

Я.Р. Ахматов¹, Т.А. Абдуллаев¹, Б.У. Марданов², Н.А. Курбанов¹, И.А. Цой¹

СИСТЕМНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ КАРДИОМИОПАТИЯМИ: БИОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹Республиканский специализированный центр кардиологии,
Ташкент, Узбекистан

²ГКБ №15 им. О.М. Филатова, Москва

Ya.R. Ahmatov¹, T.A. Abdullaev¹, B.U. Mardanov², N.A. Kurbanov¹, I.A. Tsoy¹

SYSTEMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CARDIOMYOPATHY: BIOCHEMICAL PROFILE DEPENDING ON THE CLINICAL FORM OF THE DISEASE

¹Republican Specialized Center of Cardiology,
Tashkent, Uzbekistan,

²Clinical Hospital № 15 named. O.M. Filatova, Moscow

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Состояние гепатопатии, являясь достаточно распространенным у больных ДКМП, имеет особое, патогномоничное, значение при правожелудочковой кардиомиопатии, так как печеночный застой развивается уже в ранние сроки заболевания. Её развитие значительно усугубляет течение основного заболевания, увеличивает симптомы и ухудшает самочувствие больных.

Цель. Изучить особенности отклонений в биохимических анализах, а также взаимосвязь между нарушениями функции печени и типом поражения сердца при различных формах кардиомиопатий.

Материал и методы. В исследование включено 52 больных ХСН II-IV ФК по NYHA, обусловленных идиопатической дилатационной (ДКМП) и правожелудочковой (ПЖ ДКМП) кардиомиопатиями. Всем больным проводилась оценка клинического состояния, трансторакальное ЭхоКГ-исследование и биохимическое исследование крови.

Результаты. Было показано, что ПЖ ДКМП в 2 раза чаще встречается у женщин, характеризуется более частой встречаемостью признаков гепатопатии (81,8% против 43,3%) в виде повышения уровня билирубина (в основном за счет непрямой фракции $14,82 \pm 16,21$ мкмоль/л против $6,76 \pm 3,51$ мкмоль/л), трансаминаз (36,3% и 30% случаев) и относительной гипоальбуминемии ($2,9 \pm 0,6$ г/дл против $3,16 \pm 0,48$ г/дл), гипоcholesterolemии в этой группе пациентов.

Ключевые слова: правожелудочковая дилатационная кардиомиопатия, трансторакальное ЭХОКГ, функция печени.

SUMMARY

Actuality. Condition of hepatopathy being quite common in patients with dilated cardiomyopathy has a special, pathognomonic value at right ventricular cardiomyopathy, as hepatic congestion develops already in the early stages of the disease. Its development was greatly exacerbates the underlying disease, increases symptoms and worsens the general state of patients.

The aim. Explore the features of deviations in the biochemical analysis, and the relationship between impaired liver function and the type of damage to the heart in various forms of cardiomyopathy

Materials and methods. The study included 52 patients with CHF II-IV of NYHA classes, due to idiopathic dilated (DCM) and right ventricular (RV DCM) dilated cardiomyopathies. All patients were assessed a clinical status, transthoracic echocardiography and blood biochemical investigation.

Results. It has been shown that RVDCM in 2 times more common in women, is characterized by more frequent occurrence of signs of hepatopathy (81.8 % vs. 43.3 %), in the form of increased levels of bilirubin (mainly due to indirect fractions $14,82 \pm 16$, 21 mkmol / l vs. $6,76 \pm 3,51 \text{ mkmol / l}$), transaminases (36.3 % and 30 %) and the relative hypoalbumin ($2,9 \pm 0,6 \text{ g / dl}$ vs. $3,16 \pm 0,48 \text{ g / dl}$), hypocholesterolemia in this group of patients.

Keywords: right ventricular dilated cardiomyopathy, transthoracic echocardiography, liver function.

Сведения об авторах:

Ахматов Яшин Равшанович	младший научный сотрудник лаборатории некоронарогенной патологии миокарда и сердечной недостаточности. РСЦК г. Ташкент, Узбекистан
Абдуллаев Тимур Атаназарович	ведущий научный сотрудник лаборатории некоронарогенной патологии миокарда и сердечной недостаточности. РСЦК г. Ташкент, Узбекистан
Марданов Баходир Умаркулович	к.м.н., врач кардиолог ГКБ №15 им. О.М. Филатова, г. Москва
Курбанов Нурали Абдурахманович	руководитель отдела, старший научный сотрудник лаборатории некоронарогенной патологии миокарда и сердечной недостаточности. РСЦК г. Ташкент, Узбекистан
Цой Игорь Арсенович	младший научный сотрудник лаборатории некоронарогенной патологии миокарда и сердечной недостаточности. РСЦК г. Ташкент, Узбекистан
Ответственный за связь с редакцией: Ахматов Яшин Равшанович	e-mail: dr.yashin@mail.ru тел.: +99893-525-00-88(моб.) +99871-237-34-12(раб.)

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является наиболее часто встречающейся среди некоронарогенных заболеваний миокарда, обуславливая высокий показатель смертности вследствие развития рефрактерной сердечной недостаточности [1]. В соответствии с классификацией ВОЗ/МОФК (1995 г.) среди клинических вариантов течения дилатационной кардиомиопатии выделяют правожелудочковую кардиомиопатию, характеризующуюся дилатацией правых отделов сердца и превалированием симптомов застоя по большому кругу кровообращения – отеки ног, гепатомегалия, асцит и др. Особого внимания заслуживает нарушение функции печени, имеющее характер вторичного, прогрессируя параллельно тяжести желудочковой дисфункции, которое с большим трудом корректируется медикаментозными средствами [2]. Состояние гепатопатии, являясь достаточно распространенным у больных ДКМП, имеет особое, патогномоничное, значение при правожелудочковой кардиомиопатии, так как печеночный застой развивается уже в ранние сроки заболевания. Её развитие значительно усугубляет течение основного заболевания, увеличивает симптомы и ухудшает самочувствие больных. Тем не менее, практические врачи редко обращают внимание на выявляемые нарушения функции печени, стереотипно списывая их на естественное течение хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В связи с вышесказанным, мы поставили перед собой цель изучить особенности отклонений в биохимических анализах, а также взаимосвязь между нарушениями функции печени и типом поражения сердца при различных формах кардиомиопатий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью выявления частоты встречаемости функциональных маркеров печеночной дисфункции, оценки степени их выраженности и вышеуказанной взаимосвязи в наше исследование включено 52 больных ХСН II-IV ФК по NYHA, обусловленных идиопатической дилатационной (ДКМП) и правожелудочковой (ПЖ ДКМП) кардиомиопатиями, находившихся под наблюдением в отделе некоронарогенной патологии миокарда и сердечной недостаточности РСЦК.

Соотношение больных составило 22/30 ДКМП/ПЖ и ДКМП, при среднем возрасте по группе $42,8 \pm 8,6$ (от 21 до 54) лет (табл. 1).

Методы обследования включали трансторакальное эхокардиографическое исследование, биохимическое исследование крови, включавшее определение содержания трансаминаз – аланин аминотрансферазы (АлАТ) и аспартат аминотрансферазы (АсАТ), общего билирубина, альбумина плазмы и липидного спектра на биохимическом автоанализаторе Daytona (Randex, Северная Ирландия). Протромбиновое время (ПВ) больных оценивалось по результатам коагулограммы. Данное исследование проводилось с помощью коагулометра Humalot (Humap, Германия). Кровь для проведения исследований у пациентов брали утром натощак до проведения диагностических и терапевтических процедур из локтевой вены объемом 10 мл. Образцы крови после экспозиции в течение 15 мин подвергали центрифугированию при 3000 оборотов в мин для отделения сыворотки и проведения исследований на

Таблица 1. Клиническая и половозрастная характеристика больных ДКМП

	I группа, ПЖ ДКМП	II группа, ДКМП би-СН	P
Количество больных, n (%)	22	30	
Средний возраст, лет	$42,8 \pm 8,6$	$41,4 \pm 9,4$	н/д
Женщин/мужчин	17/5	9/21	
Давность заболевания, мес.	$33,8 \pm 22,24$	$26,8 \pm 23,4$	0,282
Ср. ФК ХСН	$3,40 \pm 0,68$	$3,06 \pm 0,80$	0,113

Примечание: н/д – недостоверная разница сравниваемых показателей

биохимическом автоанализаторе Daytona (Randex, Северная Ирландия).

После проведения исходных обследований все больные анализировались в 2 группах соответственно типу поражения сердца. При этом первую группу ($n=22$, $42,8 \pm 8,6$ лет) составили больные с правожелудочковой кардиомиопатией. Вторую группу ($n=30$, $41,4 \pm 9,4$ лет) составили больные идиопатической ДКМП с характерным в данном случае бивентрикулярным характером поражением сердца (ДКМП би-СН).

В исследование не включались пациенты с гемотрансфузиями в анамнезе, позитивными тестами на HBsAg, HCV, заболеваниями системы кроветворения, документированными, в том числе при помощи УЗИ и МРТ-исследования, новообразованиями печени, тяжелой дисфункцией, патологией желчного пузыря и желчевыводящих путей, сахарным диабетом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Значимость различий определяли согласно и с использованием непарного критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака. Достоверными считались изменения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе клинических и гендерных особенностей больных обращает внимание тот факт, что количество пациентов женского пола практически в 2 раза превалировало в группе правожелудочковой кардиомиопатии при сопоставимых средних значениях среднего возраста. По результатам многолетнего исследования Кузнецова А.Б. и соавт. (2002 г.) также приводятся данные, свидетельствующие о сравнительно высокой частоте встречаемости ПЖ ДКМП среди лиц женского пола [3]. Также интересными представляются результаты анализа давности заболевания включенных в исследование больных. Так, срок от начала манифестации симптомов заболевания до установления диагноза ДКМП в случае с поражением правого желудочка составлял в среднем 34 мес. и оказался на 21% дольше аналогичного периода в группе сравнения. Ретроспективное изучение истории заболевания

(данные амбулаторных карт, выписных эпикризов) показал, что данный факт был обусловлен как ошибочным диагнозом первичного заболевания печени, так и недостатком знаний врачей в данной сфере кардиологии.

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей выявил ряд достоверных различий как со стороны линейных, так и со стороны объемных показателей (табл. 2). Для больных с ПЖ ДКМП характерным оказалось то, что, несмотря на дилатацию правых отделов сердца (ПЖ=50,54±8,43 мм, ПП=47,98±9,92 мм), размеры левого сердца оставались в пределах нормальных значений (КДР ЛЖ=39,9±9,8 мм; КСР ЛЖ=29,1±10,1 мм; ЛП=35,75±12,69 мм). Результаты показывают сохранную сократительную способность миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ=51,7±10,1%). У больных ДКМП с би-СН регистрировалась ожидаемая дилатация как правых, так и левых отделов сердца с выраженным снижением инотропной функции миокарда.

Polak J.F и соавт. (1983 г.) обратили внимание на зависимость смертности от величины ФВ ПЖ [4]. В дальнейшем это нашло подтверждение и в других исследованиях, согласно которым при застойной СН показатели функции ПЖ больше связаны с толерантностью к физической нагрузке, чем функция ЛЖ [5,6]. В.И. Шумаков и соавт. (1994 г.), изучая гемодинамику малого круга кровообращения у 150 больных ДКМП, также выявили наличие вторичной легочной гипертензии с повышением систолического давления в легочной артерии более 60 мм рт. ст. Данный синдром наблюдался у 30% больных, транспульмональный градиент давления более 15 мм рт. ст. – у 15%, и легочное сосудистое сопротивление более 2 ед. – у 21% пациентов.

И следующим основным этапом нашего исследования согласно цели явилось изучение особенностей биохимического профиля больных кардиомиопатиями. Как видно из таблицы 3, исходная картина биохимического профиля больных ДКМП характеризовалась сравнительно высокими значениями билирубина, его фракций и трансаминаз, традиционно отражающих нарушение функции печени. При этом указанные изменения регистрировались у пациентов обеих групп, но несмотря, в том числе, на сопоставимую среднюю продол-

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров внутрисердечной гемодинамики больных кардиомиопатиями

	ПЖ ДКМП, n=22	ДКМП с би-СН, n=30	p
ЛП, мм	35,75±12,6	47,48±5,4	0,000
КСР ЛЖ, мм	29,12±10,15	63,7±7,80	0,000
КДР ЛЖ, мм	39,9±9,8	74,6±7,34	0,000
ФВ ЛЖ, %	51,7±10,1	30,59±7,13	0,002
ФВ ПЖ, %	37,86±8,17	47,2±9,31	0,000
ПЖ, мм	50,54±8,43	42,78±5,58	0,000
ПП, мм	47,98±9,9	42,98±5,57	0,015
КДО ЛЖ, мл	82,30±36,7	296,29±68,61	0,000
КСО ЛЖ, мл	27,90±16,59	200,88±70,65	0,000
УО ЛЖ, мл	54,40±24,81	95,42±27,64	0,000
Трикуспидальная регургитация, n (%)	20(71,4)	16(29,6)	$\chi^2 = 11,4$; p=0,00
СДЛА, мм рт. ст.	37,12±7,77	44,57±10,75	0,008

Таблица 3. Результаты лабораторных тестов больных кардиомиопатиями

Показатели	ПЖ ДКМП, n=22	ДКМП с би-СН, n=30	p
Общий билирубин, мкмоль/л	34,83±23,72	24,44±9,01	0,012
-прямой	14,82±16,21	6,76±3,51	0,02
-непрямой	23,26±14,58	21,23±5,59	н/д
АлАТ, МЕ/л	39,55±42,59	44,92±46,78	н/д
АсАТ, МЕ/л	41,09±47,91	37,33±27,84	н/д
Альбумин плазмы, г/дл	2,9±0,6	3,16±0,48	н/д
Холестерин общий, мг/дл	113,8±11,7	107,3±8,8	0,026
ТГ, мг/дл	107,6±11,4	71,9±8,2	0,000
ЛПНП, мг/дл	88,4±10,6	83±8,5	0,047

жительность заболевания, в первой группе количество пациентов с отклонениями в биохимических анализах значимо превалировало.

Так, изменения концентраций какого-либо из функциональных маркеров повреждения печени регистрировались практически в 81,8% (n=18) случаев у больных с правожелудочковой, в то время как во второй группе данный показатель оказался практически в 2 раза меньше, составляя 43,3% (n=13) ($\chi^2=6,29$, $p=0,01$). О распространенности печеночной патологии говорится в результатах проведенного в Словении исследования, где среди 638 больных ХСН III ФК у 35% имели место нарушения содержания какого-либо печеночного маркера в крови. При этом 3-х летняя выживаемость больных ХСН без подобного рода нарушений оказалась достоверно лучшей, что позволило авторам выделить данную дисфункцию в качестве предиктора прогноза ХСН [7]. Более высокие показатели распространенности печеночной дисфункции доложены по результатам другого исследования, где чрезрежимная биопсия печени, проведенная 61 больному с ХСН без первичной её патологии и желчевыводящих путей, в 47% случаев выявила наличие тяжелого (3 или 4 степень) печеночного фиброза. При этом описанные нарушения сопровождалось изменениями биохимических печеночных тестов [8]. Показано, что поражение печени как осложнение ХСН дебютирует в форме пассивного печеночного застоя, обусловленное повышением давления в системе нижней полой вены, усугубляясь ишемией, обусловленным снижением сердечного выброса, приводящее к уменьшению давления в печеночной артерии [9,10]. Особая ранимость печени при недостаточности правого сердца объясняется тем, что печень является ближайшим к сердцу резервуаром, способным депонировать большое количество крови и тем самым значительно облегчать работу правого желудочка сердца. При сердечной недостаточности депонируемая в печени кровь может составлять до 70% массы органа (в норме около 35%). Повышение давления в правом предсердии непосредственно распространяется на нижнюю полую вену, подпеченочные вены, синусоиды и систему воротной вены, приводя к относительному снижению артериального кровоснабжения печени пропорционально уменьшению минутного объема сердца, гипоксии и ишемическим некрозам гепатоцитов.

Необходимо отметить, что среди обследованных нами больных наиболее характерным нарушением содержания маркеров печеночного повреждения явилась гипербилируби-

немия, которая регистрировалась у 20 (91%) больных I группы против 18 (60%) в группе больных с ДКМП би-СН. Одной из анатомических особенностей печени является её сложное двойное кровоснабжение, что делает её достаточно резистентной к гемодинамическим перегрузкам. Тем не менее, доказано, что даже незначительное повышение давления в правом предсердии у больных ХСН может приводить к гипербилирубинемии [11]. Печеночная дисфункция развивается при превышении давления в правом предсердии уже на 10 мм рт. ст. и более, а также снижении сердечного индекса ниже 1,5 л/мин/м². В то же время повышение трансаминаз, характеризующий цитолитический синдром, может являться следствием стойкой и тяжелой гипотонии и гипоперфузии, например, при острой левожелудочковой недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии, кардиогенном шоке. В результатах нашего исследования также было продемонстрировано, что повышение уровня печеночных ферментов не носило столь выраженного и массового характера. Увеличение концентрации хотя бы одного из аминотрансфераз выше значений нормы имело место в 36,3% и 30% случаев соответственно в I и II группах пациентов с кардиомиопатиями. Ранее проведенные исследования также показывают, что при кардиоваскулярных поражениях печени повышение аминотрансфераз невелико и обычно не превышает нормальные величины в 2-3 раза [12].

Дальнейший анализ лабораторных параметров показал, что повышение уровня общего билирубина у больных обеих групп в основном было обусловлено высокими значениями непрямой его фракции. И лишь в группе пациентов с правожелудочковой кардиомиопатией отмечалось значительное, практически двукратно превышающее значения нормы, увеличение концентрации также прямого билирубина 14,82±16,21 мкмоль/л против 6,76±3,51 мкмоль/л ($p=0,01$) (табл. 2). Гипербилирубинемия как синдром обусловлена нарушением синтеза, метаболизма, транспорта и экскреции билирубина. Данное состояние характерно для достаточно широкого ряда патологических состояний, включающих гепатиты, токсические поражения, билиарные обструкции, гепатоцеллюлярные дисфункции, наследственные холестатические синдромы и т.д. Гипербилирубинемия является показателем вторичного поражения печени и характеризуется повышением в основном непрямой его фракции. Однако полученные нами результаты еще раз подтверждают тот факт, что в случае тяжелого поражения правого сердца и тяжелой ХСН отмечается повышение также и прямого билирубина, при

этом желтуха может и не проявляться клинически до повышения уровня билирубина плазмы более 3 мг/дл. Вышеперечисленные изменения являются результатом печеночной дисфункции и гепатоцеллюлярной гипоксии, сопровождающейся центральной дольковой атрофией [13].

На сегодняшний день обоснованы и дифференцированы клинические формы поражения печени при ХСН, сформулированные как застойная гепатопатия, ишемический гепатит и кардиальный печеночный фиброз [14]. В нашем исследовании изменения показателей печеночных функциональных проб все же имели умеренную выраженность без развития яркой клинической симптоматики за редким исключением (рефрактерный асцит, энцефалопатия, геморрагические осложнения), что позволяет судить, возможно, об имеющей место застойной гепатопатии.

И в подтверждение сказанного мы приводим в качестве не лабораторных, морфологических признаков поражения печени при ХСН, частоту развития цирроза печени у больных кардиомиопатиями. Последнее среди наших пациентов выставлялось на основании клинических симптомов, данных ультразвуковой диагностики и мультиспиральной компьютерной томографии, а также лабораторных признаков коагулопатии. Так, в группе больных с правожелудочковой кардиомиопатией таковых оказалось 27%, что практически в 2,7 раз превышало количество пациентов в группе сравнения ($\chi^2=2,545$; $p=0,111$).

Для оценки функциональной полноценности печени и глубины поражения чрезвычайно важным представляется анализ ее синтетической функции. И в качестве теста этой группы мы анализировали такой показатель как концентрация альбумина плазмы [15]. И, как видно из таблицы 3, у пациентов обеих групп выявлена некоторая гипоальбуминемия, но в сравнительном аспекте более выраженная в группе больных с правожелудочковой кардиомиопатией (соответственно $2,9 \pm 0,6$ г/дл против $3,16 \pm 0,48$ г/дл, $p > 0,05$). Известно, что гепатоциты отвечают за синтез альбумина, фибриногена, протромбина, факторов свертывания крови и т.д. Поэтому определение этих белков в сыворотке крови имеет клиническое значение для оценки синтетической функции печени. Печень синтезирует примерно 12 г альбумина в сутки, а нормальное содержание альбумина в плазме составляет 35—45 г/л. Необходимо отметить, что содержание альбумина в сыворотке не изменяется при острых вирусных гепатитах, лекарственном поражении печени, обструкции желчных путей, а более характерно для поражений печени застойного генеза, энтеро- и нефропатий, также являющихся осложнением ХСН. При этом уровень альбумина, составляющий менее 30 г/л, свидетельствует о хронизации заболевания. Как было отмечено выше, печень ответственна за синтез 11 белковых факторов свертывания, включая протромбин, фибриноген, тромбопластин, вследствие чего свертывающая система одна из первых реагирует на протекающие болезни печени. Также и в нашем исследовании у больных умеренной и тяжелой ХСН, обусловленной кардиомиопатиями, выявлялись отклонения картины коагулограммы (мы анализировали величины протромбинового времени, фибриногена), но ввиду того, что ряд пациентов принимали антикоагулянты, данные результаты интерпретировать однозначно оказалось невозможным. Достоверный характер различия выявлен при сравнении средних значений триглицеридов. Однако при анализе показателей липидного

спектра считаем необходимым подчеркнуть относительное снижение уровней липидов у больных ХСН, независимо от клинической формы ДКМП. Ранее было показано, что по мере прогрессирования СН развивается гиполипидемия, и низкий уровень холестерина коррелирует с ухудшением прогноза у пациентов СН [16]. Существуют работы, выделяющие уровень общего холестерина менее 4 ммоль/л в качестве независимого предиктора смертности и госпитализаций больных ХСН [17].

Таким образом, по результатам нашего исследования выявлены определенные особенности течения ДКМП в зависимости от типа поражения сердца. При этом у значительного количества больных ХСН без первичного поражения печени, обусловленной ДКМП, выявлены клинко-лабораторные признаки печеночной дисфункции, в том числе с развитием цирроза, а наиболее частым проявлением гепатопатии являлась гипербилирубинемия. При этом показано, что у больных с правожелудочковой кардиомиопатией функциональные маркеры печеночной дисфункции встречались практически в 2 раза чаще сравнительно пациентов с идиопатической ДКМП и бивентрикулярным типом поражения сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dec G.W., Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1994;331:1564-1575
2. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность*; 2005; Том 6; №1:28-32
3. Кузнецов А.Б., Елагин О.С., Сыркин А.Л. Кардио-миопатии с преимущественным поражением пра-вого желудочка. *Кардиология*, 2002; 5; 101-104
4. Polak J.F., Holman B.L., Wynne J. et al. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 217.
5. Фомина И.Г., Георгадзе З.О., Синицина М.Г. и др. Изменения сократимости правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью // *Рос. кардиол. журн.* 2000. № 1. С. 21-27.
6. Di Salvo T.G., Mathier M., Semigran M.J., Dec G. W. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. Vol .25. №5. P. 1143-1152.
7. Lainscak M, Hodosek-Majc L, Majc D et al. Liver Function Markers and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2008; 118:S_616.
8. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP et al, Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2010;3(1): 59-64.
9. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность*; 2005; Том 6; №1:28-32;
10. Ezzat W.R., Lautt W.W. Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated // *Am. J. Physiol.* — 1987. — Vol. 252, № 4. — P. 836-845
11. Kubo SH, Walter BA, John DH et al. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. *Arch Intern Med.* 1987;147(7):1227-1230.
12. И.Ф. Якупов. Влияние состояния печени на течение сердечно-сосудистых заболеваний. *Практическая медицина.* 2012. №5.
13. Roberto F, Opasich C, Tavazzi L. Heart Failure: 181 questions and answers. France, 2003, 448p.
14. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2005;6(1):28-32.
15. Wiernsperger N., Membrane physiology as a basis for the cellular effects of metformin in insulin resistance and diabetes // *Diabetes Metab.* — 1999. — Vol. 25. — P. 110-127.
16. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2002; 8(4):216-224.
17. Сметанина И.Н., Деев А.Д., Грацианский Н.А. Уровни общего холестерина и глюкозы крови – факторы независимо связанные с риском смерти и госпитализации у больных с ХСН. *Кардиология.* 2007;47(8):12-16.