

УДК 616.9
DOI: 10.26435/UC.V0I1(38).626

**А.Н. Колесников, Е.И. Гридасова, Е.А. Кучеренко, Л.Г. Кварацхелия,
В.В. Гончаров, Р.В. Скоробогатый**

ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА ПРИ COVID-19 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Любая разработка новых лекарств от этого заболевания потребует времени, которого у нас сейчас нет
Pugazhenthan Thangaraju et al .

Повсеместное распространение и тяжелое течение COVID-19, вызываемого SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2), обусловило необходимость исследований в области патогенеза этого заболевания. Если раньше инфекция рассматривалась исключительно как респираторная, с поражением легких и развитием пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, то на данный момент экспертами доказан процесс поражения и сосудов человека. В современной литературе коронавирусную инфекцию – COVID-19 предлагают рассматривать как «микрососудистый COVID-19 обструктивный тромбовоспалительный синдром сосудов легких» – MicroCLOTS, делая акцент на два основных патогенетических механизма – воспалительную реакцию и микроваскулярный тромбоз [1, 2, 6, 10, 12, 16, 18, 20].

Фаза цитокинового шторма COVID-19 связана с повышенным производством ряда воспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1, IL-6 и др. В серии исследований Giamarellos-Bourboulis EJ и др. описана повышенная индуцируемость TNF- α в макрофагах в присутствии вируса SARS-CoV-2. TNF-альфа, как главный регулятор цитокинов, считается ключевым как при иммунном пневмоните, так и при остром повреждении миокарда, наблюдаемом при COVID-19 [10, 22].

Цитокины являются ключевыми медиаторами активации коагуляции, более того, воспаление не только приводит к активации коагуляции, но и коагуляция также влияет на воспалительную активность, то есть возникает порочный круг. Развитие эндотелиального тромбовоспалительного синдрома может поражать

как микрососудистое, так и макроциркуляторное русло внутренних органов (легкие, головной мозг и др.), приводить к прогрессированию полиорганной недостаточности, осложненному течению коронавирусной инфекции и, в ряде случаев, смерти больных [1,2,4,18].

Коагулопатия отмечается до 50% пациентов с тяжелыми проявлениями COVID-19 и 71,4% умерших пациентов. Увеличение d-димера является одним из наиболее характерных маркеров изменения свертывания крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19, рост которого часто используют в качестве прогностического параметра, указывающего на плохой исход. В связи с этим, согласно рекомендациям Международного Общества Специалистов по тромбозу и гемостазу, необходимо измерять уровень D-димера, протромбиновое время и число тромбоцитов у всех пациентов с COVID-19. Атипичной коагулопатии рядом авторов придается очень большое прогностическое значение, вплоть до того, что рекомендуется госпитализировать пациентов с повышенным уровнем D-димеров даже при отсутствии других клинических признаков заболевания, учитывая высокий риск заболеваемости и смертности в определенных группах больных (пожилые, с сопутствующей патологией...). Фактически значительное повышение уровня D-димера в крови свидетельствует о неспособности фибринолитической системы к расщеплению фибрина и не-

кротических тканей паренхимы легких [1, 3, 11, 16, 18, 19].

Ограниченные данные указывают на высокую частоту тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии ветвей легочной артерии у 40% пациентов, несмотря на использование стандартной дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) в большинстве случаев. Кроме того, сообщается о легочном микрососудистом тромбозе, который может играть роль в прогрессирующей легочной недостаточности [2, 3, 11].

Множество патогенетических механизмов нарушения как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза обуславливают развитие атипичной коагулопатии при COVID-19. Эти механизмы включают участие коагуляции, фибринолитической системы, тромбоцитов, эндотелиальных клеток и лейкоцитов. При этом, если нарушения коагуляции признаются всеми исследователями без исключения, то данные по нарушению сосудисто-тромбоцитарного гемостаза носят дискуссионный характер и требуют дальнейших исследований [2, 11, 21].

По мнению большинства авторов, нарушение первичного гемостаза при COVID-19 включают эндотелиальную дисфункцию, повышение фактора фон Виллебранда, активацию Toll-подобных рецепторов и активацию пути тканевого фактора. Тромбоциты после распознавания антигена активируются и взаимодействуют с лейкоцитами, облегчая выведение патогенов за счет активации лейкоцитов и образования сгустков. Тромбоциты являются ключевыми медиаторами воспаления и сенсорами инфекционных агентов благодаря взаимодействию рецепторов клеточной поверхности и патогенов (рецепторы распознавания патогенных паттернов) или производных иммунной системы (рецепторы Fc иммуноглобулина и рецепторы комплемента). Активация и взаимодействие между макрофагами, моноцитами, эндотелиальными клетками, тромбоцитами и лимфоцитами играют решающую роль в прокоагулянтном эффекте вирусных инфекций [4].

Мета-анализ Липпи и его коллег выявил значительно более низкое количество тромбоцитов у пациентов с тяжелым заболеванием (средняя разница: -31 Г/л, 95% ДИ: от -35 до -29 Г/л), при этом тромбоцитопения была связана с высокой вероятностью тяжелого течения заболевания (OR: 5,13; 95% CI: 1,81-14,58) [5]. Тромбоцитопению, генез которой до конца не выяснен, выявили у 20% умерших пациентов с COVID-19 и другие авторы [3, 11, 18].

В качестве лечебно-профилактического средства Международным обществом по тромбозам и гемостазу (ISTH) и Американским об-

ществом гематологов (ASH), рекомендованы низкомолекулярные гепарины, но их оптимальная эффективная дозировка уточняется [2, 3, 16, 18].

Пероральные антикоагулянты, включая варфарин, прямой ингибитор тромбина – дабигатран и ингибиторы фактора Ха – аписабан, ривароксабан, эдоксабан и бетриксабан, не следует использовать для лечения тромбоза у пациентов с COVID-19 из-за возможного негативного взаимодействия с противовирусными препаратами [3], хотя есть и альтернативная точка зрения [11, 21].

В связи с этим ряд авторов считает, что реологические свойства пентоксифиллина могут быть полезны для поддержания функции микрососудов и улучшения реологических свойств крови [6]. В то же время другие исследователи отмечают, что незначительное ингибирование тромбоцитов *in vitro*, связанное с пентоксифиллином, может не принести никакого терапевтического эффекта, связанного с этим, при COVID-19, но его антицитокиновый эффект может оказаться недорогой и легко доступной стратегией лечения [9, 10].

Пентоксифиллин – препарат (производное диметилксантина), улучшающий микроциркуляцию, оказывающий ангиопротективное действие, уменьшающий вязкость крови, повышающий эластичность эритроцитов, улучшающий микроциркуляцию и увеличивающий концентрацию кислорода в тканях. Повышение эластичности эритроцитов, по-видимому, обусловлено ингибированием фосфодиэстеразы и повышением в результате этого содержания циклической аденозинмонофосфорной кислоты в эритроцитах со снижением концентрации внутриклеточного кальция в гладких мышцах сосудов и в форменных элементах крови. Понижение вязкости крови может быть следствием уменьшения концентрации фибриногена в плазме и подавления агрегации эритроцитов и тромбоцитов [7, 10].

Пентоксифиллин оказывает слабое миотропное сосудорасширяющее действие, несколько уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, оказывает умеренное положительное инотропное действие, незначительно расширяет коронарные сосуды, способствует улучшению снабжения тканей кислородом, в наибольшей степени – в конечностях и в центральной нервной системе. [7, 10].

Кроме того, недавно было установлено, что пентоксифиллин обладает обширными противовоспалительными свойствами. Пентоксифиллин ингибирует 5'-нуклеотидазу и фосфодиэстеразу (PDE), что приводит к повышению уровня

цАМФ, увеличению активности протеинкиназы А и изменению регуляции транскрипции провоспалительных генов посредством модуляции пути NFκB/IκB. Пентоксифиллин подавляет уровни транскрипции и экспрессии TNFα, IL1b, IL6, IFNγ, ICAM1 и VCAM1. Вследствие ингибирования 5'-нуклеотидазы препарат снижает выработку аденозина и инозина из аденозинмонофосфата и инозинмонофосфата соответственно. Пентоксифиллин, по-видимому, способен подавлять патологически важный провоспалительный путь рецептора аденозина A2A. Все перечисленные механизмы способствуют выраженному противовоспалительному эффекту пентоксифиллина [8-10, 12, 13].

Было также показано, что пентоксифиллин влияет на ренин-ангиотензиновую систему *in vitro*, ингибируя экспрессию рецептора ангиотензина 1, то есть применение пентоксифиллина может являться многообещающим полезным терапевтическим инструментом при COVID-19, поскольку ренин-ангиотензиновая система является одной из наиболее важных систем, активируемых во время окислительного стресса. Эффекты пентоксифиллина на восстановление уровней глутатиона, поддержание жизнеспособности митохондрий, ингибирование продукции TNFα и сохранение микрососудистого кровотока, наряду с сообщениями об улучшении функции эндотелия и свертывания крови, способствовали его использованию при лечении неонатального сепсиса, что способствовало сокращению госпитализации и смертности [12].

Более того, в контексте COVID-19 пентоксифиллин продемонстрировал улучшение прогноза при экспериментальных моделях ОРДС. Реологические свойства пентоксифиллина могут быть полезны при атипичных проявлениях ОРДС, связанных с COVID-19, характеризующихся выраженной гипоксемией с сохранением дыхательной механики. Это предполагает, что потеря регуляции легочной перфузии и гипоксическая вазоконстрикция (вазоплегия) могут быть связаны с синдромом обструктивного воспалительного тромбоза микрососудов в легких (MicroCLOTS), который включает воспаление эндотелиальных сосудистых поражений и нарушение регуляции гемостаза. Высокая концентрация ACE2 в эндотелиальных клетках артерий, вен и гладкомышечных клетках артерий способствует репликации вируса наряду с вторичным повреждением клеток, в результате чего высвобождаются алармины, которые образуются во время гибели клеток, тем самым вызывая врожденный иммунный ответ хозяина через различные механизмы, включая активацию компле-

мента через лектин и альвеолярных макрофагов через TNF-α и другие медиаторы [12, 16].

Пентоксифиллин является неспецифическим ингибитором фосфодиэстеразы и действует через путь циклического АМФ, подавляя продукцию TNFα в макрофагах. Пентоксифиллин может дозозависимо подавлять продукцию TNFα как на уровне мРНК, так и на уровне биологической активности. Пентоксифиллин также модулирует IFN- и другие молекулы, такие как молекула внутриклеточной адгезии типа 1 (ICAM-1), молекула сосудистой клеточной адгезии типа 1 (VCAM-1) и CRP. Несколько исследований подтвердили, что пентоксифиллин является эффективным ингибитором TNFα и в течение последнего десятилетия особенно тщательно изучался как потенциальное средство для лечения алкогольного гепатита. Есть данные, что пентоксифиллин снижает высвобождение цитокинов из легочных макрофагов у пациентов с саркоидозом. [10, 12, 22].

В 2006 году Barnard et al. протестировали влияние пентоксифиллина на репликацию SARS-CoV *in vitro* и на мышинной модели экспериментальной инфекции. Хотя они не обнаружили эффективного ингибирования репликации SARS-CoV *in vitro*, в других экспериментальных исследованиях пентоксифиллин показал слабый, статистически незначимый эффект в подавлении репликации вируса в легких мышей [8, 15].

Исследования российских ученых демонстрируют противовирусную активность пентоксифиллина *in vitro* против многих вирусов, включая устойчивый к ацикловиру вирус простого герпеса, вирус оспы, ротавирус, вирус клещевого энцефалита, вирус японского энцефалита и вирус Западного Нила [14]. Противовирусная активность этого препарата обусловлена подавлением регуляции NF κB и факторов транскрипции NFAT, которые необходимы для репликации вируса [13].

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном Ardizzoia et al., где эффект комбинации пентоксифиллина и стандартного лечения сравнивался со стандартным лечением онкологических больных с респираторным дистресс-синдромом, в группе пациентов, получавших пентоксифиллин, наблюдалось улучшение клинических показателей без каких-либо токсических эффектов [13].

В дополнение к противовоспалительным и гемореологическим свойствам пентоксифиллин также подавляет фиброз тканей, блокируя TGF-β1 и предотвращая отложение коллагена I типа. Несколько исследований *in vitro* показали, что пентоксифиллин ингибирует пролиферацию фибробластов и продукцию вне-

клеточного матрикса, а клинические исследования продемонстрировали, что введение пентоксифиллина пациентам с ожирением снижает уровень в плазме крови ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Эти результаты побудили Lee J.G. и его коллег проверить эффект введения пентоксифиллина на экспериментальной модели радиационно-индуцированного фиброза легких у крыс, при этом обнаружилось снижение уровней экспрессии как фибронектина, так и PAI-1. Это особенно актуально в свете свидетельств того, что экспрессия PAI-1 повышена при фиброзных патологических состояниях. Действительно, PAI-1 способствует снижению скорости фибринолиза и последующему снижению деградации компонентов внеклеточного матрикса, включая фибронектин, что приводит к фиброзу тканей. Поскольку клинических рекомендаций по лечению фиброза легких нет, в настоящее время пентоксифиллин рекомендуется для профилактики и лечения этого состояния [23,24,25].

Таким образом, пентоксифиллин, неспецифический ингибитор фосфодиэстераз и геморегуляторный фактор, проявляет многосторонние свойства, которые могут использоваться в профилактике и лечении осложнений, связанных с COVID-19 [17].

Во-первых, пентоксифиллин подавляет синтез различных провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6 и др.) и предотвращает активацию, пролиферацию, адгезию, поляризацию и гемотаксис Т-клеток и нейтрофилов [17].

Во-вторых, пентоксифиллин противодействует ингибирующему эффекту TNF- α на синтез сурфактанта человеческими пневмоцитами II типа, что является ключевым механизмом патогенеза ОРДС [17].

В-третьих, пентоксифиллин подавляет агрегацию тромбоцитов и способствует фибринолитической активности, что может снизить риск тромбозов [17].

В-четвертых, он оказывает кардиозащитное действие, опосредованное его полезными гемореологическими, антитромбоцитарными и противовоспалительными свойствами [17].

Целесообразность применения пентоксифиллина на сегодняшний день остается дискуссионной и требует дальнейших исследований. По мнению одних авторов, пентоксифиллин можно рассматривать как один из «идеальных кандидатов» для лечения COVID-19. По мнению других, ни одно клиническое исследование не показало какой-либо пользы от антитромбоцитарной терапии, а незначительное ингибирование тромбоцитов *in vitro*, связанное с пентоксифиллином, может не принести никакого терапевтического эффекта при COVID-19 и даже усугубить имеющуюся тромбоцитопению у части больных COVID-19, хотя его антицитокинный эффект достоверно доказан [13].

Пентоксифиллин может применяться в пероральной форме с хорошей биодоступностью (0,4-1,2 г в день) или вводиться в виде внутривенной инфузии. Также был разработан ингаляционный препарат, первоначально предназначенный для новорожденных. При COVID-19 цитокиновый шторм, по-видимому, приоритетно сосредоточен в ткани легких, и, соответственно, ингаляционный гепарин и пентоксифиллин могут быть оптимальным методом доставки в самых высоких концентрациях, где пентоксифиллин наиболее эффективен, с минимальным системным воздействием [10,11]. Однако, на наш взгляд, вопрос: «Что является более эффективным при лечении COVID-19 – менее сильный системный эффект пентоксифиллина при в/в инфузии (с воздействием на реологию всех органов) или более сильный локальный эффект только на легкие?» – при ингаляционном введении требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в основе патогенеза COVID-19 лежат 2 основных повреждающих фактора – гипервоспалительная реакция из-за инвазии SARS-CoV-1 в дыхательные пути и системное нарушение коагуляции. По нашему мнению, профиль действия пентоксифиллина отвечает нескольким звеньям патофизиологии COVID-19: подавляет уровни транскрипции и экспрессии провоспалительных агентов и оказывает дезагрегантный эффект с улучшением реологических свойств крови. Это оправдывает его клинические испытания для профилактики или лечения тяжелой коронавирусной инфекции COVID-19.

А.Н. Колесников, Е.И. Гридасова, Е.А. Кучеренко, Л.Г. Кварацхелия, В.В. Гончаров, Р.В. Скоробогатый

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА ПРИ COVID-19 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Повсеместное распространение и тяжелое течение COVID-19 обусловило необходимость исследований в области патогенеза этого заболевания. В современной литературе COVID-19 рассматривают как тромбовоспалительный синдром сосудов, имеющий 2 основных патогенетических механизма – воспалительную реакцию и микроваскулярный тромбоз. Коагулопатия отмечается до 50% пациентов с тяжелыми проявлениями COVID-19. Следовательно, патогенетическая терапия COVID-19 должна включать антикоагулянтную терапию. Международным обществом по тромбозам и гемостазу (ISTH) и Американским обществом гематологов (ASH) для лечения COVID-19

рекомендованы низкомолекулярные гепарины, но их оптимальная дозировка неизвестна. В то же время пероральные антикоагулянты не следует использовать для лечения тромбоза у пациентов с COVID-19 из-за возможного негативного взаимодействия с противовирусными препаратами. В связи с этим ряд авторов считает, что пентоксифиллин может быть полезен для улучшения реологии крови и лечения пациентов с COVID-19, чему и посвящен данный обзор.

Ключевые слова: COVID-19, тромбовоспалительный синдром, коагулопатия, пентоксифиллин, D-димер.

A.N. Kolesnikov, E.I. Gridasova, E.A. Kucherenko, L.G. Kvaratskhelia, V.V. Goncharov, R.V. Skorobogaty

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

FEASIBILITY OF USING PENTOXYPHYLLINE IN COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

In summary, the ubiquitous spread and severe course of COVID-19 necessitated research into the pathogenesis of the disease. In the modern literature, COVID-19 is considered as thrombo-inflammatory vascular syndrome, which has 2 main pathogenetic mechanisms – an inflammatory reaction and microvascular thrombosis. Coagulopathy occurs in up to 50% of patients with severe manifestations of COVID-19. Therefore, pathogenetic therapy should COVID-19 include anticoagulant therapy. The International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and the American Society of Hematologists (ASH)

recommended low molecular weight heparins for the treatment of COVID-19, but their optimal dosage is unknown. At the same time, oral anticoagulants should not be considered for the treatment of thrombosis in patients with COVID-19, due to the possible negative interaction with antiviral drugs. In this regard, a number of authors believe that pentoxifylline may be useful for improving blood rheology and treating patients with COVID-19, which is what this review is dedicated to.

Key words: COVID-19, thrombo-inflammatory syndrome, coagulopathy, pentoxifylline, D-dimer.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F., Rovere-Querini P., Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22 (2): 95-97.
2. Komiyama M., Hasegawa K. Anticoagulant Therapy for Patients with Coronavirus Disease 2019: Urgent Need for Enhanced Awareness. *Eur Cardiol.* 2020; 15: e58. doi: 10.15420/ecr.2020.24.
3. Miesbach W., Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149
4. Giannis D., Ziogas I., Gianni P+. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
5. Lippi G., Plebani M., Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
6. DiNicolantonio J., Barroso-Aranda J. Harnessing adenosine A2A receptors as a strategy for suppressing the lung

REFERENCES

1. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F., Rovere-Querini P., Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22 (2): 95-97.
2. Komiyama M., Hasegawa K. Anticoagulant Therapy for Patients with Coronavirus Disease 2019: Urgent Need for Enhanced Awareness. *Eur Cardiol.* 2020; 15: e58. doi: 10.15420/ecr.2020.24.
3. Miesbach W., Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149
4. Giannis D., Ziogas I., Gianni P+. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
5. Lippi G., Plebani M., Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
6. DiNicolantonio J., Barroso-Aranda J. Harnessing adenosine A2A receptors as a strategy for suppressing the lung

- inflammation and thrombotic complications of COVID-19: Potential of pentoxifylline and dipyridamole. 2020;143: 110051. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110051
7. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». URL: <https://www.vidal.ru/drugs/products>
 8. Konrad F., Neudeck G., Vollmer I., Ngamsri K., Thiel M., Reutershan J. Protective effects of pentoxifylline in pulmonary inflammation are adenosine receptor A2A dependent. 2013; 27 (9): 3524-35. doi: 10.1096/fj.13-228122
 9. Stafford N, Arnold A, Sangwaiya A, Manglam V, Arnold JD. Pentoxifylline is an inexpensive and widely available oral anti-tumour necrosis factor agent for prevention or treatment of cytokine storm in COVID-19. *BMJ*. 2020; 369: m1573
 10. Hendry B., Stafford N., Arnold A., Sangwaiya A., Manglam V., Stuart D. Rosen, 3 and Jayantha Arnold 2. Hypothesis: Pentoxifylline is a potential cytokine modulator therapeutic in COVID-19 patients. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109988. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109988
 11. Kipshidze N., Dangas G., White C., Kipshidze N., Siddiqui F., BDS, Lattimer C., Carter C., Fareed J. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1076029620936776. doi: 10.1177/1076029620936776
 12. Maldonado V., Loza-Mejía M., Chávez-Alderete J. Repositioning of pentoxifylline as an immunomodulator and regulator of the renin-angiotensin system in the treatment of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109988. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109988
 13. Thangaraju P., Gurunthalingam M., Varthya S., Venkatesan S., Thangaraju E. COVID-19: Older drugs for a novel disease – Chloroquine, hydroxychloroquine, and possible Pentoxifylline – set to start the second innings? *J Family Med Prim Care*. 2020; 9 (5): 2172-2175. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_422_20
 14. Амвросьева Т.В., Вотяков В.И., Андреева О.Т., Владыко Г.В., Николаева С.Н., Орлова С.В. и др. Новые свойства трентала как ингибитора вирусной активности с широким спектром действия. *Вопросы Вирусологии*. 1993; 38: 230-233.
 15. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, Chan PK, Sidwell RW. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice. *Antivir Chem Chemother*. 2006;17 (5): 275-84. doi: 10.1177/095632020601700505
 16. Renzi S., Landoni G., Zangrillo A., Ciceri F. MicroCLOTS pathophysiology in COVID 19. *Korean J Intern Med*. 2020. URL: <https://www.kjim.org/upload/kjim-2020-336.pdf>. doi: 10.3904/kjim.2020.336
 17. Assimakopoulos S., Seintis F., Marangos M.. Pentoxifylline and complicated COVID-19: A pathophysiologicaly based treatment proposal *Med Hypotheses*. 2020; 143: 109926. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109926
 18. Thachil J, Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., Iba, T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1023-1026.
 19. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768
 20. Robert L. Medcalf, Charithani B. Keragala, Paul S. Myles. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2118-2122. doi: 10.1111/jth.14960
 21. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 30 сентября 2020 г. N2 1132 «Об утверждении клинических протоколов лечения и наблюдения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19»
 22. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020; inflammation and thrombotic complications of COVID-19: Potential of pentoxifylline and dipyridamole. 2020;143: 110051. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110051
 7. Spravochnik Vidal «Lekarstvennyye preparaty v Rossii». URL: <https://www.vidal.ru/drugs/products> (In Russian).
 8. Konrad F., Neudeck G., Vollmer I., Ngamsri K., Thiel M., Reutershan J. Protective effects of pentoxifylline in pulmonary inflammation are adenosine receptor A2A dependent. 2013; 27 (9): 3524-35. doi: 10.1096/fj.13-228122
 9. Stafford N, Arnold A, Sangwaiya A, Manglam V, Arnold JD. Pentoxifylline is an inexpensive and widely available oral anti-tumour necrosis factor agent for prevention or treatment of cytokine storm in COVID-19. *BMJ*. 2020; 369: m1573
 10. Hendry B., Stafford N., Arnold A., Sangwaiya A., Manglam V., Stuart D. Rosen, 3 and Jayantha Arnold 2. Hypothesis: Pentoxifylline is a potential cytokine modulator therapeutic in COVID-19 patients. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109988. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109988
 11. Kipshidze N., Dangas G., White C., Kipshidze N., Siddiqui F., BDS, Lattimer C., Carter C., Fareed J. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1076029620936776. doi: 10.1177/1076029620936776
 12. Maldonado V., Loza-Mejía M., Chávez-Alderete J. Repositioning of pentoxifylline as an immunomodulator and regulator of the renin-angiotensin system in the treatment of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109988. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109988
 13. Thangaraju P., Gurunthalingam M., Varthya S., Venkatesan S., Thangaraju E. COVID-19: Older drugs for a novel disease – Chloroquine, hydroxychloroquine, and possible Pentoxifylline – set to start the second innings? *J Family Med Prim Care*. 2020; 9 (5): 2172-2175. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_422_20
 14. Amvros'eva T.V., Votyakov V.I., Andreeva O.T., Vladyko G.V., Nikolaeva S.N., Orlova S.V. i dr. Novye svoystva trentala kak ingibitora virusnoi aktivnosti s shirokim spektrom deistviya. *Voprosy Virusologii*. 1993; 38: 230-233 (in Russian).
 15. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, Chan PK, Sidwell RW. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice. *Antivir Chem Chemother*. 2006;17 (5): 275-84. doi: 10.1177/095632020601700505
 16. Renzi S., Landoni G., Zangrillo A., Ciceri F. MicroCLOTS pathophysiology in COVID 19. *Korean J Intern Med*. 2020. URL: <https://www.kjim.org/upload/kjim-2020-336.pdf>. doi: 10.3904/kjim.2020.336
 17. Assimakopoulos S., Seintis F., Marangos M.. Pentoxifylline and complicated COVID-19: A pathophysiologicaly based treatment proposal *Med Hypotheses*. 2020; 143: 109926. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109926
 18. Thachil J, Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., Iba, T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1023-1026.
 19. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768
 20. Robert L. Medcalf, Charithani B. Keragala, Paul S. Myles. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2118-2122. doi: 10.1111/jth.14960
 21. Klinicheskii protokol lecheniya bol'nykh novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19, nakhodyashchikhsya na stacionarnom lechenii v meditsinskikh organizatsiyakh gosudarstvennoi sistemy zdravookhraneniya goroda Moskvy. Prikaz Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy ot 30 sentyabrya 2020 g. N2 1132 «Ob utverzhdanii klinicheskikh protokolov lecheniya i nablyudeniya bol'nykh novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19» (in Russian).
 22. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020;

- with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020; 27 (6): 992-1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
23. Lin S.L., Chen R.H., Chen Y.M. Pentoxifylline attenuates tubulointerstitial fibrosis by blocking Smad3/4-activated transcription and profibrogenic effects of connective tissue growth factor. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2702-2713.
24. Lee J.G., Shim S., Kim M.J. Pentoxifylline regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression and protein kinase A phosphorylation in radiation-induced lung fibrosis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 1279280. URL: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2017/1279280.pdf> doi: 10.1155/2017/1279280
25. Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T., Hanania N.A., Ludwig M. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest*. 2019; 156: 150-162. doi: 10.1016/j.chest.2019.03.033
- 27 (6): 992-1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
23. Lin S.L., Chen R.H., Chen Y.M. Pentoxifylline attenuates tubulointerstitial fibrosis by blocking Smad3/4-activated transcription and profibrogenic effects of connective tissue growth factor. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2702-2713.
24. Lee J.G., Shim S., Kim M.J. Pentoxifylline regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression and protein kinase A phosphorylation in radiation-induced lung fibrosis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 1279280. URL: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2017/1279280.pdf> doi: 10.1155/2017/1279280
25. Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T., Hanania N.A., Ludwig M. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest*. 2019; 156: 150-162. doi: 10.1016/j.chest.2019.03.033