

Пентоксифиллин и нефропротекция: влияние на почечную дисфункцию и сердечно-сосудистые риски

И.Т. Муркамилов^{1,2}, К.А. Айтбаев³, В.В. Фомин⁴, Ж.А. Муркамилова⁵, А.А. Байжигитова⁶

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан;

²Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан;

³Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵Центр семейной медицины №7, Бишкек, Кыргызстан;

⁶Национальный госпиталь при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан

Аннотация

Представлены обобщенные данные о нефропротективной эффективности пентоксифиллина при хронической болезни почек (ХБП). Рассматривается потенциал применения данного препарата у лиц, страдающих ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с высоким риском развития терминальной стадии ренальной дисфункции. Антипротеинурический, антифибротический и противовоспалительный эффекты пентоксифиллина существенно снижают риск прогрессирования ХБП и присоединения ССЗ в будущем. Эффективность в предупреждении наступления уремической стадии ХБП, безопасность и возможность применения на всех этапах развития ренальной дисфункции делают пентоксифиллин весьма привлекательным препаратом не только для нефрологов, но и для терапевтов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, прогрессирование, пентоксифиллин, нефропротекция, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Пентоксифиллин и нефропротекция: влияние на почечную дисфункцию и сердечно-сосудистые риски. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 95–100.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000037

Pentoxifylline and nephroprotection: effects on renal dysfunction and cardiovascular risks

I.T. Murkamilov^{1,2}, K.A. Aitbaev³, V.V. Fomin⁴, Zh.A. Murkamilova⁵, A.A. Bayzhitova⁶

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan;

²Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan;

³Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Family Medicine Center №7, Bishkek, Kyrgyzstan;

⁶National Hospital under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyzstan

Generalized data on nephroprotective efficacy of pentoxifylline in chronic kidney disease (CKD) are presented. The potential of this drug in treating people suffering from CKD and cardiovascular diseases (CVD) with a high risk of developing the terminal stage of renal dysfunction is considered. Antiproteinuric, antifibrotic and anti-inflammatory effects of pentoxifylline significantly reduce the risk of progression of CKD and joining of CVD in the future. Efficacy in preventing the onset of the uremic stage of CKD, safety and applicability at all stages of renal dysfunction development make pentoxifylline a very appealing drug not only for nephrologists but also for physicians.

Keywords: chronic kidney disease, progression, pentoxifylline, nephroprotection, cardiovascular diseases.

For citation: Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V. et al. Pentoxifylline and nephroprotection: effects on renal dysfunction and cardiovascular risks. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 95–100.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000037

АБ – атеросклеротическая бляшка
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБП – ишемическая болезнь почек
ИГА – иммуноглобулин А
ИЛ – интерлейкин
ПФ – пентоксифиллин
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
ХБП – хроническая болезнь почек
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1

Проблема хронической болезни почек (ХБП) в настоящее время сохраняет свою актуальность и имеет междисциплинарный характер [1, 2]. Исследованиями последних лет установлено, что в основе прогрессирования ХБП, независимо от причин, вызвавших ее, лежат универсальные, неспецифические механизмы, результатом реализации которых является нефрофиброз [3–5]. В свою очередь наличие общности механизмов развития нефрофиброза делает возможным выработку комплексных подходов к торможению его про-

грессирования, что является главным аргументом в пользу справедливости концепции ХБП [2]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы в диагностике и лечении пациентов с ХБП, остается целый ряд нерешенных проблем, среди которых особого внимания заслуживает вопрос выбора нефропротективного препарата, который был бы не только эффективным в замедлении скорости прогрессирования ренальной дисфункции, но и безопасным с точки зрения развития серьезных побочных эффектов.

В этом контексте большой интерес представляет диметил-оксогексил-ксантин, т.е. пентоксифиллин (ПФ), который, по данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований, оказывает позитивное влияние на различные патогенетические звенья прогрессирования ХБП.

Фармакологическая характеристика ПФ

ПФ – трехзамещенное производное метилксантина, разработанное в середине 1960-х годов. Препарат зарегистрирован в европейских странах в 1972 г., в североамериканских странах – в 1985 г. [6]. В середине 80-х годов проведены клинические проспективные исследования, продемонстрировавшие безопасность и эффективность применения ПФ в популяции лиц, страдающих ренальной дисфункцией [7, 8]. Интерес к ПФ у исследователей и клиницистов того времени вызван такими особенностями фармакокинетики данного препарата, как сосудорасширяющее действие преимущественно на периферические артерии среднего и мелкого калибра; выделение, главным образом через почки; высокие показатели биодоступности (практически 100%) и биологической активности [6, 9]. Кроме того, ПФ активно метаболизируется не только в печени, но и в эритроцитах. При этом образуются два фармакологически активных метаболита: 1-5-гидроксигексил-3,7-диметилксантин (метаболит I) и 1-3-карбокситропил-3,7-диметилксантин (метаболит V). Концентрация метаболитов I и V в плазме крови соответственно в 5 и 8 раз выше, чем ПФ. При приеме внутрь таблеток пиковая концентрация ПФ и его активных метаболитов в плазме крови достигается через 3–4 ч и сохраняется на терапевтическом уровне около 12 ч. При внутривенном назначении (используются однократные вливания от 200 до 300 мг, но не более 1200 мг в сутки) эффект ПФ наступает быстрее [6, 10].

Возможные механизмы, лежащие в основе кардио- и нефропротективных эффектов ПФ

Препарат ингибирует фермент фосфодиэстеразу, которая функционирует в гладкомышечных клетках, тромбоцитах, клетках иммунной системы и т.д. [11, 12]. Фосфодиэстераза в норме экспрессируется во всех жизненно важных органах человека, в том числе и в почках [13]. Кроме того, фосфодиэстераза инактивирует цАМФ и цГМФ – циклические аденозин- и гуанозинмонофосфаты, которые в свою очередь служат посредниками передачи сигнала с внешней стороны клеточной мембраны к эффекторным системам клетки [14]. Как установлено, ПФ, блокируя фермент фосфодиэстеразу, приводит к накоплению циклических нуклеотидов в клетке, вызывает ее генерализованную разностороннюю реакцию, направленность которой определяется основной функцией клетки. Помимо этого, ПФ расслабляет гладкомышечные клетки, в том числе сосудистой стенки, за счет увеличения содержания внутриклеточного

цАМФ, а также влияет на взаимодействие между гранулоцитами, тромбоцитами, эритроцитами и эндотелием, что приводит к улучшению микроциркуляции и росту оксигенации тканей в зоне ишемии [15].

Предполагают, что нефропротективные свойства ПФ обусловлены прежде всего улучшением вязкости крови, вазодилатацией с последующим устранением ишемии клубочков и канальцев, а также противовоспалительными свойствами препарата. Так, увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ в тромбоцитах приводит к угнетению их активности и вызывает антиагрегантный эффект. С другой стороны, уменьшение концентрации кальция цАМФ опосредованным путем в эндотелиальных клетках обуславливает антикоагулянтный эффект, поскольку кальций является обязательным участником всех фаз гемостаза. Кроме того, ПФ увеличивает содержание тромбомодулина в ишемизированных тканях, в результате чего угнетается свертывающая способность крови, активированная гипоксией.

Как известно, тромбомодулин, синтезируемый эндотелием и выполняющий функцию рецептора тромбина, активно ограничивает и регулирует свертывание крови [16]. Снижение его экспрессии, как правило, сопровождается увеличением свертываемости крови и повышением риска развития тромбоза. Например, при ХБП невоспалительного генеза, в частности при ишемической болезни почек (ИБП), тромбоцитарные агрегаты в микрососудах практически не подвергаются обратному развитию, что приводит к ухудшению капиллярного кровотока за счет уменьшения количества функционирующих капилляров и увеличивает радиус диффузии и дальнейшей активации внутрисосудистой коагуляции и микроэмболизации дистальных отделов нефрона [17]. Недавние исследования продемонстрировали, что под влиянием ПФ достоверно снижается уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов [18]. По мнению отдельных исследователей, комплексное влияние ПФ на агрегационную активность форменных элементов периферической крови, приводящее к снижению уровня (различной по механизму индуцирования) агрегации тромбоцитов, является важным показателем не только улучшения кровотока в микрососудах, но и предвестником сокращения риска острых тромботических осложнений [19, 20]. Недавние экспериментальные и клинические исследования подтвердили способность ПФ оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, подавлять факторы пролиферации в сосудистой стенке при атеросклерозе сонных артерий [21, 22].

Как уже отмечалось выше, важной особенностью ПФ является способность увеличивать количество кислорода в артериальной крови (увеличивается разница в содержании кислорода между артериальной и венозной кровью) [12]. Повышение уровня циклических нуклеотидов под действием ПФ приводит к нормализации чувствительности тканей к действию биологически активных веществ, восстановлению обмена веществ и функциональной активности сосудов [13]. В низких дозах ПФ действует также на циклооксигеназный путь, способствуя стимуляции синтеза и высвобождению простагландина, а также уменьшению продукции тромбоксана A₂, простагландинов C₁ и H₂, увеличению отрицательного заряда мембран [15]. В свою очередь

Сведения об авторах:

Айтбаев Кубаныч Авеневич – д.м.н., проф., зав. лаб. патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии Минздрава Кыргызской Республики
Фомин Виктор Викторович – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. факультетской терапии №1, проректор по клинической и лечебной работе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России. Scopus Author ID: 34769949900

Муркамилова Жамила Абдилалимовна – врач-терапевт, Центр семейной медицины №7

Байжигитова Айгуль Акылабековна – врач-терапевт, Национальный госпиталь при Минздраве Кыргызской Республики

Контактная информация:

Муркамилов Илхом Торобекович – к.м.н., врач-нефролог I квалификационной категории, ассистент каф. факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; e-mail: murkamiлов.i@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8513-9279

простаглицлин действует как вазодилататор и антиагрегант, причем механизм действия такой же, как и оксида азота. Примечательно, что простаглицлин нормализует липидный обмен, предупреждая развитие атеросклероза и тормозя развитие атеросклеротических поражений [16]. Вышеуказанные патофизиологические сдвиги участвуют в развитии и прогрессировании нефросклероза, а их коррекция может рассматриваться как важное направление нефропротекции.

На основании предположения о том, что ПФ может препятствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений при ХБП, проведено экспериментальное исследование по изучению влияния ПФ на рост атеросклеротической бляшки (АБ). В этой работе применение ПФ достоверно замедляло рост ассоциированной с гиперлипидемией АБ, снижая выраженность окислительного стресса и воспаления [23].

Схожие данные получены и в более ранних клинических исследованиях. В частности, по данным N.S. Angelides и соавт. (1999), двухлетнее применение ПФ в составе традиционной терапии у пациентов, подвергшихся ортокоронарному шунтированию, способствовало последующему снижению у них частоты окклюзии шунтов [24]. Опираясь на результаты наблюдательных исследований, можно предположить, что применение ПФ позволит улучшить почечную выживаемость у лиц с ХБП невоспалительного генеза, в частности при ИБП. Общеизвестно, что риск ренальной дисфункции увеличивается по мере прогрессирования системного атеросклероза. Нарушение вазодилатации междолевых и сегментарных артерий почек в сочетании с повышенными тромбообразованием и вязкостью крови при наличии эрозии АБ определяют высокий риск наступления терминальной стадии ХБП [17]. При атеросклеротическом поражении артерий почек эти факторы могут быть патогенетически важными как для развития и поддержания местного воспаления в самой АБ, так и создания условий для ее нестабильности. Напротив, тормозящая атеросклероз терапия при ХБП благоприятно влияет на ренальную функцию, продлевая таким образом додиализный период и снижая дополнительные сердечно-сосудистые риски [25].

Позитивное влияние ПФ на кардиоренальные риски продемонстрировано также в работе М.Е. Atabek и соавт. (2011), показавшей, что шестимесячная терапия ПФ достоверно замедляла рост толщины интима-медиа у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа [26]. В последующих исследованиях установлено, что у пациентов с ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом двухмесячный прием ПФ приводил к достоверному уменьшению в сосудистых клетках количества молекул адгезии VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1), межклеточных молекул адгезии ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) и интерлейкина (ИЛ) -18 [27].

Ввиду того, что ПФ оказывает влияние не только на гладкомышечные клетки сосуда, но и на остальные элементы сосудистой стенки, а также клетки крови, можно предположить возможность других нефропротективных свойств у препарата. В экспериментальных исследованиях установлено, что применение ингибиторов фосфодиэстеразы, в частности ПФ, в условиях гипергликемии и креатининемии оказывало благоприятное влияние на ренальную функцию, увеличивая продукцию оксида азота [28]. Согласно современным представлениям, патогенез развития тубулоинтерстициальных изменений в почках складывается из целого ряда механизмов, включая нефротоксическое действие протеинурии, канальцевую ишемию, гипоксию, влияние ферментов, цитокинов, ростовых факторов и др. [29]. Установлено, что любое повреждение клеток паренхимы почек приводит к секреции ими медиаторов воспали-

ния. Под воздействием провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), стимулируется продукция моноцитарного MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1), который обеспечивает приток лейкоцитов и моноцитов в область повреждения и формирует воспалительный инфильтрат. В свою очередь синтез MCP-1 поддерживает экспрессию ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , что способствует прогрессированию воспаления и ренальной дисфункции. Выраженность гистологических фиброзно-воспалительных изменений в почках тесно коррелирует с экспрессией MCP-1 [30, 31]. Примечательно, что ПФ снижает активность моноцитарного MCP-1 и число интерстициальных миофибробластов, а также экспрессию коллагена и эластана, способствуя таким образом замедлению прогрессирования нефросклероза [32]. Если принимать во внимание тот факт, что MCP-1 продуцируется многими типами клеток, включая моноциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, фибробласты, почечные эпителиоциты, мезангиоциты, то длительная терапия ПФ при ХБП может оказаться весьма эффективной.

Полагают, что инициаторами патологического процесса при ХБП воспалительного генеза являются иммунокомпетентные Т-лимфоциты, секретирующие провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО- α , которые участвуют в механизмах активации и прогрессирования нефросклероза. Показано, что ПФ подавляет активность циркулирующих Т-лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови, а шестимесячный прием ПФ достоверно снижает содержание ФНО- α , С-реактивного белка и активирует выработку противовоспалительных медиаторов, в частности ИЛ-10 [19]. Достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α) под влиянием терапии ПФ продемонстрировано и в ряде других исследований [33, 34]. А.В. Сычев и соавт. (2010), опираясь на способность ПФ ингибировать продукцию ФНО- α и тем самым уменьшать его биологическое действие, оценили влияние препарата на жизнеспособность миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [35]. Оказалось, что в группе пациентов, находившихся на комбинированной терапии (базисная терапия+ПФ), регистрируется статистически значимое снижение концентрации рецепторов ФНО- α .

Важными патогенетическими факторами, раскрывающими потенциал применения ПФ при ХБП, являются воспаление и пролиферация. В частности, экспериментальные исследования показали, что ПФ может улучшать течение острой ренальной дисфункции, о чем свидетельствовало снижение в процессе лечения уровня в моче маркера повреждения тубулярных клеток – N-ацетил-бета-глюкозаминидазы [36].

ПФ, расслабляя гладкомышечные клетки, в том числе сосудистой стенки, вызывает повышение деформируемости эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов и, напротив, снижение агрегации эритроцитов, фибриногена плазмы и активности нейтрофилов, что обуславливает уменьшение образования свободных радикалов, адгезии и агрегации, освобождение эластазы, уменьшение уровней воспалительных цитокинов в крови. ПФ, влияя на взаимодействие между гранулоцитами, тромбоцитами, эритроцитами и эндотелием, приводит к улучшению текучести крови в системе микроциркуляции – еще одного пути повышения оксигенации тканей в зоне ишемии. Обнаружена связь между состоянием лейкоцитов, уровнем вязкости цельной крови и микроциркуляторной перфузией. ПФ, как оказалось, вызывает подавление чувствительности лейкоцитов к ИЛ, активности Т- и В-лимфоцитов [20], что делает актуальным его использование в лечении ХБП воспалительного генеза.

Вместе с тем в экспериментальных исследованиях продемонстрированы также иммуномодулирующие свойства ПФ, которые опосредованы прежде всего угнетением продукции ФНО- α , а также ряда других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -2, -6 и гамма-интерферона) [37]. ФНО- α , синтезируемый преимущественно полиморфно-нуклеарными клетками, обладает широким спектром биологической активности, что до сих пор остается предметом активного изучения.

В частности, есть данные о том, что ФНО- α оказывает прямое токсическое действие на клетки эндотелия, причем ПФ способен устранять этот эффект [38]. Таким образом, устраняя действие ФНО- α , ПФ тем самым проявляет эндотелийпротективное действие, а также защищает клетки эндотелия от повреждающего действия нейтрофильных лейкоцитов путем устранения влияния фактора активации тромбоцитов на гранулоциты [39]. Данные аналогичного характера получены и в исследовании L.S. Rittegi и соавт. (1996), где показано, что ПФ, подавляя адгезию лейкоцитов, предупреждает их активацию провоспалительными цитокинами [40].

Возможность ПФ снижать протеинурию и тормозить снижение функции почек при ХБП разной этиологии

Увеличенная альбуминурия, протеинурия, гипер- и дислипидемия, гиперфибриногенемия, анемия и другие являются терапевтическими мишенями в лечении ХБП. При этом оказалось, что коррекция одного фактора прогрессирования ХБП может уменьшать выраженность другого предиктора снижения ренальной функции.

В экспериментальных работах на животных сочетание применения ПФ с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) цилазаприлом приводило к торможению прогрессирования ренальной дисфункции [41].

В одном из плацебо-контролируемых исследований установлено, что на фоне приема ПФ в течение 4 мес в дозе 1200 мг достоверно снижалась выраженность протеинурии у пациентов с СД, что свидетельствует об эндотелийпротективных свойствах препарата [18].

Терапевтическая эффективность ПФ в отношении снижения риска прогрессирования ренальной дисфункции убедительно продемонстрирована и у пациентов с иммуноглобулин А (ИГА) нефропатией.

В частности, M. Vecchio и соавт. (2015) показано, что добавление к стандартной терапии производных ПФ у лиц с ИГА-нефропатией существенно удлиняет ремиссию заболевания [42]. В ряде ранее проведенных работ также показано, что ПФ усиливает антипротеинурический эффект ИАПФ у лиц с СД и альбуминурией [43]. По данным S.L. Lin и соавт. (2005), монотерапия ПФ ощутимо снижает степень протеинурии у пациентов с ХБП [44]. В недавно опубликованном систематическом мета-анализе показано, что ПФ, наряду с ИАПФ, снижает достоверно степень про-

теинурии и замедляет снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ХБП [45].

В аналитических обзорах отчетливо продемонстрирован антипротеинурический эффект ПФ при ХБП не зависимо от ее происхождения [46].

В исследовании J.F. Navarro-González и соавт. (2015) продемонстрировано достоверное торможение ренальной дисфункции на фоне терапии ПФ и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [47]. Следует отметить, что в данном проспективном исследовании принимали участие пациенты с СД, имеющие III–IV стадии ХБП. Эти данные еще раз подтверждают безопасность и нефропротективный эффект ПФ. По данным Y.M. Chen и соавт. (2017), применение ПФ на додиализной стадии ХБП оказывает достоверный антипротеинурический эффект и препятствует потере СКФ [48]. По мнению исследователей, нефропротективный эффект ПФ связан с наличием у него антифибротических и противовоспалительных свойств. Это предположение нашло подтверждение в исследовании R.M. Perkins и соавт. (2009), где в группе пациентов, получающих терапию ПФ и блокаторами РААС, не отмечалось достоверного снижения СКФ по сравнению с группой плацебо [49]. Результаты недавно опубликованного мета-анализа, посвященного изучению безопасности и нефропротективных свойств ПФ у лиц с СД, показали, что препарат не только переносится адекватно, но и обладает достоверным антипротеинурическим эффектом [50]. Аналогичные данные получены также группой исследователей под руководством D. Shan (2012). Авторы, проанализировав результаты 17 клинических исследований с включением более 990 пациентов, пришли к выводу, что применение ПФ у лиц, страдающих ХБП, оказывает выраженное нефропротективное действие без заметных побочных эффектов [51].

В исследовании S.J. Naп и соавт. (2015) пациенты ($n=174$) с СД, помимо традиционной терапии, принимали ПФ ($n=87$) на протяжении 6 мес. Конечными точками являлись влияние препарата на протеинурию, почечную функцию, показатели гликемии и воспалительные индексы. Результаты исследования показали, что в группе лиц с СД, находившихся в режиме обычной терапии + ПФ, регистрировалось отчетливое снижение степени протеинурии, которое сопровождалось снижением показателя гликозилированного гемоглобина и улучшением утилизации глюкозы периферическими тканями [52].

Заключение

Многогранный нефропротективный потенциал ПФ продолжает изучаться, расширяются возможности его использования в клинической нефрологической практике. Применение ПФ на додиализной стадии ХБП способствует дополнительному снижению риска прогрессирования ренальной дисфункции, однако необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тареева И.Е. Нефрология. Руководство для врачей. М., 2000; 688 с. [Tarееva I.E., editor. Nephrologiya: rukovodstvo dlya vrachei [Nephrology: guidelines for physicians]. Moscow: Meditsina; 2000; 688 p. (In Russ.).]
2. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 720 с. (Серия «Национальные руководства») [Mukhin N.A., editor. Nephrology: the national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 720 p. (Series National guidelines) (In Russ.).]
3. Mandal AK. Pathogenesis and Prevention of Progression of Chronic Kidney Disease. *Open J Internal Medicine*. 2015;5:58-73. doi:10.4236/ojim.2015.53010
4. Liu ZZ, Bullen A, Li Y, Singh P. Renal Oxygenation in the Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. *Frontiers in physiology*. 2017;8:385. doi:https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00385
5. Babickova J, Klinkhammer BM, Buhl EM, et al. Regardless of etiology, progressive renal disease causes ultrastructural and functional alter-

- ations of peritubular capillaries. *Kidney Int.* 2017;91:70-85. doi:10.1016/j.kint.2016.07.038
6. Кошкин В.М. Ангиоспазм и спазмолитическая терапия при заболеваниях артерий конечностей. *Хирургия.* 1979;9:71-5 [Koshkin VM. Angiospasm and antispasmodic therapy for diseases of the arteries of the extremities. *Surgery.* 1979;9:71-5 (In Russ.)].
 7. Solerte SB, Fioravanti M, Bozzetti A, et al. Pentoxifylline, albumin excretion rate and proteinuria in type I and type II diabetic patients with microproteinuria. Results of a short-term randomized study. *Acta Diabetol Lat.* 1986;23(2):171-7.
 8. Solerte SB, Adamo S, Viola C, et al. Pentoxifylline and arterial hypertension in diabetes mellitus: long-term results in randomized groups. *Ric Clin Lab.* 1985;15(Suppl 1):515-26.
 9. Струков М.А., Резников К.М., Василенко И.В., Фирсова Л.И. Фармакокинетика пентоксифиллина и его активного метаболита у больных с черепно-мозговой травмой. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2015;4(18):15-21 [Strukov MA, Reznikov KM, Vasilenko IV, Firsova LI. Pharmacokinetics of pentoxifylline and its active metabolite in patients with traumatic brain injury. *Applied informational aspects of medicine.* 2015;4(18):15-21. (In Russ.)].
 10. Marsella R, Nicklin CF, Munson JW, Roberts SM. Pharmacokinetics of pentoxifylline in dogs after oral and intravenous administration. *Am J Veterinary Res.* 2000;6(61):631-7. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.631>
 11. Fischmeister R, Castro LR, Abi-Gerges A, et al. Compartmentation of cyclic nucleotide signaling in the heart: therole of cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Circ Res.* 2006;99(8): 816-28.
 12. Reneerkens OA, Rutten K, Steinbusch HW, et al. Selective phosphodiesterase inhibitors: a promising target for cognition enhancement. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;202(1-3):419-43.
 13. Fawcett L, Baxendale R, Stacey P, et al. Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:3702-7.
 14. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs.* 1987;34(1):50-97.
 15. Дроздов С.А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1997;9:62-7 [Drozdzov SA. Pentoxifylline in the treatment of disorders of cerebral circulation: an overview. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. SS Korsakova.* 1997;9:62-7 (In Russ.)].
 16. Hartmann A, Rommel T, Dettmers C, et al. Hemodilution in cerebral infarcts. *Arzneimittelforschung.* 1991;41:348-51.
 17. Фомин В.В. Распространенный атеросклероз в общетерапевтической практике: на пути к оптимизации тактики ведения. *Фарматека.* 2010;18-19:27-31 [Fomin VV. Common atherosclerosis in general therapeutic practice: on the way to optimizing tactics. *Farmateka.* 2010;18-19:27-31 (In Russ.)].
 18. Коркушко О.В., Жаринова В.Ю., Бодрецкая Л.А. и др. Влияние пентоксифиллина на показатели гемоваскулярного гомеостаза, центральной гемодинамики, уровень маркеров воспаления и выраженности апоптоза у пациентов пожилого возраста с ИБС. *Кровообращение та гемостаз.* 2013;3-4:22-7 [Korkushko OV, Zharinova VYu, Vodretskaya LA, et al. The effect of pentoxifylline on the indices of hemovascular homeostasis, central hemodynamics, the level of inflammatory markers and the severity of apoptosis in elderly patients with coronary artery disease. *Blood circulation and hemostasis.* 2013;3-4:22-7 (In Russ.)].
 19. Fernandes J, de Oliveira R, Mamoni R. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):434-42.
 20. Heinze HA, Rosemann C, Weber C. Single prophylactic dose of pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery – a prospective randomized and controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(1):83-9.
 21. Широков Е.А. Второе пришествие пентоксифиллина в превентивную кардионеврологию. *РМЖ.* 2013;5:1-3 [Shirokov EA. Pentoxifylline Second Coming to Preventive Cardioneurology. *Russian Medical Journal.* 2013;21(30):1556-1558 (In Russ.)].
 22. Kavata A, Aykut K, Sisli E, et al. Pentoxifylline inhibit intimal hyperplasia and vascular smooth muscle cell proliferation in a rabbit carotid artery anastomosis model. *Afr J Pharm and Pharmacol.* 2013;5:1-3.
 23. Prasad K, Lee P. Suppression of hypercholesterolemic atherosclerosis by pentoxifylline and its mechanism. *Atherosclerosis.* 2007;192(2):313-22.
 24. Angelides NS, Minas C. Can aortocoronary and peripheral venous bypass graft patency be improved by the administration of pentoxifylline on a long term basis? *Cardiologia.* 1999;44(12):1059-64.
 25. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепро- протекции. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014;3:4-27 [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. National guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategy of cardio- renoprotection. *Klinicheskaya Farmacologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2014;23(3):4-27 (In Russ.)].
 26. Atabek ME, Çağan HH, Eklioglu BS, Oran B. Absence of increase in carotid artery intima-media thickness in infants of diabetic mothers. *J Clinical Research in Pediatric Endocrinology.* 2011;3(3):144. doi:10.4274/jcrpe.v3i3.28
 27. Mohammadpour AH, Falsoleiman H, Shamsara J, Allah-Abadi G, et al. Ramezani M. Pentoxifylline decrease serum level of adhesion molecules in atherosclerosis patients. *Iran Biomed J.* 2014;18(1):23-7.
 28. Mehanna OM, El Askary A, Al-Shehri S, El-Esawy B. Effect of phosphodiesterase inhibitors on renal functions and oxidant/antioxidant parameters in streptozocin-induced diabetic rats. *Arch Physiol Biochem.* 2017;22:1-6. doi:10.1080/13813455.2017.1419267
 29. Сираева Т.А., Кальметьева Л.Р., Камиллов Ф.Х., Еникеева З.М. Взаимосвязь мочевой экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и обмена коллагена у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита. Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы Междунар. научн. конф. (Челябинск, июнь 2012 г.). Челябинск: Два комсомольца, 2012:79-81 [Siraeva TA, Kalmetyeva LR, Kamilov FK, Enikeeva ZM. The relationship of urinary excretion of monocyte chemoattractant protein 1 and collagen metabolism in children with the hematuric form of chronic glomerulonephritis. *Medicine: today's challenges: materials of the Intern. scientific conf. (Chelyabinsk, June 2012).* Chelyabinsk: Two Komsomol members, 2012:79-81 (In Russ.)]. URL <https://moluch.ru/conf/med/archive/52/2493/>
 30. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек (обзор литературы). *Нефрология и диализ.* 2006;1(8):26-35 [Tchebotareva NV, Bobkova IN, Kozlovskaja LV. Molecular mechanisms of interstitial fibrosis in the progression of renal diseases (Review). *Nephrology and dialysis.* 2006;1(8):26-35 (In Russ.)].
 31. Wada T, Yokoyama H, Su S, et al. Monitoring urinary levels of Monocyte chemoattractant and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis. *Kidney Int.* 1996;49:761-7.
 32. Lin SL, Chen YM, Chiang WC, Wu KD, et al. Effect of pentoxifylline in addition to losartan on proteinuria and GFR in CKD: a 12-month randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):464-74. doi:10.1053/j.ajkd.2008.05.012
 33. Шушляпин О.И., Тучинская М.А., Кононенко Л.Г., Сапричева Л.В. Ключевая роль пентоксифиллина и эналаприла в регуляции воспалительных цитокинов при сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца, с метаболическим синдромом. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация.* 2010;22(93):117-21 [Shushlyapin OI, Tuchinskaya MA, Kononenko LG, Saprichva LV. Key role of pentoxifylline and enalapril in adjusting of proinflammatory effects of cytokines in cardiac insufficiency with metabolic syndrome. *Scientific statements. Medicine series. Pharmacy.* 2010;22(93):117-21 (In Russ.)].
 34. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, et al. Pentoxifylline inhibits TNF- α production from human alveolar macrophages. *Am J respiratory and critical care medicine.* 1999;159(2):508-11. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.2.9804085>
 35. Сычев А.В., Мареев В.Ю. Влияние пентоксифиллина на жизнеспособность миокарда у больных ХСН на основании результатов добутаминовой стресс-эхокардиографии. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2010;11(2):97-102 [Sychev AV, Mareev VYu. The effect of pentoxifylline on myocardial viability in patients with CHF based on the results of dobutamine stress echocardiography. *Journal of Heart Failure.* 2010;11(2):97-102 (In Russ.)]. doi:10.18087/rhfj.2010. 2.1334

36. Shibasaki T, Nakano H, Ohno I, et al. Effect of pentoxifylline on Cd-C12-induced nephrotoxicity in the rat. *Biol Trace Elem Res.* 1994;41(3):245-51.
37. Schandene L, Vandenbussche P, Crusiaux A, et al. Different effects of pentoxifylline on the production of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) by monocytes and T-cells. *Immunology.* 1992;76(1):30-4. PMID: PMC1421741
38. Zheng H, Crowley JJ, Chan JC, et al. Attenuation of tumor necrosis factor-induced endothelial cell cytotoxicity and neutrophil chemiluminescence. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(5):1073-8.
39. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *Am Acad Dermatol.* 1994;30(4):603-21.
40. Ritter LS, Wilson DS, Williams SK, et al. Pentoxifylline reduces leukocyte retention in the coronary microcirculation early in reperfusion following ischemia. *Intern J Microcirculation.* 1996;16(4):170-9.
41. Lin SL, Chen YM, Chien CT, et al. Pentoxifylline attenuated the renal disease progression in rats with remnant kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Dec;13(12):2916-29. PMID: 12444210
42. Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD003965. doi:10.1002/14651858.CD003965.pub2
43. Navarro JF, Mora C, Muros M, Garcia J. Additive Antiproteinuric Effect of Pentoxifylline in Patients with Type 2 Diabetes under Angiotensin II Receptor Blockade: A Short-Term, Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2119-26.
44. Lin SL, Chiang WC, Chen YM, et al. The renoprotective potential of pentoxifylline in chronic kidney disease. *J Chin Med Assoc.* 2005;68(3):99-105. doi:10.1016/S1726-4901(09)70228-X
45. Jiang X, Zhou S, Yao J, et al. Effect of pentoxifylline in proteinuric chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2016;29(5):653-62. doi:10.1007/s40620-015-0240-y
46. Badri S, Dashti-Khavidaki S, Lessan-Pezeshki M, Abdollahi M. A review of the potential benefits of pentoxifylline in diabetic and non-diabetic proteinuria. *J Pharm Sci.* 2011;14(1):128-37. PMID:21501559
47. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, de Fuentes MM, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(1):220-9. doi:10.1681/ASN.2014010012
48. Chen YM, Chiang WC, Lin SL, Tsai TJ. Therapeutic efficacy of pentoxifylline on proteinuria and renal progression: an update. *J Biomed Sci.* 2017;13;24(1):84. doi:10.1186/s12929-017-0390-4
49. Perkins RM, Aboudara MC, Uy AL, et al. Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(4):606-16. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.026
50. Tian ML, Shen Y, Sun ZL, Zha Y. Efficacy and safety of combining pentoxifylline with angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(5):815-22. doi:10.1007/s11255-015-0968-2
51. Shan D, Wu HM, Yuan QY, et al. Pentoxifylline for diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD006800. doi:10.1002/1465 1858. CD006800.pub2
52. Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, et al. Effects of pentoxifylline on proteinuria and glucose control in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind multicenter study. *Diabetology & metabolic syndrome.* 2015;7:1:64. doi:https://doi.org/10.1186/s13098-015-0060-1

Поступила 04.06.2018