

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.72-002.77:616.94-08:615.225.2:615.357

КЕВРА
Михаил Константинович

**СИСТЕМНОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛЬФА-ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ
И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЕГО МОДИФИКАТОРОВ
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И СЕПСИСЕ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Минск 2004

Работа выполнена в Белорусском государственном медицинском университете

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Белорусского государственного медицинского университета **Дубовик Б.В.**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, заведующий Отделом биологических испытаний Института биоорганической химии Национальной Академии Наук Беларуси **Кузьмицкий Б.Б.**

доктор медицинских наук, профессор кафедры экологической медицины и радиобиологии Международного экологического университета им. А. Д. Сахарова **Хоменко А.И.**

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии Белорусской медицинской академии постдипломного образования **Хапалюк А.В.**

Оппонирующая организация: **Гродненский государственный медицинский университет**

Защита состоится « » _____ 2004 года в _____ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.07 при Белорусском государственном медицинском университете по адресу: 220116, г. Минск, Проспект им. Дзержинского д. 83 (тел. 2-72-55-98)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « » _____ 2004 г

И.О. ученого секретаря
совета по защите диссертаций
доктор биологических наук

В.М. Шкуматов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации.

Поиск эффективных и безопасных препаратов для лечения заболеваний, характеризующихся высокой летальностью или приводящих к тяжелой инвалидизации пациентов, является одной из важнейших задач медицинской науки. К числу таких заболеваний с неблагоприятным прогнозом относятся, прежде всего, раковые поражения, сепсис и ревматоидный артрит. В последние годы наметились определенные позитивные сдвиги в лечении больных с указанной патологией, которые обусловлены появлением более глубоких знаний о патогенезе заболеваний в связи с выяснением роли цитокинов в их развитии.

Одним из наиболее активно изучаемых в этом плане цитокинов является альфа-фактор некроза опухолей (ФНО), продуцируемый активированными макрофагами. В физиологических условиях ФНО в организме синтезируется в ничтожно малых количествах и проявляет свои эффекты локально, действуя на клетки паракринно и апокринно. При патологических состояниях происходит активация продукции ФНО, и он, попадая в кровь, оказывает генерализованное действие на организм [Beutler V., Cerami A., 1987; Flad H.-D. e.a., 1997]. Эффекты индуцибельного цитокина в условиях целостного организма изучены довольно подробно, однако получение достаточных количеств природного цитокина для изучения его фармакологических свойств представляло до недавнего времени неразрешимую проблему вследствие чрезвычайно низкой концентрации его в крови. Лишь после создания рекомбинантного ФНО появилась возможность не только более детально исследовать его биологическую активность, но и изучить перспективы использования его в экспериментальной и клинической практике.

Для решения вопроса о клиническом изучении генно-инженерного ФНО как потенциального лекарственного препарата необходимы исследования его свойств в экспериментах на животных с позиции токсико-фармакологической приемлемости для человека (Владимиров В.Г., 1972; Kimberly P.T., 1997). При планировании настоящих исследований литературные сведения о фармакологических свойствах рекомбинантного цитокина были фрагментарны и относительно немногочисленны (Remick D.G., Kunkel R.G., Larrick J.W., 1987; Horvath C.J., Ferro T.J., Jesmock G., 1988; Schirmer W.J., Schirmer J.M., Fry D.E., 1989; Gordon C., Wofsi D., 1990), что не позволяло создать целостное представление о его безопасности для человека. Имевшийся в литературе огромный феноменологический материал о биологической активности эндогенного (индуцибельного) ФНО не мог полностью быть использован для фармакологической характеристики генно-инженерного цитокина по следующим соображениям.

Прежде всего, генерация продукции эндогенного ФНО с помощью активаторов макрофагов или при патологических состояниях не является идентичной той ситуации, которая возникает при введении рекомбинантного

цитокина извне. При первичной активации макрофагов индуцируется продукция не только ФНО, но и огромного количества других биологически активных веществ (Beutler B., Mahoney J., Le Trang N., 1985; Flad H.-D. e.a., 1993). Вычленить компоненту действия ФНО или другого медиатора из комплексного «цитокинового коктейля» довольно сложно и в большинстве случаев вообще не представляется возможным.

Введение рекомбинантного ФНО, обладающего высокими иммунорегуляторными потенциями, вносит существенные диспропорции в осуществление многих биологических функций в организме. Его действие будет существенно отличаться от эффектов индуцибельного цитокина, поскольку в данном случае первичной активации макрофагов не происходит. Сразу же после инъекции рекомбинантного препарата мозаика его действия осуществляется на системном уровне путем генерализованного взаимодействия со специфическими рецепторами многих клеток и тканей. Помимо присущих ему биологических эффектов, ФНО будет также активировать продукцию других цитокинов и медиаторов, обладающих собственным спектром биологической активности. Произойдет перестройка комплексного цитокинового паттерна, и в организме возникнет не естественная, а принципиально иная сеть взаимодействий, ибо повышение уровня индуцибельных компонентов в крови не будет совпадать по времени, и, следовательно, интегральное взаимодействие их будет другим. Поэтому установление и анализ системных эффектов рекомбинантного цитокина является основополагающим в доклиническом изучении ФНО как потенциального лекарственного препарата и фармакологического анализатора.

При ряде тяжелых заболеваний (сепсис, ревматоидный артрит) продукция ФНО в организме резко активизируется, и он, попадая в кровоток в значительных количествах, оказывает системное биологическое и токсическое действие на организм. Поэтому изыскание эффективных и безопасных средств для нивелирования токсических эффектов индуцибельного ФНО является актуальной задачей медицинской науки. Таким образом, используя генно-инженерный ФНО можно моделировать патологические процессы, в патогенезе которых ведущую роль играет эндогенный цитокин, а также проводить направленный поиск средств лечения цитокинопосредованных заболеваний. Перечисленная совокупность проблем является актуальной для фармакологии и медицины.

Связь работы с крупными научными программами, темами

Диссертация выполнена в рамках Республиканской научно-технической программы «Здоровье» (1986-1996 гг.) и Государственной научно-технической программы 04.12 «Лекарственные средства (1996-2000 гг.), номер государственной регистрации 19981064.

Целью исследования являлись экспериментальный анализ фармакодинамики и токсикологических свойств рекомбинантного ФНО, и

разработка фармакотерапевтических подходов к лечению цитокинопосредованных заболеваний (ревматоидного артрита и сепсиса).

В задачи исследований входило:

1. Изучить системное действие и токсичность рекомбинантного ФНО и провести поиск средств модификации цитокинопосредованных функциональных расстройств.
2. Исследовать ранние и отсроченные реакции организма на однократное и курсовое введение ФНО с позиций выявления органов-мишеней токсического действия препарата для прогнозирования потенциальных побочных эффектов цитокина и выявления его роли в генезе цитокинопосредованной патологии.
3. Экспериментально обосновать токсико-фармакологическую безопасность курсового применения генно-инженерного ФНО у человека.
4. Исследовать роль ФНО в развитии НПВС-гастропатии и экспериментально обосновать возможность ее предупреждения и коррекции с использованием цитокинмодифицирующих средств.
5. Изучить клиническую эффективность и безопасность применения цитокинмодифицирующего препарата пентоксифиллина в комбинированной терапии ревматоидного артрита.
6. Изучить клиническую эффективность использования комбинации пентоксифиллина с глюкокортикостероидами (ГКС) в комплексной терапии сепсиса.
7. Обосновать целесообразность введения цитокинмодифицирующих средств в стандартные протоколы лечения ревматоидного артрита и сепсиса.

Объекты исследования:

Рекомбинантный ФНО, пентоксифиллин, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Экспериментальные животные (мыши, крысы, собаки).

Больные ревматоидным артритом и сепсисом.

Предметы исследования:

Фармакологические и токсикологические свойства ФНО.

Эффективность и безопасность клинического применения комбинаций НПВС, пентоксифиллина и ГКС.

Гипотеза

Рекомбинантный ФНО воспроизводит системные биологические и токсикологические эффекты, индуцированные продукцией эндогенного цитокина. Модификаторы биологических эффектов рекомбинантного ФНО могут быть использованы при лечении цитокинопосредованных заболеваний.

Методология и методы исследования

Методологической основой планирования, выполнения работы и анализа полученных результатов, а также формулировки и обсуждения выводов являлись законы и категории системного анализа.

В работе использованы фармакологические, токсикологические, гематологические, биохимические, гистологические, клинические и параклинические методы исследования.

Полученные количественные результаты исследований обработаны параметрическими и непараметрическими методами статистики.

Научная новизна

1. Экспериментально изучены токсико-фармакологические свойства рекомбинантного ФНО, созданного в СССР, и проведен анализ ранних и отсроченных реакций организма на однократное и курсовое введение препарата с позиций выявления органов-мишеней его токсического действия для прогнозирования потенциальных побочных эффектов, которые могут возникнуть при клиническом применении генно-инженерного цитокина.

2. Экспериментально обоснована токсико-фармакологическая приемлемость рекомбинантного ФНО для человека в качестве потенциального лекарственного препарата.

3. Установлена высокая эффективность применения пентоксифиллина и метилпреднизолона, а также их комбинации для профилактики и лечения интоксикации рекомбинантным ФНО.

4. Экспериментально установлена патогенетическая роль индуцибельного ФНО в развитии НПВС-гастропатии, показана возможность её профилактики с помощью пентоксифиллина.

5. Теоретически обоснована и клинически подтверждена высокая эффективность и безопасность сочетанного применения НПВС с пентоксифиллином в терапии больных ревматоидным артритом, а также комбинации пентоксифиллина с ГКС при лечении сепсиса.

Практическая (экономическая, социальная) значимость работы

Практическая значимость:

1. В результате проведенных доклинических токсико-фармакологических исследований экспериментально обосновано применение рекомбинантного ФНО у человека в качестве потенциального лекарственного препарата.

2. Выявленная высокая эффективность пентоксифиллина и метилпреднизолона, а также их комбинации в предупреждении и лечении интоксикации рекомбинантным ФНО явилась основанием для использования их в терапии цитокинопосредованных заболеваний (ревматоидного артрита, сепсиса), а также для нивелирования потенциальных токсических эффектов генно-инженерного препарата при его применении в клинической практике.

3. Установление участия индуцибельного ФНО в генезе НПВС-гастропатии и возможности ее профилактики с помощью пентоксифиллина позволила

снизить опасность развития серьезных гастро-интестинальных осложнений у пациентов, вынужденных длительно принимать нестероидные противовоспалительные средства.

4. Результаты проведенных исследований использованы при разработке двух, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь, инструкций по лечению ревматоидного артрита (регистрационный номер 112-0903 от 30.09.2003 г) и сепсиса (регистрационный номер 111-0903 от 30.09.2003 г).

Экономическая значимость:

1. Включение пентоксифиллина в протоколы лечения больных ревматоидным артритом в 2,4 раза снижает общую стоимость терапии за счет уменьшения расходов на коррекцию лекарственной гастропатии.

2. Введение комбинации пентоксифиллина с метилпреднизолоном в протоколы лечения больных сепсисом уменьшает стоимость терапии на 13,8% за счет сокращения сроков пребывания их в отделениях интенсивной терапии.

Социальная значимость:

1. Применение пентоксифиллина с НПВС значительно повышает «качество жизни» больных ревматоидным артритом и уменьшает вероятность развития лекарственной гастропатии.

2. Включение комбинации пентоксифиллина с ГКС в протоколы терапии сепсиса позволило повысить шанс больных на выживание в 3,8 раза, снизить относительный риск смерти на 52% и абсолютный риск (летальность) – на 23,6%.

Результаты проведенных соискателем исследований используются в клинической практике, а также в преподавании фармакологии, клинической фармакологии, терапии, хирургии, инфекционных болезней и реаниматологии в высших медицинских учебных учреждениях Республики Беларусь.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Рекомбинантный ФНО при однократном внутривенном введении экспериментальным животным (мыши, крысы, собаки) проявляет многочисленные токсические эффекты со стороны основных систем жизнеобеспечения и характеризуется невысоким терапевтическим индексом, составляющим от 20 до 50 МТД для человека на м² поверхности тела.

2. Генно-инженерный ФНО не обнаруживает кумулятивных токсических эффектов при 10-кратном введении животным разных видов в дозах, составляющих от 1,5 до 8 МТД/м², но может вызывать многочисленные побочные эффекты у человека: общее угнетение, нарушение ментального статуса, слабость, гипертермию, тахикардию, нестабильность артериального давления, диспепсические расстройства (рвота, диарея), тромбоцитопению, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопению, гипер- и гипокоагуляционные эффекты, угнетение перистальтики ЖКТ, нарушения углеводно-энергетического обмена, олигоурию.

3. Наиболее чувствительными к токсическому действию рекомбинантного ФНО являются желудочно-кишечный тракт и клеточная система крови, реагирующие на дозы препарата порядка 1/5-1/10 ДМТ.
4. Индуцибельный ФНО принимает участие в патогенезе НПВС-гастропатии. Пентоксифиллин, обладающий способностью модифицировать биологические эффекты ФНО, предупреждает развитие экспериментальной НПВС-гастропатии у крыс.
5. Пентоксифиллин и метилпреднизолон, применяемые как монопрепараты, а также в виде комбинации, ослабляют токсические свойства рекомбинантного ФНО и защищают крыс от интоксикации цитокином.
6. Дополнительное назначение пентоксифиллина с НПВС больным ревматоидным артритом улучшает результаты терапии, предупреждает развитие НПВС-гастропатии, повышает «качество жизни» пациентов и снижает стоимость лечения.
7. Включение комбинации пентоксифиллина с ГКС в протоколы терапии сепсиса увеличивает шанс больных на выживание, уменьшает относительный и абсолютный риск смерти, снижает продолжительность и стоимость лечения.

Личный вклад соискателя

Определение цели исследования, постановка задач, разработка методологических и методических подходов и организация экспериментов проводились соискателем совместно с научным консультантом – доктором медицинских наук, профессором Б.В. Дубовиком.

Проведение экспериментальных испытаний, участие в консультативной и лечебной работе по ведению больных ревматоидным артритом и сепсисом, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, а также написание всех разделов работы выполнены лично соискателем.

Выносимые на защиту научные положения и выводы диссертации являются результатом самостоятельных исследований автора работы.

Все публикации написаны лично соискателем. Соавторы публикаций оказывали методическую и консультативную помощь, содействовали в подборе пациентов.

Апробация результатов диссертации

Результаты научных исследований, представленных в диссертации, докладывались на научных конференциях Минского государственного медицинского института (Минск, 1993-2000); Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2001-2004); Юбилейной конференции, посвященной 125-летию Белорусского общества терапевтов (Минск, 1992); Международной конференции «Чернобыльская катастрофа и медико-психологическая реабилитация пострадавших» (Минск, 1993); Международной научной конференции (Гродно, 1993); 1 и 2 съездах детских онкологов-гематологов Минск, (1993, 1995); Юбилейной конференции, посвященной 60-летию Витебского государственного медицинского института (Витебск, 1994);

Международном симпозиуме «Актуальные проблемы пульмонологии» (Минск, 1995); 1-й и 2-й Международных конференциях «Аминокислоты и их производные в биологии и медицине» (Гродно, 1996, 2001); Первом Белорусском международном конгрессе хирургов (Витебск, 1996); IV, VI, VIII и IX Российских Национальных Конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 1997, 1999, 2001, 2002); 2-м белорусско-российском симпозиуме «Биохимические механизмы эндогенной интоксикации» (Гродно, 1997); 2-м Конгрессе Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (Берлин, 1997; Германия); Международной конференции, посвященной 40-летию Гродненского государственного медицинского института (Гродно, 1998); Научно-практической конференции «Интенсивная терапия сепсиса» (Минск, 1998); 3-м Конгрессе Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов, (Иерусалим, 1999; Израиль); 7-м Всемирном Конгрессе клинических фармакологов и терапевтов (Флоренция, 2000; Италия); Международной научной конференции «Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника» (Минск, 2001); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы пенитенциарной медицины» (Минск, 2001); 1-й международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств в России» (Москва, 1991); Международной научной конференции «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы» (Минск, 2003); 6-м Конгрессе Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (Иstanbul, 2003; Турция),

Опубликованность результатов исследования

Основные результаты диссертационной работы отражены в 82 публикациях, из них 19 статей – в научных журналах, 26 статей – в рецензируемых сборниках научных трудов и 38 тезисов докладов на научных форумах. Без соавторов соискателем опубликовано 29 работ (115 стр.).

За рубежом опубликовано 24 работы (из них 6 – в англоязычных изданиях). Общее количество страниц опубликованных материалов – 288.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из общей характеристики работы, аналитического обзора литературы по теме, описания объектов и методов исследования, шести глав оригинальных исследований, заключения и списка литературы, включающего 411 источников (98 – русскоязычных и 313 – на иностранных языках).

Диссертационная работа изложена на 150 страницах компьютерного текста, исключая таблицы (33 стр.) и рисунки (28 стр.), а также список использованных источников (30 стр.).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 898 рандомбредных и линейных мышах, 1767 рандомбредных и линейных крысах, и 51 беспородной собаке.

Объем и правила проведения экспериментальных исследований определялись требованиями к проведению доклинического изучения новых лекарственных средств, изложенными в Методических рекомендациях Фармкомитета Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Рекомбинантный ФНО дозировали в МЕ/кг массы тела и МЕ/м² поверхности тела. При однократном введении ФНО испытан на мышах и крысах в дозах 1,25; 2,5; 5,0; 10,0 и 20,0 МЕ/кг×10⁶, а на собаках – 1,0; 2,0; 4,0 и 8,0 МЕ/кг×10⁶ мг/кг. При 10-кратном введении суточные дозы для мышей и крыс составляли 0,3; 1,0; 3,0 МЕ/кг ×10⁶ и 9,0 МЕ/кг ×10⁶ (крысы), а для собак – 2,5; 5,0 и 10,0 МЕ/м²×10⁶. Препарат вводили в вену мышам в объеме 0,1 мл на 10 г, крысам — 0,1-0,3 мл на 100 г и собакам — в объеме 1 мл на 1 кг массы тела. Контрольным животным инъецировали 0,3 % раствор сывороточного глобулина человека в соответствующих объемах.

Острая токсичность рекомбинантного ФНО изучена на мышах, крысах и собаках обоего пола при 14-дневном наблюдении, а хроническая – при 10-кратном внутривенном введении с последующим контролем над животными на протяжении двух месяцев с начала инъекций. В ходе экспериментов оценивали интегральные показатели состояния животных (выживаемость, прирост массы тела, потребление корма и еды, поведение и неврологический статус, общее состояние, ректальная температура), проводили исследования функции центральной нервной (моторная координация, когнитивные функции, ориентировочно-исследовательская реакция, оперантное поведение, циркадные ритмы произвольной активности), сердечно-сосудистой (гемодинамические эффекты, сердечная деятельность), пищеварительной (моторно-эвакуаторная функция) и экскреторной (мочевыделительная функция) систем, воспалительную реактивность соединительной ткани. На протяжении экспериментов изучали в динамике клеточную систему крови и кроветворение, состояние свертывающей системы крови, обезвреживающую, метаболическую и фагоцитарную функции печени, влияние ФНО на биохимические показатели крови (активность креатининфосфокиназы, щелочной фосфатазы, аланинтрансаминазы, лактатдегидрогеназы, содержание глюкозы, мочевины, креатинина, ионов кальция, холестерина и триглицеридов). По окончании экспериментов собак подвергали эвтаназии для патоморфологического изучения органов по стандартной программе.

Поиск средств для предупреждения и лечения острой интоксикации рекомбинантным ФНО проводили на крысах (Прозоровский В.Б., 1962; 1993).

На модели экспериментальной диклофенаковой гастропатии у крыс изучали участие индуцибельного ФНО в патогенезе токсического действия НПВС на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а также возможность его профилактики с помощью пентоксифиллина.

В клинических испытаниях по изучению эффективности и безопасности совместного применения пентоксифиллина с НПВС участвовало 120 амбулаторных больных ревматоидным артритом. Клиническая эффективность комбинации пентоксифиллина с метилпреднизолоном изучена на 76 больных сепсисом, которые находились на стационарном лечении в 4-й городской клинической больнице г. Минска и других лечебных учреждениях Республики Беларусь. Результаты комбинированного воздействия оценивались с использованием методов клинического и параклинического (лабораторного, инструментального) исследования.

Статистический анализ проведенных исследований проводили с применением параметрических и непараметрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Острая токсичность ФНО. В экспериментах на мышах, крысах и собаках изучены токсикологические свойства рекомбинантного ФНО при внутривенном введении с позиций обоснования его безопасности для человека.

Выявлена значительная вариабельность не только видовой, но и половой чувствительности животных к ФНО (табл.1).

Таблица 1

Сравнительная токсичность ФНО при внутривенном введении для разных видов животных в расчете на единицу массы и поверхности тела

Вид животных	Пол	ЛД ₅₀ ($\times 10^6$)		ЛД ₁ ($\times 10^6$)	
		МЕ/кг	МЕ/м ²	МЕ/кг	МЕ/м ²
Мыши (СВА×С57BL6)F ₁	Самки	13,0 (10,0÷17,0)	23,3 (26,0÷44,0)	4,1	10,5
	Самцы	20,0 (15,0÷27,0)	51,0 (38,0÷69,0)	6,2	15,9
Крысы Wistar	Самки	6,9 (5,0÷9,5)	44,2 (32,0÷61,0)	2,7	17,3
	Самцы	16,0 (11,0÷23,0)	102,0 (70,0÷147,0)	5,1	32,7
Собаки	Обоего пола	3,6 (2,3÷5,7)	77,1 (49,0÷122,0)	1,1	23,5

Самки крыс, и в меньшей степени самки мышей, были более чувствительны к ФНО, чем самцы (в 2-1,5 раза соответственно). Межвидовые колебания токсичности при расчете показателей на площадь поверхности тела животных относительно невелики.

Клиническая картина острой интоксикации у мышей, крыс и собак проявлялась однотипными симптомами: нарастающим общим угнетением, адинамией, нарушениями терморегуляции, прострацией и коматозным состоянием. У мелких животных ФНО вызывал гипотермию, а у собак — гипертермию, сохраняющуюся несколько дней. У всех видов животных в первые

часы после введения препарата возникали острые диспепсические расстройства: диарея у крыс, реже у мышей; у собак — тяжелая, порой неукротимая рвота продолжительностью до 6 часов и диарея — до 4-12 дней. Непосредственной причиной гибели являются острые гемодинамические расстройства, ведущие к шокоподобному состоянию (прострация, кома, гипотермия).

Полученные экспериментальные материалы свидетельствуют, что ФНО характеризуется относительно невысоким терапевтическим индексом, который по критерию ЛД₁ (мыши, собаки, крысы)/МТД, рекомендуемая для человека, составляет от 20 до 50 доз при расчете на м² поверхности тела.

Переносимость ФНО лабораторными животными при однократном внутривенном введении. Результаты исследования фармакологического профиля рекомбинантного ФНО при однократном внутривенном введении животным являются базисом для прогнозирования характера действия цитокина на организм человека. Одной из важнейших задач такого прогнозирования является определение величины диапазона оптимальных доз ФНО для человека с позиций токсико-фармакологической приемлемости. С целью получения наиболее надежных экстраполяционных коэффициентов действие препарата исследовалось на животных разных видов (мыши, крысы, собаки).

Проведен анализ ранних и отсроченных реакций организма животных на введение ФНО с позиций выявления органов-мишеней токсического действия препарата, в том числе его потенциальной нейро-, кардио-, гепато-, нефро-, вазо-, гемотоксичности и прогноза возможных побочных эффектов, появление которых не исключено при применении высоких доз цитокина или при повышенной чувствительности организма больного к препарату. Исследовано влияние ФНО на функции жизненно важных систем организма: нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной, гемопоэтической, эндотелиально-макрофагальной, свертывающей системы крови, а также флогогенной реактивности тканей.

Установлено, что основными проявлениями токсического действия ФНО были: общая депрессия и гиподинамия, диспепсические расстройства (рвота, диарея), гипер- и гипокоагуляция, тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, угнетение эвакуаторной функции желудка, снижение воспалительной реактивности тканей, олигоурия, нарушения углеводно-энергетического обмена. Указанные симптомы возникали, как правило, при дозах ФНО, близких к ДМТ, хотя пороговые дозы по ряду эффектов снижались до уровня 1/5 ДМТ. Вероятной причиной смерти при острой интоксикации ФНО являлись дыхательные и сердечно-сосудистые расстройства, возникающие вследствие нарушений биоэнергетических процессов в тканях и угнетения ЦНС.

В дозах порядка 1/2-2 ДМТ ФНО не обладал острой и отсроченной нейро-, кардио-, гепато- и нефротоксичностью, не вызывал стойких изменений гемопоэза. У собак, выживших после острой интоксикации ФНО в дозах 1,0-4,0 × 10⁶ МЕ/кг (ДМТ ... ЛД₄₀), не обнаружено патологических изменений внутренних органов при эвтаназии животных через 15 суток после инъекции.

Наиболее чувствительными физиологическими системами организма к побочному действию ФНО являются желудочно-кишечный тракт и клеточная система крови, реагирующие на дозы препарата порядка 1/5-1/10 ДМТ. Следовательно, уже в терапевтическом диапазоне доз ФНО может вызывать выраженные побочные эффекты со стороны вышеуказанных систем (тошноту, рвоту, анорексию, диарею, гипертермию, нейтрофилез, лимфоцитопению и (или) лимфоцитоз, гипер- и (или) гипокоагуляцию), которые могут быть препятствием для клинического применения препарата и требуют разработки корректорной терапии.

Переносимость ФНО лабораторными животными при многократном внутривенном введении. Рекомбинантный ФНО, как потенциальный противоопухолевый препарат, предполагается вводить больным короткими курсами, состоящим из 3-4 внутривенных вливаний. Для изучения безопасности применения ФНО у человека было проведено изучение его переносимости на животных (мыши, крысы, собаки) в условиях многократной аггравации как по дозовому, так и по временному факторам.

Мышам ФНО вводили в вену хвоста 10-кратно ежедневно в дозах 0,3; 1,0; $3,0 \times 10^6$ МЕ/кг, составляющих в перерасчете на m^2 поверхности тела от 1,5 до 15 МТД препарата, рекомендуемых для человека. Крысам рекомбинантный ФНО вводили 10-кратно через 48 ч в дозах 0,3; 1,0; 3,0 и $9,0 \times 10^6$ МЕ/кг, составляющих в перерасчете на m^2 поверхности тела от 3 до 30 МТД, рекомендуемых для человека. По отношению к параметрам острой токсичности выбранные дозы составляют от 0,04 до 0,4 ЛД₅₀ (мыши) и от 0,02 до 0,2 ЛД₅₀ (крысы).

Собакам ФНО вводили внутривенно 10-кратно через 48 ч в дозах 2,5, 5,0 и $10,0 \times 10^6$ МЕ/ m^2 поверхности тела, составляющих соответственно 4, 8 и 16 МТД, рекомендуемых для применения у человека ($0,6 \times 10^6$ МЕ/ m^2).

Действие ФНО оценивали по следующим параметрам: влиянию на двигательную активность, общее состояние и поведение животных, массу тела, аппетит, стул, диурез, температуру тела и неврологический статус, высшую нервную деятельность (крысы, собаки), циркадные ритмы психомоторной активности (мыши), морфологический состав и биохимические показатели крови (крысы, собаки), гемодинамику и сердечную деятельность (крысы, собаки), функцию печени, почек, моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта, воспалительную реакцию соединительной ткани (крысы).

Установлено, что ФНО в дозах 0,3 и $1,0 \times 10^6$ МЕ/кг хорошо переносился мышами (табл.2) и крысами (табл.3), не вызывал существенных отклонений прироста массы тела, клеточного и биохимического состава крови, неврологического статуса и функций внутренних органов.

Таблица 2

Общее действие и токсичность ФНО для мышей при 10-кратном введении

Дозы МЕ/кг×10 ⁶	Леталь- ность	Клинический статус
Плацебо	0/20*	Нет изменений в поведении и состоянии животных
0,3	0/20*	Нет изменений в поведении и состоянии животных

1,0	0/20*	Депрессия в первые часы после первоначальных 3-4 инъекций, а в последующий период заметных изменений в поведении и состоянии животных не отмечено.
3,0	0/20*	Снижение подвижности, вялость в первые 3-5 часов после инъекций в первой половине курса. В последующем развивается тахифилаксия к ФНО. Отмечаются признаки анорексии. После окончания курса инъекций состояние животных не отличалось от контроля.

Примечание: * -- самцы и самки

В дозе $3,0 \times 10^6$ МЕ/кг ФНО у крыс угнетал прирост массы тела, индуцировал депрессию психомоторной активности и, как правило, вызывал умеренно выраженную (продолжительностью до 2-4 часов) тахикардию, нестабильность артериального давления, угнетение эвакуаторной функции желудка.

Таблица 3

Общее действие и токсичность ФНО для крыс при 10-кратном введении

Дозы МЕ/кг $\times 10^6$	Леталь- ность	Клинический статус
Плацебо	0/40*	Нет изменений в поведении и состоянии животных
0,3	0/40*	Нет изменений в поведении и состоянии животных
1,0	0/40*	Слабовыраженная депрессия на протяжении 3-5 часов после первоначальных 4-5 инъекций, а в последующий период заметных изменений в поведении и состоянии животных не отмечено.
3,0	0/40*	Снижение подвижности, вялость в первые 3-5 часов после инъекций в первой половине курса. В последующем развивается тахифилаксия к препарату. Отмечаются признаки анорексии. После окончания курса инъекций состояние подопытных животных не отличалось от контрольных.
9,0	1/10**	Выраженное общее угнетение, слабость, протрация, гипотермия, признаки ослабления гемодинамических функции после каждой инъекции. Состояние животных восстанавливалось к исходному в течение 4-5 часов. Летальный исход (1/10) зарегистрирован после первой инъекции. У части животных (40%) отмечалась диарея в первые 3 дня. К концу курса инъекций общая реакция животных на введение ФНО ослабевала.

Примечание: * -- самцы и самки; ** -- самцы.

При введении препарата в дозе $9,0 \times 10^6$ МЕ/кг (0,6 ЛД₅₀) наблюдалась

выраженная токсическая реакция на первые 4-5 инъекций, которая заметно ослабевала к окончанию курса. Токсическое действие ФНО проявлялось единичными случаями гибели, общим угнетением животных продолжительностью до 3-6 часов, тахикардией, неустойчивостью артериального давления или гипотензией. Вместе с тем, при введении препарата во всем исследованном диапазоне доз ($0,3-9,0 \times 10^6$ МЕ/кг) у крыс не обнаружено существенных нарушений возбудимости и проводимости сердца (по данным ЭКГ), функции печени и почек, отклонений от нормы активности индикаторных ферментов, содержания глюкозы, креатинина, холестерина и мочевины в крови. Реакция соединительной ткани на введение каррагинена после курса введения ФНО в дозах $0,3-3,0 \times 10^6$ МЕ/кг не изменялась.

У собак ФНО в дозе $2,5 \times 10^6$ МЕ/м² не вызывал существенных изменений в поведении и общем состоянии животных на протяжении всего курса инъекций и в последующий период наблюдения (Табл. 4).

Таблица 4

Клинические проявления токсического действия ФНО у собак при 10-кратном внутривенном введении с 48-часовым интервалом

Дозы МЕ/м ² $\times 10^6$	Число собак	Симптомы интоксикации
2,5	5	Слабо выраженная гиподинамия, апатия, снижение пищевой возбудимости после 2-3 инъекций, толерантность к последующим инъекциям.
5,0	5	Выраженная астено-гиподинамическая реакция, депрессия, анорексия после первых 3-4 инъекций, единичные случаи рвоты (20%), после 4-5 инъекций – толерантность.
10,0	5	Выраженная общая депрессия (80%), вялость, апатия (100%), у части рвота (40%), анорексия в первой половине курса инъекций, в последующий период клиническая реакция на введение препарата ослабевает или отсутствует.

При введении препарата в дозах $5,0$ и $10,0 \times 10^6$ МЕ/м² собаки реагировали на первые 3-4 инъекции развитием общей депрессии (снижение спонтанной и вызванной двигательной активности) на протяжении 3-4 часов (Рис. 1).

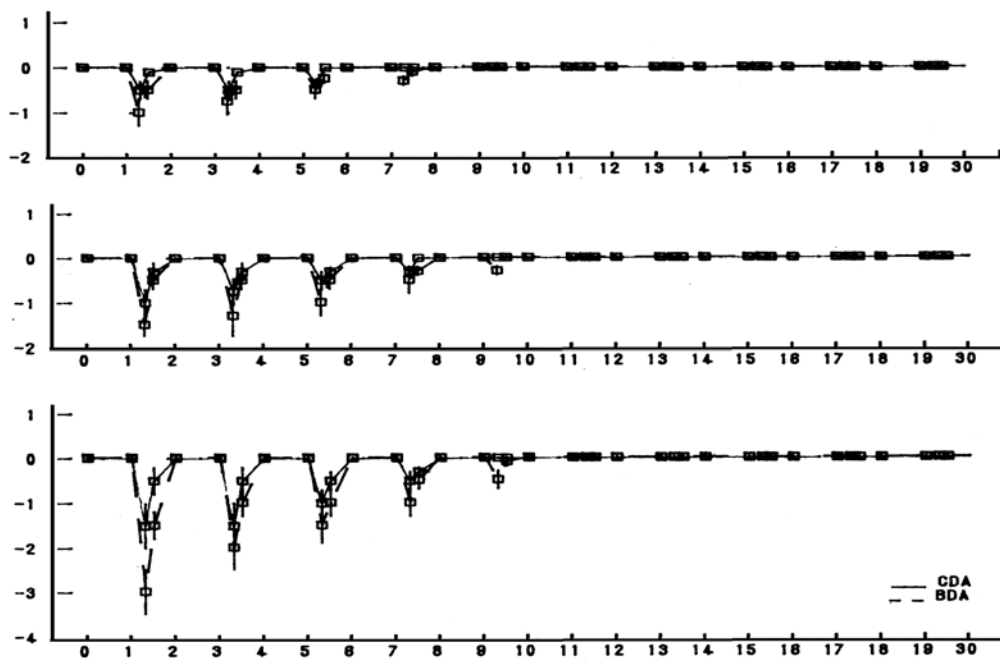


Рис. 1. Изменения спонтанной двигательной активности (СДА) и вызванной двигательной активности (ВДА) у собак при 10-кратном внутривенном введении ФНО в дозах $2,5 \times 10^6 \text{МЕ/м}^2$ (верхний график), $5,0 \times 10^6 \text{МЕ/м}^2$ (средний график) и $10,0 \times 10^6 \text{МЕ/м}^2$ (нижний график).
Обозначения: По осям ординат - снижение СДА и ВДА в баллах по отношению к фону. По осям абсцисс - сутки от начала инъекций

На всем протяжении курса инъекций и в последующий период до 60 суток у собак не регистрировалось потери массы тела, гипер- или гипотермии, сохранялась стабильная пищевая возбудимость, не обнаруживалось расстройств функции желудочно-кишечного тракта. В дозе $10,0 \times 10^6 \text{МЕ/м}^2$ (16 МТД) первые инъекции ФНО вызывали у собак выраженную токсическую реакцию, проявляющуюся угнетением (снижение СДА и ВДА на 30-50%), гиподинамией, слабостью, анорексией. Выраженность астено-гиподинамической реакции заметно снижается после повторных введений препарата и, начиная с 5-6-й инъекций, реакция практически отсутствует. В интервалах между инъекциями состояние животных не отличалось от нормы

ФНО в дозах $2,5-10,0 \times 10^6 \text{МЕ/м}^2$ не вызывал существенных сдвигов формулы крови как во время введения препарата, так и в отдаленные сроки наблюдения.

В биохимических анализах крови, проведенных непосредственно после 3, 5 и 10 инъекций ФНО во всех испытанных дозах и через 60 суток от начала курса, не выявлено существенных изменений активности аланин- и аспартаттрансаминаз, щелочной фосфатазы, а также содержания в крови мочевины, холестерина, креатинина, глюкозы.

Исследования гемодинамических функций и сердечной деятельности показали, что значения систолического и диастолического артериального давления и частота сердечных сокращений у подопытных животных на протяжении всего эксперимента варьировали в пределах фона. Не было

отмечено непосредственной реакции на введение препарата в испытуемых дозах.

Влияние ФНО на функции автоматизма, проводимости и возбудимости сердечной мышцы изучали ЭКГ-методом. Оценку результатов проводили, анализируя динамику амплитудно-временных и векторных характеристик ЭКГ. Полученные данные свидетельствуют об умеренном влиянии препарата на процессы реполяризации желудочков, которые проявлялись непостоянно и были более выражены при дозах $5,0$ и $10,0 \times 10^6 \text{МЕ/м}^2$ (Рис.2).

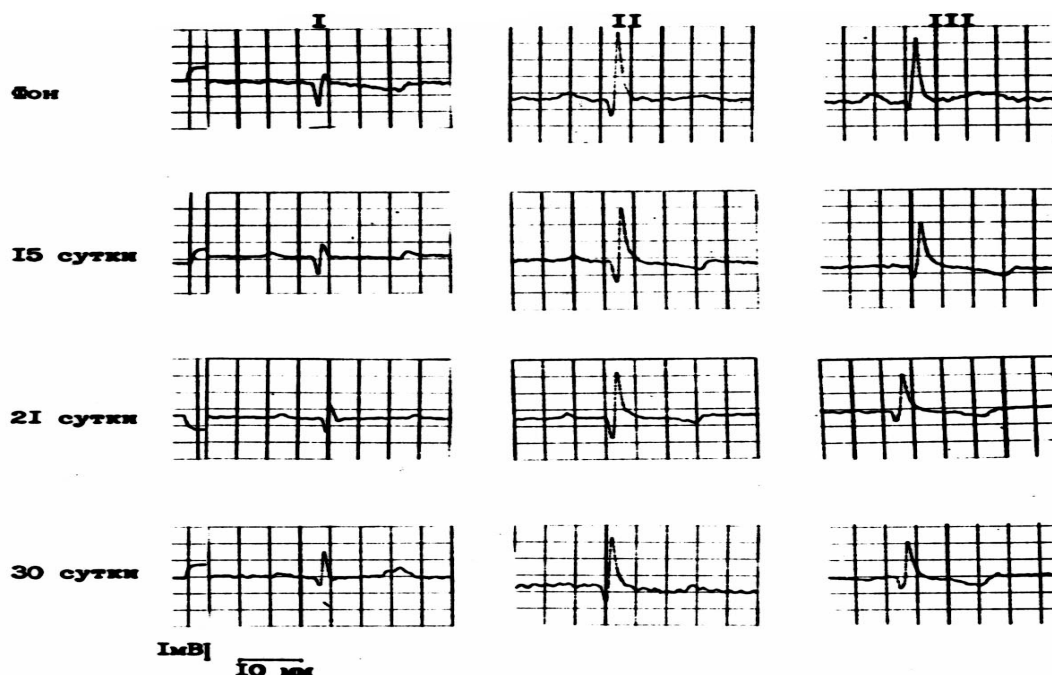


Рис.2. ЭКГ собаки № 7 при курсовом введении; ФНО в дозе $5,0 \times 10^6 \text{МЕ/м}^2$

На рисунке проиллюстрировано, что на 15 и 21-е сутки уменьшилась суммарная амплитуда зубца R с 8,6 до 6,0 и 5,4 мВ соответственно. Зубец P в III отведении стал изоэлектричным, а на 30 сутки – отрицательным. Зубец T во II и III отведениях инвертировался, направление его электрической оси изменилось от 161° до -110° и -41° , отмечается депрессия интервал $ST_{2,3}$. На 30 сутки признаки перечисленных, изменений сохраняются. Временные параметры ЭКГ не изменялись.

У отдельных животных снижалась амплитуда зубца R во всех отведениях, что указывает на умеренно выраженное влияние ФНО на процессы деполяризации желудочков. Поскольку в это же время не изменялись продолжительность комплекса QRS, электрической систолы сердца (QT) и сегмента ST, был сделан вывод о том, что отмеченные выше векторные сдвиги существенно не сказываются на биоэлектрической активности сердца. Полученные результаты свидетельствуют о слабовыраженном влиянии высоких доз ФНО ($5,0$ – $10,0 \times 10^6 \text{МЕ/м}^2$) на сердечную мышцу, заключающемся в нестойких изменениях в миокарде желудочков обменного характера.

Через 60 суток от начала курса инъекций производили эвтаназию животных с целью исследования патоморфологических изменений внутренних органов. При патологоанатомическом и гистологическом исследовании

внутренних органов собак, получивших ФНО в дозах 2,5 и $5,0 \times 10^6$ МЕ/м², не обнаружено существенных патоморфологических изменений сердца, легких, печени, почек, селезенки, желудка, кишечника, гонад, надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез, лимфоузлов, головного мозга.

Результаты исследований, проведенных на собаках, крысах и мышах, позволили сделать вывод о том, что ФНО не обнаруживает кумулятивных токсических эффектов при 10-кратном внутривенном введении животным разных видов в дозах, составляющих от 1,5 до 8 МТД (в расчете на м² поверхности тела), рекомендуемых для применения у человека, однако при использовании в клинической практике препарат может вызывать развитие у пациентов следующих побочных эффектов: тахикардия, нестабильность артериального давления, общее угнетение и гиподинамия, диспепсические расстройства, гипер- и гипокоагуляция, тромбоцитопения, лейкоцитоз, лимфопения, угнетение перистальтики ЖКТ, снижение воспалительной реактивности тканей, нарушения углеводно-энергетического обмена, олигоурия.

Использование рекомбинантного ФНО в качестве фармакологического анализатора. В опытах на крысах было проведено изыскание средств для профилактики и лечения отравлений рекомбинантным ФНО и нивелирования возможных побочных эффектов генно-инженерного препарата в клинической практике.

Установлено, что предварительное внутривенное введение животным пентоксифиллина (5 мг/кг) и метилпреднизолона (5 мг/кг) уменьшает показатели острой токсичности рекомбинантного ФНО (Табл. 5).

Весьма важно, что комбинация пентоксифиллина с метилпреднизолоном в указанных дозах обладает более выраженным защитным и лечебным эффектами при острой интоксикации ФНО, чем применение индивидуальных ингредиентов.

Таблица 5

Влияние диклофенака натрия (5 мг/кг), метилпреднизолона (5 мг/кг) и пентоксифиллина (5 мг/кг) на острую токсичность ФНО для крыс

Препараты	ФНО ЛД ₅₀ ($\times 10^6$ МЕ/кг)	Время наступления интоксикации (ч)	Сроки гибели (ч)	ЗИ*	АМ**	ИГЗ***
Плацебо + ФНО	16,0 (10,0÷23,0)	0,5-2,0	4,0-5,5	–	–	–
Диклофенак + ФНО	18,5 (12,1÷28,1)	0,75-3,0	5,0-6,5	–	–	–
Метилпреднизолон + ФНО	25,6 (19,5÷34,1)	3,0-4,0	5,5-12,0	–	–	–
Пентоксифиллин + ФНО	31,5 (26,7÷37,2)	3,5-8,0	5,5-18,0	1,96	0,83	0,59

Метилпреднизолон + Пентоксифиллин + ФНО	40,9 (34,3÷48,6)	8,0-20,0	9,0-24,0	2,55	1,1	0,74
---	---------------------	----------	----------	------	-----	------

Примечание: * - ЗИ - защитный индекс ($ДЛ_{50}^{\circ}:ЛД_{50}^{\kappa}$); ** - АМ - антидотная мощность ($ЛД_{50}^{\circ}:ЛД_{99}^{\kappa}$); *** - ИГЗ- индекс гарантированной защиты ($ЛД_{10}^{\circ}:ЛД_{99}^{\kappa}$); где κ и \circ – соответственно, контроль и опыт.

На модели экспериментальной гастропатии у крыс было показано, что предварительное введение моноклональных антител к ФНО (препарат *cA2*, США) значительно ослабляло частоту и степень выраженности повреждающего действия диклофенака на слизистую оболочку желудка (Табл. 6).

Таблица 6

Влияние моноклональных антител к ФНО (МА ФНО) на развитие диклофенаковой гастропатии у крыс

Препараты	Дозы	Частота гастропатий	Среднее число поражений слизистой оболочки желудка на одно животное
Крахмальный гель	0,2 мл/ 100г	0/7*	0
Диклофенак	50 мг/кг	6/7	14,6±4,3
МА ФНО + Диклофенак	10 мг/кг 50 мг/кг	1/7**	5,0**
МА ФНО	10 мг/кг	0/7	0

Примечание: * в числителе – число крыс с гастропатиями, в знаменателе – число крыс в группе; ** $P < 0.05$

Поскольку моноклональные антитела обладают строгой селективностью действия в отношении ФНО, являющегося ключевым медиатором тканевой деструкции, то результаты проведенного эксперимента позволяют сделать вывод, что в патогенезе диклофенаковой гастропатии важную роль играет индуцибельный цитокин.

На основании результатов проведенных экспериментальных исследований, установивших способность пентоксифиллина предупреждать развитие интоксикации рекомбинантным ФНО у крыс, была высказано предположение о его потенциальной гастропротекторной активности.

Экспериментальная проверка этого предположения была проведена в опытах на крысах-самцах. Установлено, что уже через сутки после интрагастрального введения диклофенака в дозе 5 мг/кг у одной крысы (10%) появились две точечные эрозии слизистой оболочки желудка. В группе животных, которым в качестве премедикации внутривенно вводили пентоксифиллин, деструктивного действия диклофенака на слизистую оболочку желудка в ранние сроки наблюдения не выявлено (табл.7).

Таблица 7

Влияние пентоксифиллина на развитие диклофенаковой гастропатии у крыс

Препараты	Дозы	Частота гастропатий			Среднее число поражений слизистой оболочки желудка на одно животное		
		1 сут	7 сут	15 сут	1 сут	7 сут	15 сут
Крахмальный гель	0,2 мл/100 г	0/10*	0/10	0/10	0	0	0
Диклофенак	5 мг/кг	1/10	5/10	9/10	2	8,6±2,0	13,6±3,2
Пентоксифиллин + Диклофенак	10 мг/кг 5 мг/кг	0/10	1/10	2/10	0	3,0**	3,0±1,4**
Пентоксифиллин	10 мг/кг	0/10	0/10	0/10	0	0	0

Примечание: * в числителе – число крыс с гастропатиями, в знаменателе – число крыс в группе; ** P<0,05

На 7-е сутки с начала введения диклофенака у 5 животных (50%) обнаружены поражения слизистой оболочки желудка, которые представляли собой скопления диффузно рассеянных точечных дефектов размером от 0,5×2 мм, заполненных свернувшейся темной кровью. Количество язвенно-деструктивных дефектов слизистой оболочки желудка варьировало от 6 до 11, составляя в среднем 8,6±2,0 на одно животное. Предварительное введение пентоксифиллина защищало слизистую оболочку желудка от повреждающего действия диклофенака. Только у одной крысы (10%) выявлены три точечных дефекта слизистой оболочки.

Двухнедельное введение диклофенака сопровождалось развитием эрозивных поражений слизистой оболочки желудка у 9 (90%) крыс. Увеличились размеры (до 3-х мм в диаметре) и среднее число (13,6±3,2) деструкций в расчете на одно животное. В группе крыс, которым предварительно вводили пентоксифиллин, точечные эрозивные дефекты слизистой оболочки выявлены только в двух случаях (20%).

Применение модификаторов биологических эффектов ФНО в клинической практике.

Полученные нами результаты доклинических исследований, свидетельствующие о возможности нивелирования токсических эффектов рекомбинантного ФНО с помощью пентоксифиллина и метилпреднизолона, а также предупреждения экспериментальной диклофенаковой гастропатии с помощью пентоксифиллина явились основанием для использования указанных препаратов в лечении ревматоидного артрита и сепсиса, в патогенезе которых установлено участие индуцибельного цитокина.

Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита. Ревматоидный артрит является широко распространенным и прогностически неблагоприятным хроническим воспалительным заболеванием суставов, которое может быстро привести к инвалидности пациентов, а нередко и к уменьшению

продолжительности их жизни. Практически 50% больных ревматоидным артритом становятся инвалидами в течение 5 лет, а 10% – в течение первых 2-х лет болезни. Только у 10% пациентов выявляется доброкачественное течение заболевания с редкими эпизодами обострений (Насонов Е.Л., 2000).

Хотя этиология ревматоидного артрита не установлена, однако основные механизмы его патогенеза изучены достаточно глубоко. В настоящее время является установленным, что в патогенезе ревматоидного артрита участвует ФНО, являющийся ключевым агентом, способствующим трансформации острого иммунного воспаления, свойственного ранней стадии ревматоидного артрита, в хроническое с развитием паннуса и невозможным разрушением суставных структур. Поэтому использование в лечении ревматоидного артрита НПВС в сочетании с пентоксифиллином, обладающим способностью нивелировать эффекты ФНО, является патогенетически обоснованным.

Следует отметить, что неблагоприятный прогноз при ревматоидном артрите определяется не только тяжестью самого патологического процесса, но и побочными эффектами НПВС. Наиболее частым и опасным осложнением НПВС-терапии является гастропатия, патогенез которой окончательно неясен. В литературе господствует мнение о том, что развитие гастропатии связано со способностью НПВС ингибировать активность конститутивной ЦОГ-1. Однако имеются и противоречивые факты. Так, например, эффективный противоревматический препарат фенилбутазон не влияет на активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, однако весьма часто вызывает развитие лекарственной гастропатии (Simmons D.L. e.a. 1996). Имеются материалы, свидетельствующие о том, что даже при 95% блокаде активности ЦОГ-1 под действием НПВС не всегда определяется повреждение слизистой оболочки желудка. Более того, активность ЦОГ-1 нормализуется в период изъязвлений (Mahmud T.e.a. 1996).

Нашими исследованиями, проведенными на крысах, было установлено участие ФНО в патогенезе НПВС-гастропатии, а также возможность ее профилактики с помощью антицитокиновых средств. Поэтому, планируя сочетанное назначение НПВС с пентоксифиллином, мы надеялись получить не только потенцирование лечебных эффектов противоревматических препаратов, но и предупредить развитие лекарственной гастропатии.

В клинических испытаниях была изучена эффективность и безопасность применения комбинации НПВС с пентоксифиллином при лечении больных ревматоидным артритом. Режимы дозирования приведены в табл. 8.

Таблица 8

Режимы дозирования НПВС и пентоксифиллина

Группа	Лекарственный препарат	Кол-во больных	Дозы (мг)	Частота назначения	Длительность лечения
I	Индометацин	21	50	3 раза в день	10 недель
	Индометацин + Пентоксифиллин	21	50 100	3 раза в день 3 раза в день	10 недель
II	Напроксен	20	500	2 раза в день	10 недель

	Напроксен + Пентоксифиллин	20	500 100	2 раза в день 3 раза в день	10 недель
III	Диклофенак	19	50	3 раза в день	10 недель
	Диклофенак + Пентоксифиллин	19	50 100	3 раза в день 3 раза в день	10 недель

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике клинических и лабораторных критериев (выраженность артралгии при ходьбе и в покое, длительность утренней скованности, число воспаленных суставов, суставной индекс Ричи, сила сжатия кистей, СОЭ), характеризующих активность ревматоидного артрита.

О проявлениях побочных эффектов НПВС со стороны желудочно-кишечного тракта судили по наличию жалоб больных (нарушение аппетита, тошнота, рвота, эпигастральный дискомфорт, боли в животе, частота и характер дефекации) и объективным критериям (врачебное наблюдение, исследование кала на «скрытую кровь», в ряде случаев – на основании дополнительных методов инструментального исследования).

Установлено, что в результате проводимой терапии у пациентов контрольных и опытных подгрупп, наступило значительное субъективное и объективное улучшение общего состояния (табл. 9).

Ответная реакция организма больных на проводимое лечение проявлялась уменьшением количества воспаленных суставов и снижением суставных болей как при нагрузке, так и в покое. У пациентов наблюдалось значительное укорочение продолжительности утренней скованности и снижение индекса Ричи, а также повышение силы захвата кистей.

Характерно, что напроксен, индометацин и диклофенак в применяемых дозах оказались равноценными по степени выраженности анальгетической и противовоспалительной активности. Уже через месяц у больных, которые получали монотерапию НПВС, а также сочетанное лечение НПВС с пентоксифиллином, зарегистрированы статистически достоверные изменения всех определяемых показателей по отношению к исходным значениям, за исключением силы захвата кистей.

Таблица 9

Динамика клинических показателей ревматоидного артрита у пациентов, получавших НПВС (числитель) и сочетанное лечение НПВС с пентоксифиллином (знаменатель)

Критерии оценки	До лечения	28 суток	70 суток
Боли в суставах при ходьбе, мм по ВАШ	$\frac{538 \pm 2,4}{531 \pm 2,5}$	$\frac{37,9 \pm 2,3^*}{32,6 \pm 2,4^*}$	$\frac{26,5 \pm 2,3^*}{18,1 \pm 1,9^{**\wedge}}$
Боли в суставах в покое, мм по ВАШ	$\frac{26,7 \pm 2,9}{26,1 \pm 2,2}$	$\frac{14,2 \pm 2,3^*}{12,1 \pm 2,1^*}$	$\frac{9,3 \pm 1,9^*}{4,7 \pm 1,3^{**\wedge}}$
Продолжительность утренней скованности, мин	$\frac{181 \pm 22,6}{170 \pm 20,1}$	$\frac{134 \pm 17,8^*}{119 \pm 13,3^*}$	$\frac{58,1 \pm 14,9^{**}}{20,3 \pm 12,1^{**\wedge}}$

Число воспаленных суставов		$11,2 \pm 0,7$ $10,7 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,9^*$ $4,3 \pm 0,8^*$	$5,4 \pm 0,6^*$ $3,2 \pm 0,7^*$
Индекс Ричи		$21,1 \pm 1,6$ $21,2 \pm 1,2$	$14,0 \pm 1,2^*$ $12,1 \pm 1,1^*$	$7,3 \pm 1,4^{**}$ $5,2 \pm 1,5^{**}$
Сила сжатия кистей, мм. рт. ст.	Правой	$128 \pm 24,0$ $130 \pm 19,9$	$160 \pm 18,2$ $167 \pm 15,9$	$199 \pm 15,9^*$ $208 \pm 14,2^*$
	Левой	$112 \pm 16,1$ $113 \pm 14,9$	$141 \pm 13,2$ $146 \pm 14,9$	$181 \pm 12,8^*$ $189 \pm 11,6^*$

* - различия статистически достоверны к исходному уровню

** - различия статистически достоверны по отношению к предыдущим значениям

^ - статистически достоверные различия между группами

По мере увеличения продолжительности противовоспалительной терапии у пациентов контрольных и опытных подгрупп клинические проявления ревматоидного артрита еще больше редуцировались. В конце 10 недели выраженность артралгий, утренней мышечной ригидности и количество воспаленных суставов были достоверно ниже, чем на 28 сутки с момента назначения лечения. Однако полной клинической ремиссии заболевания не было зарегистрировано ни в одном случае.

Следует отметить, что у пациентов, которые получали комбинацию НПВС с пентоксифиллином, результаты лечения были более выраженными. Это проявлялось в более раннем наступлении клинического улучшения состояния больных, а также в более выраженной редукции болевого синдрома как при физической нагрузке, так и в покое, значительном уменьшении утренней мышечной ригидности, укорочении времени прохождения пациентами фиксированной дистанции, уменьшении числа припухших суставов и степени отечности их, а также в повышении силы захвата кистей. На 70-е сутки лечения зарегистрированы статистически достоверные различия в степени выраженности основных проявлений ревматоидного артрита (уменьшение болей в суставах при движении и в покое, а также продолжительности утренней скованности) как у больных, получавших монотерапию НПВС, и у тех пациентов, которым назначали комбинацию НПВС в сочетании с пентоксифиллином. Характерно, что эффективность лечения в опытных и контрольных подгруппах не зависела ни от активности заболевания, ни от возраста пациентов.

Динамика лабораторных показателей периферической крови у больных, получавших монотерапию НПВС и сочетанное лечение противовоспалительными препаратами с пентоксифиллином приведена в табл. 10.

Установлено, что уменьшение клинических проявлений заболевания сопровождалось достоверным снижением СОЭ к концу срока наблюдения. Изменения других лабораторных показателей крови были неинформативными и в таблице не представлены.

Не было выявлено и существенных изменений биохимических показателей крови у больных опытных и контрольных подгрупп.

Таблица 10

Динамика гематологических показателей крови у больных ревматоидным артритом, получавших монотерапию НПВС (числитель) и сочетанное лечение противовоспалительными препаратами с пентоксифиллином (знаменатель)

Показатели	До лечения	28 суток	70 суток
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	<u>4,2±0,4</u>	<u>4,0±0,3</u>	<u>4,1±0,4</u>
	4,3±0,3	4,1±0,3	4,2±0,3
Гемоглобин, г/л	<u>125,2±5,3</u>	<u>132,4±4,1</u>	<u>131,9±5,2</u>
	131,3±4,4	130,2±5,3	132,1±4,1
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	<u>218,6±7,1</u>	<u>215,3±6,5</u>	<u>222,4±7,3</u>
	223,7±6,8	224,3±5,8	223,7±5,4
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	<u>6,9±0,3</u>	<u>6,5±0,3</u>	<u>6,3±0,4</u>
	6,7±0,4	6,4±0,2	6,2±0,4
СОЭ, мм/час	<u>39,6±6,4</u>	<u>28,2±4,3</u>	<u>18,2±4,2*</u>
	37,2±5,2	27,9±3,9	18,0±4,1*

- $P < 0,05$
-

При длительном (10 недель) систематическом применении индометацин, диклофенак и напроксен вызывали развитие НПВС-гастропатии у 31,6% больных ревматоидным артритом (Табл. 11). Характерно, что повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта выявлялись преимущественно у лиц пожилого возраста, у которых констатировали наличие нескольких факторов риска, что, по-видимому, приводило к снижению защитных свойств энтероцитов.

Среди пациентов, которым проводили комбинированное лечение ревматоидного артрита сочетанием НПВС с пентоксифиллином, проявления лекарственной гастропатии выявлены в 9 (15%) случаях. Побочные эффекты лекарственной терапии характеризовались легким течением и не требовали назначения дополнительной терапии.

Таблица 11

Желудочно-кишечные проявления побочного действия
НПВС и их коррекция пентоксифиллином

Показатели	НПВС	НПВС + Пентоксифиллин	P
Количество больных	60	60	
Число больных с гастропатией	19 (31,6%)	9 (15%)	0,017
Проявления побочных эффектов:			
- нарушения аппетита	10	5	0,029
- тошнота	11	5	
- рвота	5	0	

- эпигастральный дискомфорт	17	8	0,024
- боли в животе	9	3	0,048
- желудочно-кишечное кровотечение	4	0	
- «скрытая кровь» в кале	15	0	0,001
- изъязвление слизистой оболочки	12	0	0,001
Отмена НПВС	4	0	

*P- уровень значимости нулевой гипотезы, определяемый по точному методу Фишера; в таблице приведены значения $P < 0,05$

Механизм выявленного потенцирующего и гастропротекторного действия пентоксифиллина полностью неясен. Возможно, что одной из компонент указанных эффектов является способность пентоксифиллина угнетать продукцию ФНО, который принимает участие как в патогенезе ревматоидного артрита, так и в повреждении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта под действием НПВС. Однако нельзя полностью исключить участия и других механизмов действия пентоксифиллина, обладающего широким спектром биологической активности, особенно его способности корригировать нарушения микроциркуляции как в пораженных суставах, так и в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Известно, что 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 угнетает активность нейтрофильных лейкоцитов и их взаимодействие с эндотелиоцитами, ингибирует активацию фактора транскрипции NF- κ B, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов.

Следует отметить, что добавление пентоксифиллина к противоревматическим препаратам не только повышало эффективность и безопасность применения НПВС, но и более эффективно улучшало «качество жизни» пациентов, а также уменьшало в 2,4 раза общие расходы на лечение за счет снижения затрат на фармакокоррекцию лекарственной гастропатии.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что комбинация НПВС с пентоксифиллином существенно расширяет возможности современной антиревматической терапии, особенно у пациентов с резистентными формами заболевания и/или лекарственной гастропатией в анамнезе, которым необходимо проводить длительное противовоспалительное лечение.

На основании материалов исследования были подготовлены методические рекомендации по лечению больных ревматоидным артритом комбинацией НПВС с пентоксифиллином, которые утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Предложенный метод комплексного лечения больных ревматоидным артритом легко выполним в амбулаторных условиях, безопасен, не требует закупки дополнительного оборудования и обучения специалистов.

Изучение эффективности сочетанной антицитокиновой терапии сепсиса. Установленная в экспериментах на крысах высокая способность комбинации пентоксифиллина с метилпреднизолоном нивелировать токсические эффекты рекомбинантного ФНО была использована нами при лечении больных сепсисом.

В настоящее время сепсис из проблемы сугубо хирургической превратился в общебиологическую. В 90-е годы было установлено, что, лежащие в основе сепсиса механизмы, являются общими для иммунитета и воспаления, и представляют собой стереотипную ответную реакцию организма на действие повреждающих факторов у лиц с нарушенной иммунологической реактивностью.

Несмотря на большие достижения современной науки в области диагностики и лечения многих заболеваний, летальность больных при сепсисе продолжает оставаться высокой. За последние 50 лет летальность, обусловленная сепсисом, снизилась незначительно и к началу третьего тысячелетия составляет 35-80% [Bone R.C., Sprung C.L., Sibbald W.J., 1992]. Более того, повсеместно отмечается рост числа больных сепсисом и связано это, не столько с улучшением его диагностики, сколько с участвовавшими нарушениями иммунологической реактивности организма пациентов, и с мутациями самих возбудителей заболевания.

Недостаточная эффективность современной терапии сепсиса обусловлена запоздалой диагностикой, недостаточным знанием ведущих звеньев патогенеза заболевания и несвоевременным селективным воздействием на эти звенья комплекса лечебных мер. В последние годы, существовавшие ранее представления о механизмах развития сепсиса, претерпели существенные изменения (Bone R.G., 1991). Если раньше считали, что сами микроорганизмы и их токсины оказывают прямое цитотоксическое действие на клетки макроорганизма, то в настоящее время известно, что повреждения индуцируются цитокинами и другими медиаторами воспаления, которые образуются в организме в ответ на воздействие патогена.

Одним из важнейших цитокинов, участие которого в патогенезе сепсиса убедительно доказано, является ФНО. Выявлено резкое повышение его уровня в крови больных сепсисом; показано, что введение ФНО вызывает у добровольцев патофизиологическое состояние, аналогичное сепсису; установлено, что нейтрализация ФНО при экспериментальном сепсисе существенно уменьшает смертность лабораторных животных.

ФНО раньше других цитокинов продуцируется макрофагами в ответ на воздействие эндотоксина и участвует в запуске так называемого «цитокинового каскада», приводящего к развитию ССВО. Он взаимодействует с эндотелиоцитами, вызывая индукцию синтеза оксида азота – мощнейшего вазодилататора, основного вторичного медиатора гипотензии, рефрактерной к вазопрессорным аминам. Кроме того, результатом действия ФНО на форменные элементы крови является «респираторный взрыв» и секреция активных форм кислорода, фактора активации тромбоцитов, протеаз и др. Каждый из этих агентов вносит свой вклад в патогенез сепсиса, который

проявляется классическими симптомами: гипертермией, повышенной проницаемостью капилляров, клиническими признаками гипоперфузии органов (олигурия, нарушение сознания), гиперлейкоцитозом (реже лейкопенией вследствие адгезии нейтрофилов к эндотелию сосудов), сниженным периферическим сосудистым сопротивлением, нарушениями сердечной деятельности, лактатацидозом, ДВС-синдромом.

Поскольку ФНО выполняет роль триггера ССВО, то нейтрализация его активности на ранних этапах развития патологического процессе может блокировать развитие, или существенно ослабить клинические проявления сепсиса. На сегодня испытаны различные методы нивелирования биологических эффектов ФНО: использование эфферентной терапии (удаления монокина из кровотока), введение больным сепсисом моноклональных антител к ФНО и растворимых рецепторов к цитокину (Abraham E., 1997). Однако указанные методы лечения сепсиса пока не нашли широкого применения в клинической практике из-за высокой стоимости и неоднозначности полученных результатов.

В зарубежной литературе имеется довольно много публикаций об эффективности использования для лечения сепсиса широко известных лекарственных препаратов, которые наряду с прокламируемыми фармакологическими свойствами обладают способностью нивелировать биологическую активность ФНО. Такой способностью обладают пентоксифиллин и ГКС (Han J., Thompson P., Beutler B., 1990). Показано, что применение пентоксифиллина в комплексной терапии больных сепсисом повышает эффективность лечения (Sullivan G.W. et al., 1988). Опубликованы результаты многоцентровых контролируемых исследований по изучению эффективности ГКС при сепсисе (Bone R., Fischer C., Clemmer T., 1987). Полученные неоднозначные результаты обусловлены, по-видимому тем, что ГКС в ряде случаев применяли на финальных стадиях развития сепсиса («фаза иммунопаралича»). В более поздних работах показано, что при дифференцированном назначении ГКС в более низких дозах летальность больных сепсисом снижается (Stiefelhagen P., 2002).

С целью повышения эффективности лечения сепсиса нами впервые в мире было предложено использование комбинации двух модификаторов биологических эффектов ФНО: пентоксифиллина и метилпреднизолона.

В клиническое исследование были включены 38 (22 мужчины и 16 женщин) больных сепсисом, в возрасте от 18 до 74 лет. Диагноз сепсиса устанавливался в соответствии с критериями, разработанными на согласительной конференции Американской коллегии торакальных врачей и общества критической медицины (Bone R.G., Balk R.A., Cerra F.B., 1992). Тяжесть состояния больных, определяемая по шкале SAPS, составляла $11,6 \pm 3,5$ баллов.

Лечение пациентов ингибиторами ФНО проводили на фоне традиционной терапии (антибиотики, фармакокоррекция нарушенных функций, инфузия кровезамещающих растворов). Больным вводили внутривенно капельно пентоксифиллин из расчета 5 мг/кг/сутки и микроболюсно (в течение 10 мин) метилпреднизолон (преднизолон – 3

человека) в суточной дозе 4(5) мг/кг массы тела. Оценку результатов лечения проводили по динамике клинической картины заболевания, лабораторных показателей и выживаемости больных на протяжении 28 суток.

Для сравнительной оценки эффективности антицитокиновой терапии использовались архивные материалы о результатах традиционного лечения сепсиса у 38 пациентов с аналогичной тяжестью состояния, которые находились в реанимационных отделениях 4-й клинической больницы г. Минска.

Установлено (табл. 12), что в группе больных сепсисом, получавших традиционное лечение (антибиотики, инфузионная терапия, симптоматические средства), умерли 14 человек. Среди больных, которым назначали модифицированную терапию (наряду с традиционным лечением дополнительно назначали пентоксифиллин и ГКС), умерли 5 человек.

Таблица 12

Эффективность лечения больных сепсисом, получавших традиционную (гр.1) и модифицированную (гр.2) терапию

Больные	Число	Выжили	Умерли	Летальность	Риск умереть	Шанс выжить
Группа 1	38	24	14	36,8%	0,58	1,71
Группа 2	38	33	5	13,2%	0,15	6,60

Следовательно, летальность в контрольной группе (ЛК) составила 0,368 или 36,8%, а в опытной группе (ЛО) – 0,132 или 13,2%. Риск смерти для больных сепсисом, получавших традиционное лечение, составил 0,58, а для пациентов, которым дополнительно назначали антицитокиновую терапию, он оказался равным 0,15.

Относительный риск (ОР) смерти, т.е. риск смерти у пациентов, получавших традиционную и антицитокиновую терапию по отношению к риску смерти у пациентов, получавших традиционную терапию, определяемый как ЛО/ЛК, составил 0,48 или 48%.

Уменьшение относительного риска (УОР) смерти больных сепсисом при введении дополнительной антицитокиновой терапии, определяемое как 1–ЛО/ЛК, составила 0,52 или 52%.

Снижение абсолютного риска (САР), т.е. абсолютная величина, на которую дополнительное введение антицитокиновой терапии сокращает риск смерти больных сепсисом, определяемое как ЛК–ЛО составило 0,236 или 23,6%.

С помощью установленного параметра можно рассчитать число больных, которых необходимо лечить предложенным методом (ЧБНЛ), чтобы предотвратить один случай смерти. ЧБНЛ представляет собой величину, обратную снижению абсолютного риска смерти (1/САР). ЧБНЛ = 4,24.

Итоговый эффект предложенного нового метода лечения сепсиса можно выразить как отношение шансов умереть и выжить у пациентов, получавших традиционную и модифицированную терапию. Шанс выжить для больных, получавших традиционную терапию, составил 1,71, а для пациентов, которых лечили с добавлением антицитокиновых препаратов, он оказался равным 6,6.

Следовательно, шанс выжить для больных сепсисом, которых лечили с помощью модифицированного метода, увеличивается в 3,86 раза по сравнению с пациентами, получавшими традиционную терапию.

У пациентов, получавших антицитокиновую терапию, наблюдалось более быстрое (в течение 24-48 часов) ослабление клинических проявлений ССВО (прекращение ознобов, снижение температуры тела, уменьшение тахикардии и одышки). В эти же сроки у 85% больных отмечали субъективное улучшение самочувствия, выражающееся в ослаблении болевого синдрома, уменьшении слабости, исчезновении сонливости и заторможенности, повышении аппетита и нормализации сна.

При исследовании периферической крови у больных сепсисом выявлены анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, увеличенный за счет незрелых нейтрофилов, лимфоцитопения и повышение СОЭ (табл. 13).

Таблица 13

Лабораторные показатели крови у больных сепсисом, получавших традиционную (гр.1) и модифицированную (гр.2) терапию

Показатели		Группы больных	Сроки наблюдения, сутки			
			1-е	3-е	7-е	14-е
Эритроциты, $10^{12}/л$		Группа 1	$3,0 \pm 0,35$	$3,4 \pm 0,32$	$3,6 \pm 0,29$	$3,9 \pm 0,32$
		Группа 2	$3,1 \pm 0,34$	$3,5 \pm 0,21$	$3,7 \pm 0,21$	$3,8 \pm 0,31$
Гемоглобин, г/л		Группа 1	$100,2 \pm 6,7$	$106,9 \pm 5,5$	$110,4 \pm 7,1$	$114,3 \pm 6,3$
		Группа 2	$101,3 \pm 7,8$	$107,7 \pm 7,8$	$111,7 \pm 6,9$	$116,1 \pm 6,8$
Тромбоциты, $10^9/л$		Группа 1	$115,2 \pm 12,1$	$123,4 \pm 9,9$	$136,9 \pm 10,2$	$179 \pm 9,8^*$
		Группа 2	$109,6 \pm 14,9$	$122,9 \pm 8,7$	$139,1 \pm 12,8$	$188 \pm 10,2^*$
Лейкоциты, $10^9/л$		Группа 1	$18,4 \pm 1,4$	$15,2 \pm 1,2$	$10,5 \pm 0,9^*$	$7,9 \pm 1,2^*$
		Группа 2	$19,2 \pm 2,9$	$14,9 \pm 1,9$	$9,8 \pm 1,1^*$	$6,8 \pm 0,7^*$
Нейтро- филы	Незрелые, %	Группа 1	$23,7 \pm 5,5$	$16,6 \pm 4,1$	$14,1 \pm 3,9$	$8,1 \pm 3,8^*$
		Группа 2	$24,1 \pm 6,1$	$16,1 \pm 3,1$	$11,8 \pm 2,1^*$	$7,2 \pm 3,2^*$
	Сегменто- ядерные, %	Группа 1	$61,1 \pm 4,9$	$62,3 \pm 4,1$	$63,1 \pm 3,1$	$63,7 \pm 2,9$
		Группа 2	$61,3 \pm 5,1$	$62,9 \pm 3,8$	$63,8 \pm 2,8$	$63,9 \pm 3,8$
Лимфоциты, %		Группа 1	$8,2 \pm 2,6$	$13,6 \pm 2,1$	$17,5 \pm 1,9^*$	$21,9 \pm 2,1^*$
		Группа 2	$8,8 \pm 2,9$	$14,3 \pm 2,7$	$18,1 \pm 2,2^*$	$23,2 \pm 1,1^*$
СОЭ, мм/ч		Группа 1	$43,2 \pm 9,1$	$44,1 \pm 4,7$	$37,5 \pm 5,9$	$31,1 \pm 4,5$
		Группа 2	$42,7 \pm 6,2$	$41,5 \pm 7,1$	$35,9 \pm 5,1$	$30,9 \pm 4,9$

*достоверное различие по сравнению с исходным уровнем

Исходное среднее процентное содержание незрелых форм сегментоядерных лейкоцитов у больных обеих групп значительно превышало норму ($23,7 \pm 5,5\%$ у пациентов 1 группы и $24,1 \pm 6,1\%$ у пациентов 2-й группы). На 3-й день интенсивной терапии содержание незрелых форм лейкоцитов у больных обеих групп уменьшилось на одну треть, а через 2 недели достигло нормальных величин.

Нормализация измененной лейкоцитарной формулы у пациентов обеих групп происходила по мере улучшения состояния больных, однако ее темпы были более быстрыми у больных, получавших антицитокиновую терапию.

Через 2 недели от начала интенсивной терапии у больных большинство измененных показателей крови возвратились к норме, за исключением СОЭ.

Менее информативной для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии была динамика биохимических показателей крови.

При оценке эффективности проводимого лечения весьма удобными и информативными оказались расчетные интегральные показатели. Одним из них является лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), позволяющий не только контролировать, но и корректировать эффективность лечения. На фоне проводимой интенсивной терапии у больных обеих групп наблюдалось прогрессирующее уменьшение ЛИИ, однако темпы динамики его снижения у пациентов, получавших традиционную терапию с добавлением антицитокиновых препаратов, были более выраженными, особенно в ранние сроки (1-3 сутки) наблюдения (рис.3).

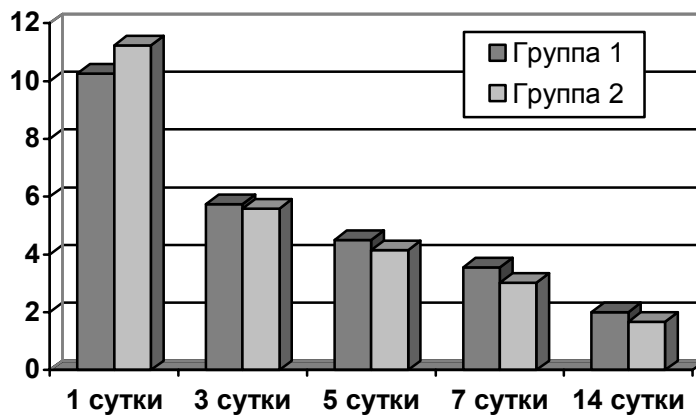


Рис.3. Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации у больных сепсисом, получавших традиционную (гр.1) и модифицированную (гр.2) терапию

С помощью системы SAPS была проведена балльная оценка степени тяжести состояния каждого больного сепсисом. Как показано на табл. 14 исходные средние баллы для пациентов 1-й группы составляли $10,9 \pm 4,3$, а 2-й группы – $11,6 \pm 3,5$.

У больных сепсисом, которым дополнительно назначали антицитокиновую терапию, темпы снижения показателей SAPS были более быстрыми, чем у пациентов, получавших традиционное лечение.

Сравнительный анализ показал, что динамика снижения баллов SAPS четко коррелировала с позитивными изменениями клинической картины заболевания, а также лабораторных показателей крови у больных сепсисом.

Таблица 14

Динамика показателей SAPS (баллы) у больных сепсисом, получавших традиционную (гр.1) и модифицированную (гр.2) терапию

Больные	Сроки наблюдения
---------	------------------

сепсисом	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14 сутки
Группа 1	10,9±4,3	9,2±2,9	8,4±2,8	7,1±2,1	5,1±2,2
Группа 2	11,6±3,5	8,1±1,8	6,2±2,1	5,6±1,8	2,9±1,2*

* - $P < 0,05$

Выявлена четкая взаимосвязь между летальностью больных и количеством баллов SAPS, т.е. чем выше был исходный оценочный балл, тем хуже прогноз. У пациентов, которые быстро поправлялись, наблюдалась более интенсивное снижение интегральных показателей SAPS и наоборот.

Назначение сочетанной антицитокиновой терапии больным сепсисом приводило к уменьшению сроков лечения в реанимационном отделении в среднем на 2,6 суток. Общая стоимость лечения одного пациента сепсисом в реанимационном отделении снизилась за счет уменьшения сроков госпитализации на 700921 руб. (13,8%), что более чем в 22 раза превысило затраты на проведение антицитокиновой терапии.

Таким образом, добавление комбинации пентоксифиллина с (метил)преднизолоном в протоколы традиционной лекарственной терапии сепсиса не только уменьшает летальность больных, но существенно и снижает стоимость лечения.

Механизм лечебного действия комбинации пентоксифиллина с ГКС окончательно не выяснен. По-видимому, он обусловлен как спектром индивидуальных фармакологических свойств каждого препарата в отдельности, так и потенцированием эффектов (в том числе и антицитокиновых) друг друга.

ВЫВОДЫ

1. При однократном внутривенном введении рекомбинантный ФНО характеризуется относительно невысоким терапевтическим индексом, который по критерию ЛД₁ (мыши, собаки, крысы)/МТД (рекомендуемая для человека) составляет от 20 до 50 доз при расчете на м² поверхности тела. У животных разных видов он вызывает однотипные токсические эффекты: общую депрессию, гиподинамию, диспепсические расстройства (рвота, диарея), тромбоцитопению, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопению, гипер- и гипокоагуляционные эффекты, угнетение эвакуаторной функции желудка, уменьшение диуреза, снижение воспалительной реактивности тканей, нарушение углеводно-энергетического обмена, которые являются манифестацией ССВО, развивающегося в организме при тяжелых повреждениях тканей.

Симптомы токсического действия ФНО возникают, как правило, при дозах, близких к ДМТ, хотя пороговые дозы по ряду эффектов снижаются до уровня 1/5 ДМТ. Наиболее чувствительными к токсическому действию ФНО являются желудочно-кишечный тракт и клеточная система крови, реагирующие на дозы цитокина порядка 1/5-1/10 ДМТ (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 17, 21, 23, 35, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 57, 58, 59, 62, 63, 65).

2. При 10-кратном внутривенном введении мышам, крысам и собакам в дозах, составляющих от 1,5 до 8 МТД (в расчете на м² поверхности тела), рекомендуемых для применения у человека, рекомбинантный ФНО как во время инъекций, так и в отсроченном (до 50 суток от начала инъекций) периоде наблюдения не обнаруживает кумулятивных токсических эффектов со стороны центральной нервной, терморегуляторной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной, эндотелиально-макрофагальной, гемопозитической и гемокоагуляторной систем, углеводно-энергетического обмена, флогогенной реактивности тканей, биохимических и клеточных показателей крови, не вызывает необратимых морфологических изменений тканей и органов (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 21, 22, 23, 35, 36, 39, 46, 47, 48, 49, 55, 57, 62, 63).

3. Рекомбинантный ФНО в дозах до 8 МТД относительно безопасен для человека. При клиническом применении препарата возможно развитие следующих побочных эффектов: изменение ментального статуса, слабость, гипертермия, гипотония, тахикардия, тахипное, анорексия, кахексия, диспепсические расстройства (рвота, диарея), тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, гипер- и гипокоагуляционные эффекты, нарушение углеводно-энергетического обмена, олигоурия (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 21, 23, 35, 36, 39, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 62, 63, 65).

4. Предварительное (за 30 мин до инъекции рекомбинантного ФНО) внутривенное введение крысам пентоксифиллина (5 мг/кг) и метилпреднизолона (5 мг/кг) уменьшает токсичность генно-инженерного цитокина. Комбинация пентоксифиллина с метилпреднизолоном обладает более выраженным защитным и лечебным эффектами при острой интоксикации рекомбинантным ФНО, чем применение индивидуальных ингредиентов (29, 66, 67, 68, 69, 72).

5. Индуцибельный ФНО принимает участие в патогенезе НПВС-гастропатии. Модификатор биологических эффектов ФНО пентоксифиллин (10 мг/кг) предупреждает развитие экспериментальной диклофенаковой гастропатии у крыс (13, 18, 25, 29, 43, 45, 64, 76).

6. Пентоксифиллин (100 мг 3 раза в день, внутрь) потенцирует противовоспалительное и анальгетическое действие НПВС и повышает эффективность лечения больных ревматоидным артритом. Он улучшает «качество жизни» пациентов и уменьшает опасность поражений слизистой оболочки желудка, обусловленных длительным приемом индометацина (50 мг 3 раза в день), диклофенака (50 мг 3 раза в день) и напроксена (500 мг 2 раза в день), а также в 2,4 раза снижает прямые расходы на лечение за счет уменьшения затрат на коррекцию НПВС-гастропатии (13, 18, 20, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 40, 41, 43, 45, 60, 64, 71, 73, 75, 77, 78, 79, 81, 83, 84).

7. Дополнительное включение комбинации пентоксифиллина [5 мг/кг/сутки; внутривенно, капельно] и (метил)преднизолона [4(5) мг/кг/сутки; внутривенно, болюсно] в протоколы терапии сепсиса увеличивает шанс больных на выживание в 3,8 раза, уменьшает относительный (на 52%) и абсолютный (на

23%) риск смерти, снижает продолжительность (на 26%) и стоимость (на 13,8%) лечения (11, 14, 16, 19, 20, 26, 29, 32, 37, 38, 44, 70, 74, 80, 82, 85).

8. Пентоксифиллин в сочетании с НПВС может быть включен в стандартные протоколы лечения ревматоидного артрита, а комбинация пентоксифиллина с ГКС – в стандартные протоколы лечения сепсиса (20, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 40, 41, 43, 45, 61, 70, 71, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84,85).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. Кевра М.К. Влияние фактора некроза опухоли на систему крови и кроветворение // Материалы международной научной конференции / ред. кол. М.В. Борисюк (отв. ред.) и др.– Гродно, 1993.– С. 411-412.
2. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Токсикологическая характеристика генно-инженерного фактора некроза опухолей // Здоровоохранение Беларуси.– 1994. – №5. – С. 20-23.
3. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Влияние фактора некроза опухолей на функцию центральной нервной системы // Фармакологические свойства новых химических соединений и некоторых лекарственных препаратов: Материалы научной конференции / Ред. кол. А.С. Захаревский (науч. ред.) и др. – Минск, 1994. – С. 32-36.
4. Кевра М.К. Фактор некроза опухолей: регуляция продукции в организме // Медицинские новости. – 1995. – № 6.– С. 12-25.
5. Кевра М.К. Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме // Медицинские новости. – 1995.– № 8. – С. 3–22.
6. Кевра М.К. Влияние фактора некроза опухолей на систему крови у собак // Современные вопросы пульмонологии: Сб. научн. работ / Ред.- изд. колл. В.В. Борщевский, О.М. Калечиц, И.М. Лаптева и др. – Минск.– 1995. – С. 169-173.
7. Дубовик Б.В., Кевра М.К. Влияние фактора некроза опухолей на биоэлектрическую и электромеханическую активность сердца //Актуальные проблемы биологии и медицины: Сборник научных трудов сотрудников МГМИ / Под ред. А.И. Кубарко, О.П. Чудакова, П.Г. Пивченко: в 3-х томах. Т.3 – Минск: МГМИ,1996. – С. 518-519.
8. Дубовик Б.В., Кевра М.К. Изучение кардиотропного действия фактора некроза опухолей при многократном введении //Актуальные проблемы биологии и медицины: Сборник научных трудов сотрудников МГМИ / Под ред. А.И. Кубарко, О.П. Чудакова, П.Г. Пивченко: в 3-х томах. Т.3 – Минск: МГМИ, 1996. – С. 520-521.
9. Кевра М.К. Влияние рекомбинантного фактора некроза опухолей на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта //Актуальные проблемы биологии и медицины: Сборник научных трудов

- сотрудников МГМИ / Под ред. А.И. Кубарко, О.П. Чудакова, П.Г. Пивченко: в трех томах. Т. 3. – Минск: МГМИ, 1996. – С. 524-525.
10. Кевра М.К. Изменение гемодинамики при многократном введении фактора некроза опухолей // Актуальные проблемы биологии и медицины: Сборник научных трудов сотрудников МГМИ / Под ред. А.И. Кубарко, О.П. Чудакова, П.Г. Пивченко: в трех томах. Т3. – Минск: МГМИ, 1996. – С. 525-526.
 11. Кевра М.К. Использование ингибиторов продукции фактора некроза опухолей для лечения септического шока // Первый Белорусский международный конгресс хирургов / Под ред. А.Н. Косинца. – Витебск, 1996. – С. 540-542.
 12. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Изучение токсикологических и фармакологических свойств фактора некроза опухолей в эксперименте // Здравоохранение. – 1996. – №3. – С. 15-18.
 13. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Кевра Ж.С. Применение пентоксифиллина для профилактики побочного действия нестероидных противовоспалительных средств на пищеварительный тракт // Экологическая антропология. Рецензируемый ежегодник. Вып. 2. - Минск-Люблин-Лодзь, 1997. – С. 402-404.
 14. Кевра М.К. Антибактериальная терапия сепсиса // Интенсивная терапия сепсиса: Материалы научно-практической конференции / Отв. ред. И.И. Канус. – Минск, 1998. – С.31-32.
 15. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Оценка безопасности рекомбинантного альфа-фактора некроза опухолей при курсовом введении // Международная научная конференция, посвященная 40-летию Гродненского государственного медицинского института (7-8 октября 1998 г.): Материалы конференции / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Гродненский государственный медицинский институт; Ред. кол. С.М. Зиматкин (отв. ред.) и др. – В 2-х ч. Часть 1.– Гродно, 1998. – С. 29-30.
 16. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Новые аспекты в лечении сепсиса // Интенсивная терапия сепсиса: Материалы научно-практической конференции / Отв. ред. И.И. Канус. – Минск, 1998. – С. 33-34.
 17. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Доклиническое изучение рекомбинантного альфа-фактора некроза опухолей // Новые технологии в современной медицине: Сб. научн. работ. – Минск, Белорусский центр научн. мед. информации, 1999. – С. 152-156.
 18. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Кевра Ж.С. Сравнительный анализ эффективности лекарственной профилактики НПВС-гастропатии // Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования. Т.1. Мозырь: “Белый ветер”, 2000. – С. 287-290.
 19. Кевра М.К., Илюкевич Г.И. Применение тиенама в лечении гнойно-септических заболеваний // Медицинские новости. – 1999. – №3. – С. 13-19.

20. Кевра М.К. Новые возможности клинического применения пентоксифиллина // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 80-летию БГМУ, в двух частях. Ч.1 / Под ред. С.Л. Кабака. – Минск: БГМУ. – 2001.– С. 173-175.
21. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Экспериментальное изучение нейротоксичности рекомбинантного альфа-фактора некроза опухолей // Аминокислоты и их производные в биологии и медицине: Материалы II международной научной конференции 10-12 окт. 2001г., Гродно / Под общ. ред.Л.И. Нефедова. – Гродно: ГрГУ, 2001.– С. 51-53.
22. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Оценка нейротропной активности альфа-фактора некроза опухолей при многократном введении. // Аминокислоты и их производные в биологии и медицине: Материалы II международной научной конференции 10-12 окт. 2001г., Гродно / Под общ. ред.Л.И. Нефедова. – Гродно: ГрГУ, 2001.– С. 53-54.
23. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Оценка органотоксического эффекта генно-инженерного альфа-фактора некроза опухолей // Аминокислоты и их производные в биологии и медицине: Материалы II международной научной конференции 10-12 окт. 2001г., Гродно / Под общ. ред.Л.И. Нефедова. – Гродно: ГрГУ, 2001.– С. 54-56.
24. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Кевра В.М. Фармакоэкономические аспекты лекарственной гастропротекции // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 80-летию БГМУ, в двух частях. Ч.1. / Под ред. С.Л. Кабака. – Минск: БГМУ, – 2001.– С. 175-177.
25. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Кевра Ж.С. Использование пентоксифиллина для профилактики лекарственной гастропатии // Достижения медицинской науки Беларуси. Выпуск VI. Рецензируемый научно-практический ежегодник. Минск: Белорусский центр научной медицинской информации. – 2001. – С. 117-118.
26. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Леонович С.И. Применение ингибиторов продукции альфа-фактора некроза опухолей в лечении септического шока // Достижения медицинской науки Беларуси. Выпуск VI. Рецензируемый научно-практический ежегодник. Минск: Белорусский центр научной медицинской информации. – 2001. – С. 119-120.
27. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Сорока Н.Ф., Чупик В.Н., Кевра Ж.С. Применение пентоксифиллина в фармакотерапии ревматоидного артрита //Актуальные проблемы пенитенциарной медицины: Материалы научно-практической конференции, 5-6 сентября 2001г., г. Минск. – Минск: КИН при МВД Республики Беларусь, 2001. – С. 124-126.
28. Кевра М.К., Чупик В.Н., Кевра Ж.С. Лекарственная профилактика гастропатии, вызываемой нестероидными противовоспалительными средствами // Достижения медицинской науки Беларуси. Выпуск VI. Рецензируемый научно-практический ежегодник. Минск: Белорусский центр научной медицинской информации. – 2001. – С. 118-119.

29. Кевра М.К. Исчерпаны ли потенциальные возможности клинического применения пентоксифиллина? // Белорусский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 113-117.
30. Кевра М.К. Фармакоэкономическая оценка эффективности монотерапии ревматоидного артрита индометацином и комбинацией его с пентоксифиллином // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2002. – № 2. – С. 29-32.
31. Кевра М.К. Использование метода минимизации затрат при фармакоэкономическом анализе эффективности лекарственной профилактики НПВС-гастропатии // Рецепт. – 2002. – № 2 (22).– С. 35-39.
32. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Доста Н.И., Завада Н.В., Леонович С.И. Ингибиторы цитокинов в лечении сепсиса // Материалы XII съезда хирургов Республики Беларусь, Минск, 22-24 мая 2002 г. В 2 ч. Ч II. / Под ред. Леоновича С.И.; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск: БГМУ, 2002. – С. 250-253.
33. Кевра М.К., Сорока Н.Ф., Дубовик Б.В., Чупик В.Н., Кевра Ж.С. Эффективность и безопасность применения комбинации индометацина и пентоксифиллина при ревматоидном артрите // Рецепт. – 2002. – № 3(23).– С. 80-83.
34. Кевра М.К., Сорока Н.Ф., Дубовик Б.В., Чупик В.Н., Кевра Ж.С. Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита // Медицинские новости. – 2002. – № 5. – С. 30-35.
35. Кевра М.К. Доклиническое изучение влияния альфа-фактора некроза опухолей на свертывающую систему крови // V съезд гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии»: Сборник научных трудов к 70-летию НИИ гематологии и переливания крови в 2-х томах. Т.1. / Под ред. В.Н. Гапановича. – Минск, 2003. – С. 57-62.
36. Кевра М.К. Оценка токсикологической приемлемости альфа-фактора некроза опухолей по влиянию на систему крови // V съезд гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии». Сборник научных трудов к 70-летию НИИ гематологии и переливания крови в 2-х томах. Т.1. / Под ред. В.Н. Гапановича. – Минск, 2003.– С. 63-68.
37. Кевра М.К. Сепсис: новый взгляд на старую проблему // Белорусский медицинский журнал. – 2003, № 4. – С. 60-64.
38. Кевра М.К. Экспериментально-клиническое изучение эффективности сочетанной терапии сепсиса // Белорусский медицинский журнал. – 2003, № 4. – С. 60-64.
39. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Изучение переносимости рекомбинантного альфа-фактора некроза опухолей при многократном введении на собаках // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: Материалы международной конференции / Отв. ред. Е.Н. Смирнова: БГУ. – Минск, 2003. – С.166-168.

40. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Кевра В.М. Синергизм НПВС с пентоксифиллином при лечении ревматоидного артрита // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: Материалы международной конференции / Отв. ред. Е.Н. Смирнова. – Минск: БГУ. – 2003. – С. 165-166.
41. Кевра М.К. Применение комбинации нестероидных противовоспалительных средств с пентоксифиллином в лечении больных ревматоидным артритом // Экологическая антропология. Ежегодник. – Материалы 11-й международной конференции «Экология человека в постчернобыльский период». – Минск: «Белорусский комитет “Дзеці Чарнобыля»». – С. 451-456.
42. Дубовик Б.В., Кевра М.К. Экспериментальное изучение роли альфа-фактора некроза опухолей в патогенезе НПВС-гастропатии // Альманах Гастроэнтерология 2004. – Сборник рецензированных статей и тезисов к республиканскому семинару «Достижения гастроэнтерологии – в практику», 25-26 февраля 2004 г. – Минск: «ДокторДизайн». – 2004. – С. 52-57.
43. Кевра М.К. Фармакопрофилактика НПВС-гастропатии // Альманах Гастроэнтерология 2004. – Сборник рецензированных статей и тезисов к республиканскому семинару «Достижения гастроэнтерологии – в практику», 25-26 февраля 2004 г. – Минск: «ДокторДизайн». – 2004. – С. 61-67.
44. Кевра М.К. Экономическая оценка антицитокиновой терапии сепсиса // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2004. – № 1. – С. 49-53.
45. Kevra M.K., Dubovic B.V., Kevra Zh. S. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on the gastro-intestinal system and their correction by pentoxifylline // Slovacofarma Revue. – 1998. – Vol. 3, № 4. – P.154-159.

Тезисы докладов:

46. Кевра М.К. Фактор некроза опухолей как возможный критерий оценки поражений сердечно-сосудистой системы при инфекционно-токсическом синдроме // Четвертый научный съезд специалистов по клинической лабораторной диагностике Республики Беларусь: Тезисы докладов / Ред. кол. В.Г.Колб (отв. ред.) и др. – Гродно, 1992. – С. 188-191.
47. Кевра М.К. Влияние фактора некроза опухолей на воспалительную реакцию соединительной ткани. // Тезисы докладов Юбилейной конференции, посвященной 125-летию Белорусского общества терапевтов. – Минск, 1992. – С. 259-260.
48. Кевра М.К. Влияние фактора некроза опухоли на функцию почек // Тезисы докладов Юбилейной конференции, посвященной 125-летию Белорусского общества терапевтов. – Минск, 1992. – С. 260-261.
49. Кевра М.К. Влияние рекомбинантного фактора некроза опухолей на гемокоагуляцию // Актуальные проблемы детской онкологии / Сборник

- материалов I съезда детских онкологов-гематологов Республики Беларусь. – Минск, 1993. – С. 36.
50. Кевра М.К. Дозозависимые изменения активности ферментов крови под влиянием фактора некроза опухолей // Актуальные проблемы детской онкологии / Сборник материалов I съезда детских онкологов-гематологов Республики Беларусь. – Минск, 1993. – С. 37.
51. Кевра М.К. Изменения гемопоэза под влиянием фактора некроза опухолей // Актуальные проблемы детской онкологии / Сборник материалов I съезда детских онкологов-гематологов Республики Беларусь. – Минск, 1993. – С. 38.
52. Кевра М.К. Влияние фактора некроза опухолей на обезвреживающую и фагоцитарную функцию печени // Чернобыльская катастрофа: диагностика и медико-психологическая реабилитация пострадавших / Сборник материалов конференции. – Минск. – 1993. – С. 114.
53. Кевра М.К. Гемодинамические эффекты фактора некроза опухолей // Фармакологические свойства новых химических соединений и некоторых лекарственных препаратов. Материалы научной конференции / Ред. кол. А.С. Захаревский (научн. ред.) и др. – Минск, 1994. – С. 101.
54. Кевра М.К. Изучение влияния фактора некроза опухолей на углеводный, белковый, жировой и минеральный обмен // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы научной конференции, посвященной 60-летию института, в 2-х томах. Т.2 / Под ред. О.-Я. Л. Бекиша. – Витебск: ВГМИ, 1994. – С. 40.
55. Кевра М.К. Изучение кумулятивного действия фактора некроза опухолей // Актуальные вопросы кардиологии. Тезисы докладов. В двух частях. Часть 2. – Минск, 1994. – С. 318.
56. Кевра М.К. Использование ингибиторов продукции фактора некроза опухолей для лечения септического шока Первый Белорусский международный конгресс хирургов. Тезисы докладов. – Витебск, 1996, 540-542.
57. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Токсико-фармакологическая приемлемость альфа-фактора некроза опухолей как потенциального противоопухолевого средства // IV Российский Национальный. Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов – М., 1997. – С. 59.
58. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Токсикогенные свойства фактора некроза опухолей // Биохимические механизмы эндогенной интоксикации: Материалы 2-го белорусско-российского симпозиума (29-31 октября 1997.) / Национальная Академия наук Беларуси, Отделение медико-биологических наук, Институт биохимии, Министерство здравоохранения Республики, Гродненский государственный медицинский институт; Ред. кол. В.У. Буко (отв. ред.) и др. – Гродно, 1997. – С. 109.
59. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Действие фактора некроза опухолей на свертывающую систему крови // VII Российский Национальный. Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов – М., 1998. – С. 408.

60. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Кевра Ж.С. Применение ингибитора продукции фактора некроза опухолей при лечении ревматоидного артрита // V Российский Национальный. Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 1998. – С. 92.
61. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Кевра Ж.С. Применение пентоксифиллина в комплексной терапии язвенной болезни // V Российский Национальный. Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 1998. – С. 92-93.
62. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Оценка границ безопасности клинического применения рекомбинантного альфа-фактора некроза опухолей // Актуальные вопросы клинической фармакологии: Сборник материалов V Международной конференции. – М., 1998. – С. 41.
63. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Интегральная оценка безопасности применения генно-инженерного препарата фактора некроза опухолей // VI Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов – М., 1999. – С. 35.
64. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Участие фактора некроза опухолей в патогенезе ulcerогенного действия диклофенака // VI Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 1999. – С.36.
65. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Влияние фактора некроза опухолей на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз // VII Российский Национальный. Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 2000. – С. 408.
66. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Профилактика острых отравлений альфа-фактором некроза опухолей с помощью метилпреднизолона // Международная научная конференция «Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника»: Тезисы докладов. – Минск, 2001.– С. 41.
67. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Экспериментальная терапия острых отравлений рекомбинантным альфа-фактором некроза опухолей // Международная научная конференция «Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника»: Тезисы докладов.– Минск, 2001. – С. 42.
68. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Изучение профилактического действия диклофенака натрия при остром отравлении альфа-фактором некроза опухолей // Международная научная конференция «Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника»: Тезисы докладов.– Минск, 2001. – С. 65.
69. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Изучение защитного эффекта пентоксифиллина при острой интоксикации рекомбинантным альфа-фактором некроза опухолей // Международная научная конференция «Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника»: Тезисы докладов.– Минск, 2001. – С. 66.
70. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Леонович С.И. Применение ингибиторов фактора некроза опухолей в лечении сепсиса // Клинические

- исследования лекарственных средств в России: Тезисы научных работ первой международной конференции.– М., 2001.– С. 122-123.
71. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Сорока Н.Ф., Кевра Ж.С. Пентоксифиллин в комплексной терапии ревматоидного артрита // Клинические исследования лекарственных средств в России: Тезисы научных работ первой международной конференции.– М., 2001. – С. 124-125.
 72. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Профилактика и лечение острой интоксикации альфа-фактором некроза опухолей // IX Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М. – 2002. – С. 626-627.
 73. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Сорока Н.Ф., Кевра В.М. Новые подходы в лечении больных ревматоидным артритом // IX Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 2002. – С. 202.
 74. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Леонович С.И. Антицитокины в комплексном лечении сепсиса // X Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 2003. – С. 504.
 75. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Сорока Н.Ф., Кевра В.М. Клиническая эффективность антицитокиновой терапии ревматоидного артрита // X Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 2003. – С. 504.
 76. Кевра М.К., Дубовик Б.В. Применение пентоксифиллина для профилактики поражений слизистой оболочки желудка у крыс, вызванной диклофенаком // XI Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 2004. – С. 795.
 77. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Сорока Н.Ф., Кевра В.М. Гастропротекторная активность пентоксифиллина у больных ревматоидным артритом // XI Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 2004. – С. 188.
 78. Kevra M.K., Dubovic B.V., Kevra J.S. Gastrointestinal tolerance to NSAIDs improvement due to pentoxiphylline // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 1997. – Vol.52, Suppl. – P. 111.
 79. Kevra M.K., Dubovic B.V., Kevra J.S. Pentoxifylline in the treatment of rheumatoid arthritis patients // 3rd Congress EACPT & 4th JC4, Joint Meeting, Jerusalem, 3-5 October 1999: Abstr. / Jerusalem, 1999. – P. 63.
 80. Kevra M.K., Dubovic B.V., Leonovich S.I. TNF production inhibitors in the treatment of septic patients // VII World Conference IUPHAR & 4th Congress EACPT, Joint Meeting, Florence, 15-20 July, 2000: Abstr. / Florence, 2000. – P. 281.
 81. Kevra M.K., Dubovic B.V., Keura V.M. Synergism of NSAIDs with pentoxiphylline in rheumatoid arthritis treatment // *European Collaboration: Towards Drug Development and Rational Drug Therapy. Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Tulunay F.C., Orme M. (Eds.).– Istanbul, June 24-28, 2003: Abstr. / Springer, 2003. – P. 139.

82. Kevra M.K., Dubovic B.V., Leonovich S.I., Keura Zh.S. Pentoxiphylline in combination with Methylprednisolone in treatment of sepsis. // European Collaboration: Towards Drug Development and Rational Drug Therapy. Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Tulunay F.C., Orme M. (Eds.). – Istanbul, June 24-28, 2003: Abstr. / Springer, 2003. – P. 139.
83. Kevra M., Soroka N., Keura V. Efficacy and safety of the combination of nonsteroidal antiinflammatory drugs with pentoxiphylline in treatment of patients with rheumatoid arthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. Annual European Congress of Rheumatology. –Berlin, 9-12 June, 2004: Abstr. / The EULAR Journal, 2003. – P. 268.

Инструкции по применению

84. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Сорока Н.Ф. Применение пентоксифиллина в комплексном лечении ревматоидного артрита // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: Сборник инструктивно-методических документов (официальное издание). – 4-й выпуск, в 7 томах. – Минск: ГУ РНМБ, 2004. – Т.2. – С. 188-211.
85. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Леонович С.И. Антицитокины в лечении сепсиса // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: Сборник инструктивно-методических документов (официальное издание). – 4-й выпуск, в 7 томах. – Минск: ГУ РНМБ, 2004. – Т.3. – С. 262-277.

РЭЗЬЮМЭ

Кеўра Міхаіл Канстанцінавіч

Сістэмнае дзеянне альфа-фактару некрозу пухлінаў і клінічная эфектыўнасць яго мадыфікатараў пры рэўматоідным артрыце і сэпсісе

Ключавыя словы: альфа-фактар некрозу пухлінаў (ФНП), пентоксіфілін, нестэроідныя супрацьзапаленчыя сродкі (НСЗС), НСЗС-гастрапатыя, глюкокортыкастэроіды (ГКС), рэўматоідны артрит, сэпсіс.

Аб'ект даследавання: рэкамбінантны ФНП, ГКС, НСЗС; эксперыментальныя жывёлы (мышы, пацукі, сабакі); хворыя рэўматоідным артрытам і сэпсісам.

Прадмет даследавання: фармакалагічныя і таксікалагічныя уласцівасці ФНП, эфектыўнасць і нябяспечнасць клінічнага прымянення камбінацый НСЗС, пентоксіфіліна і ГКС.

Метады даследавання: фармакалагічныя, фізіялагічныя, біяхімічныя, гісталагічныя, таксікалагічныя, клінічныя, параклінічныя, статыстычныя.

Вынікі працы: эксперыментальна даследаваны таксіка-фармакалагічныя якасці рэкамбінантнага ФНП і зроблены аналіз ранніх і адстаўленых рэакцый арганізма на аднаразавае і курсавое назначэнне прэпарата для прадбачання магчымых супрацьзвычайных эфектаў, якія могуць з'явіцца пры клінічным прымяненні рэкамбінантнага цытакіну. Эксперыментальна абгрунтавана таксіка-фармакалагічная прыемлемасць рэкамбінантнага ФНП для чалавека у якасці патэнцыяльнага лекавага прэпарата. Выяўлена высокая эфектыўнасць прымянення пентоксіфіліну і ГКС, а таксама іх камбінацыі для прафілактыкі і лячэння атручвання рэкамбінантным ФНП. Упершыню устаноўлена патогенетычная роля індцыбельнага ФНП у развіцці НСЗС-гастрапатыі і паказана магчымаць яе прафілактыкі з дапамогай пентоксіфіліну. Теарытычна абгрунтавана і клінічна спраўджана высокая эфектыўнасць камбінацыі НСЗС з пентоксіфілінам у тэрапіі хворых рэўматоідным артрытам, а таксама пентоксіфіліну з ГКС – пры лячэнні сэпсісу.

Галіна прымянення вынікаў: фармакалогія, клінічная фармакалогія, тэрапія, хірургія, рэаніматалогія, заразныя хваробы.

РЕЗЮМЕ

Кевра Михаил Константинович

Системное действие альфа-фактора некроза опухолей и клиническая эффективность его модификаторов при ревматоидном артрите и сепсисе

Ключевые слова: альфа-фактор некроза опухолей (ФНО), пентоксифиллин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), НПВС-гастропатия, глюкокортикостероиды (ГКС), ревматоидный артрит, сепсис.

Объект исследования: Рекомбинантный ФНО, ГКС, НПВС, экспериментальные животные (мыши, крысы, собаки), больные ревматоидным артритом и сепсисом.

Предмет исследования: фармакологические и токсикологические свойства ФНО, эффективность и безопасность клинического применения комбинаций НПВС, пентоксифиллина и ГКС.

Цель работы: Экспериментальный анализ фармакодинамики и токсикологических свойств рекомбинантного ФНО, и разработка фармакотерапевтических подходов к лечению цитокинопосредованных заболеваний.

Методы исследования: фармакологические, физиологические, биохимические, гистологические, токсикологические, клинические, параклинические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: Экспериментально изучены токсико-фармакологические свойства рекомбинантного ФНО. Проведен анализ ранних и отсроченных реакций организма на однократное и курсовое введение препарата для прогнозирования потенциальных побочных эффектов, которые могут возникнуть при клиническом применении рекомбинантного цитокина. Экспериментально обоснована токсико-фармакологическая приемлемость рекомбинантного ФНО для человека в качестве потенциального лекарственного препарата. Установлена высокая эффективность применения пентоксифиллина и ГКС, а также их комбинации для профилактики и лечения интоксикации рекомбинантным ФНО. Впервые установлена патогенетическая роль индуцибельного ФНО в развитии НПВС-гастропатии и показана возможность её профилактики с помощью пентоксифиллина. Теоретически обоснована и клинически подтверждена высокая эффективность и безопасность комбинации НПВС с пентоксифиллином в терапии больных ревматоидным артритом, а также пентоксифиллина с ГКС – в лечении сепсиса.

Область применения: фармакология, клиническая фармакология, терапия, хирургия, реаниматология, инфекционные болезни.

SUMMARY

Kevra Mikhail Konstantinovich

Systemic effect of tumor necrosis factor-alpha and clinical effectiveness of its modifiers in rheumatoid arthritis and sepsis

Key words: tumor necrosis factor- α (TNF), pentoxifylline, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), NSAIDs-gastropathy, glucocorticosteroids (GCS), rheumatoid arthritis, sepsis.

Object of the study: recombinant TNF, GCS, NSAIDs, experimental animals (mice, rats, dogs), patients with rheumatoid arthritis and sepsis.

Subject of the study: pharmacological and toxicological properties of TNF, effectiveness and safety of combinations of NSAIDs, pentoxifylline and GCS in clinical use.

Objective of the study: experimental analysis of pharmacodynamics and toxicological properties of recombinant TNF; development of pharmacological and therapeutic approaches to the treatment of cytokine-associated disease.

Methods of the study: pharmacological, physiological, biochemical, histological, toxicological, clinical, paraclinical, statistical.

Results of the study and their novelty: Pharmacodynamics and toxicological properties of recombinant TNF were examined experimentally, the analysis of early and deferred organism responses on single dose and course treatment was conducted for prediction of adverse effects that can appear during the clinical use of the recombinant cytokine. Toxicological and pharmacological acceptability of recombinant TNF as the potential drug for man was justified experimentally. High effectiveness of pentoxifylline and GCS separately and their combination in prophylaxis and treatment of recombinant TNF intoxication was determined. Pathogenic role of induced TNF in the development of NSAIDs-gastropathy was specified for the first time; possibility of its prophylaxis using pentoxifylline was shown. High effectiveness and safety of NSAIDs and pentoxifylline combination in treatment of rheumatoid arthritis and high effectiveness and safety of pentoxifylline and GCS combination in treatment of sepsis were theoretically justified and clinically verified.

Field of application: pharmacology, clinical pharmacology, therapy, surgery, intensive care, infectious diseases.