

# КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНИЗМА ПРЕПАРАТОМ ЛАТРЕН

**А.Б. Яковлев, К.Н. Игрунова**

*ЦНИЛ НМАПО им. П.Л. Шупика, Киев*

**Резюме.** Воспалительные изменения микроциркуляторных участков сосудистой системы являются одной из наиболее важных патогенетических составляющих стрессовой патологии. Воспалительные реакции организма играют исключительно важную роль в развитии большого количества патологических состояний и тяжелых социально значимых заболеваний, таких как сепсис, атеросклероз, диабет, злокачественные новообразования, ишемические повреждения сердца и нейродегенеративные нарушения функции мозга. В связи с этим, понимание молекулярных и клеточных механизмов воспалительной реакции и возможности ее моделирования является одной из фундаментальных проблем современной медицины. В настоящее время общепризнано, что нарушения микроциркуляции возникают при различных патологических процессах и часто являются их причиной. Поэтому коррекция состояния микроциркуляторного русла и воспалительных процессов организма препаратом Латрен является актуальной при различных заболеваниях.

**Ключевые слова:** Латрен, стресс, воспаление, микроциркуляция, фактор некроза опухоли, цитокины.

## КОРЕКЦІЯ СТАНУ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ТА ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІЗМУ ПРЕПАРАТОМ ЛАТРЕН

**А.Б. Яковлев, К.М. Ігрунова**

**Резюме.** Запальні зміни мікроциркуляторних ділянок судинної системи є однією з найважливіших патогенетичних складових стресорної патології. Запальні реакції організму грають виключно важливу роль в розвитку великої кількості патологічних станів та важких соціально значущих захворювань, таких як сепсис, атеросклероз, діабет, злоякісні новоутворення, ішемічні ушкодження серця та нейродегенеративні порушення функцій мозку. У зв'язку з цим, розуміння молекулярних та клітинних механізмів запальної реакції та можливості її модулювання є однією з фундаментальних проблем сучасної медицини. У теперішній час загальновізнано, що порушення мікроциркуляції виникають при різноманітних патологічних процесах та часто є їх причиною. Тому корекція стану мікроциркуляторного русла та запальних процесів організму препаратом Латрен є актуальною при різних захворюваннях.

**Ключові слова:** Латрен, стрес, запалення, мікроциркуляція, фактор некрозу пухлин, цитокіни.

## CORRECTING MICROCIRCULATION FLOW CONDITION AND INFLAMMATORY PROCESSES IN HUMAN BODY DISEASES WITH LATREN PHARMACEUTICAL

**A.B. Yakovlev, K.N. Igrunova**

**Summary.** Inflammatory changes of microcirculatory areas of vascular system are one of considerable pathogenetic components of stress pathology. Human inflammatory reactions are exclusively important in developing a great number of pathological conditions and serious socially important diseases such as sepsis, atherosclerosis, diabetes, malignant tumors, ischemic heart diseases and neurodegenerative disorders of brain function. Therefore, the understanding of molecular and cellular mechanisms of inflammatory reaction and possibilities of its modeling is one of fundamental problems in modern medicine. At present, it is well known that microcirculation disorders appear in various pathological processes and often are their cause. And so, the correction of microcirculatory flow and inflammatory processes of the human body with Latren pharmaceutical is relevant in various diseases.

**Key words:** Latren, stress, inflammation, microvasculature, tumor necrosis factor, cytokines.

Широкое распространение стресса в жизни современного общества, подверженность ему наиболее активной и трудоспособной части населения, определяют интерес к патогенезу стресс-индуцированного воспаления. Роль стресса в повышении воспалительной реакции, которая была впервые выявлена и изучена еще в начале прошлого века, сейчас вновь активно обсуждается и исследуется с использованием последних данных физиологии,

биохимии и генетики. Есть точка зрения, что ни одна болезнь не возникает без предварительного изменения стрессового состояния, последующего изменения иммунной системы и далее — появления той или иной болезни.

Воспалительные реакции организма играют исключительно важную роль в развитии большого количества патологических состояний и серьезных социально значимых заболеваний, таких как

сепсис, атеросклероз, диабет, ревматоидный артрит, ишемические повреждения сердца и нейродегенеративные нарушения функций мозга. В связи с этим, понимание молекулярных и клеточных механизмов воспалительной реакции и возможности ее модулирования являются одной из фундаментальных проблем современной медицины. Воспалительные изменения микроциркуляторных участков сосудистой системы являются одной из важнейших патогенетических составляющих стрессорной патологии, обусловленной контринсулярными гормонами стресса. В настоящее время общепризнано, что нарушения микроциркуляции возникают при различных патологических процессах, и нередко являются их причиной. Поэтому коррекция состояния микроциркуляторного русла организма является актуальной при различных заболеваниях.

Сложившийся традиционный взгляд на формирование воспалительной реакции как на процесс взаимодействия ограниченного числа иммунокомпетентных клеток, в настоящее время претерпел существенное переосмысление. Убедительно доказано, что цепь иммунологических реакций включает ряд дополнительных звеньев, которые первоначально не рассматривались в качестве компонентов иммунного ответа. В этой связи особый интерес представляет роль эндотелиальных клеток в развитии иммунных реакций, лежащих в основе формирования системной воспалительной реакции в ответ на стрессорное воздействие [1]. Дисфункция эндотелия сосудистого русла лежит в основе формирования сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии, синдрома полиорганного нарушения при критических состояниях.

Сердечная недостаточность (СН) — исход многих сердечно-сосудистых заболеваний как воспалительной, так и невоспалительной природы, серьезная причина нарушения трудоспособности и уменьшения продолжительности жизни населения развитых стран [2]. Только в США СН страдают более 5 млн человек, причем 1,5 млн имеют высокий (III-IV) функциональный класс СН по классификации NYHA. Сегодня, патогенез СН целесообразно рассматривать в свете современных представлений в области кардиологии, эндокринологии, иммунологии и молекулярной медицины. Одним из последних достижений в области иммунологии и молекулярной биологии является учение об активации системы цитокинов и ее роли в патогенезе СН. Активация системы цитокинов, главным образом фактора некроза опухоли альфа (ФНО), вероятно, объясняется высокой активностью симпатoadrenalовой системы. ФНО в норме играет фундаментальную физиологическую роль в иммунорегуляции, но в некоторых случаях способен оказывать патологическое действие, принимая участие в развитии и прогрессировании воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений и метаболического истощения (кахексия) при раз-

личных заболеваниях человека как инфекционной, так и неинфекционной природы [3]. По структуре ФНО — гомотример. Его биологически активная растворимая форма образуется из мембран-ассоциированной, после расщепления так называемым ФНО-конвертирующим ферментом. ФНО проявляет свою биологическую активность после связывания со специфическими мембранными рецепторами с молекулярной массой 55 Kd (типа I или CD120a) и 75 Kd (типа II или CD120b), которые относятся к трансмембранным рецепторам типа I и экспрессируются на многих клетках, включая кардиомиоциты и клетки сосудистого эндотелия. Взаимодействие ФНО с рецепторами приводит к активации факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, AP-1), которые являются регуляторами генов широкого спектра медиаторов. К ним относятся провоспалительные медиаторы, такие как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, простагландины, фактор активации тромбоцитов, факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста), а также гормоны (адреналин). В целом ФНО проявляет многочисленные системные и локальные эффекты, многие из которых могут играть важную роль в развитии патологии миокарда. Провоспалительные цитокины, продуцируются нейтрофилами, активированными лимфоцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками и представляют собой белковые молекулы [4]. ФНО обладает широким спектром эффектов благодаря ФНО-опосредованной индукции генов факторов роста, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов, медиаторов и белков острой фазы воспаления, пирогенов [17]. Изучение роли ФНО в индукции кахексии послужило поводом для его дефиниции, как субстанции кахексии или кахектина. Влияние цитокинов на прогрессирование ХСН с развитием сердечно-сосудистой кахексии (ССК) реализуется путем прямого повреждающего действия ФНО на кардиомиоциты и периферические ткани организма человека. Таким образом, повышенная активность нейрогуморальной системы стимулирует выработку цитокинов, обладающих провоспалительным действием, что определяет развитие патологических изменений в периферических сосудах и тканях. Экспериментальные находки позволяют предположить, что цитокины индуцируют образование NO в миокарде. Действительно, уровень нитратов в плазме значительно выше у больных с СН по сравнению с группой контроля. Более того, были выявлены высокая активность iNOS и низкая активность eNOS [5]. Избыток продукции NO миокардом может нарушать работу сердца у этой группы больных за счет прямого инотропного и цитотоксического эффектов. Следует отметить, что эти факты касаются продукции NO самими кардиомиоцитами, а не эндотелиоцитами коронарного русла. Адренергические агонисты, ангиотензин II и вазопрессин повышают экспрессию индуцированной цитокинами iNOS в кардиомиоцитах. Доказан-

ным является факт, что ФНО индуцирует процесс запрограммированной гибели кардиомиоцитов (апоптоз). В условиях здорового функционирования организма роль процесса апоптоза заключается в удалении поврежденных клеточных структур, восстановлении целостности тканей, определяя их нормальное функционирование. В условиях патологии апоптоз утрачивает свой адаптивный характер. Так, у больных с СН снижение количества жизнеспособных кардиомиоцитов в результате их апоптоза приводит к снижению сократительной функции миокарда и прогрессированию заболевания. На поверхности кардиомиоцитов взрослого человека экспрессируются так называемые рецепторы смерти. ФНО запускает процесс апоптоза при связывании с вышеуказанным типом рецепторов. Кроме того, ФНО усиливает процессы оксидативного стресса кардиомиоцитов. Связывание ФНО с рецепторами смерти и процессы оксидативного стресса запускают каспазный каскад в кардиомиоците [17]. В свою очередь фермент каспаза-3 запускает генетическую программу гибели клеток [26]. Индукция ФНО-зависимого апоптоза кардиомиоцитов ассоциируется с увеличением концентрации сфингизина и воспроизводится при стимуляции специфическим антагонистом ФНО-рР типа I. Кроме того, апоптоз кардиомиоцитов при СН может быть связан с увеличением концентрации цитозольного кальция, образованием свободных кислородных радикалов, приводящих к ишемии и гипоксии миокарда. ФНО усиливает образование метаболита неоптерина — тетрагидробиоптерина, который принимает участие в образовании оксида азота. В свою очередь неоптерин стимулирует экспрессию гена NOS2 и синтез оксида азота в сосудистых гладкомышечных клетках, посредством активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, стимулирует образование ФНО моноцитами и сосудистыми гладкомышечными клетками. Кроме того, неоптерин (как и ФНО) обладает способностью индуцировать клеточный апоптоз. Применение ингибиторов активности ФНО у больных с СН является обоснованным еще с позиции современных взглядов на механизмы запуска процесса апоптоза. ФНО обладает способностью индуцировать гипертрофию миокарда [3]. Полагают, что действие ФНО на ремоделирование миокарда может быть связано с активацией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса и индукцией экспрессии рецепторов ангиотензина II типа I на сердечных фибробластах. Особенно большой интерес представляют данные о том, что патологическое действие ФНО может быть связано с его локальной экспрессией в миокарде. Снижение концентрации ФНО на фоне лечения ассоциируется с клиническим улучшением, а стойкое увеличение его уровня с уменьшением продолжительности жизни пациентов. Кроме того, в сыворотке крови больных СН наблюдается увеличение

уровня растворимых (р) ФНО-Р типа I (55 Kd) и типа II (75 Kd) [32, 35–41], коррелирующее с гипернатриемией, снижением фракции выброса и сердечного индекса, увеличением давления в правом желудочке, концентрацией АНФ и норадреналина [4]. Особенности патогенеза данного состояния, включающие цитокиновую агрессию, диктуют необходимость разработки новых подходов его фармакотерапевтической коррекции с применением модуляторов активности цитокиновой и нейрогуморальной систем. Интересным представляется факт, что применение пентоксифиллина у пациентов с ХСН улучшает сократительную функцию левого желудочка и прогноз больных, что, вероятно, можно объяснить ингибирующим влиянием препарата на ФНО [8]. Препараты, увеличивающие уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (пентоксифиллин и веснарион), предотвращают транскрипцию ФНО, блокируя внутриклеточную аккумуляцию иРНК этого цитокина. Хотя в недавних исследованиях было показано, что веснарион ухудшает выживаемость больных с СН, данные, касающиеся пентоксифиллина, более обнадеживающие. Эффективность пентоксифиллина (400 мг/сут) была изучена в 6-месячном двойном слепом контролируемом исследовании у 28 больных с СН. В группе больных, получавших пентоксифиллин, отмечено достоверное увеличение фракции выброса (с 26,8 до 38,7%,  $p < 0,04$ ) и уменьшение клинических симптомов СН [8].

Ревматоидный артрит — весьма распространенное и прогностически неблагоприятное хроническое системное воспалительное заболевание. Согласно литературным данным, указанной патологией страдает около 1% населения земного шара. В настоящее время важная роль в патогенезе заболевания отводится дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [3]. Установлено, что при ревматоидном артрите в тканях суставов продуцируется избыточное количество цитокинов макрофагального происхождения (альфа-фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) при минимальной выработке Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, гамма-интерферон). Согласно современным представлениям, именно цитотоксическими эффектами провоспалительных цитокинов, и прежде всего ФНО-а, обусловлены основные проявления заболевания, в том числе хронический синовит, деструктивные поражения хряща и кости. Одна из наиболее широко применяемых групп противоревматических средств — НПВС. Стремление улучшить качество жизни больных с хроническими заболеваниями суставов и позвоночника оправдывает иногда и пожизненное назначение НПВС. Однако высокая частота развития побочных эффектов, которые возникают, как правило, при продолжительном приеме НПВС, лимитирует длительность их применения. Таким

образом, большая частота развития лекарственных гастропатий и достоверное повышение риска гибели пациентов, принимающих НПВС, от перфорации язв и желудочно-кишечных кровотечений заставили врачей с особой осторожностью относиться к длительному назначению этих лекарственных средств. Следует также иметь в виду, что у некоторых больных при длительном лечении может развиваться резистентность к проводимой терапии НПВС. Все вышеизложенное создало теоретические предпосылки для изучения эффективности сочетанного применения в лечении ревматоидного артрита НПВС и пентоксифиллина, который обладает способностью ингибировать продукцию ФНО, участвующего в развитии гастропатии [8]. Добавление пентоксифиллина к диклофенаку привело к уменьшению частоты и степени выраженности повреждающего действия последнего на желудочно-кишечный тракт. Авторы полагают, что и лечебный, и гастропротекторный эффект пентоксифиллина, по видимому, обусловлен его способностью блокировать продукцию ФНО, обладающего плеiotропной активностью. Однако нельзя полностью исключить участия и других путей воздействия пентоксифиллина, характеризующегося широким спектром биологической активности, особенно его способности корригировать нарушения микроциркуляции и в пораженных суставах, и в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

Известно, что нарушение микроциркуляции — один из важных факторов патогенеза не только ревматоидного артрита, а микроциркуляторное русло является по существу органом-мишенью, в котором происходит контакт с повреждающим агентом и реализуются воспалительные, иммунные и метаболические механизмы развития патологического процесса. Пентоксифиллин нашел широкое применение в лечение сосудистой патологии мозга. При этом у большинства больных обнаружено улучшение всех измеряемых показателей перфузии на 60–90% от исходного уровня. Существенно, что чем более выражена ишемия, тем значительней положительный эффект. Феномен обкрадывания при применении пентоксифиллина не наблюдается. Прием пентоксифиллина у больных с диабетом оказывает кроме сосудистопротекторного действия и антидиабетический эффект.

Одной из актуальных и до сих пор нерешенных проблем неотложной абдоминальной хирургии является оптимизация методов послеоперационной интенсивной терапии распространенного перитонита. Общая летальность даже в крупных, хорошо оснащенных клиниках при данной патологии не опускается ниже 24–35%; при развитии септического шока достигает 60–70%, а при присоединении полиорганной недостаточности (ПОН) — 80–90%. При этом основной причиной смерти больных остается прогрессирующая полиорганная недостаточность (ПОН) [9]. В настоя-

щее время установлено, что одними из основных механизмов развития ПОН при распространенном перитоните являются: — «цитокиновая буря» и, как следствие, феномен аутоканнибализма, развивающийся вследствие бесконтрольного выброса медиаторов в кровеносное русло; — микроциркуляторный и связанный с ним реперфузионный механизмы. Следует отметить, что важнейшим фактором прогрессирования полиорганной дисфункции является развитие гипоксии органов и тканей. Течение перитонита, характер и особенности развития гнойных послеоперационных осложнений во многом зависят от характера происходящих изменений в системе иммунитета [8]. У пациентов с имеющимися предшествующими нарушениями в системе противoinфекционной защиты, обусловленных как возрастной инволюцией лимфоидной ткани, так и сопутствующей патологией (сахарный диабет, злокачественные новообразования, системные процессы с поражением моноцитарно-макрофагальной системы или нарушениями обмена веществ, развиваются хронические, длительно протекающие инфекционные процессы и т. д.). Из широкого арсенала иммуномодуляторов, уже длительное время применяющихся в послеоперационной терапии распространенного перитонита, лишь немногие помимо иммунокорректирующего, обладают также и детоксикационным, гепатопротективным действием и вызывают инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений. В этих условиях назначение пентоксифиллина, обладающего противовоспалительным, антиоксидантным, сосудод- и гепатопротекторным эффектами является патогенетически обусловленным.

Иммунология последних лет демонстрирует, что в норме многие органы, в том числе слизистая оболочка кишечника и печень находятся в состоянии «контролируемого» воспаления, регулируемого сложным балансом воспалительных и противовоспалительных цитокинов. Среди воспалительных цитокинов важнейшее значение имеют фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-а), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, которым «противостоят» противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13. Целесообразность терапии, направленной на подавление активности ФНО при болезни Крона, обосновывается повышением выделения его CD4<sup>+</sup>-клетками и макрофагами, выделенными из слизистой кишечника пациентов с болезнью Крона, повышением концентрации ФНО в образцах кала этой группы больных, коррелирующим с активностью воспалительного процесса. Подход к уменьшению циркуляции ФНО — подавление его синтеза активированными клетками Купфера и другими иммунокомпетентными клетками. В качестве ингибитора продукции ФНО «второе рождение» переживает пентоксифиллин, давно применяющийся для улучшения микроциркуляции в неврологии и других областях медицины. E. Akriviadis (2000) сообщает

о снижении летальности среди больных тяжелым алкогольным гепатитом с 46% в группе плацебо до 25% на фоне перорального применения пентоксифиллина в дозе 400 мг трижды в день на протяжении 4 нед. Снижение смертности было обусловлено в основном уменьшением частоты развития гепаторенального синдрома. L.A. Adams (2004) представил результаты исследования эффективности пентоксифиллина при неалкогольном стеатогепатите, патогенез которого имеет много общего с алкогольной болезнью печени. Препарат назначался в дозе 400 мг 4 раза в день в течение 12 мес. Констатируется достоверное снижение ферментов цитолиза (АлАт, АсАт).

Алкогольная болезнь печени (АБП) продолжает оставаться одной из важнейших причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. Например, в США ею страдают более 2 млн человек (примерно 1% населения) [1]. Наиболее тяжелыми проявлениями АБП печени являются острый гепатит и цирроз, поскольку заболевание может протекать бессимптомно. Исходы алкогольного гепатита зависят от его тяжести. При тяжелом гепатите 30-дневная смертность достигает более 50%, смертность в течение года после госпитализации — около 40%. Ежегодно количество летальных исходов от АБП превышает число погибших в автомобильных катастрофах [10]. Имеющиеся на сегодняшний день методы лечения как алкогольных, так и неалкогольных поражений печени крайне ограничены, поэтому поиск новых эффективных средств для лечения этой патологии остается одной из наиболее актуальных задач современной медицины.

В настоящее время широко распространена и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), являющаяся печеночным проявлением метаболического синдрома. Ее распространенность в странах Европы составляет 10–24% в общей популяции населения, 74–90% — среди тучных людей [11]. В Северной Америке НАЖБП наряду с гепатитом С вышла на лидирующие позиции среди основных причин развития хронических поражений печени. У 27% пациентов с НАЖБП в течение 9 лет развивается фиброз, у 19% — цирроз. В настоящее время в качестве средств для лечения алкогольной и неалкогольной патологии печени все большее внимание привлекают препараты, обладающие антицитокиновой активностью. В развитии алкогольных и неалкогольных заболеваний печени играют роль различные факторы, включая генетические, нутриционные, метаболические, иммунологические, факторы окружающей среды и др. Однако два основных патогенетических механизма — окислительный стресс и цитокин/эндотоксин опосредованное повреждение — являются общими для обоих видов поражений [11]. Последнему механизму в последние годы уделяют все большее внимание. В норме цитокины — важные элементы поддержания гомеостаза печени. Однако при их гиперпродукции могут развиваться

ее повреждения. Большинство цитокинов образуется в самой печени под действием различных стимулов. Например, универсальный фактор повреждения паренхимы печени — фактор некроза опухоли (ФНО-альфа) — продуцируется в клетках Купфера при воздействии разнообразных повреждающих агентов. ФНО-альфа, являющийся общим медиатором Т-лимфоцитарной и эндотоксической цитотоксичности, может индуцировать апоптоз различных клеток, включая клетки печени. Этот процесс зависит от антиоксидантного потенциала клетки. В норме гепатоциты резистентны к проапоптотическому действию ФНО-альфа. Однако в условиях «окислительного стресса», сопровождающегося образованием свободных радикалов, активацией реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, ФНО-альфа способствует апоптозу клеток печени, развитию некроза и воспалительной клеточной инфильтрации. Продукты ПОЛ и провоспалительные цитокины также вызывают активацию stellatных клеток. В результате последние начинают продуцировать избыточные количества соединительной ткани, что приводит к развитию фиброза, а при длительном персистировании процесса — и цирроза печени. В ряде исследований показано, что ФНО-альфа способствует развитию системной вазодилатации, осложняющей цирроз печени, и/или портальной гипертензии [4, 12].

При НАЖБП ФНО-альфа и другие провоспалительные цитокины приводят не только к повреждению гепатоцитов, но и к развитию инсулинорезистентности. В клинических исследованиях препарата с антицитокинным действием пентоксифиллина получены обнадеживающие результаты. Фармакологические свойства пентоксифиллина делают перспективным его применение в гепатологии. Оказалось, что помимо сосудорасширяющего действия и влияния на реологию крови препарат оказывает много других фармакологических эффектов, обуславливающих его пользу при различных заболеваниях. В течение почти 40-летнего периода использования пентоксифиллина в медицинской практике официальные показания к его применению значительно расширились и включают помимо облитерирующего атеросклероза сосудов конечностей цереброваскулярную недостаточность, ишемический инсульт, вирусную нейроинфекцию, деменцию, диабетические нейроангиопатии, синдром Рейно, обструктивный бронхит, бронхиальную астму, эмфизему легких, тромбоз артериовенозных шунтов и сосудистую импотенцию. Список потенциальных показаний к применению пентоксифиллина значительно шире. В настоящее время пентоксифиллин рассматривается многими исследователями в качестве альтернативы кортикостероидам у больных тяжелым алкогольным гепатитом. Эффективность пентоксифиллина, показанная в экспериментальных и пилотных клинических исследованиях, бы-

ла убедительно подтверждена результатами большого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [8]. В исследовании продемонстрировано существенное (на 40%) снижение краткосрочной смертности под влиянием пентоксифиллина, что, по-видимому, обусловлено способностью препарата предотвращать развитие гепаторенального синдрома — функциональной почечной недостаточности, развивающейся у больных с поздними стадиями поражения печени. Следует отметить и хорошую переносимость пентоксифиллина в этом исследовании — частота побочных эффектов в основной группе существенно не отличалась ( $p=0,12$ ) от таковой в контрольной группе. В механизме протективного действия пентоксифиллина в отношении гепаторенального синдрома может иметь значение его благоприятное влияние на микроциркуляцию и оксигенацию тканей. В отличие от инфликсимаба, пентоксифиллин не повышает частоты инфекционных осложнений, а, напротив, оказывает защитное действие. Оно особенно полезно больным с поздними стадиями поражения печени, у которых эффект провоспалительных цитокинов усиливается под влиянием эндотоксинов грамотрицательных бактерий, поступающих в системный кровоток вследствие повышения проницаемости кишечной стенки [12]. Анализ опубликованной литературы позволяет предположить, что пентоксифиллин может быть полезен для профилактики и коррекции лекарственно-индуцированной гепатотоксичности. В частности, в экспериментальном исследовании он защищал печень от поражений, вызываемых парацетамолом, как в случае предварительного назначения, так и при одновременном применении с ним [12]. Таким образом, пентоксифиллин представляется перспективным препаратом для профилактики и лечения поражений печени различного генеза.

С целью уменьшения заболеваемости и смертности, сокращения сроков госпитализации недоношенных детей и уменьшения объема и стоимости лечебных мероприятий в последнее время во всем мире предпринимаются активные попыт-

ки найти способы воздействия на иммунную систему новорожденного ребенка. Снижение секреции провоспалительных цитокинов с помощью пентоксифиллина. является наиболее перспективным направлением адьювантной терапии при сепсисе у новорожденных и взрослых.

Саркоидоз — мультисистемная болезнь неизвестной этиологии., часто проявляется внутригрудной лимфаденопатией, легочными инфильтратами, наличием эпителиоидных гранулем в более чем одной системе организма. Формирование гранулем является следствием воспалительной реакции, привлекающей цитокины. Анализ бронхоальвеолярного лаважжа (БАЛ) показывает, что макрофаги класса II и CD4 Th1 клетки синергически взаимодействуют с каскадом цитокинов. Апоптоз — другой механизм, способный «выключить» гранулематозное воспаление посредством механизма Fas антиген (Fas) / Fas лиганд (Fas L). Для лечения саркоидоза успешно применяют антагонист ФНО — пентоксифиллин [13].

Пентоксифиллин используют при лечении радиационных поражений, миелодиспластического синдрома, но возможности его применения еще не исчерпаны.

Распространенность воспалительных реакций и нарушения сосудистой сети в патогенезе большинства заболеваний, многофакторность действия делают применение пентоксифиллина универсальным средством коррекции. В настоящее время разработан новый, более эффективный лекарственный препарат пентоксифиллина с буферными добавками — латрен. Добавки, входящие в состав латрена улучшают на молекулярном и субклеточном уровне энергообразование и устойчивость клеток к гипоксии, существенно повышают эластичность мембран клеток крови и эндотелия, что делает Латрен перспективным универсальным препаратом с антигипоксическими, гемодинамическими и реологическими свойствами.

## Литература

(в редакции)