



Izglītības un zinātnes ministrijas finansētas valsts pētījumu programmas

“Covid-19 seku mazināšanai”

**Projekta Nr. VPP-COVID-2020/1-0023
„Covid-19 infekcijas klīniskās, bioķīmiskās, imūnģenētiskās paradigmas,
un to korelācija ar sociāli demogrāfiskiem, etioloģiskiem, patoģenētiskiem,
diagnostiskiem, terapeitiski un prognostiski nozīmīgiem vadlīnijās
iekļaujamajiem faktoriem”**

ZINĀTNISKĀ PĒTĪJUMA REZULTĀTS

Satura rādītājs

1. Pamatinformācija par VPP norisi un nozīmīgākajiem rezultātiem veselības aprūpei	4
2. Ziņojums par imūno atbildi pret SARS-CoV-2 un tās izmaiņām un uz pierādījumiem balstītas rekomendācijas (ieteikumi) pacientu kontroles testēšanas veikšanai un izolācijas ilguma noteikšanai	5
2.1. Noskaidrot, cik ilgi Covid-19 pārslimojušajiem cilvēkiem saglabājas imunitāte pret SARS-CoV-2 un faktorus, kas to ietekmē.....	5
2.2. Noskaidrot, kāds un cik ilgs ir vīrusa dzīves cikls organismā un faktorus, kas to ietekmē	8
2.3. Noskaidrot, cik ilgu liku pēc inficēšanās un SARS-CoV-2 persona ir infekcioza un var inficēt citus un faktorus, kas to ietekmē	10
2.4. Noskaidrot, vai antivielu esamība cilvēka organismā pasargā cilvēku no atkārtotas inficēšanās ar SARS-CoV-2 un vai antivielu līmenis korelē ar aizsardzības līmeni	12
2.5. Izstrādāt uz pierādījumiem balstītus ieteikumus pacientu kontroles testēšanas veikšanai un izolācijas ilguma noteikšanai	13
2.6. Ieteikumi un pamatojumi pacientu kontroles testēšanai	14
3. Ziņojums par faktoriem, kas nosaka uzņēmību pret vīrusu, slimības norisi un smagumu, saņemto ārstēšanu un terapijas iznākumu, pēcinfekcijas sekas, ieteikumus infekcijas izplatības ierobežošanai, Covid-19 pacientu ārstēšanai, aprūpei un izstrādāt pacientu klīnisko ceļu Covid-19 gadījumā	15
3.1. Covid-19 norise	16
3.1.1. Retrospektīvā pētījuma daļa - medicīnas dokumentu analīze	16
3.1.2. Orgānu bojājumi Covid-19 slimības laikā	17
3.1.3. Nāves iznākuma prognoze pēc demogrāfiskiem un klīniskiem rādītājiem	19
3.1.4. Faktori, kuri ietekmē uzņēmību pret slimību un slimības norisi..	19
3.1.5. Covid-19 bērniem	20
3.1.6. Kopsavilkums par Covid-19 slimības norisi un faktoriem, kas ietekmē smagumu	21
3.2. Covid-19 seku izvērtēšana.....	23
4. Ziņojums par “Solidarity”	27

5. Noslēgums	30
6. Pielikumi	31
6.1. Pielikums 1.....	31
6.2. Covid-19 pacienta diagnostikas un ārstēšanas ceļa karte iestājos "Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīcā" (RAKUS)	34
6.3. Izmeklējumu saraksts Covid-19 pacientiem (RAKUS)	35
6.4. Covid-19 pacientu radioloģiskās diagnostikas algoritms (RAKUS)	36
6.5. Protokols Nr. 3.....	39
6.6. Post Covid-19 pacienta dinamiskās novērošanas "Ceļa karte".....	40
6.7. Covid-19 pārslimojoša pacienta paškontroles anketa dinamiskās uzraudzības mērķiem	41
6.8. Izmeklējumu saraksts postCovid-19 pacientiem dinamiskās novērošanas ietvaros	45
6.9. Radioloģiskie izmeklējumi postCovid-19 pacientiem dinamiskās novērošanas ietvaros	46
6.10. RAKUS "Gaiļezers" Toksikoloģijas un sepses klīnikā preskrīnēto pacientu apraksts	47

1. Pamatinformācija par VPP norisi un nozīmīgākajiem rezultātiem veselības aprūpei:

- 1.VPP tika īstenots laika posmā no 2020. gada 1. jūlija līdz 2021. gada 30. jūnijam; no vienpadsmit Darba pakotnēm (WP) deviņas ir ar nozīmīgu pienesumu **praktiskai** medicīnai.
- 2.VPP izpētes rezultāti nekavējoties nonāca **praktiskajā** veselības aprūpē (Pielikums 1, skat. 30.-32. lpp.).
- 3.**Prognoze** par to, cik no veselības aprūpē iesaistītajiem darbiniekiem **vakcinēsies** pret Covid-19, nonāca veselības aprūpes vadītāju rīcībā pirms Latvijā tika saņemtas vakcīnas, kas ļāva plānot nepieciešamos resursus vakcinācijas procesam.
- 4.**Noskaidroti vadošie, tipiskie un jaunie Covid-19 simptomi**, kas ļāva ārstiem savlaicīgi atpazīt saslimšanu.
- 5.**Izstrādātas SARS-CoV-2 inficēto un Covid-19 slimo veselības aprūpes “Ceļa kartes”** ar laboratoro, radioloģisko un autopsiju veikšanas **Protokoliem** un ieviestas Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes Slimnīcas (RAKUS) praksē, tai pat laikā sniedzot informāciju citiem ieinteresētiem stacionāriem. “Ceļa kartes” un Protokoli tika pilnveidoti/pārstrādāti atbilstoši infekcijas procesa dinamikai un konkrētām vajadzībām.
- 6.Noskaidrots, ka pēc Covid-19 akūtās slimības fāzes daļai pacientu slimība turpinās, par ko liecina VPP ietvaros konstatētās bioķīmiskās un radioloģiskās novirzes.
- 7.**Konstatēti Post-Covid** klīniskie simptomi, laboratorie un radioloģiskie raksturlielumi.
- 8.**Covid-19** pārcietušo pacientu **dinamiskās veselības aprūpes** projekta izveide kopā ar Veselības ministrijas speciālistiem.
- 9.Īstenota regulāra ārstu un citu ārstniecības personu **informēšana** par VPP gaitā konstatēto un ieteikumiem praksei.
10. **Noskaidrota imūnā atbilde uz SARS-CoV-2** un imūnās atbildes izmaiņas, balstoties uz ko izstrādāti ieteikumi un pamatojumi pacientu kontroles testēšanai.
11. Ir noskaidrota atsevišķi vīrusu (piem., HHV) un baktēriju aktivācija Covid-19 laikā.
12. Izglītojoša un informatīva materiāla **“Rekomendācijas par SARS-Cov-2 infekcijas un Covid-19** epidemioloģiju, diagnostiku, klīniskajām norisēm un komplikācijām” ar pielikumiem praktiskai rīcībai pieejamības nodrošināšana veselības aprūpes speciālistu vidē (Pielikums 1, skat. 30.-32. lpp.).
13. **Iesaiste starptautiskā klīniskā pētījumā “Solidarity”** par ārstēšanas efektīvāko stratēģiju. Detalizēta informācija tiek sniegta divos sekojošos ziņojumos.

2. Ziņojums par imūno atbildi pret SARS-CoV-2 un tās izmaiņām un uz pierādījumiem balstītas rekomendācijas (ieteikumi) pacientu kontroles testēšanas veikšanai un izolācijas ilguma noteikšanai (vad. pētnieks Dr. med. Modra Murovska)

2.1. Noskaidrot vīrus specifisko antivielu veidošanās dinamiku ar SARS-CoV-2 inficētiem cilvēkiem un faktorus, kas to ietekmē

Parasti imūnglobulīna M (IgM) klases antivielas, kas cilvēka organismā parādās agrīnā periodā pēc infekcijas, norāda uz pašreiz esošu vai nesenu infekciju. Imūnglobulīna G (IgG) klases antivielas savukārt norāda uz to, ka slimība ir vidējā līdz vēlīnā stadijā vai arī ir pārciesta iepriekšēja infekcija. Tāpēc kombinēto IgM un IgG klases antivielu noteikšanu var izmantot ne tikai agrīnai infekcijas slimību diagnostikai, bet arī infekcijas stadijas novērtēšanai^{1,2}.

SARS-CoV-2 vīrus specifiskās antivielas parasti sāk izstrādāties aptuveni nedēļu pēc tam, kad ir parādījušies klīniskie simptomi vai, kad ir pagājis vīrusa inkubācijas periods. Pirmās ir IgM klases antivielas, kas parādās, reaģējot uz sākotnējo antigēna iedarbību, kam seko IgA un, aptuveni nedēļu pēc IgM klases antivielu parādīšanās, parādās arī IgG klases antivielas. Slimības pašās pirmajās dienās vīrusa klātbūtni organismā var noteikt konstatējot SARS-CoV-2 RNS (nazofaringeālajās iztriepēs vai siekalās, izmantojot molekulārbioloģijas metodes) vai SARS-CoV-2 antigēnu. Lai pilnvērtīgi izanalizētu imūnās atbildes reakciju un tās ilgnoturību, kas balstīta uz vīrus specifisko antivielu izstrādāšanos un titru izmaiņām, bija paredzēts no katra pacienta paraugus pārbaudīt dinamikā: 1. paraugu paņemt stacionārā (1. vizīte); 2. paraugu – 1 mēnesis pēc pirmās vizītes; 3. paraugu – 3 mēnešus pēc pirmās vizītes (turpmāk – laika punkti).

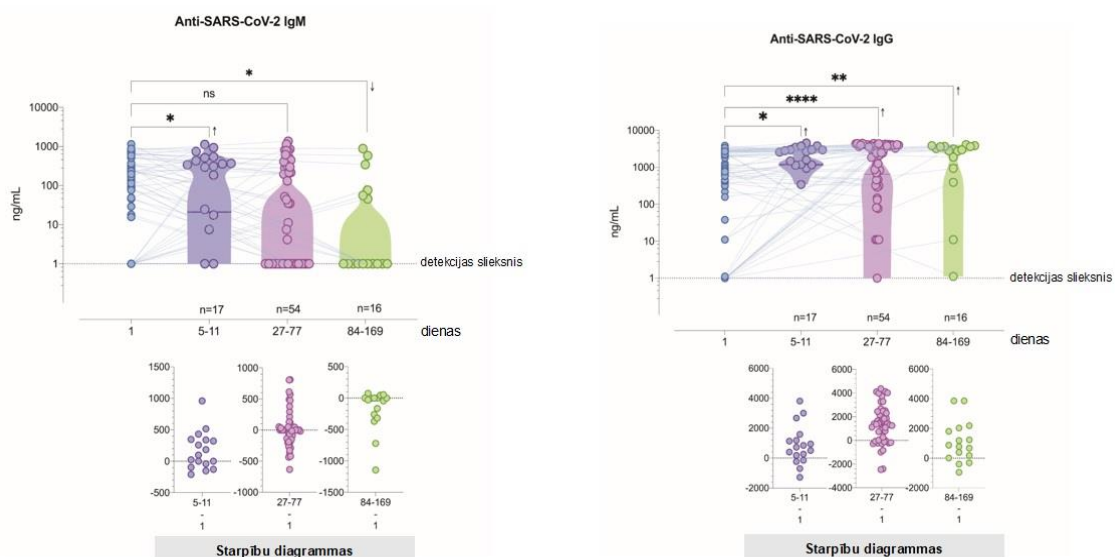
Projekta īstenošanas laikā (gan pamatperiodā, gan projekta pagarinājumā) paredzētā paraugu iegūšanas dinamika netika precīzi īstenota paredzētajos laika punktos, tomēr 168 pacientu imūnās atbildes dati tika analizēti, izmantojot cilvēka anti-SARS-CoV2 IgM un IgG klases antivielu kvantitatīvu ELISA testu (ANTIBODIES): 98 pacienti tika analizēti tikai vienā laika punktā, 54 pacienti – divos laika punktos, 14 pacienti trīs laika punktos un 2 pacienti četros laika punktos. Laiks pēc inficēšanās, kurā paraugi tika analizēti, lai pamatotu rezultātus: 5-11 dienas, 27-77 dienas un 84-169 dienas (1. attēls).

¹ Hu F, Shang X, Chen M, Zhang C. Joint Detection of Serum IgM/IgG Antibody Is an Important Key to Clinical Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2020; <https://doi.org/10.1155/2020/1020843>

² Nuccetelli M, Pieri M, Grelli S, et al. SARS-CoV-2 infection serology: a useful tool to overcome lockdown? Cell Death Discovery. 2020; 6: 38. <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0275-2>

IgM klases antivielu daudzums samazinājās aptuveni 2 mēnešus pēc novērošanas, un arī vīrus specifiskās IgG klases antivielas, kas aizsargāja ķermeni no infekcijas, lielākajai daļai pacientu, mazinājās, bet ne izzuda, 2 mēnešus pēc Covid-19 sākuma. Dažu pacientu asins plazmas paraugos IgG klases antivielas joprojām bija nosakāmas līdz ~6 mēnešiem un, iespējams, ilgāk, bet šādu pierādījumu mūsu pētījuma ietvaros nav. Viena pacienta asins plazmas paraugā, kas iegūts pēc diviem mēnešiem, IgM antivielas bija atkal parādījušās. Diemžēl, konkrētajam pacientam (ne-hospitalizētais) vīrus specifiskās antivielas tika analizētas tikai divos laika punktos – pirmajā un divus mēnešus pēc pirmā. Pirmajā laika punktā IgM antivielas netika konstatētas, taču tika konstatētas IgG antivielas, kas liecina, ka cilvēks ir pārcietis vīrusa infekciju. Paraugā, kas ievākts divus mēnešus vēlāk ir atrastas gan IgM, gan IgG antivielas, kas varētu liecināt par atkārtotu inficēšanos vai vīrusa reaktivāciju, ko var pierādīt tikai sekvencējot abus paraugus, tādējādi pierādot vai noliedzot vīrusa genoma homoloģiju ar pirmo paraugu. Taču, tā kā atkārtoti netika saņemti nazofaringeālo iztriepju vai siekalu paraugi, nav iespējams atbildēt uz jautājumu, vai pacients bija RNS pozitīvs otrajā laika punktā, kā arī veikt secību analīzi, tādēļ atkārtota inficēšanās vai vīrusa reaktivācija ir uzskatāma par teorētisku skaidrojumu.

5,3% pacientu nevienā no analizētajiem laika periodiem nebija nosakāms vīrus specifisko IgM, IgA vai IgG antivielu līmenis, kas varētu būt saistīts ar slimnieka imūnās sistēmas darbības traucējumiem – imūndeficīts ar dominējošu antivielu defektu.

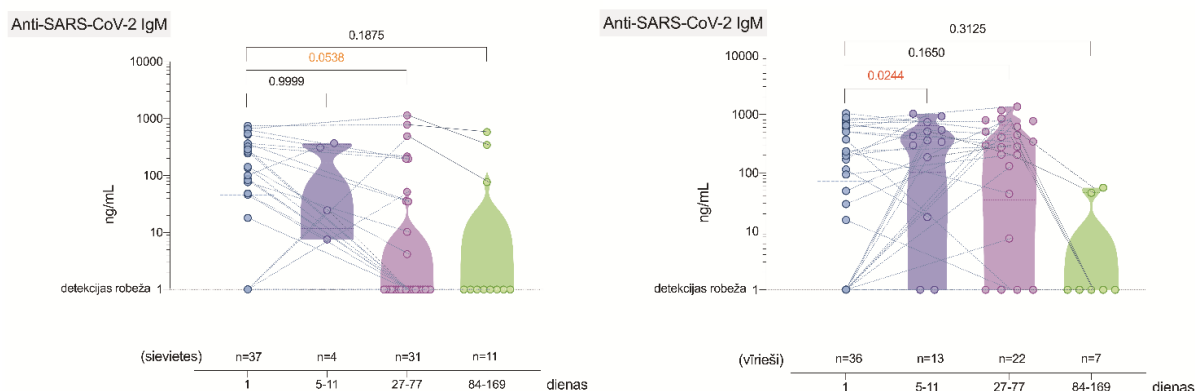


1. attēls. SARS-CoV-2 specifiskās IgM un IgG antivielas dinamikā

Pētījumā iesaistītais pacientu skaits (70 pacienti), kas lielākoties ir seniori, nav pietiekams, lai izvērtētu vecuma faktora ietekmi uz antivielu pret SARS-CoV-2 saglabāšanos.

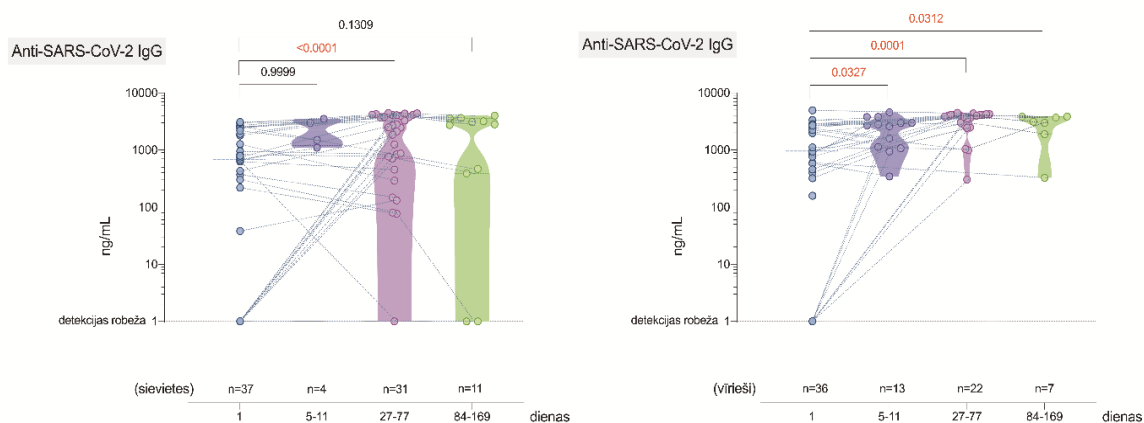
Analizējot antivielu klātbūtni un daudzumu pētījumā iekļautajiem Covid-19 pacientiem, ir redzams, ka sievietēm vīrus specifiskās IgM klases antivielas laika periodā no 27-77 dienai,

statistiski ticami samazinās, kamēr vīriešiem IgM antivielu titrs pieaug 5-11 dienā un saglabājas konstatējamā līmenī līdz pat 77 dienai (2. attēls).



2. attēls. SARS-CoV-2 specifiskās IgM antivielas sievietēm un vīriešiem

IgG antivielu titrs sievietēm pieaug laika punktā līdz 27-77 dienām, savukārt vīriešiem IgG titrs stabili pieaug līdz 84-169 dienai (3. attēls).

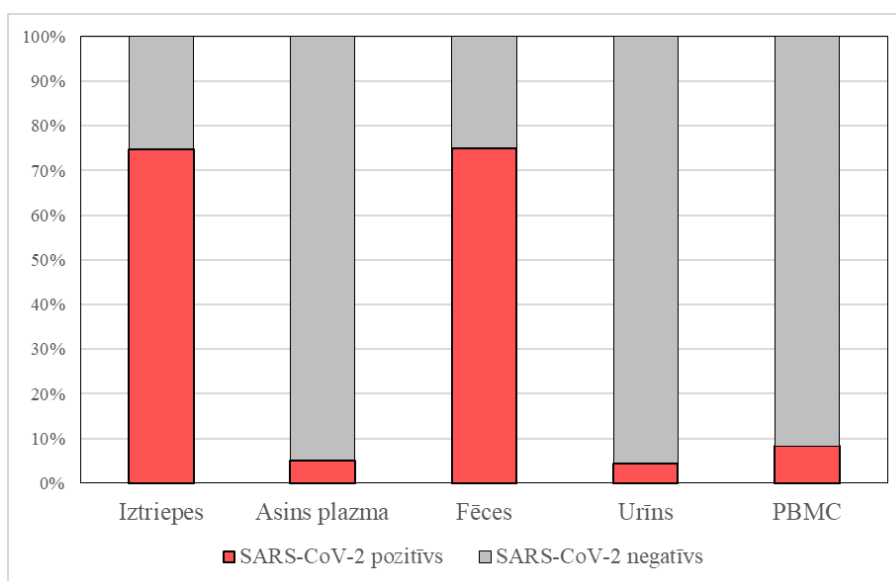


3. attēls. SARS-CoV-2 specifiskās IgG antivielas sievietēm un vīriešiem

Pacienta vecums, hroniskās slimības, lietotā medikamentozā terapija un pacienta dzīvesveids ir faktori, kas ietekmē imūnās sistēmas atbildes reakciju uz ārējās vides kairinātājiem, tajā skaitā – uz vīrusinfekcijām un konkrēti uz SARS-CoV-2. Pētījums uzskatāmi parādīja, ka antivielu titri un laiks, cik ilgi tās var noteikt, katram pacientam atšķiras, un var iezīmēt tikai kopīgas tendences par pētāmo grupu. Antivielu klātbūtne nevar liecināt par laiku, kad pacients ir pārslimojis Covid-19 un individuālās aizsardzības pakāpi pret reinfekciju, īpaši ar jauniem SARS-CoV-2 celmiem. Nepieciešami turpmākie pētījumi minētajā jomā.

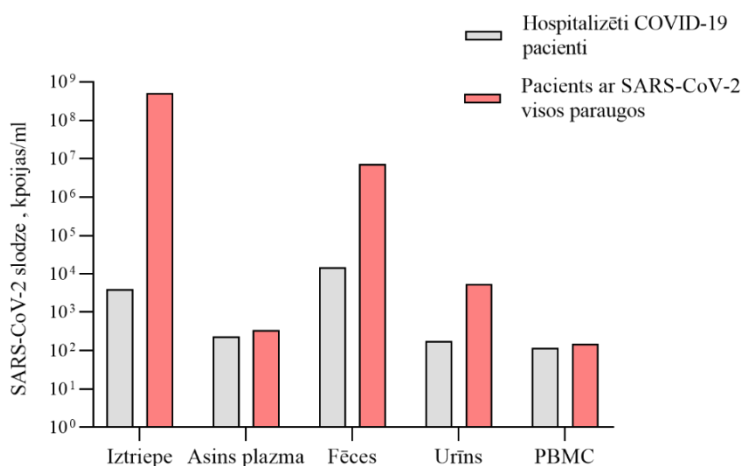
2.2. Noskaidrot, kāds un cik ilgs ir vīrusa dzīves cikls organismā un faktorus, kas to ietekmē

Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri hospitalizēti RAKUS stacionārā “Latvijas infektoloģijas centrs” Covid-19 dēļ. Šiem pacientiem ir bijis pozitīvs Covid-19 tests, taču tas nenozīmē, ka pacienti uzreiz pēc pozitīvā testa tikuši hospitalizēti. Vairāku pacientu gadījumā starp pozitīvo testu un hospitalizēšanu bija pagājuši gandrīz nedēļa. Atšķīrās arī laiks pēc simptomu parādīšanās un testa veikšanas, dažiem pacientiem pat sasniedzot 20 dienas no simptomiem līdz testam. Jāpiezīmē, ka paraugi no hospitalizētajiem pacientiem ne vienmēr tika paņemti pašā pirmajā hospitalizācijas dienā, ņemot vērā, ka jāiegūst pacienta piekrišana paraugu ievākšanai un dalībai pētījumā. Ņemot šo visu vērā pastāv iespēja, ka daļā ievāktajos nazofaringeālajos iztriepju paraugos SARS-CoV-2 ģenētisko materiālu konstatēt nevarējām, taču tas nenozīmē, ka SARS-CoV-2 nebūtu atrodams, piemēram, ja no pacientiem tiktu ievākti apakšējo elpošanas ceļu paraugi. Šī projekta rezultāti liecina par to, ka vīrusa infekcija neaprobežojas tikai ar respiratoro traktu – SARS-CoV-2 ģenētiskais materiāls tika atrasts visos ievāktajos bioloģiskā materiāla veidos. Pārsteidzoši, ka vienlīdz bieži SARS-CoV-2 varēja noteikt gan nazofaringeālo iztriepju, gan fēču paraugos – 74,8 % no analizētajiem iztriepju paraugiem un 75,0 % fēču paraugu, potenciāli norādot uz gremošanas traktu kā nozīmīgu infekcijas vietu. Gremošanas trakta iesaisti Covid-19 apstiprina arī vīrusa slodzes (vīrusa kopiju skaita) izmeklējumi, kuros tika noskaidrots, ka slodze fēču paraugos nozīmīgi pārsniedz iztriepēs nosakāmo slodzi. SARS-CoV-2 varēja atrast arī urīnā, plazmas un perifēro asins mononukleāro šūnu (PBMC) paraugos, lai gan daudz retāk (4. attēls).



4. attēls. SARS-CoV-2 pozitīvo paraugu īpatsvars katrā no bioloģiskā materiāla veidiem

Vairākiem pacientiem bija iespējams noteikt vīrusa klātbūtni vairākos ievāktā bioloģiskā materiāla veidos, viena pacienta gadījumā SARS-CoV-2 klātbūtne tika noteikta visos paraugu veidos. Pēc klīnisko datu apstrādes izrādījās, ka pacients bijis vecāka gadagājuma cilvēks un ka pacientam bijusi virkne blakus saslimšanu, un ka pacients miris Covid-19 rezultātā. Šī pacienta gadījumā domājam, ka īpaši smagā slimības gaita un nespēja imūnsistēmai likvidēt vīrusa infekciju, noveda pie ārkārtīgi augstajām SARS-CoV-2 slodzēm un vīrusa noteikšanas dažādos bioloģiskajos materiālos (5. attēls).



5. attēls. Pacients, kuram visos izmeklētajos bioloģiskā materiāla veidos noteica SARS-CoV-2 klātbūtni. Noteiktā SARS-CoV-2 slodze šim pacientiem visos analizētajos paraugos pārsniedza slodzes mediānu, salīdzinot ar citiem analizētajiem pacientu paraugiem

Šis piemērs un jau citviet apkopotā informācija³ demonstrē, ka vecums, blakus saslimšanas un līdz ar tām klātesošā novājinātā imūnā atbilde predisponē cilvēkus smagākai slimībai, un līdz ar to augstākām vīrusa slodzēm un vīrusa klātbūtni citos bioloģiskajos materiālos.

Dati, apkopoti no 66 pētījumiem, norādījuši, ka vidēji augšējo elpceļu paraugos SARS-CoV-2 nosakāms 15 dienas⁴. Šī pētījuma ietvaros nazofaringeālās iztriepes tika ievāktas pacientam iestājoties slimnīcā un no 18 pacientiem iztriepes izdevās ievākt arī nedēļu pēc pirmās, diemžēl vēlākos periodos iztriepju ievākšana nenotika. Sešiem pacientu jau pirmajā iztriepju paraugā SARS-CoV-2 konstatēt nevarēja, pēc nedēļas 4 pacientiem paraugi kļuva negatīvi, taču vīrusu varēja konstatēt 10 paraugos – 2 pacientiem slodze būtiski nemainījās, 4 slodze kritās, savukārt 4 pieauga.

³ Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021; 76, 428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>

⁴ Walsh KA, Jordan K, Clyne B, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *Journal of Infection*. 2020; 81, 357–371. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.067>

Vairāki pētījumi parādījuši, ka fēču paraugos SARS-CoV-2 nosakāms ievērojami ilgāku laiku – bieži pārsniedzot 3-4 nedēļas⁴. Arī mūsu rezultāti, lai gan retos gadījumos, parādīja, ka SARS-CoV-2 noteikšana iespējama pēc ilgāka laika perioda. Analizējot fēču paraugus ievāktus mēnesi pēc hospitalizācijas, no 54 fēču paraugiem, 4 bija iespējams noteikt vīrusa slodzi. Mēnesis pēc hospitalizācijas varētu atspoguļot kā pēdējo punktu, kurā SARS-CoV-2 varam fēcēs noteikt, jo analizējot fēču paraugu, kas ievākts 3 mēnešus pēc hospitalizācijas no pacienta, kuram mēnesi pēc hospitalizācijas SARS-CoV-2 fēcēs tika atrasts, 3 mēnešu paraugs bija negatīvs. Molekulārās izmeklēšanas rezultāti tiks analizēti klīnisko datu kontekstā, lai potenciāli identificētu, kas šo 4 pacientu gadījumā noteicis SARS-CoV-2 klātbūtni fēcēs pat mēnesi pēc hospitalizācijas. Pēc iegūtajiem dinamikas datiem konkrēti pateikt par vīrusa replicēšanas gremošanas traktā nav iespējams, jo paraugi tika ievākti pēc nedēļas, mēneša un trīs mēnešiem. Lai iegūtu, uz pierādījumiem balstītu informāciju, par SARS-CoV-2 spēju replicēties gremošanas trakta gļotādās un vīrusa slodzes izmaiņām, būtu nepieciešams turpināt pētījumu, iegūstot arī cita veida gremošanas trakta paraugus, turklāt, paraugus no pacientiem ievākt vismaz mēnesi un vismaz 2 reizes nedēļā. Ņemot vērā iepriekš rakstīto, notekūdeņu monitorings varētu būt svarīgs SARS-CoV-2 cirkulācijas uzraudzības līdzeklis sabiedrībā.

2.3. Noskaidrot, cik ilgu laiku pēc inficēšanās ar SARS-CoV-2 persona ir infekcioza un var inficēt citus un faktorus, kas to ietekmē

Lai gan galvenokārt SARS-CoV-2 transmisija notiek ar gaisa pilienu starpniecību, mūsu un citviet publicētie rezultāti^{5,6,7} norāda uz iespēju inficēties ar fēcēs esošo vīrusu [fekāli-orālās vīrusa pārneses/transmisijas ceļš – caur gremošanas traktu].

Projekta ietvaros atkārtoti iztriepju paraugus ievākt ir izdevies tikai no 18 hospitalizētiem Covid-19 pacientiem un tikai vienā atkārtojumā – nedēļu pēc pirmo paraugu ievākšanas, kas neļauj mums izvīrēt uz pierādījumiem balstītus secinājumus, kuri būtu atbalstāmi ar statistiskiem aprēķiniem, tieši par infekciozitāti saistītu ar respiratoriem pilieniem. Fēču gadījumā atkārtoti ievākt paraugus izdevās no 92 pacientiem, dažiem gan mēnesi, gan 3 mēnešus pēc hospitalizācijas. Kā jau minēts, arī pēc mēneša fēču paraugos SARS-CoV-2

⁵ Amirian ES. Potential fecal transmission of SARS-CoV-2: Current evidence and implications for public health. *Int J Infect Dis*, 2020; 95, 363–370. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.057>

⁶ Xiao F, Sun J, Xu Y, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerging Infectious Diseases journal*. 2020; 26(8). <https://doi.org/10.3201/eid2608.200681>

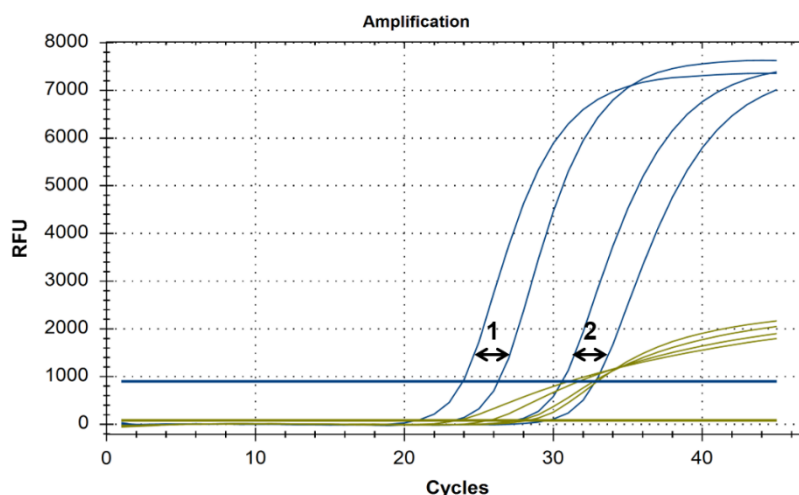
⁷ Yang Z, Yu M, Li G, et al. A Convalescent of COVID-19 with RT-PCR Test Continues Positive in Stool. *Clin Lab*. 2020; 66. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200623>

noteikt bija iespējams, lai gan reti, taču jāatzīmē, ka izmantojot pielietoto testēšanas metodi – polimerāzes ķēdes reakciju, tiek noteikta tikai vīrusa RNS, kas neļauj spriest par to, vai noteiktais vīruss tiešām ir replicēties spējīgs.

Izmantojot mūsu rīcībā esošo infrastruktūru un metodes, projekta īsajā realizācijas termiņā ir izdevies noskaidrot, ka, teorētiski, ir iespējama paildzināta personas infekciozitāte un varbūtība inficēties ar fēcēs esošo vīrusu, taču, lai pierādītu vīrusa infekciozitāti, ir nepieciešams turpināt pētījumu BSL3 šūnu kultūru laboratorijā. Konkrētā projekta ietvaros darbs ar šūnu kultūrām netika paredzēts.

Literatūrā ir atrodami dati, ka vīrusa integritātes/inficētspējas noteikšanai var tikt izmantota polimerāzes ķēdes reakcija (PĶR), pirms kuras veikta fermentatīva apstrāde ar RNS nukleāzi (RNāzi). Galvenais šīs metodes princips balstās uz to, ka fēcū suspensijai pievieno RNāzi, kas noārda brīvo vīrusa RNS, bet, ja vīruss ir neskartas, tas ir, ja vīruss ir saglabājis savu proteīnu apvalku, tad RNāze to neiespaido. Tātad, lai pierādītu, vai SARS-CoV-2, ko atrodam fēcū paraugos, ir infekciosts, PĶR būtu jāatkārto 2 reizes ar vienu un to pašu fēcū paraugu: pirmajā reizē jāizolē RNS iepriekš neapstrādājot fēcū paraugu ar RNāzi, lai saprastu vai paraugā ir SARS-CoV-2 un otro reizi izolējot RNS – fēcū paraugs vispirms jāapstrādā ar RNāzi, tādējādi atbrīvojoties no brīvajiem (bez apvalka) RNS fragmentiem. Ja PĶR rezultāts, kur kā matrica izmantota RNS (cDNS) no parauga ar RNāzes pirmapstrādi, ir pozitīvs – varam domāt, ka paraugā esošais SARS-CoV-2 ir inficēt spējīgs⁸. Šo aprakstīto metodiku izmēģinājām, un iegūtie rezultāti parādīja, ka paraugā vēl var noteikt ievērojamu vīrusa slodzi, lai gan pēc parauga apstrādes ar RNāzi konstatētā slodze nokritās, taču tikai nedaudz, kas ļauj secināt, ka liela daļa konstatētās SARS-CoV-2 RNS atrodas ieslēgta vīrusa daļiņā (6. attēls). Pēc projekta ietvaros iegūtajiem rezultātiem ar pilnīgu pārliecību nevaram apgalvot par infekcioza SARS-CoV-2 klātbūtni fēcēs, tāpēc, balstoties tikai uz iegūtajiem rezultātiem, uz pierādījumiem balstītus secinājumus par fēcū izmantošanu diagnostikā izvirzīt nevaram. Fēcū izmantošana diagnostikai daudzviet apspriesta un dažviet pat pielietota, taču tas saglabājas strīdīgs jautājums, ņemot vērā, ka galvenais transmisijas ceļš tomēr ir respiratorais un ka elpceļu paraugu ievākšana ir ērtākā un viennozīmīgāka.

⁸ <https://www.sciencedirect.com/topics/food-science/virus-infectivity>



6. attēls. PCR rezultāti pēc no fēcēm izdalītās RNS apstrādes ar RNāzi.

Tomēr vienīgie nepārprotamie vīrusu inficētspējas noteikšanas testi ir balstīti uz šūnu kultūrām vai, teorētiski, uz brīvprātīgo piedalīšanos eksperimentos. Tā kā mūsu rezultāti parādīja SARS-CoV-2 RNS klātbūtni dažādos pacientu bioloģiskā materiāla veidos, ir nepieciešama rūpīga piesardzība, kontaktējoties ar SARS-CoV-2 pozitīviem slimniekiem. Daudzviet tiek apspriesta fēcū izmantošana un dažviet pat pielietota, taču, ņemot vērā, ka galvenais transmisijas ceļš ir respiratorais, un ka elpceļu paraugu ievākšana ir ērtākā un vienozīmīgāka, šis jautājums vēl aizvien ir atklāts.

2.4. Noskaidrot, vai antivielu esamība cilvēka organismā pasargā cilvēku no atkārtotas inficēšanās ar SARS-CoV-2 un vai antivielu līmenis korelē ar aizsardzības līmeni

Zināšanas par imunitāti pret SARS-CoV-2 infekciju ir svarīgas pašreizējās pandēmijas ilgtermiņa kontrolē. Neskatoties uz to, ka īsā laikā ir iegūti pētījumu rezultāti par imūno atmiņu pret SARS-CoV-2, joprojām liela problēma ir izpratne par to, kā šī iegūtā imūnā atmiņa pārvēršas aizsardzībā pret reinfekciju gan indivīda, gan populācijas līmenī. Ideāls rezultāts pēc infekcijas vai pēc vakcinācijas būtu ļoti aizsargājoša un noturīga imunitāte, kas ļautu izveidot augstu kolektīvo jeb, tā saukto, pūļa imunitātes līmeni. Tomēr pašreizējie pētījumi liecina, ka pacientiem, kas atveseļojušies pēc infekcijas, samazinās neitralizējošo antivielu atbildes reakcijas, un dokumentētu SARS-CoV-2 reinfekcijas gadījumu skaits palielinās.

Konkrētā pētījuma ietvaros ir izdevies atklāt tikai vienu gadījumu no pārbaudītajiem 168 Covid-19 pacientiem, kur, iespējams, bija notikusi reinfekcija, tomēr nevaram to apgalvot, jo paraugi nav sekvencēti, līdz ar ko nevaram pierādīt vīrusa genoma atšķirības. Šis pacients netika hospitalizēts, otrais paraugs (tikai perifērās asinis un urīns) bija ievākts 2 mēnešus pēc pirmā

parauga, kam nesekoja turpmāka paraugu ievākšana dinamikā. Gadījumos, kad salīdzinošā parauga sekvencēšana nav iespējama, būtu vēlama antivielu (IgM un IgG) noteikšana dinamikā. Publicētie pētījumi, kas ir veikti, iesaistot lielas pacientu kohortas (pat 133 tūkstošus pacientu) parāda, ka gan vīrusu neitralizējošās, gan saistošās antivielas un šūnu imunitāte, kas izstrādājas pēc Covid-19 pārslimošanas var pasargāt no atkārtotas saslimšanas līdz 6-8 mēnešiem. **Analizējot saikni starp neitralizējošo antivielu titru un aizsardzību, izmantojot vakcinācijas un atveseļošanās pētījumu datus, var secināt, ka neitralizējošais titrs, kas vienāds ar 20% no vidējā atveseļošanās titra, ir pietiekams, lai nodrošinātu 50% aizsardzību no simptomātiska koronavīrusa slimības⁹.**

2.5. Izstrādāt uz pierādījumiem balstītus ieteikumus pacientu kontroles testēšanas veikšanai un izolācijas ilguma noteikšanai

Kombinētajai plazmas/seruma SARS-CoV-2 IgM un IgG klases antivielu noteikšanai ir labāka jutība, salīdzinot ar atsevišķu IgM vai IgG klases antivielu testēšanu, tādēļ to var izmantot kā būtisku SARS-CoV-2 infekcijas diagnostikas instrumentu un potenciālu SARS-CoV-2 skrīninga rīku. Slimības agrīnajā fāzē antivielu testus nevar lietot kā vienīgo diagnostikas testu vīrusa klātbūtnes noteikšanai.

Nukleīnskābes un IgM-IgG klases antivielu testēšanas kombinācija ir jutīgāka un precīzāka pieeja Covid-19 diagnosticēšanai un agrīnai ārstēšanai. Pēc iegūtajiem pētījuma rezultātiem par Covid-19 pacientam, nevar secināt par mājas karantīnas ilgumu kontaktpersonām. Ja pacientam parādās antivielas, visticamāk, viņš vairs nav infekciozs un izolāciju var pārtraukt (tad, kad nav zināms saslimšanas datums bezsimptomu gadījumos. Ja saslimšanas datums ir zināms var izmantot PVO/ECDC ieteikumus (<https://www.spkc.gov.lv/lv/arsta-lemuma-pienemsanas-algoritms-par-covid-19-pacienta-izolacijas-partrauksanu>).

Nemot vērā to, ka neviena testa metode nav perfekta un joprojām ir daudz nezināmu šī vīrusa elementu, sociālā distancēšanās būtu jāuztur ilgāku laiku. Nenoliedzami, ka pat tad, kad tiek izmantoti molekulārie un seroloģiskie testi, nav 100% garantijas, ka persona ir brīva no vīrusa, tādēļ pēc Covid-19 izslimošanas un “atgriešanās darbā” būtu jāturpina izmantot tādi individuālās aizsardzības līdzekļi kā sejas maska, bieža roku mazgāšana un vajadzīgā fiziskā attālumu ievērošana.

⁹ Khoury DS, et al. What level of neutralising antibody protects from COVID-19? 2021, MedRxiv, <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252641>

Apkopojot konkrētajā pētījumā iegūtos rezultātus un literatūrā pieejamos datus, jāsecina, ka pašlaik nepastāv pretruna ar PVO un ECDC ieteikumiem Covid-19 pacientu izolācijas režīma noteikšanā.

2.6. Ieteikumi un pamatojumi pacientu kontroles testēšanai

1. Akūtas Covid-19 diagnosticēšana simptomātiskiem pacientiem:

SARS-CoV-2 RNS noteikšanas tests ir primārais izvēlētais laboratorijas tests. Šim nolūkam tas ir visjutīgākais tests. Lai gan antivielu tests nav ieteicams diagnostikas nolūkos, mēs atbalstām papildu antivielu seroloģisko IgM/IgG testu noteikšanu dinamikā pacientiem ar Covid-19 klīnisko diagnozi un vairākiem negatīviem RT-PCR rezultātiem.

Klīniskajās situācijās, kad RT-PCR nav pieejams nepieciešamajā laika periodā vai, kad nepieciešams ātrs rezultāts, lai maksimāli ātri uzsāktu akūtu pacientu ārstēšanu, **iesakām izmantot antigēna testus, nosakot vismaz SARS-CoV-2 S proteīnu. Šajā klīniskajā situācijā negatīvi rezultāti ir obligāti jāapstiprina ar RT-PCR.**

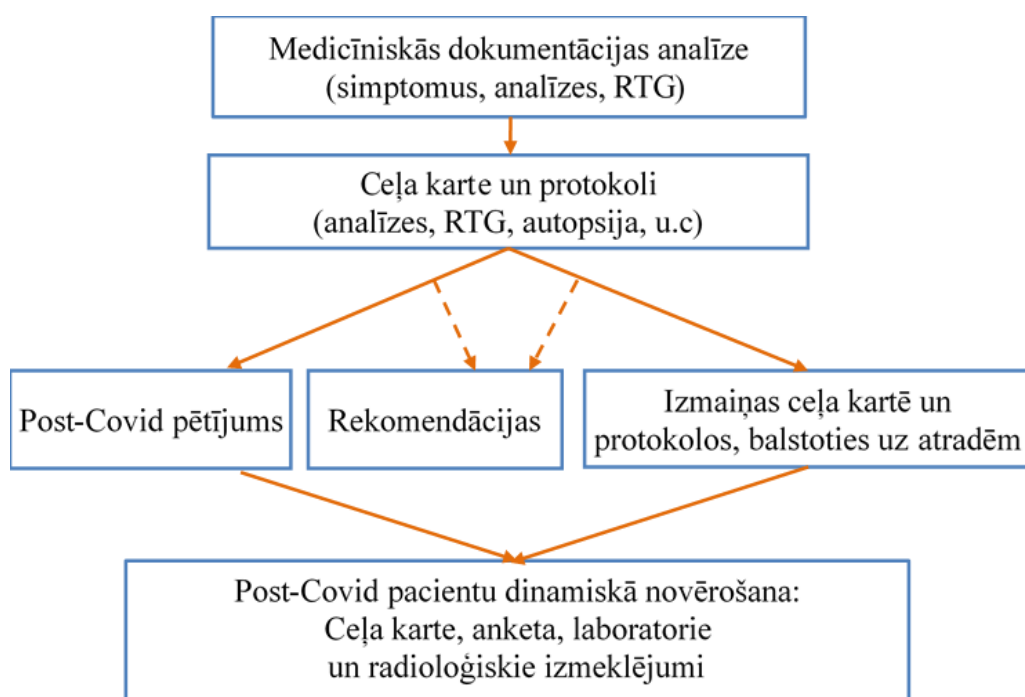
2. Ieteikumi SARS-CoV-2 infekcijas noteikšanai cilvēkiem bez Covid-19 simptomiem un izplatīšanās izsekošanai kontaktpersonu vidū:

Ja ir bijis ciešs kontakts ar Covid-19 slimnieku, kontaktpersonu ieteicams testēt pirmo 10 dienu laikā (ņemot vērā vīrusa inkubācijas laiku, nav jēgas kontaktpersonu testēt nākamajā dienā pēc kontakta), lai ātrāk atklātu inficētās personas un klasterus, kā primāro izvēlēto RNS noteikšanu nazofaringeālajās iztriepēs. Ja RNS tests ir pozitīvs, bet slimniekam nav simptomu, tad jāveic IgM/IgG antivielu tests.

Ja personai nav bijis ciešs kontakts ar Covid-19 slimnieku, zemas saslimstības apstākļos, pirms persona atgriežas savās gaitās no noteiktās 14 dienu izolācijas, ieteicams veikt RT-PCR, vai vismaz antigēnu testu, kas nosaka SARS-CoV-2 S proteīna klātbūtni izmeklējamajā materiālā (nazofaringeālā iztriepe) ja tas ir negatīvs - persona var atgriezties savās ikdienas gaitās.

3. Ziņojums par faktoriem, kas nosaka uzņēmību pret vīrusu, slimības norisi un smagumu, saņemto ārstēšanu un terapijas iznākumu, pēcinfekcijas sekas, ieteikumus infekcijas izplatības ierobežošanai, Covid-19 pacientu ārstēšanai, aprūpei un izstrādāt pacientu klīnisko ceļu Covid-19 gadījumā (vad. pētnieks Dr. habil. med. Ludmila Vīksna, vad. pētnieks Dr. med. Oksana Koļesova)

Projekta laikā tika veiktas vairākās secīgās aktivitātes, kuras ļāva izveidot uz pētījuma rezultātiem balstītas praktiskās rekomendācijas akūto pacientu novērošanai un ieteikumi Covid-19 pārslimojušo cilvēku dinamiskai novērošanai. Pamatojoties uz pacientu slimības vēsturi analīzi tika izstrādāta sākotnēja un precizēta versija akūto pacientu ceļa kartei, klīniskiem protokoliem ar laboratorisko rādītāju sarakstu, radioloģiskiem izmeklējumiem, kā arī autopsijas algoritms (7. attēls).



7. attēls. Ziņojuma izstrādes shēma

Iegūtās atziņas tika apkopotas “Rekomendācijas par SARS-Cov-2 infekcijas un Covid-19 epidemioloģiju, diagnostiku, klīniskajām norisēm un komplikācijām”. Pēc medicīniskās dokumentācijas analīzes tika atlasīti pacienti, kuri tika iesaistīti Post-Covid pētījumā. Balstoties uz Post-Covid pētījuma rezultātiem, tika izstrādāta ceļa karte, anketa un klīniskie protokoli pacientu dinamiskajai novērošanai pēc Covid-19 pārslimošanās. Iegūtie dati tika izmantoti virusoloģijas un imūnģenētikas pētījumos, publikācijās, kā arī tika izveidotas

divas brīvās piekļuves datubāzes. Par projekta rezultātiem regulāri tika informēti ārsti un iedzīvotāji.

3.1. Covid-19 norise

3.1.1. Retrospektīvā pētījuma daļa – medicīniskās dokumentācijas analīze

Lai noskaidrotu Covid-19 slimības izpausmi, tika veikta hospitalizēto Covid-19 pacientu medicīniskās dokumentācijas analīze. Pētījuma ietvaros bija noteikti simptomi, ar kuriem Covid-19 slimība izpaužas, saslimušo cilvēku sociāli demogrāfiskie rādītāji un blakusslimības. Ir izvērtēta minēto faktoru ietekme uz slimības prognozi. Analīzē bija iekļauti 100 pacienti, kuri bija hospitalizēti Rīgas Austrumu Klīniskajā universitātes slimnīcā laika posmā no 2020. gada marta līdz jūnijam.

Analizējamā laika posmā vidējais pacientu vecums bija 57 ± 18 gadi (no 18 līdz 99 gadiem), 57 pacienti bija vīrieši. Ir konstatēts, ka 74 pacientiem bija blakus slimības, no kurām visbiežāk bija sastopamas sirds un asinsvadu sistēmas slimības. Aptuveni puse no pacientiem pirms saslimšanas kontaktēja ar citiem SARS-CoV-2 inficētiem cilvēkiem, kuru inficēšanās bija iepriekš apstiprināta. Dati par cilvēku nodarbinātību pirms Covid-19 slimības medicīniskajā dokumentācijā visiem nebija pieejami (30% no hospitalizētiem cilvēkiem nebija datu par nodarbinātību). Tomēr no esošas informācijas apkopojuma izriet, ka strādājošie cilvēki veidoja gandrīz 40% no pētījuma grupas.

Vidējais intervāls no pirmo simptomu parādīšanās līdz hospitalizācijai bija 7 ± 5 dienas, tomēr atšķirības bija zīmīgas – no 0 līdz 24 dienām. Visbiežāk, iestājoties slimnīcā, pacienti norādīja uz paaugstinātu ķermeņa temperatūru – 77 gadījumos. Ķermeņa temperatūras aritmētiskais vidējais iestāšanās brīdī bija $37,9 \pm 0,9$ °C (min. – 36,2 °C, maks. – 40,0 °C), bet nozīmīgi ir tas, ka 63 gadījumos ķermeņa temperatūra pārsniedza 38,0 °C. Otrais pēc biežuma simptoms bija klepus (74 gadījumos). Sauss klepus (52 gadījumos) bija atzīmēts biežāk nekā produktīvs (15 gadījumos). Trešais pēc biežuma simptoms, par kuru sūdzējās pacienti iestājoties, bija noguruma sajūta (35 gadījumos). Ceturtā daļa pacientu uzsvēra dažādas pakāpes elpas trūkumu. Citi simptomi tika novēroti retāk. Piemēram, ar kuņģa-zarnu trakta problēmām saistīti simptomi – caureja, slikta dūša, vemšana vai apetītes zudums tikai 6 gadījumos. Ožas vai garšas zudumu bija atzīmējis tikai viens pacients, iestājoties. Tomēr pieļaujams, ka šim neparastam simptomam pirmā Covid-19 viļņa laikā netika pievērsta uzmanība un tas netika atpazīts. Pētījumā tika izvērtētas arī sūdzību dinamika un gan kvantitatīvi, gan kvalitatīvi izmaiņas, sākot no iestāšanās līdz izrakstīšanās brīdim.

Vidējais atrašanās laiks stacionārā bija 12 ± 8 dienas (no 1 līdz 40 dienām). Gandrīz 60 gadījumos Covid-19 pacientu slimības laikā attīstījās vienaspusējā vai abpusējā pneimonija, tomēr elpošanas mazspēja tika diagnosticēta 15 gadījumos. Akūti aknu bojājumi un tromboembolija apskatāmajā Covid-19 slimības laikā tika fiksēti 2 gadījumos. Jāpiebilst, ka vēlākajos slimības posmos šo atradņu ir bijis vairāk. Par sekundāru bakteriālu infekciju bija ziņots 5 gadījumos. Astoņi cilvēki nomira.

Covid-19 slimības norise (viegla, vidēji smaga un smaga) bija noteikta, pamatojoties uz diviem rādītājiem: pneimonija – konstatēta (ir vai nav) un elpošanas mazspēja – ir vai nav fiksēta hospitalizācijas laikā. Uz šī pamata tika veidotas trīs pacientu grupas:

1. Viegla forma – tika iekļauti pacienti bez pneimonijas un bez elpošanas mazspējas. Šajā grupā bija 35 pacienti no 100 pacientiem ar Covid-19 un pacientu vidējais vecums bija 49 gadi. Visi šīs grupas pacienti tika izrakstīti no stacionāra pēc ārstēšanas.
2. Vidēji smaga forma – pacienti ar rentgenoloģiski apstiprinātu pneimoniju, bet bez elpošanas mazspējas. Šajā grupā bija 44 pacienti (vidējais vecums – 65 gadi). Viens no šīs grupas pacients hospitalizācijas laikā bija uzņemts intensīvās terapijas nodaļā (ITN). Neskatoties uz vidēji smagi klasificētiem pacientiem, šajā grupā 2 cilvēki nomira. Līdz ar to pašlaik jau ir skaidrs, ka šī klasifikācija bijusi nepilnīga.
3. Smagas formas pacienti ar apstiprinātu pneimoniju un ar elpošanas mazspēju. Šajā grupā iekļāvās 16 pacienti ar vidējo vecumu 59 gadi. 66% pacientu ar smago slimības norisi tika ārstēti ITN. Astoņi pacienti no šīs grupas nomira.

3.1.2. Orgānu bojājumi Covid-19 slimības laikā

Lai izvērtētu sirds, aknu un nieru iespējamo bojājumu bija analizēti piekritīgie raksturojošie asinīs nosakāmie rādītāji. Analizējamais asins parametrs tika iekļauts:

- ✓ raksturlielumi, kas atspoguļo asins šūnu skaitu (leikocītu, neitrofilu, limfocītu, eozinofīlu, monocītu, eritrocītu, trombocītu skaits), hemoglobīna koncentrāciju, hematokrītu;
- ✓ rādītāji, kas atspoguļo iekaisuma procesu aktivitāti: eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), C-reaktīvais olbaltums (CRO), ferritīns;
- ✓ svarīgākie bioķīmiskās izmeklēšanas rādītāji, kas atspoguļo vairāku orgānu audu bojājumu: alaninaminotransferāze (ALAT), aspartataminotransferāze (ASAT), laktatdehidrogenāze (LDH), troponīns T (vairāk ir attiecināms uz sirds bojājumu);
- ✓ elektrolīti: kālija un nātrija koncentrācija asinīs;
- ✓ nieru funkcijas rādītāji: kreatinīns, glomerulārās filtrācijas ātrums (GFR);

- ✓ rādītāji, kas atspoguļo asins recēšanas sistēmas darbību: D-dimēri, protrombīna laiks un protrombīna indekss, fibrinogēns.

Līdztekus asins rādītājiem tika analizēta arī ķermeņa temperatūra un skābekļa daudzums asinīs (skābekļa saturācija – SpO₂).

Šī analīze parādīja uz ārkārtīgi svarīgiem, tobrīd pat negaidītiem faktiem, ka Covid-19 pacientiem slimības laikā bija novērotas vairāku bioķīmisku asins rādītāju izmaiņas, kas liecina par nieru un aknu funkcijas traucējumiem, iespējamo sirds bojājumu, kā arī norāda uz iekaisuma reakciju un augstāku trombu veidošanās risku. Jāpiebilst, ka aknu, nieru bojājumi un augsts trombu veidošanās risks nav tipiski citām, līdz šim zināmām akūtām respiratorām slimībām. Daži asins parametri, jau iestājoties slimnīcā, uzrādīja saistību vai norādīja uz potenciālo slimības smagumu. Pacientiem ar smagāku slimības norisi, iestāšanās brīdī, bija augstāka ķermeņa temperatūra, zemāks skābekļa piesātinājums asinīs, augstāki iekaisuma rādītāji (eritrocītu grimšanas ātrums, C-reaktīva proteīna līmenis, ferritīns), zemākā nieru funkcija, un izteiktāks audu bojājums nekā pacientiem ar vieglāku slimības norisi. Svarīgs un būtisks ir konstatējums, ka smagākiem pacientiem iestāšanās brīdī bija arī zemāks eozinofīlo leukocītu skaits, kas liecina par intensīviem procesiem nespecifiskās imūnās sistēmas aizsardzības līmenī. Ar šo patoģenēzes faktu rēķinājāmajos plānojot terapeitiskus ieteikumus.

Detalizētāk tika novērtēti iespējamie aknu darbības traucējumi. Neskatoties uz to ka, SARS-CoV-2 vīruss, lielākoties, izraisa dziļo elpceļu bojājumu, vairāk nekā pusei pacientu Covid-19 slimības laikā bija konstatētas pārejošas izmaiņas aknu testos, kuras bija saistītas ar Covid-19 norises smagumu, 9% pacientu bija novērots akūts aknu bojājums. Tas ļāva izdarīt pieļāvumu, kas turpmākā gaitā apstiprinājās ar citu valstu zinātnieku pētījumiem, ka reizēm SARS-CoV-2 iekļūst žultsceļus izklājošajās šūnās un sekojoši arī aknu šūnās.

Lai padziļināti izvērtētu procesus aknās Covid-19 slimības laikā, akūtiem pacientiem serumā tika noteikta hialuronskābe un citokeratīns 18 (CK18), aprēķināts aknu fibrozes indekss (FIB-4) un tika analizēta aknu fibrozes un apoptozes rādītāju saistība ar citiem laboratoriskiem parametriem. Šādus pētījumus citu valstu pētnieki praktiski nav veikuši. Rezultāti parādīja, ka apmēram pusei pacientu iestāšanās brīdī, bija paaugstināts hialuronskābes un CK18 līmenis serumā, kā arī aknu fibrozes indekss. Tas norāda uz aknu šūnu bojāeju Covid-19 laikā un pastiprinātu saistaudu veidošanos aknās, kas rodas hipoksijas, sistēmiskā iekaisuma, un iespējams, tiešās SARS-CoV-2 vīrusa ietekmes dēļ. Medikamentu lietošana pirms hospitalizācijas etapā neuzrādīja saistību ar paaugstinātiem aknu bojājuma marķieriem pētāmajā grupā. Varējām paredzēt, ka daļai pacientu izmaiņas aknu funkcijā un struktūrā var saglabāties arī pēc izveseļošanās, kas arī pierādījās Post-Covid pacientu grupā līdz pusgadam pēc pārslimošanas ar akūto fāzi.

Vienai trešdaļai akūto pacientu, iestājoties slimnīcā, novēroja izteiktas izmaiņas imunoloģiskajā profilā, kas liecina par imūndeficīta stāvokļa attīstību Covid-19 slimības laikā. Turklāt, šie pacienti nebija HIV inficēta grupa. Tas liek secināt, ka pacienti pēc Covid-19 dinamiski jāuzrauga ne tikai attiecībā uz iespējamām seku parādībām aknās, bet arī imūndeficīta dēļ, jo uz tā fona pēc Covid-19 var attīstīties citas infekciju slimības vai paasināties esošās hroniskās slimības.

3.1.3. Nāves iznākuma prognoze pēc demogrāfiskiem un klīniskiem rādītājiem

Pētījuma uzdevuma ietvaros ir novērtēti faktori, kuri ļauj paredzēt nāves iznākumu. Analīzei tika izmantoti 258 pacientu veselības dati. Nelabvēlīgie faktori, kas pieļauj nāves prognozi ir hroniskās sirds, plaušu vai nieru slimību esamība. Ar letālo iznākumu ticami saistījās augstāks C-reaktīvā proteīna līmenis, neitrofilo leikocītu skaits, kreatinīna līmenis, kā arī augstāks eritrocītu grimšanas ātrums, kas tika noteikti jau iestājoties stacionārā. Tika konstatēta arī saistība starp letālo iznākumu un zemākiem skābekļa daudzuma rādītājiem pacienta asinīs iestāšanās brīdī.

Kompleksā saistību analīze (tā saucamā “ceļa” analīze) ļāva noteikt būtiskākos iznākumu skaidrojošos faktoros. Letālo iznākumu tieši prognozē augstāks neitrofilu skaits un C-reaktīvā proteīna līmenis. Svarīgi, ka šie rādītāji ir savstarpēji saistīti. Papildus teiktajam, būtisks faktors letālo iznākumu prognozē ir hroniskās plaušu slimības esamība. Svarīgi ir, ka lielāks pacientu vecums saistījās ar augstākiem C-reaktīvā proteīna rādītājiem un hroniskās plaušu slimības esamību. Tādējādi, ir pamats runāt par vecuma netiešo efektu uz iznākumu. Pacientu dzimums un dzīvesvieta Latvijā saskaņā ar mūsu pētījuma rezultātiem, nekorelē ar iznākumu. Augstāk minēto klīnisko rādītāju saistība ar iznākumu ir ļoti nozīmīga Covid-19 slimības ārstēšanas procesā, plānošanā un īstenošanā. Savukārt, vecuma un hronisko slimību loma nāves prognozē norāda uz nepieciešamību veikt preventīvos pasākumus Latvijas iedzīvotāju hronisko slimību mazināšanā, kontrolē un ārstēšanā.

3.1.4. Faktori, kuri ietekmē uzņēmību pret slimību un slimības norisi

Projektā tika novērtēta imūnatbildi regulējošo gēnu (HLA¹⁰ gēnu) nozīme Covid-19 slimības attīstībā un smagumā. Pamatojoties uz 137 Covid-19 pacientu HLA gēnu analīzi, tika identificētas sešas alēles, kuras tika sastopamas Covid-19 pacientu genotipā biežāk nekā

¹⁰ HLA – Human Leucocyte Antigen (angļu val.)

referentā grupā¹¹. Šīs alēles devējām par riska alēlēm-kandidātēm¹². Savukārt piecas alēles pacientiem ar Covid-19 bija sastopamas retāk nekā referentajā grupā (protektīvās alēles-kandidātes). Tomēr, ņemot vērā izteiktu HLA gēnu alēļu dažādību populācijās, absolūti viennozīmīgi spriest par konkrētu alēļu riska vai protektīviem efektiem attiecībā uz Covid-19 attīstību Latvijas populācijā ir pārāgri, un rezultāti būtu jāapstiprina lielākā pētījuma grupā – vismaz 500 pacientu un 500 cilvēku kontroles grupā.

Ir apstiprināts un pierādīts imūnregulējošo gēnu efekts uz Covid-19 slimības smagumu, kas tika pārbaudīts, analizējot alēļu saistību ar dažādiem Covid-19 slimības smaguma indikatoriem, tādiem kā pneimonijas vai elpošanas mazspējas attīstību, nokļūšanu intensīvajā terapijas nodaļā, nāves iznākumu un iekaisuma marķieru līmeņiem. Ir atklāts, ka HLA-DRB1*11 alēles klātbūtne genotipā palielināja elpošanas mazspējas attīstības risku. Tā ir ļoti svarīga atradne, kas īpaši svarīga ir savlaicīgākai terapijas intensifikācijai ar skābekļa papildus lietojumu.

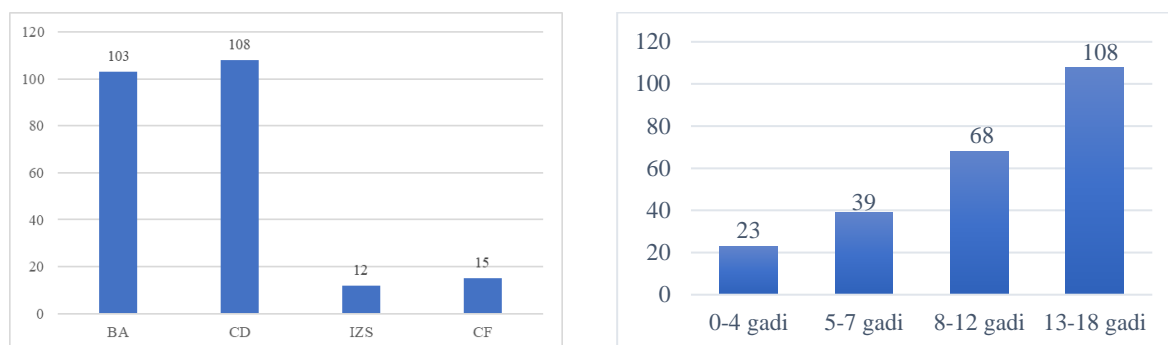
Neskatoties uz to, ka tikai dažiem pacientiem tika konstatētas bakteriālās plaušu blakus infekcijas, tās ir pierādījušas sevi un ir uzskatāmas par Covid-19 smagumu ietekmējošām infekcijām. Nozīmīgam pacientu skaitam – 44,6%, kopā ar SARS-CoV-2 vīrusu, kuru savukārt ir pamats uzskatīt par autoimūno procesu stimulējošo vīrusu, bija atrasta arī citu autoimūno slimību ietekmējošo vīrusu *ko-infekcija*: cilvēka herpes vīrusu – Epšteina-Barra vīruss, cilvēka herpes vīruss 6 un /vai cilvēka herpes vīruss 7. Vienlaicīga herpes vīrusu un SARS-CoV-2 vīrusu esamība organismā var veicināt smagāku Covid-19 slimības gaitu un rosināt autoimūnos procesus pēc Covid-19 atveseļošanās, tādējādi, pacientiem būtu nepieciešama dinamiskā stāvokļa un vajadzības gadījumā ārstēšana attiecībā uz autoimūno slimību statusu.

3.1.5. Covid-19 bērniem (vad. pētnieks Dr. habil. med. Dace Gardovska)

Bērni ir pārsteidzoši nepietiekami pārstāvēti Covid-19 pētījumos, jo viņiem līdz šim biežāk bijusi vieglāka slimības norise nekā pieaugušiem. Tomēr mūsu pētījumā tika pētīti 238 bērni. Izmantojot pieeju, kas nav atkarīga no uz simptomiem balstītām indikācijām testēšanai (testēšana notiek, pamatojoties uz sūdzībām vai citām aizdomām par konkrētu slimību), pētījumā bija noteikta imūnatbildes reakcija uz SARS-CoV-2 infekciju (antivielas dažādos asins seruma testos) bērnu grupās ar izvēlētām hroniskām slimībām (bronhiālā astma – 103 pacientiem, diabēts – 108 pacientiem, cistiskā fibroze – 15 pacientiem, iekaisīgās zarnu slimības – 12 pacientiem) (8. attēls).

¹¹ Referento grupu veidoja 206 cilvēku HLA tipēšanas dati.

¹² Alēļu efekts (riskā vai protektīvais) tika aprēķināts, nosakot izredžu attiecību (OR).



8. attēls. Bērnu sadalījums pa diagnožu grupām (kreisajā pusē) un vecuma grupām (labajā pusē) BA – bronhiālā astma, CD – cukura diabēts, IZS – iekaisīgās zarnu slimības, CF – cistiskā fibroze

Antivielas bija noteiktas ar vairākiem specifiskiem testiem ar dažādu jutību un specifiskumu. Pētījuma rezultāti liecina, ka, neskatoties uz Covid-19 simptomu trūkumu, antivielas pret SARS-CoV-2 infekciju (seroprevalence) bija atklātas četriem bērniem (1,7%) no grupas. Antivielu esamība paraugos tika konstatētas laikā, kad saslimstība ar Covid-19 Latvijā strauji pieaug, sākot no oktobra, tāpēc ātra imūnās aizsardzības iegūšana dabīgās infekcijas rezultātā hroniski slimo bērnu grupā ir mazticama.

Rezultātu interpretācijā būtiska ir epidemioloģiskā informācija, klīniskās izpausmes, sūdzības un laboratoriskā atradne, tomēr liecības par inficēšanos ar SARS-CoV-2 bērniem ne vienmēr atrodamas. Seroloģiskie testi var palīdzēt identificēt vīrusa iedarbībai pakļauto bērnu grupas, novērtēt vīrusa ietekmi uz bērnu populāciju un pamatot infekcijas kontroles pasākumus. Turklāt, svarīgi ir izvērtēt dažādu antivielu testu rezultātus konkrētam pacientam, jo atsevišķos gadījumos, kad pret nukleokapsīda proteīnu antivielu tests ir negatīvs, ārēja virsmas proteīna (S proteīns) tests uzrāda pozitīvu rezultātu. Apkopojot rezultātus, var secināt, ka pašreiz hroniski slimo bērnu grupā ir zema SARS-CoV-2 infekcijas seroprevalence. Zemas prevalences populācijas skrīningam (kādi ir bērni), lai noteiktu antivielu esamību pret SARS-CoV-2 vīrusu, jālieto augsti specifiski antivielu testi un to kombinācijas. Pašlaik arī starptautiskie pētījumi parādījuši un devuši pamatu bērnu vakcinācijas uzsākšanai.

3.1.6. Kopsavilkums par Covid-19 slimības norisi un faktoriem, kas ietekmē tās smagumu

Pamatojoties uz pacientu sūdzībām, konstatēts, ka Covid-19 raksturojas ar simptomiem, kas līdzīgi citu akūtu respiratoru slimību gadījumos un ar jauniem atšķirīgiem simptomiem. Visbiežāk Covid-19 izpaužas ar paaugstinātu temperatūru, dažāda rakstura klepu, nespēku un

elpas trūkumu. Lielākajai daļai no pacientiem Covid-19 laikā bija vienpusējs vai abpusējs plaušu bojājums, kurš tiek definēts kā pneimonija.

Trešdaļai cilvēku Covid-19 slimība izpaudās arī ar kuņģa un zarnu trakta bojājuma simptomiem – sliktā dūša, pazemināta apetīte, caureja, vemšana. Pie kam jāatzīmē, ka rudenī un ziemā hospitalizētiem cilvēkiem kuņģa un zarnu trakta sūdzības bija novērotas biežāk – gandrīz pusei. Daļai Covid-19 pacientu (35%) tika novēroti dažādi neiroloģiski simptomi – galvassāpes, galvas reiboņi, apjukums, miega traucējumi, trauksmes vai baiļu sajūta, ožas vai garšas izmaiņas, bezsamaņa. Svarīgi, ka šo sūdzību biežums bija nozīmīgi lielāks pacientiem, kas slimoja rudenī un ziemā (72%) nekā pavasarī. Daļai saslimušo cilvēku Covid-19 slimības sākumā bija dažādas lokalizācijas sāpes, smaguma sajūta krūtīs, skrāpējuma sajūta kaklā, izsitumi, slāpes, iesnas, izteikta svīšana, asiņošana, redzes pasliktināšanās. Covid-19 slimības laikā novēro vairāku orgānu darbības traucējumus un bojājumus, tajā skaitā aknu bojājumus, kuri var radīt sekas pēc Covid-19 pārslimošanas.

Hospitalizācijas laikā pacientiem biežāk tika novērota vidēji smaga Covid-19 slimības norise. Pacientiem ar smagu Covid-19 norisi, jau iestājoties stacionārā (vidēji 7. slimības dienā), novēroja izteiktāku iekaisumu, audu bojājumu un zemāku skābekļa daudzumu asinīs nekā pacientiem ar vieglāku slimības norisi. Augstāks letālā iznākuma risks bija vecākiem pacientiem ar hroniskām plaušu slimībām, kuriem, iestājoties stacionārā, bija augstāks C-reaktīvā proteīna līmenis un neitrofilo leikocītu skaits. Smagākai Covid-19 norisei bija apstiprināts ģenētiskas predispozīcijas efekts.

Minētie rezultāti, tai skaitā kopsakarību analīze, ļāva regulāri pilnveidot pacientu novērtēšanas veselības aprūpes organizācijas, izmeklēšanas un ārstēšanas pieejas. Izmantojot iegūtās atziņas ir izstrādāti **uz pierādījumiem balstīti ieteikumi Covid-19 ārstēšanai un aprūpei**. Ir izstrādāts **Covid-19 pacienta diagnostikas un ārstēšanas ceļa karte** (skat. 33. lpp.), kas pašreiz tiek realizēta RAKUS stacionārā, **izmeklējumu saraksts akūtiem Covid-19 pacientiem** (skat. 34. lpp.), **Covid-19 radioloģiskās diagnostikas algoritms** (skat. 35.-37. lpp.) un **Covid-19 autopsijas algoritms** (skat. 38. lpp.).

Vairums iegūto rezultātu sakrīt ar citu valstu pētījumiem, kas dod papildus pamatu izmantot atziņas iegūtās citu valstu pētījumos un rekomendācijās mūsu valstī. Projekta gaitā ir izstrādāts materiāls **“Rekomendācijās par SARS-CoV-2 infekcijas un Covid-19 epidemioloģiju, diagnostiku, klīniskajām norisēm un komplikācijām”** saskaņā ar projektā iegūtiem zinātniskiem atklājumiem, citu pētnieku zinātnisko informāciju, PVO, Eiropas Savienības un ASV ieteikumiem. Rekomendācijas ir paredzētas visiem ārstiem, kas ir iesaistīti Covid-19 pacientu veselības aprūpē (diagnostika, statistika, ārstēšana utt.). Rekomendāciju mērķa grupa ir arī studenti un ārsti-rezidenti. Rekomendāciju autoru grupā piedalījās ap

četrdesmit dažādu jomu Latvijas speciālisti. Galvenokārt tie bija infektologi, bet arī pneimonologi, pediatri, radiologi, neirologi, ķirurgi, neatliekamās medicīnas intensīvās terapijas speciālisti un citu jomu speciālisti, tai skaitā ģimenes ārsti. Rekomendāciju izstrādē bija iesaistīti arī konsultanti un recenzenti. Rekomendācijās ir 20 nodaļas, tostarp epidemioloģija, patogēnēze, klīniskās pazīmes, komplikācijas, diagnostika, ārstēšana un profilakse. Kopējais apjoms ir aptuveni 227 lappuses, 509 atsauces. Tajās regulāri var tikt veikti atjauninājumi saskaņā ar PVO un citu organizāciju ieteikumiem. Rekomendācijas ir apstiprinātas Veselības Ministrijā un tās ir pieejamas Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) un Slimību un profilakses kontroles centra tīmekļa vietnēs:

- https://www.rsu.lv/sites/default/files/imce/Projekti/covid_19_rekomendacijas_marts_2021.pdf
- https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/media_file/covid_19_rekomendacijas_marts-gatavs-1.pdf

3.2. Covid-19 seku izvērtēšana

Pētījuma ietvaros bija vērtētas iespējamās Covid-19 seku parādības. Seku parādību pētniecība bija detalizēta ar ne tikai mūsdienīgu bioķīmisku metožu izmantošanu, bet arī radioloģiskām pieejām. Šim nolūkam tika piesaistīti un izmeklēti 58 pacienti trīs un vairāk mēnešus pēc pārslimota Covid-19 bez iepriekš zināmajām blakusslimībām. Pētījumā bija iekļauti gan pacienti, kas ārstējušies stacionārā ar vidēji smagu un smagu slimības norisi, gan arī pacienti, ar vieglu Covid-19 norisi, kas akūtajā periodā ārstējušies ambulatori, ģimenes ārsta uzraudzībā. Vidējais pacientu vecums bija 41 gads (20-66 gadi), 47% bija sievietes. Lai izvērtētu pētījumā atklāto veselības traucējumu saistību ar Covid-19, bija izveidota kontroles grupa – 18 personas bez zināmajām blakusslimībām, ar līdzīgu vecuma un dzimuma sadalījumu grupā. Visas pētāmās personas bija anketētas, objektīvi izmeklētas, pacientiem veikta asins analīze pēc 22 parametriem (hematoloģiskie un iekaisuma rādītāji, aknu, nieru, sirds, asins recēšanas rādītāji, elektrolīti, antivielas pret SARS-CoV-2 vīrusu, kā arī atsevišķie imunoloģiskie rādītāji) un urīna analīze. Lai vērtētu iespējamās izmaiņas krūškurvja un vēdera dobuma orgānos pēc Covid-19, pētāmajām personām tika veikti radioloģiskie izmeklējumi – krūškurvja datortomogrāfija, magnētiskā rezonanse vēdera dobuma orgāniem un multiparametriskā ultrasonogrāfija vēdera dobuma orgāniem.

Anketā bija iekļauta informācija par demogrāfiskiem datiem, ķermeņa masas indeksu, blakusslimībām, lietotiem medikamentiem, dati par smēķēšanu, alkohola lietošanas paradumiem, sportošanas paradumiem, kā arī dati par vakcināciju pret gripu un pneimokoku.

Visi dalībnieki bija detalizēti izjautāti par simptomiem akūtajā Covid-19 slimības periodā, kā arī sūdzībām, kas saglabājušās trīs un vairāk mēnešus pēc akūtā perioda. Personu objektīvajā izmeklēšanā bija iekļauts auguma, svara, ādas un redzamo gļotādu novērtējums, kā arī tika veikts neiroloģiskā stāvokļa, elpošanas orgānu, sirds un asinsvadu sistēmas, gremošanas orgānu sistēmas novērtējums. Pacientiem, kam sākotnējā izmeklēšanā tika konstatētas neiroloģiskas sūdzības vai izmaiņas objektīvās izmeklēšanas laikā, tika nosūtīti pie neirologa detalizētai izmeklēšanai. Izmantojām arī endokrinologu un citu speciālistu konsultācijas.

Pētījuma datu un faktu apkopojums un analīze parādīja, ka 69% Covid-19 pacientu saglabājas sūdzības, pie kam dažāda rakstura, trīs un vairāk mēnešus pēc akūtā slimības perioda. Simptomi, par kuriem ziņoja un īpaši uzsvēra pacienti, bija nogurums (26%), zemāka izturība pret fiziskām slodzēm (31%), pastiprināta matu izkrišana (24%). Ap 30% pacientu atzīmēja sūdzības, kas ar vislielāko varbūtību saistāmas ar elpošanas sistēmas orgānu bojājumu (klepu, smaguma un dedzināšanas sajūtu krūtīs, elpas trūkumu) un sirds asinsvadu sistēmas darbības traucējumiem (sirds ritma traucējumi, sirdsklauves, paaugstināts asinsspiediens). Negaidīti bija pacientu atzīmētie neiroloģiskie traucējumi: atmiņas traucējumi (16%), grūtības koncentrēties (14%), iegaumēt jaunu informāciju, miega traucējumi (17%), galvas reiboņi (16%) vai biežas galvas sāpes (9%), kuras nav bijušas pirms Covid-19. Neliela pacientu daļa pat atzīmēja panikas lēkmes, nomāktības sajūtu. Atsevišķiem pacientiem bija ķermeņa masas izmaiņas – gan svara pieaugums, gan svara samazinājums, kas radās pēc Covid-19.

Datu apstrāde neuzrādīja saistību starp pacientu vecumu vai dzimumu un sūdzībām, kuras raksturo vēlīno seksu parādību esamību, kas norāda uz seksu sastopamību dažāda vecuma cilvēkiem neatkarīgi no viņu dzimuma. Netika novērotas arī atšķirības sūdzību biežumā starp ambulatorajiem un hospitalizētajiem pacientiem, kā arī starp pacientiem ar dažādām slimības smaguma pakāpēm akūtajā slimības periodā.

Laboratorijas rezultāti atklāja novirzes no normas aknu, nieru un hematoloģiskajos rādītājos. Atsevišķām personām tika konstatēti nedaudz palielināti sirds bojājuma bioķīmiskie marķieri, asins recēšanas rādītāji, iekaisuma marķieri un glikētais hemoglobīns. Imunoloģisko marķieru izvērtēšana atklāja izmaiņas imūnšūnu skaitā. Apmēram 6% no pacientiem izmaiņas T limfocītu skaitā liecina par imūndeficīta stāvokli. Visiem pētījuma dalībniekiem, kuri ir pārslimojuši Covid-19, tika noteiktas antivielas pret SARS-CoV-2. Lielākai daļai pētījumā iesaistītu cilvēku asinīs bija konstatētas vīrusspecifiskās antivielas pēc 3-6 mēnešiem no slimības sākuma. Daļai pacientu šīs antivielas bija samērā zemā līmenī, bet dažiem cilvēkiem 3-6 mēnešu laikā tās bija izzudušas pavisam. Pētījuma grupā augstāks antivielu līmenis bija vecākiem pacientiem nekā jaunākiem, kas iespējams ir saistīts ar smagāku slimības norisi vecāku cilvēku vidū.

Projektā tika padziļināti izvērtēti aknu stāvoklis pēc Covid-19 pārslimošanās, izmantojot hialuronskābes un aknu fermentu noteikšanu serumā, aknu fibrozes indeksu. Iegūtie rezultāti liecināja, ka 5-15% no pētījuma grupas pēc 3-6 mēnešiem pēc izveseļošanās bija paaugstināti aknu fibrozes rādītāji, kas var norādīt uz iespējamām sekām pēc Covid-19. Izmaiņas aknu struktūrā pēc Covid-19 tika apstiprinātas arī ar aknu parenhīmas multiparametrisko ultraskaņas (mpUS) novērtējumu. Izmeklējums atklāja palielinātas aknu blīvuma un viskozitātes vērtības pacientiem pēc Covid-19, salīdzinot ar klīniski veselu kontroles grupu. Turklāt, pacientiem pēc Covid-19 strukturālās izmaiņas aknās bija saistītas ar paaugstinātu hialuronskābes līmeni serumā un dažiem bioķīmiskiem aknu testiem, kas norāda uz iekaisuma procesiem aknās 3-6 mēnešos pēc Covid-19. Dati, iegūtie ar daudzparametru ultraskaņas aknu izmeklējumu, tika salīdzināti ar mērījumiem, veiktiem ar datortomogrāfijas (CT) un magnētiskās rezonanses (MRI) palīdzību, uz kā pamata var secināt, ka daudzparametru ultraskaņa var būt jutīgāka nekā CT un MRI, novērtējot aknu bojājumus pēc Covid-19. Radioloģiskie izmeklējumi nelielai daļai pacientu atklāja pastiprinātu saistaudu veidošanos plaušās, kas saglabājās pēc pārslimotas vīrusa pneimonijas. Šis atradnes pieļauj, ka seku parādības var saglabāties ilgstoši, tādēļ ir nepieciešama pacientu dinamiskā novērošana.

Ņemot vērā, ka traucējumi antioksidatīvās sistēmas darbībā var ietekmēt atveseļošanās procesu, pētījumā tika noteikts oksidatīvā stresa līmenis un selēna un selēna proteīna līmenis 80 cilvēkiem trīs līdz sešu mēnešu periodā pēc Covid-19. Rezultāti parādīja, ka Covid-19 pārslimojušajiem cilvēkiem selēna un selēnproteīna saturs asins plazmā bija līdzīgs Eiropā pieņemto standartu līmenim. Savukārt, daļai cilvēku pēc Covid-19 pārslimošanas pastāv nozīmīgi augsts oksidatīvais stress, proti, vidēji divās vai trīs reizēs augstāki nekā normas rādītāji, kurus būtu ieteicams normalizēt, izmantojot dabīgos antioksidantus.

Zinātniskajā literatūrā jau ir dati par to, ka SARS-CoV-2 pieder pie vīrusiem, kuri var izraisīt vai stimulēt autoimūnos procesus cilvēka organismā un, līdz ar to, ietekmēt hroniskā noguruma sindroma jeb mialģiskā encefalomiēlīta (ME/CFS) attīstību. Projekta ietvaros tika veikta Covid-19 pārslimojušo cilvēku mērķtiecīga aptauja, kas ļauj atklāt hroniska noguruma sindroma pacientus un analizēt Covid-19 un ME/CFS slimību savstarpējo saistību. Sākotnējie dati parādīja, ka nevienam no apsekotiem cilvēkiem (124 respondenti) nebija diagnosticēts hroniskā noguruma sindroms pirms Covid-19, bet deviņi no respondentiem ziņoja par ME/CFS simptomu parādīšanos pēc Covid-19 pārslimošanas. Pēc pašreizējiem datiem var secināt, ka cilvēki ar hroniskā noguruma sindromu nav augsta Covid-19 riska grupā, taču Covid-19 slimība var izraisīt hroniskā noguruma sindromam līdzīgus simptomus, tādējādi ir nepieciešami tālākie pētījumi secinājumu precizēšanai.

Kopsavilkums par Covid-19 sekām

Ap 70% Covid-19 pacientu saglabājas gan dažāda rakstura sūdzības, gan arī izmaiņas laboratoriskajos (15%) un radioloģiskajos (5%) izmeklējumos vēl vairākus mēnešus pēc akūtā slimības perioda, tādēļ ir nepieciešama šo cilvēku veselības stāvokļa uzraudzība jeb dinamiskā novērošana ar mērķi savlaicīgi atpazīt, novērtēt vai ārstēt iespējamus sarežģījumus vēl vairākus mēnešus pēc saslimšanas sākuma un šķietamām beigām. Svarīgi novērtēt iespējamās Covid-19 sekas, ņemot vērā iepriekšējo pacienta veselības stāvokli pirms Covid-19 epizodes (piem., informācija no medicīnas kartes par pacientu no ģimenes ārsta). Svarīgi noskaidrot vai nav parādījušies jauni patoloģiju raksturojoši simptomi, kas ir svarīgi ārstam, lai plānotu pacienta veselības aprūpi.

Ar trīs līdz sešu mēnešu intervālu būtu nepieciešama pacientu veselības stāvokļa kontrole – sūdzību apzināšana, objektīva pacientu izmeklēšana, kā arī konkrētu laboratorisko radītāju noteikšana. Pamatojoties uz iegūtiem rezultātiem mēs sagatavojām **Post-Covid** pacientu dinamiskās novērošanas **Ceļa karti** (skat. 39. lpp.) ar **pacientu paškontroles anketu dinamiskās uzraudzības mērķiem** (skat. 40.-43. lpp.), **laboratorisko izmeklējumu sarakstu** (skat. 44. lpp.) un **radioloģisko izmeklējumu algoritmu** (skat. 45. lpp.).

4. Ziņojums par “Solidarity” (vad. pētnieks Dr. med. Mārcis Leja)

VPP Covid-19 seku mazināšanas projekta “Covid-19 infekcijas klīniskās, bioķīmiskās, imūnģenētiskās paradigmas, un to korelācija ar sociāli demogrāfiskiem, etioloģiskiem, patoģenētiskiem, diagnostiskiem, terapeitiski un prognostiski nozīmīgiem vadlīnijās iekļaujamajiem faktoriem” ietvaros visā projekta realizācijas periodā veikts regulārs un aktīvs darbs, lai, saskaņā ar projekta 8. darba pakotnes 12. uzdevumu, nodrošinātu Latvijas līdzdalību Pasaules Veselības organizācijas (PVO) vadītajā klīniskajā pētījumā ”Starptautisks, nejaušināts Covid-19 papildu ārstēšanas klīniskais pētījums hospitalizētiem pacientiem, kuri saņem standarta ārstēšanu” (SOLIDARITY) pētījums.

“Solidarity”¹³ ir starptautisks klīniskais pētījums, kurā meklē efektīvāko Covid-19 ārstēšanas stratēģiju. PVO vadītajā pētījumā līdz šim iekļauti jau 12 000 cilvēku 500 dažādās slimnīcās 30 valstīs¹⁴. Pētījumā novērtē dažādu medikamentu ietekmi uz trīs būtiskiem Covid-19 pacientu ārstēšanas aspektiem – mirstību, mākslīgās plaušu ventilācijas nepieciešamību un uzturēšanās ilgumu slimnīcā. Pētījums ir adaptīvs, jo jaunu pierādījumu gadījumā no tā izslēdz vai tam pievieno medikamentus, kuru ietekmi pārbauda.

Atļaujas, apstiprinājumi, protokola izmaiņas

Sadarbībā ar Zāļu valsts aģentūru (ZVA) sagatavots, iesniegts un saņemts apstiprinājums *Solidarity* pētījuma veikšanai Ētikas komitejā (1. tabula). Pēc PVO pētījumā iesaistīto starptautisko ekspertu rosinātajām rekomendācijām, saskaņā ar jaunākajiem pierādījumiem, veiktas protokola izmaiņas, kā arī attiecīgas izmaiņas pacienta piekrišanas formās latviešu un krievu valodā, kam arī saņemts Ētikas komitejas apstiprinājums. Iegūtas Zāļu valsts aģentūras atļaujas pētījuma veikšanai (sākotnējā un grozījumiem). Rīgas Austrumu Klīniskās universitātes slimnīca (RAKUS) un Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīca (PSKUS) apstiprinājušas gatavību iesaistīties pētījumā, apstiprinājumi nosūtīti Veselības ministrijai un Zāļu valsts aģentūrai.

1.tabula. Sadarbība starp institūcijām projekta ietvaros

Nr.	Sadarbība ar	Aktivitāte
1.	RAKUS	Iniciēts <i>Solidarity</i> klīniskais pētījums, veikta pacientu preskrīnēšana.

¹³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04647669>

¹⁴ <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

2.	PSKUS	Iniciēts <i>Solidarity</i> klīniskais pētījums. Slimnīca apstiprinājusi vēlmi dalībai Eiropas vakcīnu pētījumu platformā.
3.	Zaļu valsts aģentūra	Regulāra komunikācija par <i>Solidarity</i> ar PVO. Ētikas komitejas atļaujas, pacientu piekrišanas formas (latviski, krieviski). ZVA atļaujas <i>Solidarity</i> klīniskā pētījuma veikšanai.
4.	Veselības ministrija	Vienošanās ar PVO.

Speciālistu apmācība

Notikusi atbildīgo pētnieku Dr. Oļega Šubas (RAKUS) un Dr. Paula Aldiņa (PSKUS) apmācība (attālināti) klīniskā pētījuma veikšanai. Izvērtētas protokola detaļas un izmaiņas, kā arī Latvijas puses iespējas iesaistīt pacientus pētījumā. Pēc tam vadošie pētnieki veikuši pārējā iesaistītā personāla apmācību saistībā ar klīniskā pētījuma veikšanu.

Klīniskā pētījuma iniciācijas vizīte

Pamatojoties uz saņemtajiem ĒK un ZVA apstiprinājumiem, 03.11.2020. notikusi *Solidarity* iniciācijas vizīte. Informēti vadošie pētnieki Dr. Oļegs Šuba un Dr. Pauls Aldiņš, kā arī pārējais klīniskajā pētījumā iesaistītais personāls.

Pētījuma norise

Pastāvīgi tikusi vērtēta potenciālo pacientu iekļaušanas iespēja *Solidarity* pētījumā, šim mērķim preskrinēto pacientu saraksts pievienots pielikumā (skat. 46. lpp.). Vienlaikus jāatzīmē, ka pacientu iesaisti pētījumā ierobežo specifiskais pētījuma dizains, kas šobrīd nesniedz ne papildus ieguvumu pacientiem, ne arī medicīnas iestādēm, jo īpaši saistībā ar to, ka galvenais (šobrīd vienīgais) pētījuma medikaments ir pieejams klīniskajā praksē. Jāatzīmē, ka atbilstoši starptautiski gūtajai pieredzei pētījuma zari regulāri tiek mainīti, piemēram, nesen noslēgts pētījuma zars ar *Acalabrutinib* medikamentu. Atbilstošo izmaiņu veikšanas rezultātā bija nepieciešama arī protokola izmaiņu papildus apstiprināšana Ētikas komitejā, kas arī izskaidro relatīvi vēlo pētījuma iniciācijas vizītes laiku.

Šobrīd vienīgā aktīvā pētījuma medikamenta – *remdesivir* nozīmēšanai pētījuma ietvaros iztrūkst medicīniska pamatojuma, kas izskaidro faktu, ka remdesivirs tiek ordinēts pacientiem klīnikā, bet nav bijis nozīmēts pētījuma ietvaros. Preparāta lietošana pētījuma mērķiem būtu nepieciešama 10 dienas, turpretī pašreizējie ieteikumi klīniskajā praksē ir – 5 dienas. Turklāt PVO eksperti izskata arī iespēju slēgt šobrīd vienīgo aktīvo zaru ar remdesivir¹⁵.

¹⁵ <https://www.zva.gov.lv/lv/jaunumi-un-ublikacijas/jaunumi/eiropas-zalu-agentura-vertes-jaunos-solidarity-petijuma-datus-par-remdesivir>

Taču paredzama jaunu medikamentu iekļaušana, kas turpinātu pētījumu, lai atrastu efektīvākas ārstēšanas terapiju pacientiem, kuri hospitalizēti ar Covid-19. Jaunu medikamentu iekļaušana atkarīga no PVO lēmuma, ko izvērtēs un apstiprinās Zāļu valsts aģentūra. Varam prognozēt potenciālu jaunu pacientu iekļaušanu pētījumā pēc jaunu izmaiņu veikšanas pētījuma protokolā.

Jāatzīmē, ka līdzdalība *Solidarity* pētījumā ir ne tikai valstiski stratēģiski svarīga, jo tā demonstrē sadarbību ar PVO, bet arī ļauj pētījumā iesaistītajam personālam regulāri celt savu kvalifikāciju, piedaloties apmācībās un sekojot līdzi pētījuma norisei starptautiski. Pētījuma rezultāti ietekmēs starptautiskās vadlīnijas Covid-19 gaitas farmakoloģiskai ārstēšanai. Plānots, ka *Solidarity* turpināsies arī 2021. gadā. RAKUS pētnieki arī turpmāk tiks iesaistīti gan *Solidarity* klīniskā pētījuma veikšanā, gan izelpas gaisa sensoru izstrādes jomā, kas aktuāla šajā pētījuma darba pakā. Tā kā PSKUS miris *Solidarity* iesaistītais vadošais pētnieks Pauls Aldiņš, cits vadošais pētnieks tiks apmācīts, ja slimnīcas un pacientu interesēs būs turpināt pētījumu. Taču patlaban tas netiek plānots.

Pētījuma gaitā (8. darba pakotnes ietvaros) izplatīta informācija par VPP projektu kopumā – sākotnējā pētījuma uzsākšana (www.kpmi.lu.lv, FB konts), notikusi informēšana par *Solidarity* klīniskā pētījuma iniciāciju (www.kpmi.lu.lv, www.lu.lv, www.aslimnica.lv un attiecīgie sociālo mediju konti), kā arī ziņots par Covid-19 projektu *Horizon 2020* programmas komitejas sanāksmē.

Iegūtā pieredze un nākotnes plāni

Paredzams, ka līdz šim veiktais darbs VPP projekta ietvaros būs ļoti būtisks ieguldījums *Solidarity* pētījuma turpmākai realizēšanai, arī pēc VPP projekta beigām. Iegūta pieredze aktīvā komunikācijā ar PVO un dažādām institūcijām Latvijā, tostarp Veselības ministriju un Zāļu valsts aģentūru), medicīniskajām institūcijām (tostarp universitāšu slimnīcām) un pētniecības organizācijām. Vienlaikus veicināta arī starptautiskā sadarbība Covid-19 pētījumos. Savukārt projekta īstenošana veicinājusi horizontālo sadarbību starp vairākām zinātniskajām institūcijām un universitāšu slimnīcām Latvijā, kas uzlabos sadarbību un nodrošinās turpmāku dalību starptautiskos projektos. Nepieciešama speciālistu aktīva līdzdalība un komunikācija, tostarp ar PVO ekspertiem, lai plānotu un aizsāktu papildu PVO pētījumus Latvijā. Tie var būt, piemēram, terapeitiski, diagnostiski un preventīvi klīniskie pētījumi, kas ļaus pagarināt dalību PVO atbalstītajos pētījumos.

5. Noslēgums

VPP tika īstenota laikā no 2020. gada 1. jūlija līdz 2021. gada 30. jūnijam, no kura pēdējie 6 mēneši bija VPP pagarinājums. Pētījuma pagarinājums bija nepieciešams absolūti objektīvu apstākļu dēļ, jo bija nepieciešams izvērtēt ne tikai slimības izpausmi akūtajā periodā, bet slimības ilgumu un iespējamās sarežģījumus (Post-Covid) reālā laikā. Tā kā pietiekams pacientu skaits zinātniskā pētījuma veikšanai bija pieejams tikai sākot ar 2020. gada novembri, t.i., divus mēnešus pirms VPP paredzētām beigām, tika piešķirts pagarinājums.

Pašlaik VPP nospraustie mērķi un uzdevumi ir pilnā apjomā izpildīti un lielā mērā realizēti veselības aprūpē. *Tai pat laikā ir identificētas jaunas problēmas un nezināmas ar SARS-CoV-2 un Covid-19 jomas, kas prasa risinājumus.*

VPP deva iespēju būtiski pilnveidot izpratni par infekcijas slimību iespējamām norisēm un ietekmi uz sabiedrību ne tikai veselības jomā.

Valsts pētījuma programmas “Covid-19 seku mazināšanai”

projekta Nr.VPP-COVID-2020/1-0023 “Covid-19 infekcijas klīniskās, bioķīmiskās, imūnģenētiskās paradigmas, un to korelācija ar sociāli demogrāfiskiem, etioloģiskiem, patoģenētiskiem, diagnostiskiem, terapeitiski un prognostiski nozīmīgiem vadlīnijās iekļautajiem faktoriem” **iegūto datu pārnese medicīnas praksē.**

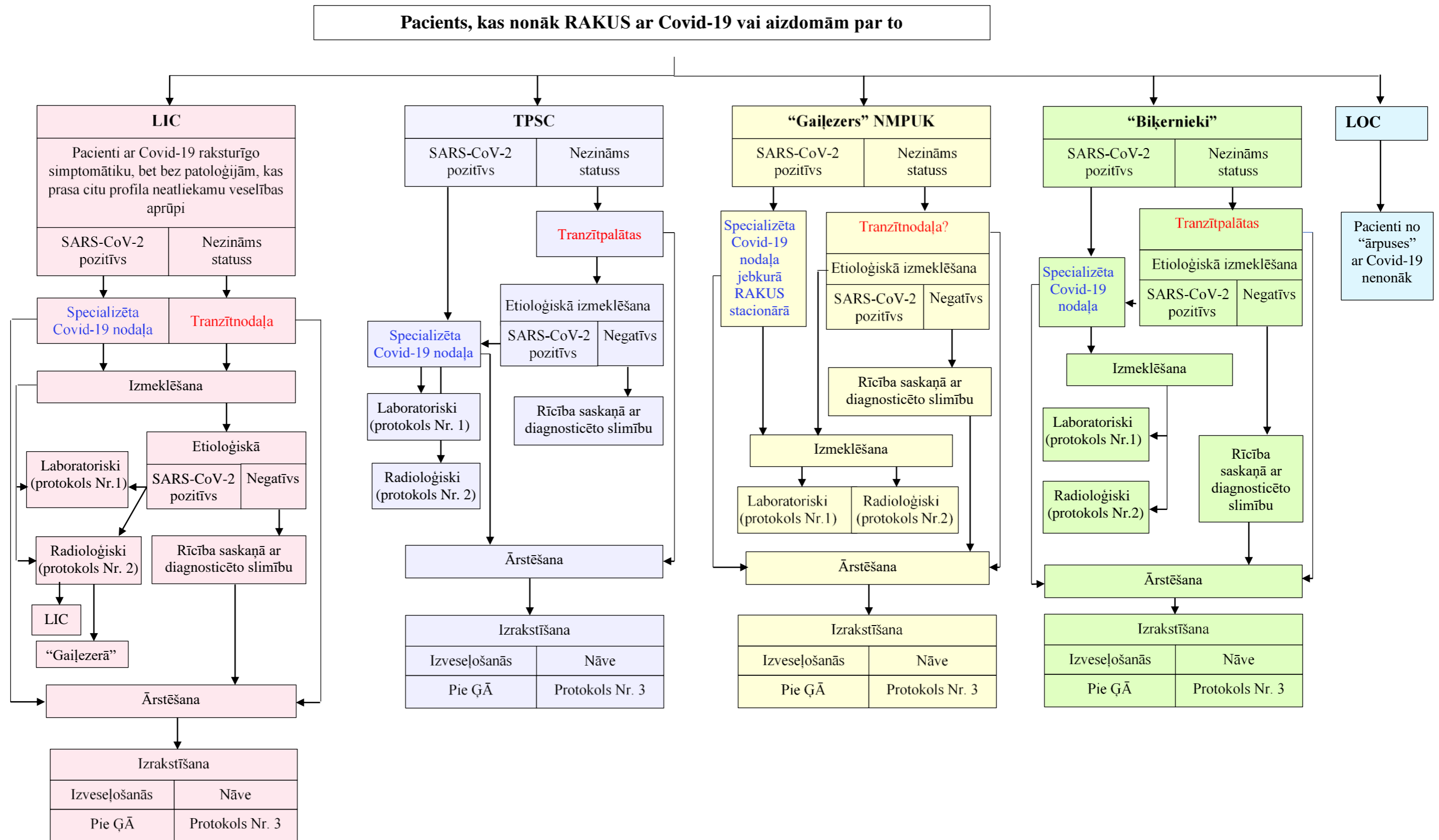
Galveno informācijas epizožu saraksts:

1. Izglītojošs un informatīvais materiāls **“Rekomendācijas par SARS-Cov-2 infekcijas un Covid-19 epidemioloģiju, diagnostiku, klīniskajām norisēm un komplikācijām”**
2. Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) **Zinātniskās Konferences “Covid un mēs”** organizatore. 2020.g. 26.septembris. L. Vīksna
3. Priekšlasījums “Zināmais nezināmajā. Teorētiskais – praktiskajā”. RSU Zinātniskajā konferencē “Covid un mēs”. 2020.g. 26.septembris. L. Vīksna
4. **Priekšlasījums** “Aktuāla un uzticama informācija par Covid -19. Infekcijas slimību profilakses pasākumi kosmētiķa praksē”. Latvijas Kosmētiķu un Kosmetologu asociācijas seminārā” Kas jāzina par speciālista un klienta drošību”. 2020.g. 2. oktobris. L. Vīksna
5. **Priekšlasījums** “Covid un mēs” Zināmais nezināmajā. Teorētiskais- praktiskajā”. SIA Roche Latvija darbiniekiem. 2020. 9. oktobris. L. Vīksna
6. Priekšlasījums “Covid-19: aktuālais, zināmais, nezināmais” Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestā. 2020.g. 23. oktobris. L. Vīksna
7. Saruna ar Veselības ministriju *MS Teams* platformā **par Covid rekomendācijām un ieteikumiem** ārstēšanas procesā. 2021. g. 3. februāris. L. Vīksna
8. Pateicība no e-visit. 2021. gada janvāra mēnesī otra skatītākā lekcija “Gripa: tagad un nākotnē ar Covid-19 un bez Covid-19”, lekciju noskatījušies 777 lietotāji. 2021. 5. februāris. L. Vīksna
9. Dalība paneldiskusijā “Zinātne pret Covid-19” ar priekšlasījumu “Covid-19 infekcijas klīniskās, bioķīmiskās, imūnģenētiskās paradigmas, un to korelācija ar sociāli demogrāfiskiem, etioloģiskiem, patoģenētiskiem, diagnostiskiem, terapeitiski un prognostiski nozīmīgiem vadlīnijās iekļaujamajiem faktoriem”. Paneldiskusijas organizatori Latvijas Izglītības un zinātnes ministrija un Latvijas Zinātnes Padome. 2021.g. 10. februāris. L. Vīksna
<https://www.delfi.lv/tiesraides/10-februari-aicina-uz-paneldiskusiju-zinatne-pret-covid-19-portala-delfi.d?id=52900985>

10. Latvijas Zinātņu Akadēmijas Ķīmijas, bioloģijas un medicīnisko zinātņu nodaļas un SIA Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīcas kopīgā tiešsaistes sēde **“Covid-19 Latvijā. Pētniecība un prakse”**. 2021.g. 11. februāris
- Priekšlasījumi:
- ✓ “Valsts pētījuma programmas Covid-19 seku mazināšanai projekta 6.3 zinātniskie ieguvumi un praktiskie pielietojumi klīniskajā praksē”.
L. Vīksna
 - ✓ “SARS-CoV-2 infekcijas īpašības Covid-19 pacientiem Latvijā”.
M. Murovska
 - ✓ “Pieejas Covid-19 patoģenētisko mehānismu izpētei un iegūtie rezultāti”.
O. Koļesova
 - ✓ “Covid-19 Latvijā: pētniecība un prakse. Covid -19 infekcijas maskas”
G. Stūre
 - ✓ “Radioloģiskās izpētes rezultāti pacientiem pēc Covid-19”. M. Radziņa
 - ✓ “Sociāli demogrāfisko faktoru loma medicīnas darbinieku izdegšanas prognozē”. A. Koļesovs
- <https://www.rsu.lv/notikumi/lza-un-rakus-kopsede-covid-19-latvija-petnieciba-un-prakse>
11. Publikācija “Covid-19 Latvijā – zinātne praksei” Latvijas Ārsts, Janvāris, 2021, 45.-49.lpp. L. Vīksna, O. Koļesova.
12. Ziņojums “Par Covid-19 pārslimojošo pacientu dinamisko novērošanu Latvijā” Latvijas Republikas Veselības ministrijas darba grupā. 2021.g. 25. februāris. L. Vīksna
13. **Priekšlasījums** “Covid-19: science for everyday practice” RSU Starptautiskajā medicīnas un veselības zinātņu konferencē, Zināšanas praksei (Knowledge for Use in Practice) plenārsēdē. 2021.g. 24. marts (konferences norise 22.-26. martam).
L. Vīksna
14. Priekšlasījums. “Multiparametric Ultrasound Evaluation of Post-SARS-CoV-2 Liver Parenchymal Changes”, RSU Starptautiskajā medicīnas un veselības zinātņu konferencē, Zināšanas praksei (Knowledge for Use in Practice) plenārsēdē. 2021.g. 24. marts (konferences norise 22.-26. martam).
Autori: M. Radziņa, A. Platkājis, A. Mičena, D. S. Putriņš, I. Vanaga, O. Koļesova, L. Vīksna
15. Priekšlasījums “Distribution of HLA Class II allelic variants in patients with COVID-19 in Latvia” RSU Starptautiskajā medicīnas un veselības zinātņu konferencē, Zināšanas praksei (Knowledge for Use in Practice) plenārsēdē. 2021.g. 24. marts (konferences norise 22.-26. martam)
Autori: L. Bajāre, I. Vanaga, J. Eglīte, V. Jasinskis, S. Koļesovs, I. Bērziņa, B. Rozentāle, L. Vīksna

16. RSU Zinātnieku brokastis "Covid-19: ikdienas praksei šodien un fundamentālai zinātnei perspektīvā". 2021.g. 7.aprīlis
Priekšlasījumi:
- ✓ VPP 6.3. norise: gandarījumi un šķēršļi . L. Vīksna
 - ✓ Klīniskie pārsteigumi Covid-19 norisē. I. Vanaga
 - ✓ Novitātes aknu bojājumu radioloģiskajos kritērijos Covid-19 pacientiem. M. Radziņa
 - ✓ Pieeja patoģenētisko mehānismu izpētei un iegūtie rezultāti: hipotēzes un fakti. O. Kolesova
 - ✓ SARS-CoV-2 un autoimunitāte: paradigma vai novitāte. L. Sokolovska
 - ✓ Covid-19 pacientu imūnšūnu vienas šūnas transkriptoma sekvencēšana – inovācija Latvijā un pasaulē. V. Rovīte
- <https://www.rsu.lv/notikumi/zinatnieku-brokastis-covid-19-ikdienas-praksei-sodien-un-fundamentalai-zinatnei>
17. Abstract. Increased liver fibrogenesis in COVID-19: A comparison with Human Immunodeficiency Virus patients. 1st International Electronic Conference on Medicine online. 20.06.-30.06.2021. **ID-045449**. <https://iecmd2021.sciforum.net/>
Basel, Switzerland
Autori: I. Vanaga, O. Kolesova, S. Laivacuma, I. Eksteina, A. Derovs, E. Hagina, S. Arutjunana, A. Kolesovs, B. Rozentale, L. Viksna
18. Algoritms un protokoli akūto Covid-19 pacientu ārstēšanai un aprūpei: **"Covid-19 pacienta diagnostikas un ārstēšanas ceļa karte"**, **"Izmeklējumu saraksts akūtiem Covid-19 pacientiem"**, **Covid-19 radioloģiskās diagnostikas algoritms"**, **"Covid-19 autopsijas algoritms"**. Pirmā redakcija – 2020.g. decembrī, pārstrādāti – 2021.g. martā. Tiek realizēti RAKUS stacionārā.
19. **Post-Covid pacientu** dinamiskās novērošanas **Ceļa karte ar pacientu paškontroles anketu** dinamiskās uzraudzības mērķiem, **laboratorisko izmeklējumu saraksts** un **radioloģisko izmeklējumu algoritms**. 2021.g. aprīlis.

Covid-19 pacienta diagnostikas un ārstēšanas ceļa karte iestājos RAKUS



Izmeklējumu saraksts Covid-19 pacientiem RAKUS

Nr. p.k.	1. - 2. diena stacionēšanas diena	9. - 11. diena stacionēšanas diena	12.-14.slimības diena (vai pirms izrakstīšanas)
1.	Pilna asins aina	Pilna asins aina	Antivielu pret SARS-CoV-2 noteikšana vajadzības gadījumā
2.	AIAT/AsAT	AIAT/AsAT	
3.	Bilirubīns T/N	Bilirubīns T/N	
4.	SF/ GGT	SF/ GGT	
5.	CRO kvalitatīvi	CRO kvalitatīvi	
6.	D dimēri	D dimēri	
7.	Kreatinīns	Kreatinīns	
8.	K ⁺ , Na ⁺	K ⁺ , Na ⁺	
9.	Glikoze	Glikoze	
10.	Glikētais Hb	Laktātdehidrogenāze	
11.	Laktātdehidrogenāze	Ferritīns	
12.	Ferritīns	Protrombīns + INR	
13.	Protrombīns + INR	Prokalcitonīns	
14.	Prokalcitonīns	Troponīns T (i)	
15.	Troponīns T (i)	IL 6	
16.	IL 6	CD4/CD8/indekss	
17.	CD4/CD8/indekss	Urīna analīze	
18.	Urīna analīze		
19.	SARS – CoV – 2 RNS: • obligāti norādīt steidzamību - A vai B		SARS-CoV-2 RNS vajadzības gadījumā (A vai B)
20.	<i>D vitamīns*</i>		
21.	<i>Antivielas pret HIV 1/2 un HIV 1 antigēns*</i>		
22.	<i>HBs Ag*</i>		
23.	<i>anti-HCV*</i>		
24.	<i>A un B gripas vīrusu RNS:**</i>		

A. CITO!

B. Parastā

* Ja status nav zināms

** Vajadzības un/vai sezonas gadījumā

Covid-19 pacientu radioloģiskās diagnostikas algoritms “Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” (RAKUS)

Pacienti ar SARS-CoV-2 testa pozitīvu rezultātu, vidēji smagu vai smagu slimības klīnisko novērtējumu tiek stacionēti RAKUS sekojošos stacionāros un klīnikās:

- Latvijas Infektoloģijas centrs (LIC),
- "Gaiļezers" (GA),
- Tuberkulozes un plaušu slimību centrs (TPSC),
- “Biķernieki” (BI),

to iepriekš koordinējot ar Neatliekamās medicīnas palīdzības dienestu (NMPD), izmeklējumus koordinē, tos piesakot RAKUS Klientu apkalpošanas dienestam.

Radioloģiskās izmeklēšanas algoritms stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs” (LIC)

Pacientam **1.-3. stacionēšanas dienā**

veic **RTGGR krūšu kurvī PA un LL projekcijās**. Izmeklējums tiek veikts LIC.

Covid-19 pneimonijas gadījumos krūšu kurvja rentgenogrammās redz abpusējus, neasi konturētus subpleirālus perifērus plaušu aizēnojumus. Pozitīva atrade ir 30-50% pacientu ar klīniskiem simptomiem.

Ja krūšu kurvja RTGGR rezultāts ir negatīvs (RTGGR attēlos nav pneimonijas pazīmju), bet tas neatbilst slimības norises smagumam vai ir klīniskās norises pasliktinājums, tad **3.-14. stacionēšanas dienā** veic bezkontrasta **CT krūšu kurvī**.

Covid-19 pneimonijas gadījumos ir definēti šādi CT evolūcijas posmi: agrīnā stadija - no 0. līdz 4. saslimšanas dienai; progresējošā stadija – no 5. līdz 8. saslimšanas dienai; pīķa stadija - no 10. līdz 13. saslimšanas dienai; absorbcijas stadija - ≥ 14 saslimšanas dienām.

Plaušu CT redz multiplus matstikla tipa aizēnojumus abpusēji, pārsvarā perifērijā, plaušu mugurdaļās un lejas laukos kombinācijā ar konsolidāciju, gaisa bronhogrammām, apgriezto “Halo” zīmi un saturu pleiras telpās. Šāda atrade ir raksturīga sākot ar 7. slimības dienu, izsekojama visspilgtāk ap 10. dienu, redzama līdz 14.dienai.

Ja līdztekus pacientam pastāv neiroloģiskas sūdzības un/vai simptomi un/vai kognitīvi traucējumi, papildus CT izmeklējuma laikā veic arī **CT galvai**.

Pamatojums. Šobrīd pasaulē ir publicēti dati par akūtām smagām patoloģiskām izmaiņām galvas smadzenēs Covid-19 pacientiem: išēmiskiem un hemorāģiskiem insultiem, smadzeņu maģistrālo artēriju un dziļo vēnu trombozi, akūtu hipoksisku encefalopātiju, akūtu autoimūnu hemorāģisku un/vai nekrotisku encefalopātiju, kas fatāli ietekmē slimības iznākumu.

Pirmā orientējošā skrīninga metode šo patoloģiju noteikšanā ir **bezkontrasta CT**. Tomēr jāuzsver, ka šī izmeklējuma rezultāts var būt “viltus negatīvs” 50% un pat vairāk gadījumos. LIC

stacionēto Covid-19 pacientu krūšu kurvja un galvas CT izmeklējumi tiek veikti stacionārā "Gaiļezers" ..

Radioloģiskās izmeklēšanas algoritms stacionārā "Gaiļezers" (GA)

Pacientiem ar SARS-CoV-2 testa pozitīvu rezultātu, smagu un ļoti smagu slimības klīnisko novērtējumu, bezkontrasta **CT krūšu kurvim** un, pastāvot kognitīviem un/vai neiroloģiskiem simptomiem, **CT galvai** veic **iestājoties** Uzņemšanas Neatliekamās radioloģijas nodaļā pirms stacionēšanas kādā no "Gaiļezera" Covid-19 ārstēšanai paredzētajām nodaļām vai Toksikoloģijas un sepses klīnikā.

Ja pastāv klīniski norādījumi par iespējamu PATE, papildus veic arī CT krūšu kurvim pēc i/v kontrastēšanas.

Ja pirms radioloģiskā izmeklējuma ir nepieciešams stabilizēt pacienta stāvokli, CT izmeklējumu veic **pēc klīnisko rādītāju stabilizācijas**. Pacientiem ar vidēji smagu slimības klīnisko novērtējumu iestājoties, **CT krūšu kurvim** veic atbilstoši ārstējošā ārsta nozīmējumam **1.-3.stacionēšanas dienā** "Gaiļezera" Diagnostiskajā radioloģijas nodaļā.

Turpmāk ārstēšanas procesā nepieciešamos radioloģiskos izmeklējumus, piemēram, MR galvai, vēderam, CT galvai vai citām lokalizācijām, vai atkārtotu CT krūšu kurvim, US, RTGGR, digitālo subtrakcijas AG, nozīmē ārstējošais ārsts, izmeklējumus veic stacionārā "Gaiļezers" Diagnostiskās radioloģijas nodaļā.. Covid-19 pacientiem minētajiem radioloģiskajiem izmeklējumiem ir paredzēts un rezervēts atsevišķs laiks.

Izmeklējumus veic nozīmējuma izdarīšanas dienā.

Radioloģiskās izmeklēšanas algoritms stacionārā "Tuberkulozes un plaušu slimību centrs" (TPSC)

Visiem Covid-19 pacientiem **1.-2. stacionēšanas dienā** veic RTGGR krūšu kurvim. Ja iestājoties ir klīniski smaga Covid-19 gaita un/vai $SpO_2 < 93 \%$, papildus veic bezkontrasta CT krūšu kurvim; papildus, ja ir neiroloģiska simptomātika - bezkontrasta CT galvai.

Turpmāk stacionārā radioloģiskie izmeklējumi tiek veikti pēc klīniskām indikācijām, piemēram, CT krūšu kurvim, ja klīniski ir pasliktināšanās un iestājoties CT netika veikta; CT krūšu kurvim ar kontrastvielu, ja aizdomas par PATE.

Radioloģiskos izmeklējumus veic stacionārā TPSC.

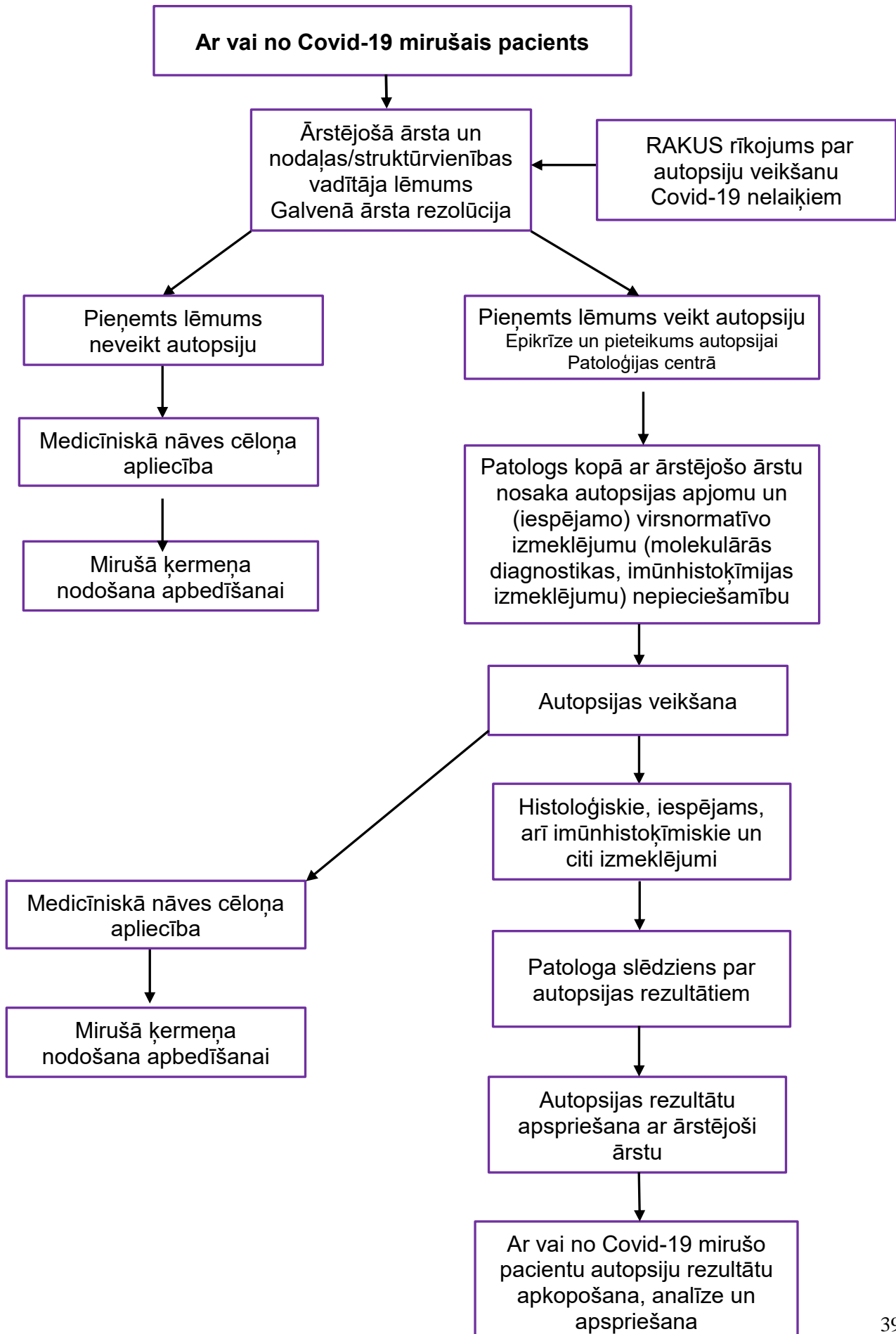
Radioloģiskās izmeklēšanas algoritms stacionārā “Bīķernieki” (BI)

Visiem Covid-19 pacientiem **1.-3. stacionēšanas dienā** veic bezkontrasta CT krūšu kurvim. Ja pastāv klīniskas aizdomas par PATE, papildus veic pēckontrasta CT sēriju krūšu kurvim. Ja līdztekus pastāv neiroloģiskas sūdzības un/vai simptomi un/vai kognitīvi traucējumi, tad papildus veic **CT galvai**.

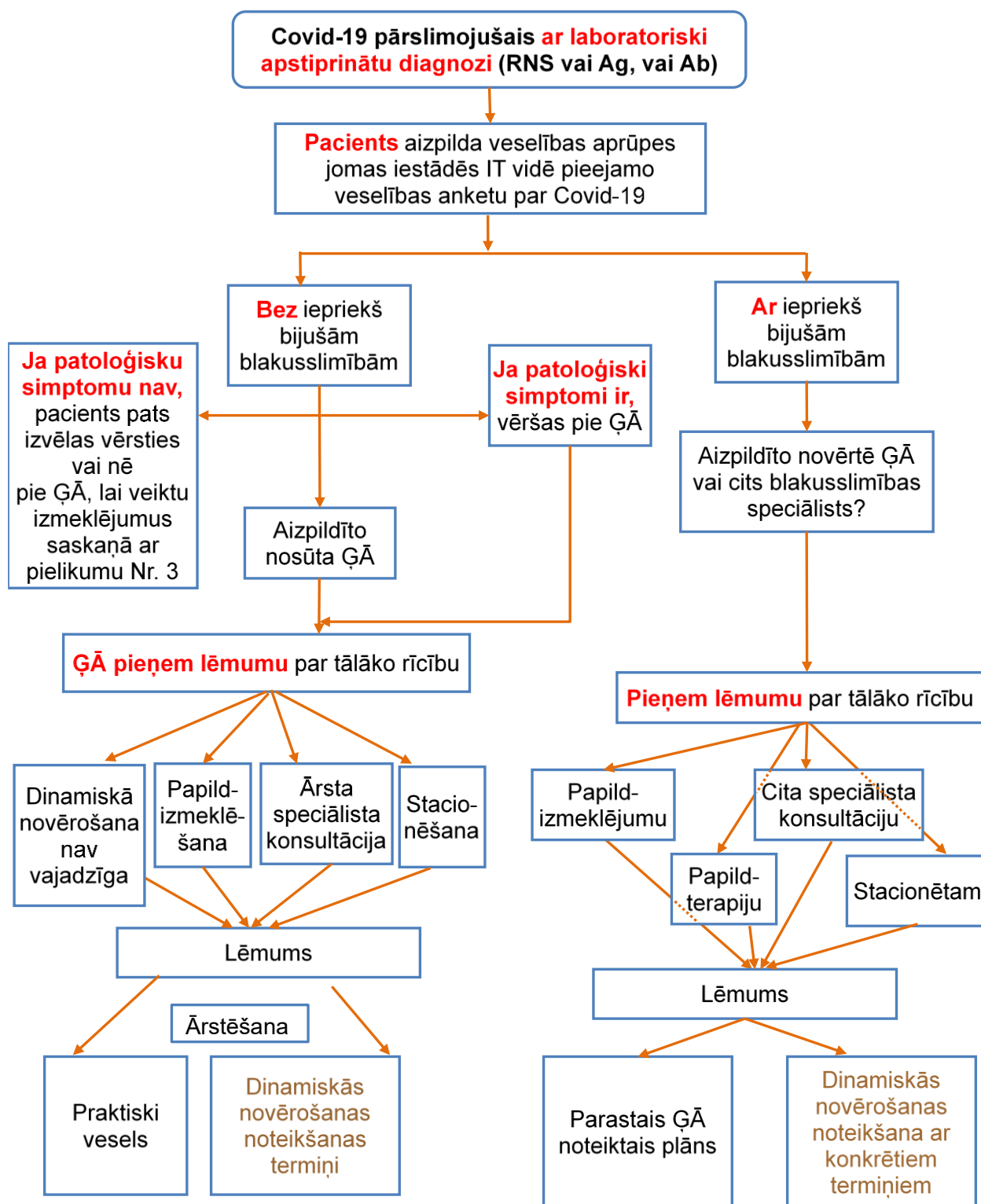
Turpmāk ārstēšanas procesā nepieciešamos radioloģiskos izmeklējumus, piemēram, CT citām lokalizācijām, atkārtotu CT krūšu kurvim, US, RTGGR, veic pēc ārstējošā ārsta nozīmējuma. Radioloģiskos izmeklējumus veic BI Radioloģijas nodaļā.

Latvijas Onkoloģijas centrā (LOC) plānveida Covid-19 pacientu uzņemšana nav paredzēta. Ja kādam no stacionētajiem pacientiem konstatē SARS-CoV-2 testa pozitīvu rezultātu un pastāv pulmonāli simptomi, jāveic CT krūšu kurvim, kā arī citus ārstējošā ārsta nozīmētos nepieciešamos radioloģiskos izmeklējumus. Tos veic **LOC Radioloģijas nodaļā**, Prof. Gaida Krūmiņa, RAKUS galvenais speciālists radioloģijā

08.02.2021.



Post Covid-19 pacienta dinamiskās novērošanas “Ceļa karte”




Covid-19 pārslimojoša pacienta paškontroles anketa dinamiskās uzraudzības mērķiem

1. Personas kods –

Dzimšanas datums, ja tas nav redzams personas kodā ...

2. Vārds, uzvārds

3. Dzīves vietas adrese

kontakta  e-mail

4. Anketas aizpildīšanas datums ...

5. Slimības sākums un beigas Jūsu skatījumā

no ...

|diena| |mēnesis| |gads|

līdz ...

|diena| |mēnesis| |gads|

6. Slimības sākums un beigas saskaņā ar medicīnas dokumentiem:

6.1. atrašanās slimnīcā

no ...

|diena| |mēnesis| |gads|

līdz ...

|diena| |mēnesis| |gads|

6.2. darba nespējas lapa

no ...

|diena| |mēnesis| |gads|

līdz ...

|diena| |mēnesis| |gads|

6.3. cits formāls apliecinājums

no ...

|diena| |mēnesis| |gads|

līdz ...

|diena| |mēnesis| |gads|

7. Vai līdz saslimšanai ar Covid-19 bijāt pilnīgi vesels /-a?

Jā

Nē

8. Vai uzskatāt, ka pēc pārslimošanas bijāt pilnīgi atveseļojies /-usies?

Jā Nē

9. Vai Jums pašlaik ir simptomi, kas pirms slimības ar Covid-19 nebija?

9.1. nespēks/nogurums	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.2. apātija	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.3. galvas sāpes	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.4. citas sāpes	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	norādīt vietu
9.5. galvas reibonis	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.6. līdzsvara traucējumi	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.7. koncentrēšanās problēmas	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.8. runas problēmas	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.9. atmiņas zudums	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.10. ožas zudums	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.11. trīce	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.12. garšas zudums	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.13. rīšanas traucējumi	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.14. paaugstināta T ⁰	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	norādīt cik
9.15. klepus	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.16. aizdusa	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.17. sāpes / spiediena sajūta krūtīs	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.18. redzes pasliktināšanās	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.19. dzirdes pasliktināšanās	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.20. sirdsklauves	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.21. aritmiska sirdsdarbība	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.22. paaugstināts asinsspiediens	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.23. pazemināts asinsspiediens	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	

9.24. tūskas uz kājām, sejas, citur	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	norādīt kur
9.25. ģīboņa sajūta vai ģībonis	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.26. ķermeņa masas pieaugums vairāk kā 5 kg 3 mēnešu laikā	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.27. ķermeņa masas zudums vairāk kā 5 kg 3 mēnešu laikā	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.28. asiņošana no deguna	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.29. izsitumi ādā vai gļotādās	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.30. asinsizplūdumu (zilumu) nepamatota vai pastiprināta rašanās	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.31. matu pastiprināta izkrišana	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.32. matu pastiprināta augšana dažādās ķermeņa vietās	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.33. bezmiegs naktī	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.34. miegainība dienā	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.35. pastiprināta svīšana	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.36. biežāka urinācija	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.37. aizcietējumi	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.38. caureja	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.39. slikta dūša, vemšana	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
9.40. menstruāciju izmaiņas	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	norādīt kādas
9.41. erektilvās funkcijas izmaiņas	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	norādīt kādas
<p>9.42. norādīt citus simptomus, kas Jums saglabājas vai parādījušies pēc pārslimošanas (slimošanas) ar Covid-19</p> <p>.....</p> <p>.....</p>			

10. Vai Jums ir kāda blakus slimība, kuras dēļ regulāri kontaktējieties ar ģimenes ārstu vai citu speciālistu

Nē Jā ar ģimenes ārstu ar citu speciālistu

11. Vai pēc pārslimošanas ar Covid-19 esat kontaktējies ar ģimenes ārstu vai citu speciālistu veselības problēmu dēļ

Nē Jā ar ģimenes ārstu ar citu speciālistu

12. Vai pēc pārslimošanas ar Covid-19 Jums ir diagnosticēta kāda no šīm slimībām

Miokarda infarkts	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
Insults	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
Dziļo vēnu tromboze	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
Plaušu asinsvadu tromboze	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
Nieru problēmas	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	
Cita problēma	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	Ja "Jā", tad kāda

Izmeklējumu saraksts postCovid-19 pacientiem
dinamiskās novērošanas ietvaros

Nr. p.k.	Dinamiskā novērošana 1	Dinamiskā novērošana 2	Dinamiskā novērošana 3
1.	Vispārējais bloks	Atkārtot tos, kas bija ar novirzi no normas	Atkārtot tos, kas bija 1. mēnesī
1.1	Pilna asins aina	Pievienot, ja nepieciešams, jaunus izmeklējumus pēc ārsta ieskatiem	Ja viss labi, noņemt no uzskaites
2.	Iekaisuma un trombožu rādītāji		Ja saglabājas patoloģijas, pie ĢĀ vai speciālista.
2.1	CRO kvalitatīvi		
2.2	D dimēri		
2.3	Prokalcitonīns		
3.	Aknu, žultsceļu un aizkuņģa dziedzera rādītāji		
3.1	AlAT/AsAT		
3.2	GGT		
3.3	Laktātdehidrogenāze		
4.	Nieru funkciju rādītāji		
4.1	Kreatinīns		
4.2	Urīna analīze		
4.3	Glomeruļu filtrācijas ātrums		
5.	Glikozes vielmaiņa		
5.1	Glikoze		
5.2	Glikētais Hb		
6.	Īpaši nozīmīgie		
6.1	IL 6		
6.2	CD4/CD8/indekss		
6.3	pO ₂ (skābekļa piesātinājums asinīs)		
7.	Citi		
7.1	<i>Protrombīns + INR</i>		
7.2	<i>Ferritīns</i>		

**Radioloģiskie izmeklējumi postCovid-19 pacientiem
dinamiskās novērošanas ietvaros**

Nr. p.k.	Dinamiskā novērošana 1	Dinamiskā novērošana 2	Dinamiskā novērošana 3
1.	Neiroradioloģija		
	<p>MR galvai – pacientiem ar neiroloģiskām sūdzībām, simptomiem, kognitīviem traucējumiem akūtā periodā, atveseļošanās periodā vai pēc tā</p> <p>MR mugurkaula kakla daļai- ja pastāv attiecīgā līmeņa muguras smadzeņu/spinālo saknīšu neiroloģiskas sūdzības/simptomi</p> <p>MR mugurkaula krūšu daļai- ja pastāv attiecīgā līmeņa muguras smadzeņu/spinālo saknīšu neiroloģiskas sūdzības/simptomi</p>	<p>Saskaņā ar neirologa konsultatīvo slēdzienu atkārtot pēc 3 mēn. MR galvai un/vai kakla daļai un/vai krūšu daļai tiem pacientiem, kuriem bija pozitīva neiroradioloģiska atradne attiecīgajos 1. dinamiskās novērošanas MR izmeklējumos.</p>	<p>Saskaņā ar neirologa konsultatīvo slēdzienu atkārtot pēc 6 mēn. MR galvai un/vai kakla daļai un/vai krūšu daļai tiem pacientiem, kuriem bija pozitīva neiroradioloģiska atradne attiecīgajos 2. dinamiskās novērošanas MR izmeklējumos.</p>
2.	Torakālā radioloģija		
2.1	Bezkontrasta CT krūšu kurvī		
2.2	3 mēn. pēc atveseļošanās	<p>Pozitīvas atradnes gadījumā 9 mēn. pēc 1.dinamiskās radioloģiskās izmeklēšanas</p>	<p>Pozitīvas atradnes gadījumā 12 mēn. pēc 2.dinamiskās radioloģiskās izmeklēšanas</p>

RAKUS "Gailezers" Toksikoloģijas un sepses klīnikā preskrīnēto pacientu apraksts

<p>1. Vīrietis; vecuma grupā no 60 - 65 gadiem. Stacionēts ar sūdzībām par paaugstinātu ķermeņa temperatūru, elpas trūkumu pie fiziskas slodzes 7 dienas ilgi. Konstatēts SARS Cov-2 RNS, abpusēja pneimonija. Paaugstināti aknu rādītāji, LHD. Pacientu pētījumā neiekļauj iespējamās hepatotoksicitātes dēļ.</p>
<p>2. Vīrietis; vecuma grupā no 65 - 70 gadiem. Slimo 12 dienas ar paaugstinātu ķermeņa temperatūru, sausu klepu, elpas trūkumu. SARS Cov-2 RNS pozitīvs. Anamnēzē - kardiovaskulāra saslimšana, adipozitāte. Progresējoša elpošanas nepietiekamība. Pacientu pētījumā neiekļauj, jo saslimšana > 12 dienas.</p>
<p>3. Vīrietis vecuma grupā no 65 - 70 gadiem. Hospitalizēts ar sūdzībām par sliktu dūšu, sāpēm epigastrijā. Atkārtots SARS Cov-2 RNS pozitīvs. Pieaugoša febrilitāte. Radioloģiskā aina - atbilstoša Covid-19 pneimonijai. Anamnēze aptuveni 14 dienas. Paaugstinātas aknu transamināzes un bilirubīns. Pacientu pētījumā neiekļauj, iespējamās hepatotoksicitātes dēļ, kā arī slimība ilgāk par 14 dienām.</p>
<p>4. Vīrietis; vecuma grupā no 60-65 gadiem. Stacionēts ar sūdzībām par 12 ilgu drudzi, nedēļu ilgu klepu, elpas trūkumu. SARS Cov-2 RNS pozitīvs. Anamnēzē insulinējams cukura diabēts, kardiovaskulāra saslimšana un adipozitāte. Izteiktu apziņas traucējumu dēļ nav iespējams saņemt pacienta piekrišanu iekļaušanai pētījumā.</p>
<p>5. Sieviete; vecuma grupā no 50 - 55 gadiem. SARS Cov-2 RNS pozitīvs, slimojusi ar paaugstinātu ķermeņa temperatūru nedēļu. Hospitalizēta sakarā ar izteiktām sāpēm vēderā. Radioloģiskā aina - atbilstoša Covid-19 pneimonijai. Sakarā ar akūtu vēdera dobuma patoloģiju - operēta. Pēcoperācijas periodā pievienojas sepse. Multiorgānu bojājums. Pacienti pētījumā neiekļauj akūta nieru bojājuma dēļ GFĀ < 30 mL/min.</p>
<p>6. Vīrietis; vecuma grupā no 55 - 60 gadiem. Slimības anamnēze 2 nedēļas, progresē elpas trūkums. SARS Cov-2 RNS pozitīvs. Anamnēzē hronisks hepatīts. Radioloģiskā aina - atbilstoša Covid-19 pneimonijai. Slimnieku pētījumā neiekļauj. Izteikto apziņas traucējumu un iespējamās hepatotoksicitātes dēļ, kā arī slimības anamnēze ilgāka kā 14 dienas.</p>
<p>7. Vīrietis; vecuma grupā no 70 - 75 gadiem. Slimības anamnēze 11 dienas. SARS Cov-2 RNS pozitīvs. Radioloģiskā aina - atbilstoša Covid-19 pneimonijai. Pārvests no cita stacionāra, kur saņēmis Remdesivir terapijas kursu. Turpmāka Remdesivir ievade nav racionāla.</p>