



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**

лекарственных средств и медицинских изделий

ISSN 2310-6115

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

#2 АПРЕЛЬ 2022 Г.

**ҚАЗАҚСТАН ФАРМАЦИЯСЫ  
PHARMACY OF KAZAKHSTAN**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ, ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФАРМАЦИИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**

лекарственных средств и медицинских изделий

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацией, врачей, провизоров, фармацевтов и широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, сотрудников медицинских вузов и колледжей.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности, индексируется в РИНЦ.

## ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ:

- Законы и нормативные правовые документы, регламентирующие сферу обращения лекарственных средств и медицинских изделий.
- Актуальная информация о лицензировании, регистрации, сертификации и стандартизации лекарственных средств и медицинских изделий, оперативные материалы Минздрава РК и Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- Анализ фармацевтического рынка республики и стран СНГ, тенденций и проблем его развития.
- Новости медицины и фармации, клинической фармакологии, поиск, исследования и эксперименты в области разработки и создания новых эффективных медицинских препаратов, в том числе отечественного производства.
- Мнение специалистов и экспертов о лекарственных препаратах, презентация фармацевтических и медицинских компаний и их продукции, а также широкое освещение практической деятельности аптечных организаций и медицинских центров.
- Материалы по истории медицины и фармации республики.
- Консультации специалистов по вопросам, касающимся фармации, регистрации и перерегистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

## ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Публикация научной статьи\*  
(объемом до 10 страниц) - **15 000 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных  
материалов на обложке - **70 349 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных  
материалов на внутренних страницах - **64 629 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных  
материалов в формате  
социальной рекламы (коллаж) - **29 900 ТЕНГЕ**

Примечание: \*за каждую страницу свыше 10 страниц,  
доплата 1000 тенге за страницу



+7 (727) 273 03 73, +7 (747) 373 16 17



PHARMKAZ@DARI.KZ



WWW.PHARMKAZ.KZ



РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств  
и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

#### Главный редактор

Р.С. Кузденбаева

#### Редакционный совет

А.И. Гризодуб (Украина)  
Д.В. Гринько (Беларусь)  
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)  
Ш.С. Калиева (Казахстан)  
И.Р. Кулмагамбетов (Казахстан)  
В.Н. Локшин (Казахстан)  
М.К. Мамедов (Азербайджан)  
Т.С. Нургожин (Казахстан)  
Д.А. Рождественский (Россия)  
Д.А. Сычѐв (Россия)  
Елена Л. Хараб (США)

#### Редакционная коллегия

Н.Т. Алдиярова  
А.Е. Гуляев  
П.Н. Дерябин  
М.И. Дурманова  
Х.И. Итжанова  
А.Т. Кабденова  
Ж.А. Сатыбалдиева  
З.Б. Сахипова  
Е.Л. Степкина  
А.У. Тулегенова

#### Адрес редакции:

050004, РК, г. Алматы,  
пр. Абылай хана, 63, оф. 305,  
тел.: +7 (727) 273 11 45,  
E-mail: [pharmkaz@dari.kz](mailto:pharmkaz@dari.kz);  
веб-ресурс: [www.pharmkaz.kz](http://www.pharmkaz.kz).

Журнал зарегистрирован  
Министерством культуры,  
информации и общественного согласия  
Республики Казахстан.

Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж от 19.03.2003 г.

Контактные телефоны:

+7 (727) 273 11 45

Подписной индекс: 75888

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности (приказ Комитета от 10.07.12 г., №1082), индексируется в РИНЦ (на платформе научной электронной библиотеки [elibrary.ru](http://elibrary.ru)).

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых интернет источников.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

- А.А. АЛЬМУРЗАЕВА, К.С. ЖАКИПБЕКОВ, У.М. ДАТХАЕВ, М.З. АШИРОВ, З.А. ДАТХАЕВА.** «Конкурентоспособность фармацевтической промышленности: Индикаторы и критерии оценки».....4

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

- S.N. KNAAYATOVA, A.A. NAURYZBAYEVA, N.I. ABUBAKIROVA, R. TALGATKYZY, YE.ZH. SADUAKASSOVA, A.K. BAIKADAM, ZH.S. AMANKULOVA.** Evaluation of vaccinated and unvaccinated patients with covid-19 hospitalized in the infectious disease hospital.....9
- K.M. AKHMETOVA, A.A. ABDULDAYEVA, A.V. ALYEV, E.D. DALENOV, T.A. VOCHSHENKOVA, A.F. SULEIMANOV.** Status of actual nutrition in persons of reproductive age with metabolic syndrome.....17
- С.А. АЛМАС, Н.М. БИДАН, Б.Б. БОЛАТ, Э.А. СЕРИКБАЕВА, У.М. ДАТХАЕВ, О.Д. НЕМЯТЫХ.** COVID-19 ауруын жұқтырған балаларда қолданылатын емдеу тәсілдеріне салыстырмалы бағалау.....24
- М.М. МИРСАЛИЕВ, В.К. ИСРАИЛОВА, Г.К. АЙТКОЖИН, Д.А. КОЖАМБЕРДИЕВА.** Белки острой фазы и маркеры воспаления у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в сочетании с артериальной гипертензией.....31
- А.К. АЯЗБЕКОВ, Н.Т. ПАЧЧАХАНОВА, Э.Е. ДҮЙСЕБАЕВА, И.К. ХАБИБУЛЛАЕВА, А.А. АМАНГЕЛДІ.** Гестациялық тромбозитопения, жүктілік және босану ерекшеліктері.....38
- Л.М. БЕГІМБЕКОВА, Э.Н. АЛИЕВА, И.С. САРКУЛОВА.** Жас шамалары әр түрлі әйелдерде жүктіліктің барысы мен босанудың нәтижесі.....43
- А.М. ИСАЕВА, Л.Т. ЕРАЛИЕВА, А.К. КАТАРБАЕВ, А.Ж. ТАНИРБЕРГЕНОВА, Э.С. ЛИТОШ.** Заболеваемость острыми вирусными гепатитами в республике Казахстан.....48
- С.С. КУРМАНГАЛИЕВА, Е.Ш. БАЗАРГАЛИЕВ, Х.И. КУДАБАЕВА, Р.Н. ЖАНАМАНОВА, Ф.С. РАХИМЖАНОВА, Н.К. КЕНЖИНА.** Влияние микробиоты толстого кишечника на течение печеночной энцефалопатии при циррозах печени.....55
- А.М. МУСАКУЛОВА, А.В. БАЛМУХАНОВА, А.С. АУБАКИРОВА, Г.С. ЖУНУСОВА, А. БАЛМУХАНОВА, А.Х. ИБРАЕВА.** Особенности клинического течения эндокринной офтальмопатии.....62
- А.М. МУСАКУЛОВА, А.В. БАЛМУХАНОВА, А.С. АУБАКИРОВА, Г.С. ЖУНУСОВА, А.В. БАЛМУХАНОВА, А.Х. ИБРАЕВА.** Экзофтальм при лимфоме и эндокринной патологии орбиты.....73
- А.Ш. АМИРХАНОВА, Н. ЖЕКСЕНБАЙ, М.Ж. КИЗАТОВА, Г.К. ИСКАКОВА, Ж.С. НАБИЕВА, Ж.К. ОМАРКУЛОВА, Н.С. АЙТМУХАМБЕТОВА.** Емдік профилактикалық мақсатта қолданылатын пектин құрамды йогурттің реологиялық қасиетін зерттеу.....82

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Г.Т. НУРМАДИЕВА, Б.А. ЖЕТПИСБАЕВ, А.Ш. КЫДЫРМОЛДИНА, С.О. РАХЫЖАНОВА, А.С. САЙДАХМЕТОВА, Г.М. ТОКЕШЕВА.** Влияние фитокомпозиции на обменные процессы в первичных лимфоидных органах иммуногенеза, подвергнутых сочетанному действию гамма-излучения и оксида свинца.....89

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

- М.А. SERIKBAYEV, A.B. KUMAR, L.K. KOSHERBAYEVA, A.K. AVIKULOVA, S.A. МАМЫРБЕКОВА, А.З.КУСАИНОВ.** Core competencies of nurses in the context of global health.....98
- NURLAN DARIBAYEV.** Questioning of patients as a method for assessing the quality of medical care. Literature review.....104
- А.А. МАМЕДАЛИЕВА, С.Б. КАЛМАХАНОВ, А.З. КУСАИНОВ.** Роль безопасности пациента в улучшении качества медицинской помощи.....109
- М.С. АМАНГЕЛЬДИЕВНА.** Жоғары медициналық білім берудегі белсенді оқыту әдістері: тараптардың пікірлері.....115
- М.А.СЕРИКБАЕВ, Г.С.БАЗАРБЕКОВА, С.А.МАМЫРБЕКОВА, А.С.КУДАРОВА, А.Б.КУМАР, А.З.КУСАИНОВ.** Практико-ориентированный подход подготовки медсестер в пульмонологической службе.....126
- Б.А. САРЫБАЕВ, Г.О. УСТЕНОВА, К.Д. АЛТЫНБЕКОВ.** Состояние и перспективы производства медицинских изделий в Республике Казахстан.....133

## ТЕХНОЛОГИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

- А.М. ЕРМАКХАН, К.А. MUTALIMOVA, К.А. ВАМУКХАНОВ, А.А. KARAU BAYEVA, К.К. KOZHANOVA, Z.B. SAKIROVA, Т. АКНАЙЕВА, К.А. ZHAPARKULOVA.** Technological and phytochemical study of liquid extract of Ziziphora Bungeana Juz.....139
- Т.С.БЕКЕЖАНОВА, А.Е.САКИПОВ, К.К.КОЖАНОВА, Л.Н.ИБРАГИМОВА, О.В.СЕРМУХАМЕДОВА, А.С. КЕЛЕКЕ.** Изучение стабильности и установление сроков хранения леденцов лекарственных с растительной субстанцией «9 ТРАВ».....145
- Г.М. ҒАНИ, К.С. ЖАКИПБЕКОВ, У.М. ДАТХАЕВ, М.З. АШИРОВ, Н.А. ЖАҚЫП, А.З. ҚҰСАЙЫНОВ.** Euphorbia Humifusa Willd. Құрамындағы химиялық компоненттер және олардың арнайы фармацевтикалық қызметтері.....150
- А.К.КURMANBAYEVA, U.M.DATKHAYEV, D.K.SATMBEKOVA, A.QABYLQAQ.** Chemical compounds of Houltuynia Cordata Thunb and their specific pharmacological activities.....155
- С.Б. АБДЫКЕРИМОВА, Л.Н. ИБРАГИМОВА, К.К. КОЖАНОВА, И.И. ТЕРНИНКО, З.Б. САКИПОВА, А.С. КЕЛЕКЕ, А. ЕРГАЛИ.** Сравнительная оценка фармакопейных требований к качеству и безопасности лекарственного растительного сырья барбариса.....160

УДК 616.24-002-07  
DOI

М.М. МИРСАЛИЕВ, В.К. ИСРАИЛОВА, Г.К. АЙТКОЖИН, Д.А. КОЖАМБЕРДИЕВА

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова Кафедра анестезиологии и реаниматологии

## БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

### Резюме

Первые описания пациентов с коронавирусной инфекцией дали основания обсуждать, что наличие сопутствующих заболеваний и, в том числе, артериальной гипертензии (АГ) сопряжено с повышенным риском неблагоприятного исхода [4]. По результатам метаанализа, объединившего данные 4 работ (1146 пациентов), наиболее частым сопутствующим заболеванием стала АГ (16,9%), наряду с сахарным диабетом (СД) (9,1%), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (5,3%).

Артериальная гипертензия - наиболее распространенное сопутствующее заболевание при COVID-19. Хотя повышенная смертность от новой коронавирусной инфекции, протекающей на фоне сопутствующей гипертонической болезни, доказана многократно, большей проблемой является поиск прогностических факторов, которые бы позволили на ранних этапах прогнозировать риск развития тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и летального исхода.

**Цель исследования** - определение уровней белков острой фазы и маркеров воспаления [С-реактивный белок (СРБ), ферритин, интерлейкин-6 (ИЛ-6)] у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, сочетающейся с артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** В исследование включены 70 пациентов 2 групп: основная группа - пациенты с COVID-19, протекавшей на фоне артериальной гипертензии ( $n=40$ ), контрольная группа - пациенты с COVID-19 средней степени тяжести течения без сопутствующих заболеваний ( $n=50$ ). Критерии включения в основную группу: наличие артериальной гипертензии II стадии (медикаментозно контролируемой) и отсутствие дополнительных сопутствующих заболеваний. Пациенты основной группы по возрасту (от 35 до 65 лет, средний возраст  $56,2 \pm 6,4$  года) не отличались от пациентов контрольной группы (от 38 до 64 лет, средний возраст  $51,6 \pm 5,5$  года). Женщины преобладали в обеих группах: 61,3% в основной группе и 68,2% - в контрольной. Критериями исключения пациентов были насыщение крови кислородом ( $SpO_2$ ) не ниже 92%, отсутствие положительного результата исследования на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции из носо- и ротоглотки, изменения на компьютерной томограмме (КТ), характерные для вирусного поражения, с вовлечением более 50% паренхимы легкого (КТ 3-4), показатели уровня ИЛ-6  $\geq 40$  пг/мл, возраст старше 65 лет.

**Результаты.** Показатель ферритина  $>500$  нг/мл был у 27,9% больных основной и 24,2% контрольной группы. Сравнение уровня ферритина в 2 группах показало, что его показатели у пациентов основной группы были достоверно выше аналогичных показателей контрольной группы ( $p=0,033$ ;  $p<0,05$ ). СРБ также чаще был повышен у пациентов основной группы с артериальной гипертензией, чем у больных без АГ в анамнезе ( $54,4 \pm 5,2$  и  $45,2 \pm 4,7$  мг/л соответственно), однако разница в степени его повышения недостоверна ( $p=0,132$ ;  $p>0,05$ ). Среднее значение ИЛ-6 в обеих группах находилось в пределах нормальных значений:  $8,8 \pm 1,3$  и  $5,4 \pm 1,2$  пг/мл в основной и контрольной группах соответственно ( $p=0,045$ ;  $p<0,05$ ).

**Заключение.** У пациентов с COVID-19, протекавшим на фоне артериальной гипертензии, происходило достоверное возрастание уровня ряда маркеров острого воспаления (ферритин, ИЛ-6) по сравнению с пациентами без сопутствующей артериальной гипертензии. Данные изменения могут быть связаны с влиянием повышенного артериального давления на сосудистую стенку, а также с тропностью вируса к эндотелиальным клеткам сосудов.

**Ключевые слова:** COVID-19, гипертоническая болезнь, маркеры воспаления, ферритин.

М.М. Мирсалиев, В.К. Исраилова, Г.К. Айткожин,  
Д.А. Кожамбердиева

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ  
ұлттық медицина университеті  
Алматы, Қазақстан

### АРТЕРИАЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯМЕН БІРГЕ COVID-19 БАЙЛАНЫСТЫ ПНЕВМОНИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ЖЕДЕЛ ФАЗАЛЫҚ АҚУЫЗДАР МЕН ҚАБЫНУ БЕЛГІЛЕРІ

**Түйін.** Коронавирустық инфекция жайлы алғашқы мәліметтер бойынша, егер науқаста созылмалы аурулары болса, соның ішінде артериялық қан қысымының көтерілуі жағымсыз нәтижеге алып келу қауыпы жоғары [4]. 4 клиникалық зерттеу бойынша жүргізілген метаанализға жүгінсек (1146 науқас), ең жиі кездесетін қосалқы аурулар - АГ (16,9%), қант диабеті (ҚД) (9,1%), жүрек қантамыр аурулары (ЖҚА) (5,3%).

Артериалды гипертензия - COVID-19 кезіндегі ең жиі кездесетін қосалқы ауру. COVID-19 артериалды гипертензиямен қосарланған кезінде өлім-жітім жоғары екені дәлелденген, бірақ SARS-CoV-2 инфекциясының бастапқы этаптарында ағымыны болжамдауға арнайы факторлардың маңызы зор.

**Түйінді сөздер:** COVID-19, гипертония, қабыну белгілері, ферритин.

**Введение.** Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), стала настоящим испытанием для человечества. За время пандемии изучены многие аспекты патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения COVID-19, что позволило спасти множество жизней, однако некоторые аспекты до сих пор недостаточно известны. Одним из основных и значимых направлений изучения COVID-19 является прогнозирование течения заболевания у конкретного больного на основании определения предикторов, связанных с неблагоприятными клиническими исходами инфекции. Так, в различных источниках указывается, что факторами риска тяжелого течения COVID-19 могут быть мужской пол, ожирение, вредные привычки (курение), а также сопутствующие заболевания, особенно артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) [1, 2]. Лабораторными предикторами тяжести процесса служат маркеры воспаления - белки острой фазы, важнейшими из которых являются ферритин, С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6.

Связь более тяжелого течения COVID-19 с наличием сопутствующих заболеваний обсуждается с самого возникновения пандемии. В силу широкой распространенности АГ и СД изучение их комбинации с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, наиболее актуально. Хотя повышенная смертность от новой коронавирусной инфекции, протекающей на фоне сопутствующей артериальной гипертензии (АГ), многократно доказана [5, 7],

М.М. Mirsaliev, V.K. Israilova, G.K. Aitkozhin,  
D.A. Kozhamberdieva

Asfendiyarov Kazakh national medical university  
Almaty, Kazakhstan

### ACUTE PHASE PROTEINS AND INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**Resume.** The first descriptions of patients with coronavirus infection gave reason to discuss that the presence of concomitant diseases, including arterial hypertension (AH), is associated with an increased risk of adverse outcome [4]. According to the results of a meta-analysis that combined data from 4 studies (1146 patients), the most common comorbidity was hypertension (16.9%), along with diabetes mellitus (DM) (9.1%), cardiovascular diseases (CVD) (5, 3%). Arterial hypertension is the most common comorbidity in COVID-19. Although increased mortality from a new coronavirus infection occurring against the background of concomitant hypertension has been proven many times, the greater problem is the search for prognostic factors that would allow early prediction of the risk of developing a severe infection caused by SARS-CoV-2 and death.

**Keywords:** COVID-19, hypertension, markers of inflammation, ferritin.

большую проблему представляет поиск прогностических факторов, которые позволили бы на ранних этапах прогнозировать риск тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и летального исхода. Особенно это актуально при наличии противоречивых данных, касающихся уровня повышения маркеров острой фазы (в частности ферритина) при сочетании COVID-19 и АГ. S. Huang и соавт. утверждают, что при указанном сочетании заболеваний уровень ферритина ниже, чем при новой коронавирусной инфекции без сопутствующих заболеваний в анамнезе [8]. Однако в исследовании были включены пациенты с различной степенью тяжести COVID-19, средний возраст пациентов в группе с сочетанием заболеваний был значительно выше, а различия уровня ферритина в крови статистически недостоверны ( $p=0,288$ ). В ряде исследований среди многих факторов, сопряженных с высокой летальностью пациентов с новой коронавирусной инфекцией, обособленно выделяют и повышенный уровень ферритина, и АГ без определения взаимосвязи двух этих факторов [4, 9]. Более того, повышение уровня воспалительных белков в большинстве случаев непосредственно связано с инфекционным процессом и является неотъемлемой частью тяжелого течения COVID-19, отражая системный характер воспалительной реакции [13]. Напротив, J. Feld и соавт. считают, что ферритин не является надежным предиктором высокой летальности, однако главным критерием отбора пациентов в их исследование было повышение уров-

на ферритина, но связь уровня ферритина с сопутствующими заболеваниями не оценивали [11].

**Цель исследования** - определение уровня некоторых маркеров острого воспаления (ферритин, СРБ, ИЛ-6) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, сочетающейся с АГ.

#### **Материал и методы**

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных в ГКБ №1 (Алматы) с основным диагнозом "коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма. Осложнения: внебольничная двусторонняя пневмония, среднетяжелое течение" с марта по июль 2021 г. Диагноз подтвержден выявлением РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции.

**Критерии исключения пациентов:** насыщение крови кислородом ( $SpO_2$ )  $\leq 92\%$ , отсутствие положительного результата исследования на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции из носо- и ротоглотки, изменения на компьютерной томограмме (КТ), характерные для вирусного поражения, с вовлечением более 50% паренхимы легкого (КТ 3-4), показатели уровня ИЛ-6  $\geq 40$  пг/мл. Также в исследование не вошли пациенты старше 65 лет и с поражением паренхимы легких менее 10% по данным КТ.

В исследование включены 70 пациентов, которые были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 40 пациентов с COVID-19 на фоне АГ, в контрольную группу - 30 пациентов с подтвержденным COVID-19 средней степени тяжести без сопутствующих заболеваний. Пациенты основной группы по возрасту (от 35 до 65 лет, средний возраст  $-56,2 \pm 6,4$  года) не отличались от пациентов контрольной группы (от 38 до 64 лет, средний возраст  $-51,6 \pm 5,5$  года).

**Критерии включения в основную группу:** АГ II стадии (медикаментозно контролируемая) и отсутствие дополнительных сопутствующих заболеваний.

У всех пациентов исследован уровень маркеров воспаления: СРБ (референсные значения: 0-3 мг/л) и ферритин (референсные значения: 10-150 нг/мл у женщин; 20-350 нг/мл у мужчин) минимум 2 раза за период стационарного лечения, при разнице показателей учитывали наибольший, а также уровень ИЛ-6 (при необходимости у 30 пациентов основной группы и 21 пациента из группы контроля, минимум 2 раза за период госпитализации, референсные значения: 0-10 пг/мл). Концентрацию ферритина и ИЛ-6 определяли с помощью иммуноферментного анализа. Пациенты обеих групп получали лечение, согласно Рекомендациям, действовавшим на момент госпитализации пациента [11]. В качестве антигипертензивной терапии использовали схему, к которой пациент был адаптирован до госпитализации. Все пациенты по окончании лечения выписаны с улучшением. В целом 4 (5.3%) пациентов получали ИВЛ, 26 (35.7%), получали НИВЛ, 48 (61.9%) получали ВПО.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics. Определяли нор-

мальность распределения данных с применением критерия Колмогорова-Смирнова. В случаях, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки различий в 2 несвязанных выборках. При нормальном распределении признака использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Сравнение уровня ферритина в 2 группах показало, что выбранный конечный ориентир его превышения ( $>500$  нг/мл) был выявлен у пациентов обеих групп примерно с одинаковой частотой (29% в основной группе и 24,2% - контрольной). Однако превышение средних уровней ферритина в основной группе было достоверно выше аналогичных показателей контрольной группы ( $p = 0,033$ ;  $p < 0,05$ ).

При анализе с учетом гендерного фактора установлена разница между уровнем ферритина у мужчин и женщин в сравниваемых группах. Практически у 1/3 (31,3%) женщин основной группы уровень ферритина находился на уровне 251-350 нг/мл, в то время как у женщин контрольной группы, наоборот, данный уровень определили всего у 7,2% пациенток. Показатель ферритина  $>350$  нг/мл выявлен практически у одинакового числа женщин основной и контрольной групп (43,1 и 42% соответственно). Выявленные различия с учетом интервального диапазона имеет значение, поскольку, согласно Рекомендациям, уровень ферритина  $>250$  нг/мл при наличии признаков пневмонии (стадия КТ 1-4) и еще одного критерия является одним из показаний к назначению ингибитора рецепторов ИЛ-6 или ИЛ-1 $\beta$  [12]. Уровень ферритина  $>250$  нг/мл определен у 74,5% пациенток основной группы и у 52,1% пациенток контрольной группы ( $p = 0,042$ ). Следовательно, пациентки с COVID-19 на фоне ГБ чаще нуждаются в назначении этих биологических препаратов.

Содержание ферритина в сыворотке крови у мужчин основной группы было достоверно выше по сравнению с мужчинами контрольной группы ( $p = 0,048$ ;  $p < 0,05$ ). Уровень ферритина выше 250 нг/мл определяли у 88,9% мужчин основной группы и 83,3% мужчин контрольной группы ( $p = 0,061$ ). Причем профиль распределения показателей уровня ферритина значительно отличался от профиля у женщин и больше напоминал распределение показателей ферритина в целом по группе наблюдения. Следует отметить, что доля мужчин в группах значительно уступала доле женщин.

В основной группе среди мужчин в 66,7% случаев выявлен уровень ферритина  $>451$  нг/мл, в то время как в контрольной группе превышение данного уровня определено в 33,4% случаев ( $p = 0,039$ ). В табл. 2 приведены профили распределения показателя уровня ферритина в основной и контрольной группах с учетом гендерного фактора.

В связи с тем что у женщин показатели ферритина  $>151$  нг/мл соответствуют нормальным значениям ферритина у мужчин в данном диапазоне из-за значительной раз-



ницы референсных значений по гендерному признаку, было решено разделить показатели ферритинемии на 3 группы: нормальный уровень ферритина (10-150 нг/мл у женщин и 20-350 нг/мл у мужчин), умеренное (151-500 нг/мл у женщин и 351-500 нг/мл у мужчин) и выраженное повышение (>500 нг/мл). При анализе полученных данных установлено, что гиперферритинемия значительно чаще наблюдается в группе пациентов с сопутствующей ГБ, чем в контрольной группе ( $p=0,017$ ;  $p<0,05$ ). Нормальные значения ферритина выявлены лишь у незначительного числа пациенток (9,2%), страдающих ГБ (основная группа), в то время как у женщин контрольной группы его уровень не превышал нормы в 30,9% случаев ( $p=0,045$ ). Чаще всего умеренную степень гиперферритинемии наблюдали у пациенток обеих групп с ее преобладанием в основной группе (74,5 против 47,6% в группе контроля,  $p=0,031$ ). Выраженная степень гиперферритинемии установлена примерно в одинаковом количестве случаев (16,3% женщин основной группы и 21,5% - контрольной). Среди мужчин гиперферритинемия установлена у 76,8% пациентов основной группы и у 50,1% в контрольной ( $p=0,023$ ). Умеренное повышение ферритина выявлено у 24,9%, а выраженное - у 51,9% мужчин основной группы, в то время как в контрольной группе доля случаев умеренного и выраженного повышения составила 22,1 и 26,8% соответственно. Выраженное повышение ферритина (>500 нг/мл) чаще зарегистрировано у пациентов мужского пола с COVID-19 на фоне сопутствующей ГБ ( $p=0,036$ ). На рисунке представлены значения уровней ферритина у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от гендерного фактора. Различия уровней ферритина у пациентов основной и

контрольной групп в зависимости от гендерного фактора. На основании полученных данных можно предположить, что у женщин с COVID-19 на фоне ГБ преимущественно выявлено повышение уровня ферритина до умеренных значений, а у мужчин чаще определялась выраженная гиперферритинемия.

СРБ - наиболее известный и доступный маркер острого воспаления, он также чаще был повышен у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, протекающей на фоне ГБ II стадии (с поражением органов-мишеней), чем у пациентов без ГБ в анамнезе ( $54,7\pm 5,2$  и  $45,3\pm 4,7$  мг/л соответственно).

Среднее значение ИЛ-6 в обеих группах находилось в пределах нормы:  $8,9\pm 1,2$  пг/мл в основной группе и  $5,6\pm 1,1$  пг/мл в контрольной группе. Однако у 17 (34%) пациентов основной группы наблюдали повышение уровня ИЛ-6 более референсных значений (до 10 пг/мл), из них у 11 (22%) пациентов - до 2 норм, у 6 (12%) - до 3 норм. В контрольной группе повышение ИЛ-6 более референсных значений определили у 5 (16,1%) пациентов ( $p=0,129$ ), из них у 4 (12,9%) - двукратное, а у 1 (3,2%) пациента - трехкратное превышение нормальных значений. Согласно Рекомендациям, назначение иммунобиологических препаратов требуется при повышении уровня ИЛ-6 >40 пг/мл, однако данный уровень гиперферментемии является показателем "цитокинового шторма" и, соответственно, критерием исключения пациентов из исследования.

Комплексная оценка маркеров воспаления (ферритин, ИЛ-6 и СРБ) позволяет предполагать наличие взаимосвязи ГБ с выраженностью ответной воспалительной реакции организма при COVID-19. Основанием для данной взаимосвязи могут быть несколько факторов, и важ-

Таблица 1 - Результат многофакторного логистического регрессионного анализа, проведенного для выявления независимых факторов, связанных с тяжелым течением COVID-19.

Переменные	ОШ	ДИ (95%)	p	
Гипертоническая болезнь	1,828	(1,034–3,485)		0,021
Возраст	0,767	(0,106–3,112)	0,654	
Одышка декомпенсированная	2,006		(0,675–4,322)	0,165
IL-6	2,665		(1,647–4,276)	0,011
Диспепсия	0,554	(0,135–1,594)	0,054	

Таблица 2 - Отношения шансов для всех биомаркеров с 95% доверительными интервалами у пациентов с ГБ.

Биомаркер	ОШ (ДИ 95%)			
	ОИТ	ВПО	НИВЛ	ИВЛ
СРБ	8,3 (4,6-17,7)	8,4 (5,3-16,7)	7,7 (4,9-16,3)	8,0 (4,7-17,9)
Ферритин	7,2 (1,4-10,9)	7,0 (0,8-9,5)	7,1 (1,7-10,1)	7,7 (0,9-9,4)
ИЛ-6	5,9 (2,7-13,1)	4,3 (1,6-13,0)	5,4 (2,4-11,8)	6,2 (2,1-12,5)
Д-димер	4,5 (0,9-8,5)	5,2 (1,4-9,7)	5,5 (1,3-9,6)	4,7 (1,0-8,7)

нейшим из них является высокая экспрессия ангиотензин-превращающего фермента II типа, который SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетки-мишени в сосудистом эндотелии, в результате чего происходит прямое поражение сосудов, которые подвержены сосудистой (эндотелиальной) дисфункции при артериальной гипертензии [13-16]. Именно эндотелиальная дисфункция может быть одной из причин тяжести течения COVID-19, частого возникновения системных васкулитов, так как при функциональном изменении структуры эндотелия в условиях повышенной нагрузки на сосуды при ГБ происходит высвобождение провоспалительных цитокинов [15], что обуславливает необходимость изучения уровня маркеров острого воспаления при АГ. Несомненно, данный процесс не может быть главенствующим, однако он способен существенно повлиять на течение ИЛ-6 плейотропный цитокин, важный биомаркер повреждения органов-мишеней [21], обладающий конкурентными действиями, такими как провоспалительное и противовоспалительное [22]. Путём стимулирования синтеза СРБ в печени влияет на пролиферацию бета клеток, экспансию и активацию Т-клеток способствует острофазовому ответу [23]. Стимулируя продукцию фибриногена и ингибируя синтез фибронектина [24], альбумина и трансферрина, способствует увеличению уровня Д-димера и протромбинового времени, снижению активированного частичного тромбопластинового времени, приводит к гиперкоагуляции повышая риск тромботических и тромбоэмболических осложнений [25].

В ходе прогрессирования инфекции Covid-19 механизмы воспаления и иммунного ответа усиливаются [26]. Системное гиперовоспалительное состояние или синдром цитокинового шторма является конечной стадией прогрессирования Covid-19 [27]. Синдром цитокинового шторма характеризуется высвобождением большого количества цитокинов, что является причиной притока иммунных клеток, провоцируя нарушения межклеточных взаимодействий эндотелия, вызывая повреждение капилляров, диффузное альвеолярное повреждение и полиорганную недостаточность [28].

Смешанные переменные усложняют определение прямой связи артериальной гипертензии с тяжестью и исходом Covid-19 [29]. На сегодняшний день известно, что артериальная гипертензия способна повышать тяжесть заболевания [30].

110 пациентов были исследованы на воспалительный цитокин ИЛ-6 в течение 24 часов после поступления. Концентрации ИЛ-6 у пациентов с критическим типом были значительно выше, чем у пациентов с тяжелым типом. Многомерный логистический регрессионный анализ был использован для определения независимых факторов риска, связанных с тяжелой формой COVID-19. Переменные с  $p < 0,033$  в одномерном анализе были дополнительно протестированы в многомерной модели. Сообщается об отношении шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ).

Результаты этого исследования показали, что значения

ИЛ-6 были определены как значительно более высокие в основной группе ( $p = 0,048$ ), чем в контрольной ( $p = 0,031$ ). Отношение шансов для ИЛ-6 как предиктор тяжелого клинического состояния составила 2,678 (95% ДИ 0,771–3,943,  $p < 0,003$ ). Было установлено, что возникновение даже умеренно повышенных уровней ИЛ-6, таких как выше 25,30 пг/мл, было достаточно для выявления пациентов с инфекцией COVID-19, осложненной тяжелой пневмонией.

В таблице 3 представлены результаты многофакторного логистического регрессионного анализа, проведенного для выявления независимых факторов, связанных с тяжелым течением COVID-19. Гипертоническая болезнь (ОШ: 1,828; 95% ДИ: 1,034–3,485;  $p = 0,021$ ) и повышение уровня ИЛ-6 (ОШ: 2,665; 95% ДИ: 1,647–4,276;  $p = 0,011$ ) были определены как значимые факторы риска тяжелой формы COVID-19. У пациентов пожилого возраста и пациентов с высоким уровнем ИЛ-6 клиническая картина была более тяжелой.

Путем предварительного анализа имеющихся данных было установлено, что в отношении случаев заражения COVID-19 между женщинами и мужчинами наблюдалось несколько равномерное распределение повышенных значений ИЛ-6 (47 и 51% соответственно) в исследуемой популяции, и в разных возрастных группах наблюдались некоторые различия.

Среднее значение ИЛ-6 в обеих группах находилось в пределах нормы:  $8,9 \pm 1,2$  пг/мл в основной группе и  $5,6 \pm 1,1$  пг/мл в контрольной группе. Однако у 17 (34%) пациентов основной группы наблюдали повышение уровня ИЛ-6 более референсных значений (до 10 пг/мл), из них у 11 (22%) пациентов - до 2 норм, у 6 (12%) - до 3 норм. В контрольной группе повышение ИЛ-6 более референсных значений определили у 5 (16,1%) пациентов ( $p = 0,119$ ), из них у 4 (12,9%) - двукратное, а у 1 (3,2%) пациента - трехкратное превышение нормальных значений. Согласно Рекомендациям, назначение иммунологических препаратов требуется при повышении уровня ИЛ-6  $> 40$  пг/мл, однако данный уровень гиперферментемии является показателем "цитокинового шторма" и, соответственно, критерием исключения пациентов из исследования. Следовательно, пациенты с COVID-19 на фоне ГБ чаще нуждаются в назначении этих биологических препаратов. У пациентов с ГБ II стадии (с поражением органов-мишеней) значения интерлейкина 6 было выше, чем у пациентов без ГБ в анамнезе ( $55,7 \pm 5,1$  и  $45,3 \pm 4,6$  пг/мл соответственно).

Одномерные модели логистической регрессии дали статистически значимые оценки для ИЛ-6  $\geq 25$  пг/мл, Д-димера  $\geq 3$  мкг/мл, СРП  $\geq 90$  мг/л, ферритина  $\geq 500$  нг/мл для госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ), ВПО, НИВЛ и интубации. Отношение шансов 4-х исходов с разными маркерами показано в таблице 4. Возможно, эти маркеры предсказывают клиническое течение, и если это так, они могут информировать о терапевтических вмешательствах, а не просто демонстрировать последствия заболевания. Дальнейшее изучение

сроков и частоты измерения воспалительных биомаркеров, а также значения их тенденций в отношении клинических исходов явно оправдано.

Концентрация ИЛ-6 в крови была высокой, но превышала 36 пг/мл менее чем в 13% измерений. Корреляция ИЛ-6 с другими доступными биологическими переменными была относительно слабой, поэтому уровни ИЛ-6 нельзя экстраполировать из других переменных в этих условиях. У пациентов с ЗПТ наблюдались более высокие уровни ИЛ-6 по сравнению с остальными, но никакие другие критические состояния, включая полиорганную недостаточность и гипоксемию, не были связаны с высокими уровнями ИЛ-6; Максимальное значение ИЛ-6 за время пребывания в отделении интенсивной терапии было связано с переходом на инвазивную ИВЛ в отделении интенсивной терапии.

В нашей работе мы отразили зависимость увеличения уровня интерлейкина-6 от стадии, тяжести заболевания, так как ИЛ-6 обладает главенствующей ролью в развитии цитокинового шторма возникающего у пациентов с инфекцией Covid-19, коррелирует с дыхательной недостаточностью, риском необходимости искусственной вентиляции лёгких или смерти и по последним данным используется в качестве фармакологической мишени [31]. Согласно нашим данным уровень интерлейкина 6 может повышаться временно, что несёт серьёзные клинические последствия. В целом мы предполагаем, что оценка уровня интерлейкина 6 на разных этапах имеет важное значение в прогнозировании исхода и выборе тактики лечения у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

Наши результаты показывают, что мониторинг ИЛ-6, СРБ и ферритина имеет клиническую ценность в этом отношении, особенно когда эти маркеры превышают указанные пороговые значения. Следование этим биомаркерам может обеспечить более тщательный мониторинг этих пациентов и обеспечить руководство и стандартизацию при распределении все более дефицитных ресурсов. Лабораторные маркеры воспаления могут помочь клиницистам выявить пациентов с высоким риском клинического ухудшения. Будущие направления исследований могут быть сосредоточены на временной изменчивости этих биомаркеров и результатов у пациентов с COVID-19, а также на эффекте лечения.

#### Заключение

У пациентов с COVID-19, протекающей на фоне ГБ, достоверно возрастают уровни ряда маркеров острого воспаления (ферритин, ИЛ-6) по сравнению с пациентами без сопутствующей АГ. У женщин преобладает умеренная степень повышения уровня ферритина (151-500 нг/мл), а у мужчин наблюдается выраженное повышение (>500 нг/мл). Пациентам с гиперферритинемией может потребоваться патогенетическая терапия иммунобиологическими препаратами (например, ингибиторами рецепторов ИЛ-6), однако степень АГ может стать препятствием для их использования. Согласно Рекомендациям, ГБ является противопоказанием для назначения терапии биологическими препаратами и требуется тщательно взвешивать риски и ожидаемую эффективность от их назначения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhang T., Huang W.S., Guan W., Hong Z. et al. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *J. Thorac. Dis.* 2020. Vol. 12, N 12. P. 7429-7441. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1743>
- Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review // *Allergy.* 2021. Vol. 76. P. 428-455. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14657>
- Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемия COVID-19 // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т. 25, № 3. С. 129-148. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
- Kernan K.F., Carcillo J.A. Hyperferritinemia and inflammation // *Int. Immunol.* 2017. Vol. 29, N 9. P. 401-409. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx031>
- Cheng L., Li H., Li L. et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Lab. Anal.* 2020. Vol. 34, N 10. Article ID e23618. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>
- Singh M.K., Mobeen A., Chandra A., Joshi S. et al. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? // *Comput. Biol. Med.* 2021. Vol. 130. Article ID 104219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104219>
- Du Y., Zhou N., Zha W., Lv Y. Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: a meta-analysis // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021. Vol. 31, N 3. P. 745-755. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.009>
- Huang S., Wang J., Liu F., Liu J. et al. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study // *Hypertens. Res.* 2020. Vol. 43, N 8. P. 824-831. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0485-2>
- Mesas A.E., Caverro-Redondo I., Alvarez-Bueno C., Sarría Cabrera M.A. et al. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: a comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions // *PLoS One.* 2020. Vol. 15, N 11. Article ID e0241742. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241742>
- Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F., Priori R. COVID-19 gone bad: a new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? // *Autoimmun. Rev.* 2020. Vol. 19, N 7. Article ID 102573. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573>
- Feld J., Tremblay D., Thibaud S., Kessler A., Naymagon L. Ferritin levels in patients with COVID-19: a poor predictor of mortality and he-mophagocytic lymphohistiocytosis // *Int. J. Lab. Hematol.* 2020. Vol. 42, N 46. P. 773-779. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>
- Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версии 7-9" (утв. Министерством здравоохранения РФ 3 июня 2020 (версия 7), 3 сентября 2020 (версия 8), 26 октября 2020 (версия 9)). URL: [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19) (дата обращения: 13.04.2021)
- Zhang J., Tecson K.M., McCullough P.A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020. Vol. 21, N 3. P. 315-319. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.126>
- Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Рахманова О.В. Роль изменений окислительно-восстановительных реакций в патогенезе эндотелиальной дисфункции разной степени тяжести при артериальной гипертензии // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".* 2018. № 2. С. 20-26. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik2018-2/03>

- 15 Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science // *Cardiovasc. Res.* 2020. Vol. 116, N 14. P. 2177-2184. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>.
- 16 Carmine, V., Daniela, C., Alba, D. P., Teresa, G. M., Antonio, D., Germana, C., et al. (2009). Pressure-induced vascular oxidative stress is mediated through activation of integrin-linked kinase 1/βPIX/Rac-1 pathway. *Hypertension* 54, 1028–1034. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136572.
- 17 C. De Miguel, C., Rudemiller, N. P., Abais, J. M., and Mattson, D. L. (2015). Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets. *Curr. Hypertens. Rep.* 17:507. doi: 10.1007/s11906-014-0507-z.
- 18 Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., and Katze, M. G. (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 76, 16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
- 19 Tsoupras A., Lordan R., Zabetakis I. Inflammation, not cholesterol, is a cause of chronic disease. *Nutrients.* 2018;10(5):p. 604.
- 20 Didion S. P. Cellular and oxidative mechanisms associated with interleukin-6 signaling in the vasculature. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(12):p. 2563. doi: 10.3390/ijms18122563.
- 21 Meléndez G. C., McLarty J. L., Levick S. P., Du Y., Janicki J. S., Brower G. L. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. *Hypertension.* 2010;56(2):225–231. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148635.
- 22 Krüttgen A., Rose-John S. Interleukin-6 in sepsis and capillary leakage syndrome. *Journal of Interferon & Cytokine Research.* 2012;32(2):60–65. doi: 10.1089/jir.2011.0062.
- 23 Dong J., Fujii S., Goto D., et al. Increased expression of plasminogen activator inhibitor-1 by mediators of the acute phase response: a potential progenitor of vasculopathy in hypertensives. *Hypertension Research.* 2003;26(9):723–729. doi: 10.1291/hypres.26.723.
- 24 Tanaka, T., Narazaki, M., and Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 6:a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
- 25 Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 26 Zhang, J.-J., Dong, X., Cao, Y.-Y., Yuan, Y.-D., Yang, Y.-B., Yan, Y.-Q., et al. (2020c). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 75, 1730–1741. doi: 10.1111/all.14238.
- 27 Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., and Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395, 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- 28 Ragab, D., Salah Eldin, H., Taimah, M., Khattab, R., and Salem, R. (2020). The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front. Immunol.* 11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
- 29 Kreutz, R.; Algharably, E.A.E.; Azizi, M.; Dobrowolski, P.; Guzik, T.; Januszewicz, A.; Persu, A.; Prejbisz, A.; Riemer, T.G.; Wang, J.-G.; et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: Implications for COVID-19. *Cardiovasc. Res.* 2020, 116, 1688–1699.
- 30 Bajgain, K.T.; Badal, S.; Bajgain, B.B.; Santana, M.J. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am. J. Infect. Control* 2021, 49, 238–246.
- 31 Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* (2020) 369:718–24.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

**Қаржыландыру** жүргізілмеді.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Финансирование** – не проводилось.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

**Funding** - no funding was provided.

#### Сведения об авторах

**Mirsaliyev Mirkhoshim (Мирсалиев Мирхошим)** PhD-докторант (orcid.org/0000-0001-5166-6169) Kazakh National Medical University Кафедра Анестезиологии и реаниматологии улица Толе Би 94, Алматы 050000, Казахстан

Контактный телефон +77025092236 E-mail [mirkhoshim@mail.ru](mailto:mirkhoshim@mail.ru)

**Israilova Venera (Исраилова Венера)** Заведующая кафедрой Д.м.н. Профессор (orcid.org/0000-0001-7778-9618) Kazakh National Medical University Кафедра Анестезиологии и реаниматологии улица Толе Би 94, Алматы 050000, Казахстан

Контактный телефон +77051009659 E-mail [israilova.venera@mail.ru](mailto:israilova.venera@mail.ru)

**Aitkhozhin Galym (Айтхожин Галым)** Профессор кафедры Д.м.н. Профессор (orcid.org/0000-0001-8787-922X) Kazakh National Medical University Кафедра Анестезиологии и реаниматологии улица Толе Би 94, Алматы 050000, Казахстан

Контактный телефон +77025092236 E-mail [galyma@mail.ru](mailto:galyma@mail.ru)

**Kozhamberdiyeva Dana (Кожамбердиева Дана)** MD (врач анестезиолог-реаниматолог) ТОО «SMART HEALTH UNIVERSITY CITY» микрорайон Калкаман, 2а, Алматы, 050006/A30E2H2, Казахстан

Контактный телефон +77476584289 E-mail [Danaforever8989@mail.ru](mailto:Danaforever8989@mail.ru)

# Ф А Р М А К О П Е Я



ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА



# ВОЗРОЖДЕНИЕ ЧУВСТВ ОБОНЯНИЯ НАЧИНАЕТСЯ, ДЫШИТЕ КОМФОРТНО И ГЛУБОКО!

Apisal Dead Sea Jet, спрей назальный, 125 мл для взрослых и детей представляет собой изотонический раствор воды Мертвого моря, обогащенный минералами, такими как Na, K, Mg, Ca, Br и Zn

Благодаря наличию минералов, морская вода оказывает смягчающий эффект на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и оказывает противовоспалительное действие

## Область применения:

- профилактика и лечение острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки инфекционные, аллергические, атрофические
- ежедневное использование во время эпидемии сезонного аллергического ринита и гриппа (профилактика)
- ежедневная гигиена полости носа

Регистрационное удостоверение РК-ИМН-5N\*020954. Дата государственной регистрации (перерегистрации): 28.08.2020 г., действительно до: 28.08.2025 г.

Побочные действия (воздействие, индивидуальная непереносимость): Не выявлены.

Противопоказания для применения: Нет ограничений по применению продукта.

Производитель: Amman Pharmaceutical Industries, Иордания. Уполномоченный представитель производителя на территории РК: ТОО «R.T.A. GROUP», Республика Казахстан, г. Алматы, Алмалинский район, микрорайон Таста-3, ул. Аносова, д. 34, кв.34, тел.: +7 701 953 82 57

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ  
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Amman Pharmaceutical Industries  
شركة عمان للصناعات الدوائية