

Д.В. Замараева¹, И.И. Трунина^{1, 2}, д-р мед. наук, профессор, А.С. Шарыкин^{1, 2}, д-р мед. наук, профессор

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРОПОНИНА I У ДЕТЕЙ С КАРДИОМИОПАТИЯМИ НЕВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Ключевые слова: тропонин, дети, кардиомиопатии, повреждение миокарда

Keywords: troponin, children, cardiomyopathies, myocardial injury

Резюме. Тропонин I (cTnI) является одним из наиболее надежных маркеров миокардиального повреждения как ишемического, так и неишемического генеза, в частности при кардиомиопатиях (КМП). Однако лабораторно-клинические связи этого показателя изучены недостаточно. Целью настоящего исследования стала оценка изменений уровня cTnI у детей с различными КМП и определение корреляционных взаимосвязей между повышением уровня cTnI и клинико-инструментальными данными. **Материалы и методы.** В исследование вошло 119 детей в возрасте от 1 мес жизни до 18 лет. Основную группу ($n = 64$) составили пациенты с невоспалительными КМП (дилатационной, гипертрофической, синдромом некомпактного миокарда левого желудочка). В группу сравнения включено 55 условно здоровых детей без заболеваний сердечно-сосудистой системы. У всех детей измерено количество сывороточного cTnI с помощью портативного экспресс-анализатора. **Результаты.** Установлено статистически значимое повышение уровня cTnI у пациентов с КМП по сравнению с группой контроля (0,12 и 0,03 нг/мл соответственно, $p < 0,01$). Повышение уровня cTnI чаще отмечалось у пациентов при наличии изменений сегмента ST и зубца T на электрокардиограмме ($p < 0,01$) и снижении фракции выброса левого желудочка (<50%, $p < 0,05$). Степень повышения cTnI также увеличивалась при недостаточности кровообращения IIБ степени ($p = 0,03$), коррелируя с уровнем мозгового натрийуретического пептида ($r = 0,55$, $p < 0,05$). В то же время линейные размеры сердца и тип ремоделирования миокарда не оказывали значимого влияния на изменение cTnI. **Заключение.** Выявление повреждения миокарда у детей с КМП с помощью cTnI играет важную роль в точном установлении периода повреждения миокарда у пациентов с КМП, позволяя выбрать оптимальную тактику наблюдения и лечения пациентов.

Summary. Troponin I (cTnI) is one of the most effective markers of myocardial injury detection determined by ischemic and non-ischemic causes, and also can be used in patients with cardiomyopathies (CM). The aim of this study was to evaluate cTnI level in children with various myocardial pathologies and to estimate correlations between cTnI and findings of clinical and instrumental examination. **Materials and methods.** The study involved 119 children aged 1 month to 18 year. The myocardial pathology group ($n = 64$) consisted of patients with non-inflammatory CM (dilated, hypertrophic and non-compaction of left ventricle). The control group included 55 healthy children without cardiovascular diseases. Quantitative serum cTnI level were measured for all children in our study by means of portable express-analyzer. **Results.** Patients with myocardial pathology had a significant cTnI increase compared with the control group (0.12 vs 0.03 ng/ml, $p < 0.01$). The median cTnI level was significantly higher in patient with STT-changes on ECG ($p < 0.01$) and with left ventricle ejection fraction < 50% ($p < 0.05$). Serum cTnI level were significantly higher in patients with heart failure (2B stage) ($p = 0.03$) and correlated with level of N-terminal proB-type natriuretic peptide ($r = 0.55$, $p < 0.05$). The type of myocardial remodeling and the linear left ventricle size of the heart did not influence on cTnI level. **Conclusion.** Determine of myocardial injury in children with CM using cTnI plays an important role in detection of myocardial damage period in patients with CM and helps to provide more effective method of treatment and long-term observation.

Для цитирования: Замараева Д.В., Трунина И.И., Шарыкин А.С. Диагностические возможности использования тропонина I у детей с кардиомиопатиями невоспалительного генеза. Практика педиатра 2021;(3):37–42.

For citation: Diagnostic possibilities of using troponin I in children with cardiomyopathies of non-inflammatory origin. Pediatrician's Practice 2021;(3):37–42.

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

ВВЕДЕНИЕ

Тропонин I (cTnI) – один из наиболее надежных маркеров миокардиального повреждения как ишемического, так и неишемического генеза, в частности при **кардиомиопатиях** (КМП). Высокие компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы в детском возрасте становятся причиной того, что при КМП ребенок длительное время не предъявляет жалоб, а заболевание протекает субклинически. В результате некоторые формы КМП бывают случайной находкой при диспансеризации. Ввиду серьезности прогноза КМП и ее прогредиентного течения такие пациенты требуют динамического наблюдения в условиях профильных кардиологических отделений для комплексной оценки функционального состояния сердечной мышцы и своевременной коррекции медикаментозной терапии.

Насосная функция сердца стандартно оценивается путем определения фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) или при проведении эхокардиографии по методу speckle-tracking. Дополнительными инструментами служат лабораторные кардиомаркеры, в частности сердечные тропонины и мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). Последний является наиболее информативным маркером систолической дисфункции миокарда ЛЖ, а сердечные тропонины, в свою очередь, считаются «золотым стандартом» диагностики повреждения миокарда. Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда, термин «повреждение миокарда» может быть использован при повышении уровня кардиальных тропонинов выше 99-го перцентиля от верхней границы нормы [1]. Повреждение миокарда может быть острым и хроническим, прямым или опосредованным. Прямое повреждение миокарда чаще всего обусловлено инфекционным или токсическим агентом. Опосредованное повреждение сердечной мышцы является многофакторным и возникает при тяжелых соматических заболеваниях, критических состояниях, когда сердечно-сосудистая система неспособна адекватно обеспечивать возросшие метаболические потребности миокарда. Хроническое повреждение миокарда может сопровождать любое кардиологическое заболевание и определять его прогноз [2]. Ввиду того что острый инфаркт миокарда у детей встречается крайне редко, наше исследование было направлено на изучение диагностических возможностей cTnI как маркера миокардиального повреждения у пациентов при генетически детерминированных КМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 119 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, проходивших стационарное обследование на базе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой. Все пациенты

были госпитализированы в кардиологическое отделение для первичной диагностики заболевания и не получали медикаментозную терапию. Основную группу составили 64 ребенка (32 (50%) мальчика, 32 (50%) девочки, медиана (Me) возраста 2 года), из них у 29 (45%) была диагностирована дилатационная КМП, у 18 (28%) – гипертрофическая, у 17 (27%) – синдромом некомпактного миокарда ЛЖ (табл. 1). Группу сравнения составили 55 условно здоровых детей, равномерно распределенных по возрасту (медиана 5 лет) и полу (30 мальчиков, 25 девочек), без какой-либо патологии сердечно-сосудистой системы. У всех детей измерен сывороточный уровень cTnI и уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с помощью портативного экспресс-анализатора RAMP Reader System (Response Biomedical Corp., Канада). Диапазон значений cTnI – 0,03–32 нг/мл; 99-й перцентиль верхней границы нормы, установленный производителем, – 0,1 нг/мл. В группе сравнения были определены собственные референсные значения, применимые для конкретного тропонинового экспресс-теста, где 99-й перцентиль верхней границы нормы у детей составил 0,07 нг/мл (Me 0,03 нг/мл) без значимых возрастных и гендерных различий. Диапазон значений для NT-proBNP – 18–35 000 нг/л. По данным производителя, значения выше 125 нг/л определяются как патологические.

По стандартному протоколу обследования проведен сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, оценка тяжести недостаточности кровообращения по классификации Н.А. Белоконь (1987), электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография в сочетании с допплерографией, рассчитаны Z-факторы для основных анатомических структур сердца, исходя из массо-ростовых показателей обследуемого. Показатели эхокардиографии оценивались в программе ZScoreCalculator v.12 (RU 2016610878) [3]. Определение типа геометрии ЛЖ проводилось с учетом индекса массы миокарда (ИММ), индексированного по росту в степени 2,7 (норма <48 г/м²,7), и относительной толщины стенки ЛЖ в диастолу (OTC_д, норма <0,42) [4]. Концентрическое ремоделирование миокарда определялось при нормальном ИММ и увеличении OTC_д, эксцентрическая гипертрофия – при повышенном ИММ, но нормальной OTC_д, концентрическая гипертрофия – при повышении ИММ и OTC_д.

Статистическая обработка данных проводилась в программной среде вычислений R (v. 3.5), в программе SPSS (v. 26). Учитывая распределение, отличное от нормального, для описания полученных данных мы использовали непараметрические методы

Распределение значений тропонина I внутри каждой группы в исследуемой выборке пациентов

Группа	Число детей	Медиана возраста, полных лет	Уровень тропонина I, нг/мл			
			Ме	Q1–Q3*	min	max
Основная группа						
Дети с дилатационной кардиомиопатией	29	2	0,19	0,05–0,26	0,03	16,66
Дети с гипертрофической кардиомиопатией	18	4	0,08	0,03–0,27	0,03	3,33
Дети с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка	17	1	0,03	0,03–0,16	0,03	0,49
Группа контроля						
Здоровые дети	55	5	0,03	0,03–0,03	0,03	0,1

* Q1–Q3 – значения нижнего и верхнего квартиля; 99-й перцентиль верхней границы нормы тропонина I – 0,07 нг/мл, диапазон измеряемых значений – 0,03–32,00 нг/мл.

статистики. Количественные показатели описывались с помощью медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Для сравнения двух не связанных между собой выборок использовался критерий Уилкоксона (U-критерий Манна–Уитни). Для сравнения 3 и более выборок применялся критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони. Данный критерий проверяет нулевые гипотезы, согласно которым сравниваемые выборки были взяты из одного и того же распределения или из распределений с одинаковыми значениями медианы. Для изучения связи между группами рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе детей с КМП уровень сTnI был статистически значимо выше (Ме 0,12 нг/мл), чем в группе контроля (Ме 0,03 нг/мл) ($p < 0,01$). При этом наиболее высокие значения сTnI наблюдались у пациентов с дилатационной КМП (Ме 0,19 нг/мл, Q1–Q3 0,05–0,26 нг/мл) и гипертрофической КМП (Ме 0,08 нг/мл, Q1–Q3 0,03–0,27 нг/мл) (табл. 1, рис. 1).

Следующим этапом нашего исследования стал анализ взаимосвязей между сывороточным уровнем сTnI и данными клинико-инструментального обследования детей с КМП. У 15 (24%) пациентов отсутствовали симптомы недостаточности кровообращения, у 25 (39%) отмечались симптомы недостаточности кровообращения I степени, у 18 (28%) –

IIА степени, у 6 (9%) – IIБ степени. Распределение сTnI в зависимости от степени недостаточности кровообращения было следующим: при 0 степени – Ме 0,03 нг/мл, Q1–Q3 0,03–0,1 нг/мл, при I степени – Ме 0,16 нг/мл, Q1–Q3 0,03–0,22 нг/мл, при IIА степени – Ме 0,15 нг/мл, Q1–Q3 0,03–0,40 нг/мл, при IIБ степени – Ме 0,17 нг/мл, Q1–Q3 0,22–0,49 нг/мл. Медиана и интерквартильный размах уровня сTnI возрастили по мере увеличения выраженности недостаточности кровообращения. Однако в ходе сравнения статистически значимое повышение сTnI наблюдалось только при недостаточности кровообращения 2Б степени ($p = 0,03$) (рис. 2).

Учитывая, что общепризнанным маркером диагностики сердечной недостаточности считается NT-proBNP, представляет интерес оценка взаимосвязи данных показателей в нашей выборке. Установлена статистически значимая прямая корреляция средней силы ($r = 0,55$, $p = 0,023$) между сTnI и NT-proBNP (рис. 3), что позволяет использовать их совместно для комплексной оценки недостаточности кровообращения и повреждения миокарда.

Нами выявлено также, что пациенты с клинически выраженной синусовой тахикардией, обусловленной недостаточностью кровообращения, имели более высокий уровень сTnI ($p < 0,01$), чем пациенты с нормокардией (рис. 4). Это может отражать снижение ударного выброса, которое компенсируется повышением частоты сердечных сокращений.

Нарушение процесса деполяризации в виде депрессии сегмента ST и инверсии зубца Т в левых

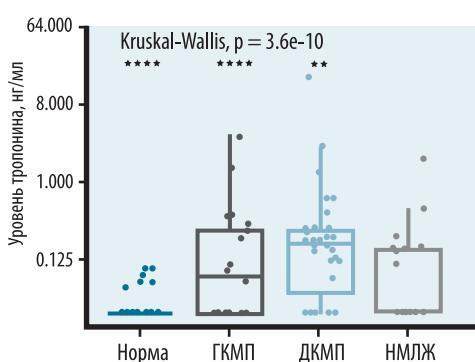


Рис. 1. Распределение уровня тропонина I у пациентов при различных вариантах кардиомиопатий и оценка статистической значимости повышения тропонина I в сравнении с нормой. График отражает статистически значимые различия уровня cTnI между группой контроля и пациентами с дилатационной, гипертрофической кардиомиопатией, синдромом некомпактного миокарда левого желудочка. **** – $p < 0,01$, ** – $p < 0,01$

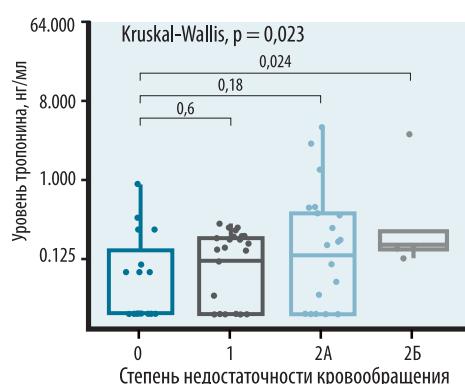


Рис. 2. Распределение уровня тропонина I в зависимости от степени недостаточности кровообращения. На графике отражены статистически значимые различия распределения cTnI между пациентами с недостаточностью кровообращения 0 и 2Б степени ($p < 0,05$). Между остальными группами статистически значимых различий не выявлено

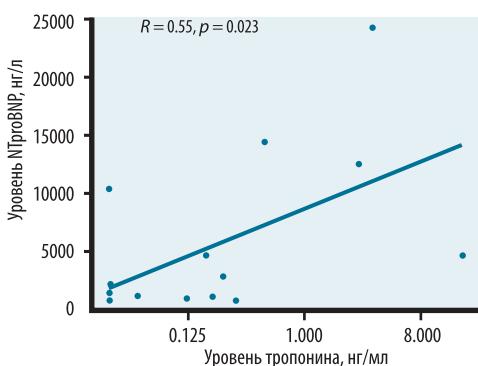


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь между уровнем тропонина I и уровнем мозгового натрийуретического пептида

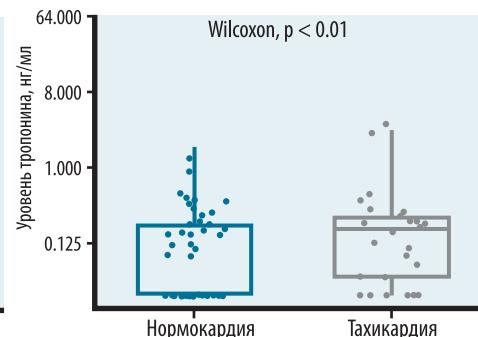


Рис. 4. Распределение уровня тропонина I в зависимости от частоты сердечных сокращений. Пациенты с тахикардией имеют статистически значимо большую медиану уровня тропонина I, чем пациенты с нормокардией ($p < 0,01$)

трудных отведений характерно для КМП. В связи с этим проведен анализ ЭКГ, и в нашей выборке обнаружено статистически значимое повышение уровня cTnI (Ме 0,18 нг/мл) при наличии нарушения процесса деполяризации миокарда ЛЖ, особенно при паттерне субэндокардиальной ишемии (Ме 0,27 нг/мл) (рис. 5).

У пациентов с дилатационным фенотипом КМП нарушения систолической функции ЛЖ были наиболее значимыми и коррелировали с уровнем cTnI. При снижении фракции выброса ЛЖ (<50%) отмечалась более высокая медиана уровня cTnI, чем при нормальной или

пограничной фракции выброса ($p = 0,015$) (рис. 6).

Анализ уровня cTnI в зависимости от размеров и геометрии ЛЖ показал, что нет значимых корреляций между уровнем cTnI и линейными размерами ЛЖ: конечным диастолическим размером ($r = 0,075, p = 0,5$), систолическим размером ($r = 0,086, p = 0,44$), толщиной задней стенки ЛЖ ($r = -0,018, p = 0,88$) и межжелудочковой перегородке в диастолу ($r = 0,069, p = 0,95$). Для оценки взаимосвязи между уровнем cTnI и типом ремоделирования миокарда ЛЖ проведено множественное сравнение между пациентами основной и контрольной групп (рис. 7). Выявлены статистически значимые различия распределения уровня cTnI между пациентами с нормальной геометрией ЛЖ в группе контроля и пациентами с разными типами ремоделирования (эксцентрическая, концентрическая гипертрофия, нормальная геометрия ЛЖ) в группе КМП ($p < 0,01$). Однако непосредственно внутри группы КМП значимых различий уровня cTnI в зависимости от типа геометрии ЛЖ обнаружено не было, что указывает на другие возможные факторы миокардиального повреждения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кардиомиопатии могут иметь относительно стабильную fazу и периоды прогрессирующего повреждения миокарда [5]. Этим

определяется симптоматика заболевания, которая на ранних стадиях может быть минимальной, поэтому детей с КМП выявляют только при плановой диспансеризации. Таким образом, помимо определения клинического фенотипа заболевания актуальной является оценка текущего состояния миокарда.

Определение уровня сердечных тропонинов у детей при воспалительных заболеваниях миокарда стало рутинной практикой. Однако диагностическая ценность данного маркера выходит за пределы одной нозологической группы и востребована при широ-

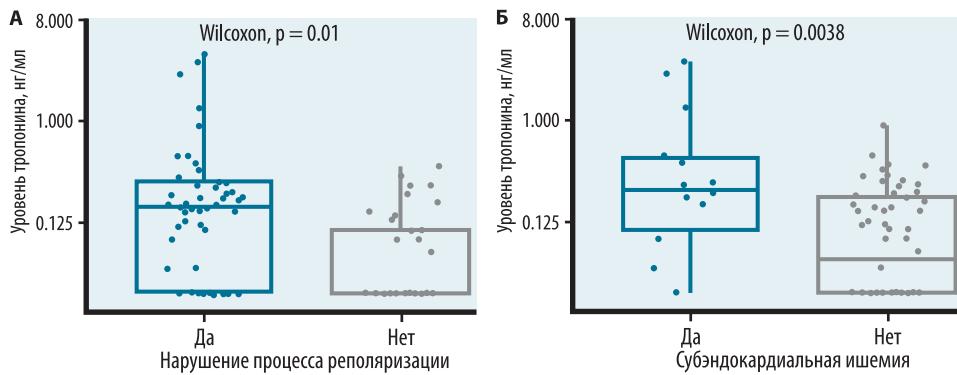


Рис. 5. Взаимосвязь между уровнем тропонина I, нарушением процесса реполяризации миокарда левого желудочка (А) и наличием субэндокардиальной ишемии (Б) по данным электрокардиографии. У пациентов с измененной электрокардиограммой медиана уровня тропонина I была достоверно больше, чем у пациентов с нормальной ($p < 0,01$)

ком спектре заболеваний, среди которых и невоспалительные поражения миокарда, в частности генетически детерминированные КМП. В своей работе мы продемонстрировали, что у детей с различными вариантами КМП (дилатационной, гипертрофической и синдромом некомпактного миокарда ЛЖ) уровень $c\text{-TnI}$ способен статистически значимо повышаться, что обусловлено различными механизмами.

Нами установлено, что у пациентов с КМП лабораторные маркеры повреждения миокарда достоверно возрастают при наличии ишемических изменений на ЭКГ, указывают на выраженную недостаточность кровообращения и систолическую дисфункцию миокарда ЛЖ. Об этом также свидетельствует ряд зарубежных публикаций [6, 7].

Повышение уровня кардиальных тропонинов при сердечной недостаточности хорошо изучено у взрослых пациентов. В исследовании, проведенном S. Masson и соавт. продемонстрировано, что серийное измерение уровня кардиальных тропонинов у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии в течение долгосрочного наблюдения имеет большую информативность и прогностическую ценность.

Наращение содержания $c\text{-TnI}$ при последующих госпитализациях коррелировало с более тяжелым течением заболевания и худшим прогнозом, чем у пациентов со стабильно низкими значениями $c\text{-TnI}$ [8].

Причины повышения уровня $c\text{-TnI}$ у больных с сердечной недостаточностью разнообразны. Имеет значение прямое токсическое действие циркулирующих нейрогормонов, воспалительных цитокинов на миокард, повышенная потребность миокарда в кислороде, что в совокупности приводит к повреждению кардиомиоцитов и возникновению субэндокардиальной ишемии [9, 10]. Фокальное или диффузное повреждение кардиомиоцитов с развитием некроза и последующим замещением погибших клеток соединительной тканью обуславливает возрастание нагрузки на оставшийся миокард [11]. Это создает предпосылки для нового прогрессирования ишемических изменений, что усугубляет повреждение клеток и вызывает новое повышение уровня сердечных тропонинов. Обнаружение кардиальных тропонинов у детей в таких случа-

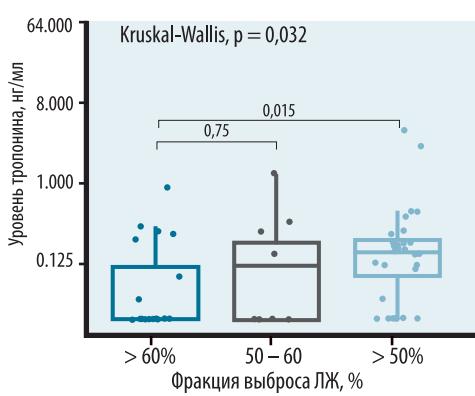


Рис. 6. Распределение значений тропонина I у пациентов в зависимости от систолической функции левого желудочка по данным эхокардиографии. На графике показано, что пациенты с фракцией выброса левого желудочка $<50\%$ имели статистически значимо большую медиану тропонина I, чем пациенты с нормальной фракцией выброса ($p = 0,015$). У пациентов с пограничной фракцией выброса (50–60%) значимых изменений уровня тропонина не наблюдалось ($p > 0,05$)

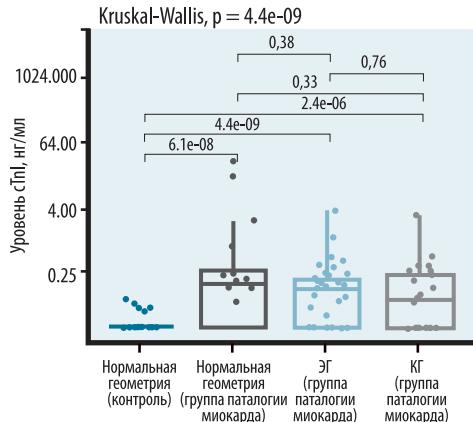


Рис. 7. Распределение значений тропонина I в зависимости от геометрии левого желудочка по данным эхокардиографии. ЭГ – эксцентрическая гипертрофия, КГ – концентрическая гипертрофия. На графике отображены статистически значимые различия распределения значений тропонина между пациентами с нормальной геометрией левого желудочка в группе контроля и с разнообразными вариантами ремоделирования (ЭГ, КГ, нормальная геометрия) в группе кардиомиопатий ($p < 0,01$). Значимых различий внутри последней нет ($p_1 = 0,38$, $p_2 = 0,33$, $p_3 = 0,76$)

ях может отражать процесс хронического повреждения миокарда.

Дополнительным фактором может быть возникновение дефекта диастолы при длительной тахикардии: происходит обкрадывание коронарного кровотока, которое ведет к ишемии миокарда из-за несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [6]. Влияние тахикардии на состояние миокарда подтверждено и в нашем исследовании.

В наших наблюдениях была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь средней силы ($r = 0,55$, $p = 0,023$) между уровнем сTnI и уровнем NT-proBNP. Однако имели место случаи, когда повышение уровня сTnI не сопровождалось высоким содержанием NT-proBNP или, наоборот, уровень NT-proBNP повышался при нормальных значениях сTnI. Повышение содержания сTnI при нормальных значениях NT-proBNP может отражать начальный процесс повреждения миокарда, который только в последующем станет причиной существенной дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности.

Таким образом, роль данных маркеров различается. Если NT-proBNP отражает в основном степень стабильной хронической дисфункции сердца, в том числе связанной с ремоделированием левых отделов, то повышение уровня сTnI может свидетельствовать о наличии острого или прогрессирующего повреждения миокарда еще до развития существенной сердечной недостаточности. Использование этих маркеров в совокупности позволит более точно оценивать прогноз заболевания и стратификацию риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование демонстрирует, что стандартные тропониновые тест-системы являются информативными и могут быть использованы в педиатрической практике. Экспресс-определение уровня маркеров миокардиального повреждения и сердечной недостаточности – доступный и информативный метод, который помогает в осуществлении дифференциальной диагностики и выборе лечебной тактики при невоспалительных заболеваниях миокарда.

Литература

1. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
2. Taggart C., Wereski R., Mills N.L., Chapman A.R. Diagnosis, investigation and management of patients with acute and chronic myocardial injury. J Clin Med 2021;10(11):2331. DOI: 10.3390/jcm10112331.
3. Шарыкин А.С., Рушайло-Арно А.А., Субботин П.А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016610878 ZscoreCalculator V.12. Дата регистрации в Реестре программ для ЭВМ 21.01.2016.
4. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7(2):79–108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
5. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему. Российский кардиологический журнал 2019;4:35–47. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-35-47.
6. Newby L.K., Jesse R.L., Babb J.D. et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2012;60(23):2427–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.969.
7. El-Amrousy D., Hassan S., Hodeib H. Prognostic value of homocysteine and highly sensitive cardiac troponin T in children with acute heart failure. J Saudi Heart Assoc 2018;30(3):198–204. DOI: 10.1016/j.jsha.2017.11.007.
8. Masson S., Anand I., Favero C. et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. Circulation 2012;125(2):280–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044149.
9. Kociol R.D., Pang P.S., Gheorghiade M., Fonarow G.C. Troponin elevation in heart failure: Prevalence, mechanisms, and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2010;56(14):1071–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.016.
10. Januzzi J.L., Filippatos G., Nieminen M., Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. Eur Heart J 2012;33(18):2265–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs191.
11. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2005. 536 с.