Билирубин и сердечно-сосудистый риск

Драпкина О. М.¹, Кравченко А. Я.², Будневский А. В.², Концевая А. В.¹, Рясина М. С.², Черник Т. А.²

В обзоре литературы приводятся результаты экспериментальных и клинических исследований, данные метаанализов, посвященных изучению влияния уровня билирубина на сердечно-сосудистую систему. Исследования последних лет позволили по-новому взглянуть на роль билирубина в патологии сердечно-сосудистой системы. Современные представления определяют билирубин как мощный эндогенный антиоксидант с противовоспалительными свойствами, способный влиять на течение атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, снижать ишемическое повреждение тканей. Изменение уровня билирубина оказывает влияние на коронарный кровоток, развитие коллатеральной системы кровообращения и морфологию коронарной атеросклеротической бляшки. Низкий уровень билирубина ассоциируется с увеличением массы левого желудочка, снижением его сократимости, что, в свою очередь, ведет к появлению либо усугублению сердечной недостаточности и риску повторных госпитализаций. С учетом вышеперечисленных эффектов билирубина, возник интерес к оценке влияния его уровня в крови на риск возникновения и течение сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Исследования последних лет направлены на попытки создания моделей для стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, основанных на уровне билирубина.

Ключевые слова: билирубин, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; ²ФГБОУ ВО Воронежский государ-

ственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Кравченко А. Я. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0297-1735, Будневский А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1171-2746, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Рясина М. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6325-6375, Черник Т. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1371-0848.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ch01@mail.ru

ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МС — метаболический синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ФР — фактор риска, ХС — холестерин.

Рукопись получена 17.05.2021

Рецензия получена 20.07.2021

Принята к публикации 30.07.2021

Для цитирования: Драпкина О. М., Кравченко А. Я., Будневский А. В., Концевая А. В., Рясина М. С., Черник Т. А. Билирубин и сердечно-сосудистый риск. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4511. doi:10.15829/1560-4071-2021-4511

Bilirubin and cardiovascular risk

Drapkina O. M.¹, Kravchenko A. Ya.², Budnevsky A. V.², Kontsevaya A. V.¹, Ryaskina M. S.², Chernik T. A.²

This literature review demonstrates the results of experimental and clinical studies, as well as data from meta-analyses on the effect of bilirubin levels on cardiovascular system. Recent studies provided a new look at the role of bilirubin in cardiovascular disease. Modern concepts consider bilirubin as a powerful endogenous antioxidant with anti-inflammatory effects, capable of influencing the course of atherosclerotic cardiovascular diseases and reducing ischemic damage. The change in bilirubin levels affects the coronary blood flow, the development of collateral circulation and the morphology of coronary plaques. A low bilirubin level is associated with an increase in left ventricular mass and a decrease in its contractility, which, in turn, leads to heart failure and increases the risk of rehospitalizations. Taking into account the above effects of bilirubin, there was interest in assessing the effect of its blood level on the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases. Recent studies have attempted to create risk stratification models for adverse cardiovascular events based on bilirubin levels.

Keywords: bilirubin, cardiovascular diseases, atherosclerosis, risk factors.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kravchenko A. Ya. ORCID: 0000-0003-0297-1735, Budnevsky A. V. ORCID: 0000-0002-1171-2746, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Ryaskina M. S. ORCID: 0000-0002-6325-6375, Chernik T. A.* ORCID: 0000-0003-1371-0848.

*Corresponding author: ch01@mail.ru

Received: 17.05.2021 **Revision Received:** 20.07.2021 **Accepted:** 30.07.2021

For citation: Drapkina O. M., Kravchenko A. Ya., Budnevsky A. V., Kontsevaya A. V., Ryaskina M. S., Chernik T. A. Bilirubin and cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4511. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4511

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности взрослого населения развитых стран. По данным Российской службы государственной статистики, болезни системы кровообращения являются причиной смерти мужчин

и женщин трудоспособного возраста в 30% случаев [1]. Значительный вклад в смертность от ССЗ вносят заболевания, обусловленные атеросклеротическим поражением сосудистой стенки. Атеросклероз начинается как эндотелиальная дисфункция, к кото-

рой присоединяется воспаление, и сопровождается активацией перекисного окисления липидов, повышением агрегации тромбоцитов в месте повреждения, с последующим формированием бляшки [2]. Исходом таких нарушений являются атеросклеротические ССЗ: ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения и заболевание периферических артерий (ЗПА). Ишемия нижних конечностей и ИБС ухудшают качество жизни пациентов и нередко становятся причиной инвалидности [3]. Совершенствование знаний о причинах возникновения и прогрессирования атеросклероза позволит снизить заболеваемость и смертность от вышеуказанных патологий. Традиционные факторы риска (ФР) хорошо известны, но вместе с тем существует необходимость в определении новых.

Патогенетическая связь уровня билирубина и активности процессов атерогенеза не является очевидной и общепринятой. Тем не менее, ряд исследователей изучали возможности использования уровня билирубина периферической крови в качестве потенциального ФР развития ССЗ, объединённых атеросклеротической этиологией [4, 5]. Аккумулирование результатов подобных исследований позволит рассмотреть потенциал билирубина как кардиологического биомаркера и его точки приложения.

Цель данного литературного обзора: оценка влияния уровня билирубина в крови на риск возникновения и течение ССЗ атеросклеротического генеза.

Методология поиска источников

Поиск источников литературы проводился в базах данных PubMed, MedLine, Google Scholar, Science Direct, РИНЦ. Охват поиска включал статьи, опубликованные с 2000г по 2021г. Рассматривались англоязычные и русскоязычные источники. Поиск проводился по следующим ключевым словам: “билирубин”, “сердечно-сосудистые заболевания”, “атеросклероз”, “факторы риска”, “bilirubine”, “cardiovascular diseases”, “atherosclerosis”, “risk factors” и их парным комбинациям.

Функции билирубина в организме: “традиционные” и новые данные

Исследования последних лет позволили по-новому взглянуть на роль билирубина в патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). Билирубин хорошо известен как желчный пигмент. В организме он является продуктом расщепления гемоглобина, цитохрома и миоглобина. Данный процесс происходит в клетках мононуклеарной фагоцитарной системы путем отщепления гема и образования из него свободного билирубина и оксида углерода [6]. Затем билирубин выделяется в кровь и в комплексе с альбуминами поступает в печень, где превращает-

ся из свободного в связанный, после чего выделяется в желчный капилляр. Современные представления рассматривают билирубин как мощный эндогенный антиоксидант с противовоспалительными свойствами [7-9]. Оксидативный стресс и воспаление сосудистой стенки являются одними из основных механизмов патогенеза атеросклероза. Недавние исследования позволили определить способность билирубина блокировать активные формы кислорода [10]. С учётом вышеперечисленных эффектов билирубина, возник интерес к оценке влияния его уровня в крови на риск возникновения и течение ССЗ атеросклеротического генеза.

Билирубин и стабильные формы заболеваний атеросклеротического генеза

Во многих исследованиях установлена антиоксидантная, противовоспалительная, антипролиферативная роль билирубина [4, 6, 7, 9]. Однако данные о влиянии повышенного уровня билирубина на прогноз атеросклеротических ССЗ противоречивы. Изучение действия билирубина на ССС началось в 1990-х годах. В самых ранних исследованиях было установлено повышение риска развития ИБС и более тяжелое течение уже существующего ССЗ у людей с низким уровнем билирубина сыворотки крови [11]. Благоприятный прогноз при ИБС реализуется, по мнению авторов, благодаря антиатеросклеротическому и антиоксидантному эффектам билирубина [4, 6, 9]. Затем появились сообщения о наличии у билирубина противовоспалительной активности [10, 12]. В отдельных работах была выявлена ассоциация низкого уровня билирубина и маркеров воспаления (С-реактивного белка, нейтрофилов) с тяжестью течения ИБС [13, 14]. Помимо уже описанного влияния на окислительный стресс, выявлено благоприятное влияние повышенного уровня билирубина на хроническое субклиническое воспаление в атеросклеротической бляшке [14].

Предпринимались попытки использовать ряд простых параметров состава периферической крови для стратификации пациентов по степени риска развития ИБС, учитывая их связь с жесткостью артериальной стенки. В ряде исследований уровень билирубина имел обратную связь со степенью артериальной жесткости, что позволило считать низкий уровень билирубина ФР атеросклеротических изменений сосудов [15-17]. Уровень билирубина в пределах нижних референсных значений, по мнению ряда авторов, указывает на повышенный риск развития ССЗ [4, 10]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что низкий уровень билирубина ассоциируется с увеличением массы левого желудочка, снижением его сократимости, что, в свою очередь, ведет к появлению либо усугублению сердечной недостаточности и риску повторных госпитализаций [18, 19].

Помимо влияния уровня общего билирубина непосредственно на сердце, существует также его связь с ЗПА. Увеличение билирубина на 0,1 мг/дл связано с 6% снижением вероятности ЗПА [13], при этом повышенный уровень билирубина выполняет роль ангиопротектора [9]. В свободном и связанном состоянии он подавляет окисление липидов, ингибирует эндотелиальную дисфункцию, предотвращая развитие начальных атеросклеротических изменений [8, 13]. Установлено, что билирубин способен снижать ишемическое повреждение тканей [20]. С умеренной гипербилирубинемией была связана низкая распространенность ЗПА [10].

Неоднозначность влияния уровня билирубина на ССС человека показана в крупном эпидемиологическом исследовании PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction) [21]. Взаимосвязь уровня билирубина сыворотки крови и сердечно-сосудистого риска можно изобразить в виде U-образной кривой. Пигмент оказывает защитное влияние на ССС только в пределах верхней границы нормы, а патологически высокие его значения ассоциированы с повышенным риском возникновения и прогрессирования ССЗ [21]. Лишь умеренная или легкая гипербилирубинемия снижает риск ИБС и диабетических сосудистых осложнений [4, 22]. Внимание заслуживает анализ популяции с множественными ФР ИБС, где данные о защитных свойствах высокого уровня билирубина оказались противоречивы [23]. Результаты данного исследования дают основание полагать, что повышенные концентрации билирубина в сыворотке крови у лиц с множеством ФР не могут обеспечить достаточный уровень защиты от ИБС. Протективные свойства билирубина могут предотвратить развитие ССЗ только в случае наличия отдельных ФР, но не при совокупном неблагоприятном воздействии многих из них [23].

Существует ряд факторов, влияющих на способность общего билирубина крови оказывать защитные эффекты [24]. Для проявления его антиоксидантных свойств необходимо достаточное количество витамина Е [25]. Важно учитывать прием пациентом лекарственных препаратов, таких как ацетилсалициловая кислота или статины, способствующих накоплению уровня билирубина. Пациенты с наследственной гиперхолестеринемией, регулярно принимающие статины, имели повышенный уровень билирубина, без повышения активности печеночных ферментов [25]. При этих условиях отмечался дополнительный защитный эффект гипербилирубинемии в отношении ССЗ. Однако при анализе групп пациентов с ИБС, имевших генетически обусловленные заболевания с гипербилирубинемией, достоверное ее влияние на риск развития ССЗ проявлялось не всегда [24].

Низкие уровни билирубина сыворотки крови при наличии уже существующих ФР ИБС, таких как метаболический синдром (МС), увеличивали вероятность развития заболеваний сердца и сосудов в 6 раз в сравнении с субъектами с повышенным уровнем билирубина крови и отсутствием МС [26]. У мужчин с установленной ИБС и низким уровнем билирубина общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности и триглицериды были значительно выше, а ХС липопротеинов высокой плотности — ниже, чем у лиц с нормальными и несколько повышенными показателями билирубина [27].

Проводились исследования и по влиянию уровня билирубина на коронарный кровоток. Снижение уровня билирубина в сыворотке крови способствовало замедлению коронарного кровотока [17, 28]. Пациенты с повышенным уровнем билирубина не только меньше испытывали дискомфорт ввиду ишемии миокарда, но и имели, по данным коронарографии, хорошо развитую коллатеральную систему кровообращения за счет положительного эффекта пигмента на сосудистую стенку [3].

Прослеживалось влияние уровня билирубина и на морфологию коронарной атеросклеротической бляшки. При низком уровне билирубина выявлялся более значительный стеноз артерий, а сами атеросклеротические бляшки были не кальцифицированы или частично кальцифицированы, т.е. были “ранимыми” [29].

Билирубин и острые формы ИБС

Однако при рассмотрении вопроса о влиянии повышенного уровня билирубина на течение острых заболеваний, связанных с атеросклерозом, в частности, в отношении острого коронарного синдрома, эффект получился обратным [20]. У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и повышенным уровнем билирубина крови увеличивалась краткосрочная летальность по сравнению с лицами с нормальным уровнем билирубина [30]. У них выявлялись более выраженные нарушения коронарного кровотока. Было выявлено повышение госпитальной летальности в группе пациентов с ИМ при более высоком уровне билирубина [3]. Однако среди пациентов со стабильной ИБС связь с краткосрочной летальностью отсутствовала [3].

Влияние уровня билирубина на прогноз при ССЗ

В фокусе внимания исследователей в последние годы находится изучение новых факторов, способствующих снижению смертности при ССЗ. В этом отношении представляют интерес данные о том, что концентрация прямого билирубина сыворотки позволяет прогнозировать общую смертность у пациентов с коронарной окклюзией [31]. Значения били-

рубина крови позволяли прогнозировать смертность у пациентов с хронической коронарной окклюзией в течение 9 лет наблюдения. Повышенный уровень пигмента был связан с хорошим развитием коллатеральной сосудистой сети миокарда. Показатели билирубина $\geq 0,2$ мг/дл связывали со снижением смертности от ИБС с чувствительностью 85% и специфичностью 46% [32].

Предпринимались попытки прогнозирования общей смертности по 11 биомаркерам плазмы крови, куда был включен билирубин. Была выявлена связь уровней кальция, мочевой кислоты, мочевины, же-

леза и билирубина крови с общей смертностью [32]. Однако не был определен диапазон клинических значений уровня билирубина, в пределах которого улучшался долгосрочный прогноз смертности за пределами известных ФР. По данным некоторых исследований, у пациентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, повышенный уровень билирубина улучшал прогноз и снижал летальность при сроке наблюдения более одного года [10, 33].

Обобщенные результаты исследований о влиянии уровня билирубина на течение ССЗ приведены в таблице 1.

Таблица 1

Основные исследования связи уровня билирубина периферической крови и течения ССЗ

Автор	Страна, год	Исследуемые популяции, число участников (n), период наблюдения	Основные результаты (ассоциация уровня билирубина и анализируемых событий)	Номер источника
Breimer LH	Великобритания, 1995	Когортное исследование (n=7685), средний период наблюдения 11,5 лет	Средний уровень билирубина снижал риск ИБС на 30% по сравнению с низким уровнем: ОР 0,68	[11]
Lan Y	Китай, 2019	Метаанализ (n=323891)	Низкий уровень билирубина повышал вероятность возникновения ИБС (ОР 1,88-2,82) и ЗПА (ОР 0,91)	[10]
Perlstein TS	США, 2008	Поперечное исследование (n=7075)	Увеличение билирубина на 0,1 мг/дл было связано с 6% снижением вероятности ЗПА: ОШ 0,94	[13]
Akboga MK	Турция, 2015	Поперечное исследование (n=1501)	Наблюдалась умеренная и значимая обратная корреляция между уровнем общего билирубина в сыворотке и тяжестью ИБС	[14]
Zhu C	Китай, 2012	Поперечное исследование (n=638)	Уровень билирубина имеет обратную корреляцию с выраженностью ЗПА у пациентов с установленной ИБС	[15]
Li Y	Китай, 2013	Поперечное исследование (n=2207)	Уровень билирубина имеет обратную корреляцию с выраженностью ЗПА у мужчин	[16]
Demir M	Турция, 2013	Поперечное исследование (n=80)	Уровень билирубина был статистически значимо ниже в группе пациентов с замедлением коронарного кровотока при сравнении с группой контроля	[17]
Li F	Китай, 2020	Когортное исследование (n=45), средний период наблюдения 2 года	Низкий уровень билирубина у больных ИБС взаимосвязан с неблагоприятным ремоделированием левых отделов сердца и систолической дисфункцией	[18]
Ayaz T	Турция, 2014	Поперечное исследование (n=114)	Уровень билирубина, по-видимому, имеет обратную связь с гипертрофией левого желудочка	[19]
Ozeki M	Япония, 2018	Поперечное исследование (n=114)	Среди кардиологических пациентов концентрация билирубина в сыворотке достоверно отрицательно ассоциировалась с распространенностью ЗПА	[20]
Troughton JA	Великобритания, 2007	Когортное исследование (n=650), средний период наблюдения 5 лет	Наблюдалась U-образная зависимость вероятности развития ИБС у мужчин среднего возраста в зависимости от уровня билирубина	[21]
Stojanov M	Сербия, 2013	Поперечное исследование (n=628)	Билирубин оказывает защитное действие против сердечно-сосудистых заболеваний у молодых мужчин и женщин	[22]
Erkan A	Турция, 2014	Поперечное исследование (n=221)	Повышение билирубина у лиц с множеством ФР не может обеспечить достаточную защиту от ИБС	[23]
de Sauvage Nolting PR	Нидерланды, 2016	Когортное исследование (n=514), средний период наблюдения 2 года	У пациентов с ССЗ средний уровень билирубина был значительно ниже по сравнению с пациентами без ССЗ. Прием симвастатина в дозировке 80 мг увеличивал уровень билирубина	[25]
Song YS	Южная Корея, 2014	Когортное исследование (n=8593), средний период наблюдения 4 года	Низкий уровень билирубина увеличивал риск ИБС в 6 раз у субъектов с МС (ОР 2,016) при сравнении с субъектами с уровнем билирубина $>0,32$ мг/дл и отсутствием МС: ОР 6,228	[26]
Горбунова О. Е.	Россия, 2018	Поперечное исследование (n=160)	Существует сильная положительная корреляционная связь между общим билирубином, липопротеинов высокой плотности и показателями антиоксидантного статуса у пациентов с ИБС	[27]

Таблица 1. Продолжение

Автор	Страна, год	Исследуемые популяции, число участников (n), период наблюдения	Основные результаты (ассоциация уровня билирубина и анализируемых событий)	Номер источника
Oz F	Турция, 2015	Поперечное исследование (n=222)	Низкий уровень билирубина является ФР развития феномена замедленного коронарного кровотока	[28]
Erdogan T	Турция, 2012	Поперечное исследование (n=179)	Выраженность коллатерального кровообращения в миокарде положительно коррелирует с уровнем билирубина крови у пациентов с ИБС	[29]
Acet H	Турция, 2014	Поперечное исследование (n=360)	Высокий уровень билирубина является предиктором внутрибольничной летальности у пациентов, перенёсших ИМ	[30]
Huang F-Y	Китай, 2017	Когортное исследование (n=3013), средний период наблюдения 30 дней	Более высокие исходные уровни билирубина были достоверно связаны с повышенным риском краткосрочной смертности при ИМ: ОШ 2,35. У пациентов со стабильной ИБС связь отсутствовала	[3]
Cetin M	Турция, 2019	Когортное исследование (n=172), средний период наблюдения 9 лет	Низкий уровень билирубина является независимым предиктором смерти у пациентов с хронической коронарной окклюзией: ОШ 0,029	[31]
Lind L	Швеция, 2020	Когортное исследование (n=14475), средний период наблюдения 48 лет; (n=17116), средний период наблюдения 9 лет	Имеется U-образная зависимость уровня билирубина и смертности от всех причин	[32]
Tang C	Китай, 2019	Когортное исследование (n=2770), средний период наблюдения 1 год	Более низкие показатели смертности в течение года после ЧКВ были обнаружены у пациентов с более высокими уровнями билирубина	[33]
Zhao X	Китай, 2020	Когортное исследование (n=3708), средний период наблюдения 754 дня	Высокий уровень билирубина был взаимосвязан с неблагоприятными событиями у пациентов, перенёсших ЧКВ после ИМ с элевацией сегмента ST: ОР 0,279	[34]

Сокращения: ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МС — метаболический синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Заключение

Приведенные данные определяют современное понимание умеренно повышенного уровня билирубина как фактора, благоприятно влияющего на течение атеросклеротических ССЗ. Исследования последних лет направлены на попытки создания моделей для стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, основанных на уровне билирубина [34]. Нужно принимать во внимание, что большинство исследований по данной теме проводилось

с помощью ретроспективного анализа, на основании которого нельзя строить долгосрочные прогнозы. Опираясь на данные, которые были получены в исследованиях, рассмотренных в обзоре, можем сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения влияния уровня билирубина на сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shapoval IN, Nikitina SYu. Healthcare in Russia. Statistical collection of the Federal State Statistics Service (Rosstat)-Moscow. 2019;21,24,29. (In Russ.) Шановал И.Н., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. Статистический сборник федеральной службы государственной статистики (Росстат)-Москва. 2019;21,24,29.
- Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, et al. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. Annals of the New York academy of sciences. 2000;902:230-9. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06318.x.
- Huang FY, Peng Y, Huang BT, et al. The correlation between serum total bilirubin and outcomes in patients with different subtypes of coronary artery disease. Clin. Chim. Acta. 2017;465:101-5. doi:10.1016/j.cca.2016.12.020.
- Vitek L. Bilirubin and atherosclerotic diseases. Physiol. Res. 2017;66:11-20. doi:10.33549/physiolres.933581.
- Kang SJ, Kim D, Park HE, et al. Elevated serum bilirubin levels are inversely associated with coronary artery atherosclerosis. Atherosclerosis. 2013;230(2):242-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.021.
- Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Bilirubin and endothelial function. J. Atheroscler. Thromb. 2019;26(8):688-96. doi:10.5551/jat.RV17035.
- Franchini M, Targher G, Lippi G. Serum bilirubin levels and cardiovascular disease risk: a Janus Bifrons? Adv. Clin. Chem. 2010;50:47-63. doi:10.1016/s0065-2423(10)50003-9.
- Zhu K-F, Wang Y-M, Wang YQ, et al. The relationship between serum levels of total bilirubin and coronary plaque vulnerability. Coron. Artery Dis. 2016;27(1):52-8. doi:10.1097/MCA.0000000000000309.
- Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. Clin Chem. 2000;46(11):1723-77. doi:10.1093/clinchem/46.11.1723.
- Lan Y, Liu H, Liu J, et al. Is serum total bilirubin a predictor of prognosis in arteriosclerotic cardiovascular disease? A meta-analysis. Medicine. 2019;98(42):e17544. doi:10.1097/MD.00000000000017544.
- Breimer LH, Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. Clin. Chem. 1995;41(10):1504-8.
- Jain V, Ghosh RK, et al. Serum Bilirubin and Coronary Artery Disease: Intricate Relationship, Pathophysiology, and Recent Evidence. Curr. Probl. Cardiol. 2019;46(3):100431. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.06.003.
- Perlstein TS, Pande RL, Bandyopadhyay D, et al. Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008;28(1):166-72. doi:10.1161/ATVBAHA.107.153262.
- Akboga MK, Canpolat U, Sahinarslan A, et al. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation. Atherosclerosis. 2015;240(1):110-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.051.

15. Zhu C, Xiong Z, Zheng Z, et al. Association of arterial stiffness with serum bilirubin levels in established coronary artery disease. *Intern Med.* 2012;51(16):2083-9. doi:10.2169/internalmedicine.517701.
16. Li Y, Meng S-y, Meng CC, et al. Decreased serum bilirubin is associated with arterial stiffness in men. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013;23(4):375-81. doi:10.1016/j.numecd.2011.09.004.
17. Demir M, Demir C, Cosar S. The relationship between serum bilirubin concentration and coronary slow flow. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2013;7(6):316-21. doi:10.1177/1753944713514473.
18. Li F, Xu M, Fan Y, et al. Diffuse myocardial fibrosis and the prognosis of heart failure with reduced ejection fraction in Chinese patients: a cohort study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2020;36(4):671-89. doi:10.1007/s10554-019-01752-0.
19. Ayaz T, Durakoğlu ME, Kocaman SA, et al. Bilirubin Level is Associated with Left Ventricular Hypertrophy Independent of Blood Pressure in Previously Untreated Hypertensive Patients. *Korean Circ. J.* 2014;44:336-43. doi:10.4070/kcj.2014.44.5.336.
20. Ozeki M, Morita H, Miyamura M, et al. High serum bilirubin is associated with lower prevalence of peripheral arterial disease among cardiac patients. *Clin. Chim. Acta.* 2018;476:60-6. doi:10.1016/j.cca.2017.11.013.
21. Troughton JA, Woodside JV, Young JS, et al. Bilirubin and coronary heart disease risk in the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007;14(1):79-84. doi:10.1097/01.hjr.0000230097.81202.9f.
22. Stojanov M, Stefanovic A, Dzingalasevic G, et al. Total bilirubin in young men and women: association with risk markers for cardiovascular diseases. *Clin. Biochem.* 2013;46:1516-9. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.06.020.
23. Erkan A, Ekici B, Uğurlu M, et al. The role of bilirubin and its protective function against coronary heart disease. *Herz.* 2014;39(6):711-5. doi:10.1007/s00059-013-3872-5.
24. Gupta N, Singh T, Chaudhary R, et al. Bilirubin in coronary artery disease: Cytotoxic or protective? *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2016;7(4):469-76. doi:10.4292/wjgpt.v7.i4.469.
25. de Sauvage Nolting PR, Kusters DM, Hutten BA, Kastelein JJ; ExPRESS study group. Serum bilirubin levels in familial hypercholesterolemia: a new risk marker for cardiovascular disease? *Journal of lipid research.* 2011;52(9):1755-9. doi:10.1194/jlr.P013193.
26. Song YS, Koo BK, Cho NH, et al. Effect of low serum total bilirubin levels (≤ 0.32 mg/dl) on risk of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2014;114:1695-700. doi:10.1016/j.amjcard.2014.08.043.
27. Gorbunova OE, Panova TN, Chernysheva EN. Bilirubin metabolism, blood lipid spectrum and antioxidant status in men with coronary heart disease. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2014;6(148):15-9. (In Russ.) Горбунова О.Е., Панова Т.Н., Чернышева Е.Н. Обмен билирубина, липидный спектр крови и антиоксидантный статус у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2014;6(148):15-9. doi:10.25207/1608-6228-2014-6-15-19.
28. Oz F, Cizgici AY, Kaya MG, et al. Low bilirubin levels are associated with coronary slow flow phenomenon. *Kardiol. Pol.* 2015;73(1):40-5. doi:10.5603/KP.a2014.0117.
29. Erdogan T, Çiçek Y, Kocaman SA, et al. Increased serum bilirubin level is related to good collateral development in patients with chronic total coronary occlusion. *Intern. Med.* 2012;51(3):249-55. doi:10.2169/internalmedicine.51.6417.
30. Acet H, Ertiş F, Akıl MA, et al. A novel predictor of infarct-related artery patency before percutaneous intervention and in-hospital outcomes for ST-segment elevation myocardial infarction patients: serum bilirubin level. *Postepy Kardiol. Interwencyjne* 2014;10(2):91-7. doi:10.5114/pwki.2014.43513.
31. Cetin M, Durakoglugil ME, Erdogan T, et al. The effect of bilirubin on long-term mortality in patients with chronic total coronary occlusion. *Bratisl. Lek. Listy.* 2019;120(11):860-3. doi:10.4149/BLL_2019_143.
32. Lind L, Zanetti D, Höglman M, et al. Commonly used clinical chemistry tests as mortality predictors: Results from two large cohort studies. Published online, *PloS. One.* 2020;15(11):e0241558. doi:10.1371/journal.pone.0241558.
33. Tang C, Qian H, Wang D, et al. Prognostic Value of Serum Total Bilirubin after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome. Published online, *Biomed. Res. Int.* 2019;28:e5243589. doi:10.1155/2019/5243589.
34. Zhao X, Wang Y, Liu C, et al. Prognostic Value of Total Bilirubin in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Coronary Intervention. Published online, *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:e615254. doi:10.3389/fcvm.2020.615254.