

ВЧЕННЯ ГАЛИЦЬКОГО ПРОФЕСОРА-ІНТЕРНІСТА М.М. БЕРЕЖНИЦЬКОГО ПРО АДАПТАЦІОГЕНЕЗ СИНДРОМУ ЛЕГЕНЕВОГО СЕРЦЯ В КОНТЕКСТІ НАУКОВОЇ СПАДКОЄМНОСТІ ТА СЬОГОДЕННОЇ АКТУАЛЬНОСТІ

М.І. Дземан

Науково-виробничий центр ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія ЕРБІС», м. Київ

Резюме. У статті висвітлено актуальність наукової спадщини визначної особистості української медицини другої половини ХХ століття, яскравого представника Прикарпатської терапевтичної школи, професора Мирослава Миколайовича Бережницького в сьогоденні проблем синдрому легеневого серця.

Ключові слова: професор Мирослав Миколайович Бережницький, наукова спадщина, проблема ЛС, концепція адаптивної перебудови коронарного кровотоку та капілярно-трофічної недостатності.

Galician internist professor M.M. Bereznytsky concept about adaptatiogenesis of pulmonary heart disease in terms of scientific heritage and present-day relevance

M.I. Dzeman

«ERBIS» Ltd., PE «ERBIS Laboratory», Kyiv

Abstract. The article highlights the relevance of the scientific heritage of outstanding personality of Ukrainian medicine in the late twentieth century, a bright representative of internal medicine school of Prykarpattia, Professor Miroslav M. Bereznytsky in nowadays problems of pulmonary heart disease.

Keywords: Professor Miroslav M. Bereznytsky, scientific heritage, the problem of pulmonary heart, the concept of adaptive reconstruction of coronary blood flow and capillary-trophic insufficiency.



© М.І. Дземан

Надійшла до редакції 05.11.2020

* Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Галицький професор-інтерніст Мирослав Миколайович Бережницький віддав вивченню проблеми синдрому легеневого серця більшу частину свого активного творчого життя лікаря-дослідника. У здійснених ним у 60-80 роках ХХ сторіччя клініко-анатомічних дослідженнях були встановлені фундаментальні закономірності системної адаптації організму до поєднаної дії легеневої гіпертензії, гіпоксії, інфекційно-токсичного впливу, підвищеного внутрішньогрудного тиску, мікрогемодициляторних порушень та ендотеліальної дисфункції. Конкретне з'ясування притаманної для легеневого серця адаптивно-компенсаторної перебудови коронарного кровообігу та морфофункціональних структур міокарда дозволило талановитому практику-інтерністу віртуозно описати його клінічну картину. А встановлена Мирославом Миколайовичем етапність патернів надскладної взаємодії багаторівневої ієрархії функціональних систем організму при хронічному легеневому серці визначає формат подальшого вдосконалення його комплексної терапії та профілактики і в сьогодення. Тож здійснені професором М.М. Бережницьким ґрунтовні клініко-анатомічні дослідження синдрому хронічного легеневого серця мають непересічне значення в сучасній клінічній практиці внутрішньої медицини. І нині ми є свідками, як за обставин сьогоденної пандемії COVID-19 трактування Мирославом Миколайовичем патогенезу синдрому хронічного легеневого серця як процесу реалізації взаємодії



Бережницький Мирослав Миколайович

основних функціональних рівнів організму (кардіореспіраторного комплексу, окремих систем та органів, трофокапілярного обміну, клітин та субклітинних структур) набуло особливої актуальності. Справа в тому, що за спричиненого SARS-CoV-2 захворювання легеневі кровоносні судини стають епіцентром хвороби. А генералізоване ураження ендотелію кровоносних судин організму в 5% пацієнтів зумовлює важкі поліорганні ураження. Отже, COVID-19 першочергово провокує розвиток тромбозу легневих судин, а серед його ускладнень пневмосклероз на чільному місці. За даними Національної служби охорони здоров'я Великобританії, серед пацієнтів із коронавірусом, які потребують госпіталізації, 45% буде необхідне тривале медичне спостереження, 4% — реабілітація, а 1% — постійна лікарська допомога. Тож цілком очевидно, що нам слід очікувати чималого збільшення кількості пацієнтів із синдромом легеневого серця.

Постать обдарованого таланом інтерніста-дослідника М.М. Бережницького яскраво спалахнула на зоряному небосхилі Прикарпатської школи внутрішньої медицини в середині другої половини ХХ сторіччя. У попередніх публікаціях¹ детально розглянуто процес становлення особистої творчої лабораторії Вчителя в самотньому етно-історичному середовищі Галичини. У них увагу було акцентовано на сприянні цьому тогочасної атмосфери суспільно-політичної «відлиги», а також важливості успішної розбудови наукової морфологічної школи заслуженого діяча науки УРСР, професора Юхима Петровича Мельмана та привнесення вихованцями Київської школи внутрішньої медицини (професорами А.Д. Адеським-Пінчуком, М.Л. Авіосором та Я.В. Борнім) її традицій у педагогічно-науковий процес та лікувальну діяльність Станіславського державного медичного інституту. Науковий пошук клініко-анатомічних досліджень Мирослава Миколайовича був продиктований настійною тогочасною вимогою вирішення складної проблеми практичної медицини щодо подолання рефрактерної серцевої недостатності в пацієнтів із хронічним прогресуючим запальним захворюванням легень. У 50-х роках застосування антибіотиків дало можливість суттєво підвищити ефективність лікування гострих неспецифічних захворювань легень, що, однак, призвело до значного зростання кількості пацієнтів з їх хронічними формами.

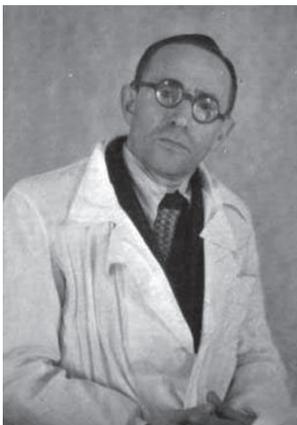
¹ На 90-річчя народин галицького професора-інтерніста Мирослава Миколайовича Бережницького. Частина 1-6. «Практикуючий лікар», 2019, № 1-4; 2020, 1, 3-4.

Органи дихання та кровообігу тісно пов'язані між собою фізіологічними функціями і є визначальними в життєдіяльності людського організму. Відповідно, їх взаємодія критично реалізується в межах морфофункціонально єдиного кардіореспіраторного комплексу. Вчені-інтерністи, починаючи із досліджень французького лікаря Рене Лаєнека (R.Th.H. Laennec), у 1819 році [1] всебічно вивчають закономірності різнобічного та надскладного впливу хронічного запального процесу в легенях на стан серцево-судинної системи. Тож цілком



Рене Лаєнек

природно, що напрямок наукового пошуку для Мирослава Миколайовича був так вдало визначений його Вчителем, професором Мойсеєм Лазаровичем Авіосором саме в продовженні досліджень стану органів кровообігу за прогресуючого хронічного неспецифічного легеневого процесу — традиційного напрямку діяльності наукової школи, вихованцем якої він був. Пригадаємо, що його Вчитель, академік М.Д. Стражеско особливу увагу приділяв клінічно-експериментальному вивченню патології органів кровообігу. Микола Дмитрович розробив вчення про функціональну недостатність кровообігу та спільно з В.Х. Василенком запропонував

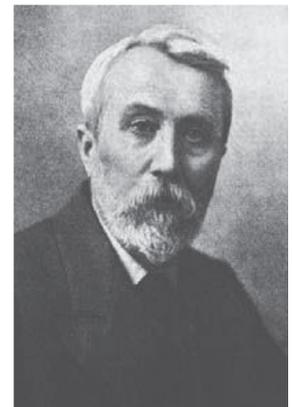


Професор М.Л. Авіосор



Академік Стражеско Микола Дмитрович

класифікацію хронічної недостатності кровообігу, якою ми успішно і користувались до кінця минулого сторіччя. Також потрібно сказати, що вивчення легеневої патології є одним із перших традиційних напрямків науково-дослідної діяльності Київської школи внутрішньої медицини. Він був започаткований ще в середині XIX сторіччя першою Київською терапевтичною науковою школою професора Ф.С. Цицуріна в Університеті святого Володимира. Перші його три учні, доктори медицини А.І. Слободзінський, Л.К. Горецький і Л.А. Маровський, захистили дисертації, присвячені саме вивченню патології легень. Тож і вивчення легенево-серцевої недостатності та синдрому легеневого серця стало важливим напрямком наукових досліджень Київської школи внутрішньої медицини. Особливо значущим стосово синдрому хронічного легеневого серця став доробок знаменитого вихованця Київської терапевтичної школи, учня корифея української терапії Феофіла Гавриловича Яновського, академіка Бориса Євгеновича Вотчала. Правда, мрія киянина Бориса Вотчала (сина академіка-ботаніка, вихованця Першої Київської гімназії та медичного факультету Київського університету св. Володимира 1918 року) працювати в Києві, у клініці свого Вчителя, була реальністю тільки до 1924 року. У той непростий час Феофіл Гаврилович зумів посприяти трьохрічному стажуванню обдарованого учня в закордонних клініках (професорів-пульмонологів Л. Браувера і Х. Шотмеллера) одразу ж після успішного закінчення Борисом Євгеновичем навчання в ординатурі під його керівництвом [2, 3]. Академік Б.Є. Вотчал, як і ще один визначний учень Ф.Г. Яновського — академік В.Х. Василенко (який також був ключовим очільником терапевтичної служби Збройних Сил під час Другої світової війни), після її закінчення отримав призначення завідувача однієї із провідних кафедр внутрішньої



Академік Яновський Феофіл Гаврилович



Академік Вотчал Борис Євгенович



Академік
В.Х. Василенко



Професор А.П. Пелешук

медицини в Москві. Автору було особливо приємно слухати розповіді одного із фундаторів Київської школи внутрішньої патології другої половини ХХ сторіччя професора Пелешука Анатолія Петровича про його спілкування з академіками Б.Є Вотчалом та В.Х. Василенком на медичних наукових форумах у 60-х роках. Анатолій Петрович на той час плідно співпрацював у клінічній нефрології з професором Першого Московського медичного інституту академіком Є.М. Тарєєвим і часто бував у службових відрядженнях у Москві. Він захоплено розповідав та щиро тішився тим, що академіки-терапевти, уродженці Києва, Борис Євгенович Вотчал та Володимир Харитонович Василенко, вже будучи в поважному віці, дбайливо берегли пам'ять про місто свого дитинства і юності й жваво цікавились подіями в ньому.

Безпосередньо в Києві вивчення актуальних аспектів синдрому легеневого серця провадили І.І. Сахарчук, П.Ф. Дудка, Ю.М. Бондаренко, Л.М. Скакальська [4-6], М.С. Пилипчук, В.І. Мельник [7], О.Ф. Кисельова та М.Б. Хомінська [8], Л.Ф. Конопльова і К.С. Амосова [9-11], О.В. Коркушко і В.В. Вознюк [12, 13], А.С. Свінцицький [14] та інші. У 1997 році співробітники Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського професори В.К. Гаврисюк та А.І. Ячник видали монографію «Хроническое легочное сердце» [15]. У 2003 році в Києві на III з'їзді фтізіопульмонологів України було запропоновано класифікацію гемодинамічних порушень при хронічних запальних захворюваннях легень [16].

Отже, у 50-60-х роках минулого сторіччя професор Мойсей Лазарович Авіосор, спостерігаючи за швидким прогресуванням у хворих із хронічними неспецифічними захворюваннями легень рефрактерної серцевої недостатності, пророчо передбачив її надважливу медико-соціальну зачущість. Як вихованець академічної терапевтичної школи Миколи Дмитровича Стражеско, він добре розумів всю складність проблеми та крайню необхідність ретельного вивчення патогенезу рефрактерності серцевої недостатності, що розвивалась на тлі хронічного прогресуючого ураження легень. Тож він і поставив перед енергійним клініцистом М.М. Бережницьким непросте завдання дослідити гемодинамічні розлади та коронарний кровоплин у хворих із синдромом хронічного легеневого серця.

Ураження серцево-судинної системи при захворюваннях легень є інтегральною проблемою для клініки внутрішніх захворювань,

з якою доводиться постійно стикатися в клінічній практиці [10, 17-24]. На сьогодні актуальною стає необхідність прийняття консенсусу з питань термінології, класифікації, клінічних проявів, діагностики та лікування легеневого серця (ЛС). Спектр захворювань, при яких формується ЛС, є дуже широким, і прийняття таких узгоджень є надскладним завданням. Відомо понад 80 захворювань, за яких може розвинути тільки хронічне легеневе серце (ХЛС). І хоча епідеміологія легеневого серця вивчена недостатньо, за даними літератури, від 20 до 40% серед усіх випадків смерті від недостатності кровообігу зумовлені її легенево-серцевим варіантом [22, 25]. У кожному окремому випадку декомпенсації ЛС лікар-інтерніст має вирішувати питання щодо надання невідкладної допомоги і подальшого «постдекомпенсаційного» лікування. Тож синдром ЛС є водночас загальнотерапевтичною, пульмонологічною, кардіологічною та судинно-хірургічною проблемою і оптимальним було б прийняття узгодження щодо нього за участю як пульмонологів, кардіологів, терапевтів, лікарів загальної практики (сімейної медицини), так і судинних хірургів та реаніматологів.

У науковій літературі щодо симптомокомплексу ЛС використовувалась різна термінологія: «легенева хвороба серця», «емфізематозне серце», «легенево-серцевий синдром», «легенево-серцева недостатність» тощо. На сьогодні офіційно визнаним в усьому світі є термін «легеневе серце» (*cor pulmonale*). Він уперше був запропонований Марко Джіном та Уайтом у 30-х роках минулого сторіччя і понятійно влучно та коротко визначив особливості морфофункціонального статусу серця під час захворювань легень. Правда, певний час і щодо цього терміну також тривала дискусія. Основним запереченням щодо терміну «легеневе серце» був аргумент, що він не повною мірою відображає повноту системних змін в серцево-судинній системі за захворювань легень. Зазначалось також, що при підвищеному тиску у великому колі кровообігу ми застосовуємо терміни «гіпертонічна хвороба» чи «симптоматична артеріальна гіпертензія», а не «гіпертонічне серце». У 1961 році експертами ВОЗ «легеневе серце» було визначено як «гіпертрофія правого шлуночка на ґрунті захворювань, що ушкоджують функцію або структуру легень, або те й інше одночасно, за винятком випадків, коли ці легеневі зміни є результатом первинного ураження лівого серця або вроджених вад серця». Воно, як

бачимо, ґрунтується суто на анатомічному принципі і на сьогодні не відповідає вимогам клініки внутрішніх захворювань. Сама гіпертрофія правого шлуночка є закономірним компенсаторним механізмом при його гіперфункції і забезпечує функціонування кардіореспіраторного комплексу відповідно до підвищених вимог, а зниження скоротливої здатності правих відділів серця настає за їх дилатації. Для клініциста важливою є можливість прогнозування розвитку та визначення наявності ускладнень (скажімо, за даної ситуації — недостатності кровообігу). Академіком Б.Є. Вотчалом у розвиток загального принципу визначення ЛС експертами ВООЗ у 1962 році було запропоновано таке: «Легеневе серце — це патологічний стан, який характеризується гіпертрофією і (або) дилатацією правого шлуночка серця в результаті легеневої гіпертензії, зумовленої первинними захворюваннями бронхолегеневого апарату, судин легень або торакодіафрагмальними порушеннями». На XV Всесоюзному з'їзді терапевтів (1964) було прийнято це уточнене визначення ЛС і його класифікація. У клінічній практиці стали прогнозувати стан пацієнтів, зважаючи на рівень тиску в легеневій артерії та морфологічний стан правого шлуночка. У цьому контексті здійснювані галицьким інтерністом М.М. Бережницьким клініко-анатомічні дослідження ХЛС були амбітними за своєю науково-практичною значущістю [26-29]. Їх результати дозволили з'ясувати причини рідкісності в пацієнтів із ХЛС інфаркту міокарда, стенокардії та миготливої аритмії. Виявилось, що визначальним у цьому відношенні є не стільки незначна вираженість атеросклеротичного ураження судин, а й уперше (1962-1971) ґрунтовно вивчена Мирославом Миколайовичем специфіка адаптивної перебудови коронарного кровоплину [26, 27, 29, 30].

На сьогодні наші знання про синдром легеневого серця значно розширилися і зазнали глибоких змін [15, 16]. Виявилось, що недостатність кровообігу (НК) за синдрому ЛС може розвинути ще за нормального стану скоротливої здатності правих відділів міокарда і бути зумовленою підвищенням внутрішньогрудного тиску. Намагання розглядати виключно рівні легеневої гіпертензії як стадії формування легеневого серця не виправдало себе. З'ясувалось, що легенева гіпертензія є досить поширеною в популяції [31]. І на сьогодні розрізняють первинну легеневу гіпертензію (ПЛГ) — рідкісне самостійне захворювання, і асоційовану

(вторинну), так звану симптоматичну ЛАГ — ускладнення цілої низки найрізноманітніших захворювань.

Зумовлене захворюваннями бронхолегеневого апарату, ураженнями легеневих артерій чи торакодіафрагмальними порушеннями перенавантаження правого шлуночка тиском здатне реалізувати свій вплив у дуже широких межах. Це зумовлено можливістю широкої варіабельності поєднання багатьох патогенетичних механізмів. Серед них ендотеліальна дисфункція привертає до себе все більшу і більшу увагу [32-37]. І справа не тільки у факті прогресуючого зниження ендотеліозалежної вазодилатації при формуванні хронічного легеневого серця. Завдяки досягненням останніх десятиріч у вивченні структури та функції ендотелію гемосудин, встановлено її визначальну роль у формуванні адекватності місцевого кровотоку (навіть за умов денервації). Сформований у процесі еволюції апарат рецепторного сприйняття тиску й об'єму крові (так званої напруги зрушення) миттєво реагує на будь-які їх зміни продукуванням судинним ендотелієм дуже широкого спектра вазоактивних речовин. Переважна більшість вазодилататорів, що синтезуються судинним ендотелієм, маючи як дезагрегуючі, так і антикоагулянтні властивості, володіє ще й здатністю перешкоджати росту та міграції гладких м'язів судин. Вазоконстриктори за тривалої дії здатні ініціювати гіпертрофію гладком'язових волокон і, окрім того, мають виражені коагулюючі властивості. Зважаючи на це, стає зрозумілим тісний взаємозв'язок патогенетичних механізмів різних форм легеневого серця.

Наведене вище свідчить про те, що синдром ЛС вже не може характеризуватися тільки морфологічним станом міокарда. У клінічному відношенні важливою є сукупна функціональна та морфологічна характеристика патологічного процесу. А оскільки цей синдромом може розвиватись при дуже широкому колі патологій (захворюваннях паренхіми легень та повітрянопровідних шляхів різного характеру, ураженні легеневих судин та опорно-рухового апарату грудної клітки, порушенні функції дихального центру тощо), то й співвідношення патогенетичних механізмів його становлення і навіть сама наявність певних із них може суттєво різнитися. Особливості патогенезу конкретної патології зумовлюють гострий чи хронічний перебіг синдрому легеневого серця та характерну специфіку його симптомокомплексу. Тож для ЛС характерна гетерогенність

патогенезу, морфофункціонального стану міокарда та судин, клінічного перебігу його різних форм. Скажімо, для ХЛС є властивими слабка вираженість атеросклерозу, рідкісність інфаркту міокарда, стенокардії, миготливої аритмії, «теплий ціаноз», часто бетолепсія (короткочасна втрата свідомості на максимумі кашлю) і небезпечні гіпертензивні кризи на тлі легеневої гіпертензії [10, 18, 22, 29, 38]. Свої особливості при ЛС має набряковий синдром та капілярно-трофічна недостатність тощо [39]. Таким чином, синдром легеневого серця є вельми варіативним симптомокомплексом загрозливих порушень гемодинаміки малого кола кровообігу, які на тлі суттєвого зниження адаптивно-компенсаторних можливостей легеневого апарату та відсутності первинного ураження серця призводять до специфічного remodelювання морфофункціонального статусу його правих відділів. Також актуальною на сьогодні є дискусія про те, за яких проявів такого симптомокомплексу та на якому етапі його розвитку є доцільним констатування в розгорнутому клінічному діагнозі синдрому ЛС [18, 38]. На III з'їзді фтізіопульмонологів України (2003) навіть запропоновано класифікацію гемодинамічних порушень при захворюваннях легень, згідно з якою в діагнозі фактично констатуються тільки випадки декомпенсованого хронічного легеневого серця [16]. А оскільки недостатність кровообігу в легневих хворих може розвинути ще до становлення органічних змін в міокарді, то факт її наявності запропоновано констатувати в діагнозі одразу після пульмонологічного діагнозу. Основним аргументом доцільності такого підходу є дискусійне твердження про те, що оскільки успішне лікування бронхолегеневого запального процесу здатне на цьому етапі забезпечити ліквідацію НК, то у включенні в комплексну терапію пацієнтів специфічно спрямованого на нормалізацію порушень у серцево-судинній системі лікування немає рації. Проте слід відмітити, що з позицій сьогодення, навіть саме «комплексне» лікування бронхолегеневого запального процесу далеко не завжди належно враховує відомі патогенетичні механізми формування ЛС (наприклад, ту ж дисфункцію судинного ендотелію). Б.Є. Вотчал завжди підкреслював, що обмежити порушення в серцево-судинній системі тільки визначенням стадії недостатності кровообігу — значить, спізнитися з діагностикою змін у серці, а фундаментальні дослідження професора М.М. Бережницького встановили наявність remodelювання

морфофункціонального статусу міокарда вже на найбільш ранніх етапах формування ХЛС. Відповідно, окрім ефективного лікування патологічного процесу, на тлі якого розвивається ХЛС, принципово важливим є раннє здійснення належної корекції капілярно-трофічних взаємовідносин кардіоміоцитів із гісто-гематологічними структурами.

Загалом за різноманітного спектра патологій, що здатні призвести до формування синдрому легеневого серця, реалізується ціла низка патогенетичних механізмів:

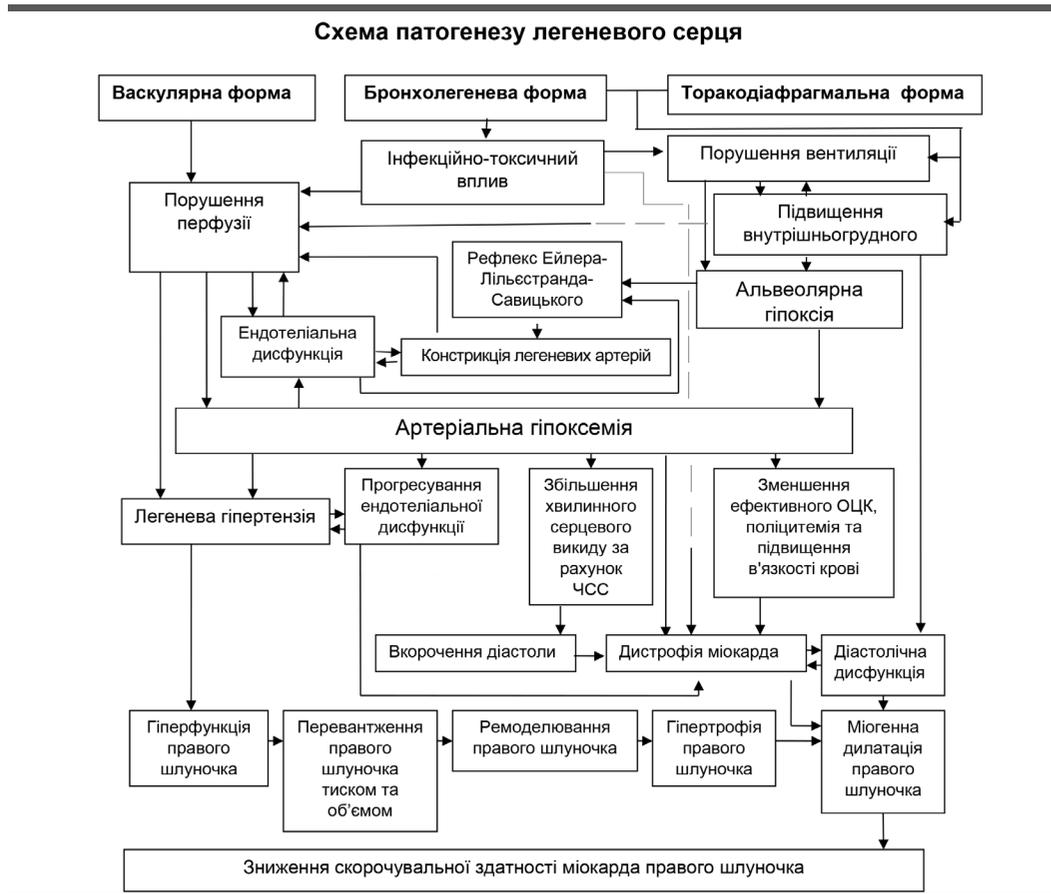
- легенева гіпертензія;
- підвищений внутрішньогрудний тиск;
- гіпоксія;
- інфекційно-токсичний вплив;
- ендотеліальна дисфункція.

Їх наявність, співвідношення та патогенетична дія на морфофункціональні структури міокарда за кожного різновиду патології має свої особливості (див. рис. 1). Легенева гіпертензія та підвищений внутрішньогрудний тиск безпосередньо впливають на скоротливу здатність власне правих відділів серця, а дії гіпоксичного та інфекційно-токсичного факторів, навантаження об'ємом зазнає весь міокард. Підвищення внутрішньогрудного тиску та подовження видиху при хронічних обструктивних захворюваннях легень і торакодіафрагмальних ураженнях створює передумови для механічної перешкоди току крові в системі верхньої та нижньої порожнистої вен та її екстраторакального депонування. Акт дихання сприятливо впливає на гемодинамічні процеси, тому дихальну функцію легень можна розглядати як «друге серце». Виключення притягального впливу грудної клітки на розташовані поза грудною кліткою великі венозні колектори зменшує швидкість кровоплину в них більше ніж утричі, значно погіршує умови для венозного повернення крові до серця та зумовлює розлади діастолічної функції правого шлуночка.

Оскільки спільним для патогенезу всіх захворювань, що призводять до розвитку легеневого серця, є легенева гіпертензія, то на формуванні її генезу потрібно зупинись детальніше. Безпосередньою причиною підвищення опору в малому колі кровообігу є виключення із кровотоку частини гемосудинного ложа легень. Це може бути зумовлено функціональними механізмами (і бути зворотним) та/або органічними змінами (і бути незворотним). При цьому зменшення площі та об'єму капілярів респіраторного відділу на 5-10% призводить до розвитку клінічних проявів легеневого серця,

Рисунок 1

Схема патогенезу легеневого серця



на 15-20% супроводжується вираженою гіпертрофією (та/чи ділатацією) правого шлуночка, а редукція 30-35% легеневих капілярів призводить до правошлуночкової недостатності. Нормальні величини тиску в легеневій артерії не перевищують рівень 25-30 мм рт. ст. — для систолічного, 9 мм рт. ст. — для діастолічного та 13-20 мм рт. ст. — для пульсового. Вони безпосередньо впливають на скоротливу здатність правих відділів серця. У людини, що перебуває в стані спокою, ЛГ визначається за систолічного тиску в легеневій артерії вище 25 мм рт. ст., а під час фізичного навантаження — вище 30 мм рт. ст. У клінічному відношенні важливим є поділ ЛГ на латентну (виявляється лише при дозованому фізичному навантаженні); транзиторну (виявляється в спокої при загостренні бронхолегеневого запального процесу) та стабільну (спостерігається в спокої постійно поза залежністю від фази запального процесу). Доцільно розрізняти також стабільну ЛГ на тлі незміненої та зниженої скоротливої здатності правого шлуночка. За М.М. Амосовим (1971) розрізняють IV ступені легеневої гіпертензії:

I ступінь — 25-50 мм рт. ст.;

II ступінь — 51-75 мм рт. ст.;

III ступінь — 76-110 мм рт. ст.;

IV ступінь — понад 110 мм рт. ст.

За можливої при різних захворюваннях різноманітності механізмів становлення та вираженості легеневої гіпертензії загальною тенденцією є неминуче трансформування функціональних порушень до органічних змін у легеневих артеріях. Серед патогенетичних механізмів становлення легеневої гіпертензії такі:

1. Рефлекс Ейлера – Лільєстранда – Савицького при зумовленій бронхообструкцією альвеолярній гіповентиляції та гіпоксії стає патологічним і, втрачаючи своє захисно-приспосувальне значення в забезпеченні адекватних вентиляційно-перфузійних співвідношень, зумовлює генералізований спазм легеневих артеріол і прекапілярів, а в подальшому гіпертрофію їх гладеньких м'язів.
2. Збільшення хвилинного об'єму серця, що забезпечується тахікардією і є компенсаторною реакцією серцево-судинної системи на легеневу недостатність у межах кардіореспіраторного комплексу.
3. Зумовлене ендотеліальною дисфункцією зниження ендотеліозалежної вазодилатації.

4. Пряма компресія серця та внутрішньогрудних судин унаслідок легеневої гіперінфляції.
5. Анатомічне зменшення судинного русла легень унаслідок редукції судинного русла легень за органічних змін легеневої паренхіми чи легневих артерій при первинній ЛГ та васкулітах.
6. Зумовлене поліцитемією у відповідь на гіпоксію збільшення густини крові, ініційована ендотеліальною дисфункцією коагулопатія потреби із тромбоутворенням у дрібних легневих судинах або занесення тромбів із током крові через праві відділи серця в легеневу артерію.

При цьому потрібно відмітити, що перераховані патогенетичні механізми є специфічними і визначальними тільки щодо формування легеневої гіпертензії за захворювань при яких розвивається легеневе серце. На III Світовому симпозіумі з легеневої артеріальної гіпертензії, що відбувся у Венеції (2003), засвідчено, що ЛГ може бути асоційована із дуже широкою низкою захворювань, за яких патогенез її становлення на сьогодні дискутується. А щодо рубрикацій, де легенева гіпертензія пов'язана із захворюваннями лівих відділів серця, то вона взагалі має принципово інші механізми патогенезу.

Слід підкреслити, що розвиток компенсаторно-приспосувальних гемодинамічних реакцій може викликати як виражені порушення легеневої вентиляції, так і розлади перфузії в малому колі кровообігу. При їх розгляді потрібно мати на увазі, що регіонарна регуляція кровотоку в легеновому та великому колах кровообігу має свої особливості. Так, гіпоксія в мікрогемосудинному руслі легень викликає виражену вазоконстрикцію їх докапілярної ланки, а судини системної циркуляції при збереженому функціональному стані реагують на гіпоксію вазодилатацією. На перших етапах зумовлена гіпоксією та гіперкапнією системна вазодилатація, зниження периферичного судинного опору і збільшення ємності артеріального русла великого кола кровообігу зумовлюють компенсаторне збільшення хвилинного об'єму крові та тахікардію. При цьому збільшення на тлі тахікардії хвилинного об'єму серця може зрости майже втричі і часто перевищувати резервні можливості міокарда. Хронічна гіпоксія насамперед зумовлює розлади енергетичного забезпечення організму (синтезу АТФ, транспорту й утилізації енергії). У кінцевому результаті при декомпенсованому ХЛС це призводить до значного збільшення кисневої

заборгованості в міокардіоцитах та зменшення міоглобіну в міокарді правого шлуночка більш ніж удвічі, зниження вироблення макроергів у мітохондріях. Поєднання хронічної гіпоксії та інфекційно-токсичного впливу на міокард зумовлює розвиток дистрофічних змін у всіх відділах серцевого м'яза та зниження його скоротливої здатності.

Професором Бережницьким М.М. визначено специфіку ремоделювання морфофункціонального статусу міокарда за ХЛС і показано нерозривний взаємозв'язок компенсаторно-приспосувальних реакцій кардіоміоцита з адаптивною перебудовою гісто-гематологічних структур, проміжної сполучної тканини та її трофокапілярної системи [21, 27, 30]. Його клініко-анатомічними дослідженнями стану коронарного кровотоку при ХЛС було виявлено поряд із слабо вираженим атеросклерозом вінцевих судин характерні морфологічні компенсаторно-приспосувальні реакції кровоносного русла в міокарді [26, 29]. Вони полягають у розширенні основних і вторинних гілок вінцевих судин, перебудові правої вінцевої артерії із широкополого у вузькополий тип, збільшенні шляхів васкуляризації зон анастомозів між вінцевими судинами та їх судинної ємності. При цьому стовбур правої вінцевої артерії подовжується і діаметр її збільшується на 30-40%, а сумарна площа поперечного розрізу — на 80-90%. Зміни лівої вінцевої артерії є менш вираженими: діаметр її збільшується на 25%, а сумарна площа поперечного розрізу — на 30%. Сумарна площа гілок вінцевих артерій 1-2-го порядку в правому шлуночку збільшується на 91%, а в лівому — на 26-30%, у правому передсерді — на 128%, лівому — на 47%. Вивчення особливостей капілярного русла міокарда у хворих із ХЛС показало, що його компенсаторна перебудова забезпечує найбільш виражене збільшення обмінної поверхні коронарного кровоплину саме в правому передсерді. У лівому шлуночку число капілярів також дещо збільшується, але їх сумарна ємність при збереженні обмінної поверхні все ж дещо зменшується. А от у правому шлуночку (за умов поєднаної дії гіпоксії, перевантаження опором та інтоксикації) спостерігається одночасне зменшення як кількості і ємності капілярів, так і їх обмінної поверхні. Таким чином, уже на ранніх етапах формування ХЛС, на тлі повноцінних компенсаторно-приспосувальних реакцій мікрогемодинамічного русла в обох передсердях та лівому шлуночку, у правому формується капілярно-трофічна недостатність, яка призводить до розвитку

дистрофічних і склеротичних змін у ньому. Оскільки на такому тлі розгортання компенсаторно-приспосувальних реакцій в умовах гіпоксії та перевантаження опором зміни паренхіматозно-стромальних взаємин неспроможні забезпечити функціональні потреби міокарда в ділянці правого шлуночка, то інтенсивне розростання сполучної тканини дифузного та вогнищевого характеру відбувається насамперед у ньому. При цьому процеси склерозу мають місце як у стінці судин мікроциркуляторного русла, так і в периваскулярній сполучній тканині і, зрештою, поширюються на всю проміжну сполучну тканину міокарда. Встановлена специфіка адаптивно-компенсаторної перебудови гемосудинного ложа серця і дозволила Мирославу Миколайовичу пояснити рідкісність миготливої аритмії та швидке прогресування правощлуночкової НК у хворих із ХЛС [21, 30].

Із сучасних наукових позицій відмітимо, що будь-який із патогенетичних механізмів ЛС (див. рис. 1) може стати причиною дисфункції ендотелію судин, а вона, у свою чергу, зумовлює становлення капілярно-трофічної недостатності. Пригадаємо, що судинний ендотелій представлений на внутрішній оболонці базальної мембрани гемосудин моношаром плоских полігональних клітин загальною масою близько 1,5 кг і площею 900 м² і, згідно із сучасними уявленнями, є важливим ендокринним органом організму [34, 35]. А, як відомо, капілярне русло легень є найбільшим серед судинних теренів організму, і тому ендокринна активність його ендотелію в забезпеченні оптимального співвідношення вазодилатуючих (дезагрегуючих, протизгортальних) та вазоконстрикторних (згортальних) субстанцій є вагомим. Сама будова судинної стінки створює певну закономірність у розподілі взаємодіючих факторів згортання та вазоконстрикції, а також протизгортання і вазодилатації. Судинний ендотелій вкритий слизовим серпанком-глікокаліксом. У складі останнього глікопротеїни, яким характерні антиадгезивні властивості, та невеликий шар фібрину, що зв'язує тромбін. Крім того, ендотелій адсорбує із плазми крові численні протизгортальні речовини. Заряд стінки судин — позитивний, і це також перешкоджає зближенню тромбоцитів (позитивно заряджених) з ендотелієм. Однак основною причиною антикоагулянтної і вазодилаторної функції стінки судин є синтез його ендотелієм відповідних біологічно активних речовин. У нормальних фізіологічних умовах ендотелій судин, синтезуючи оксид азоту, гіперполяризуючий

фактор, простагландин (простагландин Pgl₂), антитромбін III тощо, перешкоджає агрегації, коагуляції крові та спазмуванню судин, а також росту та міграції їх гладком'язових компонентів. Крім того, ендотелій, синтезуючи тромбомодулін, блокує активні коагулянти, що виділяються печінкою та перебувають у плазмі крові (тромбін). І, нарешті, адсорбуючи із плазми крові антикоагулянти (гепарин, протеїни C і S), ендотелій перешкоджає адгезії та агрегації тромбоцитів на своїй поверхні. Сполучення на ендотелії антикоагулянтів і вазодилаторів у фізіологічних умовах є основою забезпечення нормального та відповідного метаболічним потребам місцевого кровотоку, особливо в мікросудинах. Ушкодження ендотелію судин запускає реакції агрегації та згортання, викликає спазм судини, що є захисною реакцією, оскільки запобігає поширенню патологічного процесу та втраті крові. За умов тривалого ушкодження ендотеліальна дисфункція здатна змінити умови функціонування не тільки кардіореспіраторного комплексу, а й усього організму [40]. Так, встановлено, що в реалізації ендотеліальної дисфункції виключно важливе значення має зниження синтезу ендотелієм нестабільного гормону з періодом напіврозпаду в кілька секунд — оксиду азоту (NO). Водночас, за даними літератури, його вплив на регуляцію мікрогемодинаміки легень є менш значущим, ніж ендотеліального гіперполяризуючого фактора та простаглантину (останні продукуються не тільки ендотеліоцитами, а також і альвеолоцитами II типу). Але він має виражений системний вплив і є сигнальною молекулою для всієї серцево-судинної системи, оскільки реакція судин визначається безпосередньо рівнем утворення NO [41, 42]. Оксиду азоту властивий виражений антиагрегуючий, протизгортальний та вазодилаторний ефекти. Він також попереджує ріст і міграцію гладких м'язів судин, гальмує вироблення адгезивних молекул, перешкоджає розвитку спазму в судинах, виконує функції нейромедіатора, транслятора нервових імпульсів, бере участь у механізмах пам'яті, забезпечує бактерицидний ефект. Активування білків — K та Ca каналів, щільність яких на мембранах дуже велика, є основним механізмом дії оксиду азоту. Будучи основним стимулятором утворення ЦГМФ, NO активізує ЦГМФ-залежну протеїназу і створює умови для відкриття численних калієвих і кальцієвих каналів. Їх відкриття призводить до розслаблення гладких м'язів завдяки виходу калію та кальцію з м'язів при реполяризації

(згасання біоструму дії). Збільшуючи кількість ЦГМФ, NO зменшує вміст обов'язкового учасника всіх фаз гемостазу кальцію і в тромбоцитах. За хронічної гіпоксії порушення обміну NO призводить до виникнення його активних форм (пероксинітритів), які ушкоджують ендотеліоцити. Окрім перерахованих вище біологічно активних речовин, у забезпеченні адекватності регіонарного кровотоку велике значення відіграють ендотеліни. Доведено, що при ушкодженні ендотелій здатний синтезувати велику кількість ендотелінів, що приводять до збільшення на 50% судинного опору у великому колі кровообігу та на 130% — у малому [36, 37]. У нормі легені інактивують до 90% ендотелінів, але при легеневої гіпертензії в крові легень рівень цих речовин підвищується у 2-3 рази. Найбільш активний серед цієї групи вазоактивних речовин — ендотелін-1 із встановленим гіпертензивним ефектом у малому колі кровообігу [36], причетний до низки різноманітних патологічних процесів (інфаркту міокарда, порушення ритму серця, легеневої та системної гіпертонії, атеросклерозу тощо). Участь ендотелію легеневих судинних теренів в активації ренін-ангіотензинової та симпатичної систем, зміна при ушкодженні їх метаболічної активності в напрямку синтезу оксидантів, вазоконстрикторів, агрегантів і тромбогенних факторів, різке зменшення його здатності до деактивації біологічно активних речовин є патогенетичним підґрунтям гетерогенності різних форм легеневого серця та розвитку широкого спектра можливої супутньої патології і синдрому взаємного обтяження. На сьогодні доведено, що в патогенезі легеневого серця ендотеліальна дисфункція зумовлює прогресуюче зниження ендотеліозалежної вазодилатації та коагулопатію потреби, бере участь у розвитку гіпертрофії гладеньких м'язів судин. При цьому належним чином роль дисфункції ендотелію в розвитку капілярно-трофічної недостатності на сьогодні ще невизначено.

Професор М.М. Бережницький своїми клініко-анатомічними дослідженнями виявив відсутність при декомпенсованому ХЛС бронхолегеневого генезу кореляційного зв'язку між стадією НК та величиною гіпертрофії правого шлуночка серця [11, 30]. Базуючись на отриманих результатах, він стверджував, що за ХЛС недостатність кровообігу розвивається значно раніше, ніж будуть використані всі компенсаторні механізми міокарда [30]. У лекціях для лікарів він завжди підкреслював: «Клінічна практика свідчить, що при мітральному стенозі стійка

компенсація гемодинаміки може тривати і 20-30 років, а за ХЛС не більше 6-8 років із швидким переходом у фазу декомпенсації». При цьому він завжди зазначав, що в кінцевому результаті особливості синдрому легеневого серця завжди визначаються властивим тлом захворювання. Базуючись на досягненнях сучасної медицини, можна відмітити й те, що в умовах конкретної патології кожен із патогенетичних механізмів формування легеневого серця має своє важливе значення, але, як правило, жоден із них не трапляється окремо. При захворюваннях паренхіми легень та повітрянопровідних шляхів запального характеру всі перераховані вище патогенетичні механізми беруть участь у формуванні хронічного легеневого серця із визначальним значенням перевантаження правого шлуночка компенсаторно незначно підвищеними опором та об'ємом на тлі хронічної гіпоксії, інтоксикації та підвищення внутрішньогрудного тиску. За неадекватності вентиляційних імпульсів із дихального центру, наявності нейром'язових захворювань та торакодифрагмальної патології порушення моторної функції опорно-рухового апарату грудної клітки альвеолярна гіповентиляція (і гіпоксія), компенсаторна легенева гіпертензія та підвищення внутрішньогрудного тиску відіграють провідну роль у патогенезі легеневого серця. У хворих із первинною легеневою та хронічною постемболічною гіпертензією основним патогенетичним механізмом формування легеневого серця є зменшення судинного русла легень (унаслідок мускуляризації та гіперплазії стінок артерій, їх облітерації, тромбозу чи емболізації), що зумовлює перевантаження правого шлуночка високим тиском. Відповідно, при судинних формах ХЛС гіпертрофія правого шлуночка має виражений характер і за значущої експозиції відповідає ступеню ЛГ. Проте, як переконливо засвідчили результати досліджень професора М.М. Бережницького, за реалізації будь-якої сукупності вказаних вище патогенетичних механізмів спостерігається стрімке ремоделювання морфофункціонального статусу міокарда. Виходячи із наведеного вище, Мирослав Миколайович вважав необхідним раннє виявлення хворих із можливістю розвитку ЛС [17]. Виконати це надзавдання можливо тільки за ретельного здійснення диспансерного нагляду за хворими із хронічною патологією, потенційно здатною зумовлювати розвиток ЛС. При широкому впровадженні в практику сучасної клінічної медицини ультразвукових методів дослідження серцево-судинної системи [43] та можливості здійснення за показаннями ангіопульмографії

і сцинтиграфії легень успішне виконання цього завдання стало цілком реальним (див. рис. 2) та є настійною необхідністю сьогодення. Користуючись рекомендаціями експертів ВООЗ (1998), можна в динаміці здійснювати об'єктивізацію фізичних можливостей пацієнтів із ХЛС (табл. 1, 2). Для здійснення динамічного спостереження за диспансеризованими пацієнтами із ХЛС Мирослав Миколайович свого часу запропонував електрокардіографічний показник визначення гіперфункції правого передсердя

Таблиця 1.

Функціональна класифікація хворих на ХЛС (ВООЗ, 1998)

Функціональний клас	Симптоматика
I	Хворі з ЛГ без обмеження фізичної активності. Звичайні фізичні навантаження не приводять до появи задишки, втоми, болів у грудях і синкопальних станів.
II	Хворі з ЛГ із незначним обмеженням фізичної активності. У стані спокою симптоми відсутні. Звичайні фізичні навантаження викликають появу задишки, втоми, болів у грудях або синкопальних станів.
III	Хворі з ЛГ із значним обмеженням фізичної активності. У стані спокою вони почувають себе комфортно. Незначні фізичні навантаження викликають виражену задишку, втому, біль у грудях або синкопальний стан.
IV	Хворі з ЛГ, які не можуть виконати жодного фізичного навантаження без виникнення симптомів. У хворих наявні симптоми правожлуночкової серцевої недостатності. На задишку і втому хворі скаржаться навіть у спокої. Дискомфорт посилюється за найменшої фізичної активності.

Таблиця 2.

Об'єктивізація функціонального класу хворих на ХЛС за даними тестів фізичного навантаження (ВООЗ, 1998)

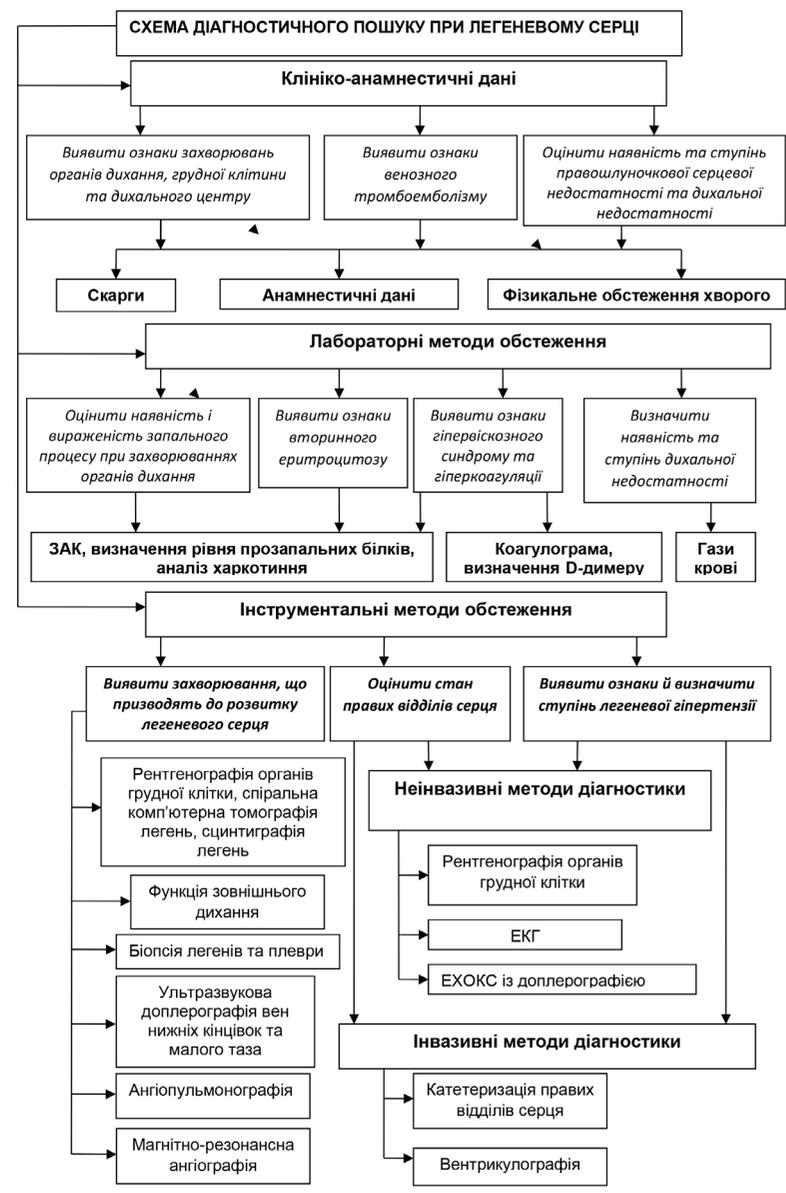
Функціональний клас	Відстань, яку здатний пройти пацієнт за 6 хвилин, м	Максимальне споживання кисню, мл/м за хв
I	426-550	18,1-22,0
II	300-425	14,1-18,0
III	150-300	10,1-14,0
IV	<150	<10

$PII+PIII / TII+TIII \geq 1$ [44]. Він давно отримав назву «показник професора М.М. Бережницького» [45, 46] та є актуальним на сьогодні. Цей показник абсолютно доступний для широкого використання в практиці сімейного лікаря.

Наукове узагальнення результатів власних досліджень стало фундаментом для формування професором М.М. Бережницьким концепції адаптивно-компенсаторної перебудови мікрогемодинамічного русла та капілярно-трофічної недостатності при синдромі ЛС будь-якого генезу [21, 27, 30]. У межах цієї концепції отримали своє пояснення клінічні особливості перебігу ХЛС. Серед них, окрім слабкої вираженості в пацієнтів із ХЛС атеросклерозу, рідкості інфаркту міокарда, стенокардії та миготливої аритмії і «теплої ціанозу», небезпечні гіпертензивні кризи на плі

Рисунок 2

Схема діагностичного пошуку при легеневому серці



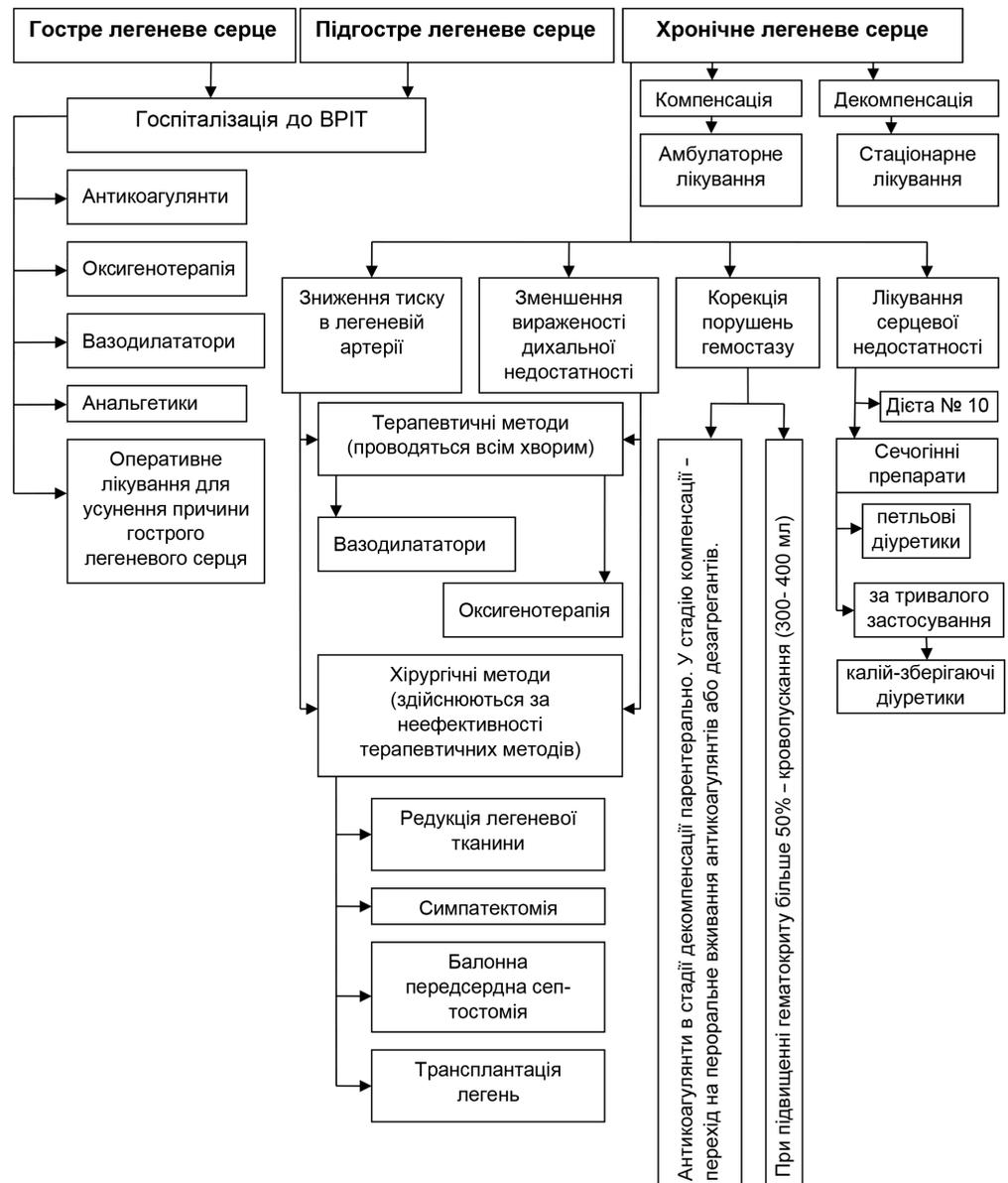
легеневої гіпертензії, розвиток НК значно раніше, ніж будуть використані всі компенсаторні механізми міокарда тощо. На сьогодні засади цієї концепції стали визначальними щодо пошуку напрямків підвищення ефективності комплексного лікування пацієнтів із легенево-серцевою недостатністю. Зазвичай алгоритм лікування хворих із синдромом ЛС передбачає комплексний підхід (див. рис. 3). Цілком очевидно, що в ньому відсутні заходи для корекції ендотеліальної дисфункції. Тож встановлені професором М.М. Бережницьким роль трофокапілярної системи та взаємозв'язок компенсаторно-приспосувальних реакцій кардіоміоцита з адаптивною перебудовою гісто-гематологічних структур стали визначальними для застосування в комплексному лікуванні

ЛС вітчизняних брендів препаратів корвітину, гранул кверцетину, фітосорбенту [47-50] та тівортину аспартату [51]. Попередні результати досить переконливо засвідчують перспективність такого напрямку медикаментозної терапії щодо корекції ендотеліальної дисфункції. За декомпенсації ЛС перевага віддається застосуванню тівортину парентерально. Обнадійливими є і перші результати профілактики прогресування легенево-серцевої недостатності за допомогою тривалих (роками) інтервальних курсів застосування гранул кверцетину, фітосорбенту й тівортину в зручній пероральній формі.

Галицький професор-інтерніст М.М. Бережницький є визначною постаттю української медицини другої половини ХХ століття. Він залишив

Рисунок 3

Алгоритм лікування хворих із легеневим серцем [45, 46]



по собі видатний науковий спадок фундаментального та прикладного значення. Його вчення про адаптаціогенез синдрому хронічного легеневого серця є безпосереднім продовженням клініко-експериментальних досліджень хронічної недостатності кровообігу Київської школи внутрішньої медицини. У контексті наукової спадкоємності це засвідчує наступність у Прикарпатській школі внутрішньої медицини традицій одного із найяскравіших українських наукових клінічних осередків, що добре знайомі як Київська школа терапевтів. Сформована Мирославом Миколайовичем концепція адаптивної перебудови коронарного кровотоку та капілярно-трофічної недостатності за синдрому ЛС на сьогодні є особливо актуальною щодо визначення подальших напрямків підвищення ефективності його комплексного лікування.

У продовження започаткованих професором М.Н. Бережницьким у Прикарпатській терапевтичній школі досліджень із вивчення проблеми хронічної недостатності кровообігу

його ученицею і спадкоємницею по завідуванню заснованої Вчителем кафедри професором М.А. Орінчак у 1990 році захищено докторську дисертацію «Вікові особливості недостатності кровообігу при гіпертонічній хворобі (питання патогенезу, диференціального лікування)». А у 2014 році вже під її керівництвом вихованцем ІФНМУ В.Н. Середюком захищено докторську дисертацію «Хронічне легеневе серце в поєднанні з артеріальною гіпертензією: клініко-патогенетичні особливості та диференційовані підходи до медикаментозної терапії», яка безпосередньо спрямована на вирішення надзавдання забезпечення ефективності комплексного лікування пацієнтів із такою поєднаною патологією. Засади розробленої Вчителем концепції адаптаціогенезу синдрому хронічного легеневого серця визначають перспективність подальшого пошуку дієвих засобів корекції ендотеліальної дисфункції. Очікується, що їх успішне застосування буде здатним суттєво підвищити ефективність комплексної терапії пацієнтів із ЛС різного генезу.

Список використаної літератури

1. Laennec, René-Théophile. *Hyacinthe De l'auscultation médiate ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. Tome 1* [Текст] / R. T.H. Laënnec. — Paris: J.-A. Brosson et J.-S. Chaudé, 1819. — 456 p.
2. Вотчал Борис — видатний терапевт і клініцист-фармаколог [Електронний ресурс] / Російська медична академія безперервної професійно-технічної освіти. Режим доступу: <https://rmapo.ru/about/history/232-b-e-votchala-vydayuschisya-terapevt-i-klinicist-farmakolog.html>
3. Кнопов М.Ш. Борис Евгеньевич Вотчал — новатор отечественной терапии (К 120-летию со дня рождения) [Текст] / М.Ш. Кнопов, В.К. Тарануха, Л.В. Кузьменкова // Клиническая медицина. — 2015. — № 7. — С. 78-80.
4. Сахарчук, И.И. Лечение больных с легочно-сердечной недостаточностью. — К.: Здоров'я, 1977. — 160 с.
5. Сахарчук И.И. Иммунные нарушения при воспалительных заболеваниях дыхательной системы и пути ее коррекции [Текст] / И.И. Сахарчук, Л.М. Скакальская // Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов. — К.: Здоровье, 1985. — С. 97-118.
6. Сахарчук И.И. О механизме действия витамина Е и его применение у больных хроническим легочным сердцем [Текст] / И.И. Сахарчук, Ю.Н. Бондаренко, Л.М. Скакальская и др. // Врачеб. дело. — 1984. — № 5. — С. 65-68.
7. Диагностика и методы коррекции нарушений гемодинамики малого круга у больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких [Текст]: метод. рекомендации / Киев. мед. ин-т им. А.А. Богомольца; сост. Н.С. Пилипчук и др. — К.: [б. и.], 1985. — 27 с.
8. Киселева А.Ф. Общая морфология и патология иммунитета [Текст] / А.Ф. Киселева, Л.В. Чернышенко, А.П. Радзиховский та ін. — К.: Наукова думка, 1994. — 204 с.
9. Амосова Е.Н. Первичная легочная гипертензия как форма легочного сердца: функциональное состояние миокарда, клиника, диагностика и принципы лечения [Текст] / Е.Н. Амосова, Л.Ф. Коноплева и др. // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 2, дополнение. — С. 28-31.
10. Амосова Е.Н. Хроническое легочное сердце: сущность понятия и гетерогенность патогенеза, морфофункционального состояния сердца и сосудов, клинического течения различных форм [Текст] / Е.Н. Амосова, Л.Ф. Коноплева // Укр. пульм. журн. — 2002. — № 1. — С. 29-33.
11. Конопльова Л.Ф. Хронічне легеневе серце [Текст] / Л.Ф. Конопльова, Ю.В. Руденко. — Внутрішня медицина: Підручник: У 3 т. — Т. 2. За ред. проф. К.М. Амосової. — К.: Медицина, 2009. — С. 158-178.
12. Коркушко О.В. Хронические неспецифические заболевания легких [Текст] / О.В. Коркушко. — К.: Медицина, 1984. — 205 с.
13. Коркушко О.В. Неинвазивная диагностика легочной гипертензии у больных ХЛС пожилого и старческого возраста [Текст] / О.В. Коркушко, В.В. Вознюк // Клиническая медицина. — 1991. — № 5. — С. 86-90.
14. Свинцицкий А.С. Особенности функционального состояния миокарда у больных с инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы [Текст] / А.С. Свинцицкий // Тер. архив. — 1987. — № 3. — С. 42-45.
15. Гаврисюк В.К. Хроническое легочное сердце [Текст] / В.К. Гаврисюк, А.И. Ячник. — К., 1997. — 96 с.
16. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких [Текст] / В.К. Гаврисюк, А.И. Ячник, С.С. Солдатченко, В.Ф. Кубышкин [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. «Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України». — 2003. — № 2 (40). — С. 32-34.
17. Бережницький М.Н. О профилактике и реабилитации больных с легочно-сердечной недостаточностью [Текст] / М.Н. Бережницький // Врачебное дело. — 1985. — № 2. — С. 74-78.
18. Гаврисюк В.К. Лечение больных с хроническим легочным сердцем [Текст] / В.К. Гаврисюк // Український пульмонологічний журнал. — 2004. — № 1. — С. 5-8.
19. Норейко Б.В. Лечение хронического легочного сердца [Текст] / Б.В. Норейко, С.Б. Норейко // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 10 (365). — С. 12-15.
20. Середюк Н.М. Синдром хронічного легеневого серця — це кардіологічна, пульмонологічна проблема чи проблема лікаря-інтерніста? [Текст] / Н.М. Середюк, В.Н. Середюк // Внутрішня медицина. — 2007. — № 1. — С. 20-27.

21. Бережницький М.Н. Хронічне легочне серце [Текст] / М.Н. Бережницький, А.Ф. Киселева, П.В. Бигарь, М.И. Дземан, М.Б. Хоминская. — К.: Здоров'я, 1991. — 152 с.
22. Weitzenblum E. Хронічне легеневе серце (скорочений виклад) [Текст] / E. Weitzenblum // Медицина світу. — 2003, квітень. — С. 270-277.
23. Полякова О.В. Хронічне легочне серце: класифікація, клініка, діагностика, лічення. Частина I. [Текст] / О.В. Полякова, Г.Г. Арабидзе // Кардіосоматика. — 2011. — № 2. — С. 81-86.
24. Полякова О.В. Хронічне легочне серце: класифікація, клініка, діагностика, лічення. Частина II [Текст] / О.В. Полякова, Г.Г. Арабидзе // Кардіосоматика. — 2011. — № 2. — С. 31-35.
25. Норейко Б.В. Хронічне легочне серце: діагностика і патогенез [Текст] / Б.В. Норейко, С.Б. Норейко // Новини медицини і фармації. — 2011. — № 366 (тематичний номер: «Алергологія і пульмонологія»). — С. 11-17.
26. Бережницький М.Н. О стані коронарного кровообігу у хворих з синдромом легочного серця [Текст] / М.Н. Бережницький // Терапевтичний архів. — 1962. — № 12. — С. 45-48.
27. Бережницький М.Н. Гемодинамічні зміщення і стан коронарного кровообігу у хворих з синдромом легочного серця: автореф. дис. на соискание степені канд. мед. наук [Текст] / М.Н. Бережницький; Черновицький державний медичний інститут. — Чернівці, 1964. — 16 с.
28. Бережницький М.Н. Капіляроскопія у хворих хронічними запальними неспецифічними захворюваннями легких [Текст] / М.Н. Бережницький // Клинічна медицина. — 1964. — № 12. — С. 80-82.
29. Бережницький М.Н. Особливості коронарного кровообігу у хворих з хронічним легочним серцем [Текст] / М.Н. Бережницький // Терапевтичний архів. — 1968. — № 5. — С. 90-91.
30. Бережницький М.Н. Клиніко-анатомічні матеріали до проблеми хронічного легочного серця: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук [Текст] / М.Н. Бережницький; Львівський медичний інститут. — Львів, 1971. — 38 с.
31. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart J. — 2009. — Vol. 30. — № 20. — P. 2493-2537.
32. Антипкін Ю.Г. Лазерна доплерівська флоуметрія у дослідженні ендотеліальної функції у дітей з бронхіальною астмою [Текст] / Ю.Г. Антипкін, Н.І. Гончаренко, Б.А. Тарасюк // Журнал АМН України. — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 307-312.
33. Галицин П.В. Синдром обструктивного апноє вночі та дисфункція ендотелію [Текст] / П.В. Галицин, А.Ю. Литвин, І.Е. Чазова // Кардіологічний вісник. — 2007. — Т. 02, № 2 — С. 49-56.
34. Коркушко О.В. Вікові особливості функціонального стану ендотелію мікросудов [Текст] / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневська, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. — 2007. — № 4. — С. 5-10.
35. Лупинська З.А. Ендотелію судин — основний регулятор місцевого кровотоку [Текст] / З.А. Лупинська // Вісник КРСУ. — 2003. — № 7. — С. 75-82.
36. Самура Б.Б. Показники рівня ендотеліну-1 у регіональній гемодинаміці при вторинній легеневої гіпертензії у хворих на хронічний обструктивний бронхіт: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» [Текст] / Б.Б. Самура; Запорізький державний медичний університет. — Запоріжжя, 2001. — 20 с.
37. Moro L. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease [Текст] / L. Moro, C. Pedone, S. Scarlata [et al.] // Angiology. — 2008. — 59. — P. 357-364.
38. Христин Т.Н. Значення легочної гіпертензії, структурних змін кардіопульмональної системи в формуванні хронічного легочного серця [Текст] / Т.Н. Христин // Український медичний альманах. — 2008. — Т. 11, № 6. — С. 170-174.
39. Leeuw de P.W. Чому розвиваються набряки при хронічному обструктивному захворюванні легких? [Текст] / P.W. de Leeuw, A. Dees // Український пульмонологічний журнал. — 2005. — № 4. — С. 64-65.
40. Гельцер Б.И. Визначення метаболітів оксиду азоту в конденсаті видиханого повітря як спосіб оцінки NO-реактивності дихальних шляхів у хворих бронхіальною астмою [Текст] / Б.И. Гельцер, Е.Е. Петешова, Е.А. Кочеткова, Е.В. Елісеєва // Тер. арх. — 2003. — № 10. — С. 12-18.
41. Блажко В.И. Роль оксиду азоту в адаптації до гіпоксії у хворих хронічними обструктивними захворюваннями легких [Текст] / В.И. Блажко, В.В. Ефімов, Т.Н. Бондарь // Укр. тер. журн. — 2005. — № 2. — С. 52-55.
42. Furchgott R.E. Nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system [Текст] / R.E. Furchgott, L.S. Ignarro, F. Murad // Press Release: The 1998 Nobel Prize in Physiology of Medicine. — Webmaster.
43. Середюк В.Н. Оцінка діастолічної і систолічної функції міокарда правого шлуночка у хворих на хронічне легеневе серце в стадії декомпенсації [Текст] / В.Н. Середюк. — Архів клініч. мед. — 2005. — № 1. — С. 58-62.
44. Бережницький М.Н. Електрокардіографічна діагностика гіпертрофії правого передсердя у хворих хронічним легочним серцем [Текст] / М.Н. Бережницький // Врачебное дело. — 1968. — № 11. — С. 16-18.
45. Дземан М.І. Актуальність наукової спадщини професора М.М. Бережницького в сучасній проблемі легеневого серця [Текст] / М.І. Дземан // Кровообіг та гемостаз. — 2012. — № 1-2. — С. 5-13.
46. Хронічне легеневе серце. В кн.: Порадник лікарю загальної практики [Текст] : Навч. посіб. для ВНЗ IV р.а. Рекомендовано МОЗ // За ред. А.С. Свінціцького. — К., 2014. — 1272 с.
47. Патент України № 23996 А, 1998. Спосіб одержання корвітіну. Розробники — Максютіна Н.П., Мойбенко О.О., Пилипчук Л.Б. та інші.
48. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях (методичні рекомендації) [Текст] / Н.П. Максютіна, О.О. Мойбенко, О.М. Пархоменко, Д.В. М'ясоєдов [та ін.]. — К., 2000 — 13 с.
49. Історія розробки препарату корвітін — розчинної форми кверцетину [Текст] / Н. Максютіна, Л. Пилипчук, Л. Безпалько, А. Шаламай // Вісник фармакології та фармації. — 2007. — № 5. — С. 31-37.
50. Новые клинические аспекты патогенетической коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда [Текст] / А.Н. Пархоменко, Ж.Б. Брыль, С.М. Кожухов, А.А. Мойбенко // В кн.: Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Под редакцией академика НАН Украины А.А. Мойбенко, д.м.н. В.Е. Досенко, д.м.н. А.Н. Пархоменко. — К.: Наукова думка, 2008. — С. 332-390.
51. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии [Текст] / М.А. Трещинская // Український медичний часопис. — 2011. — № 5 (85). — С. 97-109.