

УДК 618.346-007.251: 618.396 ]-085.225.036.8  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7356

©Б. М. Венцківський<sup>1</sup>, В. В. Біла<sup>2</sup>, І. В. Страшко<sup>2</sup>, О. С. Загородня<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

<sup>2</sup>Перинатальний центр м. Києва

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕНТОКСИФІЛІНУ В ЛІКУВАННІ ВАГІТНИХ ІЗ ПЕРЕДЧАСНИМ РОЗРИВОМ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК ПРИ НЕДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ

**Мета дослідження** – оцінити клінічну ефективність включення пентоксифіліну до комплексного лікування вагітних із передчасним розривом плодових оболонок.

**Матеріали та методи.** Обстежено 68 вагітних із передчасним розривом плодових оболонок у терміни 24–34 тижні, яких розподілено на 2 групи. 33 пацієнтки групи 1 отримували традиційну токолітичну та антибактеріальну терапію, 35 вагітних групи 2 додатково отримували пентоксифілін. Оцінено частоту септичних ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Додаткове призначення пентоксифіліну вагітним із передчасним розривом плодових оболонок приводило до вірогідного зростання частки пацієнок, де вагітність було пролонговано на 5 днів – 31,4 % проти 18,2 % у групі традиційного лікування. З 18,2 % до 2,9 % знижено частку вагітних, у яких виникли показання до завчасної індукції пологів через прояви хоріоамніоніту. Досягнуто також зменшення частоти гіпертермії в пологах з 15,6 % до 2,9 %. Позитивний вплив на перебіг післяпологового періоду полягає у вірогідному зниженні частоти субінволюції матки з 30,3 % до 5,7 %, а також тривалого лейкоцитозу в післяпологовому періоді.

**Висновки.** Включення пентоксифіліну до комплексного лікування вагітних із передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності дозволяє збільшити частку пацієнок із пролонгуванням гестації на 5 днів, що покращує перинатальні наслідки. Призначення пентоксифіліну вагітним із передчасним розривом плодових оболонок приводить до зниження частоти гіпертермії в пологах та субінволюції матки в післяпологовому періоді.

**Ключові слова:** передчасний розрив плодових оболонок; пентоксифілін; септичні ускладнення вагітності та пологів.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА В ЛЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**Цель исследования** – оценить клиническую эффективность включения пентоксифиллина в комплексное лечение беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек.

**Материалы и методы.** Обследовано 68 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроки 24–34 недель, которые распределены на 2 группы. 33 пациентки группы 1 получали традиционную токолитическую и антибактериальную терапию, 35 беременных группы 2 дополнительно получали пентоксифиллин. Оценена частота септических осложнений беременности, родов и послеродового периода.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Дополнительное назначение пентоксифиллина беременным с преждевременным разрывом плодных оболочек приводило к достоверному росту доли пациенток, где беременность была пролонгирована на 5 дней – 31,4 % против 18,2 % в группе традиционного лечения. С 18,2 % до 2,9 % снижена доля беременных, у которых возникли показания к досрочной индукции родов вследствие проявлений хориоамнионита. Достигнуто также уменьшение частоты гипертермии в родах с 15,6 % до 2,9 %. Положительное влияние на течение послеродового периода заключается в достоверном снижении частоты субинволюции матки с 30,3 % до 5,7 %, а также длительного лейкоцитоза в послеродовом периоде.

**Выводы.** Включение пентоксифиллина в комплексное лечение беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности позволяет увеличить долю пациенток с пролонгацией гестации на 5 дней, улучшает перинатальные исходы. Назначение пентоксифиллина беременным с преждевременным разрывом плодных оболочек приводит к снижению частоты гипертермии в родах и субинволюции матки в послеродовом периоде.

**Ключевые слова:** преждевременный разрыв плодных оболочек; пентоксифиллин; септические осложнения беременности и родов.

### CLINICAL EFFICACY OF PENTOXIFYLLINE IN THE TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES

**The aim of the study** – to evaluate the clinical effectiveness of pentoxifylline to include comprehensive treatment of pregnant women with premature rupture of membranes.

**Materials and Methods.** 68 pregnant women with premature rupture of membranes at term of 24–34 weeks were examined and divided into 2 groups. 33 patients of group 1 received conventional tocolytic and antibiotic therapy, 35 pregnant women received two additional pentoxifylline. The incidence of septic complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period were reviewed.

**Results and Discussion.** The additional management of pentoxifylline by premature rupture of membranes leads to a remarkable increasing in the proportion of patients where pregnancy was prolonged for 5 days – 31.4 % against 18.2 % in the conventional treatment group. With 18.2 % to 2.9 % the proportion of pregnant women who have encountered indications for induction of labor advance through the displays of chorioamnionitis was reduced. The frequency of hyperthermia in childbirth from 15.6 % to 2.9 % is decreased. Positive effect for the postpartum period course includes reducing of the uterus subinvolution from 30.3 % to 5.7 %, and long leukocytosis in the postpartum period.

**Conclusions.** Inclusion of pentoxifylline for comprehensive treatment of pregnant women with preterm premature rupture of membranes increases the proportion of patients with prolongation of gestation for 5 days, improving perinatal outcomes. Appointment of pentoxifylline pregnant women with premature rupture of membranes reduces the frequency of hyperthermia during labor and subinvolution of uterus in the postpartum period.

**Key words:** premature rupture of membranes; pentoxifylline; septic complications of pregnancy and labor.

**ВСТУП.** Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) є індуктором від 10 до 30 % усіх передчасних пологів [1], що залежить від гестаційного терміну. За даними Mercer B. et al. (2000), в екстремально недоношені терміни (від 22 до 28 тижнів) понад 50 % всіх передчасних пологів асоційовані з ПРПО, власні дані Перинатального центру м. Києва надають ще більшу цифру – до 70 % [2]. За даними Wolfensberger A. (2006), саме ПРПО при недоношеній вагітності спричинює до 20 % всіх випадків перинатальної смертності в США. Частота перинатальних ускладнень залежить від терміну, в якому відбувся ПРПО, при недоношеній вагітності терміном до 28 тижнів показник ранньої неонатальної смертності сягає 70 %. Розвиток інтраамніотичної інфекції спостерігають в 15–30 % випадків ПРПО, у 2–13 % таких породіль діагностують післяпологовий ендометрит [6].

Протягом останніх 10 років тривають дискусії з приводу доцільності та тривалості очікувальної тактики [7]. У разі передчасного розриву плодових оболонок до 34 тижнів доцільність очікування та токолітичної терапії на час проведення повного курсу профілактики синдрому дихальних розладів недоношеного новонародженого є очевидною, а от подальше його пролонгування асоційоване не стільки зі зростанням ризику інфікування плода, скільки з ймовірністю розвитку септичної реакції власне у вагітної [8]. Як відомо, розвиток останньої залежить не лише від патогенних властивостей збудника, але в першу чергу – від імунної реактивності організму. Серед таких маркерів гомеостазу – процеси перекисного окислення ліпідів, накопичення продуктів якого посилює нестачність мембран, провокує масованій викид біологічно активних речовин прозапальної дії, що надає запальній реакції генералізованого характеру.

На кафедрі акушерства та гінекології № 1 проводиться дослідження, присвячене ефективності включення до комплексної терапії вагітних із передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності пентоксифіліну. Продемонстровано позитивний вплив такого розширення терапії на показники перекисного окислення ліпідів, зокрема – на зростання концентрації малонового діальдегіду.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – дослідити клінічну ефективність призначення пентоксифіліну в рамках комплексної терапії вагітних з передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 68 вагітних, госпіталізованих до Перинатального центру м. Києва протягом 2014–2016 років з приводу передчасного розриву плодових оболонок у гестаційні терміни 24–34 тижні. До дослідження включено лише пацієнток з одноплідною вагітністю, головним передлежанням плода.

Пацієнток було розподілено на 2 групи – 33 вагітні першої групи отримували токолітичну та антибактеріальну терапію в обсязі, передбаченому клінічним протоколом МОЗ України «Передчасні пологи» – гексопреналін у дозі

2 мг внутрішньовенно та антибактеріальний препарат широкого спектра дії в терапевтичній дозі. 35 пацієнток другої групи додатково отримували розчин пентоксифіліну в дозі 5 мл 2 % розчину (0,01 сухої речовини) в 200 мл фізіологічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно. Всі вагітні з ПРПО при недоношеній вагітності отримали курс профілактики дихальних розладів новонародженого за загальноприйнятою схемою.

Ефективність запропонованої терапії вивчали на підставі розподілу вагітних групи 1 за терміном спонтанного початку пологової діяльності (від першої до п'ятої доби), частотою необхідності індукції пологів у зв'язку з клінічними та/або лабораторними ознаками хоріоамніоніту.

При аналізі перебігу пологів у всіх роділь проаналізовано частоту таких ускладнень, як гіпертермія в пологах, слабкість пологової діяльності, дистрес плода та інші показання до оперативного розродження, післяпологова гіпотонічна кровотеча.

До клінічних проявів хоріоамніоніту включали підвищення температури тіла вище 37,5 °С, озноб, тахікардію вагітної понад 90 уд./хв та плода понад 180 уд./хв. Серед лабораторних ознак враховували лейкоцитоз понад 10<sup>9</sup> в одиниці об'єму крові та понад 6 % молодих форм нейтрофільних лейкоцитів.

Перебіг післяпологового періоду аналізували за частотою субінволюції матки, післяпологового ендометриту, тривалого лейкоцитозу та маститу.

Для порівняння середніх даних по групах, вірогідності розсіювання даних з врахуванням обмеженої вибірки отримані результати піддані варіаційному аналізу. Статистичну оцінку при порівнянні середніх величин здійснювали за допомогою критерію Стьюдента *t*.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності завжди ставить лікаря перед вибором – пролонгування вагітності задля досягнення плодом максимальної зрілості та розродження для попередження неминучих у такій ситуації септичних ускладнень. Світова доказова база свідчить про відсутність переконливих доказів щодо ефективності очікувальної чи активної тактики. Досвід Перинатального центру м. Києва свідчить про доцільність очікувальної тактики лише протягом 5 днів, після цього різко зростає ризик інфекційних ускладнень пологів та післяпологового періоду.

У підгрупі вагітних із ПРПО при недоношеній вагітності, що отримували традиційне лікування, переважна більшість пологів відбулась до настання 5-денного очікувального терміну (табл. 1).

У першу чергу звертає на себе увагу абсолютно незначна частка вагітних, у яких пологи розпочались до завершення повного курсу профілактики СДР – до 48 год від моменту ПРПО – не більше 9 %. Головним чином це пов'язано з високою токолітичною ефективністю гексопреналіну саме протягом 48 год. Крім того, як показало дослідження показників ПОЛ, протягом цих перших 2 днів

Таблиця 1. Розподіл пацієнток із ПРПО при недоношеній вагітності за часом пологів

Час пологів від моменту ПРПО	Група 1 (n=33)		Група 2 (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Спонтанний початок пологів				
24 год	1	3,0	1	2,9
25–48 год	2	6,1	2	5,7
49–72 год	3	9,1	4	11,4
73–96 год	13	39,4	15	42,9
Понад 96 год	6	18,2	11	31,4 <sup>£</sup>
Індукція пологів				
До 5 діб	6	18,2 <sup>£</sup>	1	2,9
Через 5 діб	2	6,1	1	2,9

Примітка. £ –  $p < 0,05$  при порівнянні між групами.

їх концентрація не має стрімкого приросту. В подальшому накопичення вільних кисневих радикалів має вплив на активність гексапураліну, з чим, власне, у тому числі, пов'язане зниження його токолітичної активності.

Абсолютна більшість роділь (57,6 % – в першій групі та 74,3 % – в другій) мала спонтанний початок пологової діяльності на 4–5 добу від ПРПО. Як було показано вище, саме в цей період вміст первинних продуктів ПОЛ набуває максимальних значень, що провокує початок пологової діяльності та через запуск простагландинового каскаду – дозрівання шийки матки.

Таким чином, між групами не виявлено відмінностей за часом початку пологової діяльності. Абсолютно незначна частка вагітних (2 в першій групі, 1 – в другій) вимагала індукції пологів у зв'язку із завершенням 5-денного періоду після розриву плодових оболонок.

Принциповою відмінністю між групами стала частка вагітних, у яких до індукції пологів вдалися через гіпертермію або інші прояви хоріоамніоніту – лейкоцитоз понад 10/в мкл із зсувом лейкоцитарної формули вліво. В групі 1 такі показання виникли у 6 вагітних (18,2 %), в групі 2 – 1 (2,9 %). У 5 із 6 вагітних групи 1 прояви хоріоамніоніту виникали до 48 год, тобто до індукції пологів вдавалися до закінчення курсу профілактики СДР. Порівнюючи ці клінічні результати із динамікою лабораторних показників, можна зробити висновок, що нормалізація вмісту вторинних продуктів ПОЛ, якої досягнуто призначенням пентоксифіліну, має сприятливий вплив на зменшення частоти хоріоамніоніту.

Розширення комплексної терапії пацієнток із ПРПО з урахуванням особливостей їх антиоксидантної регуляції вплинуло на частоту гіпертермії в пологах (табл. 2) – таке

ускладнення зареєстровано у 5 пацієнток групи 1 та лише у однієї – з групи 2.

Таким чином, запропоноване нами розширення терапії, спрямоване на покращення показників антиоксидантного захисту, дозволяє попередити септичні ускладнення не лише під час пролонгування вагітності, але і в пологах. Саме в пологах напруженість процесів ПОЛ є максимальною.

Призначення пентоксифіліну не мало негативного впливу на розвиток інших ускладнень в пологах, як-от слабкість пологової діяльності, дистрес плода, кесарський розтин, кровотеча в послідовому та ранньому післяпологовому періоді. Частота цих ускладнень була спорадичною та не впливала на результати дослідження.

Важливою проблемою ПП є інфікування порожнини матки, ризик якого зростає на тлі тривалого безводного проміжку. Як показали дослідження системи антиоксидантного захисту, у пацієнток з ПРПО при недоношеній вагітності вона вже є скомпрометованою. Адекватна антибактеріальна терапія запобігає розвитку хоріоамніоніту до розродження, проте різка зміна гормонального фону сприяє інфікуванню порожнини матки в післяпологовому періоді.

У всіх породіль після ПП на тлі ПРПО було проведено триденний курс антибактеріальної терапії, проте не у всіх випадках цей обсяг профілактики виявився достатнім (табл. 3).

Субінволюція матки є досить типовим ускладненням для ПП. У підгрупі традиційного лікування субінволюцію матки було констатовано у кожній третій пацієнтки. В розвитку цього ускладнення, крім порушеної скоротливої активності матки та інфекційного агента, відіграє роль надмірна активність ПОЛ.

Таблиця 2. Особливості перебігу пологів у роділь з ПРПО на тлі недоношеної вагітності

Ускладнення	Група 1 (n=33)		Група 2 (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Гіпертермія в пологах	5	15,6 <sup>£</sup>	1	2,9 <sup>£</sup>
Слабкість пологової діяльності	2	6,1	2	5,7
Кесарський розтин	1	3,0	1	2,9
Кровотеча в послідовому періоді	1	3,0	2	5,7

Примітка. £ –  $p < 0,05$  при порівнянні між групами.

Таблиця 3. Післяпологові септичні ускладнення у породіль з ПРПО на тлі недоношеної вагітності

Ускладнення	Група 1 (n=33)		Група 2 (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Субінволюція матки	10	30,3 <sup>ε</sup>	2	5,7 <sup>ε</sup>
Післяпологовий ендометрит	3	9,1	–	–
Тривалий лейкоцитоз	7	21,2 <sup>ε</sup>	2	5,7 <sup>ε</sup>
Мастит	4	12,1	2	5,7

Примітка.  $\epsilon$  –  $p < 0,05$  при порівнянні між підгрупами.

Повної картини післяпологового ендометриту не було виявлено у жодної пацієнтки підгрупи 2 у 3 породіль групи 1 – на 3–5 добу післяпологового періоду, незважаючи на антибактеріальну терапію, виникли скарги на загальну слабкість, підвищення температури тіла понад 38 °С, що супроводжувались лейкоцитозом та зсувом лейкоцитарної формули вліво. Незначна частота післяпологового ендометриту в популяції на незначній застосованій у дослідженні вибірці не дозволяє зробити статистично підтверджений висновок про зменшення ризику цього ускладнення на тлі запропонованої терапії. Проте виявлена тенденція разом із іншими даними, що засвідчують позитивний вплив пентоксифіліну на клінічні та лабораторні прояви септичних ускладнень, дозволяють рекомендувати включення препарату до комплексного лікування вагітних із ПРПО на тлі недоношеної вагітності.

Попри триденний курс антибактеріальної терапії у 7 пацієнток групи традиційного лікування протягом тривалого часу зберігався лейкоцитоз на тлі відсутньої клінічної симптоматики ендометриту. В групі 2 така лабораторна ознака була лише у 2 пацієнток (різниця статистично вірогідна).

Нарешті, на тлі запропонованого розширеного лікування було виявлено і тенденцію до зменшення частоти лактаційного маститу в післяпологовому періоді. Така закономірність вимагає більш детального вивчення, проте отримані дані дозволяють говорити про позитивний системний вплив на процеси протисептичного захисту.

Сучасні наукові дані свідчать про позитивний вплив препарату на імунну систему, що полягає у нормалізації цитокінового балансу, а саме – пригніченні надлишкового утворення фактора некрозу пухлин  $\alpha$  [8]. Показано, що застосування пентоксифіліну попереджує або уповільнює перехід із гіпердинамічної до гіподинамічної стадії септичного шоку, що значно збільшує терапевтичні можливості [9].

У даному дослідженні вивчено вплив пентоксифіліну на перебіг вагітності у разі ПРПО саме з огляду на його мембранопротекторні властивості. Останні полягають у здатності нормалізувати синтез простагліну та тромбоксану [10], що запобігає каскадоподібному поширенню руйнування мембран, у тому числі – імунокомпетентних клітин.

**ВИСНОВКИ.** 1. Включення пентоксифіліну до комплексного лікування вагітних із передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності дозволяє збільшити частку пацієнток з пролонгуванням гестації на 5 днів, що покращує перинатальні наслідки.

2. Призначення пентоксифіліну вагітним із передчасним розривом плодових оболонок призводить до зниження частоти гіпертермії в пологах та субінволюції матки в післяпологовому періоді.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у вивченні ефективності пентоксифіліну стосовно інших ускладнень передчасних пологів. Зокрема, зменшення частоти запальних реакцій дозволить значно подовжити термін пролонгування вагітності, чим покращить перинатальні наслідки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Garite T. J. Management of premature rupture of membranes / T. J. Garite // *J.Clinical Perinatology*. – 2001. – Vol. 28. – P. 837–847.
- Загородня О. С. Передчасні пологи – патогенез, прогнозування та профілактика перинатальних втрат : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / О. С. Загородня. – К., 2016. – 34 с.
- ACOG Practice Bulletin No. 139: Premature Rupture of Membranes, October 2013 // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – No.122. – P. 918–930.
- Mercer B. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network / B. Mercer, R. Goldenberg, P. Meis [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 183(3). – P. 738–745.
- Wolfensberger A. Neonatal mortality and morbidity after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of membranes: a methodologic review / A. Wolfensberger, R. Zimmermann, U. Mandach // *Fetal Diagn. Ther.* – 2006. – No. 21. – P. 366–373.
- ACOG Committee of Practice Bulletens-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. (ACOG practice Bulletin No80: premature rupture of membranes) // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – No. 109. – P.1007–1019.
- Загородня О. С. Передчасний розрив плодових оболонок – еволюція поглядів / О. С. Загородня // *З турботою про жінку*. – 2016. – № 6 (72). – С. 34–39.
- Marques L. Pentoxifylline inhibits TNF- $\alpha$  production from human alveolar macrophages / L. Marques, L. Zheng, N. Poulakis [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 159, № 2. – P. 508–511.
- Yang S. Pentoxifylline prevents the transition from

the hyperdynamic to hypodynamic response during sepsis / S. Yang, M. Zhou, D. Koo, P. Wang // *Am. J. Heart and Circulatory Physiology*. – 1999. – Vol. 277, Issue 3. – P. 1036–1044.

10. Пентоксифиллин (Латрен) в лечении больных по-

жилого возраста с коронарогенной хронической сердечной недостаточностью / В. Ю. Жарингова, К. Н. Игрунова, Л. А. Бодрецкая [и др.] // *Український медичний часопис*. – 2014. – № 6. – С. 101–105.

### REFERENCES

1. Garite, T.J. (2001). Management of premature rupture of membranes. *J. Clinical Perinatology*, 28, 837-847.

2. Zahorodnia, O.S. (2016). Peredchasni polohy – patohenes, prohnozuvannia ta profiakyka perynatalnykh vtrat [Preterm labor – pathogenesis, prognostication and perinatal loss prevention]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Kiyv [in Ukrainian].

3. ACOG Practice Bulletin No. 139 (2013) Premature Rupture of Membranes. *Obstet. Gynecol.*, 122, 918-930.

4. Mercer, B., Goldenberg, R., & Meis, P. (2000). The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 183 (3), 738-745.

5. Wolfensberger, A. Zimmermann, R., & Mandach U. (2006). Neonatal mortality and morbidity after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of membranes: a methodologic review. *Fetal Diagn. Ther.*, 21, 366-373.

6. ACOG Committee of Practice Bulletens-Obstetrics, authors (2007). Clinical management guidelines for obstetrician-

gynecologist. (ACOG practice Bulletin No80: premature rupture of membranes). *Obstet. Gynecol.*, 109, 1007-1019.

7. Zahorodnia, O.S. (2016). Peredchasnyi rozryv plodovykh obolonok – evoliutsiia pohliadiv [Preterm membrane rupture – the points of view evolution]. *Z turbotoiu pro zhinku – Care of a Woman*, 6 (72), 34-39 [in Ukrainian].

8. Marques, L., Zheng, L., Poulakis, N., Guzman, J., & Costabel U. (1999). Pentoxifylline inhibits TNF- $\alpha$  production from human alveolar macrophages. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 2, 508-511.

9. Yang, S., Zhou, M., Koo, D., & Wang, P. (1999) Pentoxifylline prevents the transition from the hyperdynamic to hypodynamic response during sepsis. *Am. J. Heart and Circulatory Physiology*, 277 (3), H1036-H1044.

10. Zharinkova, V., Igrunova, K., Bodretskaia, L., Butinets, Zh., Benkovskaia, I., & Yakovlev B. (2014). Pentoksifillin v lechenii bolnikh pozhilogo vozrasta s koronarogennoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochostiui [Pentoxifyllin in treatment of patients of old age with chronic coronarogenic heart insufficiency]. *Ukrainskii medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, 6, 101-105 [in Russian].

Отримано 10.01.17