

Профілактика виникнення та терапія кардіоваскулярних порушень у дітей, хворих на муковісцидоз



Г.О. Леженко,
д.мед.н., професор

Г.О. Леженко, д.мед.н., професор, завідувач кафедри,
О.Є. Пашкова, д.мед.н.,
кафедра госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного
університету

Муковісцидоз є одним із найпоширеніших аутосомно-рецесивних генетичних захворювань із тяжким перебігом та високим ризиком летального результату в ранньому дитячому віці, що характеризується системним ураженням екзокринних залоз і проявляється тяжкими порушеннями функцій органів дихання, шлунково-кишкового тракту та інших органів і систем. Захворювання трапляється з частотою від 1 : 600 до 1 : 12 000 новонароджених, що свідчить про значну поширеність носійства відповідного гена [1]. Перебіг захворювання переважно визначається тяжкістю бронхолегеневого процесу. Проте тісний анатомічний і функціональний зв'язок органів дихання та кровообігу зумовлює високу частоту залучення до патологічного процесу серцево-судинної системи. При цьому зміни однієї складової призводять до змін іншої, маючи у своїй основі компенсаторний характер, спрямований на збереження постійності внутрішнього середовища організму [2]. У дітей із муковісцидозом досить рано виникають порушення кровопостачання міокарда на рівні мікроциркуляції, що призводить до виражених дистрофічних змін, насамперед правих відділів серця. Це пояснюється тим, що наявна при хронічних захворюваннях бронхолегеневої системи легенева гіпертензія може негативно впливати на коронарний кровообіг і забезпечення міокарда киснем [3]. За даними Т.В. Симанова та А.М. Ожегова (2008), у кожного третього хворого на муковісцидоз формується легеневе серце [4].

Вперше про розвиток легеневого серця у пацієнта з муковісцидозом повідомив F.W. Wigglesworth у 1946 [5]. З цього часу проведено багато досліджень щодо питань легеневого серця при муковісцидозі. Комітет експертів ВООЗ визначив **легеневе серце** як «гіпертрофію правого шлуночка, що розвинулася при захворюваннях, які уражують

функцію або структуру легень (або те й інше одночасно), за винятком випадків, коли зміни в легенях є результатом первинного ураження лівих відділів серця чи вроджених вад серця». Нині під легеневим серцем найчастіше мають на увазі легенеvu гіпертензію у поєднанні з гіпертрофією, дилатацією правого шлуночка, дисфункцією обох шлуночків серця, що виникають внаслідок структурних і функціональних змін у легенях, порушення функції ендотелію судин легень і нейрогуморальних розладів при хронічній гіпоксії, викликаній патологією органів дихання [6].

Основним чинником, який зумовлює порушення з боку серцево-судинної системи при бронхолегеневій патології є **гіпоксія міокарда** як прояв системної гіпоксії [7]. Легеневий кровообіг реагує на гіпоксію шляхом збільшення легеневого артеріального тиску та судинного опору. Ця відповідь має спочатку адаптаційний характер, спрямований на перерозподіл кровопостачання від гіподогіпервентильованих ділянок легень, поліпшення вентиляції/перфузії та мінімізацію артеріальної гіпоксемії [8]. Поширеність патологічного процесу в бронхолегеневій системі, наявність зон, що гіповентильються, зниження парціального тиску кисню в альвеолах, порушення газового складу крові, рефлекторний спазм легневих артеріол зумовлюють розвиток стійкої гіпертензії в малому колі кровообігу. Внаслідок цього збільшується навантаження на праві відділи серця з послідовним формуванням хронічного легеневого серця. Патологія серцево-судинної системи, що виникає вторинно, своєю чергою, обтяжує перебіг основного захворювання [7].

Унаслідок хронічної альвеолярної гіпоксії відбувається **ремоделювання** периферичних легневих артерій. Морфологічні зміни легневих судин при муковісцидозі характеризуються розвитком м'язової гіпертрофії легневих артерій, субінти-

мального фіброзу та проліферації гладких м'язів легеневих вен і венул. Також було відзначено, що товщина м'язової стінки легеневих судин корелює зі ступенем гіпертрофії правого шлуночка [9, 10]. Крім того, у дослідженні D. Ryland і L. Reid було показано, що при прогресуванні хвороби відбувається погіршення васкуляризації легень за рахунок зникнення дрібних гілок легеневої артеріальної системи [10].

Поряд із ремоделюванням легеневих судин при муковісцидозі відбувається також **структурно-функціональна перебудова** судин великого кола кровообігу. Проведені нами дослідження гемодинамічних і тоніко-еластичних властивостей загальної сонної артерії показали, що у дітей, хворих на муковісцидоз, спостерігається потовщення комплексу інтима-медіа (КІМ), зниження еластичних властивостей судинної стінки сонної артерії та об'ємної швидкості, а також зменшення напруження зсуву ендотелію, що призводить до розвитку вазоконстрикції з подальшим ремоделюванням судинної стінки.

Значущу роль у формуванні серцево-судинних порушень у дітей, хворих на муковісцидоз, відіграє **хронічна респіраторна інфекція**, яка зазвичай розвивається дуже рано і є причиною летального результату у більш ніж 90% хворих [11]. Більшість поширених збудників інфекційно-запального процесу в дихальних шляхах здатні проявляти як пряму, так і опосередковану дію, що ушкоджує серцевий м'яз. Реакції серцево-судинної системи, які виникають у відповідь на інфекційно-запальний процес, можна вважати закономірними. Так, віруси після потрапляння у кровотік можуть фіксуватися безпосередньо на кардіоміоцитах та активізувати апоптоз клітин. Фіксація їх на імунокомпетентних клітинах крові спричинює продукцію лімфоцитами цитокінів, серед яких провідну роль у руйнуванні кардіоміоцитів відіграють фактор некрозу пухлини та поверхневий розчинний фактор апоптозу [12]. Кардіотоксичну дію мають також такі компоненти інфекційно-запального процесу, як брадикінін, серотонін, лейкотрієни, ейкозаноїди, гістамін, лізосомальні ферменти, кріоглобуліни. Ураження мембран кардіоміоцитів та мітохондрій викликають вільні радикали, що інтенсивно утворюються в умовах інфекційно-запального процесу [12].

Однією з причин розвитку інфекційного ендокардиту та кальцифікації мітрального кільця може виступати *Pseudomonas aeruginosa* [13]. Якщо в загальній популяції носійство синьогнійної палички становить 10,8 на 100 000 населення, то серед хворих на муковісцидоз інфікованість на *P. aeruginosa* в різних країнах сягає від 14,5 до 55% [14-17]. Відомо, що *P. aeruginosa* спроможна до анаеробного росту і використовує для свого дихання метаболіти оксиду азоту (NO^3 - або NO^2 -) як термінальні електронні акцептори з формуванням надійної анаеробної біоплівки [18]. При прогресуванні муковісцидозу *P. aeruginosa*

домінує як опортуністична патогенна флора, знижуючи якість фагоцитозу нейтрофілів, що призводить до хронізації процесу на фоні стійкості до антибіотиків [19]. Інфекційний ендокардит, викликаний *P. aeruginosa*, характеризується високим рівнем смертності, що пов'язане з природною антибіотикорезистентністю мікроорганізму. При цьому клінічна картина захворювання неспецифічна, що призводить до його пізньої діагностики та несвоечасного початку терапії [20, 21].

Крім *P. aeruginosa*, найбільш значущими патогенами у хворих на муковісцидоз виступають *Staphylococcus aureus* і *Haemophilus influenzae*, які призводять до швидкої колонізації дихальної системи паличкою синьо-зеленого гною [22]. *S. aureus* відіграє провідну роль у розвитку інфекційного ендокардиту. В літературі описано випадки ендокардиту та перикардиту при гемофільній інфекції [23, 24]. Останніми роками зростає роль *Burkholderia cepacia*, яку вважають однією з причин несприятливих наслідків захворювання [25, 26].

Морфологічні дослідження серця при муковісцидозі нечисленні. За даними проведених в 1951 році 34 посмертних автопсій, при муковісцидозі легеневого серця визначалося більш ніж у 70% померлих [27]. Водночас A.S. Nadas et al. (1952) повідомили про наявність легеневого серця лише в 6%. Проте у всіх випадках відзначалося збільшення маси міокарда і збільшення товщини стінки лівого шлуночка [28]. В іншому огляді результатів 37 аутопсій було показано наявність гіпертрофії правого шлуночка в усіх померлих; у 51% випадків діагностовано дилатацію правого шлуночка і в 35% випадків – дилатацію лівого шлуночка [29]. У 1993 році W. Wiebicke et al. описали розвиток у 10-місячної дитини з муковісцидозом дифузного некрозу і фіброзу міокарда [30].

Одним із методів діагностики ранніх порушень кардіогемодинаміки є **доплерографічне картування** – інформативний і малоінвазивний метод ранньої діагностики ремоделювання міокарда, легеневої гіпертензії та початкових стадій формування хронічного легеневого серця.

Фізіологічна роль **правого шлуночка** полягає насамперед у забезпеченні кровообігу через легені. Спорожнення правого шлуночка дає змогу також підтримувати нормальний тиск у системі магістральних вен, що перешкоджає їхньому переповненню кров'ю, перерозтягненню та виникненню застою у великому колі кровообігу. Дисфункція правого шлуночка відіграє суттєву роль у механізмах прогресування хронічної серцевої недостатності.

У хворих на муковісцидоз, особливо при тяжкому перебігу, значуще підвищується **систолический тиск у легеневій артерії**. Поширеність легеневої гіпертензії серед хворих на муковісцидоз, за даними різних авторів, становить 21,0-63,2% [31, 32]. Прямим наслідком хронічної легеневої гіпертензії є прогресуюче зниження напруження правого шлуночка, що призводить до розвитку недостатності трикус-

підального клапана. За даними проведеного нами доплерехокардіографічного дослідження серед дітей, хворих на муковісцидоз, ознаки легеневої гіпертензії мають 50,0% пацієнтів із легким, 57,8% хворих із середньотяжким та 85,7% хворих із тяжким перебігом захворювання, при цьому регургітація на трикуспідальному клапані реєструвалася у більшості (76,8%) пацієнтів.

Поряд із розвитком легеневої гіпертензії у дітей, хворих на муковісцидоз, уже на ранніх стадіях захворювання наявні ознаки систолічної та діастолічної дисфункції правого шлуночка, що, як правило, мають субклінічний характер і найбільш виражені у хворих із тяжким перебігом захворювання.

У патологічний процес також залучається міжшлуночкова перегородка, яка зазвичай функціонує як частина лівого шлуночка. Численні ехокардіографічні дослідження у хворих на муковісцидоз із початковими проявами правшлуночкової недостатності виявили у всіх випадках дилатацію правого шлуночка, порушення рухів міжшлуночкової перегородки, що призводило до компресії лівого шлуночка та порушення його систолічної та діастолічної функції [33-36].

Роль дисфункції лівого шлуночка в прогресуванні захворювання у хворих на хронічні захворювання бронхолегеневої системи часто недооцінюється, а її клінічні прояви маскуються симптомами, що пов'язані з дихальними розладами. Водночас між шлуночками серця є тісна функціональна залежність, тому хронічне перенавантаження правого шлуночка тиском, яке спостерігається у хворих, не може не впливати на функції лівого шлуночка.

За даними проведеного нами дослідження було встановлено наявність у дітей, хворих на муковісцидоз, *систолічної дисфункції та ремоделювання міокарда лівого шлуночка*, ознаки якого має більшість хворих на муковісцидоз (58%). Серед варіантів ремоделювання міокарда лівого шлуночка переважає ексцентрична гіпертрофія, наявна у 24% пацієнтів. На процеси ремоделювання міокарда лівого шлуночка, насамперед, впливає тяжкість перебігу захворювання. Якщо при лег-

кому перебігу муковісцидозу більшість хворих (66,0%) не має ознак ремоделювання міокарда лівого шлуночка, то при середньотяжкому перебігу захворювання частка хворих із нормальною геометрією міокарда лівого шлуночка становить 40,0%, а при тяжкому перебігу хвороби лише 23% дітей не мають ознак ремоделювання міокарда лівого шлуночка. Зі збільшенням тяжкості перебігу муковісцидозу серед варіантів ремоделювання міокарда лівого шлуночка поступово збільшується питома вага ексцентричної гіпертрофії (з 10% при легкому до 20% при середньотяжкому та 37% при тяжкому перебігу захворювання). Вважається, що гіпертрофія міокарда лівого шлуночка є одним із адаптаційно-приспосувальних механізмів, який дає змогу міокарду впоратися з підвищеним навантаженням в умовах легеневої гіпертензії. Водночас гіпертрофія міокарда лівого шлуночка зумовлює високий ризик кардіоваскулярних ускладнень, що пов'язане з порушенням коронарної гемодинаміки, розвитком систолічної та діастолічної дисфункції серця та хронічної серцевої недостатності [37, 38].

Методом неспецифічної діагностики кардіоваскулярної патології є *холтеровський моніторинг* серцевої діяльності, що дає змогу проводити аналіз периферичних регуляторних розладів у синусовому вузлі, які, як відомо, є патогенетичною ланкою багатьох патологічних процесів. Вважається, що порушення стану регуляторних систем організму передують появі гемодинамічних, метаболічних та енергетичних розладів, тобто є найбільш ранніми прогностичними ознаками донозологічних станів [39]. Згідно з результатами проведених нами досліджень, стан нейровегетативної регуляції серцевої діяльності у дітей, хворих на муковісцидоз, характеризується вираженою симпатичною активністю, переважно за рахунок центральної стимуляції за нейрогенним регуляторним каналом, та є проявом енергетичного і метаболічного дисбалансу в регуляції серцевого ритму. Найбільш суттєві зміни в регуляції серцевого ритму притаманні дітям із тяжким перебігом муковісцидозу, у яких спостерігається виражений дисбаланс вегетативної нервової системи у вигляді відносної симпатизації на фоні пригнічення як симпатопарасимпатичних, так і гуморально-метаболічних впливів. Надлишкова активність симпатичної ланки вегетативної нервової системи у дітей із муковісцидозом призводить до розвитку ряду патологічних ефектів, серед яких — електрична нестабільність міокарда, що проявляється зниженням циркадного індексу (ЦІ) та подовженням коригованого інтервалу QT, і підвищення частоти серцевих скорочень. Внаслідок зазначених змін відбувається розвиток систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка, що зумовлює формування у хворих гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. А це, своєю чергою, призводить до поглиблення ступеня напруження нейровегетативних механізмів регуляції серцево-судинної системи.

Якщо у хворих із нормальною масою міокарда лівого шлуночка стан адаптаційно-компенсаторних регуляторних систем характеризується оптимальним або помірним функціональним напруженням, то при розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка спостерігаються значне функціональне напруження та дисбаланс регуляторних систем вегетативного гомеостазу з одночасним порушенням різних контурів регуляції серцевого ритму. Таким чином формується «хибне коло».

Рання ідентифікація *маркерів кардіоваскулярних порушень* у дітей із хронічними бронхолегеневими захворюваннями надає змогу оптимізувати схеми лікування та запобігти серцево-судинній катастрофі чи суттєво її відстрочити. У дітей, хворих на муковісцидоз, серцево-судинні порушення супроводжуються не тільки морфофункціональними змінами міокарда та порушенням еластичних властивостей судин, але й змінами функції ендотелію, що проявляється виснаженням механізмів синтезу оксиду азоту і зниженням його концентрації в організмі. Це призводить до надлишкової продукції ендотеліну-1 і зсуву балансу судинного тонуусу в бік вазоконстрикції. Встановлено, що *підвищення концентрації ендотеліну-1* при муковісцидозі та наявність дисбалансу між ендотеліальними вазодилаторами (оксид азоту) та вазоконстрикторами (ендотелін-1) є однією з причин легеневої гіпертензії та серцево-судинного ремоделювання у хворих. Крім того, відомо, що ендотелін-1 може безпосередньо чинити токсичну дію на серцевий м'яз і призводити до розвитку та прогресування серцевої недостатності [40].

Розвиток міокардіальної дисфункції, легеневої гіпертензії і структурно-функціональних змін міокарда як лівого, так і правого шлуночків у дітей, хворих на муковісцидоз, супроводжується підвищенням рівня сироваткового пулу промозкової фракції *натрійуретичного пептиду (NTproBNP)*, біологічна роль якого полягає у зниженні периферичного опору, центрального венозного тиску і натрійурезу, а також концентрації ростових факторів – *трансформувального фактору росту β_1* та *інсуліноподібного фактору росту 1*, активація яких призводить до процесів фіброзування та гіпертрофії міокарда [41, 42]. Ремоделювання міокарда лівого шлуночка та нейровегетативні порушення у дітей, хворих на муковісцидоз, відбуваються на фоні *низького вмісту лептину та інсуліну*, а також зниження активності мінерало- та глюкокортикоїдсинтезувальної функції кори надниркових залоз, а саме *зменшення вмісту альдостерону та кортизолу* в сироватці крові.

Отримані нами дані демонструють, що показники стану нейроендокринної системи у дітей із муковісцидозом можуть бути використані як предиктори розвитку серцево-судинних порушень, що дасть змогу діагностувати їх уже на ранніх стадіях, а також використовувати такі біомаркери як критерії ефективності терапії кардіоваскулярних ускладнень.

Терапія серцево-судинних ускладнень у дітей, хворих на муковісцидоз, є одним із актуальних і найбільш складних завдань сучасної пульмонології та кардіології. Прогрес у методах лікування і поява нових ефективних медичних препаратів дають змогу у більшості хворих досягти сприятливих результатів і запобігати переходу в необоротну стадію. Обов'язковими складовими лікування таких хворих є:

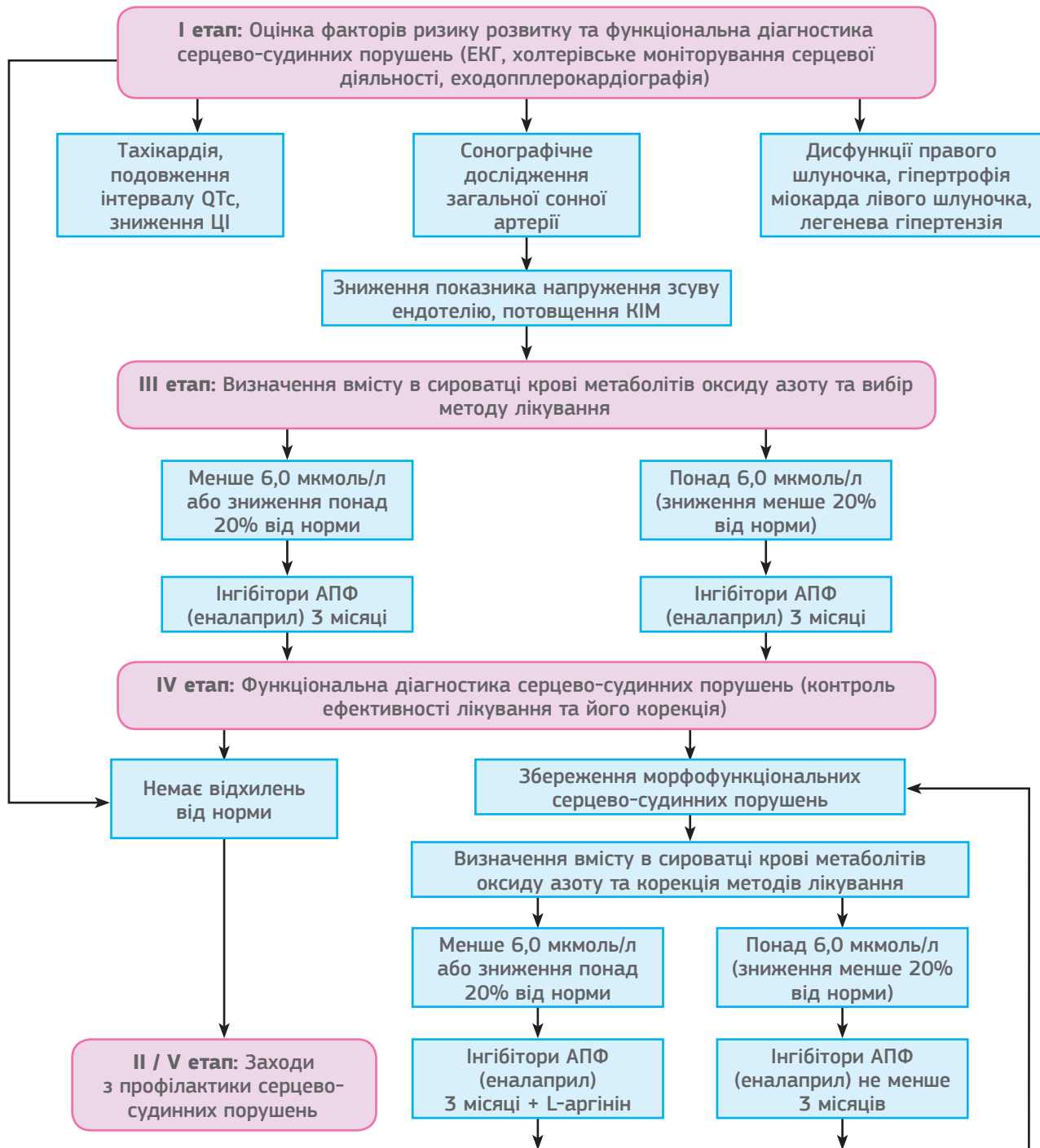
- ферментотерапія (препарати підшлункової залози);
- антимікробна терапія (інгаляційна, оральна і парентеральна);
- муколітична терапія;
- лікувальна фізкультура;
- фізіо- та кінезітерапія;
- вітамінотерапія (жиророзчинні вітаміни А, D, Е, К) і дієтотерапія (висококалорійна дієта без обмеження жирів).

Комплексна терапія серцево-судинних порушень при муковісцидозі, крім лікування основного захворювання, повинна бути спрямована на ліквідацію гіпоксії; усунення ендотеліальної дисфункції; зниження тиску в малому колі кровообігу; лікування та профілактику серцево-судинної недостатності.

Нами був розроблений алгоритм вибору тактики терапії кардіоваскулярних порушень у дітей, хворих на муковісцидоз (**рисунк**).

На **першому етапі** враховують чинники кардіоваскулярного ризику і розподіляють їх на *модифіковні* (хронічні вогнища інфекції, частота загострень, обсіменіння дихальних шляхів паличкою синьо-зеленого гною) та *немодифіковні* (вік дитини від 3 до 6 років, тяжкість перебігу). При високій імовірності розвитку серцево-судинних порушень (наявність 3 та більше факторів ризику) проводиться доплерографічне дослідження серця та сонографічне дослідження загальної сонної артерії.

На **другому етапі** при відсутності кардіоваскулярних розладів вживають профілактичних заходів щодо розвитку серцево-судинних порушень. Профілактика кардіоваскулярних порушень у дітей, хворих на муковісцидоз, є комплексом медикаментозних та немедикаментозних заходів і повинна проводитися вже на початкових стадіях розвитку захворювання.



Примітки: ЕКГ – електрокардіографія; ЦІ – циркадний індекс; КІМ – комплекс інтима-медія; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент.

Рисунок. Алгоритм дії лікаря, спрямований на уніфікацію та підвищення ефективності надання медичної допомоги дітям, хворим на муковісцидоз

Основні ланки профілактики розвитку кардіо-васкулярних порушень:

1. Базисна терапія основного захворювання (згідно з Протоколами лікування).
2. Терапевтичний вплив на модифіковані (керовані) фактори ризику кардіоваскулярних розладів:
 - санація хронічних вогнищ інфекції;
 - елімінація *P. aureginosa*.
3. Заходи, спрямовані на поліпшення мукоциліарного транспорту (лікувальна фізкультура, дихальна гімнастика, кінетотерапія, фізіотерапія, лікувальний масаж).

4. Дієтотерапія. Пацієнтам, хворим на муковісцидоз, при відсутності харчової алергії рекомендовано включати в харчовий раціон продукти, багаті на аргінін (м'ясо-молочні продукти, риба та морепродукти, крупи, бобові).

На **третьому етапі** за наявності серцево-судинних порушень досліджується рівень метаболітів оксиду азоту. Залежно від отриманих результатів приймається рішення про вибір засобу корекції кардіоваскулярних розладів із включенням у комплекс терапії препаратів – модуляторів системи «L-аргінін – оксид азоту»

(інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)).

Показання для призначення препаратів із групи інгібіторів АПФ (еналаприл):

- обов'язкові ознаки:
 - зниження рівня метаболітів оксиду азоту нижче 20% від нормативів;
 - наявність гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.
- основні ознаки:
 - легенева гіпертензія;
 - дисфункція правого шлуночка;
 - тахікардія, зниження циркадного індексу;
 - зниження показника напруження зсуву ендотелію, потовщення комплексу інтима-медіа.
- Еналаприл призначається при поєднанні обов'язкової ознаки й однієї з основних ознак або при наявності 2 і більше основних ознак.

Четвертий етап: контроль ефективності терапії, що проводилася, та корекція методу лікування. Залежно від результатів функціональних методів дослідження та показників вмісту в сироватці крові метаболітів оксиду азоту приймається рішення про застосування стандартного лікування дитини, хворої на муковісцидоз, подовження прийому препаратів із групи інгібіторів АПФ або про додаткове включення в протокол терапії препарату із групи донаторів оксиду азоту – L-аргініну.

П'ятий етап: заходи вторинної профілактики серцево-судинних порушень (див. другий етап).

Корекція кардіоваскулярних розладів може бути припинена на будь-якому з етапів, якщо отримані дані внаслідок контролю ефективності лікування свідчать про відсутність функціональних ознак серцево-судинних порушень та ендотеліальної дисфункції.

Проведене протягом 1 року катамнестичне спостереження за 28 дітьми, хворими на муковісцидоз, підтвердило позитивний вплив запропонованого терапевтичного алгоритму на функціональний стан серцево-судинної системи.

Таким чином, зміни кардіореспіраторної системи, що виникають у хворих на муковісцидоз, призводять до ранніх порушень легенево-серцевих відносин, результатом яких є гіпоксична легенева вазоконстрикція, легенева гіпертензія, гіпертрофія міокарда та формування хронічної серцевої недостатності. Своєчасне виявлення групи ризику щодо розвитку серцево-судинних розладів серед дітей, хворих на муковісцидоз, дає змогу в повному обсязі реалізувати профілактичні заходи і медикаментозні способи корекції кардіоваскулярних порушень.

Список літератури

1. Пульмонология. Приложение. ГУ «Медикогенетический научный центр РАМН» (Российский центр муковисцидоза). – 2006. – С. 5124.
2. Острополец С.С. Пульмонологические аспекты кардиальной патологии у детей // Здоровье ребенка. – 2009. – № 4. – С. 65-67.
3. Кондратьев В.А. Правожелудочковая сердечная недостаточность у детей при хронических бронхолегочных заболеваниях // Матеріали наук. симпозиуму «Серцева недостатність у практиці педіатра». – Харків, 2007. – С. 76-88.
4. Симанова Т.В., Ожегов А.М. Клинико-генетические особенности поражения органов дыхания при муковисцидозе // Клиницист. – 2008. – № 1. – С. 28-31.
5. Wiglesworth F.W. Fibrocystic disease of the pancreas. // Am. J. Med. Sci. – 1946. – Vol. 212. – P. 351-365.
6. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Хронические обструктивные заболевания легких. / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 1998. – С. 192-216.
7. Недельская С.Н. и др. Изменение гемодинамических показателей у детей с бронхиальной астмой // Запорожский мед. журнал. – 2010. – № 2. – С. 43-47.
8. Bright-Thomas R.J., Webb A.K. The heart in cystic fibrosis // J.R. Soc. Med. – 2002. – Vol. 95 (Suppl. 41). – P. 2-10.
9. Szymchych P.S. Pulmonary hypertension in cystic fibrosis. A description and morphometric analysis of the pulmonary vasculature // Arch. Pathol. – 1971. – Vol. 92. – P. 409-414.
10. Ryland D., Reid L. The pulmonary circulation in cystic fibrosis // Thorax. – 1975. – Vol. 30. – P. 285-292.
11. Муковисцидоз. Патогенез патологии легких при муковисцидозе // Пульмозим. Монография. – 2е изд. – 2007. – С. 413, 2163.
12. Руженцова Т.А. и др. Диагностика и лечение инфекционных поражений миокарда у детей // Детская больница. – 2012. – № 2. – С. 62-66.
13. Venkatesan A. et al. Pseudomonas aeruginosa infective endocarditis presenting as bacterial meningitis // J. Infect. – 2005. – Vol. 51 (4). – P. 199-202.
14. Al-Hasan M.N. et al. Incidence of Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: a population-based study // Am. J. Med. – 2008. – Vol. 121 (8). – P. 702.
15. Van Daele S.G. et al. Epidemiology of Pseudomonas aeruginosa in a cystic fibrosis rehabilitation centre // ERJ. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 474-481.
16. Fukushima L.K. et al. Phenotypic characteristics of cystic fibrosis patients with unilateral lung disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 187. – P. A4353.
17. Knudsen P.K. et al. Differences in prevalence and treatment of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis centres in Denmark, Norway and Sweden // J. of Cystic Fibrosis. – 2009. – Vol. 8. – P. 135-142.
18. Kolpen M. et al. Nitrous oxide production in sputum from cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection // Plos one. – 2014. – Vol. 9. – P. 1-9.
19. Alhede M. et al. Pseudomonas aeruginosa biofilms: mechanisms of immune evasion // Advances in applied Microbiology. – 2014. – Vol. 86. – 284 p.
20. Ordóñez K.M. et al. Left-sided infective endocarditis caused by Pseudomonas aeruginosa treated medically // Biomedica. – 2010. – Vol. 30 (2). – P. 164-169.
21. Hassan K.S., Dawood Al-Riyami. infective endocarditis of the aortic valve caused by Pseudomonas aeruginosa and treated medically in a patient on haemodialysis // Sultan Qaboos Univ. Med. J. – 2012. – Vol. 12 (1). – P. 120-123.
22. May T.B. et al. Alginate synthesis by Pseudomonas aeruginosa: a key pathogenic factor in chronic pulmonary infections of cystic fibrosis patients // Clin. Microbiol. Rev. – 1991. – V. 4, № 2. – P. 191-206.
23. Taube J.M. et al. Haemophilus influenzae serotype F purulent pericarditis: a cause of death in a child with Down syndrome // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 56 (1). – P. 87-89.
24. Varghese V., George J.C. Purulent pericarditis caused by Haemophilus influenzae type B // J. Invasive Cardiol. – 2011. – Vol. 23. – P. E110-E112.
25. Муковисцидоз. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний / Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. – М.: Литтерра, 2007. – С. 536-559.
26. Albrecht M.T. et al. Binding of protegrin-1 to Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia // Respiratory Research. – 2002. – Vol. 3, № 1 (18). <http://respiratory-research.com/content/pdf/RR-3-1-18>
27. Royce S.W. Cor pulmonale in infancy and childhood: Report on 34 patients with special reference to the occurrence of pulmonary heart disease in cystic fibrosis of the pancreas // Pediatrics. – 1951. – Vol. 8. – P. 255.
28. Nadas A.S. et al. Studies in pancreatic fibrosis. Cor pulmonale: clinical and pathological observations // Pediatrics. – 1952. – Vol. 10. – P. 319-326.
29. Stern R.C. et al. Heart failure in cystic fibrosis. Treatment and prognosis of cor pulmonale with failure of the right side of the heart // Am. J. Dis. Child. – 1980. – Vol. 134. – P. 267-272.
30. Wiebicke W. et al. Myocardial fibrosis – a rare complication in patients with cystic fibrosis // European Journal of Pediatrics. – 1993. – Vol. 152, Issue 8. – P. 694-696.

31. Sajkov D. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases and/or hypoxia [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.5772/55681>.
32. Tonelli A.R. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in end stage cystic fibrosis and correlation with survival // *J. Heart Lung Transplant.* – 2010. – Vol. 29 (8). – P. 865-872.
33. Rosenthal A. et al. Echocardiographic assessment of cor pulmonale in cystic fibrosis // *Pediatr. Clin. North Am.* – 1976. – Vol. 23. – P. 327-344.
34. Allen H.D. et al. Echocardiographic profiles of the long-term cardiac changes in cystic fibrosis // *Chest.* – 1979. – Vol. 75. – P. 428-433.
35. Chipps B.E. et al. Noninvasive evaluation of ventricular function in cystic fibrosis // *J. Pediatr.* – 1979. – Vol. 95. – P. 379-384.
36. Jacobstein M.D. et al. Ventricular interdependence in severe cystic fibrosis. A two-dimensional echocardiographic study // *Chest.* – 1981. – Vol. 80. – P. 399-404.
37. Остроумова О.Д. и др. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка. Лозартан: верный друг лучше новых двух // *Артериальная гипертензия.* – 2011. – № 4. – С. 95-100.
38. Udelson J.E., Konstam M.A. Ventricular remodeling fundamental to the progression (and regression) of heart failure // *J. of the American College of Cardiol.* – 2011. – Vol. 57 (13). – P. 1477-1479.
39. Баевский Р.М. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: (метод. рекомендации) // *Вестн. аритмологии.* – 2001. – № 24. – С. 66-85.
40. Кокорин В.А. и др. Прогностическая значимость повышения активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда // *Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация.* – 2011. – № 10. – С. 37-43.
41. Leask A. TGFbeta, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 74 (2). – P. 207-212.
42. Коваль С.Н. и др. Взаимосвязь структурно-функциональных изменений сердца и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // *Внутренняя медицина.* – 2009. – № 3. – С. 71-76.