

11. Ovarian Cancer, Second Edition / ed. by M. Sharon Stack, David A. Fishman, 2009.-. Sprunger Science + Business Media. – 408 p.

12. Ozeri-Galai E., Tur-Sinai M., Bester A.S. Interplay between genetic and epigenetic factors governs common fragile site instability in cancer// Cell Mol. Life Sci. – 2014.- Vol 71.- P. 4495 - 4506.

13. Swisher E. M., Wollan M., Mahtani S. M. Tumor-specific p53 sequences in blood and peritoneal fluid of woman with epithelial ovarian cancer//Am.J.Obstet.Gynecol. - 2005. – Vol. 193. - P.662 - 667.

Работа поступила в редакцию 23.12.2015 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

УДК 616.12-008.313.2-085.273.53: 616-005.1

Ю. В. Ковбаснюк

КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩІ ФАКТОРИ РИЗИКУ МАЛИХ КРОВОТЕЧ НА ТЛІ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Summary. Kovbasiuk Yu. V. **CLINICALLY SIGNIFICANT RISK FACTORS OF SMALL BLEEDING ON ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH PERMANENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION AND DIFFERENT BODY WEIGHT.**

– *A. A. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine.* **The objective:** to determine prognostically significant risk factors of small bleeding in patients with atrial fibrillation (AF) on warfarin therapy, depending on variety of body mass index (BMI) and parameters of blood coagulation. **Materials and methods:** 75 patients with AF and divided into groups depending on BMI: group I - normal body mass (n=21), II - overweight (n=22). In the III group included 32 patients with obesity, which were further divided into subgroups depending on degree of obesity. For revealing significant laboratory factors in the development of small bleeding and monitoring the effectiveness of warfarin therapy were determined parameters of platelet and plasma fibrinolytic hemostasis. **Results:** Prognostic important risk factors of small hemorrhages in patients with AF and concomitant obesity who receive warfarin is the value of the BMI over 40 kg/m², and in patients with AF and normal BMI amount of small bleeding increases during the spring period of the year and when the values of INR outside of 2-3. Regardless of the BMI level of AT III ≥ 130% was associated with an increased risk of bleeding. **Conclusion:** Patients with AF and III degree obesity, who receive warfarin are group of high risk of bleeding, patients with BMI < 23 kg/m² or BMI 35-40 kg/m² are the group at moderately high risk. The AT III level ≥ 130% is associated with an increased risk of hemorrhagic complications during warfarin therapy, so it's appropriate to recommend to the list of mandatory control studies.

Key words: atrial fibrillation, minor bleeding, overweight, obesity, warfarin.

Реферат. Ковбаснюк Ю. В. **КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА МАЛЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА.** - *Національний медичний університет ім. А. А. Богомольця, Київ.* **Цель исследования:** Выделить прогностически значимые факторы риска малых кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне терапии

варфарином в залежності від індекса маси тіла (ІМТ) і показателів гемокоагуляції. **Матеріали і методи дослідження:** Обстежено 75 хворих з ФП, яких в залежності від ІМТ розділили на групи: I група – пацієнти з нормальною масою тіла ($n=21$), II – пацієнти з избыточною масою ($n=22$). В III групу включено 32 хворих з ожирінням, які були додатково розділені на підгрупи в залежності від ступеню ожиріння. Для виділення значимих лабораторних факторів розвитку малих кровотечений і контролю ефективності варфаринотерапії проводилось визначення показателів тромбоцитарно-плазменного і фібринолітичного зчлену гемостазу. **Результати:** Прогностично значимими факторами ризику виникнення малих кровотечений у пацієнтів з ФП і супутнім ожирінням на фоні приєму варфарину є значення ІМТ більше 40 кг/м^2 , а у хворих з ФП і нормальною масою тіла кількість малих кровотечений збільшується в весняний період року і при виході значень МНО за межі 2-3. Незалежно від ІМТ рівень АТ III $\geq 130\%$ асоціювався з збільшенням ризику кровотечений. **Висновок:** Пацієнти з ФП і ожирінням III ступеню, які знаходяться на варфаринотерапії належать до групи високого ризику малих кровотечений, пацієнти з ІМТ $< 23 \text{ кг/м}^2$ і ІМТ $35-40 \text{ кг/м}^2$ – до групи помірно підвищеного ризику. Рівень АТ III $\geq 130\%$ асоціюється з збільшенням ризику геморагічних ускладнень на фоні терапії варфарином, тому його цілесобразно рекомендувати до переліку обов'язкових контрольних досліджень.

Ключові слова: фібриляція передсердь, малі кровотечі, избыточна маса тіла, ожиріння, варфарин.

Реферат. Ковбаснюк Ю. В. КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩІ ФАКТОРИ РИЗИКУ МАЛИХ КРОВОТЕЧ НА ТЛІ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА.

Мета дослідження: Виділити прогностично значущі фактори ризику малих кровотеч у хворих з фібриляцією передсердь (ФП) на тлі терапії варфарином в залежності від індексу маси тіла (ІМТ) та показників гемокоагуляції. **Матеріали і методи дослідження:** Обстежено 75 хворих з ФП, яких за ІМТ розділили на групи: I група - з нормальною масою тіла ($n=21$), II - з надлишковою масою ($n=22$). У III групу включено 32 хворих з ожирінням, які були додатково розділені на підгрупи залежно від ступеню ожиріння. Для виділення значущих лабораторних факторів розвитку малих кровотеч та контролю ефективності варфаринотерапії проводилось визначення показників тромбоцитарно-плазмової та фібринолітичної ланки гемостазу. **Результати:** Прогностично значущими факторами ризику виникнення малих кровотеч у пацієнтів з ФП та супутнім ожирінням на тлі прийому варфарину є значення ІМТ більше 40 кг/м^2 , а у хворих з ФП та нормальною масою тіла кількість малих кровотеч збільшується у весняний період року та при виході значень МНО за межі 2-3. Незалежно від ІМТ рівень АТ III $\geq 130\%$ асоціювався зі збільшенням ризику кровотеч. **Висновок:** Пацієнти з ФП, які знаходяться на варфаринотерапії з ожирінням III ступеню є групою високого ризику розвитку малих кровотеч, пацієнти з ІМТ $< 23 \text{ кг/м}^2$, та з ІМТ $35-40 \text{ кг/м}^2$ – до групи помірно підвищеного ризику. Рівень АТ III $\geq 130\%$ асоціюється зі збільшенням ризику геморагічних ускладнень на тлі терапії варфарином, тому його доцільно рекомендувати до переліку обов'язкових контрольних досліджень.

Ключові слова: фібриляція передсердь, малі кровотечі, надлишкова маса тіла, ожиріння, варфарин.

Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) є одним з найпоширеніших і стійких порушень ритму серця (складає 35 % всіх видів аритмій), що асоціюється із значним підвищенням рівня загальної та серцево-судинної смертності, підвищенням ризику розвитку ішемічного інсульту і системних тромбоемболій, розвитку гострого коронарного синдрому, серцево-судинної недостатності, погіршенням якості життя [1, 7, 12].

Відомо, що вік є одним з факторів ризику виникнення ФП. Згідно даних Фремінгенського дослідження, серед дорослого населення 0,3-0,4% мають ФП, а її поширеність збільшується з віком і сягає 8,8 % у людей старших 80-ти років. Максимальна поширеність ФП визначається у віковій групі 70-79 років [6, 10].

Одним із найважливіших факторів ризику, пов'язаних із частотою виникнення ФП визнана також артеріальна гіпертензія (АГ), оскільки вона призводить до збільшення розмірів лівого передсердя, зниження фракції викиду лівого шлуночка та розвитку його діастолічної дисфункції. Ці порушення, а також підвищення рівню передсердного натрійуретичного пептиду, збільшення дисперсії хвилі Р на стандартній ЕКГ є факторами ризику виникнення ФП [5, 8, 12].

Багаточисельні епідеміологічні, клінічні і морфологічні дослідження свідчать про те, що порушення ритму серцевої діяльності, особливо в людей похилого віку, в більшості випадків тісно пов'язана з наявністю ішемічної хвороби серця (ІХС). Зміни, які відбуваються в міокарді в процесі старіння призводять до відносної гіпоксії і функціональної гетерогенності міокарда, що навіть при відсутності ішемії у людей похилого віку може створити потенційний аритмогенний субстрат [5, 10].

За даними досліджень, ожиріння, яке в ХХІ ст. одержало статус неінфекційної пандемії, є важливим фактором ризику виникнення і підтримки ФП. ФП опосередкована дилатацією лівого передсердя, оскільки спостерігається поступове збільшення його розміру відповідно збільшення індексу маси тіла від нормального до надлишкового [3,4]. Також доведено, що ожиріння є предиктором розвитку ІХС, АГ та інших хвороб [9, 10].

Даними досліджень встановлено, що найпоширенішими ускладненнями при ФП є тромбоемболічні події [2, 6, 7]. Погіршення морфофункціонального стану вушка лівого передсердя у хворих з ФП пов'язане з підвищенням ризику тромбоутворення. Також виникненню тромбоемболій сприяють властиві ФП гіперкоагуляційні зміни в плазмі крові й активація тромбоцитів. Тому визначення групи високого ризику тромбоемболічних ускладнень серед хворих на ФП є важливою частиною обстеження, оскільки від правильної інтерпретації отриманих даних залежить прогноз хвороби.

Лікування пацієнтів з ФП передбачає купування симптомів аритмії і профілактику тяжких ускладнень. В останні роки істотні досягнення в лікуванні пацієнтів пов'язані з вдосконаленням пероральної антикоагулянтної терапії, яка ефективно зменшує ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень та покращує прогноз. У зв'язку з цим особливу актуальність становить прогнозування ускладнень антикоагулянтної терапії ФП, особливо у категорій пацієнтів із супутньою кардіоваскулярною патологією та ожирінням, оскільки кожне із захворювань чинить вплив на коагуляційну ланку гемостазу, а їх поєднання потребує ретельного вивчення для призначення правильного лікування та запобігання розвитку ускладнень.

Мета роботи. Виділити прогностично значущі фактори ризику розвитку малих кровотеч у хворих на ФП на тлі терапії варфарином в залежності від різної маси тіла та показників гемокоагуляції.

Матеріали і методи дослідження. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О.Богомольця, у відділенні кардіології ДЗ «ДКЛ №2» ст. Київ ДТГО ПЗЗ з грудня 2009 по жовтень 2015 року був проведений проспективний аналіз 75 хворих з ФП (45 чоловіків та 30 жінки) на фоні терапії варфарином. Контроль МНВ проводився в лабораторії гемостазу кафедри з постійним спостереженням за пацієнтами протягом більше року. У 79,3 % пацієнтів визначений високий та дуже високий додатковий ризик фатальних та не фатальних ускладнень ССЗ згідно існуючих шкал стратифікації ризику [10].

Згідно даних ІМТ обстежені пацієнти були розділені на групи: до I групи включено 21 пацієнтів з нормальною масою тіла ($IMT \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$, середній вік $66,33 \pm 1,69$ з тривалістю ФП $5,1 \pm 0,2$); до II групи ввійшли 22 хворих з надлишковою масою тіла ($IMT 25 - 29,9 \text{ кг/м}^2$, середній вік $65,77 \pm 2,59$ з тривалістю ФП $4,73 \pm 0,79$). У III групу включено 32 хворих з ожирінням ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$, середній вік $59,81 \pm 1,79$ з тривалістю ФП $4,09 \pm 0,41$), які для детального вивчення впливу показників ІМТ на розвиток кровотеч були додатково розділені на підгрупи залежно від ступеню ожиріння – хворі з ожирінням I ступеню ($IMT 30 - 34,9 \text{ кг/м}^2$), хворі з ожирінням II ступеню ($IMT 35 - 39,9 \text{ кг/м}^2$) та – III ступеню ($IMT > 40 \text{ кг/м}^2$).

Всі хворі отримували стандартне лікування згідно чинних рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів та Робочої групи по порушенню серцевого ритму, у т.ч. антитромботичну терапію варфарином у індивідуально підібраній дозі [9,10]. За необхідності хворим проводили корекцію лікування основного та супутніх захворювань.

З метою виділення прогностично-значущих лабораторних факторів розвитку малих кровотеч та контролю ефективності варфаринотерапії у пацієнтів з ФП проводилось визначення показників тромбоцитарно-плазмової та фібринолітичної ланки гемостазу. Визначали рівень фібриногену, тромбіновий час, активованій частковий тромбіновий час, вміст антитромбіну III (АТ-III), протеїну С, розчинних фібринмономерних комплексів РФМК, ХІа - залежний фібриноліз.

Статистичну обробку результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики та кореляційного аналізу (SPSS 22.0 та STATISTICA 12.0). Вираховувалися показники відношення шансів, атрибутивного ризику, проводилося регресійне моделювання. Для виявлення наявності та оцінки сили парних зв'язків між ознаками, що характеризують стан хворих, використано методи кореляційного аналізу. Для кількісної оцінки розраховували показник відношення ризиків (OR) та його 95% ДІ. Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати та обговорення. При проведенні аналізу розвитку малих кровотеч у пацієнтів з ФП та нормальною масою тіла (ІМТ 18-24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) були визначені вірогідні фактори – залежність від пори року (весняний період), зміни МНВ за межами 2-3 та АТ III $\geq 130\%$ (на фоні постійного прийому варфарину) (рис. 1).

Показники	OR	95%ДІ	p
Жіноча стать	1,396	0,687-2,841	0,321
ІМТ ≤ 25 $\text{кг}/\text{м}^2$	1,546	0,759-3,164	0,196
Весняний період	2,228	1,064-4,646	0,019
Осінній період	1,249	0,515-1,940	0,619
Алкоголь	1,901	0,779-4,534	0,115
ГХ в анамнезі	1,043	0,493-2,234	0,906
ІМв анамнезі	1,458	0,662-3,171	0,306
ГПМК	1,316	0,496-3,357	0,538
ФП > 5 років	0,888	0,436-1,803	0,725
Вік < 65 років	0,699	0,296-1,607	0,367
Вік 65-75 років	1,017	0,499-2,081	0,961
Вік > 75 років	1,821	0,626-5,051	0,211
МНВ $\geq 2-3 \leq$	2,866	1,396-5,886	0,001
АТ III $\leq 40\%$	1,316	0,496-3,357	0,538
АТ III $\geq 130\%$	2,244	0,946-5,229	0,040
РФМК ≥ 20 $\text{мг}/100$ мл	1,489	0,640-3,396	0,309

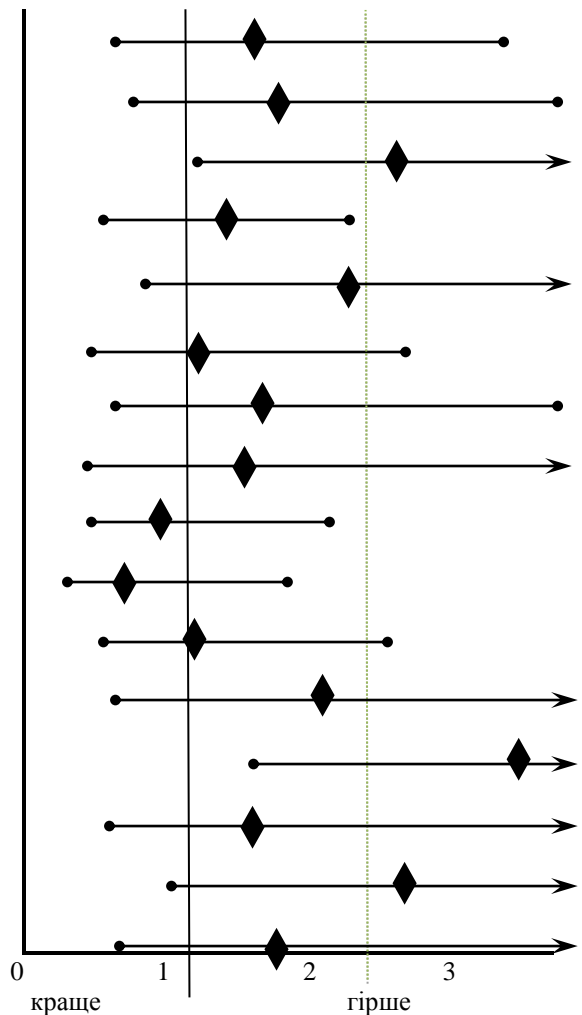


Рис. 1. Прогностична модель відношення шансів малих кровотеч у пацієнтів з ФП та нормальною масою тіла

Визначено, що у групі з ФП та нормальною масою тіла достовірно частіше

виникали кровотечі у весняний період і порівнянні з іншими сезонами року ($p < 0,019$). Натомість дана група в інші сезони мала нижчий показник відношення шансів щодо малих геморагічних ускладнень варфаринотерапії. Також очікувано вірогідними виявилися дані про підвищення ризику кровотеч при виході МНВ за межі цільових рівнів ($p < 0,001$). При лабораторному контролі коагуляційної ланки гемостазу пацієнтів з нормальною масою тіла та постійною формою ФП, що знаходяться на терапії варфарином, виявлено вірогідне збільшення відношення шансів кровотеч при значеннях АТ III $\geq 130\%$ ($p < 0,040$).

Проведений аналіз багатфакторної моделі ризику малих геморагічних ускладнень варфаринотерапії у групі пацієнтів з ФП на тлі нормальної маси тіла продемонстрував невірогідну, але закономірну тенденцію до збільшення ризику виникнення кровотеч у жінок, пацієнтів що вживають більше 1 унції алкоголю більше 3 разів на тиждень, пацієнтів з перенесеним ІМ та ГПМК в анамнезі та у хворих віком старше 75 років.

Майже без жодного впливу на перебіг терапії варфарином у пацієнтів з нормальною масою тіла були наявність в анамнезі ГХ та середній вік хворих 65- 75 років. Натомість молодший вік (< 65 років) прогнозовано асоціювався з меншим відношенням шансів кровотеч ($p < 0,367$). Також виявлена тенденція до зменшення ризику розвитку кровотеч при тривалості перебігу ФП ≥ 5 років ($p < 0,725$).

Аналогічно був проведений багатфакторний аналіз з визначенням значень відношення шансів та відносного ризику у пацієнтів з ожирінням, що перенесли великі судинні події, такі як ІМ чи ГПМК. Проте через єдиний випадок ГПМК, що розвинувся під час терапії варфарином, він не був врахований. У пацієнтів даної групи на тлі перенесеного ІМ не було знайдено відмінностей ризику розвитку кровотеч у порівнянні з іншими групами, також не знайдено впливу і жіночої статі на перебіг варфаринотерапії.

На відміну від пацієнтів з нормальною масою тіла у групи хворих з ожирінням сезонні коливання та вплив постійного вживання алкоголю є менш значущими за абсолютними показниками, проте також спостерігається тенденція до підвищення ризику кровотеч. Натомість на тлі ГХ в анамнезі перебіг ФП має вищі відношення шансів щодо розвитку кровотеч. Ймовірно це може бути наслідком більш злоякісного перебігу самої ГХ на тлі ожиріння (рис. 2).

Для уточнення зв'язку між ІМТ та розвитком малих кровотеч у пацієнтів з ожирінням був проведений внутрішньо груповий розподіл. Визначено, що найбільш значущим підвищенням ризику кровотеч характеризувалась група з ожирінням III ступеню ($p < 0,009$). Таким чином значне підвищення ІМТ може розглядатись, як окремий предиктор можливих кровотеч, що потребує більш жорсткого контролю МНВ та рекомендацій по зниженню маси тіла

Давність перебігу ФП у групи хворих з ожирінням не мала прогностично значущого впливу на розвиток геморагічних подій.

Аналізуючи всі досліджувані параметри коагуляційного, антикоагуляційного гемостазу та фібринолітичної активності групи хворих з ФП та ожирінням, визначені вірогідні зміни цих ланок. Не дивлячись, що МНВ у групі хворих з ФП та ожирінням, аналогічно групі пацієнтів з ФП та нормальною масою тіла також мало частий вихід за цільове вікно, проте коливання були в основному за рахунок недостатньої коагуляції. Можливо саме тому пацієнти з цієї групи не мали такої вираженої залежності від цільового вікна МНВ між 2,0 та 3,0 ($p < 0,069$), як хворі з нормальною масою тіла.

При дослідженні антикоагуляційного потенціалу, як фактору можливих кровотеч було виявлено вірогідний ризик розвитку кровотеч при підвищенні рівня АТ III $\geq 130\%$ на початку лікування ($p < 0,0002$). Пацієнти зі значеннями РФМК ≥ 20 мг/100 мл хоч і не вірогідно, але також мали тенденцію більшої схильності до малих кровотеч у порівнянні з хворими з ФП та нормальною масою тіла.

При детальному аналізі отриманих даних була виділена найбільш сприятлива група хворих з надмірною масою тіла (ІМТ 30-35 кг/м²), яка характеризувалась меншим відношенням шансів розвитку малих кровотеч ($p < 0,014$) (рис. 3). Як виявилось, пацієнти з ожирінням I ступеню також мали кращий показники відносного ризику та ступеню зниження відносного ризику кровотеч ($p < 0,451$). Невірогідна, але прогностично несприятлива тенденція до розвитку малих кровотеч виявилася у пацієнтів з ІМТ < 23 кг/м², що вказує на більш виражений дисбаланс між коагуляційною та антикоагуляційною ланками гемостазу та, ймовірно, пов'язано з низьким об'ємом підшкірної жирової

Показники	OR	95% ДІ	P
Жіноча стать	1,198	0,620-2,305	0,564
ІМТ30-35кг/м²	0,437	0,225-0,845	0,007
ІМТ 35-40 кг/м ²	1,599	0,744-3,224	0,199
ІМТ >40 кг/м²	2,591	1,160-5,690	0,009
Весняний період	1,292	0,619-2,661	0,458
Алкоголь	1,155	0,598-2,232	0,678
ГХв анамнезі	1,424	0,691-3,051	0,368
ІМ в анамнезі	1,265	0,416-3,573	0,637
ФП > 5 років	0,873	0,391-1,902	0,716
Вік < 65 років	0,892	0,459-1,738	0,719
Вік 65-75 років	1,179	0,601-2,302	0,607
Вік > 75 років	1,501	0,229-7,207	0,595
МНВ ≥2-3≤	1,810	0,901-3,610	0,069
АТ ІІ≤40%	2,241	0,979-5,027	0,032
АТ ІІ≥130%	3,393	1,577-7,223	0,0002
РФМК≥20 мг/100 мл	1,630	0,664-3,871	0,235

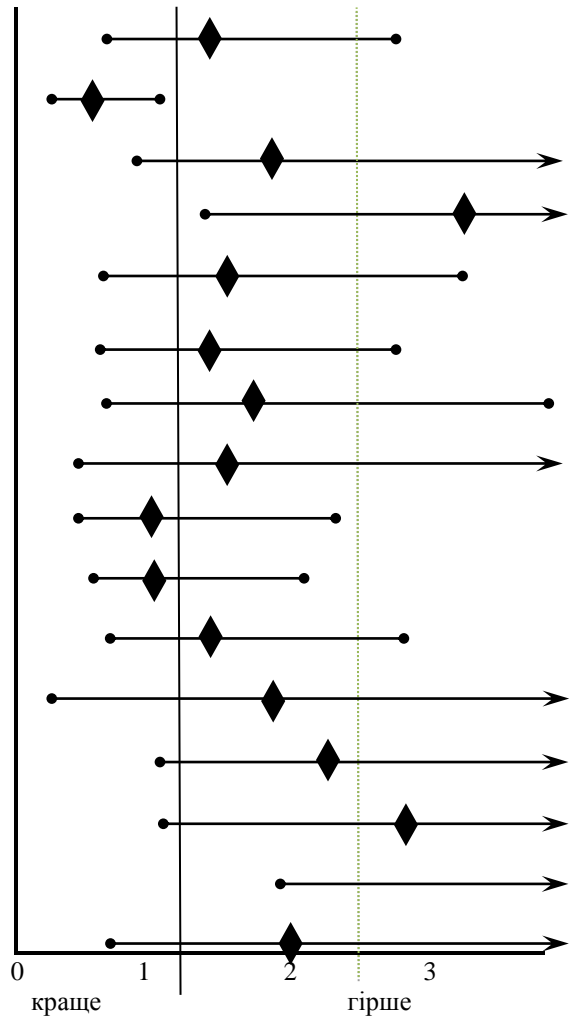


Рис.2. Прогностична модель відношення шансів малих кровотеч у пацієнтів з ФП та ожирінням

Показники	OR	95%CI	P
ІМТ < 23	1,452	0,808-2,285	0,179
ІМТ 23-25	0,846	0,483-1,466	0,531
ІМТ 25-30	0,556	0,337-0,911	0,014
ІМТ 30-35	0,847	0,536-1,332	0,451
ІМТ 35-40	1,349	0,712-2,517	0,321
ІМТ >40	3,333	1,756-6,260	0,0001

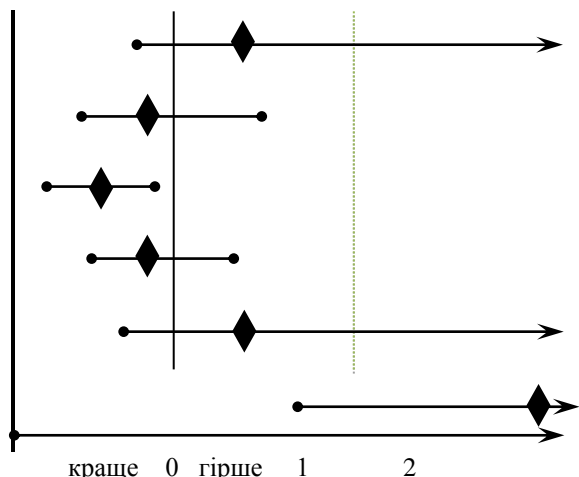


Рис.3. Прогностична модель відношення шансів малих кровотеч у пацієнтів з ФП в залежності від ІМТ

клітковини ($p < 0,179$). Найвищі відносні шанси розвитку малих кровотеч визначали у пацієнтів з $IMT > 40 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,0001$).

Таким чином, виділення по відношенню шансів розвитку малих кровотеч найбільш прогностично значущих рівнів ІМТу пацієнтів з ФП, які знаходяться на варфаринотерапії, дозволяє віднести пацієнтів з ожирінням III ступеню до групи високого ризику, пацієнтів з ФП та $IMT < 23 \text{ кг/м}^2$, а також з $IMT 35-40 \text{ кг/м}^2$ – до групи помірно підвищеного ризику малих кровотеч на тлі терапії варфарином та рекомендувати більш жорсткий контроль коагуляційної ланки у даної когорти пацієнтів.

Висновки

1. Прогностично значущими факторами ризику виникнення малих кровотеч у пацієнтів з ФП та супутнім ожирінням на тлі прийому варфарину є значення ІМТ більше 40 кг/м^2 , а у хворих з ФП та нормальною масою тіла кількість малих кровотеч збільшується у весняний період року, а також при виході значень МНВ за межі 2-3.

2. У хворих на ФП незалежно від ІМТ, рівень АТ III $\geq 130\%$ асоціюється зі збільшенням ризику геморагічних ускладнень на тлі терапії варфарином, у зв'язку з чим доцільно рекомендувати включення даного параметру до переліку обов'язкових контрольних досліджень.

Література:

1. Аракелян М. С. Корректируемые и некорректируемые факторы риска в прогнозировании рецидивирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / М. С. Аракелян, Н. Г. Потешкина, П. А. Могутова // Российский кардиологический журнал. - 2012. - №6. - С. 34-38.

2. Василечко М. М. Характеристика показників системи гемостазу у хворих з різними формами фібриляції передсердь та з метаболічним синдромом / М. М. Василечко // Архів клінічної медицини. – 2014. – N 1. – С. 17-20.

3. Голубовський І.А. Ожиріння як одна з найважливіших проблем сучасності в різних галузях медицини, шляхи вирішення / І.А. Голубовський, О.М. Вовчук, О.Л. Очеретна та ін. // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 22. – С. 261-264

4. Дужилов М. А. Ожирение как фактор сердечно - сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани / М.А. Дужилов, О.Ю. Дружилова, Ю.Е.Бетелева, Т.Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 4. – С.111-117.

5. Дедов Д. В. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией по данным суточной вариабельности ритма сердца / Д. В. Дедов, А. П. Иванов, И. А. Эльгардт // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. – Том 10, N7. - С. 45-48

6. Результати ретроспективного спостереження за хворими з персистуючою формою фібриляції передсердь: оцінка серцево-судинних подій / О. О. Лобко, Могильницький Є. В., Лизогуб С. В., Шабільянова, Л.О. Сичов// Український кардіологічний журнал. – 2012. –N 5. – С. 78-82.

7. Целуйко В. И. Распространенность факторов риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений среди больных с фибрилляцией предсердий / В. И. Целуйко, Н. А. Ополонская // Медицина неотложных состояний. - 2013. - N 7. - С. 65 - 69.

8. Does chronic atrial fibrillation induce cardiac remodeling? / T. Fuchs, E. Baron, M. Leitman [etal.] // Echocardiography. – 2013. – Vol. 30. – P. 140–146.

9. 2012 focus update on the ESC guidelines for the management on atrial fibrillation. Anup date on the 2010 ESC guidelines for the management on atrial fibrillation / Eur. Heart J. - 2012. - Vol. 3- P. 2719-2747.

10. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [etal.] // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.

11. Influence of left ventricular remode ling on atrial fibrillation recurrence and cardiovascular hospitalizations in patient sunder going rhythm-control therapy / N. Shah, A. Badheka, P. Grover [etal.] // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 174. – P. 288–292.

12. Which risk factors are more associated with ischemic stroke than intracerebral

hemorrhage in patients with atrial fibrillation./ E.R. McGrath, M.K. Kapral, Jiming Fang, J.W. Eikelboom, A. Conghaile et al. //STROKE: A journal of cerebral circulation. - 2012. - Vol.43, N8. - P. 2049-2054.

References:

1. Arakelyan MS Correctable and nekorrigiruemye risk factors in predicting the recurrence of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension / MS Arakelyan, NG Poteshkin, PA Mogutovo // Rossiyskiykardiologichesky zhurnal.- 2012. - N6. - S. 34-38 (Rus.).

2. Vasylechko M. Characteristics indicators of hemostasis in patients with different forms of atrial fibrillation and metabolic syndrome // Archive of clinical medicine. - 2014. - N 1. - P. 17-20 (Ukr.).

3. Golubovsky IA Obesity as one of the most important problems of our time in different areas of medicine, solutions // Biomedical and biosocial anthropology. - 2014. - № 22. - P. 261-264 (Ukr.).

4. Douzhilov SA Obesity as a factor in cardio - vascular risk: focus on quality and the functional activity of adipose tissue / MA Douzhilov, OJ Druzhilova, Yu.E.Beteleva, TY Kuznetsova // Russian Journal of Cardiology. - 2015. - № 4. - P.111-117 (Rus.).

5. Dedov D. V. Predictors of recurrence of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension according to the daily heart rate variability / DV Grandfathers, AP Ivanov, IA Elgardt // Cardiovascular therapy and prevention. - 2011 – Vol. 10, N7. - P. 45-48 (Rus.)

6. The results of the retrospective observation of patients with persistent atrial fibrillation: assessment of cardiovascular events / O. O. Lobko et al. // Ukrainian Journal of Cardiology. - 2012. -N 5. - P. 78-82 (Ukr.).

7. Tseluyko VI Prevalence of risk factors for thromboembolic and hemorrhagic osloneny among patients with atrial fibrillation / VI Tseluyko, NA Opolonskaya // Medical emergency conditions. - 2013. - N 7. - P 65 – 69 (Rus.).

8. Does chronicatrial fibrillation induce cardiamodeling? /T. Fuchs, E. Baron, M. Leitman [etal.] // Echocardiography.– 2013.– Vol. 30.– P. 140–146.

9. 2012 focuse dupdate on the ESC guidelines for the management on atrial fibrillation. Anup date on the 2010 ESC guidelines for the management on atrial fibrillation / Eur. Heart J. - 2012. - Vol. 3- P. 2719-2747.

10. ESH/ESC Guidelines for the managementofarterialhypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [etal.] // J. Hypertension.– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.

11. Influence of left ventricular remode lingonatrial fibrillation recurrence and cardiovascular hospitalizations in patient sunder going rhythm-control therapy / N. Shah, A. Badheka, P. Grover [etal.] // Int. J. Cardiol.– 2014.– Vol. 174.– P. 288–292.

12. Which risk factors are more associated with ischemic stroke than intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation./ E.R. McGrath, M.K. Kapral, Jiming Fang, J.W. Eikelboom, A. Conghaile et al. //STROKE: A journal of cerebral circulation. - 2012. - Vol.43, N8. - P. 2049-2054.

Работа поступила в редакцию 13.12.2015 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.