

# Neviena pandēmija sirds slimības nav atcēlusi

**Andrejs Ērglis, Dr. med.,**  
kardiologs, Latvijas Universitātes profesors,  
Latvijas Kardiologu biedrības prezidents,  
Latvijas Zinātņu akadēmijas viceprezidents

**Sanda Jēgere,**  
kardioloģe, zinātniskā asistente, Latvijas  
Universitātes Kardioloģijas un reģeneratīvās  
medicīnas institūts, Paula Stradiņa Klīniskā  
universitātes slimnīca

**Inga Narbute,**  
kardioloģe, zinātniskā asistente, Latvijas  
Universitātes Kardioloģijas un reģeneratīvās  
medicīnas institūts, Paula Stradiņa Klīniskā  
universitātes slimnīca

**Kristaps Ērglis,**  
šūnu laboratorijas biotehnologs, Latvijas  
Universitātes Kardioloģijas un reģeneratīvās  
medicīnas institūts, Paula Stradiņa Klīniskā  
universitātes slimnīca; A/S "Sistēmu inovācijas"  
attīstības direktors

**Mārtiņš Ērglis,**  
4. gada sirds ķirurģijas rezidents, zinātniskais  
asistents, Latvijas Universitātes Kardioloģijas  
un reģeneratīvās medicīnas institūts, Paula  
Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

**Vilnis Dzērve-Tāluts, Dr. med.,**  
kardiologs, Latvijas Universitātes Kardioloģijas  
un reģeneratīvās medicīnas institūta Zinātnes  
padomes priekšsēdētājs

**Indriķis Muižnieks, Dr. biol.,**  
profesors, Latvijas Universitātes rektors

*Huang Dee Nai – Chang (2600. gadā pirms mūsu ēras, pirmais zināmais ķīniešu  
medicīniskais raksts) „Labākie ārsti slimību novērš, viduvējie – ārstē pirms to  
acīmredzamām izpausmēm, bet sliktākie – ārstē jau pilnīgi uzplaukušu slimību”*

Veselība ir fiziskā, psihiskā (garīgā) un sociālā labklājība, ne tikai slimību trūkums. XXI gadsimtā cilvēku labklājības līmenis ir ievērojami uzlabojies, attīstoties zinātnē, tehnoloģijām un medicīnai, mainoties ideoloģijai, attieksmei pret sevi, sabiedrību un vidi. Šis pārmaiņas ir iespaidojušas pasaules demogrāfisko stāvokli un epidemioloģiju. Ja pagājušā gadsimta sākumā trīs galvenie nāves cēloņi bija pneimonija vai gripa, tuberkuloze, kuņģa un zarnu trakta infekcijas, tad šobrīd vadošais nāves iemesls pasaulē ir sirds un asinsvadu slimības (skat. 1. attēlu).

Līdz ar sanitāro prasību ieviešanu, daudzu mikroorganismu un antibiotiku atklāšanu, universālu vakcinācijas programmu uzsākšanu infekciju slimību apkarošanā ir gūti milzīgi panākumi. Kopš XX gadsimta otrās puses dominē sirds un asinsvadu, kā arī onkoloģiskās slimības. Lai gan saslimstība ar infekciju slimībām it kā mazinās, tomēr pēdējās simtgades laikā esam piedzīvojuši vairākas pandēmijas. Spāņu gripa, kuru izraisīja A(H1N1) tipa vīruss, 1918.–1919. gadā pasaulē nogalināja 20–50 miljonus cilvēku. Sekoja divas "maigākas" pandēmijas ar 1–4 miljoniem upuru katrā (1957.–1958. gadā Āzijas gripa, ko izraisīja A(H2N2) tipa vīruss, un 1968. gadā Honkongas gripa, ko izraisīja A(H3N2) tipa vīruss). Pēdējā nozīmīgā bija cūku gripas pandēmija 2009.–2011. gadā, kad pandēmijas pirmajā gadā

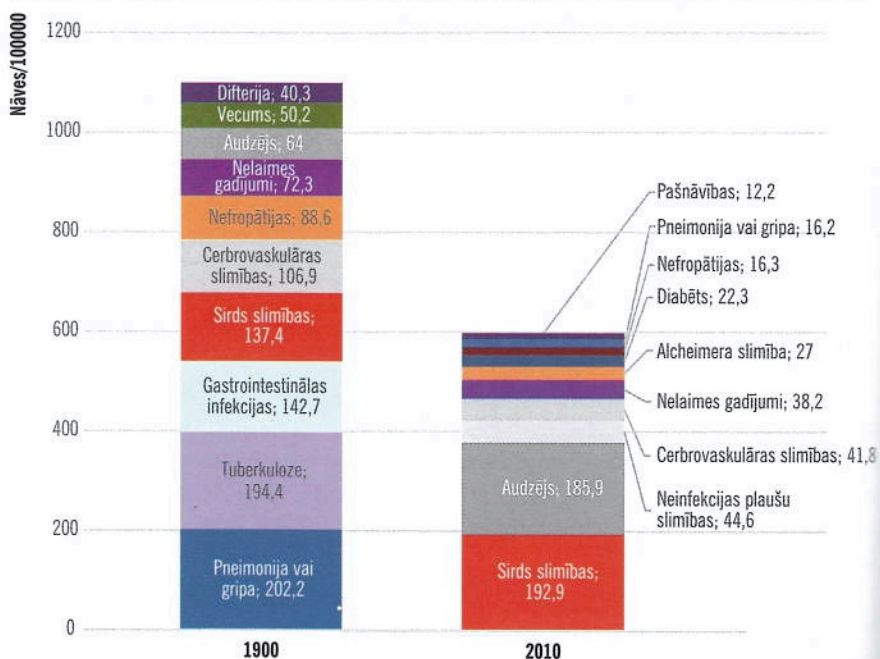
gripas A(H1N1) tipa vīruss nogalināja 100–400 tūkstošus cilvēku. [2]

Kopš 2020. gada 11. marta pasauli ir pārņēmusi koronavīrusa slimības 2019 (Covid-19) pandēmija, ko izraisa neseklātais smagā akūtā respiratorā sindroma koronavīruss 2 (SARS-CoV-2). Šo zoonotiskās izcelsmes vīrusu pirmo reizi diagnosticēja pacientiem ar neskaidras etioloģijas pneimonijām Ķīnā Hubei provincē Uhaņas pilsētā

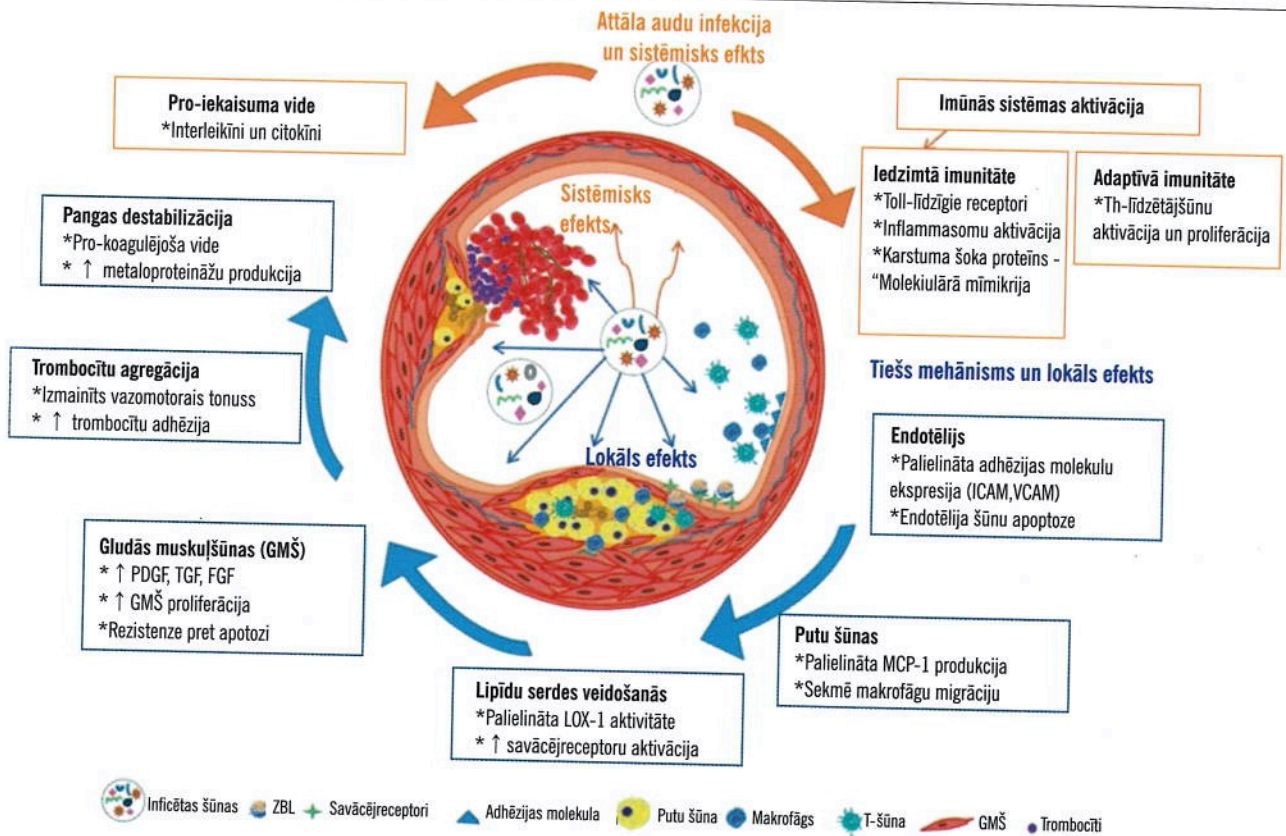
2019. gada nogalē. Pēc trim mēnešiem vīrusa izraisītā slimība jau bija sasniegusi pandēmijas līmeni ar vairāk nekā pusmiljonu saslimušo, no kuriem miruši vairāk nekā 30 000 cilvēku (dati uz 30.03.2020). [3,4]

Šajā rakstā aplūkosim pandēmiju izraisošo infekciju slimību ietekmi uz kardiovaskulāro sistēmu un izaicinājumiem kas rodas, ārstējot pacientus ar vai bez esošām sirds un asinsvadu slimībām.

1. attēls | Vadošie nāves iemesli ASV: 1900 vs 2010 [1]



2. attēls | Infekcijas loma ateroģenēzē [6]



**Ateroskleroze, iekaisums un infekcija**

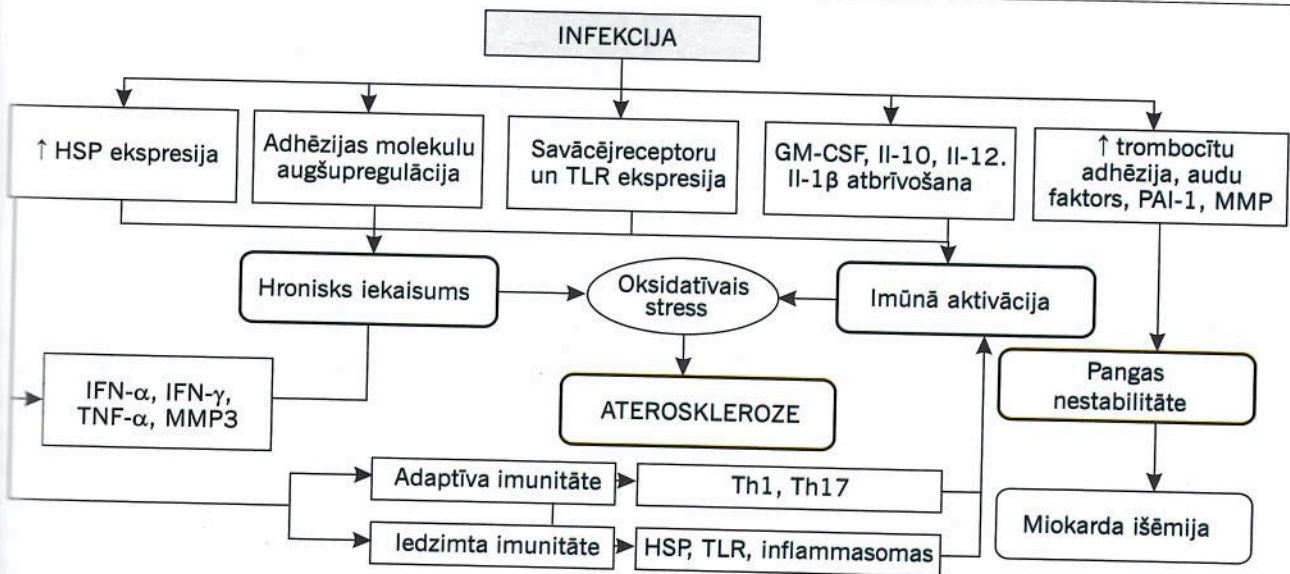
Ateroskleroze ir hroniska iekaisuma slimība, kuras nozīmīgs riska faktors un arī iemesls ir paaugstināts zema blīvuma lipoproteīna holesterīna (ZBLH) līmenis. ZBLH iekļūšana un uzkrāšanās artērijās iekšējā slānī

(intīmā) izraisa iekaisuma atbildes reakciju. Imūnsistēmas šūnas (makrofāgi, T šūnas, tuklās šūnas) dominē agrīnā aterosklerotiskā bojājumā, bet to izdalītās bioloģiski aktīvās vielas citokīni paātrina bojājumu progresiju. Akūta koronāra sindroma gadījumā aterosklerotiskās pangas ir bagātas ar imūnām

šūnām, kuru izdalītās bioloģiskās vielas (proteolītiskie enzīmi, protrombotiskas vielas) izraisa pangas kapsulas destabilizāciju, ruptūru un trombozi. [5]

Iekaisumu kā imūnās sistēmas atbildes reakciju novēro arī infekciju gadījumā. Daudz pētīta ir dažādu baktēriju un vīrusu,

3. attēls | Infekcijas loma ateroģenēzē [6]



piemēram, *Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Helicobacter pylori*, gripas A vīrusa, hepatīta C vīrusa, citomegalovīrusa un cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV), loma ateroģenēzē. Lai gan nevienam no patogēniem nav kauzāla ietekme uz aterosklerozi, tie var izraisīt tiešu asinsvadu endotēlija bojājumu, kā arī netieši – ar sistēmisku citokīnu atbrīvošanu – sekmēt aterosklerozes attīstību. Infekcijas patofizioloģiskā saistība ar aterosklerozi atspoguļota 2. un 3. attēlā. [6]

Rakstā analizēsim gripas vīrusa un nedaudz arī jaunā koronavīrusa (SARS-CoV-2) saistību ar ateroģenēzi un sirds slimībām.

## Gripa un kardiovaskulārās slimības

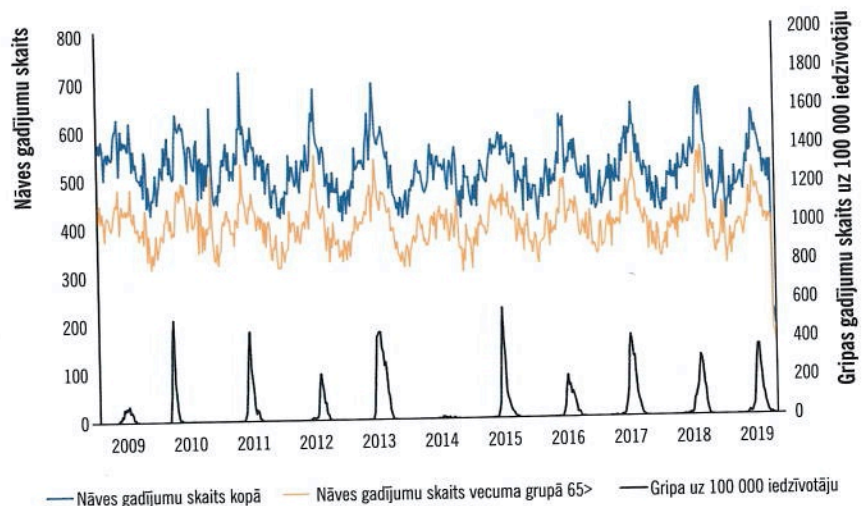
Gripa ir akūta infekcijas slimība, ko ierosina gripas vīrusi un kas noris epidēmijas vai pandēmijas veidā. Gripas vīrusi (A, B, C, D) ir apvalkoti vienkāršā RNS vīrusi ar negatīvu polaritāti. Tie pieder pie ribovīrusu (*Riboviria*) valsts, artikulu vīrusu (*Articulavirales*) kārtas, ortomiksovīrusu (*Orthomyxoviridae*) dzimtas. Katru gadu ar sezonālo gripu pasaulē saslimst no 5% līdz 20% cilvēku, t.i., no 340 miljoniem līdz 1,6 miljardiem cilvēku no kopējā 7,75 miljardu zemeslodes iedzīvotāju skaita. Ja sezonālās gripas fatalitāte pārsvarā nepārsniedz 0,1%, tad pandēmiju laikā mirstība ir ievērojami augstāka. Spāņu gripas laikā tā sasniedza pat 5–10%. [7]

Pēc jaunākajiem PVO aprēķiniem ik gadu pasaulē no gripas mirst 4,0–8,8 cilvēki uz 100 000 iedzīvotāju, t.i., apmēram 300–650 tūkstoši pasaules iedzīvotāju. Turklāt, līdz ar pacientu vecumu, mirstība palielinās. Pēc PVO datiem valstīs ar mazu mirstību no gripas, tostarp arī Latvijā, vecumā līdz 65 gadiem mirstība ir 0,8–5,3 cilvēki uz 100 000 iedzīvotāju, vecumā no 65 līdz 74 gadiem – 5,4–43,0, bet populācijā virs 75 gadiem – 9,3–277,7 cilvēki uz 100 000 iedzīvotāju. [8] Latvijā gan kopējam nāves gadījumu skaitam, gan mirstībai no sirds un asinsvadu slimībām piemīt zināma tendence uz sezonālību, ko, iespējams, var saistīt arī ar gripas izplatību ziemas mēnešos (skat. 4., 5., 6. attēlu).

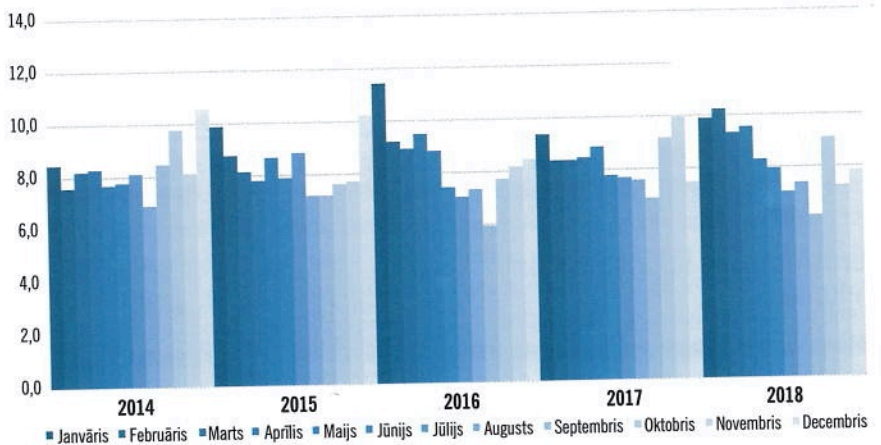
Gripas saistība ar kardiovaskulāriem notikumiem aprakstīta jau pagājušā gadsimta sākumā, kad gandrīz katras epidēmijas vai pandēmijas laikā novēroja arī “organisku sirds slimību” piķi. [9]

Akūta miokarda infarkta sastopamībā

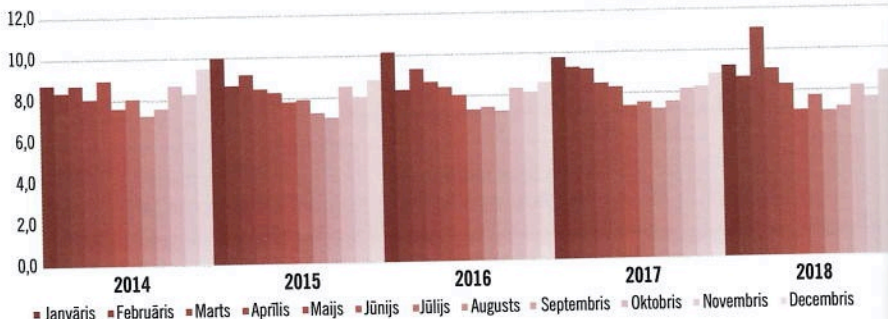
4. attēls Sezonālās pazīmes kopējā mirstībā un saslimstībā ar gripu pa nedēļām Latvijā (SPKC dati)



5. attēls Sezonālās pazīmes mirstībā no akūta miokarda infarkta Latvijā pa mēnešiem (SPKC dati)



6. attēls Sezonālās pazīmes mirstībā no sirds un asinsvadu slimībām Latvijā pa mēnešiem (SPKC dati)



novēro zināmu sezonālību ar augstāku incidenci tieši ziemas mēnešos, kas netieši norāda uz saistību ar gripu. Desmit gadījumu kontroles pētījumu meta analizē tika analizēts akūta miokarda infarkta biežums pēc gripas infekcijas, gripai līdzīgas infekcijas vai respiratorā trakta infekcijas cilvēkiem ar vai bez zināmas kardiovaskulāras anamnēzes. Pēc nesenas infekcijas miokarda infark-

ta risks pieauga divas reizes (izredžu attiecība OR 2.01 (95% CI 1,47–2,76)). [10]

Visbīstamākās ir pirmās 7 dienas pēc gripas diagnozes noteikšanas. Kanādā Ontārio provincē veiktā pētījumā miokarda infarkta incidence palielinājās līdz pat 6 reizēm [11], savukārt Lielbritānijā veiktā pētījumā pirmo 7 dienu laikā pēc gripas diagnozes noteikšanas divas reizes pieauga gan

miokarda infarkta, gan insulta risks. [12]

Gripas vīrusa proaterosklerotiskā darbība ir saistīta ar vairākiem mehānismiem. Pētījumos novērots, ka gripas vīruss veicina endotēlija adhēzijas molekulu ekspresiju, kā arī monocītu hemoatraktanta proteīna-1 (MCP-1) izdalīšanos, tādējādi veicinot aterosklerotiskā bojājuma veidošanos. Savukārt, palielinot plazminogēna aktivatora inhibitora-1 (PAI-1) līmeni un samazinot endotēlija slāpekļa oksīda sintēzes ekspresiju, gripas vīruss veicina aterosklerotiskās pangas rupu. [6]

## Gripas vakcinācija un kardiovaskulāri notikumi

Visefektīvākā cīņa pret infekcijas slimībām ir vakcinācija. Pietiekami daudz pierādījumu liecina par gripas vakcinācijas pozitīvo ietekmi, mazinot kardiovaskulāro risku. Astoņu gadījumu kontroles pētījumu meta analīze, kas ietvēra pacientus ar vai bez zināmas kardiovaskulāras slimības, liecina, ka vakcinācija pret gripu par gandrīz 30% samazina akūta miokarda infarkta attīstības risku (izredžu attiecība OR 0.71 (95% CI 0.56–0.91)). [10] Atsevišķos pētījumos pēc gripas vakcinācijas novērota arī insulta riska mazināšanās, retākas hospitalizācijas ar kardiovaskulārām vai cerebrovaskulārām slimībām. [13] Sešu randomizētu pētījumu meta analīzē ar 6735 pacientiem, kuru vidējais vecums bija 67 gadi un trešdaļai no viņiem anamnēzē bija zināma kardiovaskulāra slimība, gripas vakcinācija mazināja kopējo kardiovaskulāro notikumu risku par 36%, vislielākā riska redukcija bija pacientiem ar nesenu akūtu koronāru sindromu. Kardiovaskulārā mirstība un kopējā mirstība vakcinētiem un nevakinētiem pacientiem neatšķīrās. [14]

Šobrīd Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā

noris multicentru prospektīvs randomizēts klīniskais IAMI pētījums, kurā 4400 pacientu ar miokarda infarktu 24 stundas pirms un 72 stundas pēc PCI tiek randomizēti gripas vakcinācijai vai placebo. Pētījuma primārais efektivitātes galamērķis ir laiks līdz kopējai nāvei, atkārtotam miokarda infarktā vai stenta trombozei viena gada laikā.

Gripas vakcinācijas efektivitāte pierādīta arī pacientiem ar sirds mazspēju. Sešu novērojumu kohortas pētījumu analīzē 22 486 pacientiem ar sirds mazspēju gripas vakcinācija bija saistīta ar zemāku mirstības risku gan 1 gada apsekošanas laikā (riska attiecība RR 0,76 (95% CI 0,63–0,92)), gan ilgtermiņa novērošanā līdz 4 gadiem (riska attiecība RR 0,80 (95% CI 0,71–0,90)), turklāt gripas sezonas laikā mirstības risks mazinājās par gandrīz 50%. [15]

Vēl apjomīgākā meta analīzē, kurā iekļauti 178 158 pacienti ar sirds mazspēju, gripas vakcinācija ne tikai samazināja kopējo mirstību (HR 0.86 (95% CI 0.79–0.94)), bet arī hospitalizāciju skaitu (HR 0.69 (95% CI 0.55–0.86)). Savukārt kopējais hospitalizāciju skaits vakcinētiem un nevakinētiem pacientiem neatšķīrās. [16] Nesen publicēta arī Dānijas nacionālā reģistra analīze. Tajā iekļauti 134 048 pacienti vecumā virs 18 gadiem, kuriem no 2003. līdz 2015. gadam diagnosticēta sirds mazspēja. Vakcinācijas kalendāram un notikumiem sekots līdzī vidēji 3.7 gadu garumā (IQR 1.7–6.8 gadi). Vakcinācijas pārklājums svārstījās no 16% 2003. gadā līdz 52% 2015. gadā. Gripas vakcinācija par 18% mazināja gan kopējās, gan kardiovaskulārās nāves risku (abiem notikumiem HR 0.82 (95% CI 0.81–0.84.  $p < 0.001$ )). Lielāks ieguvums bija, ja vakcināciju veica agrīni (septembrī un oktobrī) un regulāri ik gadu, nevis intermitējoši. [17]

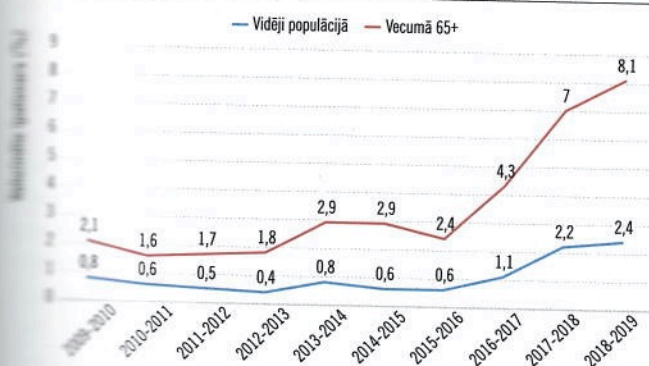
Neskatoties uz gripas vakcīnas efektivitāti, imunizācijas līmenis Latvijā ir nepiedoda-

mi zems, lai arī pēdējos gados gripas vakcīnācijas pārklājumam ir tendence pieaugt (skat. 7. attēlu). 2018.–2019. gada sezonā vakcinēto iedzīvotāju īpatsvars vecumā virs 65 gadiem bija tikai 8%. Salīdzinājumā ar citām Eiropas valstīm mazāks gripas vakcīnācijas pārklājums ir tikai Igaunijā, savukārt, Lielbritānijā tas pārsniedz 75%. Atbilstoši Eiropas Komisijas rekomendācijām Eiropas dalībvalstīs šajā vecuma grupā imunizācijas līmenim būtu jāsasniedz 75% (skat. 8. attēlu). Latvijā valsts kompensē vakcināciju pret gripu 50% apmērā personām, kuras vecākas par 65 gadiem, kā arī pieaugušajiem, kuri pieder pie kādas riska grupas, piemēram, pacientiem ar hroniskām kardiovaskulārām slimībām. Latvijas Kardioloģijas centrā vakcinācija pret gripu ir obligāta prasība pirms sirds operācijām, kā arī invazīvām procedūrām.

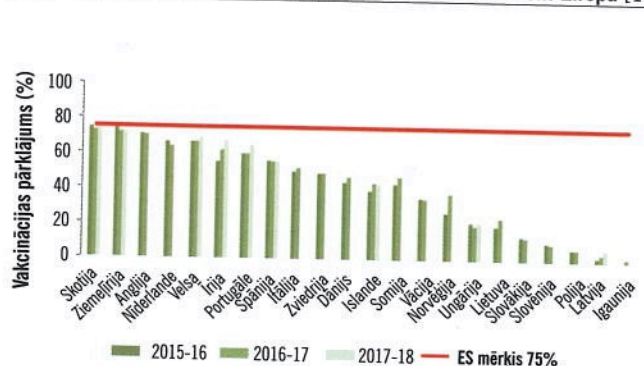
## Gripa gados vecākiem cilvēkiem

Lai gan gripas vakcinācija ir īpaši svarīga senioru vidū, pētījumos ir novērots, ka cilvēkiem, kuri vecāki par 65 gadiem, gripas vakcīnas efektivitāte ir ievērojami zemāka (17–53%) nekā jaunākiem cilvēkiem (70–90%). To skaidro ar imunitātes novecošanos. Cilvēkiem novecojot, samazinās patogēnu signālu atpazīšanas receptoru (PRR – *pattern recognition receptors*) ekspresija. Līdz ar to ir traucēta imūnsistēmas šūnu spēja atpazīt dažādu patogēnu, tai skaitā gripas vakcīnas asociētos molekulāros signālus (PAMP – *pathogen associated molecular patterns*) un sekretēt proinflatōru citokīnus (interleikīna-6, tumoru nekrozes faktora). Samazinās dendrītisko šūnu spēja fagocitēt antigēnus, ekspresēt patogēnu signālu atpazīšanas receptorus, migrēt uz limfmezgliem un aktivēt T-šūnas. Samazinās B-šūnu funkcija un naivo B-šūnu skaits.

7. attēls | Gripas vakcinācijas īpatsvars Latvijā (SPKC dati)



8. attēls | Gripas vakcinācijas īpatsvars vecākiem cilvēkiem Eiropā [18]



Līdz ar aizkrūtes dziedera involūciju samazinās arī naivo T-šūnu skaits. Tādēļ vecākiem cilvēkiem ir izmainīta gan iedzimtā (nespecifiskā), gan iegūtā (adaptīvā) imunitāte. [19] Imunoloģiskās sistēmas nomākumu var izraisīt arī citi tradicionāli sirds un asinsvadu slimību riska faktori, piemēram, hiperlipidēmija un cukura diabēts. Imunoloģiskās sistēmas nomākums, savukārt, ir saistīts ar sliktāku prognozi vīrusu infekcijas gadījumā, tai skaitā Covid-19 pacientiem.

### Koronavīrusi, SARS-CoV-2

Gandrīz mēnesi mēs dzīvojam koronavīrusa slimības Covid-19 pandēmijā. Koronavīrusi pieder pie lielas vīrusu dzimtas nidovīrusu kārtas un izraisa slimības gan dzīvniekiem, gan cilvēkiem. Lai gan vairumā gadījumu koronavīrusu infekcija noris kā viegla elpceļu saslimšana, šajā gadsimtā bijušas arī divas lielas epidēmijas. Smagā akūtā respiratorā sindroma koronavīrusa (SARS-CoV) epidēmijas laikā 2002.–2003. gadā no vairāk nekā 8000 saslimušajiem nomira apmēram 10% cilvēku, bet Tuvo Austrumu respiratorā sindroma koronavīrusa (MERS-CoV) epidēmijā 2012.–2013. gadā mirstība sasniedza pat 37% no 2.5 tūkstošiem saslimušo. [20]

Jaunais koronavīruss SARS-CoV-2 ir septītais koronavīruss, kurš spēj inficēt cilvēku. Uzskata, ka tā sākotnējais saimniekorganisms varētu būt sikspārnis. SARS-CoV-2 ir vienpavediena RNS vīruss ar pozitīvu genoma polaritāti; tā genoms sastāv no aptuveni 30 000 nukleotīdu bāzu. Vīrusa diametrs ir 50–200 nanometri un tas ir pārklāts ar ārējo apvalku.

Uz vīrusa virsmas esošais S proteīns saistās ar šūnu membrānā esošo angiotenzīna-konvertējošā enzīma 2 (ACE2) proteīnu un iekļūst šūnā endocitozes ceļā. Vislielāko ACE2 enzīma ekspresiju novēro uz plaušu alveolāro šūnu virsmas, kas kalpo par vīrusa galvenajiem ieejas vārtiem cilvēka organismā (skat. 9. attēlu). [21] ACE2 piedalās renīna-angiotenzīna kaskādē, angiotenzīnu II pārvēršot angiotenzīnā 1–7. Angiotenzīns II, iedarbojoties uz AT1 receptoriem, sekmē vazokonstrikciju, iekaisumu, nātrija un ūdens reabsorbciju, kā arī oksidatīvu stresu. Savukārt angiotenzīnam 1–7 ir pretēji efekti (vazodilatācija, antihipertensīva antifibrotiska pretiekaisuma iedarbība), līdz ar to ACE2 piemīt kardioprotektīvas, renoprotektīvas īpašības, kā arī tam ir liela loma plaušu aizsardzībā (skat. 10. attēlu). [22].

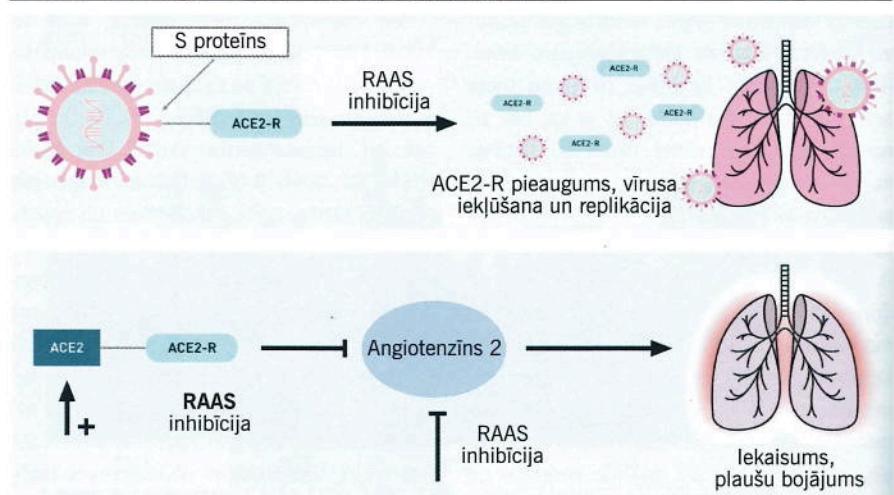
Vīrusam piesaistoties ACE2 proteīnam, notiek ACE2 aktivitātes lejupregulācija, bet ACE – enzīma, kas angiotenzīnu I pārvērš par angiotenzīnu II – aktivitāte netiek ietekmēta. Līdz ar to vīrusu iekļūst plaušās, repliķējas un izraisa audu bojājumu. ACE2 ekspresiju novēro arī citos orgānos, piemēram, sirdī, nierēs, endotēlijā un zarnās, īpaši zarnu epitēliālās šūnās. [23]

### Covid-19 epidemioloģija

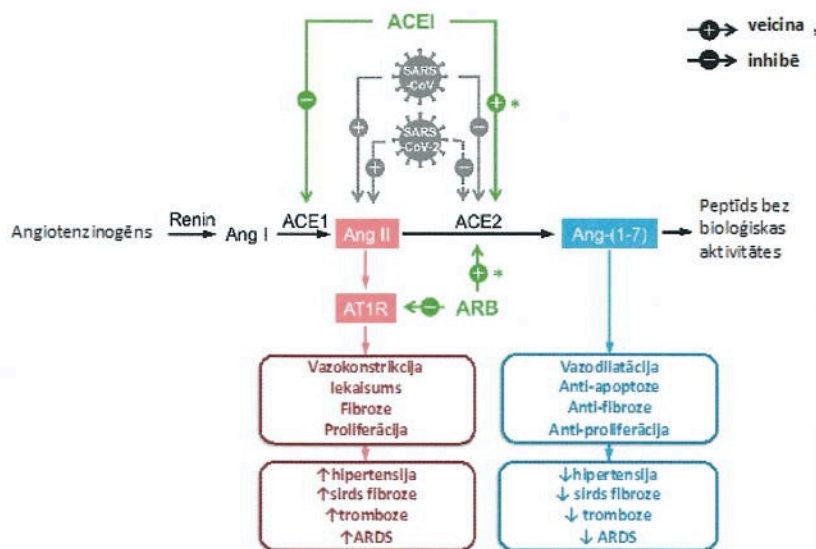
Šobrīd pasaulē reģistrēti vairāk nekā 800 000 Covid-19 pacientu, no kuriem miruši 4.8%. Vislielākais saslimušo skaits reģistrēts ASV, bet visvairāk upuru ir Itālijā,

kur mirstība no Covid-19 ir 11.4% (dati uz 31.03.2020.) (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>). Epidemioloģiskie aprēķini gan varētu būt neprecīzi. Pirmkārt, slimības izplatība, iespējams, ir daudz plašāka. Lielā daļā populācijas slimība var būt asimptomātiska vai viegli simptomātiska, valstīm ir atšķirīgi nosacījumi testu veikšanai, turklāt ne visos pasaules reģionos ir pietiekama diagnostisko testu pieejamība, tāpēc varētu būt neregistrēti gadījumi. No otras puses, ar Covid-19 saistīto nāves gadījumu skaits ne vienmēr nozīmē, ka nāves iemesls bijis SARS-CoV-2 infekcija. Tā varētu būt arī tikai pavadoša infekcija citas akūtas vai hroniskas slimības beigu stadijā. Nākotnē būs va-

9. attēls | Vīrusa patogenitāte un ACE-2 mehānisms [21]



10. attēls | ACE2 loma renīna-angiotenzīna sistēmā [22]



jadzīgs nāves iemeslu audits, lai precizētu ar Covid-19 saistīto patieso mirstību tajās pasaules valstīs, kur šobrīd mirušo skaita pieaugums ikdienu sastāda vairākus simtus cilvēku.

Epidemioloģiskās atšķirības dažādās valstīs saistāmas ar atšķirībām cilvēku dzīvesveidā, veselības aizsardzības pasākumos pret infekcijas slimībām un veselības aprūpes kapacitātē. Analizēta arī ģeogrāfiskā platuma un meteoroloģisko apstākļu loma infekcijas izplatībā. ASV zinātnieki izpētījuši, ka lielāka vīrusa transmisijas iespēja ir reģionos ar ģeogrāfisko platumu starp 30–50°Z paralēli, vidējo temperatūru 5–11°C un zemu relatīvo un absolūto gaisa mitrumu. [24]

SARS-CoV-2 infekciozitāte ir ievērojami augstāka nekā sezonālajai gripai. Ja sezonālajai gripai mediānais reprodukcijas skaitlis  $R_0$  ir 1.28 (IQR: 1.19–1.37), spāņu gripas epidēmijas laikā tas bija 1.80 (IQR: 1.47–2.27), tad Covid-19 pamata reprodukcijas skaitlis svārstās no 2.0–3.0. [25,26] Līdz ar to pandēmijas apmēri un prognoze šobrīd ir neskaidra, tādēļ jāturpina visi pasākumi jaunās infekcijas apkarošanā.

## COVID-19 klīniskās izpausmes

Slimībai ir raksturīga variabla gaita. Šobrīd visapjomīgākie dati ir Ķīnas Slimību kontroles un profilakses centra (SPKC) ziņojumā par vairāk nekā 70 000 pacientu. Viegla slimības gaita bija 81%, smaga – 14%, bet kritiska – 5% pacientu. [27] Pacienti pārsvarā bija vecumā no 30 līdz 79 gadiem (87%), 80 gadus veci un vecāki seniori bija 3%. Ja kopējā mirstība visā populācijā bija 2.3%, tad vecumā no 70 līdz 79 gadiem tā pieauga līdz 8,0%, vecumā virs 80 gadiem mirstība sasniedza 14,8%.

Vieglas un smagas slimības gaitas gadījumā Ķīnas SPKC ziņojumā nāves netika reģistrētas. Ar vieglu slimības gaitu pārsvarā saprata vīrusa infekcijas pazīmes (paaugstināta temperatūra, klepus, elpas trūkums, muskuļu sāpes, vājums, caureja), limfopēniju, kā arī vieglu pneimoniju.

Kritiski slimo pacientu grupā mirstība sasniedza 49%. Kritiska klīniskā aina ar elpošanas mazspēju, septisku šoku un/vai multiplu orgānu disfunkciju biežāk attīstījās pacientiem ar pavadošām blakusslimībām, piemēram, kardiovaskulārām slimībām, diabētu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību, hipertensiju un audzējiem.

## Kardiovaskulārās slimības pacientiem ar Covid-19

Līdz 2020. gada 13. nedēļai literatūrā pārsvarā ir pieejami ziņojumi no Ķīnas, līdz ar to varētu būt zināmas atšķirības, attiecinoši šos datus uz Eiropas un Latvijas populāciju. Sešu pētījumu meta analizē Covid-19 pacientiem hipertensija bija 17% gadījumu, sirds un asinsvadu slimības – 16%, bet cukura diabēts – 10% pacientu. Blakusslimības biežāk novēroja pacientiem ar smagu slimības gaitu, kad bija nepieciešama ārstēšana intensīvās terapijas nodaļā (ITN). Kardiovaskulārās slimības smagos gadījumos ITN novēroja 16,7% pacientu, savukārt pacientiem ārpus ITN – tikai 6,2% gadījumu (RR=3.30, (95% CI 2.03–5.36),  $P < 0.00001$ ). Akūtu miokarda bojājumu novēroja 8% pacientu (2.3% ārpus ITN, 24.5% ITN), līdz ar to ITN nodaļā risks pieauga 13 reizes (RR=13.48, 95% CI (3.60–50.47),  $P = 0.0001$ ). [28]

Ķīnas SPKC ziņojumā letalitāte laboratoriski apstiprinātos Covid-19 gadījumos bija 2.3%. Pacientiem ar blakusslimībām mirstība ir augstāka nekā kopējā populācijā. Pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām mirstība bija 10.5%, cukura diabētu – 7.3%, bet hipertensiju – 6.0%. [27]

Pacientiem ar hipertensiju ir vairāk ekspresēti ACE2 proteīni, līdz ar to varētu būt lielāka uzņēmība pret SARS-CoV-2. Lielāka iespēja saslimt ar Covid-19 ir vecākiem cilvēkiem ar kardiovaskulārām slimībām, jo vecums un citi kardiovaskulārie riska faktori (diabēts, paaugstināts holesterīna līmenis) nomāc imūnsistēmu, tādēļ pacienti ir vieglāk pakļauti arī SARS-CoV-2 infekcijai.

## Covid-19 kardiovaskulārās sekas

SARS-CoV-2 infekcija var izraisīt kardiovaskulārās komplikācijas, kā arī pasliktināt esošas kardiovaskulāras slimības gaitu. Literatūrā aprakstītās biežākās kardiovaskulārās komplikācijas ir aritmija, miokarda bojājums, miokardīts, akūts koronārs sindroms, venozā trombembolija, kardiogēns šoks un sirds mazspēja.

Daudziem pacientiem ar Covid-19 novēro paaugstinātu troponīna līmeni, ko var pavadīt arī izmaiņas elektrokardiogrāfijā un ehokardiogrāfijā. Aprakstīti gadījumi, kad pacients hospitalizēts ar sāpēm krūtīs un ST segmenta elevāciju elektrokardiogrammā, bet koronārās angiogrāfijas laikā obstruktīvu

koronāro artēriju slimību neatrod. Tas ir saistīts gan ar tiešu miokarda bojājumu smagas respiratoras infekcijas un hipoksijas dēļ, gan miokardīta attīstību. Troponīna līmeņa pieaugumu novēro pacientiem ar nieru mazspēju samazinātās ekskrēcijas dēļ.

Izteiktā iekaisuma atbilde uz vīrusa infekciju var izraisīt aterosklerotiskās pangas plīsumu, tāpēc Covid-19 pacientiem var attīstīties arī akūts koronārs sindroms.

Pacientu ar ST segmenta elevāciju ārstēšanas algoritmam Covid-19 diagnozes gadījumā nevajadzētu mainīties. Pacientu vēlamams nogādāt perkutānās koronāras intervences (PCI) centrā un neatliekami veikt perkutānu koronāru intervenci, personālam lietojot individuālos aizsardzības līdzekļus (sejas sargu vai aizsargbrilles, respiratoru, vienreizlietojamu ūdensizturīgu halātu ar garām piedurknēm, vienreizlietojamus cimdus), bet pacientam uzliekot ķirurģisko masku. Ja pacientu nav iespējams nogādāt PCI centrā 2 stundu laikā pēc pirmā medicīniskā kontakta ar pacientu, tad ir jāveic trombolīze. Intubācija un kardiopulmonāla reanimācija palielina respiratorā sekrēta aerosolizācijas risku, tāpēc pacientiem, kuriem, iespējams, ir nepieciešama intubācija, labāk to veikt pirms ierašanās kateterizācijas laboratorijā. Valstīs ar plašu Covid-19 izplatību un lielu inficēšanās īpatsvaru personāla vidū, STEMI ārstēšanas algoritms tiek pārskatīts un stabiliem pacientiem veic trombolītisko terapiju. Ja pacientiem ar miokarda infarktu ir aizdomas par Covid-19, vēlamams vispirms laboratoriski pierādīt vai izslēgt SARS-CoV-2 infekciju, tad lemt par indikācijām invazīvai ārstēšanai.

Pacientu nosūtīšana uz plānveida invazīvām manipulācijām ir individuāli apspriežams jautājums. [29] Daudzās valstīs ir pārtrauktas plānveida procedūras, lai taupītu slimnīcu resursus, mazinātu pacientu inficēšanos slimnīcas apstākļos. Mēs rekomendējam veikt ļoti rūpīgu katra individuālā gadījuma izvērtēšanu, balansējot starp Covid-19 inficēšanās risku un invazīvas procedūras atlikšanas risku. Lēmumu pieņemšanā piedalās gan invazīvais kardiologs, gan ģimenes ārsts un pacients, konsultācijas organizējot attālināti. Kā zināms, hronisks koronārs sindroms ietver plašu pacientu loku ar atšķirīgu slimības prognozi. Atsevišķās augsta riska pacientu grupās miokarda revaskularizācija (perkutāna koronāra intervence, koronāro artēriju šuntēšanas operācija) ne tikai mazina sūdzības, bet arī uzlabo prognozi (I klases indikācijas). Pie

augsta klīniskā un angiogrāfiskā riska kritērijiem var minēt III–IV funkcionālās klases slodzes stenokardiju, kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra stenozi virs 75% vai citu koronāro artēriju stenozi virs 80%, kā arī progresējošu sirds mazspēju, ja tai ir ishēmiska ģenēze. Lai novērstu hronisku pacientu pāreju “sprādzienbīstamā” akūtu pacientu plūsmā tuvākajā nākotnē, šādiem pacientiem būtu jāveic revaskularizācija arī pandēmijas apstākļos.

## Covid-19 ārstēšanas iespējas

Lai gan šobrīd Covid-19 ārstēšanā nav specifisku medikamentu vai vakcīnu, tomēr klīniskie novērojumi liecina par dažu preparātu un ārstēšanas metožu iespējamo efektivitāti. Pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām, medikamentozās terapijas izvēlē ir jābūt ļoti uzmanīgiem, jo daudziem no pretvīrusu preparātiem ir kardiovaskulāra toksicitāte, kā arī mijiedarbība ar kardiovaskulāriem medikamentiem.

Remdesivīrs ir RNS atkarīgās RNS polimerāzes nukleotīdu analogs inhibitori, kas tika radīts cīņai ar Ebolas vīrusu. Tam piemīt plaša spektra antivirāla aktivitāte pret RNS vīrusiem, tai skaitā SARS un MERS koronavīrusiem. Kardiovaskulāra toksicitāte nav aprakstīta. Šobrīd noris vismaz 9 pētījumi ar Covid-19 pacientiem, kuri hospitalizēti ITN, kā arī pacientiem ar vieglu un mērenu slimības gaitu.

Ribavirīns inhibē RNS un DNS vīrusu replikāciju, to izmanto hepatīta C ārstēšanā. Tieša kardiovaskulāra toksicitāte nav aprakstīta, bet antikoagulantu lietošanas gadījumā nepieciešama varfarīna devas korekcija. Covid-19 ārstēšanā to kombinē ar lopinavīru/ritonavīru, kā arī interferonu.

Lopinavīru/ritonavīru izmanto HIV ārstēšanā. Lopinavīrs ir proteāzes inhibitors, bet ritonavīrs inhibē CYP3A metabolismu, palielinot lopinavīra līmeni. Kardiovaskulārā toksicitāte ir saistīta ar sirds ritma vadīšanas traucējumiem – QT pagarināšanos, AV blokādi, *torsade de pointes* aritmijām. Novēro nozīmīgu mijiedarbību ar antiaritmiskiem medikamentiem, tādēļ to vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta. Izraisot CYP3A4 inhibīciju, ietekmē P2Y12 inhibitoru aktivitāti, samazinot klopīdogrela un prasugrela seruma koncentrāciju, bet palielinot tikagrelora koncentrāciju. Nepieciešama devas korekcija antikoagulantiem, kuri eliminācijas procesam izmanto CYP3A (rivaroksabāna, apiksabāna devas samazināšana vai atcelšana),

kā arī ir pastiprināts miopātiju attīstības risks, lietojot kopā ar statīniem.

Hlorokvīns/hidroksihlorokvīns – līdzeklis pret malāriju – ietekmē vīrusa/šūnas saplūšanu un atbrīvošanos, palielinot pH līmeni endosomās. Var būt tieša kardiotoxicitāte, restriktīvas vai dilatācijas kardiomiopātijas attīstība, kā arī sirds ritma vadīšanas traucējumi. Hlorokvīns inhibē CYP2D6, tādēļ var palielināt beta blokatoru koncentrāciju asinīs. Blakusefektu attīstība ir atkarīga no devas un terapijas ilguma, tāpēc īslaicīga Covid-19 pacientu ārstēšana varētu būt ar mazu blakusparādību risku.

Imunomodulācijas nolūkos dažiem pacientiem Ķīnā tika veikta nabassaites mezenhimālo cilmes šūnu transplantācija. Autori secina, ka šī terapija labvēlīgi regulē iekaisuma atbildes reakciju un veicina audu atjaunošanos un varētu būt perspektīva ārstēšanas metode. [30]

Tā kā SARS-CoV-2 vīrusi iekļūst šūnā, izmantojot ACE2 proteīnu kā receptoru, ir pretrūnīgs viedoklis par ACE inhibitoru un angiotenzīna receptoru blokatoru lietošanas drošību Covid-19 pandēmijas laikā. Tā kā šie medikamenti augšupregulē ACE2 proteīna ekspresiju, tie varētu palielināt cilvēku uzņēmību pret vīrusu. No otras puses ACE2 ir saistīts arī ar plaušu aizsargfunkciju. Ņemot vērā pieejamos datus, Eiropas, ASV un Kanādas vadošās kardiologu asociācijas uzskata, ka nav pierādījumu par saistību starp ACE inhibitoru un ARB terapiju un inficēšanos ar SARS-CoV-2 vai smagāku Covid-19 norisi, tādēļ pacientiem ir jāturpina iepriekš nozīmētā terapija atbilstoši vadlīnijām.

## Ieteikumi pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām:

- mazgāt rokas ar ziepēm un ūdeni vismaz 20 sekundes vai lietot roku dezinfekcijas līdzekļus;
- ievērot sociālo distancēšanos vismaz 2 m rādiusā no citiem cilvēkiem;
- turpināt lietot ārsta iepriekš nozīmētos medikamentus! Lai gan ir izskanējušas bažas par dažu antihipertensīvo preparātu (t.s. “prilu” un “sartānu”) drošību, pašreizējie pierādījumi liecina, ka šo medikamentu lietošana ir jāturpina;
- riska faktoru korekcija nav atcelta arī pandēmijas laikā:
  - paaugstinātu asinsspiedienu un holesterīnu, kā arī cukura diabētu ir jāturpina korigēt ar dzīvesveidu un medikamentiem;

- īpaši svarīgi ir nesmēķēt vai to nekaņējoties pārtraukt;
- pēc iespējas būt veselīgi un nepārēsties;
- vēlams būt aktīviem un nodarboties ar fiziskām aktivitātēm 1 stundu katru dienu – ieteicama ir vingrošana, pastaigas svaigā gaisā, braukšana ar velosipēdu, protams, ievērojot sociālo distancēšanos;
- jācenšas mazināt stresa līmeni – palīdzēs miega higiēna, meditācija, attālināta sazināšanās ar ģimenes locekļiem;
- pandēmijas laikā vēlams izvairīties no nevajadzīgām plānveida veselības pārbaudēm vai arī, ja iespējams, konsultēties ar ārstu attālināti;
- svarīgi būt vakcinētiem pret gripu un pret pneimokoku infekciju, lai izvairītos no sekundārās infekcijas pievienošanās Covid-19 slimniekiem.

## Noslēgumā

Vīrusa SARS-CoV-2 izraisītās slimības Covid-19 pandēmija ir mūsu visu šī brīža ierobežojums un izaicinājums. Vecākiem cilvēkiem ar jau esošām sirds slimībām un/vai hipertensiju ir lielāks risks inficēties ar SARS-CoV-2 vīrusu. Infekcija noris ar smagākiem simptomiem, biežāk ir nepieciešama ārstēšana intensīvās terapijas nodaļā un ir sliktāka slimības prognoze (augstāka mirstība). Tādēļ šajā pacientu grupā īpaši svarīgi ir infekcijas profilakses pasākumi (roku mazgāšana, sociālā distancēšanās u.c.), neaizmirstot par pamatslimības ārstēšanu un riska faktoru korekciju atbilstoši vadlīnijām (*Šīm rakstam seko klīniska gadījuma apraksts*).

Tomēr vienlaicīgi mums ir jāgatavojas dzīvei pēc pandēmijas. Ārkārtējam stāvoklim ir jāmaina mūsu valsts – pacientu, mediķu, politiķu un visu iedzīvotāju – domāšana un attieksme pret veselības aprūpi arī ikdienā. Sirds slimības neviena pandēmija nav atcēlusi. Sezonālīti mirstībā no I jeb kardiovaskulārām diagnozēm iespējams mazināsim, vakcinējot savus pacientus un sevi pašu pret gripu un citām apdraudošām infekcijām. Latvijas Kardiologu biedrība acīmredzot nav spējusi darīt pietiekami sadarbībā ar citām atbildīgajām institūcijām un biedrībām gripas vakcinācijas aptveres palielināšanā Latvijā. Tā kā SARS-CoV-2 ieradās pie mums no Ķīnas, atcerēsimies *Huang Dee Nai – Chang* (2600. gadā pirms mūsu ēras – pirmais zināmais ķīniešu medicīniskais raksts) pamācību “Labākie ārsti

slimību novērš, viduvējie – ārstē pirms to acīmredzamām izpausmēm, bet sliktākie – ārstē jau pilnīgi uzplaukušu slimību”.

## Pateicība

Latvijas kardiologu vārdā sakām lielu paldies Slimību profilakses un kontroles

centra komandai par profesionālo darbu un atbalstu ne tikai Covid-19 krīzes laikā, bet ik dienu daudzgu gadu garumā.

## Literatūra

- Jones, D.S., S.H. Podolsky and J.A. Greene. The burden of disease and the changing task of medicine. *N Engl J Med*. 2012. 366(25): p. 2333-2338.
- WHO. Past pandemics. 29.03.2020. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/pandemic-influenza/past-pandemics>
- Ghebreyesus and T. Adhanom. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on Covid-19 – 11 March 2020. 2020 26.03.2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005. 352(16): p. 1685-1695.
- Pothinini, N.V.K. et al. Infections, atherosclerosis and coronary heart disease. *Eur Heart J*, 2017. 38(43): p. 3195-3201.
- Johnson, N.P. and J. Mueller. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002. 76(1): p. 105-115.
- Iuliano, A.D. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*, 2018. 391(10127): p. 1285-1300.
- Public Health Weekly Reports for NOVEMBER 11, 1932. *Public Health Rep*, 1932. 47(46): p. 2159-2189.
- Barnes, M. et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*, 2015. 101(21): p. 1738-1747.
- Kwong, J.C. et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018. 378(4): p. 345-353.
- Clayton, T.C., M. Thompson and T.W. Meade. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J*. 2008. 29(1): p. 96-103.
- Madjid, M. et al. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J*. 2004. 31(1): p. 4-13.
- Udell, J.A. et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*, 2013. 310(16): p. 1711-17, kuri vecāki par 65 gadiem, 20.
- Fukuta, H. et al. The effect of influenza vaccination on mortality and hospitalization in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*, 2019. 24(1): p. 109-114.
- Rodríguez, B.S. et al. Influenza vaccination in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*, 2020. 106(5): p. 350-357.
- Modin, D. et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation*, 2019. 139(5): p. 575-586.
- Control, E.C.f.d.P.a. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States. 2018.
- Liu, W.M. et al. Aging and impaired immunity to influenza viruses: implications for vaccine development. *Hum Vaccin*, 2011. 7 Suppl: p. 94-98.
- Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 497-506.
- Driggin, E. et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 2020.
- Guo, J. et al. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc*. 2020. 9(7): p. e016219.
- Zhang, H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020.
- Sajadi, M.M. et al. 2020.
- Biggerstaff, M. et al. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis*, 2014. 14: p. 480.
- Zhang, S. et al. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (Covid-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis*, 2020. 93: p. 201-204.
- Wu, Z. and J.M. McGoogan. 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.
- Li, B. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on Covid-19 in China. *Clin Res Cardiol*, 2020.
- Welt, F.G.P. et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (Covid-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*, 2020.
- Atluri, S., L. Manchikanti and J.A. Hirsch. Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill Covid-19 Patients: The Case for Compassionate Use. *Pain Physician*. 2020. 23(2): p. E71-E83.