

ISSN 2181-337X

EURASIAN JOURNAL OF OTORHINOLARYNGOLOGY - HEAD AND NECK SURGERY

Volume 3 • Issue 1

2024



ejohns.scinnovations.uz



ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Махкамова Н.Э.¹, Миразизова Д.Р.¹, Кулимбетов А.С.²

¹Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан

²КазНМУ имени С. Асфендиярова, Казахстан

Аннотация. ЦВ данной работе проведен анализ результатов биохимических исследований больных с сенсоневральной тугоухостью перенесших бессимптомную или легкую форму коронавирусной инфекции. Обследованы и получили лечение 64 пациентов с сенсоневральной тугоухостью (СНТ), возникший после коронавирусной инфекции, возраст больных колебался в пределах от 20 до 60 лет (средний возраст $21,7 \pm 1,7$ лет), преобладали лица молодого наиболее трудоспособного возраста от 30 до 50 лет. Для оценки состояния эндотелия сосудов у больных СНТ, перенесших коронавирусную инфекцию в динамике лечения проводилось: определение антикоагулянтной активности эндотелия сосудов; определение фибринолитической активности эндотелия сосудов; определение содержания эндотелина I в сыворотке крови; определение содержания гомоцистеина в сыворотке крови. Результаты исследований позволили заключить, что у больных СНТ перенесших COVID-19 на фоне цитокинового шторма и проведенных различных методов фармакотерапии происходит увеличение содержание маркеров эндотелиальной дисфункции, что связано с прямой зависимостью клинических проявлений нарушения микроциркуляции, особенно при сочетании с артериальной гипертензией..

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость, коронавирусная инфекция, биохимические исследования, состояния эндотелия сосудов.

Для цитирования:

Махкамова Н.Э., Миразизова Д.Р., Кулимбетов А.С. Показатели системы гемостаза у больных сенсоневральной тугоухостью, перенесших коронавирусную инфекцию. *Евразийский журнал оториноларингологии - хирургии головы и шеи.* 2024;3(1):40–50. <https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2024.3.1.006>

INDICATORS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH SENSORINEURAL HEARING LOSS WHO HAVE SURVIVED CORONAVIRUS INFECTION

Makhkamova N.E.¹, Mirazizova D.R.¹, Kulimbetov A.S.²

¹Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan

²National Medical University of Kazakhstan named after S. Asfendiyarov, Kazakhstan

Abstract. This work analyzes the results of biochemical studies of patients with sensorineural hearing loss who suffered an asymptomatic or mild form of coronavirus infection. 64 patients with sensorineural hearing loss (SNHL) that arose after coronavirus infection were examined and treated; the age of the patients ranged from 20 to 60 years (average age $21,7 \pm 1.7$ years), predominantly young people of working age from 30 to 50 years old To assess the state of the vascular endothelium in patients with SNHL who have had coronavirus infection in the dynamics of treatment, the following was carried out: determination of the anticoagulant activity of the vascular endothelium; determination of fibrinolytic activity of the vascular endothelium; determination of the content of endothelin I in blood serum; determination of homocysteine content in blood s SNHL who suffered from COVID-19 against the background of a cytokine storm and various methods of pharmacotherapy, there is an increase in the content a decrease in markers of endothelial dysfunction, which is associated with a direct dependence on the clinical manifestations of microcirculation disorders, especially when combined with arterial hypertension..

Keywords: sensorineural hearing loss, coronavirus infection, biochemical studies, conditions of the vascular endothelium.

For citation:

Makhkamova N.E., Mirazizova D.R., Kulimbetov A.S. Indicators of the hemostasis system in patients with sensorineural hearing loss who have survived coronavirus infection. *Eurasian Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2024;3(1):40–50. <https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2024.3.1.006>

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 система гемостаза увеличивает свой протромботический потенциал в механизмах, зависящих в основном от сильной воспалительной реакции (так называемый цитокиновый шторм) и повреждения эндотелия, а также, возможно, подавления фибринолитической системы. Нельзя исключить прямое специфическое воздействие коронавируса на отдельные компоненты системы гемостаза, приводящее к повышению тромбогенного потенциала инфицированного организма, хотя пока нет убедительных данных, подтверждающих такую гипотезу (Gavriilaki E., Brodsky R.A. 2020, 227-230; Iba T., Levy J.H., Connors J.M. et al. 2020, 360; Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. 2020, 998-1000; Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. 2020, 1417-1418). Важной и отличительной чертой коагулопатии, ассоциированной с SARS-CoV-2, является то, что практически не встречается геморрагический диатез. Чтобы подчеркнуть отличие нарушений свертывания крови у людей, инфицированных SARS-CoV-2, от других коагулопатий, Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al, [2020]. предложили термин «COVID-19 – ассоциированная коагулопатия» (CAK).

В патогенезе СНТ значительную роль играют изменения гемодинамики и микрогемодинамики внутреннего уха (Овчинников Ю.М. с соавт, 1996, Петухова Н.А., 2000). По мнению Е.Г. Шаховой (2008), лидирующими и равнозначными по частоте встречаемости этиологическими факторами СНТ является сосудистая патология - 25% (артериальная гипертензия, гипотония, дисциркуляторная дистония и др), вирусная инфекция - 24% и остеохондроз шейного отдела позвоночника - 21%, затем следует патология среднего уха - 13% и идиопатическая СНТ - 8%. В настоящее время все больше приобретает значение улучшение мероприятий по ранней диагностике, лечению, а также по профилактике возникновения и дальнейшего развития заболевания СНТ у пациентов переболевших COVID-19. Многочисленными исследованиями доказано прямое инфицирование вирусом SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток и вызванного этим диффузного воспаления эндотелия. Прямое поражение эндотелиоцитов вирусом или их опосредованное повреждение иммунными клетками, цитокинами и свободными

радикалами может привести к выраженной дисфункции эндотелия. Хорошо известно, что вирус использует для проникновения в клетку рецептор АПФ2, экспрессированный на пневмоцитах альвеол, вызывая тем самым повреждение легких. Впрочем, рецептор АПФ2 также широко экспрессируется на эндотелиоцитах, выстилающих сосуды многих органов. Следовательно, эндотелиальная дисфункция, развивающаяся при COVID-19, приводит к нарушениям микроциркуляции, вазоконстрикции с последующим развитием ишемии органов, воспалению и отеку тканей, прокоагуляции. Механизм активации эндотелиита после «цитокинового шторма» включает мобилизацию кальция, окислительный стресс, снижение регуляции эндотелиальной нитрит оксид синтазы, необходимой для образования оксида азота, ремоделирование плазматической мембраны, экспозицию таких прокоагулянтов как фосфатилсерина, микрочастиц, экспрессию тканевого фактора, нарушение экспрессии аннексина 5, молекулы адгезии сосудистых клеток 1, молекулы межклеточной адгезии 1 и высвобождение цитокинов (хемоаттрактант белка-1 моноцитов).

Необходимо отметить, что после перенесенного COVID-19 у пациентов вследствие поражения эндотелия сосудов, на 25%, повышается риск тромбоэмболии, а также выявляется вазоконстрикция, что предусматривает необходимость продолжения медицинского наблюдения после выписки из больницы состояние сосудистого звена системы гемостаза.

В своих исследованиях С.Д. Маянская и соав. (2009), эндотелиальную дисфункцию рассматривают как патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение синтеза эндотелиальных факторов, в результате чего эндотелий не в состоянии правильно регулировать гемореологический баланс крови, нарушение которого неизбежно приводит к поражению органов и развитию полиморфной патологии. При этом, по мнению А.Ю. Аксеновой (2020), связующую роль между системой гемостаза и эндотелием сосудов играет гликопротеин плазмы крови фактор фон Виллебранта (von Willebrand factor, VWF) - компонент VIII фактора свертывания крови, продуцируемый эндотелием сосудов. Секреция мультимеров VWF

из внутриклеточных органелл, известных как тела Вейбеля-Паладе, необходима для адгезии тромбоцитов к поврежденным стенкам сосудов. В исследованиях Ю.С. Мельникова и Т.П. Макарова (2015) отметили, что уровень VWF в плазме крови является индикатором активации и повреждения эндотелия. При этом, исследователи выделяют четыре формы эндотелиальной дисфункции: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную. По мнению авторов, вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления, так и локального ангиоспазма.

Обобщая опубликованные на данный момент данные, следует предположить, что в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 система гемостаза увеличивает свой протромботический потенциал в механизмах, зависящих в основном от сильной воспалительной реакции (так называемый цитокиновый шторм) и повреждения эндотелия, а также, возможно, подавления фибринолитической системы. Нельзя исключить прямое специфическое воздействие коронавируса на отдельные компоненты системы гемостаза, приводящее к повышению тромботического потенциала инфицированного организма.

Исследованиями Lillicrap D. (2020), указано, что фаза генерализации легочного повреждения новым коронавирусом связана с прямым повреждением клеток эндотелия циркулирующим вирусом COVID-19 в крови. При этом, поврежденные эндотелиоциты легочных сосудов производят большое количество эндотелина, что приводит к формированию локального спазма сосудов микроциркуляторного русла, снижению газообменной функции, усиливается состояние гипоксемии, развивается дыхательный ацидоз и циркуляторная гипоксия. Все это усиливает секрецию вазодилатирующих факторов и прокоагулянтов, особенно ингибитора тканевого активатора плазминогена и фактора Виллебранда. Угнетение фибринолиза и активация каскада свертывания поддерживает длительное существование внутрисосудистых микротромбов. Данное обстоятельство связано с полиэтиоло-

гичностью заболевания, что требует их выявления и разработки комплексного лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рассмотреть факторы эндотелиальной дисфункции у больных сенсоневральной тугоухостью (СНТ), возникший после коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положен анализ результатов клинично-функциональных методов исследования (тональная аудиометрия, импедансометрия, цветное дуплексное сканирование, исследование агрегации тромбоцитов), а также биохимические исследования больных с сенсоневральной тугоухостью перенесших бессимптомную или легкую форму коронавирусной инфекции.

С 2020 по 2023 гг. на базе кафедры оториноларингологии Ташкентского государственного стоматологического института были обследованы и получили лечение 64 больных, перенесших коронавирусную инфекцию. Из общего числа обследованных женщин было 38 (59,38%), мужчин-26 (40,62%). Возраст больных колебался в пределах от 20 до 60 лет (средний возраст $21,7 \pm 1,7$ лет), преобладали лица молодого наиболее трудоспособного возраста от 30 до 50 лет. Средний возраст наблюдаемых мужчин составил $22,3 \pm 0,8$ лет, женщин – $24,1 \pm 0,4$ лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,3. Для получения диапазона референтных значений ряда показателей, которые были использованы при оценке состояния слуха, дополнительно было обследовано 32 здоровых человек работоспособного возраста. Средний возраст в этой группе составил $33,6 \pm 10,7$ лет (от 20 до 50 лет). Всего в этой группе было обследовано 14 мужчин и 18 женщин.

Все больные были разделены согласно возрастной периодизации по ВОЗ от 2007г. (табл. 1). Согласно поставленной цели для исследования были отобраны пациенты с СНТ, возникший после коронавирусной инфекции соответственно критериям включения (снижение слуха на одно или оба уха, продолжительность которой на момент обследования и начало лечения не превышало 6 месяц. СНТ, подтвержденный во время

аудиометрии; возраст больных от 20 до 60 лет; отсутствие соматической патологии, влияющей на слух) и исключения (наличие другой патологии слуховой системы и ЛОР-органов; лица, с наличием соматической патологии в стадии обострения; наличие противопоказаний к назначаемым препаратам) из исследования.

В зависимости от схемы лечения все пациенты путем рандомизации были распределены на три лечебные группы. Применение метода рандомизации позволило обеспечить равномерное распределение больных. Для оценки эффективности предлагаемого комплексного лечения больные каждой группы были разделены на три лечебные группы: в 1 группе (контрольная группа, n=32) – это здоровые люди (их данные фиксировали как стандарт для данных исследований); 2 - группа сравнения (n=32) получала традиционное лечение (дексаметазон+ хлорид натрия 0,9%-100 мл по схеме, винпоцетин 5мг + хлорид натрия 0,9%-100 мл № 10 в/в инфузий); больным 3 группы (основная группа, n=32) при лечении где вместо винпоцетина применен ницерголин внутривенно (дексаметазон + хлорид натрия 0,9%-100мл по схеме, ницерголин 4 мг + хлорид натрия 0,9%-100мл № 10 в/в инфузий, витамины группы В (V1,V6) внутримышечно принимали 1 раз в сутки № 10.).

Для оценки состояния эндотелия сосудов у больных СНТ, перенесших коронавирусную инфекцию в динамике лечения проводилось:

1. определение антикоагулянтной активности эндотелия сосудов;
2. определение фибринолитической активности эндотелия сосудов;
3. определение содержания эндотелина I в сыворотке крови;
4. определение содержания гомоцистеина в сыворотке крови.

Во всех случаях забор крови производился в утренние часы, натощак, самотеком в пластиковую пробирку. Кровь для исследования забиралась из локтевой вены дважды: в количестве 10 мл до манжеточной пробы (3-5 минутное пережатие сосудов плеча при помощи манжетки от сфигмоманометра) и 5 мл после манжеточной пробы. 5 мл крови полученные до манжеточной пробы подвергали центрифугированию (3000 об/мин)

в течение 10 минут с целью получения сыворотки для исследования содержания гомоцистеина и эндотелина I. Образцы сыворотки быстро замораживали и хранили при температуре минус 20°C в хорошо закрытых пробирках. 5 мл крови полученные до манжеточной пробы и 5 мл крови полученной после манжеточной пробы стабилизировали 3,8%-ным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Исследования проводились на бедной тромбоцитами плазме, которую получали двойным центрифугированием: сначала при 1000 об/мин (7 минут), затем при 3000 об/мин (15 минут). Центрифугирование производилось сразу после забора крови, отбор плазмы на исследование – сразу же после центрифугирования. Образцы плазмы подвергались анализу не позже, чем через 3 часа с момента взятия крови.

1. Для определения антикоагулянтной активности эндотелия сосудистой стенки проводилось определение уровня активности антитромбина III (АТ III) в крови до и после манжеточной пробы. Соотношение активности АТ III до и после манжеточной пробы характеризует выделение его клетками эндотелия. В норме после манжеточной пробы происходит выброс в кровь антикоагулянтов (увеличивается активность АТ III).

Для определения активности АТ III использовался «Антитромбин-тест» («Технология-стандарт», Россия), в состав которого входили:

1. Тромбин (лиофильно высушенный, 500 ед. NIH) – 1 фл.
2. Стандарт-плазма (лиофильно высушенная) – 1 фл.
3. Сорбент Гепасорб-1, 1,0 г – 1 фл.
4. Буфер трис-НСI (концентрированный 20:1 раствор, 1 М), 10 мл – 1 фл.

Проведение исследования: Активность АТ-III определяли по способности исследуемой плазмы инактивировать тромбин, для чего ее подвергают тепловой дефибринации и смешивали со стандартным количеством тромбина. После чего с помощью коагулометра CGL 2110 «Solar» (Республика Беларусь) отсчитывали время свертывания. По калибровочной кривой, полученной на разведенной и дефибринированной стандартной плазме, вычисляли активность АТ III в процентах.

2. Для определения фибринолитической актив-

ности эндотелия сосудистой стенки проводилось определение скорости Хагеман-зависимого фибринолиза плазмы крови до и после манжеточной пробы (3-5 минутное пережатие сосудов плеча при помощи манжетки). Соотношение скорости Хагеман-зависимого фибринолиза после и до манжеточной пробы характеризует выделение клетками эндотелия тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). В норме после манжеточной пробы происходит выброс в кровь t-PA и снижение продукции PAI-1, что приводит к увеличению скорости Хагеман-зависимого фибринолиза.

Хагеман-зависимый фибринолиз определяли с использованием набора фирмы «Ренам» (Россия), в состав которого входили следующие реактивы: Буфер имидазольный концентрированный (2 мл) – 1 флакон. Кальция хлорида 0,025М раствор (10мл) – 2 флакона. Уксусная кислота 1%-й раствор (10мл) – 1 флакона. Каолин 0,5% суспензия (5мл) – 2 флакона. Проведение исследования: Плазму смешивали с дистиллированной водой, суспензией каолина и раствором уксусной кислоты. После инкубации при 37°C смесь центрифугировали 5 мин 1500 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли, а осадок ресуспензировали в буфере. После этого добавляли раствор хлорида кальция. Регистрировали время от образования до полного лизиса сгустка.

3. Определение уровня эндотелина I в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием набора Endotelin (1-21), фирмы «Biomedica» (Австрия).

Внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) определялась визуально с использованием фазовоконтрастного микроскопа по Шитиковой. Для определения внутрисосудистой активности тромбоцитов взятую кровь из локтевой вены 2 мл в силиконированную центрифужную пробирку с 8 мл раствора глутаральдегида центрифугировали 6 мин. при 1000 об/мин. Супернатант перемешивали пипеткой и заполняли камеру Горяева, которую затем помещали на 20 мин. в увлажненную чашку Петри. Под фазовоконтрастным микроскопом определяли процентное распределение различных выше форм тромбоцитов на 200 клеток. При морфологическом исследовании тромбоцитов первым видимым проявлением активации кровяных пластинок является изменение

их формы, которое может служить для адекватной оценки этого процесса как индуцируемого *in vitro*, так и развивающегося в организме. В сосудистом русле при отсутствии патологических активирующих влияний подавляющее большинство интактных тромбоцитов, называемых дискоцитами, имеет характерную дискоидную форму или форму чечевицы и практически гладкую поверхность. Характерное изменение формы при индуцировании гемостатических реакций кровяных пластинок отражает определенные процессы их внутренней ультраструктурной и биохимической перестройки. При этом развивается типичная последовательность изменений: от формы интактного тромбоцита - дискоцита к активированным клеткам - дискоэхиноциту, у которого на поверхности появляются отростки, и далее к сфероциту или сфероэхиноциту. У последнего не только форма становится все более сферичной, но и возрастает число отростков.

Таким образом, существует несколько вариантов недорогих и достаточно быстрых способов оценки способности тромбоцитов к агрегации у различных биологических объектов. В образцах богатой тромбоцитами плазмы соотношение 4 морфологических типов клеток имеет своё соотношение между собой. Как видно из рисунка морфологии тромбоцитов, дискоциты обычно содержат 5-15 гранул на клетку, причем среди них выявлены мелкие (диаметр 2,0-2,9 мкм), средние (3,0-3,7 мкм) и крупные (3,8– мкм) клетки. Среди дискоцитов нередко встречаются клетки, содержащие лишь 1-2 гранулы, а также клетки без гранул. В дискоцитах, имеющие 1 или 2 гранулы, очень часто наблюдается контакт гранул с клеточной оболочкой. В ходе адгезии на стекле происходит распластывание тромбоцитов - их диаметр увеличивается в 1,5-2 раза в таких клетках становятся отчетливей видны отдельные гранулы, число которых может достигать 20-30 на 1 клетку. Одновременно с этим наблюдается постепенное смещение гранул к периферии тромбоцитов. Затем гранулы связываются с клеточной оболочкой и выходят за пределы тромбоцита. После выброса гранул тромбоциты меняют форму: из распластанных они становятся более округлыми и образуют короткие выросты (рис.е), которые впоследствии могут удлиняться. Такие тромбоциты обладают локомоторной (дви-

Таблица 1.

Распределение больных с СНТ в зависимости от пола и возраста (n=64)

Возраст, лет	Женщины	Мужчины	Всего	
			абс.	%
20-30	4	3	7	10,9
31-40	10	6	16	25
41-50	18	14	32	50
51-60	6	3	9	14,1
Всего	38	26	64	100

гательной) активностью и могут собираться в тесные скопления на предметном стекле. Подчеркнем, что адгезивная активность тромбоцитов с гранулами не зависит от их линейных размеров.

Проводили также развернутое исследование системы гемостаза, включавшее в себя определение числа тромбоцитов в периферической крови, резистентности капилляров, количества десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в крови по методу J.Hladovec (1978) для оценки степени повреждения сосудистой стенки, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового отношения (ПО), протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени (ТВ), уровня фибриногена, времени XIIIa-зависимого фибринолиза, содержания Д-димеров и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Все используемые методы исследования описаны в монографии Баркагана З.С. (2001).

4. В настоящее время определение гомоцистеина в сыворотке крови проводится различными методами: высокоэффективной жидкостной хроматографией, иммунологическим анализом. Рядом фирм созданы и предлагаются на рынке специальные приборы для автоматизированного определения гомоцистеина в крови. Мы в своей лаборатории определяли уровень гомоцистеина в сыворотке крови иммуноферментным методом, используя диагностические наборы фирмы «HUMAN» (Германия). Тест-система предназначена для количественного определения общего гомоцистеина в плазме (сыворотке) крови.

Преимуществом иммуноферментного метода является его высокая чувствительность (1 мкмоль/л общего гомоцистеина в сыворотке крови) и воспроизводимость, а также возмож-

ность исследования практически в любой лаборатории, которая имеет иммуноферментный анализатор.

Принцип метода. В предшествующей иммунному анализу специальной ферментативной реакции связанный с белком гомоцистеин восстанавливается до свободного гомоцистеина, который затем превращается в S-аденозил-б-гомоцистеин (SAH). Используемый в подготовительной процедуре фермент (SAH-гидролаза) обладает специфичностью только в отношении L-формы гомоцистеина, в которой он и присутствует в крови. Следующий этап исследования представляет собой конкурентный вариант твердофазного иммуноферментного анализа, который основан на конкуренции между SAH в образце и SAH, иммобилизованным в ячейках планшета, за сайты связывания с моноклональными анти-SAH антителами.

Сбор и подготовка образцов сыворотки крови к исследованию. Синтез гомоцистеина происходит в эритроцитах, поэтому взятую кровь очень важно отцентрифугировать настолько быстро, насколько возможно. Опыт показывает, что сыворотка крови должна быть отделена от сгустка крови в течение 30 мин после ее извлечения. Кровь целесообразно брать из вены в охлажденные пластиковые пробирки, которые необходимо хранить во льду до отделения сыворотки. Центрифугирование также желательно проводить в условиях охлаждения, используя рефрижераторную центрифугу. Образцы сыворотки крови (плазмы) могут храниться в холодильнике в течение 12 недель при 2—8 °С или 3 недели при комнатной температуре 18—25 °С. При замораживании при —20 °С образцы остаются стабильными в течение 8 мес.

Таблица 2.

Показатели системы гемостаза у больных, перенесших коронавирусную инфекцию (%)			
№	Показатели	Здоровые лица n =32	Больные СНТ перенесших COVID-19 n =64
1	Антитромбин – III до манжеточной пробы в %	97,6 + 8,1	78,5 + 5,43*
2	Антитромбин - III после манжеточной пробы в %	124,2 + 9,73	90,1 + 7,52
3	Индекс антикоагулянтной активности эндотелия усл. ед.	1,23 + 0,1	1,14 + 0,06
4	XIIa-зависимый фибринолиз до манжеточной пробы сек.	605,6 + 13,7	687,0 + 14,4*
5	XIIa-зависимый фибринолиз после манжеточной пробы сек	380,3 + 11,9	499,0 + 14,4*
6	Индекс фибринолитической активности эндотелия усл.ед.	1,55 + 0,08	1,35 + 0,06*
7	Концентрация гомоцистеина мкМоль/л	8,8 + 0,6	14,22 + 0,1*
8	Концентрация эндотелина - 1 плазмы крови мкМоль/л	1,6 + 0,12	5,33 + 0,31*
9	Растворимый фибрин- мономер комплекс мг/дл	2,9 + 0, 14	7,9 + 0, 67*

Примечание: * - достоверность различий при сравнении группой контроля $P < 0,05$

Иктеричные, гемолизированные или хилезные образцы не влияют на результат в данной методике. Для выполнения исследования на гомоцистеин необходим обычный иммуноферментный анализатор, отечественный или импортный.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ полученных результатов показателей системы гемостаза у больных с СНТ, перенесших коронавирусную инфекцию (табл. 2), свидетельствует, что у данного контингента больных происходит увеличение времени Хагеман-зависимого фибринолиза и снижение фибринолитической активности эндотелия сосудов. Угнетение фибринолитической активности эндотелия сосудов может быть связано с уменьшением выделения тканевого активатора плазминогена t-PA или активацией ингибитора тканевого активатора плазминогена и фактора Виллебранда.

У здоровых людей уровень эндотелина I в крови невысок, что в сочетании с коротким временем полжизни, ограничивает его гемодинамические эффекты. Однако, эндотелин I, являясь мощным вазоконстриктором, вызывает значительные изменения гемодинамики: снижение частоты сердечных сокращений и удар-

ного объема сердца, увеличение сосудистого сопротивления, способствует ремоделированию сосудистого русла. Именно различия физиологической и патологической ролей эндотелина I, обуславливают его диагностическую значимость, как маркера повреждения и дисфункции эндотелиальных клеток.

В результате проведенных исследований выявлено, что у больных с СНТ, перенесших коронавирусную инфекцию, происходит увеличение содержания в сыворотке крови не только эндотелина I, но и гомоцистеина.

Гомоцистеин является цитотоксичной аминокислотой и его высокое содержание приводит к возникновению гипергомоцистеинемии и, следовательно, токсическому воздействию на клетки эндотелия. В крови гомоцистеин может подвергаться процессу окисления, в результате которого освобождаются супероксид анион и другие свободные радикалы, повреждающие эндотелий.

Результатом повреждающего действия гомоцистеина (табл. 2) является развитие эндотелиальной дисфункции, что сопровождается изменением продукции целого ряда регуляторных веществ, продуцируемых эндотелием, в частности снижение синтеза оксида азота, и простациклина

и повышение образования тромбоксанов. Известно, что гомоцистеин снижает антикоагулянтную активность эндотелия сосудистой стенки, за счет деградации тромбомодулина, снижения экспрессии комплексов антитромбин III-гепарин на поверхности эндотелиальных клеток и значительно снижает активность системы протеина C. Кроме того, гомоцистеин вызывает снижение активации плазминогена, за счет стимуляции активируемого тромбином ингибитора фибринолиза – TAFI (thrombinactivatable fibrinolysis inhibitor). Важно отметить, что гомоцистеин увеличивает экспрессию гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), что подавляет фибринолиз.

Таким образом, результаты исследования указывают на диагностическую и патогенетическую значимость концентрации гомоцистеина в крови при СНТ у больных, перенесших коронавирусную инфекцию.

Как известно, эндотелин I, являясь мощным

вазоконстриктором, вызывает значительные изменения гемодинамики, увеличивает сосудистое сопротивление, способствуют ремоделированию сосудистого русла. Именно различия физиологической и патологической ролей эндотелина I, обуславливают его диагностическую значимость, как маркера повреждения и дисфункции эндотелиальных клеток при данной патологии. Основным стимулятором продукции эндотелина I эндотелием сосудистой стенки являются активные формы кислорода (окислительный стресс), провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и ФНО. Видимо наблюдаемые нами изменения в дисфункции эндотелия у данной категории больных, в частности повышение концентрации эндотелина I может быть следствием индукции оксидативного стресса.

Особенности показателей эндотелиальной системы гемостаза у больных СНТ перенесших COVID-19 до и после терапии. Известно, что ключевым механизмом развития ишемии слухово-

Таблица 3.

Показатели системы гемостаза в крови у больных СНТ перенесших COVID-19 до и после терапии

Показатели	Больные с СНТ у перенесших COVID-19 до лечения n= 64	Больные с СНТ у перенесших COVID-19 после терапии n=64	
		Традиционная терапия n=32	Комплексная терапия n=32
Антитромбин-III до манжеточной пробы в %	78,5 + 5,43	81,78 + 7,11	92,55 + 8,1*
Антитромбин- III после манжеточной пробы в %	90, + 7,52	93,64 + 8,23	118,11 + 9,31*
Индекс антикоагулянтной активности эндотелия усл.ед.	1,14 + 0,06	1,15 + 0,13	1,23 + 0,07*
XIIa-зависимый фибринолиз до манжеточной пробы сек	687,06 + 14,57	659,9 + 17,12	615,31 + 14,2
XIIa-зависимый фибринолиз после манжеточной пробы сек	499,03 + 14,55	457,6 + 13,81	389,92 + 13,23
Индекс фибрино-литической активности эндотелия усл. ед.	0,72 + 0,06	0,68 + 0,04	0,64 + 0,03
Концентрация гомоцистеина мкМоль/л	14,22 + 0,1	13,0 + 1,11	8,75 + 0,61*
Концентрация эндотелина -1 плазмы крови мкМоль/л	5,33 + 0,31	4,57 + 0,36	2,33 + 0,26*
Растворимый фибрин- мономер комплекс мг/ дл	7,9 + 0, 67	6,38 + 0, 5	3,97 + 0, 3*

Примечание: *- достоверность различий p <0,05

го и вестибулярного анализаторов является у данного контингента больных является нарушение кровообращения в лабиринтной-артерии вследствие патологической гемодинамики в вертебрально-базиллярном бассейне. Отличительной особенностью отклонений в системе гемостаза у большинства (53,3%) больных СНТ перенесших COVID-19 с сосудистыми нарушениями как было указано выше, были изменения, свидетельствующие о гиперкоагуляции. Наиболее выраженными они были у больных СНТ перенесших ковидную патологию при гипертонической болезни (92,0% больных) и атеросклерозе сосудов головного мозга (93,9% пациентов). Поэтому, лечение СНТ на фоне сосудистых нарушений у больных СНТ, перенесших Ковидную патологию, должно быть, комплексным, этапным, адекватным этиологии и патогенезу заболевания с коррекцией специфических для каждой группы больных гемодинамических нарушений в вертебрально-базиллярном бассейне, системного АД, и внутрисосудистого фактора микроциркуляции.

Как видно из представленных результатов исследований (табл. 3), в результате проведенных исследований установлено, что на фоне комплексной терапии больных СНТ, перенесших Ковидную патологию, происходит повышение тромборезистентности сосудистой стенки, что проявляется снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности эндотелия. Активация антикоагулянтной активности эндотелия сосудов у пациентов основной группы на фоне комплексной терапии проявляются активацией выброса антитромбина III эндотелием сосудистой стенки. Известно, что тромбомодулин связывая тромбин, вызывает изменения конформации его активного центра, в результате чего повышается скорость инактивации его антитромбином III. С другой стороны установлено, что ряд воспалительных цитокинов, в частности, интерлейкин 1, а также фактор некроза опухоли, вызывают снижение антикоагулянтной активности эндотелия сосудистой стенки. В этой связи наиболее вероятно, что у больных СНТ перенесших COVID-19 снижение антикоагулянтной активности эндотелия сосудистой стенки после комплексной терапии опосредованно действием иммунных механизмов, реализуемых в длительно существующем аутоиммунным про-

цессом. Полученные нами данные, представленные в таблице 1 свидетельствует, что на фоне комплексной терапии у больных СНТ перенесших COVID-19 происходит снижение времени Хагеман-зависимого фибринолиза и снижение фибринолитической активности эндотелия сосудов. Угнетение фибринолитической активности эндотелия сосудов на фоне терапии может быть связано с уменьшением выделения тканевого активатора плазминогена t-PA.

В результате проведенных исследований выявлено, что у больных с СНТ перенесших COVID-19, отмечено увеличение содержания в сыворотке крови Гомоцистеина - является цитотоксичной аминокислотой и его высокое содержание приводит к возникновению гипергомоцистеинемии и, следовательно, токсическому воздействию на клетки эндотелия. В крови гомоцистеин может подвергаться процессу окисления, в результате которого в сыворотке крови не только гомоцистеина, но и эндотелина I освобождаются супероксид анион и другие свободные радикалы, повреждающие эндотелий.

В связи с особенностями действия вируса SARS-CoV-2 новая короновирусная инфекция может сопровождаться полиорганными и полиморфологическими нарушениями, проявляющимися различной клинической картиной, в том числе с поражением центральной нервной системы и органа слуха. Неврологические и отологические осложнения могут быть обусловлены непосредственным проникновением инфекции в центральную нервную систему гематогенным или ретроградным трансинаптическим путями, а также формированием выраженного мультисистемного воспалительного синдрома. На данный момент одним из признаков бессимптомного или легкого течения COVID-19 может рассматриваться внезапная сенсоневральная тугоухость, что наглядно демонстрируют представленные клинические наблюдения. Несмотря на очевидную связь между нарушениями слуха и заболеванием, вызванным вирусом SARS-CoV-2, необходимо детальное изучение патогенетических механизмов развития сенсоневральной тугоухости, ассоциированной с COVID-19, для дальнейшей разработки эффективных схем лечения. Результаты исследований позволяют заключить, что у больных СНТ перенесших COVID-19 на фоне

цитокинового шторма и проведенных различных методов фармакотерапии происходит увеличение содержания маркеров эндотелиальной дисфункции, что связано с прямой зависимостью клинических проявлений нарушения микроциркуляции, особенно при сочетании с артериальной гипертензией. Общность звеньев этиологии и патогенеза сочетанной патологии и артериальной гипертензии послужило обоснованием для разработки комплексных программ диагностики и лечения больных СНТ перенесших COVID-19, что является неотъемлемой частью лечения и профилактики данной взаимообусловленной сочетанной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты показывают, что SARS-CoV-2 может вызывать незаметную потерю слуха у пациентов с симптомами COVID-19 с заболеванием средней и тяжелой степени, независимо от возраста. Важно отметить, что это соответствует ранее предполагаемому влиянию COVID-19 на слуховую функцию. Имеются неподтвержденные сообщения о внезапной потере слуха, но может возникнуть и более бесшумный способ нарушения слуха. Связь между COVID-19 и потерей слуха, а также задействованный механизм требуют дальнейших исследований.

Анализ результатов гемостаза крови показал улучшение показателей при использовании комплексной терапии ницерголином и витаминами группы Б (89%), по сравнению с традиционной терапией (68%). Аллергических и побочных эффектов от применения данных препаратов не выявлено. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование этой схемы лечения в клинической практике.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ

Все данные, полученные или проанализиро-

ванные в ходе этого исследования, включены в настоящую опубликованную статью.

ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие принципы по уходу за животными и их использованию.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ

Журнал "Евразийский журнал оториноларингологии - хирургии головы и шеи" сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

Статья получена 21.03.2024 г.

Принята к публикации 25.03.2024 г.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCES OF FUNDING

The authors state that there is no external funding for the study.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts. All authors read and approved the final manuscript.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

All applicable international, national, and/or

institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

PUBLISHER'S NOTE

Journal of "Eurasian Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery"

remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Article received on 21.03.2024

Accepted for publication on 25.03.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксенова А.Ю. Фактор Фон Виллебранда и повреждение эндотелия: возможная связь с COVID-19. Экологическая генетика. 2020;18(2):135-138.
2. Маянская С.Д., Антонов А.Р., Попова А.А., Гребенкина И.А. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Казанский медицинский журнал. 2009;90(1):32-37.
3. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015;96(4):659-665.
4. Овчинников Ю.М., Константинова Н.П., Мельникова Л.Н. Острая нейросенсорная тугоухость (По материалам клиники болезней уха, горла и носа ММА им. И.И.Сеченова) // Вест.Оториноларингологии. 1996.-3. -С. 12-18.
5. Шахова Е.Г. Новые подходы к лечению и профилактике сенсоневральной тугоухости: дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2008. – 31 с.
6. Петухова Н.А. Квантовая гемотерапия нейросенсорной тугоухости - М.: Изд-во Моск. гос. гор. ун-та, 2000. - 153 с., [2] л. цв. ил.: 21 см.; ISBN 5-7418-0171-4
7. Gavrilaki E., Brodsky R.A. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. Br. J. Haematol. 2020; 189 (6): e227-230.
8. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med. 2020
9. Iba T., Levy J.H., Connors J.M. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. Crit. Care. 2020; 24 (1): 360.
10. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):786-787.
11. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. Thromb. Haemost. 2020; 120 (6): 998-1000.
12. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395 (10234): 1417-1418