

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19



Кадилов Шавкат Шокирович, Махамдаминова Шоира Абдувалиевна  
Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

### COVID-19 KASALLIGINI KECIRGAN ODAMLARDA BURUN ENDOSH B'USHLIGI KASALLIKLARIDA AYRIM LABORATOR K'URSATKICHLARNI QIYOSIY BAHOlash

Қодиров Шавкат Шокирович, Махамдаминова Шоира Абдувалиевна  
Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

### COMPARATIVE ASSESSMENT OF SOME LABORATORY INDICATORS IN DISEASES OF THE PARANASAL SINUS IN PERSONS WHO HAVE SURVIVED COVID-19

Kadirov Shavkat Shokirovich, Makhamadaminova Shoirabduvalievna  
Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [gulistanb2006@yahoo.com](mailto:gulistanb2006@yahoo.com)

**Резюме.** SARS-CoV-2 кечирган шахсларда риносинусит некротик шаклида, С-реактив оқсил концентрасияси 2,5 баравар ортаган; ИЛ-6 -1,8 баравар, Ўсимта некрози омили-альфа (ЎНО)- 2,0 баравар таққослаш гуруҳидаги беморларга нисбатан, бу кузатув гуруҳидаги яллиғланиш реакциясининг жиддийлигини, унинг тизимли табиатини кўрсатади. SARS-CoV-2 билан касалланган одамларда риносинусит иммунитет танқислиги фонида юзага келади, лимфопения ва интерферон-гамма концентрасиясининг пасайиши туфайли, тромбоцитлар сонининг кўпайиши билан гиперкоагуляция, фибриноген ва гипотромбинемия, Д-димер ва Ўсимта некрози омили-альфа (ЎНО) кўпайиши билан; тромбознинг ривожланиши натижада тўқималар некрози учун олд шартларни яратади.

**Калит сўзлар:** сурункали риносинусит, COVID-19, тромбоз, некротиз риносинусит.

**Abstract.** In persons, who had SARS-CoV-2 rhinosinusitis is necrotic, the concentration of CRP is increased in 2.5 times, IL-6- in 1.8 times, TNF alpha- in 2.0 times, relative to patients in the comparison group, which indicates a greater severity of the inflammatory reaction in the observation group, its systemic nature. In persons, who had SARS-CoV-2, rhinosinusitis occurs against a background of immunodeficiency due to lymphopenia and decreased IFN-gamma, hypercoagulation with an increased number of thrombocytes, fibrinogen and hyperthrombinemia with an increase in D-dimer and TNF-alpha, which sets the stage for the development of thrombosis with subsequent tissue necrosis.

**Key words:** chronic rhinosinusitis, COVID-19, thrombosis, necrotic rhinosinusitis.

**Введение.** Как известно, среди факторов, провоцирующих острый риносинусит и обострение хронического, выступают вирусы: имеется более 200 сероваров различных вирусов, 30-50% из них – это представители рода Rhinovirus, а 10-15% - рода Coronavirus [8]. Перенесенная короновирусная инфекция SARS-CoV-2 в анамнезе, возможно, является мощной предпосылкой для неблагоприятного течения риносинусита в виде некротического процесса [4]. Вероятных причин этому несколько: во-первых, это системное воспаление, длительность которого определяется как выраженностью индукции воспаления, так и степенью активации цитокинов и медиаторов, их взаимодействиями между собой [5,7], а также способностью организма к их элиминации; во-вторых, – это специфическая для SARS-CoV-2 особенность вовлечения в процесс системы гемостаза и развитие тромбозов преимущественно за счет развития хронического ДВС с пролонгиро-

ванной фазой гиперкоагуляции [3,6]; в-третьих, – это вторичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся пролонгированной лимфопенией [1,3,9], способствующей присоединению оппортунистических инфекций.

**Материал и методы.** Обследовано 72 больных с заболеваниями околоносовых пазух и их осложнениями, манифестировавшими после COVID-19 в первые 2 месяца после перенесённой инфекции. Критериями включения в основную группу были: заболевания ОНП – некротический риносинусит, перенесённый COVID-19. Критерии исключения – возраст моложе 18 лет, отсутствие COVID-19 в анамнезе; вакцинация от COVID-19. Группу сравнения составили 20 больных ХРС, не имевшие COVID-19 в анамнезе, не вакцинированные. Средний возраст больных составил 57,0±1,2 года. Специальное обследование включало: исследование ЛОР-органов (отоскопия, риноскопия, фарингоскопия, задняя риноскопия);

эндоскопию полости носа и ОНП, МСКТ. МДА определяли в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Об уровне эндотоксемии судили по концентрации среднемолекулярных пептидов в плазме крови, который оценивали с помощью скринингового метода Н.И.Габриэлян и соавт. Количество WBC, лимфоцитов, тромбоцитов, MPV, PDW определяли в пробах цельной крови на автоматическом гематологическом анализаторе BC-5800 Mindray (China). Д-димер, NTproBNP, СРБ, ПКТ, HbA1c определяли иммунохроматографически на анализаторе Fine-care FS-113 (Wondfo, China), Д-димер выражали в FEU при референс значениях 0-500 мкг/л. Определение уровней ИЛ-1 бета, ИЛ-6, ИФН-гамма, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови пациентов проводилось с использованием диагностических наборов Diagnostics Biochem Canada (DBC) на анализаторе Microplate Photometer MPP-96 (Biosan) на длине волны 450 nm.

**Результаты и их обсуждение.** Для установления вклада SARS-CoV-2 в развитие некротического риносинусита мы проанализировали изученные показатели в сравнении с аналогичными у лиц с риносинуситом тяжелого течения, не болевших COVID-19, которые составили группу сравнения (табл. 1). Как видно из таблицы 1, концентрация СРБ была увеличена в 2,5 раза, ИЛ-6 – в 1,8 раза, ФНО-альфа – в 2,0 раза относительно пациентов группы сравнения. Это указывает на большую выраженность воспалительной реакции в группе наблюдения, его системности, т.к. концентрация ПКТ также была повышена более 1 нг/мл. Средняя концентрация ПКТ у пациентов основной группы была  $1,036 \pm 0,565$ , что расценивается как распространенная бактериальная инфекция, тогда как у лиц группы сравнения среднее содержание ПКТ было в пределах референсных значений, а повышение до 0,08 нг/мл отмеча-

лось у 3 человек. Отметим, что изучение концентрации ПКТ в зависимости от исходов некротического риносинусита (НРС) показало, что у лиц с летальным исходом, которых было 8, она составила  $2,23 \pm 1,23$ , а у 2 из них составила 13,0 и 10,2 нг/мл, что указывает на септические осложнения. Повышение уровня ПКТ не является характерным для вирусных инфекций. Повышение ПКТ в пределах 0,05-0,500, обнаруженное у большинства пациентов группы наблюдения, мы, отчасти, можем объяснить присоединением бактериальной инфекции, а также особенностями влияния и возможной персистенции SARS-CoV-2, т.к. вирусные белки блокируют синтез ИФН-гамма, чем снимается ингибирующее действие на синтез ПКТ и его концентрация увеличивается. Это подтверждается низким уровнем ИФН-гамма у лиц основной группы с некротическим риносинуситом. Обращает внимание, что концентрация ферритина у лиц с некротическим риносинуситом была повышена в 4,5 раза, тогда как у лиц группы сравнения она была на уровне контрольных показателей. Повышение ферритина мы также связываем не только с воспалительной стимуляцией, но и особенностями взаимодействия SARS-CoV-2 с макроорганизмом. Синтез ферритина стимулируется ИЛ-6 через активацию транскрипционного фактора NFkB [1,2]. РНК SARS-Cov-2 также стимулирует этот транскрипционный фактор, запуская воспалительные и окислительные каскады в клетках. Ферритин также является маркером активации макрофагов, а его повышение в крови связано с повреждением клеток. Более того, ферритин повышается в ответ на повышение внутриклеточного железа, которое, в свою очередь, является мощным прооксидантом и триггером свободно-радикальных окислительных процессов.

**Таблица 1.** Сравнительная оценка лабораторных маркеров больных некротическим риносинуситом

| Лабораторные маркеры         | Группа наблюдения (n=72), M $\pm$ m | Группа сравнения с тяжелым ХРС (n=20), M $\pm$ m | Значимость отличий |
|------------------------------|-------------------------------------|--|--------------------|
| СРБ, мг/л                    | 38,9 $\pm$ 5,4*                     | 15,5 $\pm$ 1,2                                   | P<0,05             |
| Фибриноген, мг/л             | 4480,8 $\pm$ 370,1*                 | 3166 $\pm$ 34                                    | p<0,05             |
| Ферритин, мкг/л              | 689,0 $\pm$ 146,3*                  | 156,4 $\pm$ 21,1                                 | P<0,05             |
| ИЛ-6, пг/мл                  | 13,2 $\pm$ 0,64*                    | 7,5 $\pm$ 1,4                                    | P<0,05             |
| ИЛ-1 бета, пг/мл             | 10,13 $\pm$ 0,41                    | 12,3 $\pm$ 0,9                                   | p>0,05             |
| ФНО-альфа, пг/мл             | 5,83 $\pm$ 0,38*                    | 2,9 $\pm$ 0,7                                    | p<0,05             |
| WBC, 10 <sup>9</sup> /л      | 10,6 $\pm$ 0,5*                     | 7,3 $\pm$ 0,2                                    | P<0,05             |
| Палочкоядерные нейтрофилы, % | 7,6 $\pm$ 1,3*                      | 4,2 $\pm$ 0,4                                    | P<0,05             |
| Лимфоциты, %                 | 16,68 $\pm$ 1,75*                   | 38,4 $\pm$ 1,3                                   | P<0,05             |
| ИФН-гамма, пг/мл             | 6,0 $\pm$ 0,3*                      | 64,2 $\pm$ 1,0                                   | P<0,05             |
| Д-димер, мкг/л               | 1083,4 $\pm$ 252,3*                 | 135 $\pm$ 23                                     | P<0,05             |
| ПКТ, нг/мл                   | 1,036 $\pm$ 0,565*                  | 0,04 $\pm$ 0,01                                  | P<0,05             |
| МДА, нмоль/мг белка          | 9,4 $\pm$ 0,7                       | 6,2 $\pm$ 0,9                                    | P<0,05             |
| СМП                          | 0,567 $\pm$ 0,023                   | 0,290 $\pm$ 0,011                                | P<0,05             |

\*- статистически значимо относительно группы сравнения при p<0,05.

В связи с этим мы изучили уровень СМП и МДА, которые были достоверно выше у лиц группы наблюдения. Определенная степень окислительного стресса и повышение МДА и СМП характерно для ХРС, однако эти показатели были достоверно ниже у лиц группы сравнения, составив  $6,2 \pm 0,9$  против  $9,4 \pm 0,7$  нмоль/мг белка для МДА в основной группе и  $0,290 \pm 0,011$  против  $0,567 \pm 0,023$  УЕ для СМП в основной группе. Содержание фибриногена было достоверно ниже в группе сравнения, а содержание ИЛ-1 бета достоверно не отличалось в сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ). Обращает внимание тот факт, что концентрация ИФН-гамма была увеличена у лиц с ХРС группы сравнения в 10,1 раза относительно пациентов с НРС, что указывает на истощение Т-клеточного ответа у пациентов, перенесших COVID-19. Концентрация Д-димера у лиц группы сравнения была в пределах референс интервала, тогда как у пациентов из группы наблюдения она была увеличена в 8,0 раз относительно пациентов с тяжелым ХРС. Это указывает на протромботическое состояние у лиц с некротическим риносинуситом, тогда как нарушений системы гемостаза у лиц группы сравнения не было.

Таким образом, изучение COVID-19-ассоциированных факторов выявило следующие особенности: у лиц с некротическим риносинуситом воспаление сопровождается гиперпродукцией цитокинов ИЛ-6 и ФНО-альфа, высоким уровнем СРБ на фоне повышения тромбогенной активности, следствием чего является увеличение Д-димера, а также сопровождается окислительным стрессом в виду триггерного прооксидантного действия свободного железа на фоне увеличения уровня ферритина. Снижение уровня ИФН-гамма может быть обусловлено ингибирующим эффектом вирусных белков SARS-CoV-2 и резко снижает иммунореактивность клеточного звена, способствуя присоединению оппортунистической инфекции. Предположение относительно персистенции SARS-CoV-2 нуждается в дальнейших морфологических исследованиях. В случае подтверждения этого можно утверждать, что запускается альтернативный путь активации STAT-3, индуцируемых белками SARS-CoV-2, что и обуславливает коагулопатию и тромбообразование, провоспалительное состояние и Т-лимфоцитопению.

**Выводы:** 1. У лиц, перенесших SARS-CoV-2, риносинусит является некротическим, концентрация СРБ увеличена в 2,5 раза, ИЛ-6 – в 1,8 раза, ФНО-альфа – в 2,0 раза относительно пациентов группы сравнения с ХРС, что указывает на большую выраженность воспалительной реакции в группе наблюдения, его системности. 2. У лиц, перенесших SARS-CoV-2, риносинусит протекает на фоне иммунодефицита за счет лимфопении и

снижения ИФН-гамма, гиперкоагуляции при увеличении количества тромбоцитов, фибриногена и гипертромбинемии с увеличением Д-димера и ФНО-альфа, что создает предпосылки для развития тромбозов с последующим некрозом тканей.

#### Литература:

1. Абатуров А.Е. и др. Патогенез COVID-19 // Здоровье ребенка.-2020.-№15(2).-С.133-144.
2. Ризаев Ж.А. и др. Деформация носа с расщелиной и ринопластика // Scientific progress. – 2021. – Т. 2. – №. 2. – С. 92-104.
3. Хайбуллина З.Р., Абдуллаева С.Д. Медиаторы и эффекторы воспаления при коронарном атеросклерозе – связь с неоангиогенезом и метаболическим синдромом // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана, 2020.-№3.-С. 18-23
4. Hanff T.C.,| Amir M. Mohareb,| Jay Giri, Jordana B. Cohen, Julio A. Chirinos Thrombosis in COVID-19 // Am J Hematol.2020;95:1578–1589.
5. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.Lancet. 2020;395(10223): 497-506.
6. Khaybullina Z, Abdullaeva S. The link between intensity of inflammation, dislipidemya and reactive oxygen species generation at atherosclerosis // Problems of biology and medicine.-2020.-№2(118).-P.12-18.
7. Tang N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;18(5): 1094-1099.
8. Rizaev J.A., Umirzakov Z B. B., Umirov S.E. Ways to Optimize Medical Services for Covid-19 Patients // Specialusis Ugdymas. – 2022. – Т. 1. – №. 43. – С. 1217-1224.
9. Wong RSM, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis // BMJ. 2003;326:1358-1362.

#### **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

Кадилов Ш.Ш., Махаммадинова Ш.А.

**Резюме.** У лиц, перенесших SARS-CoV-2, риносинусит является некротическим, концентрация СРБ увеличена в 2,5 раза, ИЛ-6 – в 1,8 раза, ФНО-альфа – в 2,0 раза относительно пациентов группы сравнения с ХРС, что указывает на большую выраженность воспалительной реакции в группе наблюдения, его системности. 2. У лиц, перенесших SARS-CoV-2, риносинусит протекает на фоне иммунодефицита за счет лимфопении и снижения ИФН-гамма, гиперкоагуляции при увеличении количества тромбоцитов, фибриногена и гипертромбинемии с увеличением Д-димера и ФНО-альфа, что создает предпосылки для развития тромбозов с последующим некрозом тканей.

**Ключевые слова:** хронический риносинусит, COVID-19, тромбоз, некротический риносинусит.