

## Пентоксифілін: можливості зменшення проявів хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка в похилому віці

В. Б. Шатило <sup>id A,E,F</sup>, Л. А. Бодрецька <sup>id \*A,B,C,D,E</sup>, І. С. Шаповаленко <sup>id B,C,D</sup>,  
Г. П. Войнаровська <sup>id B,C</sup>, Ж. С. Бутинець <sup>B,C</sup>

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

### Ключові слова:

хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, пентоксифілін, діастолічна дисфункція, якість життя, похилий вік.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 1(124).  
С. 24-31

\*E-mail:  
[lbodretska@gmail.com](mailto:lbodretska@gmail.com)

**Мета роботи** – вивчення впливу додаткового лікування пентоксифіліном на показники структурно-функціонального стану серця, функцію ендотелію, якість життя та фізичні можливості пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

**Матеріали та методи.** Ретроспективно за 67 історіями хвороб проаналізували показники структурно-функціонального стану серця, функцію ендотелію, якість життя та фізичні можливості пацієнтів старших за 60 років, які перебували під спостереженням у відділенні кардіології ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», 37 із них додатково до базисної терапії отримували пентоксифілін. Статистично результати опрацювали, застосовували пакети прикладних програм SPSS v. 22, Statistica 7.0, MedCalc stactical software v. 11.5.0.0. Вірогідність оцінювали за t-критерієм Стьюдента для непов'язаних і пов'язаних величин із поправкою Бонферроні, виконали кореляційний і двофакторний дисперсійний аналіз.

**Результати.** Під час проби з реактивною гіперемією виявили вірогідний додатковий вплив лікування пентоксифіліном на показники максимального кровотоку в мікросудинах передпліччя, що характеризують здатність ендотелію мікросудин до синтезу факторів релаксації. У хворих, які додатково отримували пентоксифілін, встановили вірогідно кращі показники розслаблення міокарда лівого шлуночка та зменшення гіпертрофії, ніж на стандартній терапії. Зареєстрували вірогідне збільшення дистанції ходьби на третьому році лікування у групі пацієнтів, котрі додатково приймали пентоксифілін. Не визначили різниці за впливом на якість життя хворих.

**Висновки.** Додавання пентоксифіліну до стандартної терапії хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою скоротливою здатністю лівого шлуночка сприяє вірогідному зменшенню гіпертрофії міокарда, поліпшенню діастолічного розслаблення, збільшенню об'ємної швидкості кровотоку в мікросудинах під час реактивної гіперемії; це, можливо, має додатковий вплив на стабілізацію клінічного перебігу захворювання та фізичні можливості хворих, як-от збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби. Результати є додатковим підтвердженням патогенетично обґрунтованої терапії пентоксифіліном пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою скоротливою здатністю лівого шлуночка, а отже цей препарат можна вважати потенційно перспективним для постійного лікування таких хворих.

### Key words:

chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, pentoxifylline, diastolic dysfunction, quality of life, aged.

Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (1), 24-31

## Pentoxifylline: possibilities to reduce manifestations of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in elderly

V. B. Shatylo, L. A. Bodretska, I. S. Shapovalenko, H. P. Voinarovska, Zh. S. Butynets

**The aim:** to study the effect of add-on pentoxifylline therapy on the structural and functional indicators of the heart state, endothelial function, quality of life and physical abilities in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction.

**Materials and methods.** The indicators of the structural and functional state of the heart, endothelial function, quality of life and physical abilities of patients older than 60 years, who were followed-up in the Department of Cardiology of the State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", based on 67 case histories, 37 of them were prescribed pentoxifylline as add-on therapy to the standard therapeutic regimen. Statistical data were calculated using modern application packages, in particular SPSS v.22, Statistica 7.0, MedCalc stactical software v.11.5.0.0. The significance level was assessed using paired and unpaired Student's t-test with Bonferroni corrections, and the correlation and two-way analysis of variance were performed.

**Results.** A significant additional effect of pentoxifylline treatment on the indicators of maximum blood flow in the forearm microvessels in response to the reactive hyperemia test, which characterizes the ability of the microvessel endothelium to synthesize relaxation factors, was detected. Patients who additionally received pentoxifylline showed significantly better indicators of left ventricular myocardial relaxation and reduction of hypertrophy than those on the standard therapy. There was a significant increase in walking distance in the third year of treatment in the patients who additionally received pentoxifylline. There was no difference in the impact on the quality of life of the patients.

**Conclusions.** The addition of pentoxifylline to the standard therapy in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction significantly reduces myocardial hypertrophy, improves diastolic relaxation, increases volumetric blood flow velocity in microvessels mediating reactive hyperemia, which may contribute to further stabilizing the clinical course of the disease and increasing 6-minute walking distance. The presented data are an additional evidence of pathogenetically reasonable therapy with pentoxifylline in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, which allows us to consider this drug as potentially promising for the routine treatment of such patients.

## Пентоксифиллин: возможности уменьшения проявлений хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в пожилом возрасте

В. Б. Шатило, Л. А. Бодрецкая, И. С. Шаповаленко, Г. П. Войнаровская, Ж. С. Бутынец

**Цель работы** – изучение влияния дополнительного лечения пентоксифиллином на показатели структурно-функционального состояния сердца, функцию эндотелия, качество жизни и физические способности больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

**Материалы и методы.** Ретроспективно по 67 историям болезней проанализировали показатели структурно-функционального состояния сердца, функцию эндотелия, качество жизни и физические способности пациентов старше 60 лет, которые были под наблюдением в отделении кардиологии ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», 37 из них в дополнение к базисной терапии принимали пентоксифиллин. Статистически результаты обработаны с применением прикладных программ SPSS v. 22, Statistica 7.0, MedCalc statistical software v. 11.5.0.0. Вероятность оценивали по t-критерию Стьюдента для несвязанных и связанных величин с поправкой Бонферрони, проведен корреляционный и двухфакторный дисперсионный анализ.

**Результаты.** Во время пробы с реактивной гиперемией установили вероятное дополнительное влияние лечения пентоксифиллином на показатели максимального кровотока в микрососудах предплечья, характеризующие способность эндотелия микрососудов к синтезу факторов релаксации. У больных, которые дополнительно принимали пентоксифиллин, зарегистрировали достоверно лучшие показатели расслабления миокарда левого желудочка и уменьшение гипертрофии, чем на стандартной терапии. Отмечено достоверное увеличение дистанции ходьбы на третьем году лечения в группе пациентов, дополнительно получавших пентоксифиллин. Не установлена разница влияния на качество жизни больных.

**Выводы.** Добавление пентоксифиллина к стандартной терапии больным хронической сердечной недостаточностью с сохраненной сократительной способностью левого желудочка приводит к достоверному уменьшению гипертрофии миокарда, улучшению диастолического расслабления, увеличению объемной скорости кровотока в микрососудах при создании реактивной гиперемии; это, возможно, имеет дополнительное влияние на стабилизацию клинического течения заболевания, увеличение дистанции 6-минутной ходьбы. Представленные данные – дополнительное подтверждение патогенетически обоснованной терапии пентоксифиллином больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной сократительной способностью левого желудочка, что позволяет считать этот препарат потенциально перспективным для постоянного лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:**  
хроническая  
сердечная  
недостаточность  
с сохраненной  
фракцией выброса  
левого желудочка,  
пентоксифиллин,  
диастолическая  
дисфункция,  
качество жизни,  
пожилой возраст.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 1(124).  
С. 24-31

Захворювання серцево-судинної системи (ССС), як-от хронічна серцева недостатність (ХСН), залишаються серед провідних причин смерті та зниження якості життя людей унаслідок високого ризику зменшення фізичних можливостей і фінансових витрат людей у світі. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН становить 1,5–5,5 % у загальній популяції, тобто від 3 до 15 млн людей у світі [2,10,16]. Як показало дослідження ЕПОХА-О-ХСН, в європейській частині Російської Федерації поширеність ХСН у дорослого населення становить 5 %, якщо екстраполювати ці дані на Україну, то кількість пацієнтів із маніфестованою ХСН наближається до 2 млн осіб [2,16].

За даними національного дослідження UNIVERS (2011 р.), у 86,1 % пацієнтів віком понад 60 років ХСН поєднувалася з артеріальною гіпертензією (АГ), у 86,2 % – ішемічною хворобою серця (ІХС), у 24,7 % – атеросклеротичним ураженням периферичних артерій, у 25,2 % – цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, у 86,6 % – ожирінням [2].

За даними епідеміологічних досліджень, у світі збільшується поширеність і кількість хворих на ХСН зі збереженими значеннями фракції викиду лівого шлуночка (ХСН з ФВ ЛШ) у загальній структурі патології. Це можна пояснити старінням населення, зростанням поширеності захворювань, що зумовлюють розвиток гіпертрофії та дифузного фіброзу в міокарді, хронічного асептичного запалення та мікроциркуляторні зміни кровотоку, а також поліпшенням методів діагностики захворювання [3,12,13].

Важливе значення має поширеність у популяції АГ, ЦД 2 типу, ожиріння, атеросклерозу, тобто захворювань,

що мають спільні з ХСН з ФВ ЛШ патогенетичні механізми виникнення та прогресування [1,4,12]. Так, у дослідженнях, що здійснені в 1990–2000 рр. (Helsinki Again Study, 1997; Strong Heart Study, 2000; Cardiovascular Heart Study, 2001; EPICA, 2002), виявляли від 40 % до 52 % випадків ХСН з ФВ ЛШ, а в пізніших (ЕПОХА-О-ХСН, 2014) – до 78 % [3,16]. У національному дослідженні UNIVERS виявлено, що 67 % обстежених мали ХСН з ФВ ЛШ [2].

Нині вважають, що ХСН з ФВ ЛШ – поширений стан, який має важливе медико-соціальне значення через збільшення частоти госпіталізацій і смертності хворих із приводу її декомпенсації. Причиною цього є відсутність препаратів для лікування захворювання, бо чинні рекомендації передбачають лікування основного захворювання без ефективної патогенетичної терапії контролю прогресування ХСН [2,3,8]. Важливим, безумовно, є вік хворих, оскільки поява порушень діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) характерна для осіб віком понад 60 років. Це підтверджено в багатьох дослідженнях, зокрема під час вивчення особливостей гемодинаміки при негоспітальних пневмоніях [4,6].

Розвиток ХСН під час цих захворювань зумовлений спільними патогенетичними механізмами, що призводять до розвитку фіброзу міокарда, а отже й до підвищення жорсткості з розвитком діастолічної дисфункції лівого шлуночка [7,14]. Насамперед має значення розвиток хронічного асептичного внутрішньосудинного запалення з підвищенням рівня інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) та фактора некрозу пухлин α (ФНП-α), який здебільшого реалізується в микросудинному руслі, зумовлюючи мікроциркуляторні порушення, ендотеліальну дисфункцію.

Опубліковано роботи, в яких показано: ФНП- $\alpha$  відповідальний за активність внутрішньосудинного запалення, роз'єднання  $\beta$ -адренорецепторів та аденілатциклази, посилення апоптозу міокардіоцитів, ендотеліальну дисфункцію, збільшення продукції індукційної NO-синтази, підвищення активності ендотеліну-1, зниження кровотоку у скелетних м'язах, інсулінорезистентність [9,11]. Є також роботи, в яких встановили порушення функціонування внутрішньоклітинних сигнальних платформ через блокаду передавання сигналів циклічним гуанозинмонофосфатом (цГМФ), що призводить до порушення реалізації ефектів оксиду азоту (зменшення його біодоступності), передсердного та мозкового натрійуретичних пептидів [5,12].

Пентоксифілін має велику доказову базу для лікування перфузійних розпадів у хворих із комплексною кардіоваскулярною патологією. Дія препарату різна: збільшення синтезу простагліцину, зменшення утворення тромбосану А2 в ендотеліальних клітинах, зниження концентрації фібриногену у плазмі крові, блокада фосфодіестерази (збільшує концентрацію циклічного аденозинмонофосфату у тромбоцитах), блокада аденозинових рецепторів (підвищує еластичність еритроцитів шляхом активації процесів гліколізу та збільшення вмісту аденозинтрифосфату в мембранах, що особливо важливо для капілярного кровотоку, де діаметр судини менший за діаметр еритроцита) [5,15].

Відомо, що пентоксифілін здатен інгібувати продукцію ФНП- $\alpha$  шляхом пригнічення транскрипції на рівні гена *in vitro* та *in vivo*, запобігаючи надмірному синтезу цитокіну. Підвищення рівня ФНП- $\alpha$  відбувається під час захворювань, у патогенезі яких важливу роль відіграє хронічне стерильне внутрішньосудинне запалення, характерне для вік-залежних патологій (цукровий діабет 2 типу, атеросклероз і його клінічні прояви, ІХС і ХСН). Прямий зв'язок між ХСН і продукцією ФНП- $\alpha$  встановлений у дослідженні В. Levine. Під час вивчення рівнів ФНП- $\alpha$  в сироватці крові пацієнтів із ХСН і ФВЛШ менше ніж 35 % автори встановили такі показники:  $115 \pm 25$  од./мл, у групі контролю –  $9 \pm 3$  од./мл,  $p < 0,001$ ) [11].

Ефективність пентоксифіліну у хворих на ХСН вивчали в низці досліджень. Так, призначення цього препарату в дозі 1200 мг/добу пацієнтам із ДКМП призвело до зниження рівня ФНП- $\alpha$  у плазмі, збільшення ФВЛШ (від 26,8 % до 38,7 %,  $p < 0,04$ ) і регресу клінічних симптомів ХСН. Отже, можна припустити, що лікування пентоксифіліном може блокувати патогенетичні механізми розвитку ХСН з ФВЛШ.

Безумовно, патогенез ХСН з ФВЛШ принципово відрізняється від механізмів розвитку ХСН зі зниженою систолічною функцією ЛШ і потребує продовження вивчення патофізіологічних основ розвитку діастолічної дисфункції ЛШ, своєчасної діагностики, профілактики та лікування супутніх захворювань, що є основою розвитку цієї патології, важливим є також пошук нових класів лікарських препаратів, спрямованих на профілактику та лікування ХСН з ФВЛШ.

### Мета роботи

Вивчення впливу додаткового лікування пентоксифіліном на показники структурно-функціонального стану

серця, функцію ендотелію, якість життя та фізичні здатності пацієнтів із ХСН з ФВЛШ.

### Матеріали і методи дослідження

Ретроспективно проаналізували 67 історій хвороб пацієнтів (29 чоловіків і 38 жінок) віком понад 60 років із діагнозами ІХС, дифузний та/або післяінфарктний кардіосклероз, ХСН з ФВЛШ Іа–ІІб ст., NYHA II–III, ГХ I–II ст., ЦД 2 типу, атеросклероз периферичних артерій. Пацієнти перебували під спостереженням у відділенні кардіології ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» у 2012–2019 рр. і були обстежені за цей період мінімум тричі.

Обрали 37 історій хвороб пацієнтів, які додатково до базисної терапії отримували пентоксифілін (у період госпіталізації – латрен в/в крапельно 100 мг/добу, курс 10 днів; надалі протягом 3 місяців – пентоксифілін *per os* 800–1200 мг/добу) через наявність у них порушень периферичного кровообігу на тлі наявних захворювань, а також 30 історій хвороб пацієнтів на стандартній терапії (бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, статини, антитромботичні препарати, цукрознижувальна терапія). З аналізу виключали хворих із вадами серцевих клапанів, запальними ураженнями серця, клінічно значущою неврологічною патологією (гострі порушення мозкового кровообігу, дисциркуляторна енцефалопатія III ст., деменція різного ґенезу), онкологічними захворюваннями, гострими й іншими важкими хронічними патологіями, що могли б вплинути на результати дослідження; не залучали в дослідження також пацієнтів, нехильних до постійної терапії, що визначали за опитуванням Моріскі–Гріна.

Усіх пацієнтів під час кожної госпіталізації комплексно обстежували, визначаючи наявність чи відсутність порушень гемодинаміки, структурно-функціональних змін серця, ендотеліальної дисфункції. Критерій діагнозу ХСН з ФВЛШ – виявлення порушення розслаблення та ознаки гіпертрофії ЛШ, збільшення розмірів лівого передсердя (ЛП) при нормальній систолічній функції ЛШ (ФВЛШ  $>50$  %), а також клінічні ознаки серцевої недостатності та зменшення дистанції ходьби за 6 хв менше ніж 550 метрів.

Параметри центральної гемодинаміки, систолічної та діастолічної функції, структурно-функціональних особливостей лівого шлуночка та маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) оцінювали, використовуючи двовимірну ехокардіографію з доплерографічним дослідженням на апараті Xario SSA-660A (Toshiba, Японія) за стандартною методикою з використанням датчика PST-30BT 3,0 МГц.

Вивчали такі показники: кінцево-систолічний, кінцево-діастолічний розмір та об'єм лівого шлуночка (КСР, КДР, КСО, КДО), товщина міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) у діастолу; розраховували відносну товщину стінок ЛШ. Величину КСО, КДО, ударного об'єму (УО) і фракцію викиду ЛШ розраховували за методом Сімпсона (у двох взаємно перпендикулярних проєкціях), масу міокарда лівого шлуночка – за формулою Penn-convention (R. B. Devereux, N. Reichek). Для оцінювання діастолічної функції серця використовували рекомендації Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC, 2019 р.),

**Таблиця 1.** Рівень об'ємної швидкості кровотоку під час створення реактивної гіперемії на тлі терапії пентоксифіліном ( $\bar{X} \pm m$ )

Показник, одиниці вимірювання	Базисна терапія (n = 30)				Базисна терапія + пентоксифілін (n = 37)			
	До лікування	На тлі терапії			До лікування	На тлі терапії		
		1 рік	3 роки	$P_{1,2}$ , $P_{1,3}$		1 рік	3 роки	$P_{1,2}$ , $P_{1,3}$
ПМ вих., пф. од.	4,31 ± 0,16	4,33 ± 0,16	4,35 ± 0,14	0,048 0,000	4,32 ± 0,02	4,33 ± 0,01	4,35 ± 0,01	0,079 0,008
ПМ max, пф. од.	5,86 ± 0,32	5,99 ± 0,30	5,97 ± 0,03	0,000 0,000	5,89 ± 0,04	6,04 ± 0,03	6,10 ± 0,03	0,000 0,000
РКК	136,01 ± 0,99	138,56 ± 0,94	137,28 ± 0,88	0,000 0,003	136,32 ± 0,97	139,58 ± 0,81	140,14 ± 0,82	0,000 0,000

**РКК:** резерв капілярного кровотоку; **ПМ:** показник мікроциркуляції.

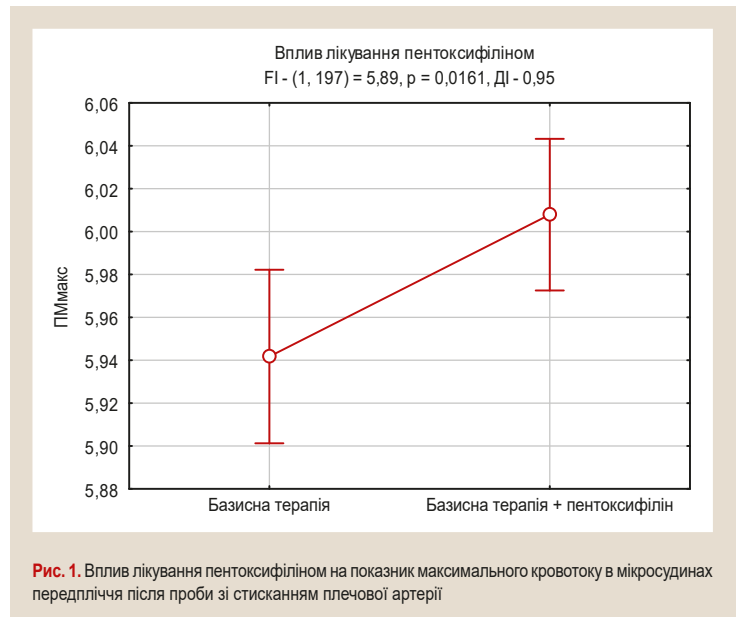
вивчали показники трансмітрального кровотоку (ТМК): максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього передсердного (А) наповнення ЛШ, їхнє співвідношення (Е/А), рух фіброзного кільця мітрального клапана (імпульсний тканинний доплер (ТДИ). Визначали швидкість раннього (e') та пізнього (a') діастолічного руху латерального та септального сегмента, розраховували співвідношення E/e' для визначення кінцево-діастолічного тиску у ЛШ [7]. Тиск у легеневій артерії розраховували за швидкістю максимальної регургітації на трикуспідальному клапані за формулою Бернуллі, враховуючи центральний венозний тиск, що визначається за діаметром і ступенем колабування нижньої порожнистої вени. Вимірювання індексували до площі поверхні тіла, яку розраховували за формулою Дюбуа.

Судинну функцію ендотелію визначали методом лазерної доплерівської флоуметрії на апараті Transonik (США) за розробленою нами методикою (патент № 2001074868). Оцінювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя у спокої, а також після функціональної проби зі створенням реактивної гіперемії, що характеризує здатність ендотелію до синтезу ендотеліальних факторів релаксації. Реактивну гіперемію створювали шляхом стискання судин плеча протягом 3 хв із тиском у манжеті, що на 50 мм рт. ст. перевищує рівень систолічного артеріального тиску. Оцінювали показник мікроциркуляції (ПМ) до стискання плечової артерії, максимальної об'ємної швидкості кровотоку на піку реактивної гіперемії, розраховували резерв капілярного кровотоку за формулою:

$$РКК = ПМ \text{ макс}/ПМ \text{ вих} \times 100 \text{ \%}.$$

Переносність фізичного навантаження вивчали за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою. Самопочуття оцінювали за результатами Міннесотського опитувальника якості життя, в якому окремо враховували бали за 4 критеріями: фізичні можливості хворого, емоційні, загальні, медичні фактори.

Статистично результати дослідження опрацювали, застосувавши прикладні програми SPSS v. 22, Statistica 7.0, MedCalc statistical software v. 11.5.0.0. Під час аналізу враховували характер розподілу даних. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою Office Excel 2007, Microsoft. Вірогідність міжгрупових різниць оцінювали за t-критерієм Стьюдента для непов'язаних величин, вірогідність відмінностей показників, що отримані під час повторних вимірювань, – за допомогою t-критерію Стьюдента для пов'язаних величин, вірогідність множинних порівнянь оцінювали Post Hoc критерієм із поправкою Бонферроні. Виконали ко-



**Рис. 1.** Вплив лікування пентоксифіліном на показник максимального кровотоку в мікросудинах передпліччя після проби зі стисканням плечової артерії

реляційний аналіз. Для об'єктивного порівняння впливу лікування пентоксифіліном на функціональні можливості хворих на ХСН зі ЗФВ ЛШ і визначення механізмів цього впливу виконали двофакторний дисперсійний аналіз, як фактор I взяли додаткове лікування пентоксифіліном, як фактор II – повторні вимірювання (фактор впливу тривалої базисної терапії).

## Результати

Виявили вірогідний вплив на характеристики мікросудинного кровотоку і тривалої базисної терапії, та додаткової терапії пентоксифіліном (табл. 1). За даними двофакторного дисперсійного аналізу визначили вірогідний додатковий вплив пентоксифіліну на показник максимального кровотоку під час проби зі стисканням плечової артерії (рис. 1).

Вивчили показники діастолічної функції ЛШ до та на тлі періодичного лікування пентоксифіліном. Виявили, що в пацієнтів із ХСН на тлі лікування поліпшуються показники, котрі характеризують діастолічну функцію міокарда ЛШ: вірогідно збільшується швидкість раннього розслаблення септального й латерального сегмента фіброзного кільця мітрального клапана, вірогідно зменшується відношення швидкості ТМК до швидкості розслаблення мітрального кільця (E/e'), що опосередковано свідчить про зниження кінцевого діастолічного

**Таблиця 2.** Показники діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих на ХСН з ФВ ЛШ на тлі лікування пентоксифіліном ( $\bar{X} \pm m$ )

Показник, одиниці вимірювання	Базисна терапія (n = 30), М				Базисна терапія + пентоксифілін (n = 37)			
	До лікування	На тлі терапії			До лікування	На тлі терапії		
		1 рік	3 роки	$P_{1,2}; P_{1,3}$		1 рік	3 роки	$P_{1,2}; P_{1,3}$
E, м/с	0,71 ± 0,37	0,69 ± 0,31	0,68 ± 0,03	0,133 0,057	0,69 ± 0,35	0,68 ± 0,29	0,67 ± 0,37	0,108 0,019
A, м/с	0,82 ± 0,38	0,81 ± 0,31	0,82 ± 0,03	0,545 0,674	0,82 ± 0,29	0,82 ± 0,29	0,82 ± 0,28	0,771 0,724
E/A	0,88 ± 0,05	0,87 ± 0,04	0,86 ± 0,04	0,572 0,157	0,89 ± 0,07	0,87 ± 0,06	0,85 ± 0,54	0,316 0,129
E' sept., см/с	5,60 ± 0,28	5,65 ± 0,26	5,67 ± 0,28	0,338 0,091	5,66 ± 0,27	5,94 ± 0,23	6,14 ± 0,25	0,000 0,000
E' lat., м/с	7,33 ± 0,57	7,34 ± 0,53	7,31 ± 0,48	0,806 0,861	8,48 ± 0,44	8,53 ± 0,39	8,68 ± 0,41	0,648 0,049
E/e'	10,64 ± 0,75	10,37 ± 0,64	10,23 ± 0,63	0,149 0,044	8,79 ± 0,59	8,41 ± 0,45	8,17 ± 0,25	0,044 0,000

**Таблиця 3.** Показники морфофункціонального стану міокарда ЛШ у хворих на ХСН з ФВ ЛШ на тлі лікування пентоксифіліном ( $\bar{X} \pm m$ )

Показник, одиниці вимірювання	Базисна терапія (n = 30)				Базисна терапія + пентоксифілін (n = 37)			
	До лікування	На тлі терапії			До лікування	На тлі терапії		
		1 рік	3 роки	$P_{1,2}; P_{1,3}$		1 рік	3 роки	$P_{1,2}; P_{1,3}$
iЛП, см/м <sup>2</sup>	2,26 ± 0,06	2,28 ± 0,05	2,35 ± 0,05	0,285 0,008	2,22 ± 0,04	2,22 ± 0,03	2,17 ± 0,07	0,988 0,374
МШП, см	1,32 ± 0,04	1,27 ± 0,04	1,25 ± 0,04	0,000 0,000	1,29 ± 0,04	1,23 ± 0,03	1,21 ± 0,03	0,000 0,000
ЗСЛШ, см	1,19 ± 0,03	1,15 ± 0,03	1,19 ± 0,03	0,000 0,914	1,18 ± 0,03	1,16 ± 0,02	1,15 ± 0,02	0,017 0,002
ВТС	0,53 ± 0,02	0,51 ± 0,01	0,52 ± 0,02	0,000 0,322	0,47 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,039 0,012
КСО, м	44,12 ± 2,27	40,41 ± 1,86	38,56 ± 1,67	0,002 0,000	43,67 ± 2,05	39,47 ± 1,71	35,54 ± 1,65	0,000 0,000
КДО, мл	99,93 ± 4,51	95,87 ± 3,73	94,90 ± 3,53	0,004 0,002	99,94 ± 4,06	96,61 ± 3,28	94,44 ± 1,65	0,002 0,001
СІ, мл/м <sup>2</sup>	30,14 ± 1,28	29,92 ± 1,10	30,42 ± 1,10	0,709 0,643	29,04 ± 1,13	29,49 ± 1,03	30,43 ± 0,97	0,359 0,021
ФВ, %	57,73 ± 3,98	64,11 ± 3,88	64,62 ± 3,67	0,018 0,000	60,11 ± 2,57	65,18 ± 2,27	64,53 ± 1,17	0,000 0,000
iММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	157,51 ± 10,11	146,06 ± 8,29	144,87 ± 7,44	0,000 0,013	163,78 ± 7,11	151,05 ± 5,45	146,06 ± 5,04	0,000 0,000
Швидкість ТР, м/с	2,41 ± 0,09	2,23 ± 0,94	2,19 ± 0,09	0,298 0,199	2,29 ± 0,08	2,24 ± 0,08	2,12 ± 0,07	0,552 0,066
Тиск в ЛА, мм рт. ст.	29,27 ± 1,83	26,62 ± 1,68	25,28 ± 1,67	0,380 0,195	27,00 ± 1,49	25,34 ± 1,21	24,21 ± 1,16	0,263 0,059

тиску в ЛШ (табл. 2). Щоб розділити вплив факторів лікування пентоксифіліном і базисної терапії на процеси розслаблення міокарда ЛШ, виконали двофакторний дисперсійний аналіз. Встановили вірогідний вплив фактора 1 (лікування пентоксифіліном) незалежно від базисної терапії на швидкість розслаблення латеральної стінки ЛШ, співвідношення E/e' (рис. 2).

Під час аналізу результатів ЕхоКГ виявили: пацієнти, які отримували і базисну терапію, і додатково пентоксифілін протягом кількох місяців щорічно у зв'язку з порушеннями периферичного кровообігу, мали вірогідне зменшення об'ємів, покращення скоротливої здатності, зменшення гіпертрофії ЛШ порівняно з початковим етапом обстеження (табл. 3). Тільки у групі, пацієнти якої отримували пентоксифілін, виявили вірогідне збільшення СІ на третьому році лікування. За даними двофакторного дисперсійного аналізу визначили вірогідний вплив лікування пентоксифіліном на ВТС ЛШ.

Результат терапії – вірогідне збільшення дистанції ходьби, за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою, з 258,52 ± 9,05 м до 266,32 ± 0,78 м (p = 0,009) за три роки лікування у групі пентоксифіліну та з 259,45 ± 9,56 м до 258,07 ± 9,69 м (p = 0,305) у групі стандартної терапії. Визначили також зменшення оцінки самопочуття за результатами Міннесотського опитувальника якості життя з 74,86 ± 0,47 бала до 71,31 ± 0,78 бала (p = 0,000) за три роки лікування у групі пентоксифіліну та з 74,71 ± 1,4 бала до 71,90 ± 0,57 бала (p = 0,001) у групі стандартної терапії; оцінка якості життя пацієнтами не відрізнялася у групах дослідження.

### Обговорення

Відомо, що хворі на ХСН з ФВ ЛШ мають ознаки ендотеліальної дисфункції, яку нині вважають однією головних причин погіршення переносності навантаження. Це пов'язано зі зменшенням вазодилатаційного резерву

дрібних артерій та артеріол. Так, під час фізичного навантаження в нормі збільшується кровотік через м'язи, які працюють. Це відбувається внаслідок розширення мікросудинного русла, що забезпечується ендотеліальною вазодилатацією у відповідь на збільшення активності NO-синтази, і виділення оксиду азоту (NO), що викликає розслаблення.

У багатьох дослідженнях показано, що пентоксифілін поліпшує функцію ендотелію при ХСН шляхом реалізації кількох механізмів: підвищення синтезу простагліцину – підтримка NO-незалежного механізму ендотеліопротекції, зниження синтезу тромбоксану, зниження активності внутрішньосудинного запалення внаслідок блокади синтезу фактора некрозу пухлин, поліпшення плинності та рідинних характеристик формених елементів крові, що є основною причиною можливого зниження об'ємної швидкості кровотоку та порушення перфузії органів і тканин [15]. У нашому дослідженні показано: лікування пентоксифіліном збільшує реакцію судин на пробу з реактивною гіперемією, що фактично є експериментальною моделлю короткочасної ішемії. Саме показник максимального кровотоку під час проби з реактивною гіперемією характеризує здатність мікроциркуляторного русла реагувати на ішемічні події шляхом збільшення синтезу факторів релаксації.

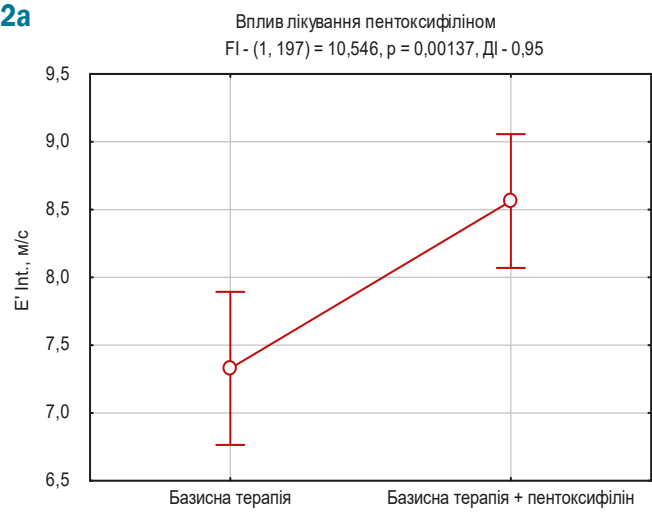
Відомо, що процес розслаблення міокарда визначається швидкістю актинміозинової дисоціації (активна, енергозалежна частина релаксації) та розтяганням еластичних структур міокарда, що стиснені під час систоли (пасивна, енергонезалежна частина релаксації). Очевидно, при мікросудинній недостатності наявна тканинна гіпоксія, що зумовлює істотне зниження метаболічного резерву міокарда, призводить до порушення енергозалежного процесу розслаблення міокарда та розвитку діастолічної дисфункції. У разі ендотеліальної дисфункції м'язи, що працюють, не отримують достатнього об'єму крові. Це призводить до підвищення опору кровотоку, збільшуючи навантаження на ЛШ, зумовлюючи прогресування гіпертрофії та підвищення жорсткості міокарда, а отже спричиняє ще більше уповільнення розслаблення ЛШ і підвищення тиску його наповнення. Чим важча ендотеліальна дисфункція, тим вираженіші симптоми поганої стерпності навантаження, тому препарат із доведеним впливом на функцію ендотелію може мати вплив на фізичні можливості хворих.

У нашому дослідженні показано, що додавання пентоксифіліну до базисної терапії сприяє поліпшенню процесів релаксації міокарда та зменшенню ознак гіпертрофії ЛШ, вірогідний вплив лікування пентоксифіліном визначили також на показник ВТС ЛШ, який інформативніше характеризує геометричні зміни гіпертрофованого міокарда шлуночка. Підтвердженням позитивного впливу на стан хворих на ХСН з ФВ ЛШ є вірогідне збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби у групі пацієнтів, які додатково отримували пентоксифілін.

## Висновки

1. Додавання пентоксифіліну до стандартної терапії хворих на хронічну серцеву недостатність зі

2a



2б

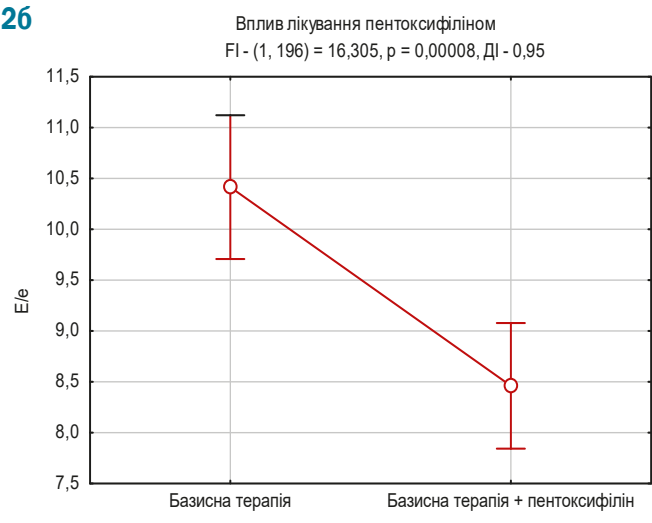


Рис. 2. Вплив лікування пентоксифіліном на швидкість розслаблення латеральної стінки лівого шлуночка в зоні мітрального кільця у фазу ранньої діастолі (а) та на співвідношення швидкості ТМК до швидкості розслаблення мітрального кільця (б).

3

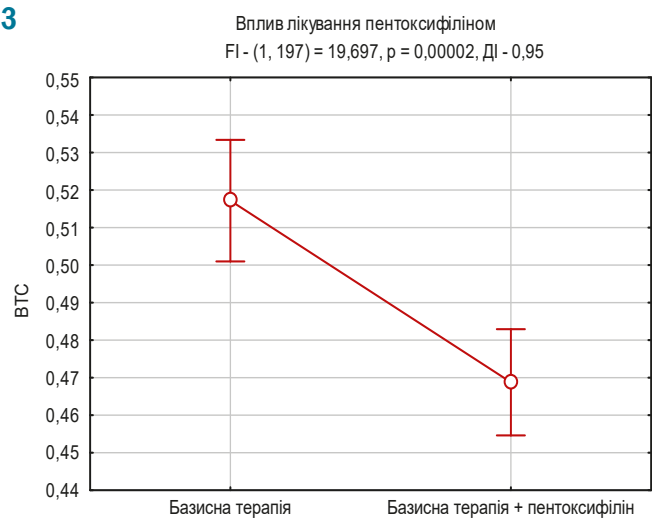


Рис. 3. Вплив лікування пентоксифіліном на відносну товщину стінок ЛШ.

збереженою скоротливою здатністю лівого шлуночка сприяє вірогідному зменшенню гіпертрофії міокарда, поліпшенню діастолічного розслаблення, збільшенню об'ємної швидкості кровотоку в мікросудинах під час реактивної гіперемії; це, можливо, має додатковий вплив на стабілізацію клінічного перебігу захворювання та фізичні можливості хворих, як-от збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби.

2. Результати є додатковим підтвердженням патогенетично обґрунтованої терапії пентоксифіліном пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою скоротливою здатністю лівого шлуночка, а отже цей препарат можна вважати потенційно перспективним для постійного лікування таких хворих.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні тривалого призначення пентоксифіліну хворим на хронічну серцеву недостатність зі збереженими значеннями скоротливої здатності лівого шлуночка для визначення ефективності та безпечності терапії.

## Фінансування

Робота виконана в рамках НДР ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»: «Визначення міжпоколінних відмінностей факторів доживання та характеру перебігу серцево-судинних захворювань в осіб, які пережили соціально-гуманітарні кризи», № держреєстрації 0118U100313.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 05.08.2020  
Після доопрацювання / Revised: 07.09.2020  
Прийнято до друку / Accepted: 24.09.2020

## Відомості про авторів:

Шатило В. Б., д-р мед. наук, професор, заст. директора з наукової та лікувально-організаційної роботи, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0001-6420-000X](https://orcid.org/0000-0001-6420-000X)

Бодрецька Л. А., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник, відділ клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-2154-9655](https://orcid.org/0000-0002-2154-9655)

Шаповаленко І. С., канд. мед. наук, науковий співробітник, відділ клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0003-4872-2021](https://orcid.org/0000-0003-4872-2021)

Войнаровська Г. П., молодший науковий співробітник, відділ клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-1953-0314](https://orcid.org/0000-0002-1953-0314)

Бутинець Ж. С., канд. мед. наук, зав. відділення кардіології, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

## Information about authors:

Shatylo V. B., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific, Medical and Organizational Work, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Bodretska L. A., MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Shapovalenko I. S., MD, PhD, Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Voynarovska H. P., Junior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Butynets Zh. S., MD, PhD, Head of the Cardiology Department, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

## Сведения об авторах:

Шатило В. Б., д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной и лечебно-организационной работе, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарьова НАМН Украины», г. Киев.

Бодрецька Л. А., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарьова НАМН Украины», г. Киев.

Шаповаленко И. С., канд. мед. наук, научный сотрудник, отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарьова НАМН Украины», г. Киев.

Войнаровская Г. П., младший научный сотрудник, отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарьова НАМН Украины», г. Киев.

Бутинець Ж. С., канд. мед. наук, зав. отделением кардиологии, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарьова НАМН Украины», г. Киев.

## Список літератури

- Воронков Л. Г. Коррекция дисфункции эндотелия как ключевое звено в кардиоваскулярной и цереброваскулярной фармакотерапии: актуальность новых подходов. *Кардиология: от науки к практике*. 2017. № 3. С. 33-47.
- Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного ризикового дослідження UNIVERS. *Серцева недостатність*. 2012. № 1. С. 8-12.
- Гаврюшина С. В., Агеев Ф. Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018. Т. 58. № 4S. С. 55-64. <https://doi.org/10.18087/cardio.2467>
- Єна Л. М., Ярош В. О. Ендотеліальна дисфункція і її взаємозв'язок із морфофункціональним станом серця та артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Серце і судини*. 2016. № 3. С. 71-76.
- Влияние пентоксифиллина на показатели гемоваскулярного гомеостаза, центральной гемодинамики, уровень маркеров воспаления и выраженность апоптоза у пациентов пожилого возраста с ИБС / О. В. Коркушко и др. *Кровообіг та гемостаз*. 2013. № 3-4. С. 22-27.
- Сиволап В. В., Курілець Л. О. Особливості діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на негоспітальну пневмонію. *Запорозький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 32-35. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25322>
- How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske et al. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. Issue 40. P. 3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- Lifetime Analysis of Hospitalizations and Survival of Patients Newly Admitted With Heart Failure / S. Chun et al. *Circulation: Heart Failure*. 2012. Vol. 5. Issue 4. P. 414-421. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964791>
- Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / C. Franssen et al. *JACC: Heart failure*. 2016. Vol. 4. Issue 4. P. 312-324. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.007>
- Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C. S. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer, R. S. Vasan. *European Journal of Heart Failure*. 2011. Vol. 13. Issue 1. P. 18-28. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq121>
- Elevated Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor in Severe Chronic Heart Failure / B. Levine et al. *The New England Journal of Medicine*. 1990. Vol. 323. Issue 4. P. 236-241. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007263230405>

- [12] Paulus W. J., Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 62. Issue 4. P. 263-271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
- [13] Shah R. V., Desai A. S., Givertz M. M. The Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Mortality and Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure*. 2010. Vol. 16. Issue 3. P. 260-267. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.11.007>
- [14] Ul-Haq M. A., Wong C., Hare D. L. Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implications of early detection. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2015. Vol. 16. Issue 1. P. 20-27. <https://doi.org/10.3909/ricm0725>
- [15] McCarty M. F., O'Keefe J. H., DiNicolantonio J. J. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart*. 2016. Vol. 3. Issue 1. P. e000365. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000365>
- [16] Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю. Н. Беленков и др. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011. № 2. 63-68.
- Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart failure*, 4(4), 312-324. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.007>
- [10] Lam, C. S., Donal, E., Kraigher-Krainer, E., & Vasan, R. S. (2011). Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 13(1), 18-28. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq121>
- [11] Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., Fillit, H. M., & Packer, M. (1990). Elevated Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor in Severe Chronic Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, 323(4), 236-241. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007263230405>
- [12] Paulus, W. J., & Tschöpe, C. (2013). A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(4), 263-271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
- [13] Shah, R. V., Desai, A. S., & Givertz, M. M. (2010). The Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Mortality and Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure*, 16(3), 260-267. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.11.007>
- [14] Ul-Haq, M. A., Wong, C., & Hare, D. L. (2015). Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implications of early detection. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 16(1), 20-27. <https://doi.org/10.3909/ricm0725>
- [15] McCarty, M. F., O'Keefe, J. H., & DiNicolantonio, J. J. (2016). Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart*, 3(1), Article e000365. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000365>
- [16] Belenkov, Yu. N., Mareev, V. Yu., Ageev, F. T., Fomin, I. V., Badin, Yu. V., Polyakov, D. S., Danielyan, M. O., Artem'eva, E. G., Malenkova, V. Yu., Poroshina, E. A., Tarlovskaya, E. I., Smirnova, E. A., Yakushin, S. S., & Shcherbinina, E. V. (2011). Istinnyaya rasprostranennost' KhSN v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii (issledovanie EPOKHA, gospi'tal'nyi etap) [Veritable prevalence of CHF in the European part of Russian Federation (EPOCHA trial, hospital stage)]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*, (2), 63-68. [in Russian].
- References**
- [1] Voronkov, L. G. (2017). Korrektsiya disfunktsii endotelii kak klyuchevoe zveno v kardiovaskulyarnoi i tserebrovaskulyarnoi farmakoterapii: aktual'nost' novykh podkhodov [Treatment of endothelial dysfunction as a key link in a cardiovascular and cerebrovascular pharmacotherapy: the urgency of new approaches]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, (3), 33-47. [in Russian].
- [2] Voronkov, L. G. (2012). Patsient iz KhSN v Ukraini: analiz usiiei populiatsii patsientiv, obstezhennykh u ramkakh pershoho natsionalnogo zrivozoho doslidzhennia UNIVERS [A patient with CHF in Ukraine: an analysis of all population of patients examined in the first national cross-sectional study UNIVERS]. *Sertseva nedostatnist*, (1), 8-12. [in Ukrainian].
- [3] Gavryushina, S. V., & Ageyev, F. T. (2018). Serdechnaya nedostatochnost' s sokhranenoii fraktsiei vybroza levogo zheludochka: epidemiologiya, «portret» bo'nogo, klinika, diagnostika [Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic and diagnostics]. *Kardiologiya*, 58(4S), 55-64. <https://doi.org/10.18087/cardio.2467> [in Russian].
- [4] Yena, L. M., & Yarosh, V. A. (2016). Endotelialna disfunktsiia i yii vzaiemoz'iazok iz morfofunktsionalnym stanom sertsia ta arterii u patsientiv z hipertoničnoiu khvoroboiu, uskladnenoiu khroničnoiu sertsevoiu nedostatnistiu zi zberezhenoiu fraktsiieiu vykydu livozho shlunochka [Endothelial dysfunction and its relationship with morpho-functional characteristics of arteries and heart in hypertensive patients with complicated chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Sertse i sudyny*, (3), 71-76. [in Ukrainian].
- [5] Korkushko, O. V., Zharinova, V. Yu., Bodretskaya, L. A., Igrunova, K. N., Yakovlev, B. P., Samots, I. A., & Mazaev, Yu. A. (2013). Vliyanie pentoksifillina na pokazateli gemovaskulyarnogo gomeostaza, tsentral'noi gemodinamiki, uroven' markerov vospaleniya i vyrazhennost' apoptoza u patsientov pozhilogo vozrasta s IBS [Effects of pentoxifylline on hemovascular homeostasis, central hemodynamic, level of inflammation markers and apoptosis in elderly patients with IHD]. *Krovoobih ta hemostaz*, (3-4), 22-27. [in Russian].
- [6] Syvolap, V. V., & Kurilets, L. O. (2014). Osoblyvosti diastolichnoi funktsii livozho shlunochka u khvorykh na nehospitalnu pnevmoniiu [Features of the left ventricle diastolic function in patients with community acquired pneumonia]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 32-35. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25322> [in Ukrainian].
- [7] Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R. A., Fraser, A. G., Anker, S. D., Donal, E., Edelmann, F., Fu, M., Guazzi, M., Lam, C., Lancellotti, P., Melenovsky, V., Morris, D. A., Nagel, E., Pieske-Kraigher, E., Ponikowski, P., Solomon, S. D., Vasan, R. S., Rutten, F. H., Voors, A. A., ... Filippatos, G. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 40(40), 3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- [8] Chun, S., Tu, J. V., Wijeyesundera, H. C., Austin, P. C., Wang, X., Levy, D., & Lee, D. S. (2012). Lifetime Analysis of Hospitalizations and Survival of Patients Newly Admitted With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*, 5(4), 414-421. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964791>
- [9] Franssen, C., Chen, S., Unger, A., Korkmaz, H. I., De Keulenaer, G. W., Tschöpe, C., Leite-Moreira, A. F., Musters, R., Niessen, H. W., Linke, W. A., Paulus, W. J., & Hamdani, N. (2016). Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With