

## **ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS- COV-2**

**Назаров Феруз Юсуфович**

Самаркандский Государственный Медицинский Университет

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

### **АННОТАЦИЯ**

*Основным осложнением новой коронавирусной инфекции является вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, которая сама по себе или в сочетании с другой патологией определяет основную потребность в специализированной медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях, и занимает основной удельный вес в структуре всех госпитализированных пациентов (Есипов А. В. с соавт., 2020; Тюрин И. Е. с соавт., 2020; Фурман Е. Г. с соавт., 2020). Это, в свою очередь, требует соответствующих условий оказания медицинской помощи, дополнительного ресурсного обеспечения, кардинальной перестройки деятельности инфекционных стационаров и перепрофилированных под них медицинских организаций. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 во многом остается неизученной. При этом крайне важным является проведение клинических исследований, носящих прогностический характер, что позволит повышать качество диагностики и предотвращать неблагоприятные исходы заболевания. Одним из таких наиболее актуальных направлений является генотипирование по HLA.*

*При этом до настоящего времени неизученными остаются такие важные в части оптимальной организации медицинской помощи и адекватной диагностики вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, аспекты, как: закономерности формирования потребности в госпитализации и ее состава; исходы госпитализации и факторы, влияющие на них; клиничко-генетические детерминанты особенностей течения вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у госпитализированных пациентов и возможности генотипирования по HLA в целях прогнозирования течения и исходов заболевания; медико-организационные особенности длительности стационарного лечения во взаимосвязи со стоимостными параметрами. Требуют своего изучения поведенческие установки госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, а также социально-психологические*

*особенности деятельности медицинского персонала инфекционного стационара («ковидного госпиталя») в условиях чрезвычайной эпидемической ситуации, обоснование его нагрузки и численности в новых организационно-технических условиях. Все это укладывается в необходимость комплексного научного обоснования и разработки основ оказания специализированной медицинской помощи взрослому населению при вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в стационарных условиях на примере одной из наиболее распространенных форм ее организации – перепрофилированной для этих целей многопрофильной больницы.*

**Ключевые слова:** *коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, HLA-генотипирования,*

### **ABSTRACT**

*The main complication of a new coronavirus infection is viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, which alone or in combination with another pathology determines the main need for specialized medical care provided in hospitals, and occupies the main share in the structure of all hospitalized patients ( Esipov A. V. et al., 2020; Tyurin I. E. et al., 2020; Furman E. G. et al., 2020). This, in turn, requires appropriate conditions for the provision of medical care, additional resource support, a radical restructuring of the activities of infectious diseases hospitals and medical organizations repurposed for them. Viral infection with SARS-CoV-2 remains largely unexplored. At the same time, it is extremely important to conduct predictive clinical studies, which will improve the quality of diagnosis and prevent adverse outcomes of the disease. One of these most relevant areas is HLA genotyping.*

*At the same time, such important aspects in terms of the optimal organization of medical care and adequate diagnosis of viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 remain unexplored to date, such as: patterns of formation of the need for hospitalization and its composition; hospitalization outcomes and factors influencing them; clinical and genetic determinants of the features of the course of viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 in hospitalized patients and the possibility of HLA genotyping in order to predict the course and outcomes of the disease; medical and organizational features of the duration of inpatient treatment in conjunction with cost parameters. The behavioral attitudes of hospitalized patients with a new coronavirus infection COVID-19, as well as the socio-psychological characteristics of the activities of the medical staff of an infectious diseases hospital (“covid hospital”) in an emergency epidemic situation, the justification of its workload and*

number in new organizational and technical conditions, require their study. All this fits into the need for a comprehensive scientific justification and development of the foundations for the provision of specialized medical care to the adult population in case of viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 in stationary conditions using the example of one of the most common forms of its organization - a multidisciplinary hospital repurposed for these purposes.

**Key words:** coronavirus infection, SARS-CoV-2, HLA-genotyping,

## **ВВЕДЕНИЕ**

Для реализации цели и поставленных задач определен методологический аппарат, включающий совокупность методов: изучения и обобщения опыта, аналитический, сравнительного анализа, статистический, математического моделирования, социологический, клинического обследования, HLA-генотипирования, социологический, экономический, психологического тестирования, метод прогнозирования, нормирования труда и монографического описания.

Идеология настоящего исследования базируется на применении метода монографического описания, позволяющего на примере одного репрезентативного объекта провести глубокое изучение и подробное описание изучаемого явления. В рамках данного исследования это крупнейший в инфекционный стационар для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

**Методы исследования:** Методом дискриминантного анализа были получены решающие правила в виде линейных классификационных функций (ЛКФ) (таблица 1). Данные правила были положены в основу уравнений, представляющих собой математический каркас разработанной в исследовании прогностической модели.

Таблица 1 – Коэффициенты линейных классификационных функций ( $F$ ) по исходам госпитализации пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2

Переменная	хп	Исход госпитализации ( $F$ )	
		G2 p= 0,18156	G5 p= 0,17635
Конкурирующее заболевание	х1	0,37251	5,73821
Тяжелое	х2	0,44195	4,21361
Крайне	х3	- 0,24513	5,16646

тяжелое			
Легкой степени	x4	1,49954	0,90848
Сопутствующее заболевание	x5	1,05783	2,38014
Обращение через неделю	x6	1,53683	1,34916
КТ-0	x7	1,90966	- 0,56120
КТ-3	x8	2,46187	4,50090
КТ-4	x9	2,30917	7,18136
КТ-2	x10	2,46580	3,27072
80 и старше	x11	1,46421	2,77279
75-79 лет	x12	1,62278	3,34983
70-74 года	x13	1,37727	2,57507
Константа		- 1,27968	- 7,15812

Полученные ЛКФ в дальнейшем позволили нам получать математические решения, которые показывают, какой конкретный исход госпитализации можно прогнозировать у данного пациента с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Исходя из этого и была разработана компьютерная программа, производящая в автоматическом режиме расчет математических уравнений. Врачу, принимающему на лечение пациента с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, достаточно 13 научно обоснованных информативных признаков для того, чтобы произвести прогнозирование возможного исхода госпитализации. Программа разработана на стандартной площадке электронных таблиц Microsoft Excel, куда заранее внесены формулы предложенных нами уравнений.

Далее разрабатывали подходы к прогнозированию исходов лечения вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, на основе генотипирования по HLA.

Молекулы главного комплекса гистосовместимости класса I (ГКГС-I), кодируемые генами HLA-A, HLA-B и HLA-C (англ. Human Leukocyte Antigen), являются одними из ключевых медиаторов первых звеньев развития специфического иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 поражает клетки, экспрессирующие

поверхностные рецепторы ангиотензин–превращающего фермента 2 (АПФ2). Активная репликация и высвобождение вируса приводит к гибели зараженной клетки (Karaki и др., 2021). Дендритные клетки, как и макрофаги, привлеченные продуктами клеточной гибели к очагу инфекции, поглощают патогены или их фрагменты, мигрируют в региональные лимфатические узлы и с помощью молекул ГКГС– I презентуют наивным цитотоксическим Т–лимфоцитам пептиды вируса SARS–CoV–2 (Alamgi и др., 2021). В процессе презентации цитотоксические Т–лимфоциты получают сигнал активации и начинают активно пролиферировать, через 2–3 дня образуя популяцию вирусоспецифических цитотоксических CD8 + Т–лимфоцитов (цТТ–лимфоцитов). В процессе жизнедеятельности вирус SARS–CoV–2 инициирует трансляцию своих белков в зараженной клетке. Некоторые из этих белков попадают в протеасомы – внутриклеточные белковые комплексы, разрушающие дефектные белки инфицированной клетки, расщепляются до пептидов длиной 8–12 аминокислотных остатков и связываются с белками ГКГС– I . После связывания комплекс, состоящий из молекулы ГКГС– I и вирусного пептида, переносится на поверхность инфицированной клетки, где он может взаимодействовать с Т–клеточным рецептором CD8+ активированного цТТ–лимфоцита. Распознав комплекс молекулы ГКГС– I и вирусного пептида, цТТ–лимфоциты способны разрушать инфицированные клетки с помощью перфоринов и сериновых протеаз (Wherry, Ahmed, 2004), прерывая тем самым процесс размножения вируса.

Существует три основных типа молекул ГКГС– I , кодируемых генами HLA–A, HLA–B и HLA–C. В геноме человека каждый ген может быть представлен в двух вариантах (аллелях), унаследованных от родителей. В популяции существуют десятки вариантов каждой аллели. Совокупность из шести аллелей генов HLA–A, HLA–B и HLA– C (по две аллели каждого гена) образует HLA–I генотип человека. Каждая аллель кодирует молекулу ГКГС–I, обладающую индивидуальной способностью распознавать и презентовать различные чужеродные белки. Распределение аллелей зависит от населения/страны.

Информация о взаимосвязи генотипа HLA–I и тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID–19), вызванной SARS–CoV–2, немногочисленна. Было показано, что количество пептидов с высокой константой взаимодействия связано с индивидуальным генотипом HLA–I: чем



больше вирусных пептидов с высокой аффинностью связывается с молекулами ГКГС–I, тем легче протекает заболевание (Correale и др., 2020).

Мы проверили гипотезу о взаимосвязи генотипа HLA–I с критическим течением COVID–19. Было проведено генотипирование HLA–I 111 умерших пациентов с подтвержденным COVID–19 (на базе ГКБ № 15 им. О. М. Филатова) и контрольной группы, состоящей из 428 добровольцев. Умершие пациенты были разделены на две группы: взрослые (возраст смерти менее или равный 60 годам) и пожилые люди (возраст смерти более 60 лет). Выбор порогового возраста был обусловлен тем, что пациенты в возрасте более 60 лет имеют более высокий риск тяжелого течения и смерти от COVID–19 (Drake и др., 2021; Liu и др., 2020). Демографические и клинические данные когорт сравнения представлены в таблице 3. Хотя пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями были исключены из исследования, 76,6% умерших пациентов имели хотя бы одно сопутствующее заболевание. Только частота цереброваскулярных заболеваний статистически значимо различалась при сравнении групп взрослых и пожилых людей (3,8% против 34,1%, точный критерий Фишера  $p = 1,89 \times 10^{-3}$ ).

Поскольку размеры рассматриваемых когорт были недостаточны для проведения частотного анализа на уровне полных генотипов HLA–I, мы преобразовали генотипы пациентов из дискретного пространства в числовые значения, связанные с аффинностью взаимодействия с пептидами вируса SARS–CoV–2. Для реализации этой идеи мы сначала построили матрицу аффинностей связывания вирусных пептидов с молекулами ГКГС–I. Для этого мы спрогнозировали последовательности вирусных пептидов, полученных из штаммов SARS–CoV–2, выделенных в г. Москве. Затем была рассчитана аффинность связывания для каждого из предсказанных пептидов и молекул ГКГС–I, кодируемых каждой аллелью, присутствующей у пациентов из анализируемых когорт.

Для каждой из рассмотренных аллелей генов HLA–A, HLA–B и HLA–C получили список аффинностей связывания с 6548 уникальными пептидами SARS–CoV–2.

Для того чтобы выяснить, связана ли предлагаемая оценка риска с различными паттернами тяжести заболевания, мы повторно проанализировали данные исследования роли генотипа HLA–I в COVID–19 в когорте испанских пациентов (Iturrieta–Zuazo и др., 2020). Данные включали генотипы пациентов с тяжелой ( $n = 20$ ), средней ( $n = 20$ ) и легкой ( $n = 5$ ) формой течения COVID–19.

Модель оценки риска была применена к данным без перенастройки коэффициентов – те же веса ГК использовались для когортоспецифичных аллелей. В результате мы обнаружили статистически значимое различие в уровне RS у пациентов с тяжелыми симптомами по сравнению с умеренными (U-критерий  $p = 0,0157$ ) и легкими ( $p = 0,0161$ ) симптомами. Таким образом, разработанная модель позволила найти зависимости между генотипами HLA-I и тяжестью заболевания в независимой когорте пациентов из другой популяции. Можно заключить, что генотип HLA-I вносит значимый вклад в тяжесть течения COVID-19 у пациентов в возрасте до 60 лет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Средняя длительность пребывания пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляет  $2,4 \pm 0,3$  дня, в инфекционных отделениях стационара –  $13,2 \pm 0,62$  дня. Данный показатель дифференцируется в зависимости от степени тяжести пациентов при госпитализации и от этапа оказания медицинской помощи. В ОРИТ: при тяжелом состоянии показатель составляет  $3,54 \pm 0,54$  дня, при крайне тяжелом состоянии –  $0,41 \pm 0,11$  дня ( $P < 0,01$ ); в инфекционном отделении при легкой степени тяжести –  $3,45 \pm 1,02$  дня, при средней степени –  $34,36 \pm 4,47$  дня и при тяжелой –  $1,31 \pm 0,34$  дня. Это доказывает, что уровни показателя обусловлены состоянием пациентов при поступлении в стационар, а также чрезвычайную важность своевременного обращения за медицинской помощью, оказывающего свое влияние на длительность лечения и его стоимость, а также на исход заболевания. Стоимость лечения дифференцируется в зависимости от принадлежности случая госпитализации к одной из пяти разработанных нозологических моделей пациентов.

### **REFERENCES**

1. Alisherovna, K. M., Rustamovich, T. D., & Baxtiyorovich, U. J. (2022). The Use of Trimetazidine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Suffered a Myocardial Infarction. *Czech Journal of Multidisciplinary Innovations*, 10, 35-41.
2. Djамshedovna, K. D. (2021). ECHOCARDIOGRAPHIC SIGNS F CHF IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 2(11), 192-196.
3. Erkinovna, K. Z., Davranovna, M. K., Toshtemirovna, E. M. M., & Xudoyberdiyevich, G. X. (2022). CORRECTION OF COMPLICATIONS IN CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON THE FUNCTIONAL STATE OF

THE KIDNEYS. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 3(5), 565-575.

4. Habibovna, Y. S., & Kayumovna, A. S. (2021). STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 2(11), 170-174.

5. Habibovna, Y. S., Buriboevich, N. M., Abrorovna, V. N., Hudoyberdievich, G. K., & Totliboevich, Y. S. (2021). Assessment of Structural and Functional Heart Changes in Patients with Diabetes Mellitus with Diastolic Heart Failure. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 12154-12159.

6. Kayumovna, A. S., & Nizomitdinovich, H. S. (2022). COVID-19 AND KIDNEY DAMAGE. *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal*, 10(3), 241-245.

7. Nazarov, F. Y. (2021). CHANGES IN CYTOKINE SPECTRA AND THEIR SIGNIFICANCE IN COVID-19 VIRAL INFECTION COMPLICATED WITH PNEUMONIA. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 2(06), 62-69.

8. Nazarov, F. Y. (2021). CORRECTION OF HEMODYNAMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH OUTSIDE BILATERAL TOTAL PNEUMONIA. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 2(11), 151-155.

9. Nazarov, F. Y., & Makhmudova, K. D. (2022). THE USE OF STATINS AND DRUGS THAT INHIBIT THE ABSORPTION OF CHOLESTEROL IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE. *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal*, 10(1), 306-309.

10. Nizomitdinovich, K. S., Alisherovna, K. M., Erkinovna, K. Z., & Davranovna, M. K. (2022). Heart Lesions in Rheumatological Diseases. *Texas Journal of Medical Science*, 13, 91-94.

11. Rustamovich, T. D., Alisherovna, K. M., Baxtiyorovich, U. J., & Abdurakhmonovich, M. M. (2022). Painless Cardiac Ischemia in Women with Rheumatoid Arthritis. *Texas Journal of Medical Science*, 13, 95-98.

12. Salkhidinovna, B. M., & Abrorovna, V. N. (2022). The Relationship Between Elevated Pulse Pressure and Natriuretic Peptide. *Miasto Przyszłości*, 25, 119-121.

13. Toshtemirovna, E. M. M., Alisherovna, K. M., Totlibayevich, Y. S., & Muxtorovna, E. M. (2022). HEARTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: THE RELATIONSHIP WITH IMMUNOLOGICAL DISORDERS. *Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development*, 4, 34-41.



14. Xudoyberdiyevich, G. X. (2022). Heart Failure, Diabetes Mellitus, Beta Blockers And The Risk Of Hypoglycemia. *Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development*, 4, 42-48.
15. Xudoyberdiyevich, G. X., Alisherovna, K. M., Toshtemirovna, E. M., & Jamshedovna, K. D. (2022). FEATURES OF PORTAL BLOOD CIRCULATION AND ECHOGRAPHIC STRUCTURE OF THE LIVER IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 3(5), 576-581.
16. Yarmukhamedova, S. K., Bekmuradova, M. S., & Nazarov, F. Y. (2020). Diagnostic value of natriuretic peptide in identifying patients with asymptomatic systolic or diastolic dysfunction. *Achievements of Science and Education*, 8(62), 84-88.
17. Yarmukhamedova, S. K., Normatov, M. B., & Amirova, S. A. (2021). Modification of structural and functional indicators of the heart in diabetes mellitus patients with diastolic heart failure. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 9(5), 1-4.
18. Yarmukhamedova, S., Nazarov, F., Mahmudova, X., Vafoeva, N., Bekmuradova, M., Gaffarov, X., ... & Xusainova, M. (2020). Features of diastolic dysfunction of the right ventricle in patients with hypertonic disease. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 8(9), 74-77.
19. Yarmukhamedova, S., Nazarov, F., Mahmudova, X., Vafoeva, N., Bekmuradova, M., Gafarov, X., ... & Xusainova, M. (2020). Study of indicators of intracardial hemodynamics and structural state of the myocardium in monotherapy of patients with arterial hypertension with moxonidin. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 8(9), 78-81.
20. Бекмурадова, М. С., & Хайдаров, С. Н. (2022). СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОВЫШЕННЫМ ПУЛЬСОВЫМ ДАВЛЕНИЕМ И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИМ ПЕПТИДОМ. *Журнал кардиореспираторных исследований*, 3(1).
21. Вафоева, Н. А. (2020). Особенности клинической картины хронического пиелонефрита у женщины. *Вестник науки и образования*, (18-2 (96)), 92-94.
22. Ярмухамедова, С., Назаров, Ф., Махмудова, Х., Вафоева, Н., & Норматов, М. (2020). ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПРИСОЕДИНЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. In *Colloquium-journal* (No. 24-1, pp. 34-36). Голопристанський міськрайонний центр зайнятості= Голопристанский районный центр занятости.