



REKOMENDĀCIJAS

par SARS-CoV-2 infekcijas un COVID-19
epidemioloģiju, diagnostiku,
klīniskajām norisēm un komplikācijām

2020. gada decembris



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 ietvaros, laikposmā no 2020. gada 1. jūlija līdz 31. decembrim. Rekomendācijas sākotnēji bija plānotas kā Vadlīnijas, tomēr darba gaitā un ierobežota izziņas materiāla ticamības apstākļos pasaulē, tika nolemts piešķirt tām rekomendējošu statusu.

Rekomendācijās ietvertais materiāls ir paredzēts visu specialitāšu ārstiem un vecāko kursu medicīnas studentiem un ceram, ka būs noderīgs 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, bet specifiskā profilakse ir tikko 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 jāreķinās, ka dažas materiālā esošās atziņas vai ieteikumi, bagātinoties pieredzei un gūstot zinātniskus rezultātus, var būt revidējami. 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 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.

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

Vārds, uzvārds	Specialitāte	Amats
Dr. med. Harijs Čerņevskis	<ul style="list-style-type: none">• Nefrologs	RSU Iekšējīgo slimību katedras asociētais profesors P. Stradiņa KUS Nefroloģijas centra ārsts
Dr. med. Guntis Karelis	<ul style="list-style-type: none">• Neirologs	RSU asociētais profesors RAKUS stacionāra "Gaiļezers" Neiroloģijas un neiroķirurģijas klīnikas vadītājs
Dr. med. Angelika Krūmiņa	<ul style="list-style-type: none">• Infektologs• Hepatologs	RSU profesore
Dr. Habil. med. Gaida Krūmiņa	<ul style="list-style-type: none">• Radiologs• Neiroradiologs	RSU profesore RAKUS Radioloģijas galvenais speciālists
Dr. Habil. med. Dace Gardovska	<ul style="list-style-type: none">• Pediatrs• Bērnu infektologs	RSU profesore BKUS Bērnu slimību klīnikas vadītāja
Dr. Habil. med. Ludmila Vīksna	<ul style="list-style-type: none">• Infektologs• Hepatologs• Veselības aprūpes speciālists	RSU profesore RAKUS Infektoloģijas galvenais speciālists
Dr. med. Indra Zeltiņa	<ul style="list-style-type: none">• Infektologs• Hepatologs	RSU profesore RAKUS virsārste
Dr. med. Modra Murovska	<ul style="list-style-type: none">• Virusologs	RSU asociētā profesore

Dr. med. Ardis Platkājis	<ul style="list-style-type: none"> • Radiologs 	RSU asociētais profesors Rīgas 1. slimnīcas Diagnostiskās Radioloģijas klīnikas vadītājs
Dr. med. Haralds Plaudis	<ul style="list-style-type: none"> • Ķirurgs 	RSU asociētais profesors RAKUS Valdes loceklis RAKUS Ķirurģijas galvenais speciālists
Dr. med. Maija Radziņa	<ul style="list-style-type: none"> • Radiologs 	LU asociētā profesore RSU Radioloģijas zinātniskās laboratorijas vadītāja P. Stradiņa KUS radiologs
Dr. med. Jeļena Storoženko	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorijas speciālists 	RSU asociētā profesore SIA "Centrālā laboratorija" valdes locekle
Dr. med. Gunta Stūre	<ul style="list-style-type: none"> • Infektologs • Hepatologs 	RSU asociētā profesora p.i. RAKUS nodaļas vadītāja
Dr. med. Māris Taube	<ul style="list-style-type: none"> • Psihiatrs 	RSU profesors Rīgas psihiatrijas un narkoloģijas centra (RPNC) Ambulatorā centra "Veldre" ar stacionāru vadītājs
Dr. med. Ieva Tolmane	<ul style="list-style-type: none"> • Infektologs • Hepatologs • Vispārējās US speciālists • Uzņēmējdarbības vadības maģistrs 	LU asociētā profesore RAKUS nodaļas vadītāja
Dr. med. Dace Zavadska	<ul style="list-style-type: none"> • Pediatrs • Bērnu infektologs • Hepatologs 	RSU asociētā profesore BKUS Ģimenes Vakcinācijas centra vadītāja LR VM Imunizācijas Valsts Padomes priekšsēdētāja
Dr. med. Oksana Koļesova	<ul style="list-style-type: none"> • Ārsts 	RSU, Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorijas vadošā pētniece
Dr. med. Sniedze Laivacuma	<ul style="list-style-type: none"> • Infektologs • Hepatologs 	RSU docente RAKUS ārste

Seda Arutjuņana	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidents infektologa specialitātē 	Aslimnīcas mācību centrs
Ardis Bērziņš	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidents anesteziologa reanimatologa specialitātē 	Aslimnīcas mācību centrs
Jekaterina Jagodzinska-Peškova	<ul style="list-style-type: none"> • Anesteziologs reanimatologs 	RAKUS ārste
Māris Liepiņš	<ul style="list-style-type: none"> • Infektologs • Hepatologs 	RAKUS Infekciju uzraudzības dienesta vadītājs
Inguna Ločmele	<ul style="list-style-type: none"> • Ģimenes ārsts 	Biedrības "Latvijas Ģimenes ārstu asociācija" Valdes locekle
Einārs Lukševics	<ul style="list-style-type: none"> • Anesteziologs reanimatologs 	RAKUS ārsts
Monta Madelāne	<ul style="list-style-type: none"> • Infektologs • Sociālo zinātņu maģistrs vadībzinībās 	RSU asistente RAKUS nodaļas vadītāja
Arta Mičena	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidents radiologa specialitātē 	P. Stradiņa KUS ārste
Inga Naļivaiko	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidents radiologa specialitātē 	P. Stradiņa KUS ārste
Oļegs Šuba	<ul style="list-style-type: none"> • Anesteziologs reanimatologs 	RAKUS Toksikoloģijas un sepses klīnikas vadītājs
Ieva Vanaga	<ul style="list-style-type: none"> • Infektologs • Hepatologs 	RSU asistente RAKUS ārste
Aleksejs Višņakovs	<ul style="list-style-type: none"> • Neatliekamās medicīniskās palīdzības speciālists • Ķirurgs 	RAKUS NMPUK vadītājs

KONSULTANTI

Vārds, uzvārds	Specialitāte	Amats
Dr. Habil. chem. Ivars Kalviņš	• Ķīmiķis	LZA prezidents
Dr. med. Ilze Konrāde	• Endokrinologs	RSU asociētā profesore RAKUS nodaļas vadītāja
Dr. med. Dace Rezeberga	• Ginekologs	RSU profesore RAKUS Ginekoloģijas galvenais speciālists
Dr. med. Baiba Rozentāle	• Infektologs • Hepatologs • Veselības aprūpes vadības speciālists • Biznesa vadības maģistrs	RSU profesore RAKUS stacionāra "Latvijas Infektoloģijas centrs" galvenais ārsts
Dr. med. Ivars Vanadziņš	• Arodveselības un arodslimību ārsts	RSU asociētais profesors RSU Darba drošības un vides veselības institūta direktors
Inita Buliņa	• Reimatologs	LU lektore RSU asistenta p.i. P. Stradiņa KUS vadošais reimatologs
Andra Cīrule	• Pneimonologs	RAKUS stacionāra "Tuberkulozes un plaušu slimību centrs" galvenā ārste
Eva Vecvagare	• Onkologs ķīmijterapeits	RAKUS ārste

RECENZENTI

Vārds, uzvārds	Specialitāte	Amats
Velga Ķūse	• Infektologs • Hepatologs	LU lektore RAKUS ārste
Sarmīte Veide	• Ģimenes ārsts	LU lektore Biedrības "Latvijas Ģimenes ārstu asociācija" prezidente
Mg. Sc. Admin. Educ. Mg. paed. Dace Bantauska	• Izglītības vadības speciālists • Pedagoģs	RSU Infektoloģijas katedra

Saturs

Priekšvārds.....	3
Radošā grupa.....	4
Saīsinājumi.....	10
1. Ievads.....	16
2. Definīcijas un terminoloģija.....	17
3. Etioloģija	21
4. Epidemioloģija	23
5. Patoģenēze.....	26
6. Klīniskā aina	29
7. Specifiskās diagnostikas principi	33
7.1. Virusoloģiskā diagnostika	34
7.2. Seroloģiskā diagnostika.....	35
8. Nespecifiskā diagnostika	38
8.1. Iesakāmie izmeklējumi īsumā.....	38
8.2. Imunoloģiskā	39
8.3. Radioloģiskā.....	41
8.4. Patologanatomiskā	48
9. Pacienta novērtējums un ārstēšana ambulatori	49
10. Ārstēšanas principi hospitalizētiem pacientiem.....	52
11. Antimikrobiālie līdzekļi.....	55
11.1. Antivirālie līdzekļi	55
11.2. Antibakteriālie līdzekļi	57
11.3. Antiparazitārie līdzekļi.....	58
12. Imūnterapija	59
12.1. Imūnglobulīni, serumi.....	59
12.2. Glikokortikosteroīdi	60
13. Augsta riska pacientu identificēšana.....	61
14. Kritiski smagu pacientu ārstēšanas principi	65
15. Īpašo pacientu grupu ārstēšana.....	72
15.1. Grūtnieces	72
15.2. Bērni.....	74
15.3. Gerontoloģiskie pacienti.....	80
15.4. HIV/AIDS pacienti.....	81

15.5. Pēctransplantācijas pacienti	81
15.6. Cukura diabēta pacienti	83
15.7. Plaušu slimību pacienti	84
15.8. Aknu slimību pacienti	86
15.9. Reimatoloģiskie pacienti	88
15.10. Onkoloģiskie pacienti	91
16. COVID-19 komplikācijas	92
16.1. Respiratorās sistēmas komplikācijas	93
16.2. Kardiālas komplikācijas	93
16.3. Gastrointestinālas komplikācijas	94
16.4. Endokrīnās sistēmas komplikācijas	95
16.5. Nervu sistēmas komplikācijas	95
16.6. Psihiskās veselības traucējumi	98
16.7. Urīnizvadsistēmas komplikācijas	101
17. Profilakse	102
17.1. Specifiskā	103
17.2. Nespecifiskā	105
17.3. Infekcijas kontrole stacionārā un mājas apstākļos	108
18. Prognozes	111
19. Pēcvārds	112
Pielikumi	113
1. SSK klasifikācija pacientiem ar apstiprinātu COVID-19 infekciju vai aizdomu gadījumā	113
2. Rekomendācijas ģimenes ārstiem	115
2.1. COVID-19 pacientu novērošana un nosūtīšana uz stacionāru	115
2.2. COVID-19: neklātienes konsultācijas	117
2.3. COVID-19 pacienta veselības stāvokļa novērtējuma tabula	119
2.4. Ģimenes āsta attālināti jautājumi pacientam	121
3. Rekomendētie izmeklējumi hospitalizētiem pacientiem ar apstiprinātu COVID-19 infekciju vai aizdomu gadījumā	123
4. Ārstēšanas ieteikumi īsumā hospitalizētiem pacientiem	124
5. Augsta riska pacientu identificēšana	125
6. Ieteikumi Medicīniskās apliecības par nāves cēloni aizpildīšanai COVID-19 gadījumā	126
Literatūras saraksts	136

Saīsinājumi

ACE2	Angiotenzīna konvertējošais enzīms 2
AIH	Autoimūns hepatīts
ALAT	Alanīnaminotransferāze
ALS	<i>Advanced life support</i> /paplašinātā kardiopulmonālā reanimācija
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	Aspartāminotransferāze
Asoc.prof.	Asociētais profesors
ASV	Amerikas Savienotās valstis
ATF	Adenozīntrifosforskābe
AV	Antivielas
beta-HCG	Beta horiongonadotropīns
BNP	B tipa nātrijurētiskais peptīds
bSMAM	Bioloģiskie slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti
CCL2, CCL3, CXCL10	Hemokīni
CCP	<i>COVID-19 convalescent plasma</i>
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>
cm	centimetri
cmH ₂ O	Ūdens staba centimetrs
CMV	Citomegalovīruss

CNI	Kalcineirīna inhibitori
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/kompjūtertomoģrāfija
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 efektivtāte 94%
FiO ₂	Ieelpotā skābekļa frakcija
g	Grami
GFĀ	Glomeruļu filtrācijas ātrums
GGT	Gamma glutamiltranspeptidāze
GI	Gastrointestināls
GK	Glikokortikoīdi
h	Stunda

HBs ag	B hepatīta vīrusa virsmas antigēns
HBV	Hronisks B vīrushepatīts
HIV	Cilvēka imūndeficīta vīruss
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 sensivity index</i>) lielumu
ITN	Intensīvās terapijas nodaļas
k/v	Kontrastviela
KFK	Kreatīnfosfokināze
kg/m ²	Kilogrami uz kvadrātmetru
KPR	Kardiopulmonālā reanimācija
ksSMAM	Konvencionālie sintētiskie slimību modificējošie antireimatisks medikamenti
ĶMI	Ķermeņa masas indekss
LDH	Laktātdehidrogenāze
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
mg	Miligrami
mg/L	Miligrami litrā
min	Minūte
MIS	Multisistēmisks iekaisuma sindroms
MK	Ministru kabinets
ml	Mililitri
ml/kg	Mililitri kilogramā
ml/min	Mililitri minūtē
mm ³	Kubikmilimetri
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 kompjūtertomoģrafija
msSMAM	Mērķa sintētiskie slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti
mTOR inhibitori	Medikamentu klase, kas nomāc mTOR receptorus
N95	Respiratora filtrācijas efektivitāte 95%
NAT	Nieru aizstājterapija
ng/mL	Nanogrami mililitrā
nm	Nanometri
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 artērijās 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
PT	Protrombīna laiks
PTT	Parciālais tromboplastīna laiks
PVO/ WHO	Pasaules Veselības Organizācija/ <i>World Health organization</i>
QT	QT intervāls
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
SpO ₂	Skābekļa saturs – skābekļa saturošs hemoglobīns pret kopējo hemoglobīnu asinīs
ST	ST segments elektrokardiogrammā
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
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 vairāk nezināmā nekā zināmā. Tomēr nevar noliegt, ka, pateicoties spraiģiem un daudzpusīgiem pētījumiem, ir labāk saprotama slimības patogēnēze, 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 kritērijam.

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}

II. Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) noteiktā

COVID-19 gadījuma definīcija (07.08.2020.)

² SIA "Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas" Nacionālās referenes 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 or 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>

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 6)

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 apstāsies 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-sprederis (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.

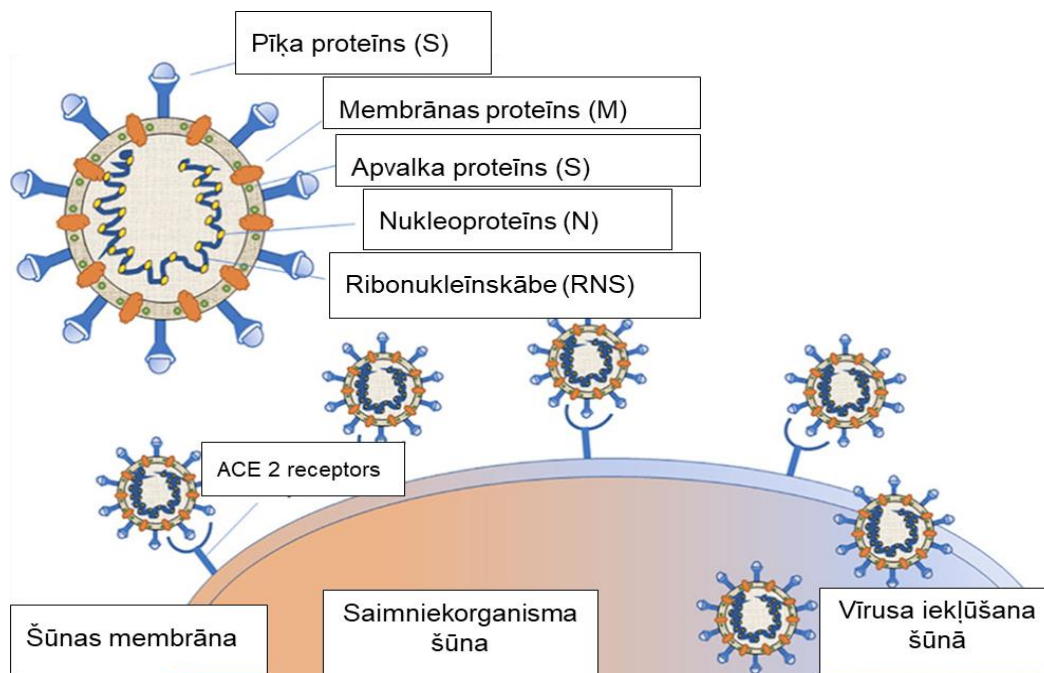
Koronavīrusi ir lieli, apvalkoti vienpavediena RNS vīrusi, kas inficē ne tikai cilvēkus, bet arī dažādus dzīvniekus, piemēram, suņus, kaķus, liellopus, cūkas, putnus u.c. Šis koronavīruss, kā jau minēts, ir apaļš un liels – 60-140 nm ar izteiktiem 9-12 nm gariem pīķiem, kas kopumā atgādina sauli ar stariem 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, šķeļot 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]

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 vairā kā 40 tūkstoši cilvēku, miruši vairāk kā 650 pacienti [15].

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 virsmi, uz kuras atrodas vīruss, ir vēl viens iespējamais, bet būtiski mazāk bīstamāks 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 necauraidīgām virsmām, piemēram, nerūsējošā tērauda un plastmasas, vīrusu slodze saglabājas augstākā līmenī nekā caurlaidīgās virsmās, piemēram, kartonā [20]. Uz vīrusa necauraidīgām 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 individuus 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 izžušana 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.

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 izdala stimulē specifiskās imūnsistēmas aktivāciju, kas ir atbildīga par vīrusa elimināciju no organisma, izveseļošanas 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].

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 lauzošas 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].

Smaguma pakāpes simptomātiskai COVID-19 infekcijai

COVID-19 slimības gaitu klasificē pēc smaguma – no vieglas līdz pat kritiskai, visbiežāk slimības gaita ir viegla [76].

COVID-19 smaguma pakāpes:

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

Ķīnas Tautas republikas Slimību un profilakses centra ziņojumā iekļāva aptuveni 44500 apstiprinātu gadījumu un no tiem [77]:

- 81% viegla slimības gaita (bez vai ar vieglu pneimoniju);
- 14% smaga slimības gaita (piemēram, aizdusa, hipoksija vai > 50% plaušu bojājums radioloģiskajos izmeklējumos 24-48 h laikā);
- 5% kritiska slimības gaita (elpošanas mazspēja, šoks, multiorgānu disfunkcija).

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 kg/m²;
- 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).

Latvijā veiktās Valsts Pētījumu programmas ietvaros analizēti pirmo 100 COVID-19 hospitalizēto pacientu dati. Slimības smaguma pakāpe ir asociēta ar paaugstinātiem CRO, LDH, kreatinīna un troponīna T līmeņiem un pazeminātu eozionofilo leukocītu skaitu, pazeminātiem GFĀ un skābekļa saturācijas līmeņiem, iestājoties (t.i., vidēji 7. slimības dienā). Pētījums turpinās, un papildināti dati gaidāmi tuvākajā laikā.

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].

7. 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

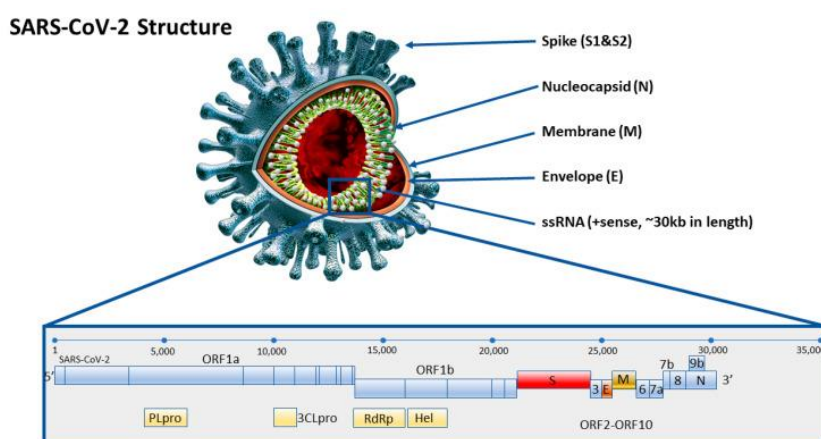
ierosinātāju. COVID-19 pandēmijas apstākļos aktuāli kļūst ātrās laboratoriskās diagnostikas testi, kas var būt gan molekulāri bioloģiski, gan imūnķīmiski [102, 103].

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].

7.1. 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 inficējamību. 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.

7.2. 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
<i>Kopējās AV</i>	Skrīninga tests. Pārsvārā izmanto seroepidemioloģiskiem izmeklējumiem un kā papildus testu imūnās atbildes pret SARS-CoV-2 noteikšanai (visbiežāk nosaka vienlaicīgi kopējo daudzumu IgM un IgG).
<i>IgA</i>	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).
<i>IgM</i>	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.
<i>IgG</i>	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].

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 īsumā

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

4. tabula. **Rekomendētie izmeklējumi**

<u>Iestājoties un dinamikā pēc klīniskām indikācijām</u>	<u>Seroloģiskā izmeklēšana</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Pilna asinsaina, tai skaitā limfocītu skaits • ALAT, ASAT, kreatinīns, KFK, Ferritīns, CRO • Protrombīns, INR, Fibrinogēns, D-dimēri 	<ul style="list-style-type: none"> • HBs Ag • anti-HCV, ja iepriekš nav slimojis ar C hepatītu • HIV tests

<p><u>Riska novērtēšanai</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LDH • Troponīns (ja ↑, atkārtoti ik 2-3 d.) • EKG (izvērtē QT) 	<p><u>Pēc klīniskām indikācijām</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemokultūra • EGR, prokalcitonīns • Urīna analīze, olbaltums urīnā • IL-6 • beta-HCG sievietēm reproduktīvā vecumā
<p><u>Radioloģiskā izmeklēšana</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaušu Rtg • Bezkontrasta DT plaušām tikai, ja tas mainīs taktiku 	<p><u>Infekciju kontrole</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
<p><u>Imūnkompromitētiem pacientiem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krēpu izmeklēšana uz pneimocistu infekciju (bez krēpu inducēšanas) • Ja nav krēpu, rekomendē beta-d-glikānu testēšanu • Ja ir klīniskas indikācijas - uzsējumi uz sēnītēm, ARB 	
<p><u>Papildus izmeklēšana pacientiem, kuriem plāno KS vai imūnterapiju</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

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 sirdsdarbības 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-PĶR 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-PĶR 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-PĶR 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	<ul style="list-style-type: none"> • Viens vai vairāki perēkļaini matstikla aizēnojumi, • Sabiezētas interlobulārās septas – <i>režģim</i> līdzīga faktūra 	<ul style="list-style-type: none"> • Unilaterālas vai bilaterālas fokālas B-līnijas 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ekstravaskulārs šķidrums alveolās, sabiezētas interlobulārās septas</i>
3-7	<ul style="list-style-type: none"> • Saplūdušas un palielas konsolidācijas ar gaisa bronhogrammām, • Sabiezētas inter- un intralobulārās septas (“<i>crazy paving pattern</i>”) • Iesaistītas vairākas plaušu daivas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilaterālas saplūstošas B-līnijas • Neregulāras pleiras līnijas un punktveida defekti, • Subpleirālas konsolidācijas, • Gaisa bronhogrammas. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ekstravaskulārs šķidrums alveolās, sabiezētas interlobulārās septas</i> • <i>Pleirīts vai fibroze</i> • <i>Nelielas brīva šķidruma kolekcijas</i> • <i>Pie alveolārām konsolidācijām</i>
7-14	<ul style="list-style-type: none"> • Multiplas perēkļainas konsolidācijas, kas 		

	mazinās apjomā un densitātē, • “Crazy paving pattern”		
14-21	• Maza izmēra konsolidācijas, līnijveida aizēnojumi, • Režģa faktūras interlobāro septu sabiezēšanās, • Minimāli “crazy paving”	• Konsolidācijas, kas rezorbējas, A līnijas	• A līnijas – remisijas fāzē, atjaunojoties normālai plaušu pneimatizācijai

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 patoģenētisko 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. Ekstrarenālas izpausmes

Ekstrarenālas izpausmes, kas vizualizējamas radioloģiski	CT	US
Nieru disfunkcija (biežākā komplikācija – akūta nieru mazspēja) [124]	<ul style="list-style-type: none"> Tūskainākas, lielāka izmēra nieres (> 13 cm CC) Lēnāka kontrastvielas izvade 	<ul style="list-style-type: none"> Augstākas ehogenitātes parenhīma Tūskainas, palielināta izmēra nieres
Aknu bojājums – steatoze [124, 125]	<ul style="list-style-type: none"> Samazināta radiodensitāte (relatīvi samazināta – < 10 Hv nekā liesai, absolūti samazināta < 40 Hv) [127, 128] 	<ul style="list-style-type: none"> Palielināta aknu parenhīmas ehogenitāte Nieru garozas ehogenitāte relatīvi

		<p>hipoehogēnāka par aknu parenhīmu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nav diferencējamas ehogēnas portālās sistēmas un aknu vēnu sienas • Dorsāls pieslāpējums • Vāji vizualizējama diafragma [129, 130]
<p>GI traucējumi (salīdzinoši bieža izpausme bez respiratoriem simptomiem):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inficēto enterocītu dēļ palielināta zarnu sienas caurlaidība – diareja (malabsorbcijas dēļ) [124, 125] 	<ul style="list-style-type: none"> • 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] 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatētas zarnu cilpas • Sabiezētas zarnu sienas (> 3 mm) • Prominentas tievo zarnu Kērkinga krokas • Ileusa US aina (dilatētas zarnu cilpas, bez peristaltikas, fluktuējošs saturs) [131]
<p>Hiperkoagulācija, tromboze, biežāk venozā [132]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PATE • Mezenteriāla tromboze • Tromboze citos baseinos [132]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombotiskas masas ar US vizualizējamo asinsvadu lūmenos (gan artērijās, gan vēnās)
<p>Cervikāla limfadenopātija</p>		

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 laukietilpīga. 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 infiltrētu. 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].

Neiroradioloģiska 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, amfofīlu 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 izsvīdums perikardā, viegla miokarda tūska, zemas pakāpes mononukleāru intersticiāla infiltrācija, endoteliīts [146];
 - Sistēmisks vaskulīts ar trombembolijām nav vērojams tik bieži, kā sakumā 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 klātienē ambulatoru vizīti, vai nosūta pacientu uz stacionāru [157].

Ambulatora pacienta izvērtēšanā nozīmīgi ir **identificēt riska faktorus**;

- **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 oksimētrs, 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 ārsts – ģimenes ārsts, 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 acetaminofenam (paracetamolam), pielietojot zemāko terapeitiski efektīvāko devu [159].
5. Antimikrobiālie līdzekļi – šobrīd nav statistiski ticamu pierādījumu par kāda konkrēta antivirāla līdzekļa pārliecinošu efektivitāti un priekšrocību COVID-19

infekcijas ārstēšanā, antivirālie līdzekļi var tikt mainīti, balstoties uz jaunākajiem pētījumiem [160, 163].

Antibakteriāla terapija ir empīriskā, pieļaujot superinfekcijas attīstību, empīriskas plaša spektra 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/neprecifiskā), mezenhimālo cilmes šūnu pielietošanu, un imūnmodulatoru (kortikosteroīdu, IL-1, IL-6, kināzes inhibitoru interferona - alfa, beta) izmantošanu [159, 163].
7. Papildterapija – *antitrombotiskā terapija*, vitamīnu C un D, cinku saturošo līdzekļu izmantošana [158].
8. 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>

7. tabula. **Ārstēšanas ieteikumi, izvērtējot slimības smaguma pakāpi**
īsumā [114, 490, 491, 492]

Slimības smaguma pakāpe	Rekomendācijas	Piezīmes
<ul style="list-style-type: none"> • 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 \geq 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.

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 nedeļa klīnisku uzlabošanu [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

Ņemot 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].

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 limfocitocitozi 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 pārlicinoši [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 Riska grupu pacienti	2. kategorija Klīniskie kritēriji	3. kategorija Laboratoriskie kritēriji
Vecums >50 g.	Elpošanas frekvence >24 x/min.	D-dimēri >1000 ng/ml
Hroniska plaušu slimība	Sirdsdarbības frekvence >125 x/min	KFK >2 x virs normas
Hroniska nieru slimība	SpO ₂ ≤ 94%	CRO >100 mg/L
Cukura diabēts, HbA1c >7,6%	PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg	LDH >245 V/L
Arteriāla hipertensija		↑ troponīns
Kardiovaskulāra slimība anamnēzē		Absolūtais limfocītu skaits < 0,8 iestājoties
Bioloģisko medikamentu lietošana		Feritīns >500 mcg/L
Transplantātu recipienti vai cita imūnsupresija		
HIV infekcija		Ja CD4 <200 vai nav zināms
Aptaukošanās (KMI >30)		

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: <ul style="list-style-type: none">• drudzis;• klepus;• iekaisis kakls;• nespēks un vājums;• galvassāpes;• muskuļu sāpes;• slikta dūša;• vemšana;• caureja;• garšas un smaržas zudums. <p>NB! Šīs kategorijas pacientiem nav klīniski novērojams nozīmīgs elpas trūkums!</p>
Vidēji smaga forma	<i>Klīniski novērojams elpas trūkums:</i> <ul style="list-style-type: none">• Elpojot atmosfēras gaisu – perifērais skābekļa piesātinājums (SpO₂) ir > 90%;• iespējama patoloģiska atrade, veicot krūškurvja attēldiagnostiku.
Smaga forma	<i>Klīniski diagnosticēta pneimonija, kā arī izpildās vismaz viens no šiem kritērijiem:</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>NB! <i>Diagnozi nosaka klīniski, bet krūšu kurvja attēldiagnostika (rentgenogramma, datortomogrāfija, ultraskaņa) var palīdzēt identificēt, kā arī izslēgt plaušu komplikācijas.</i></p>
<p>Kritiski smaga forma</p> <p>Ir attiecināma uz pacientiem, kuriem ir vismaz viena no šīm komplikācijām vai to kombinācija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARDS; • Sepsis; • Septisks šoks. 	<p><i>Akūtu respiratoru distressa sindromu (ARDS) kā komplikāciju raksturo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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 $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$). <p><i>Sepsis:</i> Akūta, dzīvībai bīstama orgānu disfunkcija, kuru izraisa organisma disregulēta atbildes reakcija uz pierādītu vai iespējamu infekcijas procesu.</p> <p><i>Raksturīgā simptomātika:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Izmains apziņas līmenis; • Paātrināta, kā arī apgrūtināta elpošana; • Zema skābekļa saturācija; • Samazināta diurēze;

	<ul style="list-style-type: none"> • Paātrināts, vājš pulss; • Samazināts asinsspiediens; • Vēsas ekstremitātes ar ādā novērojamiem trofikas traucējumiem; • Laboratori: Koagulopātija, Acidoze, paaugstināts laktātu līmenis, hiperbilirubinēmija. <p><i>Septisks šoks:</i> 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.</p>
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 blakus slimību 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Pieaugušajiem pacientiem ar COVID-19 un hipoksisku elpošanas mazspēju, neraugoties uz papildus skābekļa terapiju, rekomendē augstas plūsmas nazālo kaniņu 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

	<p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>prone</i> 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Pašlaik klīniskajos pētījumos COVID-19 un ar to saistīto komplikāciju ārstēšanai tiek pētīti vairāki pētāmie līdzekļi un zāles, kas apstiprinātas citām indikācijām (piemēram, deksometazons, 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.
<p><i>Ieteikumu vērtējums: A = spēcīgs; B = mērens; C = pēc izvēles</i></p>	
<p><i>Pierādījumu vērtējums: I = viens vai vairāki randomizēti pētījumi ar klīniskiem</i></p>	

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 oksigenatoru 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 FiO₂ > 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 devise*).
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 izveseļošanu [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 (KMI > 40 kg/m²);
- 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 kavotriālā 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:

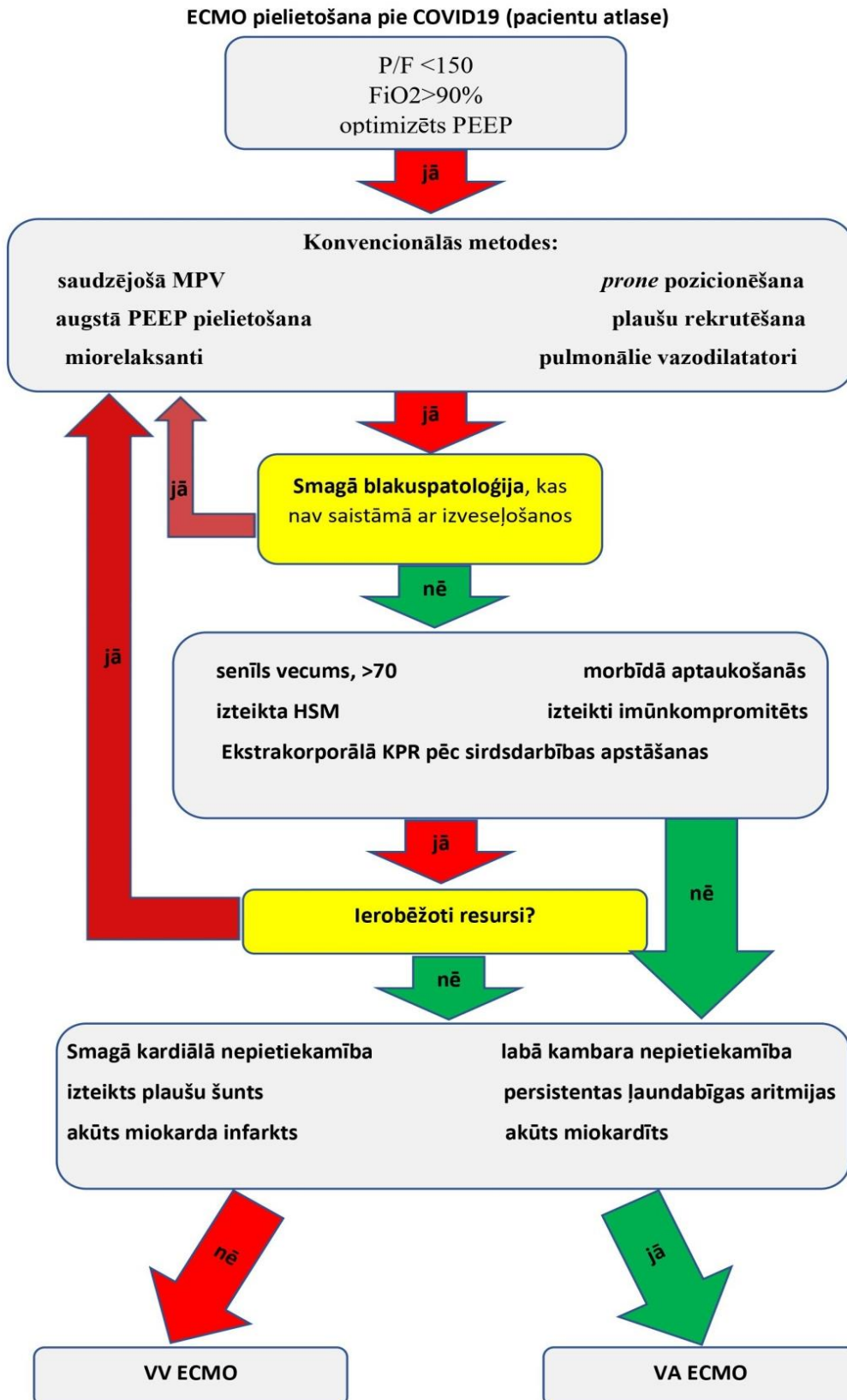
- COVID-19 pacientiem ir prasības pēc *augstām sedācijas devām* [243-245], līdz ar to atradināšana no mērenas vai smagas sedācijas var būt

apgrūtināta dēļ izteikta pacienta uzbudinājuma, un tas var sekmēt ECMO kanīles 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 COVID19 (pacientu atlase)



15. Īpašo pacientu grupu ārstēšana

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

Grūtniecība vai dzemdības nepalielina risku iegūt SARS-CoV-2 infekciju, bet var pasliktināt COVID-19 klīnisko gaitu, salīdzinot ar tā paša vecuma sievietēm, kas nav grūtnieces. Lielākā daļa > 90% grūtnieces izveseļojas bez priekšlaicīgi izraisītām dzemdībām [260].

Pārskatot pētījumu datus, kopumā tika iekļautas 11000 tūkstoši grūtnieces, tai skaitā, sievietes grūtniecības pirmajās nedēļās, ar aizdomām par COVID-19 un apstiprinātu COVID-19 [260]:

- 49% attīstījās pneimonija;
- 30% saņēma papildus skābekli (caur deguna kanilēm);
- 13% bija smaga gaita;
- 4% ārstējās intensīvās terapijas nodaļā;
- 3% bija nepieciešama mehāniska plaušu ventilācija;
- 0,8% pieslēgtas pie ECMO;
- 0,6% nomira.

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].

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 tromboprolifakse mājās, ja ir papildus riska faktori [268].

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 līdžskolas 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 Kavasaki 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	Kavasaki 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 Kavasaki 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
<p>2. Klīniskie dati, kas atbilst MIS-C, tostarp visi šie dati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drudzis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dokumentēts drudzis > 38°C ≥ 24 stundas vai ▪ Ziņojums par subjektīvo drudzi, kas ilgst ≥ 24 stundas • Laboratoriski iekaisuma pierādījumi <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ieskaitot jebkuru no minētiem, bet neaprobežojoties ar: <ul style="list-style-type: none"> ○ Paaugstināts CRP; ○ Paaugstināta EGR; ○ Paaugstināts fibrinogēns; ○ Paaugstināts procalkitonīns; ○ Paaugstināti D-dimēri; ○ Paaugstināts feritīns; ○ Paaugstināta LDH; ○ Paaugstināts IL-6 līmenis; ○ Neitrofīlija; ○ Limfocitopēnija; ○ Hipoalbuminēmija. • Multisistēmu iesaistīšanās: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Iesaistītas 2 vai vairākas orgānu sistēmas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sirds un asinsvadu sistēma (piemēram, šoks, paaugstināts troponīna 	<p>2. Drudzis ≥ 3 dienas</p> <p>3. Multisistēmu iesaistīšanās klīniskās pazīmes (vismaz 2 no sekojošā):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>4. Paaugstināti iekaisuma marķieri (piemēram, EGR, CRP vai procalcitonīns)</p> <p>5. Nav citu acīmredzamu mikrobiālu iekaisuma cēloņu, ieskaitot bakteriālo sepsi un stafilokoku/streptokoku toksiskā šoka sindromus</p> <p>6. SARS-CoV-2 infekcijas pazīmes</p>

<p>līmenis, paaugstināts BNP līmenis, patoloģiska ehokardiogramma, aritmija);</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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); ○ Dermatoloģisks (piemēram, eritroderma, mukozīts, citi izsitumi). <ul style="list-style-type: none"> ● Smaga slimība, kam nepieciešama hospitalizācija 	<p>Jebkurš no sekojošā:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pozitīvs SARS-CoV-2 RT-PĶR; ● Pozitīva seroloģija; ● Pozitīvs antigēna tests; ● Kontakts ar indivīdu, kam COVID-19.
<p>3. Nav alternatīvu ticamu diagnožu</p>	
<p>4. Nesena vai pašreizēja SARS-CoV-2 infekcija vai ekspozīcija</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Jebkurš no sekojošā: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pozitīvs SARS-CoV-2 RT-PĶR; ○ 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 remdeseviru, 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.

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 vieglu 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 – *jāatce!* 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 noritēt 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/m², 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 tālruņa 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 glikokortikoīdus un, ja nepieciešams, antibiotikas. Šīs zāles palīdz samazināt HOPS paasinājumu risku un optimizē plaušu darbību. Nav pārliecinošu pierādījumu tam, ka inhalējamie glikokortikoīdi nelabvēlīgi ietekmētu COVID-19 gaitu [325, 327, 328].

HOPS paasinājuma gadījumā nekavējoties jāuzsāk sistēmisku glikokortikoīdu 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 glikokortikoīdus, 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 glikokortikoīdi 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].

Intersticiālās 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 intersticiālās 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 līdzsvarojot 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/>

15.9.Reimatoloģiskie pacienti

Pacientiem ar sistēmiskām iekaisuma slimībām, tajā skaitā reimatiskā un muskuloskeletālām slimībām (RMS), ir paaugstināts infekciju risks. Iemesls tam ir: reimatisko slimību patoģenētiskie procesi un to ārstēšanā izmantotās terapijas – glikokortikoīdi, 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 nesteroido 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 patients 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 glikokortikoīdus un kuram ir COVID-19 simptomi, terapija ar glikokortikoīdiem 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 glikokortikoīdus, tad ir apsverama *Pneumocystis jiroveci* pneimonijas profilakse ar Trimetoprimu/ Sulfametaksozolu.

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 nesien 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 pretināšanu un/ vai pretiekaisuma efektu;
- Kā alternatīva NSPL ir ieteikts Acetaminofēns vai Paracetamols), ar piesardzīgu lietošanu, ja ir pierādījumi aknu bojājumam, kas pavada COVID-19.

15.10. 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]. Dažkārt novēro arī neiroloģiskus, psihiatriskus traucējumus vai nieru bojājumu.

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 patologanatomiski 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].

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].

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

Incidence. Nervu sistēmas darbības traucējumi var rasties 36,4-69% hospitalizēto COVID-19 pacientu. Visbiežāk novēro mialģijas, galvassāpes un encefalopātiju. Neuroloģiskās izpausmes, balstoties uz pētījumu datiem var iedalīt

centrālās nervu sistēmas bojājumos – 24,8%, perifērās nervu sistēmas – 8,9% un muskuļu bojājumos – 10,7% [142, 409-412].

Neiropatoģenēze -

Dažādu SARS-CoV-2 infekciju neiroloģisko izpausmju neiropatoģenēze pašlaik nav precīzi zināma, taču iespējamie nervu sistēmas bojājuma mehānismi varētu būt sekojoši [136]:

- Tieša vīrusu invāzija nervu sistēmā – ieeja caur *n.olfactorius*, transsinaptiskā retrogrāda nodošana starp inficētiem neironiem un epitēlija šūnām [413];
- Autoimūna rakstura – imūnsistēmas izraisīts bojājums galvenokārt ir saistīts ar “citokīnu vētru” - paaugstinātu iekaisuma citokīnu līmeni un T limfocītu, makrofāgu un endotēlija šūnu aktivāciju. Turpmāka interleikīna 6 atbrīvošanās pastiprina asinsvadu sieniņu caurlaidību, komplementa aktivāciju, koagulācijas kaskādi, disseminētu intravaskulāru koagulāciju un multiorgānu bojājumus;
- Hipoperfūzijas un hipoksijas veicināts bojājums;
- Sistēmisks iekaisums;
- Autonomās nervu sistēmas simpatisko aferento neironu invāzija;
- Hematoencefāliskās barjeras bojājums kā iespējamās sekas pēc sekundāras SARS-CoV-2 saistīšanās ar angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (ACE);
- Leikocītu migrācija caur hematoencefālisko barjeru;
- Vaskulārā endotēlija infekcija;
- Hiperkoagulācijas stāvokļi: mikrotrombi un tromboze;
- Daļēja neironu deģenerācija.

Klīniskie simptomi – neiroloģiskās izpausmes

Centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājums:

- Delīrijs, apjukums vai apziņas traucējumi;
- 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].
 - Kortikospinālā trakta bojājuma simptomi: 67%;
 - Reibonis: 16,8%;
 - Cerebellāra ataksija;
 - Insults: 2,5-5%;
- Cerebrāls infarkts (5%) ir biežāk sastopams nekā intracerebrāla hematoma (0,5%) vai smadzeņu venozo sinusū tromboze (0,5%) [415].
- Insulta attīstība korelē ar vecumu, riska faktoriem - hipertensija, diabēts, iepriekšēja cerebrovaskulāra slimība, paaugstinātu C-reaktīvā proteīna līmeni, paaugstinātu D-dimēru līmeni un smagāku COVID-19 infekcijas gaitu [416]. Akūta insulta ārstēšana notiek atbilstoši starptautiskām vadlīnijām [417, 418];
- Citas cerebrovaskulāras slimības: PRES (mugurējais reversiblais encefalopātijas sindroms), subdurāla hematoma, asinsvadu disekcijas un subarahnoidālas hematomas [411, 419];
 - Epilepsijas lēkmes un *Status epilepticus* < 1% [420];
 - Akūts meningīts;
 - Encefalīts;
 - Encefalopātija (ieskaitot akūtu nekrotizējošu encefalopātiju);
 - Mielīts;
 - Neirogēna respiratora disfunkcija;
 - CNS demielinizējošas slimības – multiplo sklerozi, *neuromyelitis optica* spektra slimības un akūtu diseminētu encefalomielītu;
 - Neurokognitīvi - demencei līdzīgi traucējumi, atmiņas traucējumi traucējumi;
 - Psihiatriskas izpausmes - psihoze, delīrijs, trauksme, depresija, apjukums, aizkaitināmība, bezmiegs;
 - Koma;
 - Smadzeņu nāve (kritērijus skatīt MK noteikumos Nr.215) [421].

Perifērās nervu sistēmas (PNS) bojājums:

- Smaržas (anosmija vai hiposmija) un/vai garšas traucējumus (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 [422-424];

- Gijēna-Barrē (*Guillain-Barre*) sindroms;
- Kraniālas neiropatijas;
- Neiromuskulāras slimības: Millera Fišera sindroms, miastēnija, kritisko stāvokļu polineiropatija un miopātija (25-46% intensīvās terapijas nodaļā) un muskuļu bojājums – rabdomiolīze (11%) [142, 425];
- Neiropatiskas sāpes;
- Tapia sindroms (*n.hypoglossus* un *n.vagus* vienlaicīgs traumatisks bojājums intubācijas laikā).

Izmeklējumi:

- Neuroloģiskā stāvokļa izvērtēšana;
- Izmeklējumi atbilstoši rekomendācijām un konstatētajam neuroloģiskam sindromam (piemēram, insults, galvassāpes, encefalīts, mielīts, akūts poliradikuloneirīts u.c.);

Papildus izmeklējumi:

- datortomogrāfija,
 - magnētiskā rezonanse,
 - lumbālpunkcija,
 - elektroencefalogrāfija,
 - neirogrāfija un/vai elektromiogrāfija.
- Gadījumos, kad ir aizdomas par COVID-19 infekciju un centrālās vai perifērās nervu sistēmas bojājumu, apsveriet cerebrospinālā šķidruma nosūtīšanu papildus izvērtēšanai uz COVID-19 infekcijas esamību.

Ārstēšana. Noteikta neuroloģiskā sindroma ārstēšana notiek atbilstoši starptautiskām neuroloģisko slimību ārstēšanas vadlīnijām. Svarīgi ir arī ņemt vērā medikamentu mijiedarbību, piemēram izmantojot saiti <https://www.covid19-druginteractions.org>

16.6. 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, komplicētu 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 distresu, 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 uzklaustīt 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, kļiedēt 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.

16.7. 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 norītēt 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, rbdomiolīze, 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 nieru transplantācijas pacientiem ar COVID-19 vēl nav pietiekoši izpētīta, lai varētu dot visaptverošas rekomendācijas [448].

17. 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.

17.1. 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*, nereplicējoša 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 nav pietiekami izpētīta.

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 bāzei, lai apkopotu datus par CCP ziedojumiem un pēc pārlišanas 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].

17.2. 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 šķīdriem, 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 daļa I un II klases maskās (atšķiras to filtrācijas spēja un gaisa caurlaidība), atsevišķi pieejamas arī IIR klases maskas – tām ir nodrošināta aizsardzība pret šļakatām 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 pārnesi 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>

17.3. 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 atbilstoši IAL uzvilšanas 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 mājās 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) māsaimniecībā. Citas stratēģijas, kas palīdz novērst pārnesi māsaimniecībā, 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.

18. 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 varēsīm 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 iegrožosies - 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.

19. 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 gandrīz 500 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 lokālām atziņām. Esam konsultējušies praktiski ar visu specialitāšu kolēģiem ārstiem Latvijā un izmantojuši iespēju pilnveidoties, saziņā 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.

Vēlamies uzsvērt, ka esam paredzējuši laika gaitā Rekomendācijas papildināt un pilnveidot, tomēr aicinām arī Jūs, kolēģi, uzmanīgi sekot jaunumiem norādītajās interneta vietnēs par COVID-19 dažādiem jautājumiem, lai nepalaistu garām svarīgu un nozīmīgu informāciju.

Būsim pateicīgi, ja sniegsiet nozīmīgus papildinājumus šīm Rekomendācijām.

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

Darba grupas vārdā

Ludmila Vīksna



Ieva Tolmane



Pielikumi

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 nepārliecinoši 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 (<i>Kawasaki</i>) līdzīgs sindroms - Ar Covid-19 laiksecībā saistīts daudzsistēmu iekaisuma sindroms	Nav jāiekļauj: Mukokutāns limfmezglu sindroms [Kawasaki (<i>Kawasaki</i>)] (M30.3)

	bērniem (<i>Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS), Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)</i>)	
Z20.8	ļespēja inficēties un kontakts ar citām lipīgām slimībām	

Rekomendācijas ģimenes ārstiem

2.1. COVID-19 pacientu novērošana un nosūtīšana uz stacionāru

Aicinām izmantot COVID-19 pacienta neklātienas 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).

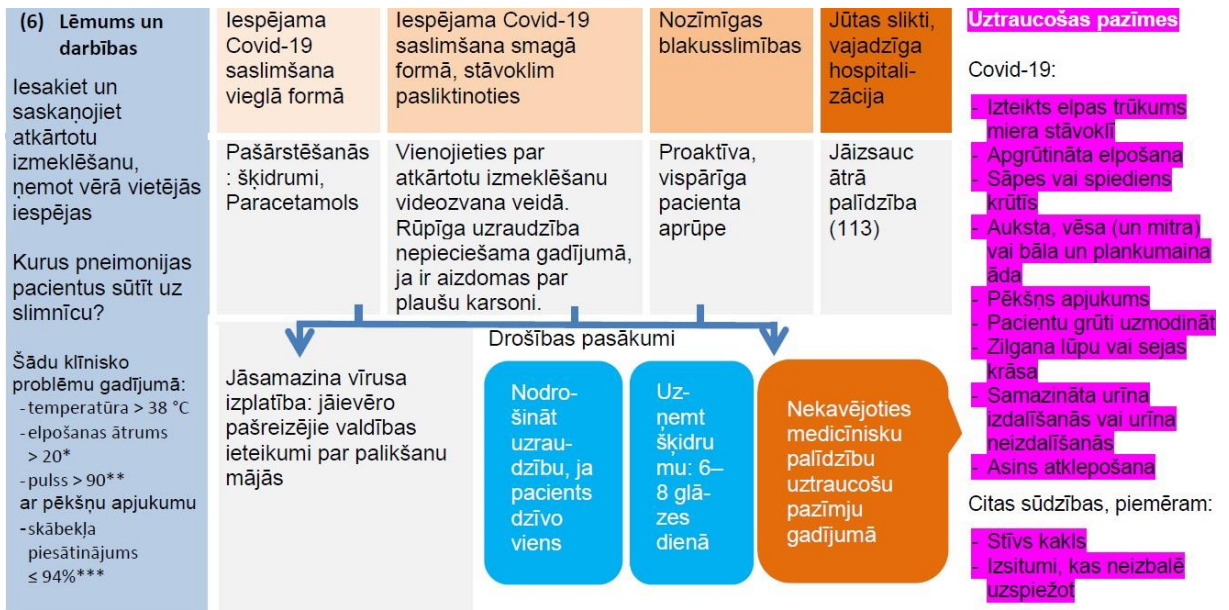
COVID-19 plaušu bojājumi mēdz izpausties kā perfūzijas defekts (t. i., grūtības pārnest skābekli pāri *alveolārajai membrānai*), nevis elpošanas defekts (grūtības nogādāt gaisu alveolās kā astmas gadījumā).

2.2. COVID-19: neklātienes 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.

<p>(1) Sagatavošanās</p> <p>Sagatavojieties un izvēlieties savziņšanās veidu</p>	<p>Glabājiet SPKC vietnē publicētos ieteikumus ērti pieejamā vietā: https://spkc.gov.lv/lv/</p>	<p>Videozvans ir noderīgs šādos gadījumos: - smagas slimības; - satraukti pacienti; - blakusslimības; - vājdzirdīgi pacienti.</p>	<p>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.</p>	<p>Klīniskās pazīmes</p> <p>Klepus</p> <p>T37,5–38 °C</p> <p>T>38 °</p>
<p>(2) Savienošāns</p> <p>Ja iespējams, veiciet videozvanu; ja nē – zvaniet pa telefonu</p>	<p>Pārbaudiet video un audio savienojumu</p> <p>Vai redzat un dzirdat mani?</p>	<p>Identificējiet pacientu</p> <p>Vārds Dzimšanas datums</p>	<p>Noskaidrojiet pacienta atrašanās vietu</p> <p>Kur jūs pašlaik atrodaties?</p>	<p>Pierakstiet pacienta telefona numuru gadījumam, ja savienojums pārtrūkst</p> <p>Pēc iespējas rūpējieties par pacienta privātumu</p> <p>Nogurums</p> <p>Krēpas</p> <p>Elpas trūkums</p>
<p>(3) Sazvanišanās</p> <p>Uzreiz noskaidrojiet pacienta stāvokli</p>	<p>Ātrais novērtējums</p> <p>Ja pacients izskatās vai izklausās ļoti slim, piemēram, pārāk aizelsies, lai parunātu, uzreiz uzdodiet galvenos klīniskos jautājumus</p>		<p>Noskaidrojiet, ko pacients konsultācijā vēlas saņemt, piemēram: - klīnisko novērtējumu; - nosūtījumu; - izziņu; - drošības sajūtu; - padomus par pašizolāciju.</p>	<p>Muskuļu sāpes</p> <p>Sāpošs kakls</p> <p>Galvassāpes</p>
<p>(4) Medicīnas vēsture</p>	<p>Saskare</p> <p>Tuvs kontakts ar apstiprinātu Covid-19 pacientu Ģimenes loceklis nejutās labi Profesija riska grupā</p>	<p>Pašreizējās slimības vēsture</p> <p>Pirmo simptomu parādīšanās datums</p>	<p>Biežākās izpausmes</p> <p>Klepus Nogurums Drudzis Elpas trūkums</p> <p>Klepus parasti ir sauss, bet mēdz būt arī krēpas</p> <p>Līdz 50% pacientu konsultācijas laikā nav drudža pazīmes</p>	<p>Drebuļi</p> <p>Aizlikts deguns</p> <p>Nelabums vai vemšana</p>
<p>(5) Izmeklēšana</p> <p>Pēc iespējas novērtējiet pacienta fizisko un garīgo veselību</p>	<p>Telefona sarunas laikā lūdziet pacientam pašam vai aprūpētājam aprakstīt: - elpošanas stāvokli; - sejas un lūpu krāsu.</p>	<p>Videozvana laikā noskaidrojiet: - kā pacients kopumā izturas - kāda ir pacienta ādas krāsa.</p>	<p>Pārbaudiet elpošanas funkcijas: smagi slimi pacienti nereti nespēj runāt pilnos teikumus</p> <p>Vai jums ir apgrūtināta elpošana?</p> <p>Vai šodien ir sliktāk nekā vakar?</p> <p>Kā elpas trūkums jums traucē?</p>	<p>Caureja</p> <p>Jebkādas blakusslimības</p> <p>Ožas un garšas sajūtu traucējumi</p>
<p>Pacients varētu izdarīt dažus mērījumus, ja viņam ir mājās savi medicīniskie piederumi:</p>		<p>- Temperatūra; - Pulss; - Elpošana; - TA; - Pulsa oksimetrija.</p>	<p>Pacienta izdarītos mērījumus vērtēt kritiski, ņemot vērā vispārējo stāvokli.</p>	



* Elpas vilcieni minūtē

** Sītiņi minūtē

*** Ja pašam ir iespēja noteikt pulsa oksimetrijas rādījumu

2.3. COVID-19 pacienta veselības stāvokļa novērtējuma tabula

SARKANĀS TRAUKSMES KRITĒRIJI – 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:		
<ul style="list-style-type: none"> • 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 		<ul style="list-style-type: none"> • Strauja un izteikta elpošanas pasliktināšanās pēdējās stundas laikā • Jaunizveidojies elpas trūkums miera stāvoklī • Jaunizveidojusies nespēja pabeigt teikumus • Pēkšņs elpas trūkums 		<ul style="list-style-type: none"> • 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, pieceļoties 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 ĶMI)	0-2	3 vai vairāk	-	-	
KOPĀ						
REZULTĀTU INTERPRETĀCIJA						
Punktu skaits		Provizoriska interpretācija		Provizoriska 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>

2.4. 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 O₂ (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?

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

<p><u>Iestājoties un dinamikā pēc klīniskām indikācijām</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pilna asinsaina (limfocītu skaits) • ALAT, ASAT, kreatinīns, KFK, Ferritīns, CRO • Protrombīns, INR, Fibrinogēns, D-dimēri 	<p><u>Seroloģiskā izmeklēšana</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HBs ag • anti-HCV, ja iepriekš nav slimojis ar C hepatītu • HIV tests
<p><u>Riska novērtēšanai</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LDH • Troponīns (ja ↑, atkārtoti ik 2-3 d.) • EKG (izvērtē QT) 	<p><u>Pēc klīniskām indikācijām</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemokultūra • EGR, prokalcitonīns • Urīna analīze, olbaltums urīnā • Il-6 • beta-HCG sievietēm reproduktīvā vecumā, ja aizdomas par grūtniecību
<p><u>Radioloģiskā izmeklēšana</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaušu Rtg • Bezkontrasta CT plaušām tikai, ja tas mainīs taktiku 	<p><u>Infekciju kontrole</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 tests, ja nav iepriekš veikts • Testēšanu uz gripu, RSV un citiem respiratoriem vīrusiem • Ja aizdomas par superinfekciju, krēpu uzsējums vai PĶR, Legionellu ag urīnā, Streptokoku ag urīnā
<p><u>Imūnkompromitētiem pacientiem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krēpu izmeklēšana uz pneimocistu infekciju (bez krēpu inducēšanas) • Ja klīniski indikācijas, uzsējumi uz sēnītēm, ARB 	
<p><u>Papildus izmeklēšana pacientiem, kuriem plāno KS vai imūnterapiju</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Ārstēšanas ieteikumi īsumā hospitalizētiem pacientiem

Ārstēšanas ieteikumi īsumā, izvērtējot slimības smaguma pakāpi

Slimības smaguma pakāpe	Rekomendācijas	Piezīmes
<ul style="list-style-type: none"> 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 \geq vīrs 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 vīrs N un GFR $<$ 30 ml/min.

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.

Augsta riska pacientu identificēšana

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



Slimību profilakses un
kontroles centrs

Ieteikumi

**Medicīniskās apliecības par nāves cēloni
aizpildīšanai Covid-19 gadījumā**

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 piešķirusi 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* zilbēm. 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.




Cēloņsecības apliecināšanas piemērs gadījumā, kad Covid-19 bijis nāves iemesls:

I	Nāves cēlonis*	Laika intervāls starp sākumu un nāvi	SSK-10 kods
<p>Uz I a līnijas Slimība vai Stāvoklis, kas ved tieši nāvē </p> <p>Minēt saistīto notikumu ķēdi, ja tāda ir </p> <p>Zemākā lietotā līnijā norādiet nāves pamatcēloni (iemeslu) </p>	<p>a <i>Tiešais nāves cēlonis</i></p> <p>Akūtā respiratoriskā distresa sindroms</p>	2 dienas	J80
	<p>b <i>dēļ</i></p> <p>Cita vīruspneimonija</p>	10 dienas	J12.8
	<p>c <i>dēļ</i></p> <p>Covid-19 (vīruss identificēts)</p>	14 dienas	U071
	<p>d <i>dēļ</i></p>		
<p>II</p> <p>Citi nozīmīgi stāvokļi, _____</p> <p>kas veicināja nāves iestāšanos _____</p> <p>(laika intervāli iekavās pēc stāvokļa)</p>			
<p>* Tas nozīmē slimību, ievainojumu, vai komplikāciju, kas izraisīja nāvi Tas nenozīmē miršanas veidu, piemēram, sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, šoks, tūska u.tml.</p> <p><u>Sievietēm nāve iestājas:</u> <input type="checkbox"/></p> <p>1- grūtniecības laikā; 2- 42 dienas pēc grūtniecības beigām; 3- 42 dienas-1g. pēc grūtniecības beigām</p>			




- 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 iekļaujamas apliecības II daļā:

I	Nāves cēlonis*	Laika intervāls starp sākumu un nāvi	
<p>Uz I a līnijas Slimība vai Stāvoklis, kas ved tieši nāvē </p> <p>Minēt saistīto notikumu ķēdi, ja tāda ir </p> <p>Zemākā lietotā līnijā norādiet nāves pamatcēloni (iemeslu) </p>	<p>a <i>Tiešais nāves cēlonis</i></p> <p>Akūtā respiratoriskā distresa sindroms</p>	2 dienas	J80
	<p>b <i>dēļ</i></p> <p>Cita vīruspneimoniya</p>	10 dienas	J12.8
	<p>c <i>dēļ</i></p> <p>Covid-19 (<i>suspecta</i>) ja vīruss nav identificēts</p>	12 dienas	U07.2
	<p>d <i>dēļ</i></p>		
<p>II</p> <p>Citi nozīmīgi stāvokļi, kas veicināja nāves iestāšanos (laika intervāli iekavās pēc stāvokļa)</p>		<p>Koronāro artēriju slimība (5 gadi), II tipa cukura diabēts (14 gadi), Hroniska obstruktīva plaušu slimība (8 gadi) I25.1, E11.9, J44.9</p>	
<p>* Tas nozīmē slimību, ievainojumu, vai komplikāciju, kas izraisīja nāvi Tas nenozīmē miršanas veidu, piemēram, sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, šoks, tūska u.tml.</p> <p><u>Sievietēm nāve iestājas:</u> <input type="checkbox"/></p> <p>1- grūtniecības laikā; 2- 42 dienas pēc grūtniecības beigām; 3- 42 dienas-1g. pēc grūtniecības beigām</p>			

- Nāves pamatcēlonis 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  Minēt saistīto notikumu ķēdi, ja tāda ir  Zemākā lietotā līnijā norādiet nāves pamatcēloni (iemeslu) 	a <i>Tiešais nāves cēlonis</i> Akūtā respiratoriskā distresa sindroms	3 dienas	J80
	b <i>dēļ</i> Covid-19 (vīruss identificēts)	1 nedēļa	U07.1
	c <i>dēļ</i>		
	d <i>dēļ</i>		
II Citi nozīmīgi stāvokļi, kas veicināja nāves iestāšanos (laika intervāli iekavās pēc stāvokļa) _____ HIV infekcija _____ (5 gadi) _____ B24 * 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> <input type="checkbox"/> 1- grūtniecības laikā; 2- 42 dienas pēc grūtniecības beigām; 3- 42 dienas-1g. pēc grūtniecības beigām			

- Nāves pamatcēlonis uz b līnijas – Covid-19
- HIV infekcija šajā gadījumā norādīta veicinošais faktors

E – Covid-19 kā tiešais nāves cēlonis grūtniecības gadījumā

I	Nāves cēlonis*	Laika intervāls starp sākumu un nāvi	SSK-10 kods
<p>Uz I a līnijas Slimība vai Stāvoklis, kas ved tieši nāvē</p> <p>Minēt saistīto notikumu ķēdi, ja tāda ir</p> <p>Zemākā lietotā līnijā norādiet nāves pamatacēloni (iemeslu)</p>	<p>a <i>Tiešais nāves cēlonis</i></p> <p>Cita vīruspneimonija Elpošanas sistēmas slimības, kas sarežģīt grūtniecību</p>	8 dienas	J12.8 O99.5
	<p>b <i>dēļ</i></p> <p>Covid-19 (vīruss identificēts) Citas vīrus slimības, kas sarežģīt grūtniecību</p>	12 dienas	U07.1 O98.5
	<p>c <i>dēļ</i></p>		
	<p>d <i>dēļ</i></p>		
	<p>II Citi nozīmīgi stāvokļi, kas veicināja nāves iestāšanos (laika intervāli iekavās pēc stāvokļa)</p> <p style="text-align: right;">Grūtniecība _____</p>		
<p>* Tas nozīmē slimību, ievainojumu, vai komplikāciju, kas izraisīja nāvi Tas nenozīmē miršanas veidu, piemēram, sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, šoks, tūska u.tml.</p> <p><u>Sievietēm nāve iestājas:</u> 1</p> <p>1- grūtniecības laikā; 2- 42 dienās pēc grūtniecības beigām; 3- 43 dienas-1g. pēc grūtniecības beigām</p>			




- Nāves pamatacēlonis 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
<p>Uz I a līnijas Slimība vai Stāvoklis, kas ved tieši nāvē</p> <p>Minēt saistīto notikumu ķēdi, ja tāda ir</p> <p>Zemākā lietotā līnijā norādiet nāves pamatcēloni (iemeslu)</p>	<p>a <i>Tiešais nāves cēlonis</i></p> <p>Akūts transmūrāls priekšējās sienas miokarda infarkts</p>	2 dienas	I21.1
	<p>b <i>dēļ</i></p> <p>Koronārā sirds slimība</p>	5 gadi	I25.1
	<p>c <i>dēļ</i></p>		
	<p>d <i>dēļ</i></p>		
<p>II</p> <p>Citi nozīmīgi stāvokļi, kas veicināja nāves iestāšanos (laika intervāli iekavās pēc stāvokļa) Covid-19, vīruss identificēts (3 nedēļas) U07.1</p>			
<p>* Tas nozīmē slimību, ievainojumu, vai komplikāciju, kas izraisīja nāvi Tas nenozīmē miršanas veidu, piemēram, sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, šoks, tūska u.tml.</p>			
<p><u>Sievietēm nāve iestājas:</u> <input type="checkbox"/></p> <p>1- grūtniecības laikā; 2- 42 dienas pēc grūtniecības beigām; 3- 42 dienas-1g. pēc grūtniecības beigām</p>			

- 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 pamatcēloni (iemeslu) 	a <i>Tiešais nāves cēlonis</i> Akūta posthemorāģiska anēmija	1 diena	D62
	b <i>dēļ</i> Aortas atslāņošanās	1 diena	S25.0
	c <i>dēļ</i> Motociklista savainojums sadursmē ar autobusu satiksmes nelaiemes gadījumā	2 dienas	V24.4
	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.			
<u>Sievietēm nāve iestājas:</u> <input type="checkbox"/> 1- grūtniecības laikā; 2- 42 dienas pēc grūtniecības beigām; 3- 42 dienas-1g. pēc grūtniecības beigām			

- Pamatcēlonis ir uz c līnijas – satiksmes nelaiemes 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 Adn* 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>.
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/>.
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>.
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/>.
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>.
107. Caruana G, Croxatto A, Coste A T, Opota O, Lamoth F, Jatou 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>.
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>.
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>.
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>.
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>.
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.
113. ECDC Diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2, legūts no <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>
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. Homsy 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.20202008235>
122. Huang, Yi, Wang, Sihan, 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 (World 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 (World 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/coronavosuss/treatment
159. WHO Quideline development group for clinical management of COVID – 19 V3- 30-33 pgg
160. Golman ILLYE DCB, Hui DS Rremdisvir for 5 or10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J.med*, 2020
161. Furtado RHM, Bervanger O.Fonsecaa HA et all Azithromycin in addition to standar of care versus standart of care alone in the treatmentof patientsadmitted to the hospital with severe COVID-19*Lancet*.2020availableat <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3289692>
162. Beigel.JH.TomashekK.Dodd LERemdisvir for the treatment of COVID-19 – preliminery report. *N. Engl. J. Med* 2020 available www.neim.org/dei/101056.*NEJM*2007764
163. ArabiYM, MandourahY.HameedF.et.al Corticosteroid therapy for critical ill patients with middle East respiratory syndrome*AmJ.RespitCritCare 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 acces to remdesvir 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. Remdesvir 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 (remdesvir), 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](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](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/](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/](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](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](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](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. *Hepatology 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/>. Skatīts 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>. Skatīts 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. Deatrck 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. Arachchilage 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/coronavirus30-36
 294. Richardson S, Hirsch J, Nierhaus 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. Navej 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.aaaai.org/aaaai-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. Chhiba 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 fur 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, Chinea 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, Kuruville 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/NEJMc2009575
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_organ/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., Becker 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. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v1>
491. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.21.20179200v2.full.pdf>
492. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031994>