

<sup>1,2</sup>Иосифов А.В., <sup>1,2</sup>Штегман О.А., <sup>2</sup>Бабушкин В.А.**ЗАСТОЙНАЯ ГЕПАТОПАТИЯ СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**<sup>1</sup>*Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича, 660062, Красноярск, ул. Курчатова, 17;*<sup>2</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости застойной гепатопатии (ЗГП) среди больных, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДСН), охарактеризовать группу с ЗГП, выделить особенности и оценить влияние на прогноз больного.

**Материалы и методы.** Выполнена ретроспективная оценка 228 больных, госпитализированных в связи с ОДСН. У больных проведен анализ клиники, инструментальных, лабораторных данных.

**Результаты.** Признаки ЗГП выявлены у 92 (41,6%) госпитализированных больных. ЗГП чаще встречалась среди мужчин, чем среди женщин. Наличие ЗГП ассоциировалось с большей частотой выявления систолической дисфункции. Среди больных с ЗГП чаще выявлялось повышение концентрации в крови гамма-глутамилтранспептидазы и билирубина. Значимых отличий в полугодовом прогнозе получено не было.

**Заключение.** Гепатомегалия у больных, госпитализируемых с ОДСН, даже при отсутствии коллабироваия нижней полой вены на вдохе более 50% не может являться единственным критерием ЗГП. Для ЗГП характерно нарушение функции печени в виде увеличения уровня билирубина и гамма-глутамилтранспептидазы. В исследовании не обнаружено влияние ЗГП на прогноз жизни. Однако несовершенство критериев диагностики ЗГП, вероятно, не позволяет точно диагностировать ЗГП. Дальнейшие изучения прогностического значения ЗГП у больных с ОДСН, скорее всего, следует проводить с акцентом внимания на состоянии сосудов печени (степень коллабироваия печеночных вен на вдохе или эктазия вен, как признак венозного застоя или увеличение диаметра НПВ и печеночных вен – симптом Playboy Bunny), что не определяется в рутинной практике.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, застойная гепатопатия, встречаемость, исходы, диагностика

<sup>1,2</sup>Iosifov A.V., <sup>1,2</sup>Shtegman O.A., <sup>2</sup>Babushkin V.A.**CONGESTIVE HEPATOPATHY AMONG PATIENTS HOSPITALIZED WITH DECOMPENSATED HEART FAILURE**<sup>1</sup>*Krasnoyarsk interdistrict Clinical Hospital of emergency medical care named after N.S. Karpovich, 17 Kurchatova str., Krasnoyarsk, Russia, 660062;*<sup>2</sup>*Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Vojno-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russia, 660022*

**The aim of the research:** The goal of the study was to assess the incidence of congestive hepatopathy (CHP) among patients hospitalized with acute decompensation of chronic heart failure (ADHF), to characterize the group with CHP, to identify features and to assess the impact on the patient's prognosis.

**Materials and methods.** A retrospective assessment of 228 clinical records of patients hospitalized with ADHF was performed. The analysis of the clinic, instrumental and laboratory data was carried out.

**Result.** Signs of CHP were detected in 92 (41,6%) hospitalized patients. CHP was more common among men than among women. The presence of CHP was associated with a higher frequency of detection of systolic dysfunction. An increase in the concentration of gamma-glutamyltranspeptidase and bilirubin in the blood was more often detected among patients with CHP. There were no significant differences in the semi-annual prognosis.

**Conclusion.** *Hepatomegaly in patients hospitalized with decompensation of chronic heart failure, even in the absence of a vena cava inferior collapse on inspiration of more than 50%, cannot be the only criterion for CHP. CHP is characterized by impaired liver function in the form of an increase in the level of bilirubin and gamma-glutamyltranspeptidase. The study did not find the effect of CHP on the prognosis of life. However, the imperfection of the criteria for the diagnosis of CHP probably does not allow accurate diagnosis of CHP. Further studies of the prognostic value of CHP in patients with ADHF should most likely be carried out with an emphasis on the condition of the liver vessels (such as collapse of the hepatic veins on inspiration or ectasia of the veins as a sign of venous congestion or an increase in the diameter of vena cava inferior and hepatic veins - a symptom of Playboy Bunny), which is not determined in routine practice.*

**Keywords:** *heart failure, congestive hepatopathy, occurrence, outcomes, diagnosis*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из лидирующих причин смертности во всём мире. Данное состояние встречается у 64 млн человек во всём мире [1]. Через 2 года после перенесения эпизода декомпенсации почти 30% больных умирает, и даже при наблюдении у специалиста по лечению ХСН на фоне оптимальной терапии умирает каждый десятый больной [2]. При тяжёлом кардиальном застое в патологический процесс вовлекаются все внутренние органы, что может проявляться в декомпенсации их функции и обуславливать развитие синдрома взаимного отягощения, что хорошо описано на примере больных ХСН с саркопенией [3]. Есть мнение, что наличие ЗГП не имеет независимого прогностического значения, но в условиях неэффективного лечения ХСН может становиться клинически значимой [4]. Другие авторы находят чёткую связь между выраженностью венозного застоя в печени и прогнозом больных ХСН [5]. Кроме того, хронический отёк органов желудочно-кишечного тракта сопровождается измерением кишечной микробиоты, что способствует нарушению метаболизма лекарств и прогрессии ХСН [6]. Таким образом, влияние ЗГП, как отражения выраженности кардиального застоя в органах желудочно-кишечного тракта, на течение ХСН и ОДСН, в частности, остаётся не до конца изученным.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ базы данных 228 взрослых пациентов кардиологического отделения Красноярской межрайонной клинической больницы скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича, госпитализированных с ОДСН не менее III функционального класса по классификации NYHA. Пациенты были отобраны по коду МКБ-Х I.50. Критериями исключения явились повторные госпитализации за год, активные вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем, хроническая болезнь почек 5 стадии по цифрам креатинина, исследованного при поступлении, беременность и грудное вскармливание, лекарственные поражения печени, аутоиммунные заболевания, болезни накопления, активные онкологические заболевания.

Поскольку в настоящее время не существует чётких критериев ЗГП, за критерий диагностики было взято сочетание трёх признаков: увеличение размеров печени по данным ультразвукового исследования и/или физикального осмотра, наличие проявлений правожелудочкового застоя в виде отсутствия коллабироваия нижней полой вены (НПВ) на вдохе на 50% или выявления набухания шейных вен или плотных отеков нижних конечностей, а также хотя бы 1 из 3 проявлений нарушений в биохимических анализах:

- уменьшение протромбинового индекса (ПТИ) или увеличение международного нормализованного отношения (МНО) вне связи с приёмом антагониста витамина К;
- увеличение аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) вне связи с ОКС;
- увеличение билирубина вне связи с другими причинами.

У 26 больных определялся уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), у 36 больных определялся уровень щелочной фосфатазы (ЩФ). Результаты анализа также подвергались оценке с целью изучения влияния ЗГП на данные показатели.

Все больные подвергались эхокардиографическому исследованию (ЭхоКГ на аппарате Vivid S70N), в ходе которого оценивались фракция выброса, степень недостаточности трёхстворчатого клапана, оценивалось состояние нижней полой вены, СДЛА. Кроме того, пациентам выполнялось ультразвуковое исследование печени (УЗИ печени на аппарате MyLab Seven) с оценкой её размеров, структурных

изменений паренхимы, размеров внутривенных вен.

Был отобран 201 пациент с одним эпизодом госпитализации за год. У 84 больных была установлена ЗГП (1-я группа) и у 117 больных ЗГП отсутствовала (2-я группа).

Больным проведена оценка длительности пребывания в стационаре, потребности в лечении в условия хотделения реанимации, летальности, смертности в течение 6 месяцев после госпитализации.

Статистический анализ данных проводили с использованием лицензионного программного пакета STATISTICA 12.0 (производитель STATSOFT, США). Абсолютные значения представлены в виде медианы (Me), 25% и 75% перцентилей [25%; 75%], различия между показателями оценивались с использованием методики Манна-Уитни для независимых выборок. Для сравнения относительных величин использовался критерий согласия Пирсона ( $\chi$ -квадрат). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Выполнен анализ половозрастной характеристики групп. В группе 1 количество лиц мужского пола оказалось 52 человека, что составило 62%, а в группе 2 – 52 человека, что составило 44%, отличия долей мужчин между группами статистически значимо отличались ( $p=0,012$ ). Лиц в возрасте до 60 лет среди пациентов 1-й группы было 10 человек, что составило 12%. В группе 2 таких лиц было 9, что составило 7,7%. Пациентов в возрасте от 60 до 80 лет в 1-й группе оказалось 57 (68%), а в группе 2 таких пациентов оказалось 70 (60%). Пациентов более 80 лет в 1-й группе было 17 (20%), во второй – 38 человек (32,5%). При сравнении медианы возраста больных обеих групп выявлены статистически значимые отличия (68 (62,5-74,5) лет в группе пациентов с ЗГП против 74 (67-82)лет в группе больных без ЗГП;  $p<0,001$ ).

Хорошая приверженность к терапии пациентов в 1 группе наблюдалась у 14 человек (17%), во второй – у 27 человек (23%), отличий по приверженности к терапии на амбулаторном этапе не обнаружено ( $p=0,26$ ).

При сравнении медианы продолжительности госпитализации больных в группах не выявлены статистически значимые отличия (10,5 дней (8-14) в группе больных с ЗГП против 10 дней (8-13) в группе больных без ЗГП;  $p>0,05$ ). В 1 группе 13 пациентов при поступлении были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (15,5%), во второй группе таких больных оказалось 21 человек (18%), отличий в нуждаемости в лечении в условиях ОРИТ в группах не обнаружено ( $p>0,05$ ). При сравнении медианы продолжительности лечения больных в условиях ОРИТ не выявлены статистически значимые отличия (в группе больных с ЗГП – 3 дня (1-15) против 4 дней (2-5) в группе больных без ЗГП;  $p>0,05$ ).

Выполнен анализ лабораторных показателей в группах. При сравнении медианы значений МНО отличий не выявлено (в группе больных с ЗГП – 1,41 (1,28-1,83) против 1,32 (1,15-1,66) в группе больных без ЗГП;  $p>0,05$ ). Значения АЛТ также не отличались у пациентов разных групп (в группе больных с ЗГП – 27,7 ед/л (16,9-48,1) против 21,7ед/л (13,0-37,4) в группе больных без ЗГП;  $p>0,05$ ). Уровень АСТ у включенных в исследование пациентов был сопоставимым (в группе больных с ЗГП – 34 ед/л (26,5-43,4) против 26,3ед/л (18,8-40,2) в группе больных без ЗГП;  $p>0,05$ ). При сравнении медианы значений билирубина выявлены статистически значимые отличия (в группе больных с ЗГП – 27,7 мкмоль/л (16,5-37,7) против 15,3 мкмоль/л (19,4-24,7) в группе больных без ЗГП;  $p<0,001$ ) (рисунок 1).

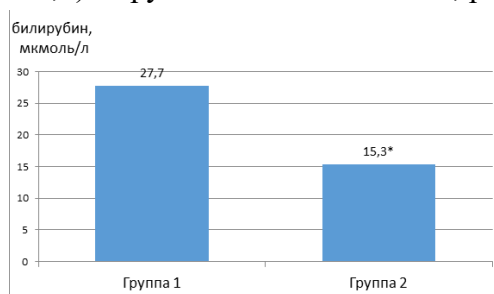


Рисунок 1. Медиана уровня билирубина у больных в группах в зависимости от наличия застойной гепатопатии.

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

В группе ЗГП определение уровня ГГТП проведено у 26 больных, из них у 20 определялось повышение уровня ГГТП (77%), в группе без ЗГП были обследованы 15 больных, повышение обнаружено у 4(26,7%);  $p=0,0016$  (рисунок 2).

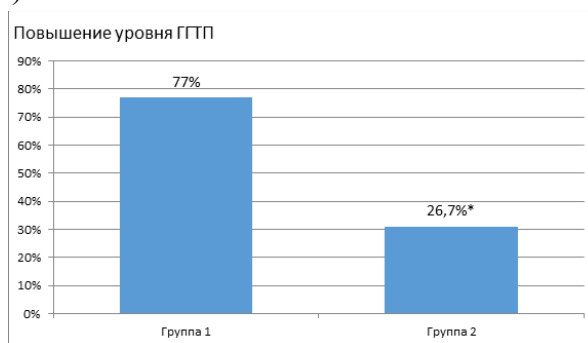


Рисунок 2. Частота повышения ГГТП у больных в группах в зависимости от наличия застойной гепатопатии

Примечание: \*–  $P<0,05$ .

В группе ЗГП определение уровня ЩФ проведено у 36 больных, из них у 9 определялось повышение уровня ЩФ (25%), в группе без ЗГП обследован 31 больной, повышение обнаружено у 9 больных (29%);  $p=0,71$ .

Проведена оценка функциональных показателей в группах больных в зависимости от наличия ЗГП. В первой группе у одного больного не было данных ЭХОКГ, во второй – у четверых больных. Количество больных с фракцией выброса  $\leq 40\%$  в 1 группе составило 35 человек (42%), во 2 группе таких больных было 27 человек (24%). Таким образом, доля больных с систолической дисфункцией в группе ЗГП оказалась больше;  $p=0,0074$  (рисунок 3).

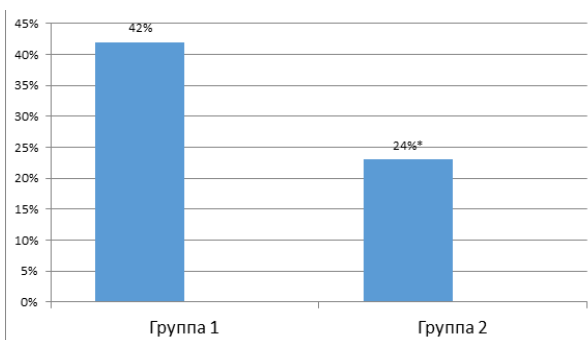


Рисунок 3. Частота выявления снижения фракции выброса у больных в группах в зависимости от наличия застойной гепатопатии

Примечание: \*–  $p<0,05$ .

Количество больных с недостаточностью трикуспидального клапана (ТК) 3 степени оказалось в 1 группе 17 человек (20%), во 2 группе – 15 человек (13%), статистически значимых отличий не выявлено;  $p=0,19$ . У большинства больных было оценено коллабирование НПВ на вдохе. Количество больных с коллабированием НПВ на вдохе менее 50% в группе ЗГП составило – 19 человек (23%), во второй группе – 8 человек (7%). Отличия статистически значимы;  $p=0,0013$  (рисунок 4).

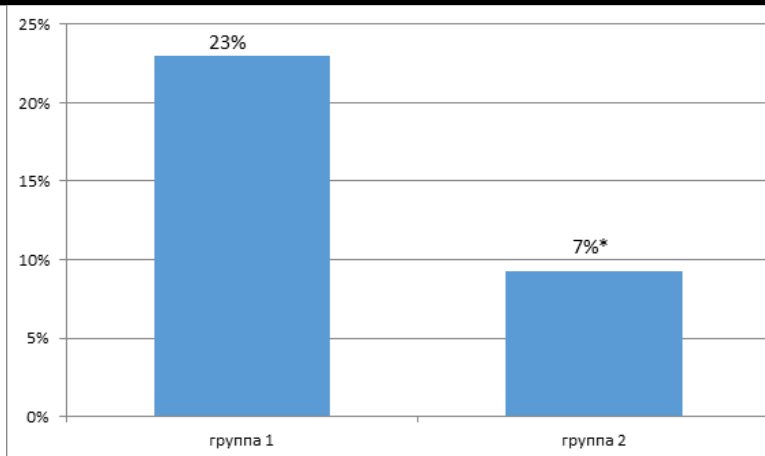


Рисунок 4. Частота выявления не коллабироваия НПВ у больных в группах в зависимости от наличия застойной гепатопатии

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Не было оценки состояния НПВ на вдохе в протоколе ЭХО-КГ в первой группе у 10 больных (8,84%), во второй группе – у 27 больных (23,89%),  $p=0,0059$ .

Выполнена оценка прогноза жизни пациентов на этапе стационарного лечения, в течение 6 месяцев после выписки. Летальный исход наступил среди пациентов 1 группы у 1 человека (1,19%), во второй группе – у 2-х человек (1,70%), статистически значимых расхождений по летальности в группах не выявлено;  $p=0,77$ . Смертность в течение 6 месяцев по причине декомпенсации ХСН в 1 группе – 8 человек (9,52%), во второй группе – 5 человек (4,27%);  $p=0,14$ .

На основании всего изложенного были определены маркеры застойной гепатопатии (таблица 1).

Таблица 1.

#### Маркеры застойной гепатопатии у пациентов с ОДХН

признак	ЗГП	Без ЗГП	p
Мужчины, %	62	44	0,012
Средний возраст, лет	68	74	<0,001
Доля больных с фракцией выброса $\leq 40\%$ , %	42	24	0,007
Доля больных с коллабироваием НПВ на вдохе менее 50%, %	23	7	0,001
Медиана уровня билирубина, мкмоль/л	27,7	15,3	<0,001
Доля пациентов с повышением ГГТП, %	77	26,7	0,002

При поступлении в стационар пациентов с ОДХСН суммарная частота встречаемости ЗГП с учетом критериев включения и исключения в нашем исследовании составила 41,6%. В группе ЗГП преобладали мужчины, более молодого возраста, что подтверждается данными других исследований [7]. Приверженность к терапии на амбулаторно-поликлиническом этапе оказалась низкой, но сопоставимой в группах. Время стационарного лечения в группах сопоставимо. По данным ЭхоКГ, в группе ЗГП статистически значимо чаще встречались систолическая дисфункция и недостаточное коллабироваие НПВ на вдохе более 50%. По данным крупного исследования [8], включавшего 2 679 больных с застойной СН, также была выявлена ассоциация систолической дисфункции и лабораторных признаков ЗГП в виде повышения уровня билирубина. В группе с ЗГП у пациентов был значимо выше уровень билирубина, доля пациентов с повышением уровня ГГТП оказалась больше. По частоте госпитализации в ОРИТ при поступлении, времени лечения в ОРИТ группы статистически значимо не отличались. Показатели госпитальной летальности, смертности по причине декомпенсации ХСН после госпитализации в течение 6 месяцев статистически значимо не отличались.

Отсутствие влияния на прогноз ЗГП могло быть связано с несовершенством диагностики данного состояния. Вероятно, в критерии диагностики ЗГП следует внести увеличения уровня ГГТП. На значение этого показателя в диагностике ЗГП указывают также другие исследователи [9]. В каждом случае подозрения на ОДХСН следует оценивать показатели BNP или NT-proBNP при поступлении для

увеличения достоверности диагностики ХСН. Учитывая данные А.М.Алиева и соавт. [10], для оценки выраженности сердечного застоя следует определять также дополнительный критерий, такой как повышение уровня маркера повреждения миокарда – кардиоБСЖК при поступлении, а также динамику биохимических маркеров на фоне лечения. Гепатомегалия как критерий, вероятно, не отображает истинной картины скомпromетированности функции печени, так как может быть проявлением неалкогольного стеатогепатита, учитывая большую долю пациентов с ожирением и явлениями ХСН. Так, распространённость неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в мире превышает 30% и продолжает расти [11]. Для больных НАЖБП характерна не только гепатомегалия, но даже появление признаков холестаза, который наблюдается в трети случаев [12]. Учитывая, что недостаточное коллабирование НПВ на вдохе является доказательством застойного происхождения гепатомегалии, отсутствие такого параметра в протоколах ЭхоКГ может приводить к ложной трактовке нарушенной функции печени при наличии гепатомегалии у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием. Мы считаем, что для решения этой проблемы необходимо провести уход от субъективизма диагностики в сторону доказательности, сделать акцент на состоянии сосудов печени (коллабирование печеночных вен на фоне вдоха, эктазия вен как признак венозного застоя, увеличение диаметра НПВ и печеночных вен – симптом Playboy Bunny) [13].

#### **Выводы.**

- Частота встречаемости ЗГП среди пациентов, госпитализированных с ОДХСН, составляет 41,6%.
- Среди больных с ЗГП преобладают мужчины, а средний возраст пациентов с ЗГП меньше.
- Наличие ЗГП ассоциировано с более частым выявлением недостаточного коллабирования НПВ на вдохе и снижением фракции выброса, а также с повышением уровня билирубина и ГГТП.
- Можно предположить, что для диагностики ЗГП необходим акцент внимания на состоянии сосудов печени (степень коллабирования печеночных вен на вдохе или эктазия вен как признак венозного застоя или увеличение диаметра НПВ и печеночных вен – симптом Playboy Bunny).

#### **Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов:**

Иосифов А.В. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, редактирование).

Штегман О.А. – 30% (научное руководство, научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Бабушкин В.А. З.А. – 30% (научное консультирование и интерпретация данных).

#### **Материалы статьи соответствуют научным специальностям:**

3.1.18- внутренние болезни;

3.1.20- кардиология.

#### **Список литературы:**

1. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *CardiovascRes*. 2023. 118 (17). 32723287. DOI:10.1093.cvr/cvac013.
2. Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020. 60 (4). 91-100. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1014.
3. Yin J., Lu X., Qian Z., et al. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics*. 2019. 9 (14). 4019-4029. DOI: 10.7150.thno.33000

4. Fortea J.I., Puente Á., Cuadrado A., et al. Congestive Hepatopathy. *Int J MolSci*. 2020. 21(24). 9420. DOI: 10.3390.ijms21249420.
5. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение. *Кардиология*. 2016. 56(12). 63-71. DOI 10.18565/cardio.2016.12.63-71
6. Ляпина И.Н., Завырылина П.Н., Начева Л.В. Микробиота кишечника – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021. 4 (130). 26-33. DOI 10.20333/25000136-2021-4-26-33.
7. Allen L.A., Felker G.M., Pocock S., et al. CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail*. 2009. 11 (2). 170-7. DOI: 10.1093.eurjhf.hfn031
8. Ohara H., Yoshihisa A., Ishibashi S., et al. Hepatic Venous Stasis Index Reflects Hepatic Congestion and Predicts Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2023. 12 (12). e029857. DOI: 10.1161/JAHA.122.029857.
9. Poelzl G., Eberl C., Achraimer H., et al. Prevalence and prognostic significance of elevated glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail*. 2009. 2 (4). 294-302. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826735.
10. Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В. и др. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022. 6 (1). 5-11. DOI: 10.32364.2587-6821-2022-6-1-5-11.
11. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023. 77 (4). 1335-1347. doi:10.1097.HEP.0000000000000004.
12. Шиповская А.А., Дуданова О.П. Внутривнутрипеченочный холестаза при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2018. 90 (2). 69-74. DOI:10.26442/terarkh201890269-74
13. Юдин А.Л., Афукова О.А., Кляншин А.А., и др. Визуализация застойной гепатопатии. *Журнал Медицинская визуализация*. 2016. 5. 59-66.

#### References:

1. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023. 118(17). 32723287. doi:10.1093.cvr/cvac013.
2. Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologija*. 2020. 60(4). 91-100. in Russian.
3. Yin J., Lu X., Qian Z., et al. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics*. 2019. 9(14). 4019-4029. doi: 10.7150.thno.33000
4. Fortea J.I., Puente Á., Cuadrado A., et al. Congestive Hepatopathy. *Int J MolSci*. 2020 Dec 10. 21(24). 9420. DOI: 10.3390.ijms21249420.
5. Kobalava Z.D., Villevaude S.V., Soloveva A.E. Peoples Friendship University (RUDN), Moscow, Russia. Cardio-hepatic Syndrome in Heart Failure: Prevalence, Pathogenesis and Prognostic Significance. *Kardiologia*. 2016. 56(12). 63-71. DOI: 10.18565.cardio.2016.12.63 -71. in Russian.
6. Lyapina I.N., Zavyrylina P.N., Nacheva L.V. Intestinal microbiota – a new risk factor in cardiovascular diseases. *Siberian Medical Review*. 2021. (4). 26-33. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-26-33. in Russian.
7. Allen L.A., Felker G.M., Pocock S., et al. CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail*. 2009. 11(2). 170-7. DOI: 10.1093.eurjhf.hfn031.

8. Ohara H., Yoshihisa A., Ishibashi S., et al. Hepatic Venous Stasis Index Reflects Hepatic Congestion and Predicts Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2023. 12(12). e029857. DOI: 10.1161/JAHA.122.029857.
9. Poelzl G., Eberl C., Achrainger H., et al. Prevalence and prognostic significance of elevated glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009. 2. 294-302.
10. Aliyeva A.M., Baykova I.E., Reznik E.V. et al. Heart-type fatty acid binding protein: the promising biological marker in heart failure. *Russian Medical Inquiry.* 2022. 6(1). 5-11. DOI: 10.32364.2587-6821-2022-6-1-5-11. in Russian.
11. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023. 77(4). 1335-1347. DOI:10.1097.HEP.0000000000000004.
12. Shipovskaya A.A., Dudanova O.P. Intrahepatic Cholestasis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Therapeutic Archive.* 2018. 90(2). 69-74. DOI: 10.26442.terarkh201890269-74. in Russian.
13. Yudin A.L., Afukova O.A., Klyanshin A.A., et al. Visualization of Congestive Hepatopathy. *Zhurnal Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2016. (5). 59-66. in Russian.