

© Ina Palii<sup>1,2</sup>, Natalia Gavriluc<sup>1</sup>, Anatolie Ciubotaru<sup>3</sup>, Ninel Revenco<sup>1,2</sup>,  
Eșanu Veronica<sup>1</sup>, Lucia Pîrțu<sup>1,2</sup>

INA PALII<sup>1,2</sup>, NATALIA GAVRILIUC<sup>1</sup>, ANATOLIE CIUBOTARU<sup>3</sup>, NINEL REVENCO<sup>1,2</sup>,  
EȘANU VERONICA<sup>1</sup>, LUCIA PÎRȚU<sup>1,2</sup>

## STUDIUL MORFOMETRIC AL ARCULUI AORTIC LA COPIII CU AORTOPATII CONGENITALE

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie,  
<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului,  
<sup>3</sup>Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"

### SUMMARY

#### MORPHOMETRIC STUDY OF AORTIC ARCH IN CHILDREN WITH CONGENITAL AORTOPATHIES

**Key words:** morphometry, aortic arch, children.

*Background.* Progress in the field of color EcoCG Doppler and the application of this method in investigating the morphology of the aortic arch, allow to determine the risk of development and / or the diameter changes already occurring at the level of the aorta in children with congenital aortopathies.

*Purpose of the study.* Aortic mofometry assessment in order to prevent aortic dilatation with risk of aneurysm, dissection or aortic rupture.

*Materials and methods.* 150 children with four types of congenital aorthopaties were evaluated: aortic stenosis-38,2%, aortic coarctation-33,7%, bicuspid aortic valve-23,6% and genetic syndromes involving aorta-4,5%. These values were interpreted in terms of body surface area and echocardiographic dimensions (Z-Detroit Data Score).

*Results.* The Z score <2 SD value at the valve of aorta level was recorded at 61 (68,5%), and  $\geq 2$  SD - at 28 (31,5%) participants ( $\chi^2=23,5$ ;  $p=0$ ). The Z score <2 SD value of the sinus Valsalva was attested in 66 (74,2%), and  $\geq 2$  SD- in 23 (25,8%) children ( $\chi^2=18,6$ ;  $p=0$ ). The score Z <2 SD of the sino-tubular junction was present in 82 (92,1%), and  $\geq 2$  SD- in 7 (7,9%) subjects ( $\chi^2=5,03$ ;  $p<0,05$ ). The value of the score Z <2 SD of ascending aorta was recorded in 44 (49,4%), and  $\geq 2$  - in 45 (50,6%) participants ( $\chi^2=44,06$ ;  $p=0$ ). The value of the score Z <2 SD of the arc of the aorta was present in 76 (85,4%), and  $\geq 2$  SD- in 13 (14,6%) subjects ( $\chi^2=9,7$ ;  $p<0,01$ ). The Z score <2 SD of the descending aorta was noted in 51 (57,3%), and  $\geq 2$  SD- in 38 (42,7%) children ( $\chi^2=34,8$ ;  $p=0$ ). A strong correlation between the diameters of the evaluated aortic segments demonstrates a dilation to at least a portion of the investigated ones, becoming also a risk factor for growth and other aortic segments.

*Conclusions.* The possibility of early identification by echocardiography of the risk and/or presence of a complication is very important in both pediatric and adult cardiology practice.

**Note.** SD- Standart deviation

### РЕЗЮМЕ

#### МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДУГИ АОРТЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ АОРТОПАТИЯМИ

**Ключевые слова:** морфометрия, дуга аорты, дети.

*Введение.* Прогресс в области цветной эхоКГ-доплерографии и применение этого метода при исследовании морфологии дуги аорты позволяют определить риск развития и/или изменения диаметра, уже происходящего на уровне аорты у детей с врожденными аортопатиями.

*Цель исследования.* Оценка аортальной морфометрия, чтобы предотвратить расширение аорты с риском аневризмы, расслоения или разрыва аорты.

*Материалы и методы.* Обследовано 150 детей с четырьмя типами врожденных аортопатий: стеноз аорты-38,2%, коарктация аорты-33,7%, двустворчатый аортальный клапан-23,6% и генетические синдромы с участием аорты-4,5%. Эти значения были интерпретированы с точки зрения площади поверхности тела и эхокардиографических измерений (Z-Detroit Data Score).

*Результаты.* Значение Z-балла на уровне клапана аорты <2 СД было зарегистрировано у 61 (68,5%) и  $\geq 2$  СД - у 28 (31,5%) участников ( $\chi^2=23,5$ ;  $p=0$ ). Значение Z-оценки синусового Вальсальвы <2 СД было подтверждено у 66 (74,2%) и  $\geq 2$  СД у 23 (25,8%) детей ( $\chi^2=18,6$ ;  $p=0$ ). Z - оценки синотубулярный переход <2 СД присутствовал у 82 (92,1%) и  $\geq 2$  СД - у 7 (7,9%) субъектов ( $\chi^2 = 5,03$ ;  $p < 0,05$ ). Значение Z-балла восходящего аорты <2 СД было зарегистрировано у 44 (49,4%) и  $\geq 2$  СД - у 45 (50,6%) участников ( $\chi^2 = 44,06$ ;  $p=0$ ). Значение Z-балла дуги аорты <2 СД присутствовало у 76 (85,4%) и  $\geq 2$  СД - у 13 (14,6%) субъектов ( $\chi^2=9,7$ ;  $p < 0,01$ ), Z-показатель

нисходящего аорты <2 СД отмечен у 51 (57,3%) и ≥2 СД - у 38 (42,7%) детей ( $\chi^2=34,8$ ;  $p=0$ ). Сильная корреляция между диаметрами оцениваемых сегментов аорты демонстрирует расширение, по крайней мере, до части исследованных сегментов, становясь также фактором риска роста и других сегментов аорты.

**Выводы.** Z-скор, диаметра аорты - это метод оценки факторов риска, которые ускоряют осложнения при врожденных аортопатий у детей. Ранние интервенционные меры необходимы для предотвращения их развития в детстве и в зрелом возрасте.

**Примечания.** СД - стандартное девиация

### Actualitate.

Aortopatiile congenitale /genetice (AoC/G) includ: stenozele de aortă (SAo), coarctăția de aortă (CAo), valva aortică bicuspidă (VAB), precum și maladiile genetice cu implicarea aortei [1,2,7]. Morfometria aortei constă în determinarea unor măsurători bine definite, poziționarea lor față de anumite repere clare și stabilirea în limite precise a unor parametri cu valori esențiale în apariția unor complicații (lungime unghiuri, diametre). Supraviețuirea pacienților cu AoC/G este influențată de predispunerea la complicațiile pe care le dezvoltă aceste patologii [2,3]. Una dintre aceste predispuneri spre complicații este dilatarea aortică, care poate fi depistată prin morfometrie ultrasonografică sau tomografică. Progresele din domeniul EcoCG Doppler color și aplicarea acestei metode în investigarea morfometriei arcului aortic permit determinarea riscului de dezvoltare și/sau a schimbărilor de diametru deja survenite la nivelul aortei [4,5]. Posibilitatea identificării timpurii prin ecocardiografie a riscului și/sau a prezenței unei complicații este foarte importantă atât în practica cardiologiei pediatrice, cât și în cea a adultului.

### Scopul cercetării.

Aprecierea morfometriei aortei în scopul identificării unei dilatări aortice cu risc de anevrism, disecție sau ruptură aortică.

### Material și metode.

În studiul de față au fost luați în cercetare 150 de copii cu aortopatii congenitale/ genetice de patru tipuri. Copiii incluși în studiu aveau vârsta medie de  $110 \pm 5,19$  luni (9,2 ani), o suprafață corporală medie de  $1,029 \pm 0,03$  m<sup>2</sup>, fiind diagnosticați conform criteriilor clinice și celor paraclinice ale unei malformații congenitale cardiace la copil ținând cont de prevederile PCN *Malformațiile congenitale de cord valvulare și vasculare obstructive, fără șunt asociat, la copil* (2018), [8], obiectivate prin examen ecocardiografic bidimensional al aortei – metodă cu grad înalt de sensibilitate în AoC/G la copii.

La etapa inițială, cei 150 de copii cu AoC/G selectați au fost supuși unei examinări clinico-paraclinice, iar în baza datelor obținute (ecocardiografie bidimensională) și a parametrilor antropometrici s-au calculat scorurile Z (*Detroit Data*) pentru fiecare diametru al aortei, criteriu care ne-a permis divizarea copiilor cu AoC/G în copii cu schimbări de diametru la nivelul aortei (scor  $Z > 2DS$ ) și copii fără schimbări de diametru la nivelul aortei (scor  $Z \leq 2DS$ ).

Ecocardiografia transtoracică (ETT) reprezintă metoda de elecție pentru evaluarea aortei, fiind o tehnică neinvazivă, neiradiantă și ușor de aplicat. Examenul ecocardiografic 2D a fost efectuat cu aparatul *Toshiba Aplio 300*, MODEL TUS-A300, cu care s-au măsurat diametrele aortei începând de la rădăcina aortei, inclusiv: diametrul inelului valvular, diametrul sinusului Valsalva și cel al joncțiunii sinotubulare. S-a măsurat apoi aorta ascendentă, după care s-au determinat diametrul arcului aortic transvers și diametrul aortei descendente în regiunea istmică. Acești parametri au fost stabiliți prin tehnica recomandată de *Pettersen*.

Criteriile de includere au fost: copiii cu vârsta între 1 lună și 17 ani, 11 luni și 29 de zile cu AoC (criteriu implicit); diagnostic confirmat de SAo cu GP >30 mmHg, CAo operați/neoperați; pacienții cu VAB și sindroame genetice care implică afectarea aortei: Marfan, Turner etc.; prezența acordului de participare în studiu din partea tutorelui și a asentimentului din partea copiilor cu vârsta ≥14 ani. Criterii de excludere: copii (părinți sau îngrijitori) ce refuză să participe în studiu; pacienți cu patologii concomitente grave (insuficiență renală, hepatică, stadiu terminal, cu patologii neurologice grave); copii cu valvulopatii dobândite (reumatismale).

### Rezultate.

Aortopatiile congenitale prezente la copiii din studiu, determinate ecocardiografic, au fost de patru tipuri: SAo – 38,0%, CAo – 32,0%, VAB – 26,0% și sindroame genetice cu implicarea aortei – 4,0%.

**Diametrele aortice și scorul Z.** Diametrele au fost măsurate la nivelul a șase segmente ale aortei, fiind raportate la aria suprafeței corporale a copilului. Calcularea scorului Z – metodă de evidențiere a deviației valorii unui anumit parametru evaluat din media populației specifice mării sau vârstei, utilizat atât în cardiologie, cât și în ecocardiografia pediatrică – a fost efectuată la subiecții cu sau fără schimbări de diametru la nivelul aortei. O valoare crescută a scorului Z a fost considerată informativă pentru suspectarea și depistarea unei dilatări progresive a diametrelor aortice la un copil cu AoC/G, avertizând clinicianul de riscul instalării unei complicații chiar și în timpul unei dezvoltări fizice armonioase.

*Diametrul inelului valvular al aortei.* Valoarea scorului Z <2 DS s-a înregistrat la 61 (68,5%), iar ≥2 DS – la 28 (31,5%) participanți ( $\chi^2=23,5$ ;  $p=0$ ).

**Diametrul sinusului Valsalva.** Valoarea scorului  $Z < 2$  DS s-a atestat la 66 (74,2%), iar  $\geq 2$  DS – la 23 (25,8%) copii ( $\chi^2=18,6$ ;  $p=0$ ).

**Diametrul jonctiunii sinotubulare.** Valoarea scorului  $Z < 2$  DS era prezentă la 82 (92,1%), iar  $\geq 2$  DS – la 7 (7,9%) subiecți ( $\chi^2=5,03$ ;  $p<0,05$ ).

**Diametrul aortei ascendente.** Valoarea scorului  $Z < 2$  DS s-a înregistrat la 44 (49,4%), iar  $\geq 2$  DS – la 45 (50,6%) participanți ( $\chi^2=44,06$ ;  $p=0$ ).

**Diametrul arcului aortic.** Valoarea scorului  $Z < 2$  DS era prezentă la 76 (85,4%), iar  $\geq 2$  DS – la 13 (14,6%) subiecți ( $\chi^2=9,7$ ;  $p<0,01$ ).

**Diametrul aortei descendente.** Valoarea scorului  $Z < 2$  DS s-a notat la 51 (57,3%), iar  $\geq 2$  DS – la 38 (42,7%) copii ( $\chi^2=34,8$ ;  $p=0$ ), (figura 1).

II,  $\emptyset$  jonctiunii sinotubulare – III,  $\emptyset$  aortei ascendente – IV,  $\emptyset$  arcului aortic – V,  $\emptyset$  aortei descendente – VI), fiind înregistrate următoarele corelații.

**Diametrul inelului valvular aortic.** În cercetarea efectuată, diametrul inelului aortic a prezentat o corelație pozitivă puternică cu diametrul sinusului Valsalva ( $r=0,8^{**}$ ,  $p<0,001$ ), III ( $r=0,8^{**}$ ,  $p<0,001$ ), IV ( $r=0,7^{**}$ ,  $p<0,001$ ) și o corelație pozitivă medie cu V ( $r=0,5^{**}$ ,  $p<0,01$ ) și VI ( $r=0,5^{**}$ ,  $p<0,01$ ), ceea ce se poate observa în figura 2.

**Diametrul sinusului Valsalva.** În studiul realizat, diametrul sinusului Valsalva a prezentat o corelație pozitivă puternică cu I ( $r=0,8^{**}$ ,  $p<0,001$ ), III ( $r=0,9^{**}$ ,  $p<0,001$ ), IV ( $r=0,7^{**}$ ,  $p<0,001$ ) și o corelație pozitivă de intensitate medie cu V ( $r=0,5^{**}$ ,  $p<0,01$ ) și VI ( $r=0,5^{**}$ ,  $p<0,01$ ), rezultate prezentate în figura 3.

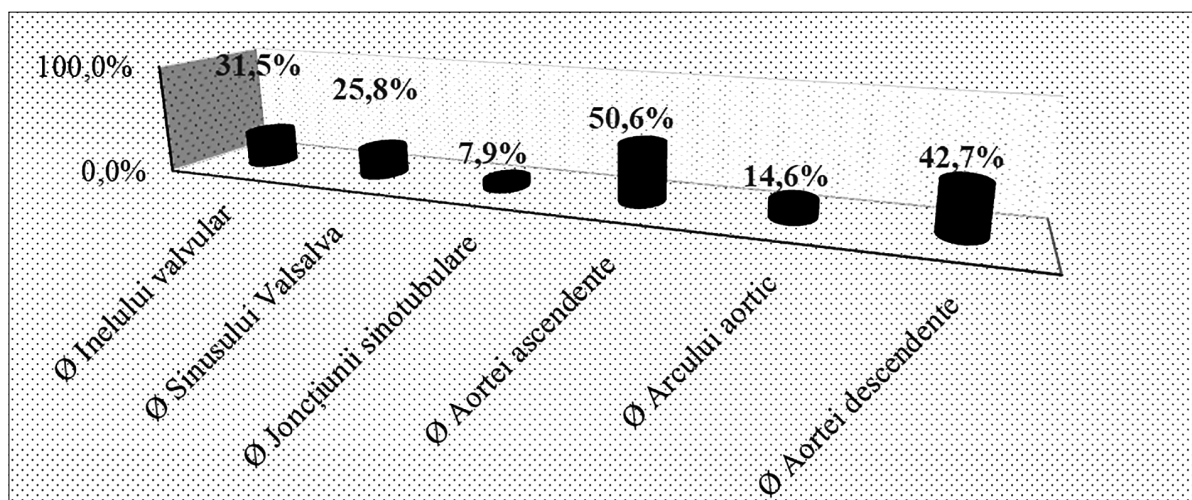


Fig. 1. Valorile diametrelor aortice  $>2$  DS ale scorului  $Z$  la copiii cu AoC/G din lotul de cercetare

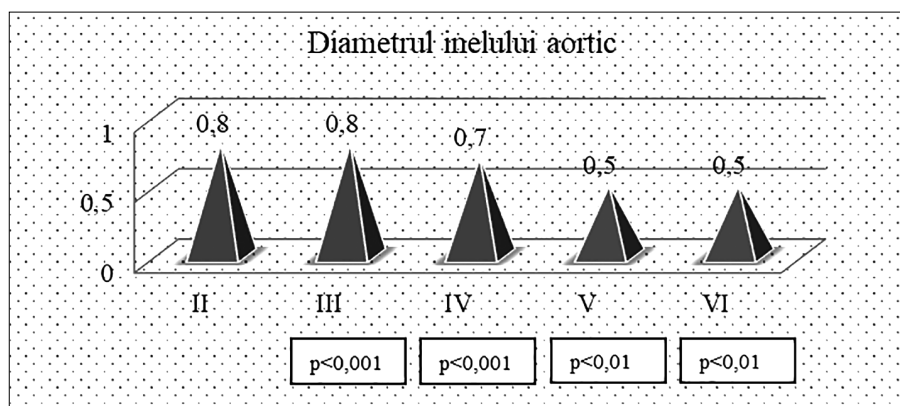


Fig. 2. Corelația dintre diametrul inelului valvular și celelalte cinci diametre aortice

**Analiza coeficientului de corelație a diametrelor aortice la nivelul celor șase segmente ale aortei.** O corelație puternică între diametrele segmentelor aortice evaluate demonstrează dilatarea a cel puțin unei porțiuni din cele cercetate, devenind și un factor de risc pentru creșterea și a celorlalte segmente aortice. Prin prisma scorului  $Z$  a fost studiată corelația a două sau mai multe diametre aortice (codificare:  $\emptyset$  inelului valvular – I,  $\emptyset$  sinusului Valsalva –

**Diametrul jonctiunii sinotubulare.** Diametrul dat, fiind parte componentă a rădăcinii aortei, a prezentat o corelație puternică pozitivă cu I ( $r=0,8^{**}$ ,  $p<0,001$ ), II ( $r=0,9^{**}$ ,  $p<0,001$ ), IV ( $r=0,7^{**}$ ,  $p<0,001$ ), V ( $r=0,6^{**}$ ,  $p<0,001$ ) și VI ( $r=0,6^{**}$ ,  $p<0,001$ ), ceea ce este reprezentat în figura 4.

**Diametrul aortei ascendente.** Diametrul aortei ascendente a demonstrat o corelație semnificativă statistic cu aproape toate diametrele aortice, probabil datorită suprafeței

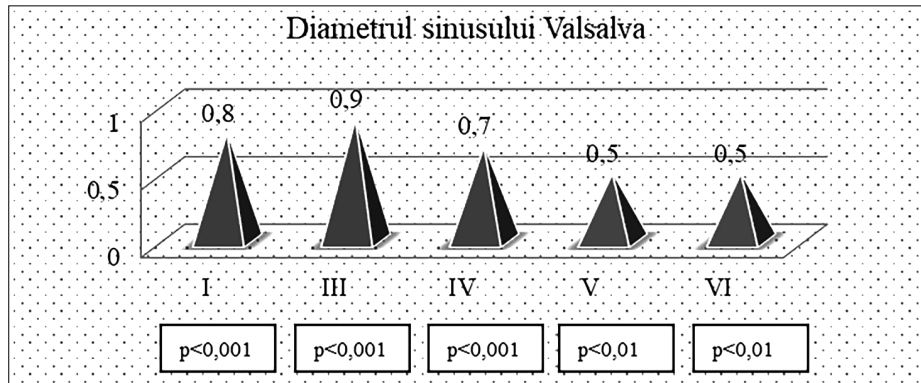


Fig. 3. Corelația dintre diametrul sinusului Valsalva și celelalte cinci diametre aortice

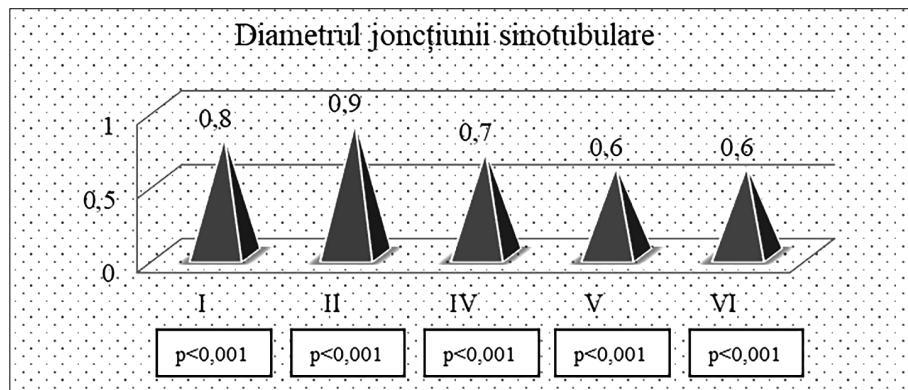


Fig. 4. Corelația dintre diametrul joncțiunii sinotubulare și celelalte cinci diametre aortice

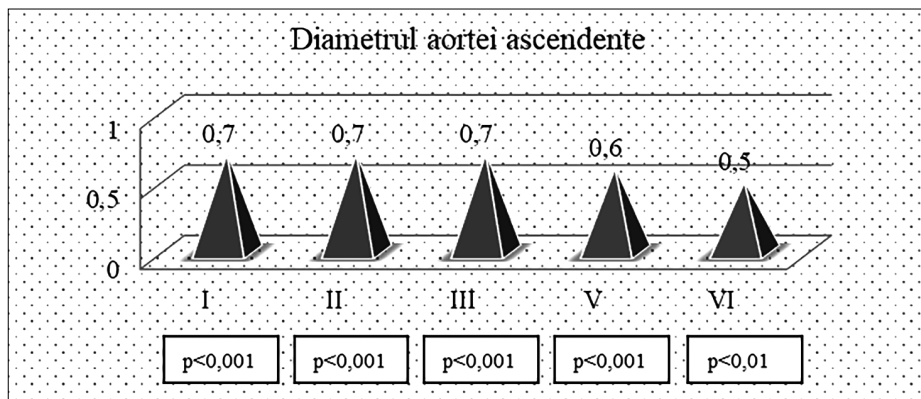


Fig. 5. Corelația dintre diametrul aortei ascendente și celelalte cinci diametre aortice

mari pe care o ocupă și acțiunii directe pe care o exercită asupra celorlalte diametre, respectiv: I ( $r=0,7^{**}$ ,  $p<0,001$ ), II ( $r=0,7^{**}$ ,  $p<0,001$ ), III ( $r=0,7^{**}$ ,  $p<0,001$ ), V ( $r=0,6^{**}$ ,  $p<0,001$ ), VI ( $r=0,5^{**}$ ,  $p<0,01$ ). Corelațiile sunt prezentate în figura 5.

**Diametrul arcului aortic transvers.** Diametrul arcului aortic a înregistrat o corelație de tip direct, de intensitate moderată cu I ( $r=0,6^{**}$ ,  $p<0,01$ ), II ( $r=0,5^{**}$ ,  $p<0,01$ ), III ( $r=0,6^{**}$ ,  $p<0,01$ ) și VI ( $r=0,5^{**}$ ,  $p<0,01$ ), ceea ce se observă din figura 6.

**Diametrul aortei descendente.** Diametrul aortei descendente a demonstrat o corelație de tip direct, de intensitate moderată cu celelalte cinci: I ( $r=0,5^{**}$ ,  $p<0,01$ ), II ( $r=0,5^{**}$ ,

$p<0,01$ ), III ( $r=0,6^{**}$ ,  $p<0,01$ ), IV ( $r=0,5^{**}$ ,  $p<0,01$ ), V ( $r=0,5^{**}$ ,  $p<0,01$ ), corelații prezentate în figura 7.

Există o corelație puternică între cele șase diametre aortice apreciate în cadrul studiului cu impact direct asupra expansiunii aortice de la un segment la altul, factor de risc pentru dezvoltarea unei complicații în cadrul AoC/G la copii. Analiza corelațională dintre diametrele aortice pentru fiecare segment aortic a demonstrat prezența unor corelații puternice ( $r=0,6-0,8$ ,  $p<0,001$ ).

#### Discuții.

Descrierile anatomice clasice nu abordează detaliile morfometrice ale arcului aortic. Chirurgia vasculară, noile

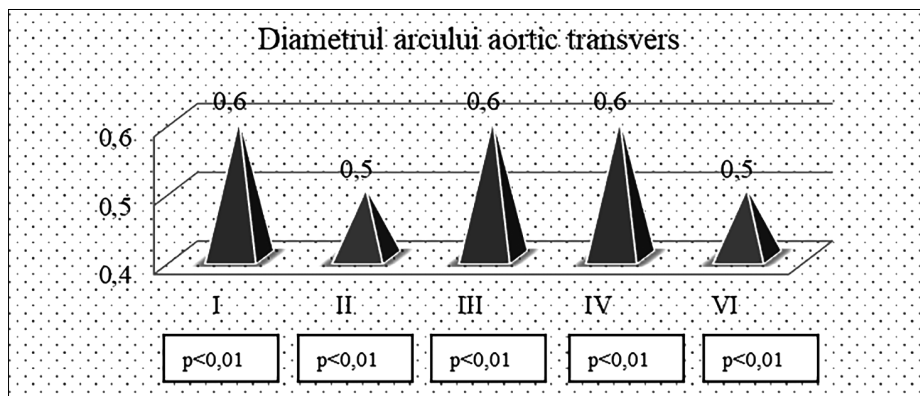


Fig. 6. Corelația dintre diametrul arcului aortic transvers și celelalte cinci diametre aortice

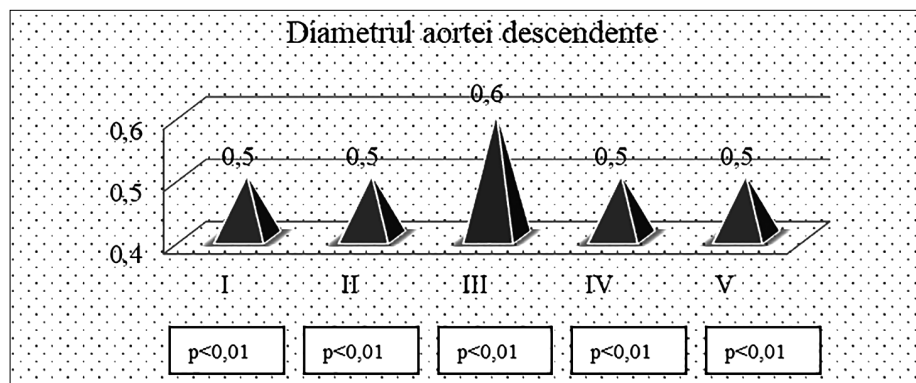


Fig. 7. Corelația dintre diametrul aortei descendente și celelalte cinci diametre aortice

tehnici de imagistică medicală și imagistică intervențională abundă în prezent în interpretări și puncte de vedere în ceea ce privește arcul aortic și ramurile sale. Cercetătorii caută să soluționeze diferite problemele cu care se confruntă medicina modernă, una dintre ele fiind cum putem preveni dezvoltarea complicațiilor posibile ce includ arcul aortic. Cert este că necesitatea cunoașterii unei anatomii detaliate a arcului aortic cu morfometria lui, își găsește aplicabilitatea în chirurgia endovasculară, angiografie, examinări de ecografie Doppler etc [4].

Studiile morfometrice publicate nu sunt numeroase și prezintă metode diferite de abordare, cu rezultate diferite, chiar contradictorii uneori. Metodele de studiu sunt fie cele imagistice, fie cele directe. Metoda abordată în studiul nostru ne dă posibilitatea de a preveni o complicație de tip dilatativ a aortei combinând morfometria aortei cu calcularea scorului Z, fiind o metodă convenabilă ca instrument pentru diagnosticarea și monitorizarea patologiilor cardiovasculare. În plus, aceste investigații sunt utilizate pe scară largă pentru a determina eficacitatea tratamentului în complicațiile aortopatiilor congenitale la copii. Ecocardiografia, considerată metoda de elecție (standardul de aur) în aprecierea aortopatiilor congenitale la copii, este tehnica care permite o evaluare completă multidimensională a aortei.

Actualmente, mecanismele responsabile de simptomatologia unei aortopatii congenitale nu sunt suficient elucidate, ceea ce face dificilă recunoașterea tabloului clinic al acestei patologii la copii, respectiv diagnosticul nu este

stabilit la timp și nu este elaborată tactica de tratament medicamentos, intervențional sau chirurgical pentru prevenirea dezvoltării unor complicații severe. Deși aortopatiile congenitale la copii pot fi asimptomatice, deseori o paletă largă de simptome pot fi legate de debutul unor complicații severe așa ca anevrismul, disecția sau ruptura de aortă.

Studiul de față a demonstrat că dilatări de aortă erau prezente la cel puțin unul din cele 6 segmente aortice măsurate ecocardiografic la 89 (59,3%) de copii cu aortopatii congenitale, din cei 150 de copii investigați. Subiecții cu aortopatii congenitale severe, așa ca coarctăția de aortă și sindroamele genetice ce implică afectarea aortei, dezvoltă mai frecvent dilatare de aortă, la fel cu potențial de survenire a complicațiilor [6]. O corelație puternică între diametrele segmentelor aortice evaluate, demonstrează dilatarea a cel puțin unei porțiuni din segmentele aortice, aceasta devenind un factor de risc pentru creșterea și a celorlalte segmente aortice cu instalarea în timp a unui anevrism, care este o complicație gravă soldată cu ruptură de aortă.

#### Concluzii.

1. Aortopatiile congenitale la copii sunt malformații cardiace depistate frecvent și în Republica Moldova. Aceste patologii dezvoltă complicații severe ce se pot transfera și în etapa de adult, necesitând o abordare medicală complexă și multidisciplinară pentru a îmbunătăți calitatea vieții și durata de supraviețuire a pacienților.

2. În lumina bazei de dovezi, morfometria aortei este un instrument convenabil pentru diagnosticarea și monitorizarea patologiilor cardiovasculare, inclusiv a celor aortice. Totodată, ele sunt utilizate pe larg în practica pediatrică pentru a diagnostica și a preîntâmpina complicațiile AoC/G la copii.
3. Prin analiza repartizării conform tipului de AoC/G s-a demonstrat prevalarea în lotul de studiu a stenozei de aortă (38,0%), urmată de corcetația de aortă(32,0%), valva aortică bicuspidă (26,0%) și sindroamele genetice cu afectare de aortă (4,0%), ( $p < 0,05$ ).
4. Există o corelație puternică între cele șase diametre aortice apreciate la ambele loturi de studiu, cu impact direct asupra expansiunii aortice de la un segment la altul, favorizând dezvoltarea unei complicații în cadrul aortopatiilor congenitale la copii. Analiza corelațională dintre diametrele aortice pentru fiecare segment aortic a demonstrat prezența unor corelații puternice ( $r=0,6-0,8$ ,  $p < 0,001$ ).

#### Bibliografie

1. Authors/Task Force members, Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014 Aug 29;35(41):2873-926. Disponibil la : 10.1093/eurheartj/ehu281 [accesat la 04.03.2020]
2. Beaton AZ, Nguyen T, et al. Relation of coarctation of the aorta to the occurrence of ascending aortic dilation in children and young adults with bicuspid aortic valves. *The American journal of cardiology*. 2009 Jan 15;103(2):266-70. Disponibil la : 10.1016/j.amjcard.2008.09.062 [accesat la 04.03.2020]
3. Bonser RS, Ranasinghe AM, Loubani M, Evans JD, Thalji NM, Bachet JE, et al. Evidence, lack of evidence, controversy, and debate in the provision and performance of the surgery of acute type A aortic dissection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Dec 6;58(24):2455-74. Disponibil la : 10.1016/j.jacc.2011.06.067 [accesat la 04.03.2020]
4. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, Sicari R, et al. Reviewers:, Pepi M. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography*. 2010 Sep 1;11(8):645-58. Disponibil la : <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jeq056> [accesat la 04.03.2020]
5. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2010 Mar 15;105(6):888-94. Disponibil la : 10.1007/s00246-018-2025-2 [accesat la 04.03.2020]
6. Katrien Francois. Aortopathy associated with congenital heart disease: A current literature review. Department of Cardiac Surgery, University Hospital Gent, De Pintelaan, Gent. *Belgium Annals of Pediatric Cardiology 2015, Vol. 8, Issue, p. 25*. Disponibil la : 10.4103/0974-2069.149515 [accesat la 04.03.2020]
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016 Aug;18(8):891-975. Disponibil la : 10.1093/eurheartj/ehw128 [accesat la 04.03.2020]
8. Protocol clinic național ”Malformațiile congenitale de cord valvulare și vasculare obstructive, fără șunt asociat, la copil”, nr. 146, 2018, p. 8.