu veidošanās un saglabāšanās laika posms. Septiņiem hospitalizētajiem Covid-19 pacientiem tika testēti 2-3 dažādos laikos ņemti seruma paraugi (3 attēls). Rezultāti rāda, ka daļai pacientu augsta titra IgG, IgA un IgM antivielas ir izveidojušās jau pirms slimības 10. dienas, taču,

lai precīzi noteiktu serokonversijas laiku, ir nepieciešams testēt lielāku skaitu paraugu, kas ņemti no slimības 1. līdz 20. dienai. Vismaz līdz 120. dienai kopš slimības sākuma nav vērojams IgG līmeņa kritums, savukārt IgA un IgM (nav parādīts) līmeņi šajā laikā būtiski samazinās.

IgG antivielu līmeņi



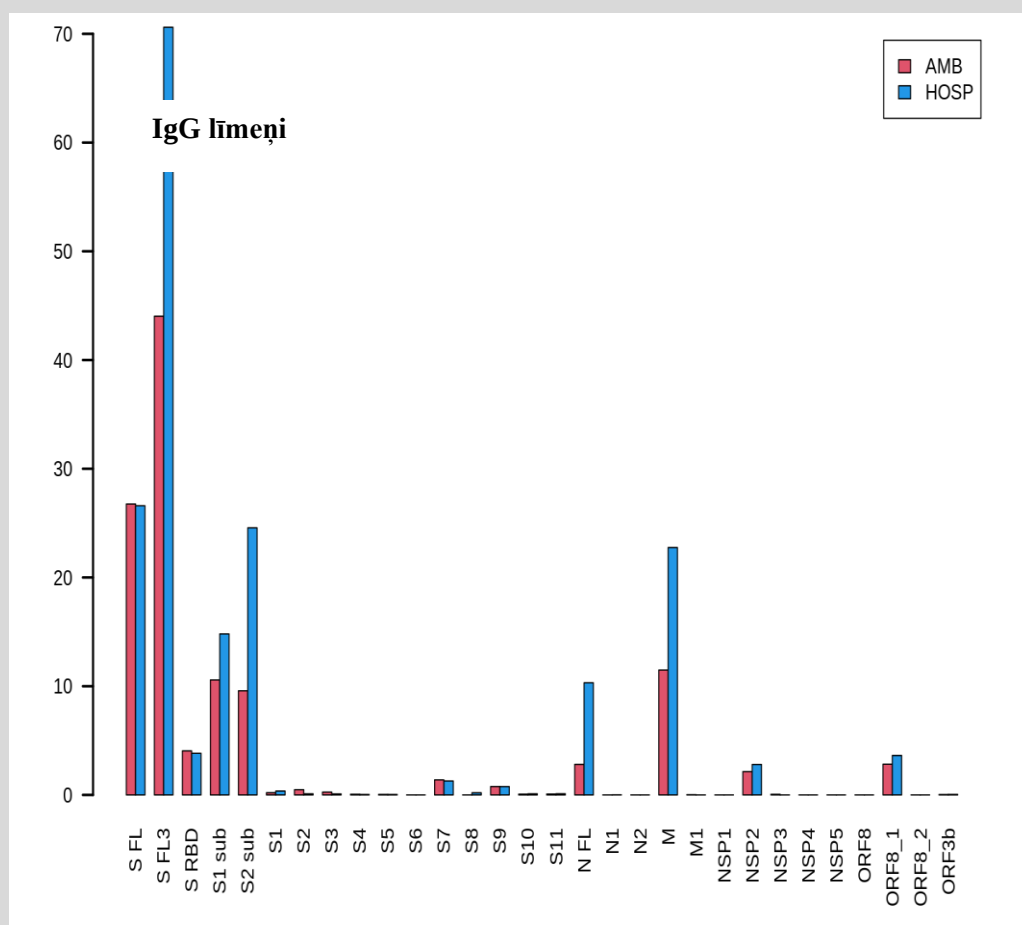
IgA antivielu līmeņi

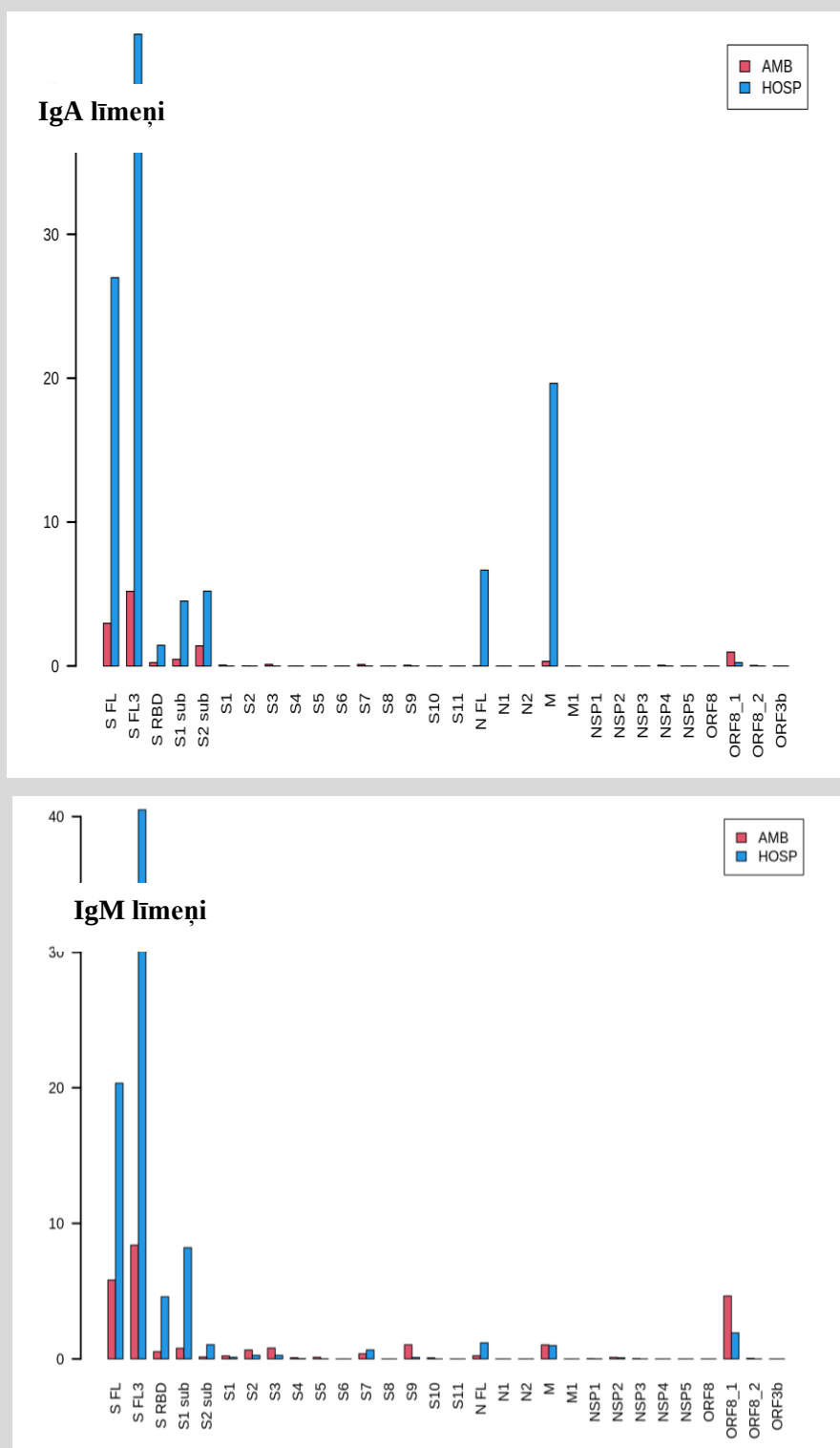


3. attēls. IgG un IgA antivielu līmeņi pret dažādiem SARS-CoV-2 antigēniem septiņiem Covid-19 pacientiem dažādos laika posmos ņemtus seruma paraugos.

(3) Antivielu līmeņa korelācija ar slimības smaguma pakāpi. Salīdzinot antivielu līmeņus seruma paraugos, kas ņemti no 20. līdz 60. dienai kopš slimības sākuma, pacientu grupās ar vidēji smagu un

vieglu slimības gaitu, tika novērota tendence, ka IgG, IgA un IgM līmeņi pret lielāko daļu SARS-CoV-2 antigēnu pacientiem ar vidēji smagu slimības gaitu ir augstāki, kā pacientiem ar vieglu slimības gaitu (4. attēls). Līdz šim veikto testu skaits ir pārāk mazs, lai varētu iegūt statistiski ticamums un pārliecinošus rezultātus, taču šo tendenci apstiprina arī vairāki citi nesen publicēti pētījumi (PMID: 32879307; PMID: 32555424; PMID: 32871063). Tas liecina par to, ka augsts antivielu līmenis slimības laikā nekorelē ar augstu aizsardzības līmeni, taču vai tās pasargā no atkārtotas inficēšanās nav zināms. Nav skaidrs arī tas, vai augstais antivielu līmenis pacientiem ar vidēji smagu slimības gaitu liecina par spēcīgu imūno atbildi, jeb arī antivielas veicina iekaisuma vai imūnpatoloģiskus procesus (piemēram, izraisot antivielu atkarīgo celulāro citotoksicitāti) (PMID: 32908214; PMID: 32659783).





4. attēls. Vidējie IgG, IgA un IgM līmeņi Covid-19 pacientu grupās ar vidēji smagu (HOSP) un vieglu (AMB) slimības gaitu. AMB grupa iekļauj visus ambulatoros pacientus un vienu hospitalizēto pacientu ar vieglu slimības gaitu.

10. Taktika antikoagulantu terapijai stacionētiem COVID-19 pacientiem

	Taktika antikoagulantu terapijai stacionētiem Covid-19 pacientiem	
	Izstrādāja: galvenā ārste prof. E. Striķe LKC vadītājs prof. A. Ērglis klīniskās farmaceites A. Prīliņa, A. Aitullina Anestezioloģijas nodaļas vadītāja M. Šarkale	Saskaņoja: Internās klīnikas vadītājs prof. V. Pīrāgs; Sievietes un bērna veselības klīnika M. Jansone; Nefroloģijas centrs prof. A. Pētersons; Neiroloģijas klīnika prof. A. Millers, prof. E. Miglāne; Neatliekamais medicīnas centrs V. Ratobiļskis Zinātniskā institūta direktors D. Krieviņš; Apvienotā laboratorija J. Meisters; Hematalogs K. Bernāte; P. Kriķe, Galvenā ārsta vietniece

Taktika antikoagulantu terapijai stacionētiem Covid-19 pacientiem

Sagatavotā pārskata mērķis ir Slimnīcas ārstniecības procesa nodrošināšanai sniegt kopsavilkumu par antikoagulantu terapiju, kas iegūts no dažādiem pasaules medicīniskās literatūras avotiem. Jāņem vērā, ka iespējamās nelielas atšķirības dažādu avotu sniegtajās rekomendācijās, kas jāņem vērā, pielietojot pārskatā apkopoto informāciju praksē.

Pielietotie saīsinājumi:

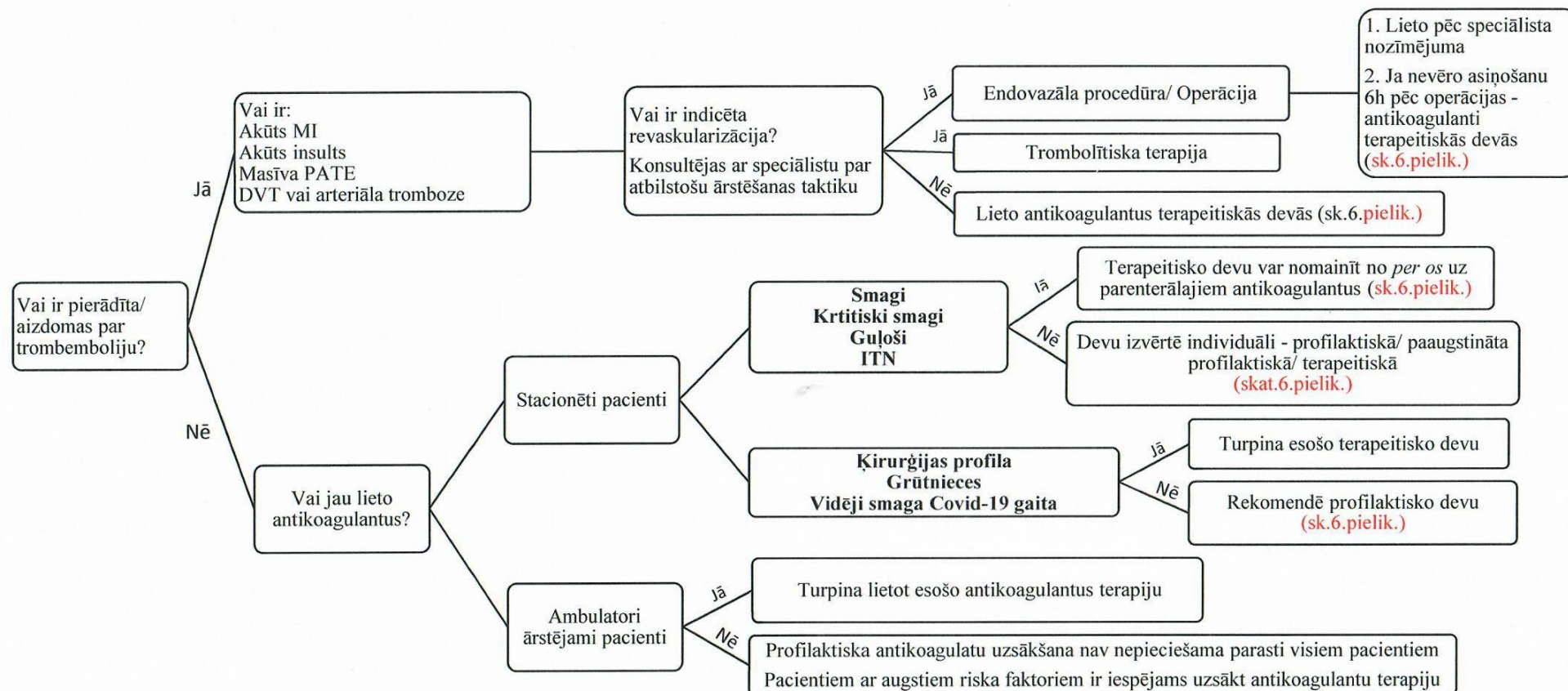
aPTL- aktivētais tromboplastīna laiks
DIK - diseminēta intravazāla koagulācija
DV – darbības vienības
DVT – dziļo vēnu tromboze
ECMO – ekstrakorporālā membrānu oksigenācija
GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums
HIT - heparīnu inducēta trombembolija
i/v - intravenozi
INR – starptautiski normalizētā attiecība
ITN – intensīvās terapijas nodaļa
MI – miokarda infarkts
MMH – mazmolekulārie heparīni
NAT – nieru aistājterapija

NFH – nefrakcionēts heparīns
PATE – plaušu artēriju trombembolija
PT – protrombīna laiks
SC - subkutāni
TOAK – tiešas darbības orālie antikoagulanti

- Ambulatoriem pacientiem ar Covid-19 netiek rekomendētas regulāras koagulācijas testu pārbaudes, kā arī netiek rekomendēts uzsākt antikoagulantu vai antiagregantu terapiju. Pacienti, kuri jau pamatsaslimšanas dēļ lieto antikoagulantus vai antiagregantus, turpina tos lietot nozīmētajās devās.
 - Stacionētiem pacientiem ar Covid-19 tiek rekomendēts veikt regulārus koagulācijas testus (trombocītu skaits, D-dimēri, PT, aPTL).
 - Stacionētiem pacientiem ar Covid-19, kuri jau saņem antikoagulantus vai antiagregantus pamatsaslimšanai, tiek rekomendēts tos turpināt lietot terapeitiskajās devās. Pacientiem ar smagu Covid-19 klīnisko gaitu perorālos antikoagulantus var nomainīt uz parenterālajiem antikoagulantiem, ja perorālā terapija ir kontrindicēta.
 - Stacionētiem pacientiem, kuriem iepriekš nav nozīmēta antikoagulantu terapija, tiek rekomendēts uzsākt antikoagulantu terapiju profilaktiskās devās, izvērtējot individuāli, katra pacienta klīnisko stāvokli.
 - Amerikas hematologu asociācija (ASH) iesaka lietot profilaktisko antikoagulantu devu, nevis paaugstinātu profilaktisko devu vai terapeitisko devu **kritiski smagiem pacientiem** ar Covid-19, kuriem nav apstiprināta venoza trombembolija. (Nosacījuma rekomendācija, balstīta uz zemas kvalitātes pierādījumiem par ieguvumiem.)¹
 - ASH iesaka lietot profilaktisko antikoagulantu devu, nevis paaugstinātu profilaktisko devu vai terapeitisko devu **akūti saslimušiem pacientiem** ar Covid-19, kuriem nav apstiprināta venoza trombembolija. (Nosacījuma rekomendācija, balstīta uz zemas kvalitātes pierādījumiem par ieguvumiem.)¹
- ...

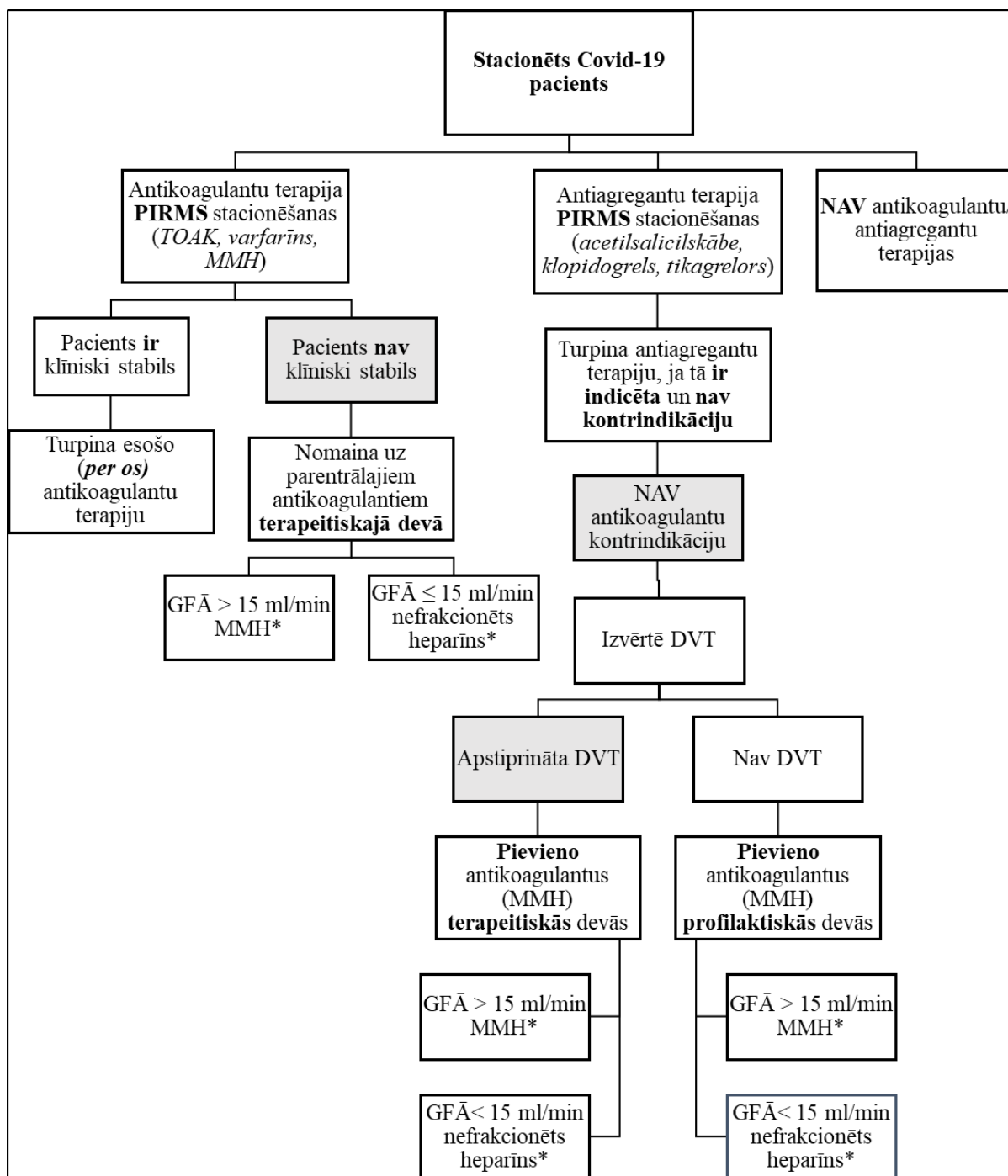
Pētījumi par COVID-19 terapiju ar regulāriem pārskatiem: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>

1.pielikums. Antikoagulantu uzsākšanas/ lietošanas izvērtēšanas shēma²



NB! Pacientiem ar antikoagulantu terapiju regulāri jāizvērtē trombembolijas un asiņošanas risks!

2.pielikums. Stacionētu Covid-19 pacientu antikoagulantu izvēles algoritms



GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums; MMH – mazmolekulārie heparīni; TOAK – tiešas darbības orālie antikoagulantu

* Kontrolē trombocītu skaitu, ja nefrakcionēta heparīna terapija > 4 dienām (sk. 8. pielikumu).
Ja HIT apstiprināts – uzsāk terapiju ar fondaparīnu vai argatrobanu.

3.pielikums. Stacionētu Covid-19 pacientu antikoagulantu izvēles principi

Stacionēts Covid-19 pacients				
↓				
ANTIAGOAGULANTU terapija* PIRMS Covid-19 diagnozes	ANTIAGREGANTU terapija** PIRMS Covid-19 diagnozes		NAV antikoagulantu/ antiagregantu terapijas	
Ja nav kontraindikāciju***: ●Ja pacients ir stabils turpina TOAK terapiju vai Varfarīna terapiju (piem., pacientiem ar mehānisko sirds vārstuli, antifosfolipīdu sindromu) (AIII) ³ . ●Nomaina uz parenterālo antikoagulantu terapiju terapeitiskajā devā, ja pacienta stāvoklis nav stabils (piem., mainīgs nieru funkcionāls stāvoklis) vai perorāliem antikoagulantiem ir konstatētas mijiedarbības (AIII) ^{3,4} .	Turpina antiagregantu terapiju, ja tā ir indicēta un nav kontraindicēta*** (AIII) ³ .			
Stacionētiem pacientiem ar Covid-19 ir jāsaņem antikoagulantu profilaktiskajā devā kamēr nav kontraindikāciju*** (AIII) ^{3,5} .				
↓				
Dziļo vēnu tromboze?			ECMO, nepārtraukta NAT vai katetru vai ekstrakorporālu filtru tromboze	
Ir pierādīta: antikoagulant s terapeitiskaj ā devā (AIII) ³ .	Ir aizdomas, nav iespējama tālāka izmeklēšana; antikoagulants terapeitiskajā devā (AIII) ³ .	Nav DVT: antikoagulants profilaktiskajā devā. Paaugstināta profilaktiskā deva ir rekomendēta kritiski slimiem pacientiem (AIII) ^{3,5} .	Antikoagulants terapeitiskajā devā pēc lokālajiem Slimnīcas protokoliem (AIII) ³ .	
Izrakstoties no stacionāra				
Turpina antikoagulantu terapiju pēc stacionāra, ja tā ir indicēta		Nav rekomendēts turpināt trombožu profilaksi izrakstoties no stacionāra (AIII) ³ .		

* Akūta cerebrovaskulāra notikuma profilakse pacientiem ar ātriju fibrilāciju, DVT ārstēšana un recidīvu profilakse

**Primāra vai sekundāra kardiovaskulāra notikumu profilakse

*** **KONTRINDIKĀCIJAS** antikoagulantu lietošanai: *aktīva asiņošana, trombocītu skaits zem $25 \times 10^9/L$, devu samazina par 50%, ja trombocītu skaits $30-50 \times 10^9/L$, fibrinogēns zem $0,5 \text{ g/L}$ ⁶ (AIII) ³*. Ja ir kontraindikācijas un nepieciešama DVT, izvērtēt nemedikamentozo DVT profilaksi.

Īpašās pacientu grupas

GRŪTNIECES
Ja antikoagulanti tika nozīmēti grūtniecības laikā PIRMS Covid-19 diagnozes → Turpina esošo antikoagulantu terapiju (AIII) ³
Grūtnieces, kuras hospitalizētas ar smagu Covid-19 gaitu (mākslīgā ventilācija vai kritiski smags stāvoklis) → lieto MMH vai nefrakcionētu heparīnu profilaktiskajā devā , ja nav kontraindikāciju (BIII) ³ .
TOAK NETIEK rekomendēti, jo trūkst dati par to drošību. Varfarīns ir KONTRINDICĒTS , it īpaši pirmajā trimestrī teratogēnas darbības dēļ.
LAKTĀCIJA
Nefrakcionēts heparīns, MMH un varfarīns neakumulējas mātes pienā un neizraisa antikoagulantu efektu jaundzimušajam, tāpēc tos var lietot sievietes laktācijas periodā ar vai bez Covid-19, ja viņām ir nepieciešama DVT profilakse vai ārstēšana (AIII) ³ .
TOAK nav rekomendēti, jo trūkst dati par drošību (AIII) ³ .
PACIENTI AR SMAGU NIERU MAZSPĒJU
Izvēlieties nefrakcionēto heparīnu, ja GFĀ ir $< 15 \text{ ml/min}$.
PACIENTI AR HIT
Izvēlieties fondaparīnu, argatrobānu vai TOAK.

Saīsinājumi: **TOAK** – tiešs orāls antikoagulants, **DVT** – dziļo vēnu tromboze, **GFĀ** – glomerulu filtrācijas ātrums, **HIT** – heparīnu inducēta trombocitopēnija, **ECMO** – ekstrakorporālā membrānas oksigenācija, **NAT** – nieru aizstājterapija, **MMH** – mazmolekulārais heparīns

Ieteikumu stiprums un pierādījumu kvalitāte

Ieteikumu stiprums	Pierādījumu līmenis
A: Stingra rekomendācija B: Vidēja rekomendācija C: Vāja rekomendācija	I: viens vai vairāki randomizēti klīniskie pētījumi ar klīniskiem iznākumiem un/vai validētiem laboratoriskiem gala mērķiem. II: Viens vai vairāk laba-dizaina ne-randomizēti klīniskie pētījumi vai novērojuma kohortu pētījums III: Ekspertu viedoklis

4.pielikums. Antikoagulantu un Covid-19 terapijā lietoto medikamentu potenciālas mijiedarbības⁷

Secinājums: TOAK terapija nav rekomendēta pacientiem ar deksametazona un makrolīdu antibakteriālo līdzekļu terapiju (ļoti zems pierādījuma līmenis). Šajā gadījumā ir jāizvērtē parenterālo antikoagulantu lietošanas iespējas.

● nedrīkst lietot kopā
 ■ potenciāla mijiedarbība
 ▲ potenciāla vāja mijiedarbība
 ◆ mijiedarbība nav paredzēta

	Azithromycin	Colchicine	COVID-19 vaccines	Dexamethasone	Hydrocortisone (oral or IV)	Remdesivir	Tocilizumab
Apixaban	▲	◆	◆	■	◆	◆	▲
Argatroban	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dabigatran	▲	◆	◆	■	◆	◆	◆
Edoxaban	▲	◆	◆	■	◆	◆	◆
Enoxaparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fondaparinux	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Heparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rivaroxaban	▲	◆	◆	■	◆	◆	▲
Warfarin	■	◆	◆	■	■	◆	▲

5.pielikums. Koagulopātiju laboratorisko rādītāju kontroles algoritms⁸

Stacionētiem pacientiem ar Covid-19 jānosaka pamatvērtības koagulācijas rādītājiem – pilna asins aina, ieskaitot trombocītus; koagulācijas rādītāji (PT- protrombīna laiks un aPTL – aktivētais parciālais tromboplastīna laiks; fibrinogēns; D-dimēri. ²

Pacientiem ambulatorajā aprūpē ar Covid-19 regulāri koagulācijas testi nav nepieciešami. ²

Koagulācijas tests	Izmaiņas Covid-19 pacientiem*
Trombocītu skaits	Normāls vai paaugstināts
PT aPTL	Normāls vai nedaudz paaugstināts
Fibrinogēns	Paaugstināts
D-Dimēri	Paaugstināts

*Šobrīd pieejamais pētījums vērtības izmaiņām koagulācijas rādītājos ir ļoti mainīgas, tādēļ nav skaidri nodefinēti intervāli. Antitrombīna (AT) līmeņa noteikšanu nerekomendē kā standarta laboratorisko izmeklējumu, ja vien nav zināma jau iedzimta AT nepietiekamība vai izpaužas heparīnu rezistence ar ļoti zemiem AT līmeņiem. ²Apsver Hematologa konsultāciju, ja: PT > 40% , aPTL > 6 sec virs augšējās normas robežas, fibrinogēns <1 g/l. ⁸

Pacienti ar Covid-19 un koagulopātiju ⁸			
Nav asiņošanas	Neliela asiņošana	Klīniski nozīmīga ne-masīva asiņošana	Masīva asiņošana
1. Regulāri seko līdzī pilnai asins ainai un koagulogrammai 2. Atkārtoti D-dimēru testu, ja klīniski pasliktinās pacientu stāvoklis 3. Turpina tromboprofilaksi, ja trombocīti nav mazāk par $30 \times 10^9/l$ 4. Papildus fibrinogēns, ja tā daudzums ir $< 1 g/l$ 5. Nekoriģē citas koagulopātijas	1. Lokālas hemostātiskas darbības 2. NELIETOT traneksāmskābi pacientiem, kam aizdomas par Covid-19 izraisītu DIK 3. Papildus trombocīti, ja to daudzums mazāks par $< 50 \times 10^9/l$	1. Uztur fibrinogēnu $> 1,5 g/l$ 2. Papildus trombocīti, ja to daudzums mazāks par $\leq 10 \times 10^9/l^*$ 3. Apsver ķirurģisku, endoskopisku vai radioloģisku iejaukšanos 4. Apsver svaigi saldētu plazmu $15 ml/kg$ +/- krioprecipitātu vai fibrinogēnu	1. Koriģē pēc masīvas asiņošanas protokola

*Ja pacients stacionēts ITN un nav HIT

Regulāru Anti-Xa monitoringu jāveic, ja: svars < 50 kg vai > 150 kg; trombocīti $< 50 \times 10^9/L$ vai ir nozīmīga nieru mazspēja ($G\ddot{F}\ddot{A} < 30 ml/min$).⁸

Paraugs jāņem 3-4 h pēc antikoagulanta ievadīšanas, paraugs jānogādā laboratorijā 1 h laikā pēc parauga ņemšanas, norādot kāds antikoagulants pacientam tiek ievadīts.⁸

Antikoagulanti	Mērķa Anti-Xa koncentrācijas intervāls
Enoksaparīns/ Nadroparīns profilaktiskajās devās	0,2 - 0,4 U/ml
Enoksaparīns/ Nadroparīns terapeitiskās devās – vienreiz dienā	0,5 – 1 U/ml
Enoksaparīns/ Nadroparīns terapeitiskās devās – divreiz dienā	0,5 – 1 U/ml

6.pielikums. Parenterālo antikoagulantu devas pieaugušiem pacientiem ar Covid-19

1.situācija: Pacients jau lieto varfarīnu vai TOAK → turpināt perorālo antikoagulantu lietošanu vai pāriet uz parenterālo antikoagulantu (ja ir plānotas invazīvas procedūras). Bet jāņem vērā, ka TOAK var mijiedarboties ar vairākām zālēm, kas tiek lietotas Covid-19 terapijā ⁷.

2. situācija: Pacients nelietoja antikoagulantus pirms stacionēšanas → parenterālo antikoagulantu terapija.

Jāizvērtē vai nav kontrindikāciju antikoagulantu lietošanai. Nozīmējot konkrētu devu, jāizvērtē trombozes – asiņošanas riska attiecība katram pacientam individuāli.

NB! Ir jāņem vērā, ka pierādījuma līmenis par konkrētu devu pielietošanu Covid-19 pacientiem uz doto brīdi ir **zems** un dažādos avotos/prakšu rekomendācijās mēdz atšķirties.

		DVT nav apstiprināta		DVT ir apstiprināta vai indicēta ilgstoša antikoagulantu terapija terapeitiskajās devās	Diagnosticēts HIT (4Ts skala, anti vielas pret aPF4) + indicēts antikoagulants terapeitiskajās devās
		PROFILAKTISKĀ DEVA		TERAPEITISKĀ DEVA (izmanto aktuālo pacienta svaru, veicot monitoringu, kad tas ir iespējams; MMH - nepārsniedz maksimāli rekomendēto devu)	
GFĀ, ml/min	Parenterālie antikoagulanti	Standarta profilaktiskā deva (zema deva)	Paaugstināta profilaktiskā deva (vidēja deva) - kritēriji*		
> 30	Enoksaparīns (LOSMINA) SC	4000 DV/ 24 h	4000 DV/ 12 h ^{9,10} (vai 6000 DV/12 h, ja svars >120 kg ¹⁰) vai 1/2 no terapeitiskas devas ¹¹)**	100 DV/kg/12 h (max 10 000 DV/12 h)	kontrindicēts
	Nadroparīns (FRAXIPARINE) SC	◊ ≤ 70 kg → 3800 DV/24 h ◊ > 70 kg → 5700 DV/24 h	nav datu	86 DV/kg/12 h (max 8 500 DV/12 h)	kontrindicēts
> 50	Fondaparīnuks (ARIXTRA) SC (pacientiem ar zināmu HIT, arī anamnēzē)	2,5 mg/24 h	nav datu	◊<50 kg→ 5 mg/ 24 h ◊50-100 kg → 7,5 mg/ 24 h ◊>100 kg → 10 mg/ 24 h	
PACIENTIEM AR NIERU DARBĪBAS TRAUCĒJUMIEM					
< 30	Nefrakcionēts heparīns (5000 DV/ml- i/v, SC)	◊50-120 kg→ 5000 DV/8 h SC ◊< 50 kg → 5000 DV/12 h SC	7500 DV/8 h SC	Bolus deva (piem., 50 SV/kg)→ nepārtraukta IV infūza (piem., 20 DV/kg/h) →aPTL *** un trombocītu monitorings ¹²	kontrindicēts

15 - 30	Enoksaparīns (LOSMINA) SC	2000 DV/24 h ¹²	nav datu	100 DV/kg/24 h ¹²	kontrindicēts
PACIENTIEM AR NIERU DARBĪBAS TRAUCĒJUMIEM					
20 - 50	Fondaparīnuks (ARIXTRA) SC (pacientiem ar zināmu HIT, arī anamnēzē)	1,5 mg/24 h ¹²	nav datu	1,5 mg/24 h ¹²	
< 30	Argatrobāns (ARGATRA) pacientiem ar zināmu HIT) i/v infūza				2 µg/kg/min (kritiski slimiem pacientiem vai ar aknu bojājumu - 0,5 µg/kg/min) nepārtraukta i/v infūza →aPTL****; maksimālā uzturošā deva: 10 µg/kg/min.
**Monitorings paaugstinātai profilaktiskai ENOKSAPARĪNA devai: anti-Xa 4 stundas pēc 3. devas (mērķis 0,2 - 0,4 DV/ml)					
***Heparīns: aPTL monitorings pēc 6 stundām no bolus devas ievadīšanas (mērķa aPTL terapeitiskās devas gadījumā ir jābūt 1,5 – 3 reizes lielākiem salīdzinājumā ar kontroli ¹² un paaugstinātai profilaktiskai devai: 1,5-1,8 reizes lielāki salīdzinājumā ar kontroli ¹¹).					
****Argatrobāns: aPTL monitorings pēc 2 stundām no infūzijas sākuma (jāņem vērā, ka stabilas koncentrācijas stāvoklis (<i>steady state</i>) uz to brīdi vēl var būt nesasniegts; mērķa aPTL ir 1,5-3 reizes virs sākotnēja līmeņa un nepārsniedz 100 sekundes). Pēc tam aPTL monitoringu var veikt vienreiz dienā. Vairāk informācijas par Argatrobāna devas pielāgošanu ir zāļu aprakstā.					

Saīsinājumi: aPTL - Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks, TOAK - tiešie orālie antikoagulanti, DV - darbības vienība, DVT - dziļo vēnu tromboze, ECMO - ekstrakorporālā membrānu oksigenācija, GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums, HIT - heparīna inducēta trombocitopēnija, ITN – intensīvās terapijas nodaļa, KMI - ķermeņa masas indekss, NAT - nieru aizstājterapija, MODS - multiorgānu disfunkcijas sindroms, MPV - mākslīgā plaušu ventilācija, SC - subkutāni

7.pielikums. *Kritēriji paaugstinātas profilaktiskās devas izvēlei pacientiem ar Covid-19 atšķiras

Vienmēr jāvērtē paaugstināts asiņošanas risks.					
Avots, valsts, publicēšanas datums	Faktors 1: palielināts svars/ ĶMI	Faktors 2: trombembolijas papildus riska faktori	Faktors 3: Skābekļa terapija	Faktors 4: stacionēšana ITN	terapeitiskās devas lietošanas pirms apstiprinātas DVT
ASV (sistemātisks pārskats) 11.2020 ⁹	Svars > 120 kg vai ĶMI >40 kg/m ²	---	---	ITN + ↑ D-dimēri (> 3 µg/ml)	---
Francija 03.04.20 ¹⁰	Svars > 120 kg vai ĶMI >30 kg/m ²	aktīvs audzējs (ārstēts pēdējo 6 mēnešu laikā), DVT anamnēzē (<2 gadi atpakaļ). Var papildus izvērtēt tādus riska faktorus kā vecums (>70 gadi), ilgstoša imobilizācija, <i>post partum</i> , kombinēta orāla kontracepcija	visi pacienti ar MPV vai augstas plūsmas O ₂ terapiju	visi pacienti ar MPV vai augstas plūsmas O ₂ terapiju	rekomendē <u>terapeitisko devu</u> pacientiem ar ↑ D-dimēriem (> 3 µg/ml) un/vai ↑ fibrinogēnu (virs 8 g/L), ECMO vai atkārtotām katetra vai NAT filtru trombozēm
ASV 21.05.20 ¹³	---	---	---	visiem ITN pacientiem	---
ASV, Japāna 21.05.20 ¹⁴	Svars > 120 kg vai ĶMI >30 kg/m ² vai >40 kg/m ²	---	---	---	---
Itālija 08.04.20 ¹⁵	ĶMI >30 kg/m ²	aktīvs audzējs, DVT anamnēzē	---	---	---
Vācija 23.11.20 ¹¹	ĶMI >35 kg/m ²	DVT anamnēzē, zināma trombofilija	---	ITN ± ↑ D-dimēri > 2 - 3 µg/ml	var <u>izvērtēt terapeitiskās devas</u> lietošanu, ja strauji paaugstinās D-dimēri un ir pasliktināta gāzu apmaiņa apstākļos, kad nav pieejama ātra attēlu diagnostika VTE. Tā, kā COVID-19 var asociēties ar pulmonāriem mikrotrombiem, individuāli var apsvērt terapeitiskās devas lietošanu ITN pacientiem ar MPV pēc rūpīgas riska-ieguvuma attiecības izvērtēšanas.

8.pielikums. Heparīna inducētas trombocitopēnijas (HIT) 4 Ts izvērtēšanas skala¹⁶

4 Ts rādītāji	Punkti
Trombocitopēnija	
Trombocītu samazinājums >50 % UN <i>nadir</i> $\geq 20\,000/\mu\text{L}$ UN nav ķirurģiskas operācijas iepriekšējās 3 dienās	2 punkti
Trombocītu samazinājums >50 % BET ķirurģiska operācija iepriekšējās 3 dienās VAI jebkura kombinācija trombocītu samazināšanās un <i>nadir</i> neatbilst “2”vai “0” punktu kritērijiem (piem., 30-50% trombocītu samazinājums un <i>nadir</i> 10 000 -19 000/ μL)	1 punkts
Trombocītu samazinājums <30% VAI <i>nadir</i> < 10 000/ μL	0 punkti
Simptomu parādīšanās laiks pēc heparīna uzsākšanas	
5-10 dienas VAI 1 diena, ja ir iepriekšēja ekspozīcija pēdējās 5- 30 dienās	2 punkti
Iespējams 5 – 10 dienas (trūkst datu par trombocītu skaitu) VAI > 10 dienas VAI < 1 diena, ja iepriekšēja ekspozīcija pēdējās 31 -100 dienas	1 punkts
≤ 4 dienām bez iepriekšējas ekspozīcijas pēdējo 100 dienu laikā	0 punkti
Tromboze vai citas klīniskas sekas	
Apstiprināta jauna tromboze, ādas nekroze, anafilaktiska reakcija vai virsnieru asiņošana	2 punkti
Aizdomas, progresējoša vai atkārtota tromboze, ādas eritēma	1 punkts
Nav	0 punkti
Citi iemesli trombocitopēnijai	
Nav	2 punkti
Iespējams (piem., sepse)	1 punkts
Varbūtība (piem., DIK, medikamenti, operācija pēdējās 72 h)	0 punkti
Interpretācija	
0 – 3 punkti – zema iespējamība (<1%)	
4 – 5 punkti – vidēja iespējamība (~10 %)	
6 – 8 punkti – augsta iespējamība (~ 50%)	

nadir = zemākais trombocītu līmenis, DIK – diseminēta intravazāla koagulācija

9.pielikums. Neatliekamas operācija pacientiem ar antikoagulantu terapiju

Zems asiņošanas risks:	- zobu ekstrakcija; - kataraktas operācijas; - dermatoloģiskas operācijas; - biopsijas; - koronārā angiogrāfija; - stimulatora implantācija; - torakocentēze; - artrocentēze.
Vidējs asiņošanas risks:	- laparoskopiskas abdominālas operācijas; - krūšu ķirurģija; - vairāku zobu ekstrakcija; - oftalmoloģiskas operācijas; - citas torakālas, ortopēdiskas, vaskulāras operācijas.
Augsts asiņošanas risks:	- spināla, epidurāla anestēzija/punkcijas; - neiroķirurģija; - sirds ķirurģija; - liela apjoma abdominālās, vaskulārās, torakālās, ortopēdiskās, uroloģiskās, onkoloģiskās, rekonstruktīvās plastiskās, ginekoloģiskās operācijas; - ķeizargrieziena; - nieru, aknas, prostatas biopsijas; - dzemdes kakla biopsijas; - perikardiocentēze; - polipektomija- kolonoskopijas laikā.

10.pielikums. Asiņošanas riska skala HAS-BLED¹⁷

Burta apzīmējums	Klīniskais raksturojums	Punktu skaits
H hypertension	Hipertensija	1
A abnormal liver/renal function	Abnormāla aknu vai nieru funkcija	1 vai 2
S stroke	Insults	1
B bleeding	Asiņošana	1
L labile INR	Labils INR	1
E elderly (> 65 gadi)	Vecums > 65 gadi	1
D drug/alcohol	Medikamenti/alkohols	1 vai 2
Maksimālais punktu skaits		9
Asiņošanas risks	0 punkti: 1,13 gadījumi uz 100 pacientu gadiem 1 punkti: 1,02 gadījumi uz 100 pacientu gadiem 2 punkti: 1,88 gadījumi uz 100 pacientu gadiem 3 punkti: 3,74 gadījumi uz 100 pacientu gadiem 4 punkti: 8,70 gadījumi uz 100 pacientu gadiem 5-9 punkti: nav pietiekami dati	

11.pielikums. Antikoagulantu antagonisti un asins reces faktoru koncentrāti

Preparāts	Indikācija	Deva	Kontrolējamais rādītājs
K vitamīns	Varfarīna pārdozēšana	5 - 10 mg	INR
Svaigi saldēta plazma ¹⁸	K vitamīna nepietiekamība, DIK, PT/aaPTL > 1.5	10 – 15 (max 20) ml/kg	INR, PT, aaPTL
Octaplasma ¹⁹	Vairāku koagulācijas faktoru aizvietošana, pacientiem ar aknu mazspēju, aknu transplantāciju, sirds ķirurģija, trombocitopēniska purpura	10 - 15 ml/kg pirms ķirurģijas 40 - 60 ml/kg pilna plazmas apmaiņa	PT, aaPTL, koagulācijas faktori
Protrombīna kompleksa koncentrāts ²⁰	Varfarīna tiešo antikoagulantu pārdozēšana, iedzimtas II, VII, IX, X faktoru nepietiekamības, akūta ķirurģija diskoagulētam pacientam	INR: 2 - 4: 25 U/kg; max- 500U INR: 4 - 6: 35 U/kg; max: 3500U INR: > 6: 50 U/kg; max: 5000U 50 U/kg- dzīvībai bīstama masīva asiņošana bez antikoagulantu fona	INR, koagulācijas faktori
Fibrinogēna koncentrāts ²¹	Asiņošana uz fibrinogēna nepietiekamības fona	Ja nav zināms fibrinogēna līmenis 70 mg/kg Vēlamais – esošais = x g fibrinogēna koncentrāta	Fibrinogēns
Krioprecipitāts ²²	Fibrinogēna nepietiekamība, DIK, masīva asiņošana	1 vienība/50-10 kg paaugstina fibrinogēna līmeni par 0.5-1.0 g/L	Fibrinogēns, koagulācijas faktori

Izmantotie avoti:

1. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5(3):872-888. doi:10.1182/bloodadvances.2020003763
2. Adam Cuker, MD, MSFlora Peyvandi, MD P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability.
3. NIH guidelines: Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19.
4. Up-To-Date: Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Anticoagulation in adults with COVID-19.
5. ASHP COVID19 resource Center.
6. Smith T, Bushek J, Leclaire A, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy What 's been updated : Highlights : Antimicrobials with potential activity against SARS-CoV-2 : Published online 2020.
7. COVID-19 drug interactions.
8. Dr Steven Barden, Dr Brigitta Marson C. Guidance on Thromboprophylaxis, Thrombosis and Coagulopathy Management in COVID-19.
9. McBane RD, Torres Roldan VD, Niven AS, et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(11):2467-2486. doi:10.1016/j.mayocp.2020.08.030
10. Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. RAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT.
11. Kluge S, Janssens U, Welte T, et al. S2k-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19.
12. Zāļu Reģistrs.
13. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):72-81. doi:10.1007/s11239-020-02138-z
14. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-1865. doi:10.1111/jth.14929
15. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus.* 2020;18(3):167-169. doi:10.2450/2020.0083-20
16. Steven Coutre, MDMark Crowther, MD Ms. Clinical presentation and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *UpToDate.*
17. Lip GYH. Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores for Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2011;124(2):111-114. doi:10.1016/j.amjmed.2010.05.007
18. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G, Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI) Work Group. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus.* 2009;7(2):132-150. doi:10.2450/2009.0005-09
19. Octapharma. Octaplas - Kit insert.
20. Janani Baskaran; Richard A. Lopez; Manouchkathe Cassagnol. Prothrombin Complex Concentrate. *StatPearls [Internet]*.
21. PEYVANDI F, HAERTEL S, KNAUB S, MANNUCCI PM. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost.* 2006;4(7):1634-1637. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02014.x
22. Green L, Bolton-Maggs P, Beattie C, et al. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *Br J Haematol.* 2018;181(1):54-67. doi:10.1111/bjh.15167

11. pielikums

11. Ieteikumi Medicīniskās apliecības par nāves cēloni aizpildīšanai COVID-19 gadījumā



Slimību profilakses un
kontroles centrs

Ieteikumi Medicīniskās apliecības par nāves cēloni aizpildīšanai Covid-19 gadījumā

2020

1. Ieteikumu mērķis

Šajos ieteikumos aprakstīta klasifikācija (kodēšana) ar Covid-19 saistītajos nāves gadījumos un to galvenais mērķis ir identificēt visus nāves gadījumus, kas saistīti ar Covid-19. Ieteikumi paredzēti tām ārstniecības personām, kuras aizpilda Medicīnisko apliecību par nāves cēloni (veidlapa Nr. 106/u).

Jāņem vērā, ka kopējais to gadījumu skaits, kuros mirušais cilvēks bijis inficēts ar Covid-19 un miris, oficiālajā statistiskā atšķirsies no to gadījumu skaita, kuros Covid-19 ir uzskatāms par nāves pamatcēloni – atšķirsies mirušo cilvēku skaits, kuri būs miruši no Covid-19, un to cilvēku skaits, kuri būs bijuši Covid-19 inficēti, taču viņu nāves pamatcēlonis būs cits.

2. Ar Covid-19 saistītā nāves gadījuma definīcija

Uzraudzības nolūkā par Covid-19 izraisīto nāves gadījumu uzskatāms varbūtējs vai apstiprinātais Covid-19 gadījums, kurā nāves iznākums ir klīniski izskaidrojams ar Covid-19, izņemot gadījumus, ja pastāv cits skaidrs nāves cēlonis, ko nevar attiecināt uz Covid-19, piemēram, trauma. Starp pārslimto Covid-19 un nāves iestāšanos nevar būt no Covid-19 pilnīgas izveseļošanās periods.

Covid-19 kodēšanai par nāves cēloni ir līdzīgi vispārīgie nosacījumi kā gripas gadījumā un nāves cēloņa medicīniskajā apliecības aizpildīšanai nav paredzēti kādi īpaši ieteikumi vai nosacījumi. Gadījumos, ja pirms inficēšanās ar Covid-19 pacientam diagnosticēta cita slimība, piemēram, vēzis, kas varētu būt veicinošais faktors smagai Covid-19 norisei, Covid-19 ir jāiekļauj medicīniskajā apliecībā par nāves cēloni, taču uzskaitāma neatkarīgi.

Jāņem vērā, ka nāves cēloņu klasifikācijas secības loģika atsevišķās niansēs dažkārt mēdz atšķirties no klīniskās loģikas, aprakstot pie nāves tieši novedušo patoloģisko notikumu virkni, sevišķi multimorbīdu pacientu un sarežģītu patoģenētisko procesu gadījumā, taču klasifikācija atvieglo vienveidīgu sistēmu dažādās valstīs, tādējādi nodrošinot salīdzināšanas iespēju. Statistiskās ticamības nolūkā Slimību profilakses un kontroles centrā katrs ar Covid-19 saistītais nāves gadījums tiks pārbaudīts un verificēts saskaņā ar īpašu EUROSTAT (Eiropas Savienības Statistikas birojs) sadarbībā ar DIMDI (*Deutscher Institut für Medizinische Dokumentation und Information*) izstrādāto nāves cēloņu automatiskās kodēšanas sistēmu IRIS multiplu nāves cēloņu kodēšanai un nāves pamatcēloņa noteikšanai. Ieteikumi izstrādāti saskaņā ar PVO ieteikumiem “*INTERNATIONAL GUIDELINES FOR CERTIFICATION AND CLASSIFICATION (CODING) OF COVID-19 AS CAUSE OF DEATH, Based on ICD (International Statistical Classification of Diseases)*; (16 April 2020).”

3. Ieteikumi Covid-19 reģistrēšanai par nāves pamatcēloni

Lai vienveidīgi reģistrētu un ziņotu par nāves gadījumiem, kas saistīti ar COVID-19, nepieciešams ievērot vienotus principus.

Gadījumos, ja ārsts nevar noteikt nāves cēloni, 2007. gada 27. marta Ministru kabineta noteikumu Nr. 215 „Kārtība, kādā veicama smadzeņu un bioloģiskās nāves fakta konstatēšana un miruša cilvēka nodošana apbedīšanai” jaunākās redakcijas (ar 2015. gada 29. septembra Ministru kabineta noteikumiem Nr. 552) 16. pants paredz, ka, ja ārsts, ārsta palīgs vai ārkārtējā situācijā un izņēmuma stāvoklī militārais paramediķis nevar noteikt nāves cēloni un nav redzamu vardarbīgas nāves pazīmju, viņš organizē mirušā cilvēka ķermeņa nogādāšanu stacionārās ārstniecības iestādes patoloģijas nodaļā. Šādos gadījumos medicīnas apliecību par nāves cēloni izraksta attiecīgās ārstniecības iestādes patologs.

Tekstā iekļautie piemēri nav paraugs medicīniskās apliecības par nāves cēloni aizpildīšanai. Piemēros iekļautās diagnozes ir izmantotas, lai parādītu, kā notiek nāves pamatcēloņa noteikšana. Ārstam aizpildot apliecību ir korekti jāieraksta attiecīgajam nāves gadījumam atbilstošās, ikdienā lietotās klīniskās diagnozes, precīzi norādot, kuri patoloģiskie stāvokļi (un kādā notikumu cēloņsecībā) noveduši pie nāves, kā arī minot jebkurus papildu apstākļus, kas vecināja nāves iestāšanos. Ārstam nav jāveic nāves cēloņa kodēšana, atbilstoši Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakcijas (SSK-10) kodiem. Visu medicīniskajās apliecībās par nāves cēloni iekļauto klīnisko diagnožu pārkodēšana, atbilstoši SSK-10 diagnožu nosaukumiem un kodiem, notiek centralizēti SPKC, kur to veic nāves cēloņu kodēšanā apmācīti ārsti, nodrošinot PVO un EUROSTAT noteikto standartu ievērošanu nosakot nāves pamatcēloni.

A – Covid-19 reģistrēšana medicīniskajā apliecībā par nāves cēloni

Medicīniskajā apliecībā par nāves cēloni Covid-19 jāreģistrē visiem mirušajiem, ja šī infekcijas slimība ir izraisījusi vai tiek uzskatīts, ka tā ir izraisījusi vai veicinājusi nāvi.

Kods U07.1 (Covid-19, vīruss identificēts) ir piemērojams kodēšanai par nāves pamatcēloni tajos gadījumos, kad Covid-19 aizsācis pie nāves tieši novedušo patoloģisko notikumu virkni. U07.2 (Covid-19, vīruss nav identificēts) var tikt izmantots kodēšanai par nāves pamatcēloni gadījumos, kas atbilst Covid-19 klīniskajai gadījuma definīcijai un nav cita izskaidrojuma pacienta nāvei. Notikumu secība var būt sekojoša – Covid-19 var būt pneimonijas iemesls, kura savukārt var izraisīt akūtu respiratoriskā distresa sindromu un secīgi nāvi.

B – terminoloģija

Valsts valodas centrs par vienīgo pareizo SARS-CoV-2 vīrusa izraisītās infekcijas slimības, kurai PVO angļu valodā piešķīrusi nosaukumu *COVID-19*, atveidojumu latviešu valodā ieteicis Covid-19 (bez slīpinājuma, bez pēdiņām). No angļu valodas atšķirīgā rakstība skaidrojama ar to, ka latviešu valodā šajā gadījumā lielo burtu lietojums nav pamatots: Covid ir abreviatūra, kas sastāv no slimības pilnā nosaukuma *coronavirus disease* zīlbēm. Līdz ar to Covid-19 nosaukums nav analogisks tādiem slimību nosaukumiem kā SARS, HIV, AIDS u.c., kas veidoti no sākumburtiem. Covid-

19 gadījumā nav pieļaujams, ka tiek lietots, piemēram, „koronavīruss”, jo šajā vīrusu dzimtā ir daudz koronavīrusu veidu. Covid-19 ir atsevišķu nozoloģisku vienību, proti, diagnozi aprakstošs termins, līdzīgi kā gripa, masalas vai tuberkuloze.

C – cēloņsecība

Nāves cēloņi, kas jāiekļauj nāves cēloņa medicīniskajā apliecībā ir „visas tās slimības, patoloģiskie stāvokļi vai ievainojumi, kuru dēļ iestājas nāve vai kas to veicināja, un nelaimes gadījuma vai vardarbības apstākļi, kuros radās šie ievainojumi”. Nāves pamatcēlonis, kuru izmanto primārai statistiskai uzskaitē, ir tā slimība vai ievainojums, kas aizsāk pie nāves tieši novedušo patoloģisko procesu rindu vai nelaimes gadījuma vai vardarbības apstākļi, kuros radās nāvējošais ievainojums⁷. Tiešais nāves cēlonis ir jebkura slimība vai stāvoklis, kas tieši novedis pie nāves, un to norāda nāves cēloņa medicīniskās apliecības I daļas augstākajā (a) rindā. Tiešais nāves cēlonis izriet no slimībām, kuras ierakstītas zemāk esošajās apliecības I daļas rindās. Starpcēlonis ir jebkura nāves medicīniskās apliecības I daļā minētā slimība vai stāvoklis, kas atrodas starp nāves pamatcēloni un tiešo nāves cēloni (starp augstāko un zemāko līniju). Iepriekšējais cēlonis ir jebkurš stāvoklis, kas uzskatāms par cēloni virs tā augstākā līnijā minētajam stāvoklim. Tiešais nāves cēlonis nav miršanas veids jeb mehānisms vai simptomi, piemēram, sirds vai elpošanas mazspēja.

Piemēram, gadījumos, ja Covid-19 ir izraisījusi pneimoniju un secīgi fatālu akūtā respiratoriskā distresa sindromu, nāves cēloņa apliecībā iekļaujama gan pneimonija, gan akūtais respiratoriskā distresa sindroms. Par veicinošu cēlonisko faktoru uzskatāma jebkura nāves cēloņa medicīniskajā apliecībā minētā slimība vai stāvoklis, kas nav iekļaujama to notikumu secībā, kuri noveda pie nāves, taču pēc apliecības izsniedzēja domām varēja veicināt nāves iestāšanos. Tie ir visi stāvokļi, kas rakstāmi apliecības II daļā. Veicinošie cēloniskie faktori var būt blakus slimības, piemēram, imūnās sistēmas nomākums, hroniskās slimības u.tml.

⁷ Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija 10. redakcija, 2. sējums, Rīga, 1998., 30.–31. lpp.

Cēlonsecības apliecināšanas piemērs gadījumā, kad Covid-19 bijis nāves iemesls:

I	Nāves cēlonis*	Laika intervāls starp sākumu un nāvi	SSK-10 kods
Uz I a līnijas Slimība vai Stāvoklis, kas ved tieši nāvē	a <i>Tiešais nāves cēlonis</i> Akūtā respiratoriskā distresa sindroms	2 dienas	J80
Minēt saistīto notikumu ķēdi, ja tāda ir	b <i>dēļ</i> Cita vīruspneimonijs	10 dienas	J12.8
Zemākā lietotā līnijā norādiet nāves pamatcēloni (iemeslu)	c <i>dēļ</i> Covid-19 (vīruss identificēts)	14 dienas	U071
	d <i>dēļ</i>		

II

Citi nozīmīgi stāvokļi, _____

kas veicināja nāves iestāšanos _____

(laika intervāli iekavās pēc stāvokļa)

* Tas nozīmē slimību, ievainojumu, vai komplikāciju, kas izraisīja nāvi
Tas nenozīmē miršanas veidu, piemēram, sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, šoks, tūska u.tml.

Sievietēm nāve iestājas: ☐

1- grūtniecības laikā; **2-** 42 dienas pēc grūtniecības beigām; **3-** 42 dienas-1g. pēc grūtniecības beigām

- No visām iekļautajām diagnozēm par nāves pamatcēloni oficiālajā statistikā šajā gadījumā tiks iekļauts Covid-19 (vīruss identificēts) U07.1, kas ierakstīts c līnijā

D – blakus slimības

Arvien pieaug to pierādījumu daudzums, ka cilvēkiem ir augstāks risks nomirt Covid-19 gadījumā, ja viņi slimo ar kādu hronisku slimību vai ja viņiem ir pazemināta imunitāte. Šīs hroniskās slimības pārsvarā ir neinfekcijas slimības, piemēram, koronāro artēriju slimība, hroniska obstruktīvā plaušu slimība (HOPS) vai diabēts. Ja mirušajam iepriekš ir tikušas diagnosticētas šīs vai citas hroniskās slimības, tās iekļaujamās apliecības II daļā:

I	Nāves cēlonis*	Laika intervāls starp sākumu un nāvi	
Uz I a līnijas Slimība vai Stāvoklis, kas ved tieši nāvē	a <i>Tiešais nāves cēlonis</i> Akūtā respiratoriskā distresa sindroms	2 dienas	J80
Minēt saistīto notikumu ķēdi, ja tāda ir	b <i>dēļ</i> Cita vīruspneimonijs	10 dienas	J12.8
Zemākā lietotā līnijā norādiet nāves pamatacēloni (iemeslu)	c <i>dēļ</i> Covid-19 (<i>suspecta</i>) ja vīruss nav identificēts	12 dienas	U07.2
	d <i>dēļ</i>		

II Citi nozīmīgi stāvokļi, kas veicināja nāves iestāšanos (laika intervāli iekavās pēc stāvokļa)	Koronāro artēriju slimība (5 gadi), II tipa cukura diabēts (14 gadi), Hroniska obstruktīva plaušu slimība (8 gadi) I25.1, E11.9, J44.9
--	---

* Tas nozīmē slimību, ievainojumu, vai komplikāciju, kas izraisīja nāvi
Tas nenozīmē miršanas veidu, piemēram, sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, šoks, tūska u.tml.

Sievietēm nāve iestājas: ☐
1- grūtniecības laikā; **2-** 42 dienas pēc grūtniecības beigām; **3-** 42 dienas-1g. pēc
grūtniecības beigām

- Nāves pamatacēlonis ir c līnijas – Covid-19
- Blakus slimības atzīmētas II daļā

I	Nāves cēlonis*	Laika intervāls starp sākumu un nāvi	
Uz I a līnijas Slimība vai Stāvoklis, kas ved tieši nāvē 	a <i>Tiešais nāves cēlonis</i>		
	Akūtā respiratoriskā distresa sindroms	3 dienas	J80
Minēt saistīto notikumu ķēdi, ja tāda ir 	b <i>dēļ</i>		
	Covid-19 (vīruss identificēts)	1 nedēļa	U07.1
Zemākā lietotā līnijā norādiet nāves pamatacēloni (iemeslu) 	c <i>dēļ</i>		
	d <i>dēļ</i>		

II
Citi nozīmīgi stāvokļi, **HIV infekcija** **(5 gadi)** **B24**
kas veicināja nāves iestāšanos _____
(laika intervāli iekavās pēc _____
stāvokļa)

* Tas nozīmē slimību, ievainojumu, vai komplikāciju, kas izraisīja nāvi
Tas nenozīmē miršanas veidu, piemēram, sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, šoks, tūska u.tml.

Sievietēm nāve iestājas: ☐
1- grūtniecības laikā; **2-** 42 dienas pēc grūtniecības beigām; **3-** 42 dienas-1g. pēc
grūtniecības beigām

- Nāves pamatacēlonis uz b līnijas – Covid-19
- HIV infekcija šajā gadījumā norādīta veicinošais faktors

I	Nāves cēlonis*	Laika intervāls starp sākumu un nāvi	SSK-10 kods
Uz I a līnijas Slimība vai Stāvoklis, kas ved tieši nāvē Minēt saistīto notikumu ķēdi, ja tāda ir Zemākā lietotā līnijā norādiet nāves pamata cēloni (iemeslu)	a <i>Tiešais nāves cēlonis</i> Cita vīruspneimonijs Elpošanas sistēmas slimības, kas sarežģīt grūtniecību	8 dienas	J12.8 O99.5
	b <i>dēļ</i> Covid-19 (vīruss identificēts) Citas vīrus slimības, kas sarežģīt grūtniecību	12 dienas	U07.1 O98.5
	c <i>dēļ</i>		
	d <i>dēļ</i>		
	II Citi nozīmīgi stāvokļi, kas veicināja nāves iestāšanos (laika intervāli iekavās pēc stāvokļa) Grūtniecība * Tas nozīmē slimību, ievainojumu, vai komplikāciju, kas izraisīja nāvi Tas nenozīmē miršanas veidu, piemēram, sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, šoks, tūska u.tml. <u>Sievietēm nāve iestājas:</u> 1 1- grūtniecības laikā; 2- 42 dienās pēc grūtniecības beigām; 3- 43 dienas-1g. pēc grūtniecības beigām		

- Nāves pamata cēlonis ir Covid-19

F – piemēri, kuros nāves pamatcēlonis ir cits, taču Covid-19 registrēta kā nozīmīgs nāvi veicinošs stāvoklis

Piemēros atspoguļota to gadījumu registrēšana, kuros nāves iestāšanos, iespējams, ietekmēja Covid-19, taču nāvi izraisīja cita slimība vai negadījums. Nāves pamatcēlonis šajos gadījumos būs cits:

I	Nāves cēlonis*	Laika intervāls starp sākumu un nāvi	SSK-10 kods
Uz I a līnijas Slimība vai Stāvoklis, kas ved tieši nāvē Minēt saistīto notikumu ķēdi, ja tāda ir Zemākā lietotā līnijā norādiet nāves pamatcēloni (iemeslu)	a <i>Tiešais nāves cēlonis</i>		
	Akūts transmūrāls priekšējās sienas miokarda infarkts	2 dienas	I21.1
	b <i>dēļ</i>		
	Koronārā sirds slimība	5 gadi	I25.1
	c <i>dēļ</i>		
	d <i>dēļ</i>		

II

Citi nozīmīgi stāvokļi, kas veicināja nāves iestāšanos (laika intervāli iekavās pēc stāvokļa) **Covid-19, vīruss identificēts (3 nedēļas)** U07.1

* Tas nozīmē slimību, ievainojumu, vai komplikāciju, kas izraisīja nāvi
Tas nenozīmē miršanas veidu, piemēram, sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, šoks, tūska u.tml.

Sievietēm nāve iestājās: ☐

1- grūtniecības laikā; **2-** 42 dienas pēc grūtniecības beigām; **3-** 42 dienas-1g. pēc grūtniecības beigām

- Nāves pamatcēlonis saskaņā ar kodēšanas priekšrocības izvēles nosacījumiem ir uz b līnijas – miokarda infarkts (I21.9)

I	Nāves cēlonis*	Laika intervāls starp sākumu un nāvi	SSK-10 kods	
Uz I a līnijas Slimība vai Stāvoklis, kas ved tieši nāvē Minēt saistīto notikumu ķēdi, ja tāda ir Zemākā lietotā līnijā norādiet nāves pamatacēloni (iemeslu)	a	Tiešais nāves cēlonis		
		Akūta posthemorāģiska anēmija	1 diena	D62
	b	dēļ		
		Aortas atslāņošanās	1 diena	S25.0
	c	dēļ		
		Motociklista savainojums sadursmē ar autobusu satiksmes nelaimes gadījumā	2 dienas	V24.4
	d	dēļ		

II

Citi nozīmīgi stāvokļi, kas veicināja nāves iestāšanos (laika intervāli iekavās pēc stāvokļa) _____

Covid-19, vīruss identificēts (3 nedēļas) U07.1

* Tas nozīmē slimību, ievainojumu, vai komplikāciju, kas izraisīja nāvi
Tas nenozīmē miršanas veidu, piemēram, sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, šoks, tūska u.tml.

Sievietēm nāve iestājas: ☐

1- grūtniecības laikā; **2-** 42 dienas pēc grūtniecības beigām; **3-** 42 dienas-1g. pēc grūtniecības beigām

- Pamatacēlonis ir uz c līnijas – satiksmes nelaimes gadījums personai ar Covid-19

G- papildu informācija

WHO, INTERNATIONAL GUIDELINES FOR CERTIFICATION AND CLASSIFICATION (CODING) OF COVID-19 AS CAUSE OF DEATH Based on ICD International Statistical Classification of Diseases (16 April 2020)

https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19.pdf

Literatūras saraksts

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727.
3. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565.
4. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382:760.
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280.e8, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
7. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.
8. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, Atif SM, Hariprasad G, Hasan GM, Hassan MI. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Oct 1;1866(10):165878. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32544429; PMCID: PMC7293463.
9. Pasaules Veselības organizācijas dati, <https://covid19.who.int/>. Skatīts 29.09.2020
10. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-151.
11. Changing Age Distribution of the COVID-19 Pandemic — United States, May–August 2020. CDC COVID-19 Response Team, <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6939e1.htm>; skatīts 28.09.2020
12. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation protocol. *medRxiv*. Preprint posted online April 28, 2020. doi:10.1101/2020.04.23.20076042
13. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. Published online September 25, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.4573
14. Eiropas Slimību kontroles un profilakses centrs. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/weekly-surveillance-report>. Skatīts 28.09.2020.
15. Slimību profilakses un kontroles centrs, <https://www.spkc.gov.lv/lv>.
16. Chu DK., Akl EA, Duda S, et al. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020; 395(10242): 1973-1987. doi:10.1016/S0140-6736(20)31142-9
17. Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *JAMA*. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4756
18. Lewis D. Is the coronavirus airborne? experts can't agree. *Nature*. 2020;580(7802):175. doi:10.1038/d41586-020-00974-w
19. Chia P.Y, Coleman K.K., Tan Y.K. et al; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. *Nat Commun*. 2020;11(1):2800. doi:10.1038/s41467-020-16670-2
20. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
21. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
22. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):411-415. doi:10.15585/mmwr.mm6914e1
23. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406-1407. doi:10.1001/jama.2020.2565

24. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-469. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
25. Sun J, Xiao J, Sun R, et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids. *Emerg Infect Dis*. Published online May 8, 2020. doi:10.3201/eid2608.201097
26. Symptom-based strategy to discontinue isolation for persons with COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention website. Updated May 3, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html>
27. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020, 39(5): 405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
28. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*, 2020, 16:e9610. DOI: 10.15252/msb.20209610
29. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ace2 protein, the functional receptor for sars coronavirus. A first step in understanding sars pathogenesis. *J. Pathol.*, 2004, 203: 631-637.
30. Li G, He X, Zhang L, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *Journal of Autoimmunity*, 2020, 112: 102463, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102463>.
31. Acharya D, Liu G, Gack MU. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20, 397-398, <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0346-x>
32. Long Q, Liu B, Deng H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*, 2020, 26, 845-848, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
33. Ni L, Ye F, Cheng M-L, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*, 2020, 52(6): 971-977.e3, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>.
34. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395: 497-506, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
35. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395: 1054-1062.
36. Song J-W, Zhang C, Fan X, et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *NATURE COMMUNICATIONS*, 2020, 11:3410, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17240-2>
37. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*, 2020, 53(1): 9-25, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>.
38. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020, doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
39. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*, 2020, 27: 1451-1454, <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
40. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2020, 10(2): 102-108, <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
41. Bell TJ, B O, Morgan DJ, Salek-Ardakani S, et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol*, 2018, 80: 14-28.
42. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:166.
43. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507.
44. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.
45. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133:1025.
46. Yang X, Yu X, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, YuanShang SY. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered, retrospective, observational study. *Lancet Respirat Med*. 2020;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
47. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395:514.
48. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2020; 173:362.
49. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature* 2020; 584:425.

50. Japanese National Institute of Infectious Diseases. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update. <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html> (Accessed on March 01, 2020).
51. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 383:885.
52. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020; 382:2081.
53. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 2020; 382:2163.
54. Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA* 2020; 323:2191.
55. Campbell KH, Tornatore JM, Lawrence KE, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Among Patients Admitted for Childbirth in Southern Connecticut. *JAMA* 2020; 323:2520.
56. Louie JK, Scott HM, DuBois A, et al. Lessons from Mass-Testing for COVID-19 in Long Term Care Facilities for the Elderly in San Francisco. *Clin Infect Dis* 2020.
57. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199.
58. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.
59. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020; 172:577.
60. Qin J, You C, Lin Q, et al. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: a novel cross-sectional and forward follow-up study. *Sci Adv* 2020.
61. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Jul 10 early online
62. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759.
63. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020)
64. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect* 2020.
65. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013665.
66. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2020; 323:2089.
67. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, et al. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
68. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020.
69. Annweiler C, Sacco G, Salles N, et al. National French Survey of COVID-19 Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis* 2020.
70. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:e212.
71. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:700.
72. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183:71.
73. Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45:746.
74. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep* 2020; 6:489.
75. de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:667.
76. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features, 2020. https://www.uptodate.com.db.rsu.lv/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?search=covid%2019%20clinical%20manifestations&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H343826471 (Accessed on September 28).

77. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239.
78. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.
79. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21:335.
80. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:382.
81. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis* 2020; 71:896.
82. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584:430.
83. Tartof SY, Qian L, Hong V, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med* 2020.
84. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Who Is at Increased Risk for Severe Illness? - People of Any Age with Underlying Medical Conditions. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> (Accessed on June 26, 2020).
85. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html> (Accessed on June 26, 2020).
86. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020; 382:2005.
87. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052.
88. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323:1775.
89. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368:m1091.
90. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, et al. Association between male sex and outcomes of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) - a Danish nationwide, register-based study. *Clin Infect Dis* 2020.
91. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:458.
92. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Adult Patients Hospitalized with COVID-19 - Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:545.
93. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:2534.
94. Wortham JM, Lee JT, Althomsons S, et al. Characteristics of Persons Who Died with COVID-19 — United States, February 12–May 18, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020.
95. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934.
96. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5:802.
97. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020; 7:e671.
98. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2020.
99. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA* 2020.

100. Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:841.
101. World Health Organization Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020> (Accessed on February 26, 2020)
102. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-2CoV) in suspected human cases, Interim guidance, WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.3. [legūts no https://www.who.int/health-topics/coronavirus/laboratory-diagnostics-for-novel-coronavirus](https://www.who.int/health-topics/coronavirus/laboratory-diagnostics-for-novel-coronavirus).
103. Kubina R, Dziedzic A. Molecular and Serological Tests for COVID-19. A Comparative Review of SARS-CoV-2 Coronavirus Laboratory and Point-of-Care Diagnostics, *Diagnostics* (Basel). 2020 Jun; 10(6): 434. Published online 2020 Jun 26. doi: 10.3390/diagnostics10060434, PMID: PMC7345211, PMID: 32604919, [legūts no https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7345211/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7345211/).
104. WHO Diagnostic testing for SARS-CoV-2 Interim guidance 11 September 2020, [legūts no https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2](https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2).
105. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing, [legūts no https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/](https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/).
106. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: interim guidance 21 March 2020. [legūts no https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-strategy-recommendations-for-covid-19-interim-guidance](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-strategy-recommendations-for-covid-19-interim-guidance).
107. Caruana G, Croxatto A, Coste A T, Opota O, Lamoth F, Jaton K, Greub G. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results, *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 26, Issue 9, September 2020, Pages 1178-1182, [legūts no https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20303633?via%3DiHub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20303633?via%3DiHub).
108. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang V T. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* volume 39, pages1059–1061(2020),Published: 27 April 2020, [legūts no https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-020-03913-9](https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-020-03913-9).
109. CDC Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings, Updated Aug. 1, 2020, [legūts no https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html).
110. Xiong H-L, Wu Y-T, Cao J-L. Robust neutralization assay based on SARS-CoV-2 S-bearing vesicular stomatitis virus (VSV) pseudovirus and ACE2-overexpressed BHK21 cells, *CSH, bioRxiv*, April 13, 2020. [legūts no https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.026948v2](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.026948v2).
111. Nie J, Li Q, Wu J. Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2, *Emerging Microbes & Infections*, 24 Mar 2020. ISSN: (Print) 2222-1751 [legūts no https://www.tandfonline.com/loi/temi20](https://www.tandfonline.com/loi/temi20).
112. ECDC COVID-19 testing strategies and objectives 15 September 2020, [legūts no https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TestingStrategy_Objective-Sept-2020.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TestingStrategy_Objective-Sept-2020.pdf).
113. ECDC Diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2, [legūts no https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/diagnostic-testing](https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/diagnostic-testing).
114. Massachusetts General Hospital (MGH) COVID-19 Treatment Guidance. [Pieejams: https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf](https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf)
115. Zhang J., Dong X., Cao Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARSCoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 2020, 75:1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238
116. Galloway J. B., Norton S., Barker R. D., et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *Journal of Infection*, 2020, 81: 282-288.
117. 4 imaging features that define severe COVID-19 <https://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=sup&sub=cto&pag=dis&ItemID=128343>
118. Homsí M, Chung M, Berheim A, Jacobi A, King MJ, Lewis S, Taouli Bachir, Review of chest CT manifestations of COVID-19 infection, *European Journal of Radiology Open*, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276000/>
119. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200152>

120. CT Provides Best Diagnosis for Coronavirus, Feb 2020, RSNA
https://www.technologynetworks.com/diagnostics/news/ct-provides-best-diagnosis-for-coronavirus-331491?fbclid=IwAR0VOI_n_e8GRU6TZRj_iTwgpMgyBVjezdBBiNE15MIOeEu-LckVNmF0cAc
121. Harrison X. Bai, Ben Hsieh, Zeng Xiong, Kasey Halsey, Ji Whae Choi, Thi My Linh Tran, Ian Pan, Lin-Bo Shi, Dong-Cui Wang, Ji Mei, Xiao-Long Jiang, Qiu-Hua Zeng, Thomas K. Egglin, Ping-Feng Hu, Saurabh Agarwal, Fangfang Xie, Sha Li, Terrance Healey, Michael K. Atalay, Wei-Hua Liao. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.202008235>
122. Huang, Yi, Wang, Sihang, Liu, Yue, Zhang, Yaohui, Zheng, Chuyun, Zheng, Yu, Zhang, Chaoyang, Min, Weili, Zhou, Huihui, Yu, Ming, Hu, Mingjun. A Preliminary Study on the Ultrasonic Manifestations of Peripulmonary Lesions of Non-Critical Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3544750
123. Fiala M J. Ultrasound in COVID-19: a timeline of ultrasound findings in relation to CT, 2020, April. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165267/>
124. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard A R, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview, 2020 May 18. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013
125. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract, 2020 Aug 21. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4579
126. Tan Y, Wang X, Yang W et al. COVID-19 patients with progressive and non-progressive CT manifestations, 6 July 2020
127. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G et al. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics*. 26 (6): 1637-53. doi:10.1148/rg.266065004 - Pubmed citation
128. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN, Charnsangavej C. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. (2007) *AJR. American journal of roentgenology*. 188 (5): 1307-12. doi:10.2214/AJR.06.0992 - Pubmed
129. Kato M, Saji S, Kanematsu M et al. A case of liver metastasis from colon cancer masquerading as focal sparing in a fatty liver. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1997;27 (3): 189-92. doi:10.1093/jjco/27.3.189 - Pubmed citation
130. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R et al. Sonography of diffuse liver disease. *J Ultrasound Med.* 2003;21 (9): 1023-32. Pubmed citation
131. Chao A, Gharahbaghian L. Tips and Tricks: Clinical Ultrasound for Small Bowel Obstruction – A Better Diagnostic Tool? *ACEM newsletter*. Available from: <http://www.acep.org/Content.aspx?ID=100218>
132. Haime M A , Pathogenesis and Treatment Strategies of COVID-19-Related Hypercoagulant and Thrombotic Complications, 020 Jul 28. doi: 10.1177/1076029620944497
133. http://www.radiologija.lv/userfiles/file/US_dezinfekcija_covid_final.pdf
134. Yan-Chao L et al. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of MEDICAL VIROLOGY*, Febr, 2020
135. Tay MZ et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.*, June, 2020
136. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240762; PMCID: PMC7146689.
137. Filippi Ch.G., New York, USA. Webinar: "COVID-19 Neuroimaging In Real Life. An International Perspective from the WFNRS (Word Federation of Neuroradiologic Societies)". May 5, 2020
138. Poyiadji N. et al. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *RSNA, Radiology*, Mar 2020
139. Needham EJ et al. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocrit. Care*, 2020
140. Klok F.A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, Apr. 2020
141. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
142. Mao L et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 2020
143. Gerevini S, Bergamo, Italy. Webinar: "COVID 19 Neuroimaging In Real Life. An International Perspective from the WFNRS (Word Federation of Neuroradiologic Societies)". May 5, 2020
144. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) [Epub ahead of print].
145. Polak S B, Van Gool IC , Cohen D et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol* 2020 Nov;33(11):2128-2138. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3. Epub 2020 Jun 22.

146. von der Thüsen J, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest* 2020 Jul;50(7):e13259. doi: 10.1111/eci.13259. Epub 2020 Jun 27.
147. Bradley B T, Maioli H, Johnston R et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 2020 Aug 1;396(10247):320-332. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2. Epub 2020 Jul 16.
148. Su H, Yang M, Wan C et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020 Jul;98(1):219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003. Epub 2020 Apr 9.
149. Prieto-Pérez L, Fortes J, Soto C et al. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection. *Mod Pathol* 2020 Nov;33(11):2139-2146. doi: 10.1038/s41379-020-0613-1. Epub 2020 Jul 3.
150. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Outpatient evaluation and management in adults. *Pieejams*: https://www.uptodate-com.db.rsu.lv/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-outpatient-evaluation-and-management-in-adults?search=covid%2019%20outpatient%20management&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
151. World Health Organization. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19), 2020. *Pieejams*: [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
152. Greenhalgh T, Wherton J, Shaw S, Morrison C. Video consultations for covid-19. *BMJ* 2020; 368:m998.
153. Turer RW, Jones I, Rosenbloom ST, et al. Electronic personal protective equipment: A strategy to protect emergency department providers in the age of COVID-19. *J Am Med Inform Assoc* 2020; 27:967.
154. Judson TJ, Odisho AY, Neinstein AB, et al. Rapid design and implementation of an integrated patient self-triage and self-scheduling tool for COVID-19. *J Am Med Inform Assoc* 2020; 27:860.
155. Greenhalgh T, Koh GCH, Car J. Covid-19: a remote assessment in primary care. *BMJ* 2020; 368:m1182.
156. Mehring WM, Poksay A, Kriege J, et al. Initial Experience with a COVID-19 Web-Based Patient Self-assessment Tool. *J Gen Intern Med* 2020; 35:2821.
157. Crane SJ, Ganesh R, Post JA, Jacobson NA. Telemedicine Consultations and Follow-up of Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:S33.
158. Massachusetts general hospital coronaviruses – COVID-19 treatment – massgeneral.org/news/coronaviruses/treatment
159. WHO Guideline development group for clinical management of COVID – 19 V3- 30-33 pgg
160. Golman ILLYE DCB, Hui DS Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J med*, 2020
161. Furtado RHM, Bervanger O, Fonseca HA et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19. *Lancet*. 2020 available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3289692>
162. Beigel JH, Tomashek K, Dodd L, Remdesivir for the treatment of COVID-19 – preliminary report. *N. Engl. J. Med* 2020 available www.neim.org/dei/101056. *NEJM* 2007764
163. Arabi YM, Mandourah Y, Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critical ill patients with middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(6):757-767
164. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. Published online May 2, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa530
165. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708. Epub 2020 Feb 28.
166. European Commission secures EU access to remdesivir for treatment of COVID-19 2020. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1416 (Accessed on September 17).
167. Covid 19 Treatment guidelines 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir/> (Accessed on September 20).
168. Lamb, Y.N. Remdesivir: First Approval. *Drugs* 80, 1355–1363 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01378-w>
169. Remdesivir zāļu apraksts, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_lv.pdf (Accessed on September 17).

170. Eastman R T et al. "Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19." *ACS central science* vol. 6,5 (2020): 672-683. doi:10.1021/acscentsci.0c00489
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202249/>
171. Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of Veklury (remdesivir), 2020. <https://www.fda.gov/media/137566/download> (Accessed on September 17)
172. Burwick R, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A, Sen P, Blackburn B, et al. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women with Severe COVID-19. Presented at the Virtual COVID-19 Conference, 2020 Jul 10-11.
173. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/table-2-characteristics-of-potential-antiviral-agents/> (Accessed on September 17, 2020)
174. Umang A et al. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Medical journal, Armed Forces India*, 10.1016/j.mjafi.2020.08.004. 2 Sep. 2020, doi:10.1016/j.mjafi.2020.08.004
175. Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Nitazoxanide (NTZ) for Post-Exposure Prophylaxis of COVID-19 and Other Viral Respiratory Illnesses in Elderly Residents of Long-Term Care Facilities (LTCF). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343248?term=nitazoxanide&recrs=ab&cond=COVID&draw=2&rank=6>. 2020 Apr 16; (Accessed on September 17, 2020).
176. Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Nitazoxanide (NTZ) for Pre- or Post Exposure Prophylaxis of COVID-19 and Other Viral Respiratory Illnesses (VRI) in Healthcare Workers. *ClinicalTrials.gov*. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359680?term=nitazoxanide&recrs=ab&cond=COVID&draw=2&rank=5>. 2020 Apr 24; (Accessed on September 17, 2020).
177. COVID-19 (coronavirus) drugs: Are there any that work? 2020. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/expert-answers/coronavirus-drugs/faq-20485627> (Accessed on September 17, 2020).
178. British Thoracic Society adult community acquired pneumonia audit 2009/10. AU Lim WS, Woodhead M, British Thoracic Society SO Thorax. 2011;66(6):548. Epub 2011 Apr 17.
179. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. *Pieejams*: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
180. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Pieejams*: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
181. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. WHO. *Pieejams*: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
182. Clinical management of patients with COVID-19: Second interim guidance. *Pieejams*: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html#a6>
183. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Jun;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
184. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020;73(9):593-602. doi:10.1038/s41429-020-0336-z
185. Kelleni MT. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. *Pharmacol Res.* 2020;157:104874. doi:10.1016/j.phrs.2020.104874
186. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e438-e436. *Pieejams*: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30120-X/fulltext#seccestitle10](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30120-X/fulltext#seccestitle10)
187. Wang X, Guo X, Xin Q, et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *medRxiv*. 2020; Preprint. *Pieejams*: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20065623v3>.
188. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211(1):80-90. *Pieejams*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030060>
189. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior Phase III trial. *Crit Care Med.* 2016;44(2):275-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584195>.
190. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32350134>.

191. Zhou Q, Wei X, Xiang X, et al. Interferon-a2b treatment for COVID-19. medRxiv. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20042580v1>.
192. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):137-146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470486>.
193. Huet T, Beaussier H, Voisin O et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2: e393-e400
194. US Food and Drug Administration. Emergency use authorization for convalescent plasma. August 23, 2020 <https://www.fda.gov/media/141477/download> (Accessed on August 24, 2020).
195. Clark E, Guilpain P, Filip IL, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol* 2020; 190:e154.
196. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013600.
197. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:460.
198. Liu Z. Errors in Trial of Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. *JAMA* 2020; 324:518.
199. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 5:CD013600.
200. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. *JAMA* 2020; 324:131.
201. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2:e325.
202. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146:213.
203. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2:e465.
204. Diurno F, Numis FG, Porta G, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24:4040.
205. Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, et al. Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Lymphopenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020.
206. Sciascia S, Aprà F, Baffa A et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38: 529-532
207. Campins L, Boixeda R, Perez-Cordon L, Aranega R, Lopera C, Force L. Early tocilizumab treatment could improve survival among COVID-19 patients *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38: 578
208. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: Living guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (Accessed on September 08, 2020).
209. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Accessed on September 08, 2020).
210. UK Government press release. World first coronavirus treatment approved for NHS use by government <https://www.gov.uk/government/news/world-first-coronavirus-treatment-approved-for-nhs-use-by-government> (Accessed on June 16, 2020).
211. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020
212. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020; 370:m3379.
213. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020.
214. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m2980.
215. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2020.
216. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020.

217. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020.
218. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32043986>.
219. Liu J, Wang T, Cai Q, et al. Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic HBV infection. *Hepatol Res*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761993>.
220. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 27 May 2020. <https://covid19.who.int/>. Skatits 29.09.2020
221. Centers for Disease Control and Prevention. Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. 2020. Pieejams: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html>. Skatits 29.09.2020
222. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): people with certain medical conditions. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed September 22, 2020.
223. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-presentation/>
224. World Health Organisation (WHO) Clinical management of COVID-19 - Interim Guidance 27 May 2020
225. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020; 48 (6): e440-e469. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224769>.
226. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/>
227. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>
228. Shekar K, Badulak J, Peek G, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J* 2020; 66:707.
229. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J* 2020; 66:472.
230. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020; 8:518.
231. Zochios V, Brodie D, Charlesworth M, Parhar KK. Delivering extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19: what, who, when and how? *Anaesthesia* 2020; 75:997.
232. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8:433.
233. Zeng Y, Cai Z, Xianyu Y, et al. Prognosis when using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill COVID-19 patients in China: a retrospective case series. *Crit Care* 2020; 24:148.
234. Al Gazwi HA, Ibrahim EE, Al Hammad ZA, Al Robeh ZA. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe ARDS Secondary to Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Respiratory Care* 64.
235. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 2018; 8:3.
236. Sukhal S, Sethi J, Ganesh M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe influenza infection with respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann Card Anaesth* 2017; 20:14.
237. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care* 2013; 17:R30.
238. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med* 2011; 37:1447.
239. Rajagopal K, Keller SP, Akkanti B, et al. Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients: Emerging Recommendations From ASAIO-a Living Working Document. *Circ Heart Fail* 2020; 13:e007175.
240. Augoustides JG. Extracorporeal Membrane Oxygenation - Crucial Considerations during the Coronavirus Crisis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; 34:1720.
241. Sanford Z, Madathil RJ, Deatrck KB, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19. *Innovations (Phila)* 2020; 15:306.

242. Deatrick KB, Mazzeffi MA, Galvagno SM Jr, et al. Outcomes of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation When Stratified by Age: How Old Is Too Old? *ASAIO J* 2019.
243. Hanidziar D, Bittner EA. Sedation of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: Challenges and Special Considerations. *Anesth Analg* 2020; 131:e40.
244. Blanch L, Villagra A, Sales B, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med* 2015; 41:633.
245. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med* 2019; 380:365.
246. Portugal LG, Adams DR, Baroody FM, Agrawal N. A Surgical Safety Checklist for Performing Tracheotomy in Patients with Coronavirus Disease 19. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163:42.
247. Mustafa AK, Alexander PJ, Joshi DJ, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Patients With COVID-19 in Severe Respiratory Failure. *JAMA Surg* 2020.
248. Li X, Guo Z, Li B, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019 in Shanghai, China. *ASAIO J* 2020; 66:475.
249. Xie Y, Wang X, Yang P, et al. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2:e200067.
250. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020; 41:1858.
251. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; 7:e438.
252. Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1233.
253. Griffin DO, Jensen A, Khan M, et al. Pulmonary Embolism and Increased Levels of d-Dimer in Patients with Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1941.
254. Hékimian G, Lebreton G, Bréchet N, et al. Severe pulmonary embolism in COVID-19 patients: a call for increased awareness. *Crit Care* 2020; 24:274.
255. Hu D, Liu K, Li B, Hu Z. Large intracardiac thrombus in a COVID-19 patient treated with prolonged extracorporeal membrane oxygenation implantation. *Eur Heart J* 2020; 41:3104.
256. Schmiady MO, Sromicki J, Kucher N, Ouda A. Successful percutaneous thrombectomy in a patient with COVID-19 pneumonia and acute pulmonary embolism supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J* 2020; 41:3107.
257. Quintel M, Bartlett RH, Grocott MPW, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. *Anesthesiology* 2020; 132:1257.
258. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. Epub 2020/05/02.
259. COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers. Scientific Brief 7 May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-receptor-blockers>, accessed 14 May 2020).
260. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m3320.
261. Berghella V., Hughes B. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues, 2020. https://www.uptodate-com.db.rsu.lv/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability?search=covid%2019%20pregnancy§ion=main_section&source=covid19_landing (Accessed on September 28).
262. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020.
263. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, et al. Maternal transmission of SARS-CoV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG* 2020; 127:1324.
264. CDC. Care for newborns. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html> (Accessed on September 27, 2020).
265. WHO. Breastfeeding and COVID-19. Scientific Brief. 23 June 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/10665332639> (Accessed on September 27, 2020).
266. www.ACOG.org (Accessed on September 27, 2020).
267. Lou-Merchade A.C., Gavin O., Oros D., et al. Prevention of thrombosis in pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection: clinical management algorithm., 2020. <https://doi.org/10.1002/uog.22096>
268. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 12. 2020. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-10-14-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v12.pdf>

269. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145.
270. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:355.
271. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:1034.
272. Statista. Distribution of Coronavirus cases in Italy as of August 25, 2020, by age group. Available at: <https://www.statista.com/statistics/1103023/coronavirus-cases-distribution-by-age-group-italy/> (Accessed on September 04, 2020).
273. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. Available at: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> (Accessed on September 23, 2020).
274. <https://www.spkc.gov.lv/lv/aktualitates-par-covid-19>; Grafiski attēlota informācija par Covid-19 Latvijā 28.09.2020.
275. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. *Pediatrics* 2020; 146
276. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2020; e202430.
277. Brown NE, Bryant-Genevier J, Bandy U, et al. Antibody Responses after Classroom Exposure to Teacher with Coronavirus Disease, March 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26.
278. Macartney K, Quinn HE, Pillsbury AJ, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020.
279. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4:721.
280. CDC COVID data tracker. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to the CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html#demographics> (Accessed on September 23, 2020).
281. Ma N, Li P, Wang X, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol* 2020.
282. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51:843.
283. Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* 2020; 383:187.
284. Vanhems P, Endtz H, Dananché C, et al. Comparison of the Clinical Features of SARS-CoV-2, Other Coronavirus and Influenza Infections in Infants Less Than 1-Year-Old. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:e157
285. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395:1607.
286. https://www.uptodate-com.db.rsu.lv/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children?search=COVID-19&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
287. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (Accessed on May 15, 2020).
288. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific Brief. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (Accessed on May 17, 2020)
289. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 24:100433.
290. Children and COVID-19: State Data Report A joint report from the American Academy of Pediatrics and the Children's Hospital Association Summary of publicly reported data from 49 states, NYC, DC, PR, and GU Version: 9/24/20
291. Coronavirus disease 2019 Who is at increased risk for severe illness? People of any age with underlying medical condition. Centers for disease control and prevention. available at <http://www.cdc.gov/coronavirus/019-ncov/need-ekstra-precautions/people-wth-medical-condition.html>

292. Tay HS Harwood R Atypical presentation of COVID-19 in a frail older person. Age ageing. 2020. Epub. 2020/04/22
293. COVID-19 treatment guideline – www.nh.gov/oronavirus30-36
294. Richardson S, Hirsch J, Nierasimhan M et al. Presenting characteristics comorbidities and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area, JAMA 2020;323:2052
295. Liang K, Mussini C, Ngugi C, Abu-Sittah G, Meintjes G, Flowers T, Boffito M. COVID-19 and HIV – webinar series - COVID-19 and HIV: lessons learned from healthcare workers around the world
296. Pozniak A. Global health systems preparedness.
297. Doherty M. Latest WHO updates and guidance on COVID-19 and HIV.
298. Naweji O. Frontline lessons learned and measures implemented for people living with HIV.
299. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? Am J Transplant 2020; 20:1875.
300. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. Am J Transplant 2020; 20:1800.
301. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. N Engl J Med 2020; 382:2475.
302. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, et al. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to Covid-19 in recipients of kidney transplants. Kidney Int 2020.
303. Roberts MB, Izzy S, Tahir Z, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Dynamics of disease progression and inflammatory markers in ICU and non-ICU admitted patients. Transpl Infect Dis 2020;e13407.
304. Fishman JA. The Immunocompromised Transplant Recipient and SARS-CoV-2 Infection. J Am Soc Nephrol 2020; 31:1147.
305. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. Am J Transplant 2020; 20:1849.
306. Crespo M, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, et al. COVID-19 in elderly kidney transplant recipients. Am J Transplant 2020.
307. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. Clin Infect Dis 2020.
308. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J. Ning Q (2020) Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020;130(5):2620–2029. doi: 10.1172/JCI137244.
309. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents 2020; 34:327.
310. Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, et al. Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019. JAMA Cardiol 2020.
311. Yi SG, Rogers AW, Saharia A, et al. Early Experience With COVID-19 and Solid Organ Transplantation at a US High-volume Transplant Center. Transplantation 2020.
312. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. Am J Transplant 2020; 20:1819.
313. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 546–50 Published Online April 23, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
314. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev 2020; :e3319. Diabetes Metab. 2020 Sep;46(4):335-337. doi:10.1016/j.diabet.2020.05.001. Epub 2020 May 13.
315. Targher G, Mantovani A, Wang X-B, Yan H-D, Sun Q-F, Pan K-H, Byrne C D, Zheng K I, Chen Y-P, Eslam M, George J, Zheng M-H. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. PMID: 32416321 PMCID: PMC7255326 DOI: 10.1016/j.diabet.2020.05.001
316. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. Diabetes Metab. 2020 Sep;46(4):265-271. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.008. Epub 2020 May 21. PMID: 32447101
317. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. J Diabetes Sci Technol 2020; 14:813.
318. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-1.pdf> (Accessed on July 02, 2020).
319. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-Full-Manuscript.pdf> (Accessed on July 02, 2020).

320. Kim NY, Ha E, Moon JS, et al. Acute Hyperglycemic Crises with Coronavirus Disease-19: Case Reports. *Diabetes Metab J* 2020; 44:349.
321. United States Centers for Disease Control and Prevention. People who are at increased risk for severe illness. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-increased-risk.html> (Accessed on September 14, 2020).
322. Yang J; Zheng Y; Gou X; Pu K; Chen Z; Guo Q; Ji R; Wang H; Wang Y; Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:91-95 (ISSN: 1878-3511)
323. Flick H, Arns BM, Bolitschek J, et al. Management of patients with SARS-CoV-2 infections and of patients with chronic lung diseases during the COVID-19 pandemic (as of 9 May 2020): Statement of the Austrian Society of Pneumology (ASP). *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(13-14):365-386. doi:10.1007/s00508-020-01691-0
324. United States Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older, United States, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>
325. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: community-based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Published date: 09 April 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng168>
326. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020;18:20. doi: 10.18332/tid/119324. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
327. <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/> (Accessed on April 03, 2020).
328. https://www.copdfoundation.org/Downloads/COVID19_Webinar_Q_&_A_FINAL.pdf (Accessed on April 03, 2020).
329. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist* 2020; 21:22.
330. Mahdavinia M, Foster KJ, Jauregui E, et al. Asthma prolongs intubation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8:2388.
331. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org (Accessed on March 27, 2020).
332. <https://college.acaaai.org/acaai-statement-covid-19-and-asthma-allergy-and-immune-deficiency-patients-3-12-20> (Accessed on March 27, 2020).
333. <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/asthma-library/covid-asthma> (Accessed on April 14, 2020).
334. Beaney T, Salman D, Samee T, Mak V. Assessment and management of adults with asthma during the covid-19 pandemic. *BMJ* 2020; 369:m2092.
335. Chhibba KD, Patel GB, Vu THT, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146:307.
336. Akenroye AT, Wood R, Keet C. Asthma, biologics, corticosteroids, and coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125:12.
337. The National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: interstitial lung disease. Published date: 15 May 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng177>
338. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:428.
339. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61:1385–1396
340. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T, Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper, *JHEP Reports* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>
341. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W. ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020.
342. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12:8.
343. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol* 2020; 73:705.
344. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Groups at higher risk for severe illness. Published February 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>
345. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020; 73:451.

346. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology* 2020; 159:768.
347. Williamson E, Bhaskaran KJ, Bacon S, et al. OpenSAFELY: Factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *MedRxiv* 2020.
348. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148:215.
349. Chen LF, Mo YQ, Jing J, et al. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. *Int J Rheum Dis* 2017; 20:859.
350. Ekpanyapong S, Reddy KR. Hepatitis B Virus Reactivation: What Is the Issue, and How Should It Be Managed? *Clin Liver Dis* 2020; 24:317.
351. Gerussi A, Rigamonti C, Chiara E, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in autoimmune hepatitis: a lesson from immunosuppressed patients. *Hepatol Commun* 2020.
352. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020; 72:671.
353. <http://www.aasld.org/ClinicalInsights> (Accessed on June 11, 2020).
354. Landewé RB, Machado PM, Kroon F, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2 *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:851-858.
355. Montero F, Martínez-Barrio J, Serrano-Benavente B, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory conditions: clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatol Int.* 2020;40(10):1593-1598. doi:10.1007/s00296-020-04676-4.
356. Hasseli R, Mueller-Ladner U, Schmeiser T, et al. National registry for patients with inflammatory rheumatic diseases (IRD) infected with SARS-CoV-2 in Germany (ReCoVery): a valuable mean to gain rapid and reliable knowledge of the clinical course of SARS-CoV-2 infections in patients with IRD. *RMD Open.* 2020;6(2):e001332. doi:10.1136/rmdopen-2020-001332
357. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic [letter]. *Liver Transpl* 2020;26:832–4.
358. Gianfrancesco M. A, Hyrich K. L, Gossec L. et al. Jonathan S Hausmann Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *The Lancet*, 2020, 2(5): E250-E253, [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30095-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30095-3)
359. Schulze-Koops H, Iking-Konert C, Leipe J, et al. [Recommendations of the German Society for Rheumatology for management of patients with inflammatory rheumatic diseases in the context of the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic - Update July 2020]. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2020 Sep; 79(7): 679-685. DOI: 10.1007/s00393-020-00851-x.
360. Fang L, Karakiulakis G, Roth M (2020) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): e21. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30116-8)
361. Mikus T. R., Johnson S. R., Fraenkel L. et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 2. <https://doi.org/10.1002/art.41437>
362. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020.
363. Bertuzzi AF, Marrari A, Gennaro N, et al. Low Incidence of SARS-CoV-2 in Patients with Solid Tumours on Active Treatment: An Observational Study at a Tertiary Cancer Centre in Lombardy, Italy. *Cancers (Basel)* 2020; 12.
364. Rogado J, Obispo B, Pangua C, et al. Covid-19 transmission, outcome and associated risk factors in cancer patients at the first month of the pandemic in a Spanish hospital in Madrid. *Clin Transl Oncol* 2020.
365. NICE COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments NICE guideline. 20 March 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng161. Last updated 27 April 2020
366. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. *JCO Glob Oncol* 2020; 6:557.
367. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov* 2020; 10:935.
368. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* 2020; 10:783.
369. Giannakoulis VG, Papoutsis E, Siempos II. Effect of Cancer on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. *JCO Glob Oncol* 2020; 6:799.

370. Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. medRxiv 2020.
371. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Who Is at Increased Risk for Severe Illness? - People of Any Age with Underlying Medical Conditions. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> (Accessed on June 26, 2020).
372. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa863. doi:10.1093/cid/ciaa863
373. Zhang H, Wang L, Chen Y, et al. Outcomes of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in 107 patients with cancer from Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. Cancer. 2020;10.1002/cncr.33042. doi:10.1002/cncr.33042.
374. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ 2020; 369:m1985.
375. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. Ann Oncol 2020; 31:1088.
376. Cook G, John Ashcroft A, Pratt G, et al. Real-world assessment of the clinical impact of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID-19 disease) in patients with multiple myeloma receiving systemic anti-cancer therapy. Br J Haematol 2020; 190:e83.
377. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. Nat Med 2020; 26:1218.
378. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol 2020; 21:893.
379. Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2020.
380. Yarza R, Bover M, Paredes D, et al. SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death. Eur J Cancer 2020; 135:242.
381. van Doesum J, Chineza A, Pagliaro M, et al. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2-infected patients with haematological diseases: a retrospective case study in four hospitals in Italy, Spain and the Netherlands. Leukemia 2020; 34:2536.
382. Ofori-Asenso R, Ogundipe O, Agyeman AA, et al. Cancer is associated with severe disease in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Ecancermedicalscience 2020; 14:1047.
383. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med 2020.
384. Hultcrantz M, Richter J, Rosenbaum C, et al. COVID-19 infections and outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers. medRxiv 2020.
385. Jee J, Foote MB, Lumish M, et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. J Clin Oncol 2020; JCO2001307.
386. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. Lancet Oncol 2020.
387. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol 2020.
388. ESMO Special report: Guidelines Cancer patient management during the COVID-19 pandemic. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>
389. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/> (Accessed on May 08, 2020)
390. ASCO Special report: Guide to cancer care delivery during the COVID-19 pandemic. May 19, 2020. <http://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19.pdf> (Accessed on May 20, 2020). 32-5
391. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. J Natl Compr Canc Netw. 2020;1-4. doi:10.6004/jnccn.2020.7560
392. Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2020; 99:47.

393. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395:1907.
394. Fox TA, Troy-Barnes E, Kirkwood AA, et al. Clinical outcomes and risk factors for severe COVID-19 in patients with haematological disorders receiving chemo- or immunotherapy. *Br J Haematol* 2020.
395. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020;31(7):894-901. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.296
396. Gomersall CD, Joynt GM, Lam P, Li T, Yap F, Lam D, Buckley TA, Sung JJ, Hui DS, Antonio GE, Ahuja AT, Leung P. Short-term outcome of critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):381–387. doi: 10.1007/s00134-003-2143-y.
397. Galiatsatos P. What Coronavirus Does to the Lungs, 2020. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/what-coronavirus-does-to-the-lungs> (Accessed on September 16).
398. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S.Y. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer.
399. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:425.
400. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214:1072.
401. Topol J.E., COVID-19 can affect the heart, 2020. DOI: 10.1126/science.abe2813 (Accessed on September 27, 2020).
402. Caforio LP.A., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Myocardial injury, 2020. https://www-uptodate-com.db.rsu.lv/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-myocardial-injury?search=covid%2019%20complications&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=9 (Accessed on September 27,2020).
403. Prutkin M.J., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Arrhythmias and conduction system disease, 2020. https://www-uptodate-com.db.rsu.lv/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-arrhythmias-and-conduction-system-disease?search=covid%2019%20complications&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=5 (Accessed on September 27,2020).
404. Quali E.S., Achkar J.P., et al. Gastrointestinal manifestations of COVID-19, *Cleveland Clinic Journal of Medicine* June 2020, DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc049> (Accessed on September 28, 2020).
405. El Moheb M, Naar L, Christensen MA, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With and Without COVID-19. *JAMA* 2020.
406. Kaafarani, Haytham M A et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19. *Annals of surgery* vol. 272,2 (2020): e61-e62. doi:10.1097/SLA.0000000000004004
407. Qi, F, Qian, S, Zhang, S, et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526: 135–140.
408. Bellastella, G et al. “Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands?” *Journal of endocrinological investigation* vol. 43,8 (2020): 1169-1170. doi:10.1007/s40618-020-01311-8
409. *N Engl J Med* 2020; 382:e110 DOI: 10.1056/NEJMc2015132.
410. <https://covidprotocols.org/protocols/neurology/>
411. Merkler A E. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Internal Medicine*, July 30, 2020.
412. Khatoon F, Prasad K, Kumar V. Neurological manifestations of COVID-19: available evidences and a new paradigm. *J Neurovirol.* 2020;26(5):619-630. doi:10.1007/s13365-020-00895-4
413. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018–1027. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065.
414. <https://ichd-3.org/>
415. Majumder, Maimuna S et al. Early in the epidemic: impact of preprints on global discourse about COVID-19 transmissibility. *The Lancet Global Health*, Volume 8, Issue 5, e627 - e630.
416. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke.* 2020 Jun;15(4):385-389. doi: 10.1177/1747493020921664. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32310015.
417. Powers WJ et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke

- Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441. PMID: 31662037.
418. Ahmed N et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J*. 2019 Dec;4(4):307-317. doi: 10.1177/2396987319863606. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31903429; PMCID: PMC6921948.
 419. David A. Berlin, M.D., Roy M. Gulick, M.D., M.P.H., and Fernando J. Martinez, M.D. Severe Covid-19. May 15, 2020, DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
 420. Saad M et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014 Dec;29:301-6. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.003. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25303830; PMCID: PMC7110769.
 421. <http://likumi.lv/ta/id/155624-kartiba-kada-veicama-smadzenu-un-biologiskas-naves-fakta-konstatesana-un-mirusa-cilveka-nodosana-apbedisanai>.
 422. Yan CH et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020; 10: 806– 813.
 423. Lechien JR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253535; PMCID: PMC7134551.
 424. Frazier KM, Hooper JE, Mostafa HH, Stewart CM. SARS-CoV-2 Virus Isolated From the Mastoid and Middle Ear: Implications for COVID-19 Precautions During Ear Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(10):964–966. doi:10.1001/jamaoto.2020.1922.
 425. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J, et al. Paresis Acquired in the Intensive Care Unit: A Prospective Multicenter Study. *JAMA*. 2002;288(22):2859–2867. doi:10.1001/jama.288.22.2859.
 426. Ursano R.J, Fullerton C.S, Weisaeth L, Raphael B (Eds.) *Textbook of Disaster Psychiatry*, 2ED. London, UK: Cambridge University Press. 2017
 427. Moreno C, Wykes T, Galderisi S, Nordentoft M, Crossley N, Jones N, et al. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, 1 July 16, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30307-2)
 428. Morganstein J.C, Fullerton C.S, Ursano R.J, Holloway, *Pandemics: Health Care Emergencies*. In *Textbook of Disaster Psychiatry* (2nd ed., pp. 270-284). Cambridge University Press. 2017
 429. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ, Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorders: retrospective cohort studies of 62 354 COVI-19 cases in the USA, *Lancet Psychiatry* 2020, Nov 9, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
 430. Wang Q, Xu R, Volkow ND. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States. *World Psychiatry*. 2020 Oct. doi:10.1002/wps.20806. PMID: 33026219.
 431. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, Davis AS, Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systemic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic, *Lancet Psychiatry* 2020;7:611-27, May 18, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
 432. Chegg.org. COVID-19 and Mental Health: How Americans high school and college students are coping during the pandemic, Sep 10, 2020
 433. American Psychiatric Association. Coronavirus and Mental Health: Taking Care of Ourselves During Infectious Disease Outbreaks, Feb 19, 2020 <https://www.psychiatry.org/news-room/apa-blogs/apa-blog/2020/02/coronavirus-and-mental-health-taking-care-of-ourselves-during-infectious-disease-outbreaks>
 434. Li L, Li F, Fortunati F, Krystal JH. Association of a Prior Psychiatric Diagnosis With Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(9): e2023282. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.23282
 435. Simon NM, Saxe GN, Marmar CR. Mental Health Disorders Related to COVID-19–Related Deaths. *JAMA*. 2020; 324(15): 1493–1494. doi:10.1001/jama.2020.19632
 436. Cranshaw T, Harikumar T. COVID-19 Infection May Cause Clozapine Intoxication: Case Report and Discussion, *Schizophrenia Bulletin* vol 46 no 4 pp. 751, 2020 doi:10.1093/schbul/sbaa070
 437. Lieberman JA. COVID-19 in People With Schizophrenia, ReCAP Guidance, June 15, 2020
 438. Fullerton CS, Mash HBH, Morganstein JC, Ursano RJ. Active Shooter and Terrorist Event-Related Posttraumatic Stress and Depression: Television Viewing and Perceived Safety. *Disaster Med Public Health Prep*. 2019 Jun;13(3):570-576. doi: 10.1017/dmp.2018.121. PMID: 31328712.
 439. American Psychiatric Association. COVID-19 Pandemic Guidance Document. Changing The System: Cultivating Preparedness For Future Public Health Emergencies, 2020
 440. Department of Health and Human Services, FDA, Practical Guidance for COVID-19, Oct 2, 2020 <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/covid-19-coronavirus/practice-guidance-for-covid-19>

441. American Psychiatric Association. COVID-19 Moral Injury During The COVID-19 pandemics, 2020
442. UN Inter-Agency Standing Committee. Basic Psychosocial Skills. A Guide for COVID-19 Responders, 2020 <https://interagencystandingcommittee.org/system/files/2020-05/Basic%20Psychosocial%20Skills-%20A%20Guide%20for%20COVID-19%20Responders.pdf>
443. Centres for Disease Control and Prevention, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Coping with Stress, July 1, 2020 https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/managing-stress-anxiety.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fmanaging-stress-anxiety.html
444. Patel S.K., et al., The kidney and COVID-19 patients – Important considerations. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020;37: 101831
445. Shaikh S., et al., Management of Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 2020: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.08.002>
446. Benedetti C., et al., (2020) COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Frontiers of Medicine*, 7:423.doi: 10.3389/fmed.2020.00423
447. Faruk S., et al., COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *Journal of Nephrology*, <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00789-y>
448. Hassanein M., et al., COVID-19 and the kidney. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2020;87(10):619-631
449. Blum D., et al, Kidney injury associated with COVID-19, *Canadian Medical Association Journal* (CMAJ) 2020;14;192:E1065
450. Nadim M.K., et al., COVID-19- associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nature Reviews*, 2020, <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
451. Raza A., et al., (June 03, 2020) Acute Renal Failure in Critically Ill COVID-19 Patients With a Focus on the Role of Renal Replacement Therapy: A Review of What We Know So Far. *Cureus* 12(6): e8429. DOI 10.7759/cureus.8429
452. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, *Kidney International*, 2012;2(Supl1):1-138
453. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973-1987. doi:10.1016/S0140-6736(20)31142-9
454. Jüni P, Rothenbühler M, Bobos P, et al. Impact of climate and public health interventions on the COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *CMAJ*. 2020;192(21):E566-E573. doi:10.1503/cmaj.200920
455. Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(19):1-9. doi:10.1001/jama.2020.6130
456. Markel H, Lipman HB, Navarro JA, et al. Nonpharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918-1919 influenza pandemic. *JAMA*. 2007;298(6):644-654. doi:10.1001/jama.298.6.644
457. Xiao Y, Tang B, Wu J, Cheke RA, Tang S. Linking key intervention timings to rapid decline of the COVID-19 effective reproductive number to quantify lessons from mainland China. *Int J Infect Dis*. Published online June 11, 2020. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.030
458. <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax>
459. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/vaccines-and-treatment>
460. https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/
461. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu>
462. European Medicines Agency (EMA). COVID 19 vaccines: key facts. Pieejams: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-key-facts>
463. Zāļu Valsts Aģentūra (ZVA). Fakti par vakcīnām pret COVID-19: izstrāde turpinās. Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/lv/jaunumi-un-publikacijas/jaunumi/fakti-par-vakcinam-pret-covid-19-vakcinu-izstrade-turpinas>
464. World Health Organization. Corona virus (COVID 19) vaccines. Pieejams: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAlaIqObChMIm4aUyZKr7QIVgp-yCh1vdgDpEAAYASAAEgKPDfD_BwE](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAlaIqObChMIm4aUyZKr7QIVgp-yCh1vdgDpEAAYASAAEgKPDfD_BwE)
465. European Medicines Agency (EMA). Treatments and vaccines for COVID-19 2020. Pieejams: <https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatmentsvaccines-covid-19>

466. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. medRxiv. 2020:2020.05.12.20099879.
467. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. medRxiv. 2020:2020.05.20.20102236.
468. Commission TE. COVID-19 Convalescent Plasma Transfusion. 2020.
469. EUROPEAN COMMISSION- DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use. 2020. Pieejams: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf
470. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Issues Emergency Use Authorization for Convalescent Plasma as Potential Promising COVID-19 Treatment, Another Achievement in Administration's Fight Against Pandemic. Press announcements. 2020.
471. Guidelines for the implementation of nonpharmaceutical interventions against COVID-19 24 September 2020 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidelines-non-pharmaceutical-interventions-september-2020.pdf>
472. Epidemioloģiskās drošības pasākumi Covid-19 infekcijas izplatības ierobežošanai. Ministru kabineta noteikumi Nr.360. Rīgā 2020. gada 9. jūnijā. Tiešsaiste: <https://likumi.lv/ta/id/315304-epidemiologiskas-drosibas-pasakumi-covid-19-infekcijas-izplatibas-ierobezosanai>
473. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidelines for the use of non-pharmaceutical measures to delay and mitigate the impact of 2019-nCoV [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020 [cited 25 August 2020]. Pieejams: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirusguidelines-non-pharmaceutical-measures_0.pdf
474. Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JPJ, Greenhalgh T, Bourouiba L. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? BMJ. 2020;370:m3223.
475. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2020;395(10242):1973-87.
476. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: a Summary [Internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 07 September 2020]. Available from: https://www.who.int/gpsc/5may/tools/who_guidelines-handhygiene_summary.pdf
477. https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/data_content/ecdc_sejas_maskas_veselajiem_20042020_002.pdf
478. <https://www.lvs.lv/news/225>
479. Jefferson T, Jones M, Al Ansari LA, Bawazeer G, Beller E, Clark J et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Part 1 - Face masks, eye protection and person distancing: systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020.03.30.20047217.
480. Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting healthcare workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2016;188(8):567-74.
481. Perencevich EN, Diekema DJ, Edmond MB. Moving Personal Protective Equipment Into the Community: Face Shields and Containment of COVID-19. JAMA. 2020;323(22):2252-3
482. <https://www.spkc.gov.lv/lv/tirisana-un-dezinfekcija>
483. Disinfection of environments in healthcare and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2 26 Mar 2020 European Centre for Disease Prevention and Control <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/disinfection-environments-covid-19>
484. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis 2020.
485. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. Clin Infect Dis 2020.
486. Gupta V, Bhoyar RC, Jain A, et al. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. Clin Infect Dis 2020.
487. Tyrrell DA, Bynoe ML "Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures". British Medical Journal, June 1965,1(5448), 1467-70.
488. McIntosh K., Beker WB, Chanock RM. Growth in Suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease". Proceeding of the National Academy of sciences of the USA, April, 1967, 58(6), 2268-73.
489. McIntosh K., Dee's JH, Becker WB, Kapikian AZ. Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. Proceedings of the National Academy of sciences of the USA. April, 1967, 57(4), 933-40. <https://www.technologyreview.com/2021/01/06/1015822/covid-19-immunity-likely-last-for-years>

490. COVID-19 Treatment Guidelines. Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19. Last Updated: February 11, 2021 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
491. Berghella V, Hughes B. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): pregnancy issues and antenatal care. UpToDate, 21.01.2021
492. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
493. Coronavirus disease (COVID-19): Pregnancy and childbirth. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-and-childbirth>
494. Guidance for Antenatal and Postnatal Services in the evolving Coronavirus (COVID-19) pandemic. RCOG, Information for healthcare professionals Version 3: 2020 <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-10-21-guidance-for-antenatal-and-postnatal-services-in-the-evolving-coronavirus-covid-19-pandemic-v3.pdf>
495. The COVID-NMA initiative. A living mapping and living systematic review of Covid-19 trials <https://covid-nma.com/>
496. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 27 January 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
497. www.uptodate.com
498. Mark A Ellul, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurology*, Rapid Review Volume 19, Issue 9, P767-783, September 01, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
499. Berlit, P., Bösel, J., Gahn, G. et al. "Neurological manifestations of COVID-19" - guideline of the German society of neurology. *Neurol. Res. Pract.* 2, 51 (2020). <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00097-7>
500. World Health Organization. (2020). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO;
501. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Tiešsaistē skatīts 02.02.2021.
502. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026
503. SIGN 161 Managing the long-term effects of COVID-19 : National guidance for identification, assessment and management. Scotland, 2020. December. <https://www.sign.ac.uk/media/1800/sign161-long-term-effects-of-covid19-10.pdf>
504. Yang Z, Yu M, Li G, Dai X, Liu G, Xie J, et al. A Convalescent of COVID-19 with RT-PCR Test Continues Positive in Stool. *Clin Lab*. 2020 Dec 1;66(12).
505. Wang J, Cui H, Tang H, Deng X. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):17846.
506. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, Zinserling V, Semenova N, Amital H, Shoenfeld Y. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020 Aug;19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597. Epub 2020 Jun
507. Kanduc D. From Anti-SARS-CoV-2 Immune Responses to COVID-19 via Molecular Mimicry. *Antibodies (Basel)*. 2020 Jul 16;9(3):33. doi: 10.3390/antib9030033
508. Wang C, Li W, Drabek D, Okba N M, van Haperen R, Osterhaus A D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection, *Nat. Commun*. 11(1) (2020) 1-6
509. Lu R M, Hwang Y C, Liu I J, Lee C C, Tsai H Z, Li H J, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases, *J.Biomed. Sci*. 27 (1) (2020) 1-30