

Lietuvos mokslų akademijos COVID-19 komisija apie pandemiją ir jos valdymą

COVID-19 situacija Lietuvoje įgavo grėsmingą pobūdį. Priminsime, kad infekcinės ligos plinta, kai yra infekcijos šaltinis, palankūs plitimui keliai ir imli visuomenė. Rudens pradžioje nepavykus suvaldyti taškinių infekcijos židinių, užkratas paplito po visą šalį. Turimais pajėgumais jau nepavyksta ne tik užgniaužti infekcijos šaltinių, bet ir patikimai juos identifikuoti. Laukiant plataus masto vakcinacijos, šiandien pagrindinė COVID-19 kontrolės priemonė yra infekcijos plitimo kelių valdymas.

Žinoma, kad COVID-19 sukėlėjas SARS-CoV-2 virusas iš užkrėsto asmens išsiskiria su išskvepiamu oru. Ramiai kvėpuojant stambūs vandens lašeliai sklinda apie 1 metrą ir greitai nusėda, vidutinio dydžio – iki 2 metrų. Smulkiausias dalelės (aerozoliai) pasiskleidžia žymiai didesniais atstumais ir ilgai išsilaiko ore. Kuo stambesnis lašelis, tuo daugiau virusų jis gali nešti. Įvairios barjerinės priemonės yra kliūtis vandens lašeliams plisti. Būtent todėl darbo vietose įrengiamos pertvaros, akivaizdus teisingai dėvimų kaukių ir skydelių, nosies purškalo apsauginis veiksmingumas. Paminėtina, kad nė viena šių priemonių neužtikrina šimtaprocentinio saugumo, tačiau jų naudojimas žymiai sumažina užsikrėtimo riziką. Kuo trumpiau esame galimo kontakto zonoje, tuo mažesnė tikimybė užsikrėsti. Intensyvus patalpų vėdinimas mažina ore esančių dalelių koncentracijas.

Deja, mūsų visuomenėje šios priemonės tinkamo rezultato nedavė. Kiekvieną dieną registruojama dešimtys mirčių, tūkstančiais skaičiuojame užsikrėtusiuosius, girdime nuomonių, kad jų gali būti dar daugiau, nes ne visi tinkamai tiriami ir registruojami. Gydytojai dirba ekstremaliu režimu, ribojamos kitos medicininės paslaugos. Esant tokioms aplinkybėms, griežtas karantinas yra vienintelė priemonė infekcijai pažaboti. Tai drastiška priemonė, labai paveikianti visuomenės gyvenimą, jos veiksmingumas priklauso nuo apribojimų masto ir jų taikymo trukmės. Deja, daliniai ar trumpalaikiai karantinai nepasiteisino, todėl maksimalaus griežtumo ir tinkamos trukmės karantinas yra vienintelė priemonė esamai situacijai stabilizuoti.

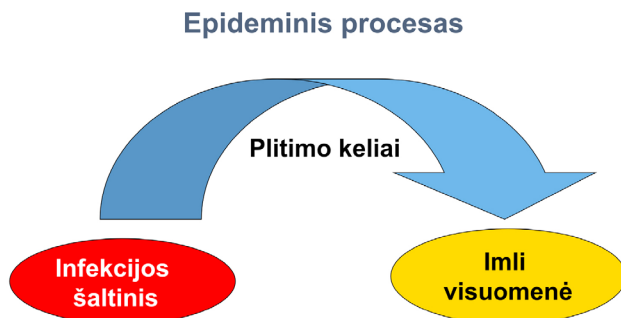
Vakcinų skiepijimas yra poveikis į trečiąją epideminio proceso grandį – imliąją visuomenę. Labai laukiame didesnių vakcinų kiekių, įgalinančių pradėti plataus masto skiepijimo kampaniją. Pabrėžiame, kad šiuolaikinėje Europoje registruojamos tik aukštus saugumo ir veiksmingumo standartus atitinkančios vakcinos ir šia prasme COVID-19 vakcinoms nedaroma jokių išimčių. Pradėjus skiepijimus dar būtina tęsti karantino priemones. Tinkamai įskiepijus dvi vakcinos dozes, maždaug po mėnesio nuo pirmosios dozės pasiekama pasiektojo apsauga. Tam, kad vakcinacija turėtų įtakos ne tik asmens, bet ir visuomenės saugumui, būtina paskiepyti 60–70 % gyventojų. Net esant optimalioms sąlygoms, skiepijimo kampanija užtrunka kelis mėnesius. Tai nelengva užduotis, tam turime ruoštis. Būtina ne tik užtikrinti tinkamą vakcinų tiekimą į Lietuvą, išspręsti logistikos, šalčio grandinės reikalavimus, parengti metodinę medžiagą, bet ir apmokyti medikus. Iš oficialių struktūrų pasigendama intensyvaus visuomenės informavimo. Apklausos rodo, kad negaudami tinkamos oficialios informacijos apie vakciną, numatomą jų skiepijimo tvarką ar atsakymų jiems rūpimus klausimus, žmonės abejoja skiepijimo saugumu ir nauda. Tokia situacija gali kelti grėsmę skiepijimo kampanijos sėkmei, todėl turi būti skubiai taisoma.



SARS-CoV-2 infekcijos ir jos sukeltos COVID-19 ligos situacija Lietuvoje pasiekė kritinį lygį. Valstybės lygiu pradedamos įgyvendinti didelės apimties priemonės, skirtos infekcijai suvaldyti. Ne visos šios priemonės tinkamai komunikuojamos visuomenei, todėl šiuo dokumentu norėtume apibendrintai išdėstyti Lietuvos mokslininkų pozicijas.

Pandemijos epidemiologija

Epideminis procesas – užkrečiamųjų ligų plitimo visuomenėje procesas, kurį sudaro trys pagrindinės dalys: infekcijos šaltinis, plitimo keliai ir imli visuomenė. Nesant bent vienos grandies, užkrečiamosios ligos neplinta. Užkrečiamųjų ligų kontrolė turi būti organizuojama visomis trimis kryptimis.



SARS-CoV-2 infekcijos šaltinis – infekuotas žmogus. Sergantieji kliniškai pasireiškiančia COVID-19 forma infekcijos sukėlėją su iškvėpiamu oru jau išskiria 1–2 dienas iki klinikinių simptomų pradžios ir iki 10 dienų po pirmųjų klinikinių simptomų. Tuo pagrįsta rekomendacija izoliuoti sergančiuosius 10 dienų. Sudėtingiau su besimptomiais infekcijos nešiotojais. Jeigu nėra žinomas tikslus kontakto ir galimo užsikrėtimo laikas, sunku nustatyti, kada tokie asmenys galėjo užsikrėsti. Labai prieštaringi duomenys ir apie tai, kiek laiko simptomų neturintys asmenys gali nešioti ir išskirti į aplinką virusą. Paminėtina, kad užsikrėtę nuo besimptomio nešiotojų asmenys gali sirgti labai sunkiai.

SARS-CoV-2 plitimo kelias – lašelinis per orą. Tai reiškia, kad iš infekuoto asmens SARS-CoV-2 išsiskiria per kvėpavimo takus. Sveikas imlus žmogus užsikrečia patekus sukėlėjui į kvėpavimo takus (įkvėpus) arba į akių gleivines (šis užsikrėtimo kelias vertinamas gana kontroversiškai). Virusas gana atsparus išorinėje aplinkoje. Aerosoliuose mažėjančiomis koncentracijomis jis išlieka aktyvus iki trijų valandų, ant kartono (pakuotės) – iki paros, ant plastiko, nerūdijančio plieno paviršių – iki 2–3 dienų. Jeigu šiuos paviršius liečiame rankomis, po to jomis liečiame veidą, patriname akis ar užkrėstus daiktus paimeime į burną, ant šių paviršių esantis virusas gali patekti į nosiaryklės gleivinę ir užkrėsti imlų asmenį. Iš esmės tai yra lašelinis plitimo kelias per orą, nors jo realizavimo veiksniai yra aplinkos objektai. Tuo paaiškinama rankų higienos ir aplinkos dezinfekavimo svarba.

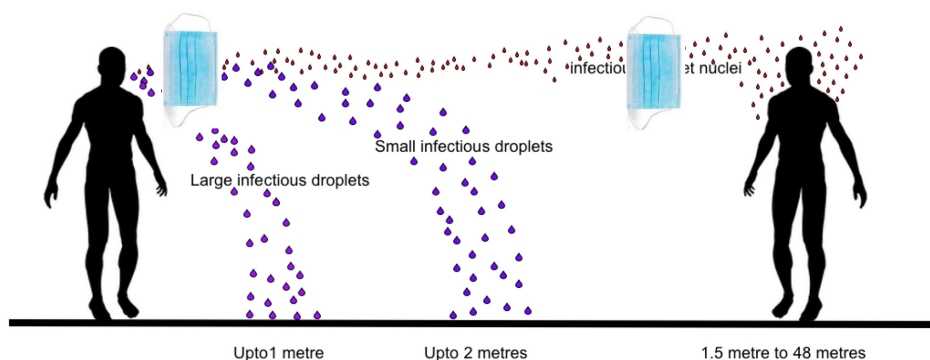
Imli visuomenė – atsparumo bet kuriems patogeniniams mikroorganizmams neturintys asmenys. Kalbant apie SARS-CoV-2 infekciją, – tai mes visi. Kokio nors gamtinio atsparumo šiam virusui nėra. Yra tik du keliai specifiniam atsparumui įgyti: liga su visomis jos rizikomis arba vakcinų įskiepijimas. Vakcinų skiepijimu siekiama kelių tikslų. Paskiepijus konkretų asmenį pasiekama asmens apsauga. Vakcinacijos pradžioje pagrindinis skiepijimo tikslas yra didžiausios rizikos ar valstybei svarbiausių populiacijų apsauga (asmens apsauga). Plėtojant skiepijimų programas, didėjant paskiepytųjų skaičiui, skiepijimu be asmens apsaugos galima pasiekti ir visuomenės sveikatos tikslų. Pasiekus 60–70 % visuomenės imuniteto lygį, sustabdomas epideminio pobūdžio infekcijos plitimas visuomenėje. Esant aukštiesiems visuomenės imuniteto rodikliams, pakinta sukėlėjo cirkuliacijos visuomenėje intensyvumas, nuo



ligos apsaugomi ne tik paskiepytieji, bet rizika susirgti labai sumažėja ir dėl įvairiausių priežasčių neskiepytiems asmenims.

Dažnai tenka girdėti minint „bandos“ imuniteto terminą, kai kalbama apie visuomenės arba kolektyvinį imunitetą. Reikėtų vengti pažodinių vertimų iš kitų kalbų, o šiuo konkrečiu atveju – vertimo iš anglų kalbos „herd immunity“, ir „bandos imunitetas“ nevartoti. Nekompetentingai pasirinkę atitikmenis, valgysime „karštus šunis“ („hot dog“), „šepardo pyragą“ („shepard’s pie“) ir sulauksime kitų keistų dalykų. Angliškojo termino „herd immunity“ šaknys siejamos su 1923 metais paskelbta publikacija apie bakterijų paplitimą atliekant eksperimentą pelių bandoje ir vėliau kilusia diskusija (Topley, W., & Wilson, G. (1923). The Spread of Bacterial Infection. The Problem of Herd-Immunity. Journal of Hygiene, 21(3), 243–249. doi:10.1017/S0022172400031478). Beje, XXI a. anglų k. kalbant apie žmonių visuomenę ir jos imunitetą vartojami tokie terminai kaip, pavyzdžiui, „community immunity“, „population immunity“, „social immunity“. Terminas „herd immunity“ mėgstamas dėl jo trumpumo ir patogumo, palyginti su ilgesniu ir sunkiau ištariamu „community immunity“ (nors vis tiek būna pabrėžiama, kad kalbama apie žmonių visuomenės imunitetą ir apeliuojama į šį reiškinį). Dabartinėje lietuvių kalboje šiuolaikinę šio reiškinio sampratą perteikia „visuomenės“ ar „kolektyvinio“ imuniteto terminai. Mes netapatiname savęs su banda, nes esame visuomenė. Todėl teiktini vartoti visuomenės ar kolektyvinio imuniteto terminai.

Dar viena paminėtina sąvoka – „infekuojanti dozė“, kuri suprantama kaip į imlų organizmą patenkanti užkrato dozė, sugebanti sukelti infekcinį procesą ir susirgimą. Kiekvienam asmeniui infekuojanti dozė yra labai individuali, priklausanti nuo daugelio individualių aplinkybių: bendros organizmo būklės, gretutinių ligų, gleivinių būklės ir pan. SARS-CoV-2 plinta lašeliiniu būdu per orą, t. y. iš infekuoto asmens išsiskiria su iškvėpiamu oru, užsikrečiama virusui patekus į imlaus žmogaus kvėpavimo takus ar akių gleivines. Galimybė užsikrėsti priklauso ir nuo laiko, kurį imlus žmogus praleidžia potencialiai užkrėstoje patalpoje. Šios aplinkybės lemia pagrindines rekomendacijas: a) laikytis socialinio atstumo (mažesnė tikimybė įkvėpti užkrėsto oro); b) užtikrinti barjerines priemones – įrengti barjerus oro srautų plitimui darbo vietose, dėvėti kaukę (panašia lokalia barjerine priemone galėtų būti dabar vis populiarėjantys nosies purškalai); c) kiek įmanoma trumpinti laiką, praleidžiamą galimai infekuotoje aplinkoje.



Paminėtinas ir infekcinėms ligoms būdingas sezoniškumas. Panašu, kad būtent į šį infekcinių ligų epidemiologijos komponentą Lietuvoje buvo mažiausia atsižvelgiama. SARS-CoV-2 infekcija labai nauja: dar niekur pasaulyje nėra praėjęs bent vienas pilnas metinis šios infekcijos ciklas, todėl apie šios infekcijos sezoniškumą galime spręsti iš analogijų su kitomis infekcijomis. Gerai žinoma, kad kvėpavimo takų infekcijoms (pvz., gripui) būdingas sezoniškumas, kai didžiausias sergamumo pakilimas būna vėlyvą rudenį ir žiemą. Mažiau žinome apie SARS-CoV-2 infekcijos sezoniškumą. Paminėtinas JAV tyrėjų darbas. Aštuonis sezonus



LIETUVOS MOKSLŲ
AKADEMIJOS
COVID-19 KOMISIJA
APIE PANDEMIJĄ
IR JOS VALDYMĄ

buvo tiriamas gripo sezoniškumas siekiant išsiaiškinti tikslią gripo diagnostiką, tirti ir kiti vaikų kvėpavimo takų infekcijas sukeltantys virusai, tarp jų – ir koronavirusai. Nustatytas labai aiškus koronavirusinės infekcijos sezoniškumas, didžiausias pakilimo pikas buvo sausio ir vasario mėnesiais, o ryškiausias atoslūgis – vasaros mėnesiais. Nors buvo tirti kiti (ne SARS-CoV-2) koronavirusai, šis darbas labai svarbus, nes ilgiau sekant SARS-CoV-2 plitimą vis labiau matomas jo panašumas su straipsnyje publikuojamu kitų koronavirusų aktyvumu. Tai kelia tam tikrą nerimą, nes jeigu toks dėsningumas išliks, o taikomos viruso plitimo kontrolės priemonės bus nepakankamai veiksmingos, sausio ir vasario mėnesiais galime susidurti su dar didesniu SARS-CoV-2 aktyvumu. Tam turime būti pasiruošę.

SARS-CoV-2 virusas ir COVID-19 liga

Sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2 (angl. SARS-CoV-2) yra žmogaus koronavirusinės ligos 2019 metais (angl. COVID-19) sukėlėjas, kuris taksonomiškai priskirtas *Coronaviridae* šeimai, *Orthocoronavirinae* pošeimiui, *Betacoronavirus* genčiai. Filogenetiniai SARS-CoV-2 genomo tyrimai rodo, kad jo kilmė – natūrali (gamtinė), t. y. šio viruso natūralūs šeimininkai yra pasagnosiniai šikšnosparniai, o tarpiniai šeimininkai – malajiečių pangolinai. Struktūriškai SARS-CoV-2 sudaro viengrandinė tiesioginės (+) krypties RNR molekulė (~30 kb), kurią gaubia apvalkalas, susidedantis iš nukleokapsidės N baltymų ir dvisluoksnės lipidinės membranos su įsiterpusiais E ir M baltymais. Apvalkalo paviršiuje yra išsidėstę kuokos formos glikoproteinai (S baltymai), per kuriuos SARS-CoV-2 jungiasi su angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (ACE2) receptoriais, esančiais kvėpavimo takų epitelinių ląstelių, kraujagyslių endotelinių ląstelių, žarnyno epitelinių ląstelių ir kt. ląstelių membranose. Tokiu būdu virusas užkrečia ląsteles ir jose pradeda daugintis, t. y. replikuotis. SARS-CoV-2 replikacija vyksta ląstelės citoplazmoje dalyvaujant virusiniam fermentui – replikazei, trunka 24–48 val. ir sukelia ląstelės žūtį. Tai lemia organų, kuriuose yra viruso pažeistos ląstelės, funkcijos sutrikimus. Šiuo atžvilgiu pavojingiausias SARS-CoV-2 viruso sukeliamas klinikinis sindromas yra ūminis respiracinis distreso sindromas, sutrikdantis kvėpavimo funkciją ir nulemiantis gyvybei pavojingą būklę, dėl kurios žmogus gali mirti. Taigi, ūminis respiracinis distreso sindromas yra apibrėžiamas kaip esminis COVID-19 ligos klinikinis bruožas.

Genetinė analizė rodo, kad SARS-CoV-2 virusui būdingas kintamumas dėl jo genome atsirandančių taškinių mutacijų. Nuo COVID-19 pandemijos pradžios mokslininkai yra identifikavę daugiau nei 12 000 taškinių mutacijų skirtingų SARS-CoV-2 virusų linijų genomuose. Viena iš anksčiausiai įvykusių ir geriausiai aprašytų yra vadinamoji D614G mutacija, atsiradusi viruso gene, kuris koduoja S baltymą. Dėl šios priežasties S baltymo polipeptidinės grandinės 614 pozicijoje aminorūgštis aspartatas pasikeitė į gliciną. Tai įvyko pandemijos pradžioje Kinijoje (2020 m. sausio pabaigoje) ir lėmė dviejų pagrindinių SARS-CoV-2 linijų – D ir G – susidarymą. Pabrėžtina, kad ši mutacija lėmė G linijos virusų gebėjimą ~20 % greičiau plisti žmonių populiacijoje, palyginti su D linijos virusais. Būtent G linijos virusai paplito ir dominuoja Europoje bei JAV. Kita vertus, tyrėjai nenustatė reikšmingo skirtumo tarp D ir G linijų virusų, vertindami COVID-19 ligos klinikinį sunkumą. Atsiradusi D614G mutacija nėra lokalizuota svarbiausiame viruso S baltymo prie receptoriaus prisijungiančiame domene, todėl tai neturi sumažinti dabartinių vakcinų, sukeliančių antikūnų prieš S baltymą gamybą, veiksmingumo. Taigi, šiuo metu esamos vakcinės nuo COVID-19 ligos efektyviai veikia abiejų linijų SARS-CoV-2 virusus – D ir G. Visos kitos iki 2020 m. rugsėjo mėn. SARS-CoV-2 virusų genomuose užregistruotos mutacijos nėra sukėlusios esminių struktūrinių ir funkcinių pokyčių SARS-CoV-2 virusuose, todėl jos neturi įtakos vakcinų veiksmingumui. Reikėtų akcentuoti, kad koronavirusų, įskaitant SARS-CoV-2, egzozukleazė (ExoN) pasižymi korektūros funkcija, t. y. gebėjimu atitaisyti viruso replikacijos metu atsiradusias mutacijas. Dėl šios priežasties SARS-CoV-2 viruso mutacijų dažnis yra žymiai mažesnis, palyginti su kitais RNR turinčiais

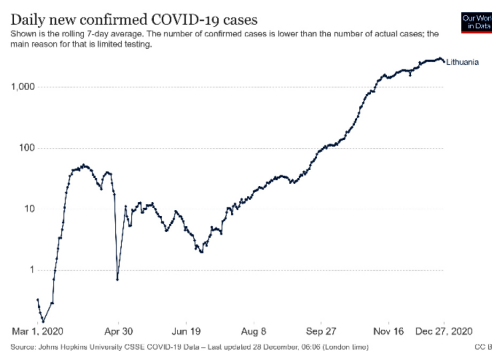
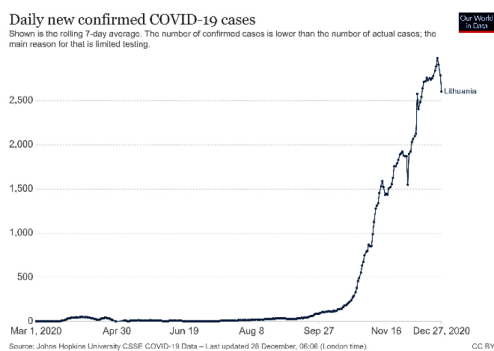


virusais (pvz., gripo virusu, žmogaus imunodeficitu virusu). Paskaičiuota, kad SARS-CoV-2 viruso genome atsiranda tik dvi taškinės mutacijos per vieną mėnesį, tai yra beveik dvigubai mažesnis dažnis, palyginti su gripo virusu. Remiantis SARS-CoV-2 genomuose užregistruotų mutacijų pobūdžiu ir palyginti nedideliu jų dažniu, galima daryti prielaidą, kad vakcinų nuo COVID-19 ligos veiksmingumas bus didelis.

Dabartiniu metu didelį susirūpinimą kelia naujasis SARS-CoV-2 variantas (SARS-CoV-2 VUI 202012/01), kuris 2020 m. rugsėjo mėn. pirmą kartą buvo identifikuotas Jungtinėje Karalystėje ir priskirtas B.1.1.7 linijai. Anglijoje iki 2020 m. gruodžio 13 d. šis naujasis viruso variantas nustatytas 1 108 asmenims, o Velse iki 2020 m. gruodžio 14 d. – 20 asmenų. Be to, Danijoje užregistruoti devyni asmenys, užsikrėtę naująja viruso atmaina, o Nyderlanduose ir Australijoje – po vieną asmenį. Tai rodo SARS-CoV-2 VUI 202012/01 varianto gebėjimą įsitvirtinti ir plisti žmonių populiacijoje globaliu mastu. Naujojo SARS-CoV-2 VUI 202012/01 varianto ypatumas yra tas, kad jis turi daugines S geno mutacijas, nulėmusias tam tikrus funkcinius S baltymo pokyčius, t. y. delecija 69–70, delecija 144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A ir D1118H. Viena iš svarbiausių mutacijų – N501Y yra lokalizuota S baltymo prie receptoriaus prisijungiančiame domene. Todėl naujasis viruso variantas pasižymi žymiai stipresniu gebėjimu prisijungti prie žmogaus ACE2 receptorių ir tokiu būdu efektyviau užkrėsti ląsteles, palyginti su esamais SARS-CoV-2 viruso variantais. Be to, atliktų tyrimų duomenys rodo, kad šio SARS-CoV-2 varianto plitimas visuomenėje yra 70 % efektyvesnis, palyginti su jau egzistuojančiomis viruso atmainomis. Vadinasi, įvykusios mutacijos padidino SARS-CoV-2 viruso infektyvumą. Kita vertus, iki šiol nėra nustatyta, kad žmonės, užsikrėtę naująja SARS-CoV-2 atmaina, sirgtų sunkesne COVID-19 ligos klinicine forma. Pabrėžtina, kad laboratorijos, kurios taiko atvirkštinės transkripcijos PGR metodą identifikuojant SARS-CoV-2 virusą, turėtų patikrinti pradmenų, naudojamų viruso S genui nustatyti, nukleotidų sekas, atsižvelgiant į atsiradusias mutacijas S gene. Deja, bet dar nėra atlikta tyrimų, įvertinančių dabartinių vakcinų nuo COVID-19 ligos gebėjimą apsaugoti nuo SARS-CoV-2 VUI 202012/01 viruso sukeltos infekcijos. Tokios studijos bus atliekamos artimiausiu metu. Tačiau, nepaisant įvykusių mutacijų, vakcinų veiksmingumas neturėtų ženkliai sumažėti dėl jų savybių stimuliuoti tiek humoralinį imunitetą, tiek ir ląstelinį imunitetą.

SARS-CoV-2 infekcijos dinamika Lietuvoje

Pandemijos plinta pagal tam tikrus dėsningumus. Atsiradus naujam patogeniui (pvz., visiškai naujai gripo viruso atmainai, SARS-CoV-2) pirmiausia naujasis sukėlėjas įsitvirtina aplinkoje. Tam turi įtakos daug veiksnių, pavyzdžiui, gyventojų tankis, socialiniai-kultūriniai, ekonominiai ypatumai, sveikatos priežiūros sistema, metų laikas ir kt.



LIETUVOS MOKSLŲ
AKADEMIJOS
COVID-19 KOMISIJA
APIE PANDEMIJĄ
IR JOS VALDYMĄ

Dieninių naujų susirgimų atvejų skaičius tiesinėje ir logaritminėje skalėje (šaltinis: <https://ourworldindata.org/coronavirus>).

Į Lietuvą SARS-CoV-2 buvo įvežtas vasario pabaigoje. Tai buvo pavieniai, taškiniai atvejai, aplink juos esančių kontaktų ratai buvo santykinai maži, o infekcijos plitimo greitis nedidelis. Neabejotinos reikšmės stabdant infekcijos plitimą turėjo kovo 16 d. paskelbtas karantinas, tačiau infekcijos įsigalėjimo periodas sutapo su koronavirusų sezoninio aktyvumo mažėjimo periodu, todėl pasiekti geri pandemijos valdymo rezultatai sietini tiek su karantinu, tiek ir su natūralios infekcijos fliuktuacijos ypatumais. Vasarą koronavirusų sezoninis aktyvumas mažėja. Neturime įrodymų, tačiau galima spėti, kad vasarą SARS-CoV-2 infekcija, pasireiškusį nedideliu besimptomėmis formomis, paplito po visą Lietuvą. Netiesioginiais įrodymais galėtų būti rudens protrūkiai mažuosiuose Lietuvos miestuose. Sezoninis koronavirusų aktyvumas pradeda kilti lapkričio pabaigoje, gruodžio mėnesį, aktyvumo piką pasiekia sausio ir vasario mėnesiais, o nuo kovo prasideda sezoninis atoslūgis. Šis sezoninis dėsningumas aprašytas tyrinėjant kitus, ne SARS-CoV-2, koronavirusus, tačiau COVID-19 susirgimų dinamika gana tiksliai kartoja aprašytą koronavirusų infekcijos sezoninę dinamiką. Deja, nepasiteisino Lietuvos ekspertų skelbtos prognozės apie numatomą COVID-19 piką lapkričio pabaigoje ir gruodžio mėnesį bei atoslūgį. Labiau tikėtinas anksčiau paminėtas koronavirusams būdingas sezoniškumas su piku sausio ir vasario mėnesiais. Tam turime ruoštis ir numatyti dar griežtesnes izoliavimo priemones, nes šiandien tai vienintelė SARS-CoV-2 kontrolės forma net ir pradėjus skiepijimą.

SARS-CoV-2 infekcijos Lietuvoje matematiniai modeliai

Iškilusi grėsmė reikalauja neatidėliotinių tarpdalykinių tyrimų, į kuriuos įsitrauktų įvairių sričių mokslininkai – medikai, epidemiologai, biochemikai, taip pat matematikai, statistikai ir duomenų analitikai, sugebantys greitai ir efektyviai apdoroti gaunamus duomenis, matematiniais-statistiniais metodais pateikti epidemijos plitimo projekcijas (scenarijus), taikomų suvaržymo priemonių efektyvumą, įvertinti ir analizuoti epidemijos sukeltus socioekonominius padarinius. Gauti plitimo modeliai yra kritiškai svarbūs numatant epidemijos piką ir suvaržymų poveikį susirgimų skaičiaus kreivės „plokštėjimui“ – taip pat tinkamam sveikatos sistemos funkcionavimui. Jei pavasarinėje (pradinėje) viruso plitimo fazėje toks VU, VDU, LSMU mokslininkų grupių naudojamų matematinių-statistinių metodų taikymas davė teigiamą rezultatą, tai rudeninė grėsmingesnė viruso plitimo fazė pareikalavo žymiai gilesnių metodų. Svarbu pažymėti, kad pradinėje viruso plitimo fazėje, kai duomenų buvo labai nedaug, teko remtis kitų šalių patirtimi, adaptuoti naudojamus epidemiologinius modelius Lietuvai. Dabar, sukaupus daugiau ir įvairesnių duomenų, yra galimybė konstruoti tikslesnius ir lankstesnius modelius. Kaip ir daugelio matematinių-statistinių modelių atveju, prognozavimo tikslumas ypač priklauso nuo turimų duomenų kokybės ir modelio abstrakcijos lygio. Daugelis pasaulyje naudotų prognozės modelių „sugriuvo“; tai lėmė įvairiausios priežastys – nekokybiški duomenys, neteisingos modelių prielaidos, didelis įverčių jautrumas, epidemiologinių dėsningumų ignoravimas ir kt. Pabrėžtina, kad realaus pasaulio sistemoms (socialinėms, biologinėms ir t. t.) taikomi matematiniai modeliai galioja tik su tam tikromis prielaidomis. Dėl šių prielaidų neapibrėžtumo tyrimai, atliekami modeliuojant epidemijos plitimo dinamiką, negali duoti aiškios klinikinės informacijos ar tiesioginių gairių visuomenei, tačiau sveikatos priežiūros specialistai turi apie juos žinoti ir naudoti planuodami savo sprendimus.

Laboratorinė diagnostika

Bet kurios infekcijos kontrolei labai svarbu turėti patikimas laboratorinės diagnostikos priemones, jas tinkamai taikyti. Laboratoriniais tyrimais arba identifikuojami mikroorganizmai (ar jų struktūros), vadinamieji antigenai, arba vertinama organizmo reakcija į infekciją (dažniausiai – tiriant antikūnus). Mikroorganizmus identifikuojantys testai būna



informatyvūs nuo ankstyvų infekcijos stadijų, neretai – dar prieš pasireiškiant ligos simptomams. Kad pasigamintų antikūnai, reikia laiko, dažniausiai – apie 2 savaites, todėl šie testai ankstyvai diagnostikai netinkami. Kartais netinkamai suprantami „greitieji“ testai. Svarbu tai, ką nustatome, atlikdami vieną ar kitą testą: antigenus ar antikūnus. Terminai „greitieji“ ar „tradiciniai“ atspindi tyrimo atlikimo technologiją, bet ne esmę.

Molekuliniai testai

Nuo COVID-19 pandemijos pradžios diagnostikos laboratorijos daugiausia taiko nukleorūgščių amplifikacija paremtus didelio specifiškumo ir jautrumo testus (pvz., AT-PGR) viruso genetinei medžiagai nustatyti. Šie testai Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO), JAV ligų kontrolės ir prevencijos centro (CDC), Europos ligų kontrolės ir prevencijos centro (ECDC) yra pripažinti kaip tinkamiausi SARS-CoV-2 infekcijai nustatyti. AT-PGR testai yra tikslūs ir jautrūs, tačiau testo atlikimo procedūra yra gana sudėtinga, reikalaujanti aukštos kvalifikacijos ir sudėtingos įrangos. Taip pat šie testai yra brangūs – vieno savikaina siekia apie 30 eurų.

Serologiniai testai

Serologiniai testai parodo virusui specifiskus antikūnus, kurie yra humoralinio imuninio atsako į infekciją rodiklis. SARS-CoV-2 infekcijos metu IgM ir IgG klasės antikūnai susidaro gana vėlai – praėjus 10–14 dienų po teigiamo PGR testo arba simptomų pasireiškimo. Todėl serologiniai testai netinka ūmios SARS-CoV-2 infekcijos diagnostikai, bet tinka persirgusiems asmenims identifikuoti. Susidarę antikūnai kraujyje išlieka daug ilgiau (kelis mėnesius) nei virusas nosiaryklėje (kelias dienas). Serologiniams tyrimams rekomenduojama naudoti validuotus serologinius testus, kurių specifiškumas yra ne mažesnis nei 99,5 %, jautrumas – ne mažesnis nei 90 %. Šiuos testus rekomenduojama naudoti praėjus ne mažiau nei 14 dienų po simptomų pradžios arba teigiamo PGR testo. Jie netinka ūmios infekcijos diagnostikai, o IgM antikūnų nustatymas neparodo ūmios infekcijos.

Greitieji antigenų testai

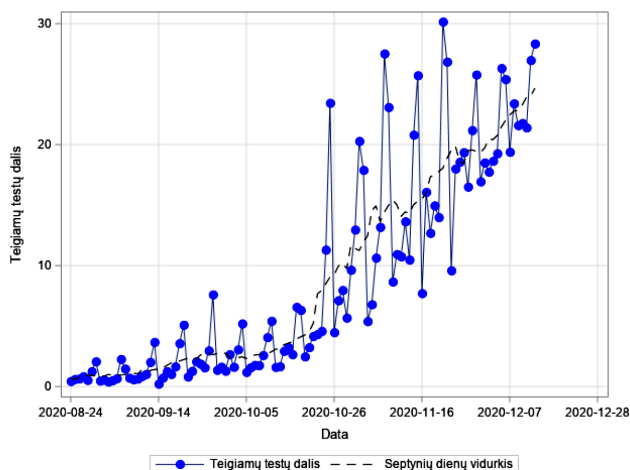
Europos Komisija 2020 m. spalio 28 d. paskelbė rekomendacijas dėl testavimo apimčių didinimo ir greitųjų antigeno testų naudojimo. Greitųjų antigeno testų jautrumas siekia apie 20 000 viruso kopijų, t. y. jis yra apie 1000 kartų mažesnis nei molekulinį (RT-PGR) testą. Greitųjų antigenų testai pasižymi dideliu jautrumu nustatant aktyvią infekciją, esant nedideliems viruso kiekiams galimi klaidingai neigiami testo rezultatai. Testų privalumas yra maža kaina (~5–6 Eur), paprastumas ir greitis (15 min.). Jų rezultatas matomas plika akimi, nereikia jokios specialios įrangos. Testavimui rekomenduojama įsigyti validuotus greituosius antigenų testus, kurie, užsienio šalyse atliktos nepriklausomos validacijos duomenimis, pasižymi geriausiomis jautrumo ir specifiškumo charakteristikomis. Testus reikėtų naudoti 5–7 dieną nuo simptomų pradžios arba po buvusio kontakto, kai tikėtinas didžiausias viruso kiekis nosiaryklės mėginiuose. Testus tikslinga naudoti decentralizuotam testavimui infekcijos židiniuose, rizikos įstaigose (pvz., globos namuose), simptominiams arba kontaktą turėjusiems asmenims, odontologijos klinikų pacientams testuoti, pritaikant diferencijuotus testavimo algoritmus, kurie turėtų būti parengti remiantis PSO rekomendacijomis, moksliniais duomenimis ir kitų šalių patirtimi.

Testavimas greitaisiais antigeno testais gali būti atliekamas mobiliuosiuose punktuose, karščiavimo klinikose. Priėmimo skyriuose ar ligoninėse greitieji testai galėtų būti naudojami nesant galimybės atlikti molekulinį tyrimą: teigiamas testo rezultatas patvirtintų infekciją, o gavus neigiamą rezultatą būtina atlikti PGR tyrimą (RT-PGR arba greitąjį PGR).



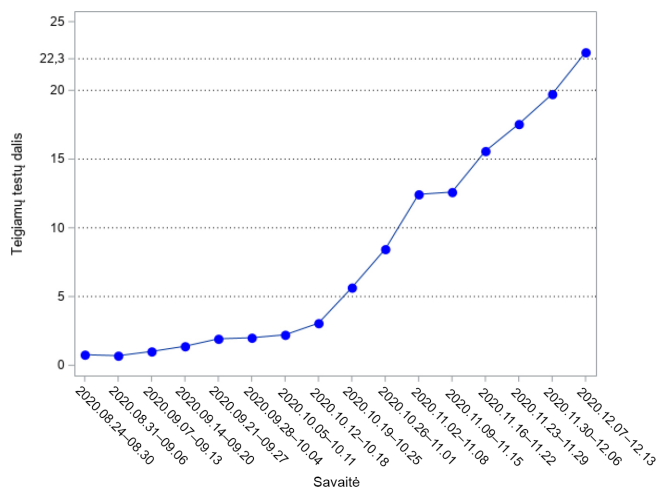
Teigiamų testų dalies analizė

1 pav. pateikta teigiamų testų dalis. Matomi gana nemaži svyravimai, kuriuos lemia savaitės dienos. Šiame paveiksle taip pateiktas septynių dienų vidurkis, išryškinantis dinamiką.



1 pav. Teigiamų testų dalis (dieniniai duomenys) ir septynių dienų vidurkis.

2 pav. pateikta teigiamų testų dalis nagrinėjant suminius savaitės duomenis. Jeigu stebimas staigus teigiamų testų dalies padidėjimas, situacija blogėja, reikia imtis priemonių, o jeigu skaičiai panašūs, situacija stabilizavosi. Matome, kad spalio mėn. antroje pusėje yra staigus padidėjimas. Savaičių 2020.11.02–11.08 ir 2020.11.09–11.15 teigiamų testų dalis yra panaši, tačiau 2020.11.16–11.22, 2020.11.23–11.29 ir 2020.11.30–12.06 savaitėmis vėl stebimas staigus kilimas, kuris nemažėja ir 2020.12.07–12.13.



2 pav. Teigiamų testų dalis imant suminius savaitės duomenis.

Empiriniais tyrimais įrodyta, kad didinat testavimo apimtį COVID-19 plitimas reikšmingai mažėja.

COVID-19 klinikiniai požymiai

COVID-19 liga – SARS-CoV-2 viruso sukelta ūminė infekcija, kuriai būdingas karščiavimas, kosulys, dusulys, ūminis respiracinio distreso sindromas ir kt. Pagrindinis SARS-CoV-2 plitimo kelias tarp žmonių – per oro lašelius (kosint, čiaudint; netiesiogiai – liečiant užterštus daiktus ar paviršius). Taip pat virusas plinta per aerozilius, artimą kontaktą. Galimas plitimas ir fekaliniu-oraliniu keliu, tačiau šis perdavimo kelias nėra galutinai įrodytas. Infekuotas



LIETUVOS MOKSLŲ
AKADEMIJOS
COVID-19 KOMISIJA
APIE PANDEMIJĄ
IR JOS VALDYMĄ

Žmogus kitą žmogų užkrėsti gali sirgdamas arba dar neturėdamas klinikinių ligos simptomų. Manoma, kad vienas infekuotas asmuo gali užkrėsti daugiau nei du asmenis. Inkubacinis ligos periodas nuo užsikrėtimo iki ligos simptomų pasireiškimo trunka nuo vienos iki 14 dienų. Tikslus inkubacinis laikas nėra nustatytas (kiekvieno žmogaus organizmas reaguoja skirtingai), tačiau yra laikoma, kad jei per dvi savaites (14 dienų) nuo galimo užsikrėtimo momento ligos simptomai nepasireiškė, vadinasi, asmuo yra sveikas.

COVID-19 liga gali pasireikšti besimptomė, lengva, vidutine, sunkia ir kritiškai sunkia ligos forma. Dažniausiai pasireiškiantys COVID-19 ligos simptomai yra karščiavimas (>38 °C 31–43 % atvejų), kosulys (46–82 % atvejų) ir dusulys (iki 31 % atvejų). Kiti COVID-19 ligai būdingi simptomai (sindromai) yra raumenų skausmas, bendras silpnumas, sloga, gerklės skausmas, kai kuriems pacientams pasitaiko viduriavimas, gali būti uoslės ar skonio praradimas, COVID-19 ligai progresuojant gali išsivystyti pneumonija, širdies ritmo sutrikimai, ūminis inkstų pažeidimas, ūminis respiracinio distreso sindromas (toliau – ŪRDS), sepsis, septinis šokas. Sunkios COVID-19 ligos formos rizikos veiksniai – vyresnis amžius (>65 metai), lėtinės ligos (cukrinis diabetas, širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo takų ir kt.). Stacionarinis gydymas skiriamas pacientams, kuriems diagnozuota COVID-19 liga ir kurie atitinka šiuos kriterijus:

- bet kurios amžiaus grupės pacientas atitinka sunkios pneumonijos, ŪRDS, sepsio, septinio šoko diagnostikos kriterijus ir (ar) COVID-19 liga reikšmingai pablogina paciento būklę dėl gretutinės patologijos, dėl ko neįmanomas ambulatorinis gydymas;
- vaikui diagnozuota pneumonija ir jam reikalingas būklės stebėjimas bei gydymas stacionare, net ir nesant papildomo deguonies poreikio.

Pacientai gydomi ambulatoriškai, kai:

- pacientui diagnozuota lengva arba vidutinio sunkumo COVID-19 ligos forma, kuri reikšmingai nepablogina paciento būklės dėl gretutinės patologijos, nėra didelės komplikacijų rizikos, pacientui suteikta informacija, kaip sekti sveikatos būklę ir kur kreiptis, jei sveikatos būklė pablogės;
- po stacionarinio gydymo gydančio gydytojo sprendimu gydymas gali būti tęsiamas ambulatoriškai prižiūrint šeimos gydytojui, kai pacientui suteikta informacija, kaip sekti sveikatos būklę ir kur kreiptis, jei sveikatos būklė pablogės.

Lyginant su suaugusiaisiais, vaikai COVID-19 serga rečiau, jų liga būna lengvesnė. Viena iš versijų – vaikų imunitinės sistemos ypatumai: vaikų užkrūčio liaukos ir su ja susijusio ląstelinio imuniteto aktyvumas yra didesnis nei suaugusiųjų, ypač pagyvenusių asmenų, kuriems COVID-19 yra ypač grėsminga. Deja, net nesunkiai sergantiems vaikams, preliminariais duomenimis, iki 89 % konstatuojama komplemento nulemta trombozinė mikroangiopatija, galinti sukelti įvairiausių organų pažeidimų. Retais atvejais vaikams išsivysto multisisteminis uždegiminis sindromas, lemiantis sunkią ligos eigą. Kaip ir suaugusiems, COVID-19 yra pavojingesnė vaikams, turintiems antsvorio ar lėtinių gretutinių ligų. Dar palyginti nedaug žinome apie vaikų post-COVID-19 sindromą. Turimais pirminiais duomenimis, nepriklausomai nuo persirgtos COVID-19 infekcijos sunkumo, net iki pusės metų vaikai jaučia silpnumą, galvos skausmus, sutrinka mokymosi procesai.

Atsakymus į klausimus apie COVID-19 infekcijos diagnostiką, gydymą ir izoliaciją galima rasti virtualioje programėlėje. Ši programėlė buvo sukurta reaguojant į COVID-19 pandemijos fronte dirbančių medikų poreikį turėti aiškias ir praktikoje taikomas gaires. Programėlė nuolat atnaujinama, kūrėjai labai laukia argumentuotų komentarų ir nuomonių, kviečia teikti pasiūlymus dėl informacijos turinio (<http://app.covidmed.lt/>).



LIETUVOS MOKSLŲ
AKADEMIJOS
COVID-19 KOMISIJA
APIE PANDEMIJĄ
IR JOS VALDYMĄ

COVID-19 specifinio gydymo paieškos. Europos vaistų agentūros (EMA) pozicija

COVID-19 ligos gydymas pagal ligos sunkumo formą

COVID-19 ligos sunkumo forma	Gydymas
Lengva arba vidutinio sunkumo, nesant deguonies terapijos poreikio.	Deksametazonas ir remdesiviras neskiriami.
Hospitalizuoti pacientai, kuriems reikalinga deguonies terapija mažos tėkmės nosinėmis kaniulėmis ar įprasta veido kauke ar veido kauke su rezervuaru.	Remdesiviras. Remdesiviras ir deksametazonas. Jeigu remdesiviro skirti nėra galimybių, deksametazonas.
Hospitalizuoti pacientai, kuriems reikalingos didelės tėkmės nosinės kaniulės arba neinvazinė ventiliacija.	Deksametazonas ir remdesiviras arba deksametazonas.
Hospitalizuoti pacientai, kuriems reikalinga DPV arba EKMO.	Deksametazonas arba deksametazonas ir remdesiviras neseniai intubuotiems pacientams.

Remdesiviro dozavimas ir skyrimo ypatumai:

Sol. Remdesiviri 200 mg su *Sol. Na Cl 0,9 %* – 250 ml per 120 min. į veną pirmą dieną, 100 mg su *Sol. Na Cl 0,9 %* – 250 ml per 60 min. į veną kitas keturias dienas.

Remdesiviro negalima skirti pacientams, kuriems gydymo pradžioje ALT aktyvumas ≥ 5 kartus viršija viršutinę normos ribą.

Remdesiviro vartojimą reikia nutraukti pacientams, kuriems:

- gydymo remdesiviru metu ALT aktyvumas ≥ 5 kartus viršija viršutinę normos ribą. Jį galima skirti iš naujo, kai ALT aktyvumas viršutinę normos ribą viršija < 5 kartus, arba
- padidėjus ALT aktyvumui atsiranda ir kepenų pažeidimo požymių ar simptomų, didėja konjuguoto bilirubino kiekis, šarminės fosfatazės aktyvumas arba tarptautinis normalizuotas santykis (TNS).

Prieš pradėdant gydymą remdesiviru ir jį skiriant reikia įvertinti aGFG. Remdesiviro negalima skirti pacientams, kurių aGFG < 30 ml/min.

Nėščiosioms gydymas remdesiviru turi būti skiriamas tik tais atvejais, kai nauda viršija riziką.

Deksametazono dozavimas ir skyrimo ypatumai:

Dexamethasone 6 mg/d. per os arba *Dexamethasone sodium phosphate* 8 mg į veną iki 10 d. arba iki išrašymo iš stacionaro, atsižvelgiant, kas įvyksta pirmiau. Nesant galimybės skirti deksametazono, skirti prednizoloną, metilprednizoloną ar hidrokortizoną ekvivalentinėmis dozėmis: 40 mg/d. prednizolono, 32 mg/d. metilprednizolono, 160 mg/d. hidrokortizono.

Sprendimą dėl remdesiviro skyrimo pacientui, kuriam taikoma DPV ir EKMO, priima gydytojas anesteziologas reanimatologas, pasikonsultavęs su infekcinių ligų gydytoju ar gydytoju pulmonologu.



Kiti COVID-19 ligos gydymo metodai

Eil. Nr.	Gydymo metodas	Sekami paciento sveikatos būklės parametrai ir gydymo metodų taikymo sąlygos
1.	Palaikomasis gydymas:	
1.1.	Gyvybinių pacientų rodiklių sekimas. Rekomenduojama suaugusiems taikyti ankstyvojo perspėjimo skalę (angl. National Early Warning Score (NEWS2));	Širdies susitraukimų dažnis; Arterinis kraujo spaudimas; Kvėpavimo dažnis; Pulsinė oksimetrija (SpO ₂); Kūno temperatūra; Sąmonės būklė.
1.2.	Deguonies terapija;	Nedelsiant skiriama pacientams, kuriems pasireiškia sunki ir kritinė COVID-19 liga. Deguonies terapijos tikslas suaugusiems – SpO ₂ ≥94 %, vaikams – SpO ₂ ≥94 %.
1.3.	Skysčių skyrimas;	Užtikrinamas skysčių, elektrolitų balansas. Intraveninė infuzoterapija skiriama atsargiai, siekiant išvengti skysčių pertekliaus organizme, kuris gali pabloginti kvėpavimo funkciją, oksigenaciją ir sukelti plaučių edemą. Vaikams ribojamas fiziologinis skysčių poreikis iki 75 %. Pirmaeiliai tirpalai skysčių terapijai – kristaloidai.
1.4.	Antipiretikai;	Esant indikacijų, kai karščiuojama ≥38,5 °C. Nėra skirtumo, kokie vaistai skiriami karščiavimui mažinti – NVNU ar paracetamolis.
1.5.	Stresinių opų profilaktika;	Esant indikacijų – protonų siurblių inhibitoriai arba histamino receptorių blokatoriai.
1.6.	Tromboembolijų profilaktika.	Mažos molekulinės masės heparinas visiems hospitalizuotiems pacientams. Dozės: <i>Nadroparinum calcicum</i> : pacientams, sveriantiems >70 kg: 5700 anti – Xa TV/0,6 ml 1 x d. arba 2850 anti – XaTV/0,3 ml 2 x d.; pacientams, sveriantiems ≤70 kg: 3800 anti – Xa TV/0,4 ml 1 x d. Kreatinino klirensas <50 ml/min. – įprastinę dozę pagal kūno svorį reikia mažinti 33–25 %. <i>Bemiparinum natricum</i> : pacientams, sveriantiems >60 kg: 3500 anti – Xa TV/0,2 ml 1 x d.; pacientams, sveriantiems < 60 kg: 2500 anti – Xa TV/0,2 ml 1 x d. Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min.) gali turėti įtakos bemiparino farmakokinetikai. Pacientams, sergantiems COVID-19 infekcija, įvykus tromboembolinėms komplikacijoms ar esant rimtam tokio įvykio įtarimui ir negalint atlikti vaizdinių tyrimų, turi būti skiriamos standartinės terapinės antikoagulantų dozės.



Kiti COVID-19 ligos gydymo metodai (tęsinys)

2.	Gydymas antibiotikais:	
2.1.	Lengva ir vidutinė COVID-19 ligos forma;	Vengtina neracionalaus ir nepagrįsto antibiotikų skyrimo.
2.1.	Sunki pneumonija ir (ar) antrinės bakterinės pneumonijos (visuomenėje įgytos, hospitalinės) požymiai.	Gydymas parenkamas pagal numanomą sukėlėją ir jo jautrumą antibiotikams pagal ASPJ vadovo patvirtintą antibakterinio gydymo protokolą ir (ar) pneumonijos diagnostikos ir gydymo gaires. Antimikrobinio gydymo skyrimo indikacijos: CRB <20 mg/l – neskirti antibiotikų; CRB 20–100 mg/l – antibiotiko skyrimą svarstyti kiekvienu atveju individualiai. Jei CRB >100 mg/l, neutrofilija (>7,5·10 ⁹ /l), radiologiniais tyrimais nustatyta bakterinei infekcijai būdingų krūtinės ląstos pakitimų, padidėjusi procalcitonino koncentracija (>0,5), pacientas serga LOPL ar bronhektazėmis – tikėtina bakterinė infekcija, skiriamas gydymas antibiotikais.
3.	Kiti specifiniai COVID-19 ligos gydymo metodai.	Imuninė pasveikusųjų nuo COVID-19 ligos plazma ar hiperimuninis intraveninis imunoglobulinas. Gali būti skiriami ASPJ gydytojų konsiliumo sprendimu, esant paciento ar jo atstovo raštiškam sutikimui. Konsiliumo sudarymo tvarką nustato ASPJ vadovas.
4.	Antivirusinė terapija.	Patvirtinta ar tikėtina gripo infekcija: oseltamiviras 75 mg p/o 2 k./d. 5 d.
5.	Kritinių būklių valdymas:	
5.1.	Sepsis, sepsinis šokas;	Gydymas pagal ASPJ patvirtintą protokolą.
5.2.	ŪRDS.	Gydymas pagal ASPJ patvirtintą protokolą.

COVID-19 poveikis sveikatos resursų poreikiams

COVID-19 sukelia tiesioginį ir netiesioginį poveikį sveikatos apsaugos sistemai. Tiesioginis poveikis susijęs su smarkiai išaugusiu ambulatorinių kontaktų skaičiumi ir nuolat didėjančia hospitalizacija (5–7 % pacientų hospitalizuojami gydymo įstaigose). Mažiausia 70 % COVID-19 stacionaro lovų būtina įrengti deguonį, reikia užtikrinti griežtą pacientų srautų kontrolę, darbuotojų apsaugą ir reikšmingai išplėsti intensyviosios terapijos lovų skaičių. Pandemijos piko metu ne mažiau kaip 40 % visų sveikatos sistemos resursų panaudojama COVID-19 pacientų sveikatos priežiūrai. Tai lemia reikšmingą kitų sveikatos priežiūros paslaugų sumažėjimą. Įvairūs tyrimai rodo, kad dėl sumažėjusio ambulatorinės ir stacionarinės grandies pajėgumo teikti paslaugas, taip pat dėl pacientų vengimo kreiptis į gydymo įstaigas, atliekama mažiau prevencinių tikrinimų ir ankstyvosios diagnostikos intervencijų. COVID-19 sukeltai kolateralinei pažeidai ypač svarbu laiku užtikrinti pagalbą sergantiems širdies kraujagyslių, onkologinėmis ir psichikos ligomis. Šioms pacientų grupėms būtina maksimaliai išsaugoti pirminės ir konsultantų ambulatorinės grandies paslaugas, užtikrinti stacionaro lovų rezervą.



Vakcina

Pirmosios vakcinos nuo koronavirusų pradėtos kurti apie 2003 metus, jos buvo skirtos gyvūnų apsaugai nuo *Coronaviridae* šeimos virusų sukeltų ligų. Nors šios vakcinos nebuvo užregistruotos ir praktikoje naudotos, atlikti darbai labai svarbūs mokslinė prasme bei kuriant vakcinų nuo koronavirusų platformas. SARS-CoV-2 virusas pirmą kartą identifiкуotas 2019 m. gruodžio mėnesį, o jau 2020 m. sausio 11 d. buvo paskelbta naujai identifiкуoto viruso genetinė seka. Šis atradimas paskatino didžiulę mokslinių tyrimų bangą visame pasaulyje, buvo naujai identifiкуotos viruso diagnostinės sistemos ir vakcinos nuo naujojo viruso. PSO duomenimis, įvairiose pasaulio šalyse pradėti beveik 300 vakcinų kandidatų tyrimai. Naujausiais PSO 2020 m. gruodžio 16 d. duomenimis (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>), 166 vakcinos tiriamos ikiklinikiniais tyrimais, 56 – įvairių stadijų klinikiniais tyrimais.

Tiriama bent 10 įvairių vakcinų platformų, tiek žinomų iš ankstesnių vakcinų, tiek visiškai naujų, tarp kurių paminėtina mRNR (informacinės RNR, angl. messenger RNA) vakcinų platforma. Šios klasės vakcinų esmė – įskiepijama sintetinė ribonukleino rūgšties (mRNR) molekulė, kuri ląstelei neša signalą gaminti SARS-CoV-2 viruso spyglio baltymą. Į paskiepytojo organizme pasigaminusį koronaviruso baltymą reaguoja imuninė sistema, tiek ląstelinė, tiek humoralinė (antikūnų) grandis, taip sužadinti imuninės gynybos mechanizmai, nukreipti į SARS-CoV-2 viruso spyglio baltymą. Užblokavus spyglio struktūras, SARS-CoV-2 virusas nesugeba prisijungti prie šeiminingo ląstelės ir pradėti patologinių procesų. Įskiepyta mRNR molekulė greitai suyra, nesukeldama jokių kitų poveikių.

Kaip ir bet kurios kitos, vakcinos nuo SARS-CoV-2 viruso kuriamos laikantis griežtų standartų. Sukūrus vakcinos prototipą, jis pirmiausiai bandomas atliekant ikiklinikinius tyrimus. Tai visi įmanomi tyrimai, nedalyvaujant žmogui: tyrimai matematinuose modeliuose ir ląstelių kultūrose, bandymai su laboratoriniais gyvūnėliais, įskaitant primatus. Baigus šiuos tyrimus parengiamas išsamus protokolas, apibendrinantis daug įvairių naujai kuriamos vakcinų parametrų, ypač akcentuojamas saugumas.

Klinikiniai tyrimai su žmonėmis pradami tik sėkmingai užbaigus ikiklinikinius tyrimus. Iki vakcinų registravimo, skiriamos trys klinikinių tyrimų fazės. Pirmosios fazės klinikiniai tyrimai atliekami su nedidelėmis, kelių dešimčių savanorių grupėmis. Pagrindinis šios fazės tyrimo tikslas – vakcinų saugumas. Į antrosios fazės klinikinius tyrimus įtraukiama keli tūkstančiai savanorių. Tiriama vakcina dažniausiai lyginama su jau žinoma ir registruota vakcina, tai vadinamasis „dvigubai aklas“ tyrimo metodas, kai nei tiriamasis, nei tyrimą atliekantis tyrėjas nežino, ar konkrečiam savanoriui įskiepyta nauja, ar jau žinoma vakcina. Šis kodas atskleidžiamas tik tada, kai baigiasi tyrimas ir duomenų koreguoti jau negalima. Vertinami saugumo ir imunogeniškumo (t. y. vakcinų potencijos stimuliuoti antikūnų gamybą ir T limfocitų aktyvaciją) rodikliai. Įprastai antikūnai tiriami po mėnesio (28 dienų) nuo vakcinų dozės įskiepijimo. Trečiosios fazės tyrimai apima dešimtis tūkstančių savanorių, dažniausiai įvairiose šalyse ir net kontinentuose. Vertinami saugumo, imunogeniškumo ir vakcinų veiksmingumo rodikliai. Didelės apimties tyrimuose galima vertinti ne tik imunogeniškumą, bet ir apsauginį veiksmingumą. Tarp tyrimo dalyvių registruojamas tiek susirgimų, tiek mirčių skaičius. Baigus tyrimą skaičiuojama, kiek susirgimų užfiksuota paskiepytųjų tiriamąja vakcina grupėje, kiek palyginamojoje. Šiuo metu užbaigtų trečiosios fazės tyrimų duomenimis, mRNR vakcinų veiksmingumas siekia iki 95 %. Baigus klinikinius tyrimus ir įregistravus vakciną, dar kelerius metus taikomas vadinamasis padidinto budrumo stebėjimas, kai vaistų agentūros registruoja ir analizuoja daugiau duomenų nei įprastai. Reikia priminti, kad nepageidaujamus povakcininius reiškinius gali užregistruoti ir visi juos patyrę asmenys, net nesikreipdami į medikus. Lietuvoje tai galima padaryti Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro tinklalapyje (<http://www.ulac.lt/lt/nepageidaujamos-reakcijos-i-skiepus>).



Aprašytas sudėtingas vakcinų klinikinių tyrimų procesas užtikrina registruotų vakcinų saugumą ir veiksmingumą.

Vakcinos nuo SARS-CoV-2 sukurtos kaip niekada greitai. Tai skatina diskusijas ir abejones, ar taip greitai sukurtos vakcinos yra tinkamai ištyrtos. Oficialių institucijų pareigūnai daug kartų yra pabrėžę, kad biologinių procesų terminai klinikiniuose tyrimuose nebuvo trumpinami, o neįprastai greitus vakcinų kūrimo ir bandymo terminus galima paaiškinti taip:

- vakcinos nuo koronavirusų tyrinėjamos jau beveik du dešimtmečius, yra sukaupta didelė teorinė ir metodologinė patirtis;
- išaiškinus SARS-CoV-2 viruso genomą, vakcinai kurti mobilizuoti didžiuliai intelektualiniai, technologiniai ir finansiniai resursai;
- vakcinai nuo SARS-CoV-2 viruso skirti aukščiausi prioritetai planuojant laboratorijų, duomenų apdorojimo ir statistikų darbus;
- administraciniai darbai, tokie kaip registravimui teikiamų paraiškų nagrinėjimas, vykdyti lygiagrečiai su klinikiniais tyrimais. Jeigu įprastai registravimui teikiama visa byla, apimanti dokumentus nuo ikiklinikinių tyrimų iki trečiosios fazės klinikinių tyrimų, vakcinų nuo SARS-CoV-2 kandidatų dokumentai buvo svarstomi baigus vieną ar kitą tyrimo etapą.

Svarbu pabrėžti, kad kuriant ir tiriant SARS-CoV-2 vakcinas kandidatus biologinių procesų terminai griežtai atitiko esamus standartus. Išlaikyti 3–4 savaičių intervalai tarp vakcinų dozių įskiepijimo, kraujo bandiniai antikūnų tyrimams buvo imami ~4 savaitės po vakcinų dozės įskiepijimo, ankstyvų povakcininių reiškinių vertinimas vykdytas praėjus trimis dienoms po dozės įskiepijimo, vėliau – po vieno ir dviejų mėnesių po skiepijimo, taip pat buvo atliekama daug kitų procesų, kurių pagreitinoti neįmanoma, o tai ir nebuvo daroma.

Vakcinų registravimas Europos vaistų agentūroje (EMA) yra savotiška garantija, kad vakcina (ar bet koks vaistas) atitinka saugumo ir veiksmingumo reikalavimus. Rengiant šį darbą JAV buvo paskiepyta daugiau nei milijonas asmenų, Didžiojoje Britanijoje – apie pusė milijono. Kaip ir atliktuose klinikiniuose tyrimuose, praktinio skiepijimo sąlygomis neužfiksuota neįprastų nepageidaujamų povakcininių reiškinių, o tai yra papildoma naujosios vakcinų saugumo iliustracija.

Laukiant spartesnio skiepijimo nuo SARS-CoV-2 svarbu prisiminti, kad skirtingai nei vaistų, vakcinų poveikį pajuntame tik po tam tikro laiko. Įskiepijus RNR vakciną, paskiepytasis imunitetą įgyja maždaug po trijų savaičių. Antra, sustiprinanti dozė, skiepijama praėjus 3–4 savaitėms po pirmosios. Ji reikalinga, kad būtų užtikrinta patikimesnė ir ilgesnės trukmės imuninė apsauga. Tai reiškia, kad net ir pradėjus intensyvią skiepijimo kampaniją dar kurį laiką teks laukti jos rezultatų. Šiandien dar tiksliai nežinoma, kiek truks apsauga, paskiepijus nuo SARS-CoV-2 viruso: klinikiniai tyrimai baigti neseniai, o apsaugos trukmei nustatyti būtini ilgalaikiai stebėjimai. Šiuo metu turimi duomenys patvirtina, kad esamų vakcinų sukeliama apsauga trunka mažiausia šešis mėnesius, bet tikėtina, kad žymiai ilgiau. Apsaugos trukmė bus tikslinama stebint pirmųjų klinikinių tyrimų dalyvius ir vertinant skiepijimo programų veiksmingumą.

Jau gruodžio 26 d. gavome 9 750 dozių vakcinų nuo SARS-CoV-2 viruso, t. y. iš pirmos siuntos bus galima paskiepyti apie 4 500 asmenų, nes šios vakcinos skiepijamos dviejų dozių režimu. Antroji siunta gauta gruodžio 28 dieną. Planuojama, kad reguliariai bus tiekiamos ir kitos vakcinų siuntos. Tai leis žymiai išplėsti skiepijimo mastus, antrai dozei naudojant vėliau gautos siuntos vakciną, kitaip sakant, bus paskiepijama vis daugiau asmenų. Labai norėtume tikėti, kad per artimiausius mėnesius paskiepytųjų skaičius taps reikšmingas ne tik asmens, bet ir visuomenės imuniteto prasme. Tai nelengva užduotis, tam turime ruoštis. Būtina užtikrinti tinkamą vakcinų tiekimą į Lietuvą, išspręsti logistikos, šalčio grandinės reikalavimus, parengti metodinę medžiagą ir apmokyti medikus. Iš oficialių struktūrų pasigendama intensyvaus visuomenės informavimo. Apklausos rodo, kad negaudami tinkamos



oficialios informacijos apie vakciną, numatomą jų skiepavimo tvarką ar atsakymų į jiems rūpimus klausimus, žmonės abejoja skiepavimo saugumu ir nauda. Tokia situacija gali kelti grėsmę skiepavimo kampanijos sėkmei, todėl turi būti skubiai taisoma.

Ivertindami COVID-19 situaciją pasaulyje ir Lietuvoje, manome, kad pirmas žingsnis padėčiai suvaldyti – taikomos griežtos karantino priemonės. Šiuo metu tai yra vienintelė poveikio kryptis siekiant išvengti tolimesnio intensyvaus infekcijos plitimo ir mirčių, kritinio tiesioginio ir netiesioginio poveikio sveikatos apsaugos sistemai. Pradėjus didžiausios rizikos asmenų skiepavimą būtina priminti, kad paskiepytųjų apsauga pasiekama tik įskiepavus dvi vakcinų dozes ir praėjus maždaug mėnesiui po pirmosios dozės įskiepavimo. Tai reiškia, kad net ir pradėjus skiepavimo programas negalima sušvelninti karantino priemonių. Jos turi būti tęsiamos, kol bus pasiektas žymus infekcijos plitimo sumažėjimas. Būtina pabrėžti, kad pradėtas rizikos grupių skiepavimas yra labai svarbus paskiepytųjų saugumui, taip pat užtikrinant valstybei svarbių institucijų veiklą, tačiau poveikio visuomenės imunitetui sulauksime tik paskiepiję didžiąją dalį šalies gyventojų. Pasiekę 60–70 % visuomenės imuniteto lygį, galime tikėtis suvaldyti SARS-CoV-2 infekciją ir grįžti prie mums įprasto gyvenimo.

LMA prezidentas akad. Jūras BANYS

LMA Biologijos, medicinos ir geomokslų skyriaus pirmininkas akad. Vaidutis Kučinskas

LMA COVID-19 komisijos pirmininkas prof. Vytautas Usonis

Straipsnį rengė: akad. Rūta Dubakienė, akad. Vaidutis Kučinskas, akad. Remigijus Leipus, akad. Kęstutis Sasnauskas, doc. Sigita Burokienė, prof. Olga Štikonienė, prof. Ligita Jančorienė, doc. Tomas Kačergius, prof. Vytautas Kasiulevičius, prof. Alfredas Račkauskas, prof. Vytautas Usonis, prof. Aurelija Žvirblienė



LIETUVOS MOKSLŲ
AKADEMIJOS
COVID-19 KOMISIJA
APIE PANDEMIJĄ
IR JOS VALDYMĄ