

© Коллектив авторов, 2014

Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева, Л.С. Устьянцева

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Ust'yantseva L.S.

EVALUATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CHILDREN WHO WERE BORN FROM WOMEN WITH CHRONIC HYPERTENSION

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg, Russia

С целью оценки показателей сердечно-сосудистой системы, функционального состояния эндотелия проведено обследование 65 доношенных новорожденных от женщин с хронической артериальной гипертензией (АГ), из них 42 ребенка от женщин с АГ I степени – 1-я группа, 23 ребенка от матерей с АГ II степени – 2-я группа. В 3-ю группу (контрольную) вошли 24 доношенных новорожденных от женщин без АГ. У детей от женщин с АГ II степени чаще выявлялись нарушения артериального давления, сердечного ритма и проводимости (при рождении), длительно функционирующие фетальные коммуникации (до 3-месячного возраста), по сравнению с новорожденными от женщин без АГ. Кроме того, у детей 2-й группы выявлено достоверное повышение концентрации эндотелина-1 и тенденция к повышению уровня общего нитрита в сыворотке крови на 3–5-е сутки жизни.

Ключевые слова: новорожденные, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая система, эндотелин, оксид азота.

In order to assess the performance of the cardiovascular system and the functional state of the endothelium there were 65 full-term newborns from women with chronic hypertension (AH) examined, of which: 42 children from women with Grade I AH – group 1, 23 children from mothers with hypertension Grade II – group 2. The third group (control) consisted of 24 term infants from women without hypertension. The children from women with hypertension Grade II degree often detect violations of blood pressure, heart rate and conductivity (at birth), long-term functioning fetal communication (up to 3 months of age) compared with infants from women without hypertension. Furthermore, children in group 2 showed a significant increase in the concentration of endothelin-1 and a tendency to raise the level of total serum nitrite at 3rd to 5th days of life.

Key words: newborns, hypertension, cardiovascular system, endothelin, nitric oxide.

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время становится весьма распространенной проблемой, осложняющей течение беременно-

сти и родов. Более 30% беременных женщин в России имеют признаки АГ, и на протяжении последних десятилетий распространенность

Контактная информация:

Ремизова Ирина Ивановна – к.б.н., старший научный сотрудник отделения биохимических методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» МЗ РФ
Адрес: Россия, 620028 г. Екатеринбург, Репина, 1
Тел.: (343) 371-28-30, E-mail: RemizovaII@yandex.ru
Статья поступила 19.12.14, принята к печати 21.01.15.

Contact information:

Remizova Irina Ivanovna – Ph.D., Senior Researcher at the Department of Biochemical Research Methods of Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care
Address: Russia 620028 Yekaterinburg, Repina street, 1
Tel.: (343) 371-28-30, E-mail: RemizovaII@yandex.ru
Received on Dec. 19, 2014; submitted for publication on Jan. 21, 2015.

этого состояния не имеет тенденции к снижению [1–3]. Хроническое, особенно нестабильное повышение артериального давления (АД) во время беременности приводит к нарушению кровообращения в системе «мать–плацента–плод», перестройка которой должна обеспечить возрастающие потребности плода. Перенесенная хроническая внутриутробная, интранатальная или сочетанная гипоксия оказывает отрицательное влияние на центральную гемодинамику. В аорте и артерии пуповины наблюдается значительное увеличение отношения систолических скоростей к диастолическим, что является показателем возрастания сосудистого сопротивления плаценты. Кислородное голодание тканей вызывает изменение обмена веществ в организме плода и новорожденного, следствием которого является нарушение энергообеспеченности клетки, в частности, в миокарде, что приводит к быстрому снижению его сократительной функции. Кроме этого, сердце новорожденного, перенесшего гипоксию, находящееся в условиях послеродовой перестройки гемодинамики и легочной гипертензии, работает с повышенной функциональной нагрузкой [4–6]. Необходимо также отметить, что большинство изменений гемодинамического и метаболического статуса в раннем периоде постнатальной адаптации носит обратимый и транзиторный характер. Постгипоксическая транзиторная ишемия миокарда у новорожденных детей подробно изучена, однако публикаций о становлении системы кровообращения у новорожденных от женщин с хронической АГ в доступной литературе недостаточно.

Не вызывает сомнения тот факт, что истоки многих хронических, инвалидирующих или фатальных патологических состояний у взрослых, в т.ч. заболевания сердечно-сосудистой системы, берут начало в пери- и неонатальном периоде, а некоторые болезни неонатального, грудного и детского возраста представляют собой реализацию внутриутробного программирования заболеваний человека [7, 8]. В связи с этим особый интерес представляет изучение влияния хронической АГ матери на особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у детей.

Генетически обусловленная эндотелиальная дисфункция, вследствие которой происходят снижение синтеза вазодилататоров и гиперпродукция вазопрессоров, может быть первичным звеном в патогенезе развития АГ. С другой стороны, нарушение функций эндотелия может быть вторично, поскольку органом-мишенью при АГ является эндотелий [9, 10]. Повышение АД при беременности приводит к нарушению кровообращения в системе «мать–плацента–плод», формированию плацентарной недостаточности, которая проявляется хронической гипоксией, задержкой роста и развития плода [11–13]. По данным отечественных исследователей, эндотелиальная дисфункция чаще развивается у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, чем у детей при физиологическом течении беременности [14–16]. Соответственно можно

предположить, что дети от женщин, страдающих АГ, предрасположены к нарушению функций эндотелия и развитию сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем.

Цель исследования – оценить показатели нарушений сердечно-сосудистой системы, функциональное состояние эндотелия у детей, родившихся от женщин с хронической АГ, в период новорожденности и в 3-месячном возрасте.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 89 доношенных новорожденных, из них 65 детей от женщин с АГ, существовавшей до беременности (хронической АГ согласно клиническим рекомендациям ВНОК [1]), и 24 ребенка от женщин без АГ (контрольная группа).

1-ю группу составили 42 ребенка от женщин с АГ I степени (систолическое АД (САД) – 140–159 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – 90–99 мм рт. ст.); 2-ю группу – 23 ребенка от матерей с АГ II степени (САД 160–179 мм рт. ст., ДАД 100–109 мм рт. ст.).

Эхокардиографические исследования (ЭХОКГ) проводили на ультразвуковом аппарате «Panther» В&К Medical (Дания) с помощью датчика с частотой 5 МГц в М-, В- и доплер-режимах по общепринятой методике. Кратность обследования: на 3-и сутки жизни и в 3-месячном возрасте. Электрокардиографические исследования (ЭКГ) осуществляли с помощью электрокардиографа «Сикард» Сименс АГ (Германия) в 12 стандартных отведениях со скоростью движения бумажной ленты 50 мм/с. Исследование проводили на 3-и сутки жизни. Тонometriю осуществляли осциллометрическим методом с помощью монитора «Smartsigns Liteplus» фирмы Huntleigh Healthcare (Англия), модель 3100. Кратность обследования: на 1-е, 3-и сутки жизни, в 3 месяца.

Уровень эндотелина-1 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Biomedica» (Австрия), результат выражали в фмоль/мл. Оценку уровня оксида азота на основании определения его стабильных метаболитов: NO₂– эндогенного, NO₂– общего и NO₃– в пуповинной и периферической крови проводили методом Грисса с помощью тест-систем «Assay R&D Systems» (США), результат выражали в мкмоль/л.

Детекцию проводили на иммуноферментном анализаторе «TECAN» фирмы «SUNRISE» (Австрия). Кратность исследований: на 1-е сутки жизни (пуповинная кровь), на 3–5-е сутки и в 3 месяца (венозная кровь).

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2007» и «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft, США). Проводили проверку соответствия распределения количественных признаков эталону нормальности распределения. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием стандартного отклонения, для признаков с распределением, отличным от нормального, данные представляли в виде медианы (Me), нижнего (P25) и верхнего (P75) квар-

тилей. Сравнение количественных признаков проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости с учетом поправки Бонферрони принимали $<0,017$, тенденцию к статистически значимым изменениям – при $p < 0,1$. Направление и силу связи признаков определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение

Все обследованные нами дети родились доношенными в сроке гестации 37–41 неделя, средние оценки по шкале Апгар, показатели физического развития статистически значимо не различались.

При сопоставлении средние показатели САД, ДАД и среднего АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) у новорожденных сравниваемых групп в динамике постнатального периода до 3-месячного возраста не отличались.

Частоту нарушений АД и ЧСС оценивали с использованием нормативных параметров [17]. АГ у новорожденных диагностировалась при САД >90 мм рт. ст., ДАД >60 мм рт. ст., артериальная гипотензия – при САД <60 мм рт. ст., АД среднем <45 мм рт. ст. В возрасте 3 месяцев за границы нормальных значений САД принимались 90–112 мм рт. ст., ДАД – 50–74 мм рт. ст. Допустимая ЧСС составляла 120–160 уд/мин.

В первые сутки жизни у новорожденных от женщин с АГ I степени в 21,49% случаев диагностировалась артериальная гипотензия. В контрольной группе нарушения АД отсутствовали ($p_{1-3} < 0,017$), тенденция к гипотензии сохранялась до 3-х суток жизни ($p_{1-3} < 0,045$). В 17,4% случаев у новорожденных от женщин с АГ II степени в первые сутки жизни выявлена АГ и тахикардия ($p_{2-3} < 0,017$). К концу 3-го месяца жизни показатели АД и ЧСС в сравниваемых группах соответствовали возрастным нормам.

Учитывая, что клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы у детей полиморфны и неспецифичны, особое значение в диагностике приобретают инструментальные

методы исследования – ЭКГ и ЭХОКГ. Основные показатели ЭКГ у детей сравниваемых групп представлены в табл. 1.

Средние значения продолжительности зубца Р, интервала PQ, комплексов QRS и QRST во всех группах соответствовали нормальным возрастным значениям [18]. Средняя продолжительность интервала PQ, как и продолжительность комплекса QRST, имела тенденцию к повышению во 2-й группе по сравнению с 1-й группой ($p_{1-2} = 0,04$, $p_{1-2} = 0,058$).

По данным ЭКГ, у новорожденных от женщин, страдающих АГ, чаще встречались нарушения ритма и проводимости. Синусовая брадикардия отмечалась во всех группах новорожденных, однако в 1-й группе она регистрировалась в 1,5 раза реже, чем во 2-й и контрольной группах (28,6 против 43,5 и 40,9% случаев соответственно, $p > 0,05$). Синусовая тахикардия регистрировалась в 1-й и контрольной группах в 4,8 и 4,6% случаев, во 2-й группе – в 1,8 раза чаще (8,7% случаев, $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$). Нарушения внутрижелудочковой проводимости у детей от женщин с АГ I и II степени встречались в 4,8 и 4,4% наблюдений против 0% в контрольной группе ($p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$). Нарушения атриовентрикулярной проводимости статистически значимо чаще выявлялись у детей от женщин с АГ II степени (17,4 против 0% в контрольной и 1-й группах, $p_{2-3} < 0,017$). Метаболические изменения в миокарде желудочков постгипоксического характера в 2 раза чаще выявлялись у новорожденных основных групп (9,5 и 8,7% против 4,6% случаев, $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$).

Изменения ЭКГ не дают четкого представления о степени повреждения сердечной мышцы у новорожденного и не могут быть опорными признаками в диагностике гипоксического повреждения миокарда, поэтому дополнительно были проведены эхокардиографические исследования.

При обследовании новорожденных в возрасте 3 суток жизни средние значения показателей ЭХОКГ во всех группах соответствовали возрастным нормам [19]. У новорожденных от женщин с АГ II степени наблюдалась тенденция к сни-

Таблица 1

Показатели ЭКГ новорожденных на 3-и сутки жизни (M±σ)

Показатели	1-я группа, дети от женщин с АГ I степени (n=42)	2-я группа, дети от женщин с АГ II степени (n=23)	3-я группа, контроль (n=24)	p
P, с	0,044±0,006	0,046±0,008	0,044±0,005	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
PQ, с	0,087±0,009	0,093±0,014	0,091±0,012	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3, 2-3} > 0,05$
QRS, с	0,046±0,009	0,048±0,009	0,046±0,008	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
QRST, с	0,256±0,024	0,269±0,029	0,262±0,021	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$

Здесь и в табл. 2: p_{1-2} – различия между 1-й и 2-й группами, p_{1-3} – между 1-й и контрольной группами, p_{2-3} – между 2-й и контрольной группами.

Уровни эндотелина-1 и стабильных метаболитов оксида азота в динамике раннего неонатального периода, Ме (P25 и P75)

Показатели		1-я группа, дети от женщин с АГ I степени (n=42)	2-я группа, дети от женщин с АГ II степени (n=23)	3-я группа, контроль (n=24)	p
ЭТ-1, фмоль/мл	пуповинная кровь	0,99 (0,58–1,56)	1,05 (0,69–1,82)	0,91 (0,42–1,22)	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$
	3–5-е сутки	0,062 (0,004–0,204)	0,185 (0,061–0,337)	0,007 (0–0,156)	$p_{1-2, 2-3} < 0,017$ $p_{1-3} > 0,05$
Общий NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	пуповинная кровь	15,33 (11,29–21,18)	13,74 (11,62–22,2)	17,94 (11,66–23,97)	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
	3–5-е сутки	33,55 (24,22–35,86)	35,61 (26,8–38,76)	26,53 (19,97–40)	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,08$
Эндогенный NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	пуповинная кровь	1,11 (0,35–1,8)	0,86 (0,27–1,48)	1,06 (0,33–2,51)	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
	3–5-е сутки	1,62 (0,86–2,44)	1,33 (0,7–2,13)	1,18 (0,7–2,02)	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,09$
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	пуповинная кровь	14,22 (10,4–19,62)	12,13 (10,32–18,35)	15,49 (11,11–20,94)	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
	3–5-е сутки	29,88 (23,36–34,15)	34,31 (26,35–37,39)	23,90 (17,96–40,08)	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$

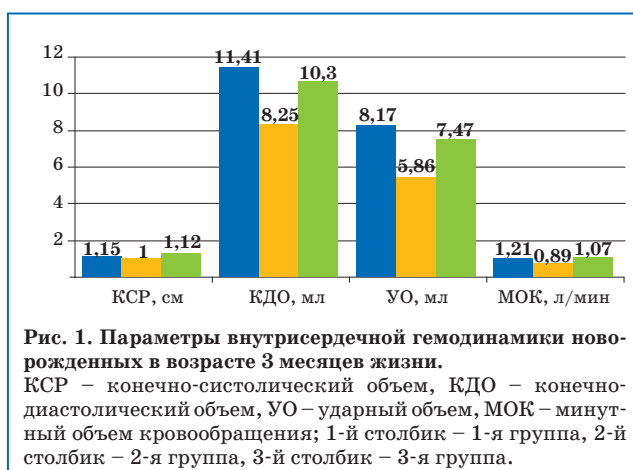


Рис. 1. Параметры внутрисердечной гемодинамики новорожденных в возрасте 3 месяцев жизни. КСР – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, УО – ударный объем, МОК – минутный объем кровообращения; 1-й столбик – 1-я группа, 2-й столбик – 2-я группа, 3-й столбик – 3-я группа.

жению показателей конечно-диастолического и ударного объема (КДО и УО) левого желудочка ($5,96 \pm 1,90$ и $4,33 \pm 1,38$ мл соответственно) при сравнении с аналогичными показателями детей от женщин с АГ I степени ($6,95 \pm 2,00$ и $5,11 \pm 1,56$ мл соответственно, $p_{1-2} = 0,05$, $p_{1-2} = 0,06$). Показатели сократимости – фракции укорочения (ФУ) и фракции изгнания (ФИ) в сравниваемых группах были практически одинаковыми.

Средние значения основных показателей внутрисердечной гемодинамики в возрасте 3 месяцев жизни у детей основных групп статистически значимо не различались с параметрами контрольной группы (рис. 1).

Вместе с тем у детей 2-й группы по сравнению с детьми 1-й группы отмечалось достоверное снижение объемных и метрических параметров левого желудочка в диастолу и систолу (КДО, КСР – конечно-систолический объем, $p_{1-2} < 0,017$) и соответственно показателей насосной функции сердца (УО, МОК – минутный объем кровообращения, $p_{1-2} < 0,017$). Параметры сократимости (ФУ, ФИ) в сравниваемых группах достоверно не отличались.

Одним из важнейших параметров гемодинамической адаптации новорожденного к условиям внеутробной жизни является наличие функционирующих фетальных коммуникаций [20].

На 3-и сутки жизни статистически значимых различий в частоте выявления функционирующих фетальных коммуникаций между группами выявлено не было. Открытое овальное окно (ООО) визуализировалось у новорожденных 2-й группы в 1,3 раза чаще, чем у детей остальных групп (в 78,26 против 54,76 и 62,5% случаев в 1-й и контрольной группах). Открытый артериальный проток (ОАП) определялся у детей сравниваемых групп с одинаковой частотой – в 40,48, 43,48 и 45,83% случаев. При проведении ЭХОКГ в 3-месячном возрасте ООО выявлялось у детей от женщин с АГ II степени достоверно чаще, чем у детей остальных групп (66,67% против 25 и 30% случаев в 1-й и контрольной группах, $p_{1-2, 2-3} < 0,017$). ОАП визуализировался у детей основных и контрольной групп в 43,63, 33,33 и 40% случаев соответственно ($p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$).

Для оценки функционального состояния эндотелия и выявления эндотелиальной дисфункции, как одного из возможных патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений, проведено определение содержания эндотелина-1, стабильных метаболитов оксида азота (табл. 2).

В пуповинной крови новорожденных сравниваемых групп концентрации эндотелина-1, нитритов и нитратов статистически значимо не различались. К завершению раннего периода адаптации у новорожденных от женщин с АГ II степени отмечалось статистически значимое повышение содержания эндотелина-1. У детей от матерей, страдающих АГ II степени, выявлена тенденция к повышению общего нитрита азота, у детей 1-й группы – к увеличению содержа-

ния эндогенного нитрита. В возрасте 3 месяцев жизни во всех сравниваемых группах концентрации вышеназванных параметров статистически значимо не различались.

При проведении корреляционного анализа между уровнями вазоактивных медиаторов и показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных 2-й группы определены положительные связи между содержанием метаболитов оксида азота и показателями сократимости сердца на 3–5-е сутки жизни и в 3-месячном возрасте (рис. 2), что указывает на определенную роль вазоактивных медиаторов в регуляции сократительной функции миокарда.

Заключение

Таким образом, у детей от женщин с АГ I степени частота встречаемости признаков сердечно-сосудистых нарушений перинатального периода существенно не отличалась от аналогичных показателей контрольной группы. Особенностью состояния сердечно-сосудистой системы у детей от женщин с АГ II степени являлись АГ и тахикардия при рождении (17,4% в обоих случаях), нарушение атриовентрикулярной проводимости на 3-и сутки жизни

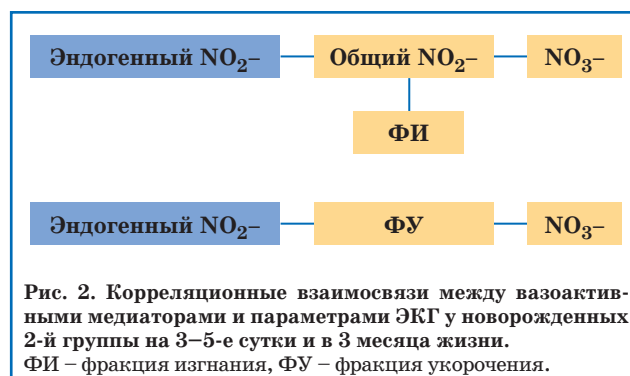


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи между вазоактивными медиаторами и параметрами ЭКГ у новорожденных 2-й группы на 3–5-е сутки и в 3 месяца жизни. ФИ – фракция изгнания, ФУ – фракция укорочения.

(17,4%), сохранение до 3-месячного возраста ООС (66,7%). Показатели внутрисердечной гемодинамики у детей от матерей с АГ I степени свидетельствовали о возможном напряжении механизмов гемодинамической адаптации, у детей от матерей с АГ II степени – о снижении резервных возможностей сердечно-сосудистой системы. Кроме того, у новорожденных от матерей, страдающих АГ II степени, в раннем неонатальном периоде имело место нарушение функционального состояния эндотелия, которое проявлялось повышением в сыворотке крови концентрации эндотелина-1 и тенденцией к повышению концентрации общего нитрита.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных. Клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. М., 2010: 84 с.
2. Ребров Б.А. Лечение артериальной гипертензии при беременности. Артериальная гипертензия. 2011; 4: 18.
3. Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive view of hypertension in pregnancy. J. Pregnancy. 2012; 5 (3): 534–538.
4. Перинатальная кардиология: справочное руководство для врачей и студентов. Л.Н. Шейбак, ред. Гродно: ГрГМУ, 2007: 57 с.
5. Кондратьева М.В., Романюк Ф.П. Состояние центральной гемодинамики у здоровых новорожденных детей и перенесших гипоксию. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008; 11 (4): 181–189.
6. Калинина Н.Ю., Колесникова М.Б., Калинин А.А. Гипоксическая ишемия миокарда у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Казанский медицинский журнал. 2008; 3: 346–347.
7. Нестерцова Н.С., Назаренко Л.Г. Фетальное программирование: взгляд с позиции акушерства. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 16 (2) (1): 160–163.
8. Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Перинатальное программирование артериальной гипертензии у ребенка. Вестник РАМН. 2013; 6: 34–38.
9. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (4): 315–318.
10. Versari D, Daghini E, Viridis A, et al. Endothelium – dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. Br. J. Pharmacol. 2009; 157 (4): 527–536.
11. Пристром А.М., Мрочек А.Г., Пацев С.В. и др. Раз-

12. Занина Е.В., Чистякова Г.Н., Захарова С.Ю. и др. Хроническая артериальная гипертензия в период беременности: влияние на плод, последствия для новорожденного (обзор литературы). Уральский медицинский журнал. 2010; 5 (70): 70–75.
13. Beer M, Vrijkotte TGM, Wal MF, et al. Relation of maternal hypertension with infant growth: a prospective birth cohort: the ABCD study. Journal of Developmental Origins of Health and Disease. 2010; 1 (5): 347–355.
14. Попова И.Г. Лабораторная оценка функционального состояния эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гестозом. Клиническая лабораторная диагностика. 2009; 6: 12–15.
15. Пронина О.А. Развитие детей перенесших острую и хроническую гипоксию: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2009: 24 с.
16. Martin H, Lindblad B, Norman M. Endothelial Function in Newborn Infants Is Related to Folate Levels and Birth Weight. Pediatrics. 2009; 119 (6): 1152–1158.
17. Неонатология – национальное руководство. Н.Н. Володин, ред. М.: Гэотар-Медиа, 2008: 749 с.
18. Прахов А.В. Клиническая электрокардиография в практике детского врача: руководство для врачей. Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2009: 156 с.
19. Белозеров Ю.М., Болбинов В.В. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста. М.: МЕДпресс-информ, 2001: 176 с.
20. Царегородцев А.Д. Кардиология детского возраста. М.: Гэотар-Медиа, 2014: 784 с.