

ВПЛИВ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЧАСТОТУ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ В ГОСТРИЙ ПЕРІОД ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ*

Кравчун П. Г., Бабаджан В. Д., Заїкіна Т. С.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна.
Кафедра внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології.
zaikina_tatyana@ukr.net*

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АГ — артеріальна гіпертензія
ГСН — гостра серцева недостатність
ІМ — інфаркт міокарда

МО — міжнародна одиниця
ТЕЛА — тромбоемболія легеневої артерії
ФВ — фракція викиду
ЦД — цукровий діабет

Згідно з даними провідних науково-медичних центрів, частота виникнення гострого інфаркту міокарда (ІМ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу вища, ніж в середньому у популяції, а прогноз життя значно гірший порівняно з прогнозом у пацієнтів без діабету [1, 6].

При поєднанні гострого ІМ з ЦД 2 типу відбувається різке зниження функціональної активності ендотелію судинної стінки: потік-залежної вазодилатації, антикоагулянтної, антиагрегантної та антифібринолітичної активності, котрі корелюють

із тяжкістю порушень вуглеводного обміну [2, 3, 7, 9]. Патогенетичні механізми пошкодження ендотелію на тлі інсулінорезистентності сприяють превалюванню тромбоемболічних ускладнень, загрозливих аритмій, розвитку застійної серцевої недостатності саме у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутніми порушеннями вуглеводного обміну [8], що в решті решт обумовлює несприятливий довгостроковий прогноз [10, 11].

Й досі надзвичайно важливим залишається питання щодо вибору оптимальної ре-

*Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології і алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні, імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума» (№ держреєстрації 0111U003389; 2014–2016 рр.).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 23.03.2015.

перфузійної терапії, бо впровадження в лікувальну тактику найсучасніших методів лише частково покращило прогноз виживаності цієї категорії хворих [4]. Ранній фібриноліз став невід'ємною частиною алгоритму надання допомоги пацієнтам в перші години після появи симптомів як за кордоном, так і в умовах української системи охорони здоров'я, адже, чим раніше розпочато лізис тромбу, тим більш ефективним буде результат.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні прийняли участь 115 хворих, серед яких 49 жінок (42,6 %) та 66 чоловіків (57,4 %). Усіх хворих було розподілено на групи: 1у-а групу склали 15 хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ЦД 2 типу, яким було проведено фібринолітичну терапію (серед них 3 чоловіків та 12 жінок, середній вік — $64,73 \pm 2,46$ років); 1у-б групу — 45 хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ЦД 2 типу, яким не було проведено фібринолітичну терапію (серед них 24 чоловіків та 21 жінка, середній вік — $68,49 \pm 1,52$ років); 2у-а групу склали 25 хворих на гострий інфаркт міокарда без ЦД 2 типу, які отримали фібринолітичну терапію (серед них 18 чоловіків та 7 жінок, середній вік — $60,6 \pm 1,97$ років); 2у-б групу — 30 хворих на гострий інфаркт міокарда без ЦД 2 типу, яким фібринолітичну терапію не було проведено (серед них 21 чоловік та 9 жінок, середній вік — $67,77 \pm 1,59$ років). Середня тривалість болювого синдрому у обстежених хворих до початку фібринолізу складала 3 години 20 хвилин. В якості фібринолітичного препарату використовували Стрептокіназу та Альтеплазу. Стрептокіназу вводили в дозі 1,5 млн МО внутрішньовенно крапельно на ізотонічному розчині хлориду натрію протягом 60 хв. Альтеплазу вводили в дозі 15 мг внутрішньовенно болюсно, потім внутрішньовенно крапельно в дозі 0,75 мг/кг впродовж 30 хв. та в дозі 0,5 мг/кг протягом наступних 60 хв.

Діагноз гострого інфаркту міокарда було встановлено згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я № 455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстре-

Мала чисельність наукових даних щодо оцінки короткострокового прогнозу хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ЦД 2 типу, яким було проведено фібринолітичну терапію, стала поштовхом для подальшого наукового пошуку.

Метою дослідження є оцінка частоти розвитку ускладнень у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу під впливом фібринолітичної терапії протягом 1 місяця спостереження.

ної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, базуючись на клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріях».

Максимальна тривалість ЦД 2 типу становила 34 роки. 18 хворим діагноз ЦД 2 типу було встановлено вперше під час проходження стаціонарного лікування.

Для оцінки перебігу гострого інфаркту міокарда в поєднанні з ЦД 2 типу аналізували частоту розвитку його гострих ускладнень: загрозливих порушень ритму (фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія), рецидиву інфаркту міокарда, інсульту, гострої серцевої недостатності, тромбоемболії легеневої артерії, формування гострої аневризми лівого шлуночка та серцево-судинну смерть.

Дизайн дослідження було погоджено комісією з етики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти, яких було включено до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь.

Математична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel. Для порівняльного аналізу вибірок проводили розрахунок середньої арифметичної та статистичної похибки середнього арифметичного ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Статистично значущими вважали відмінності при ($p < 0,05$). При аналізі різниці частот в двох незалежних вибірках використовували критерій Пірсона χ^2 з поправкою Йетса.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з нашими даними, що вказані в табл. 1, хворим на гострий інфаркт міокарда без порушення вуглеводного обміну фібринолітичну терапію виконували значно частіше, ніж хворим з супутнім цукровим діабетом 2 типу (45,5 % проти 25 % відповідно; $p < 0,05$). Аналізуючи клініко-анамнестичні особливості хворих на гострий інфаркт міокарда виявлено, що фібринолітична терапія частіше проводилася жінкам (80 %) серед хворих з супутнім ЦД 2 типу та чоловікам (72 %) серед хворих без порушень вуглеводного обміну.

За анамнестичними даними 66,7 % хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу вказали на раніше перенесений інфаркт міокарда в порівнянні з 23,6 % хворих без порушень вуглеводного обміну ($p < 0,05$); що узгоджується з деякими літературними да-

ними [4]. Не виявлено жодної відмінності між досліджуваними групами за критеріями паління, наявності артеріальної гіпертензії, фібриляції передсердь, інсульту та тромбоемболії легеневої артерії в анамнезі.

У обстежених нами хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ЦД 2 типу частіше реєстрували інфаркт міокарда з зубцем Q, ніж у хворих без ЦД 2 типу (78,3 % проти 76,4 %). Достовірно частіше у хворих із супутнім ЦД 2 типу мав місце передній інфаркт міокарда (71,7 % проти 40 % відповідно; $p < 0,05$), тоді як у хворих без порушень вуглеводного обміну — інфаркт задньої стінки лівого шлуночка (60 % проти 40 % відповідно; $p < 0,05$). Найбільш часто фібринолітична терапія проводилася хворим із інфарктом міокарда задньої стінки лівого шлуночка незалежно від наявності або

Т а б л и ц я 1

Клініко-анамнестичні фактори серцево-судинного ризику у хворих на гострий інфаркт міокарда в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу та проведеної фібринолітичної терапії

Фактор, n (%)	Гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу		Гострий інфаркт міокарда без цукрового діабету 2 типу	
	з фібринолізом (n = 15)	без фібринолізу (n = 45)	з фібринолізом (n = 25)	без фібринолізу (n = 30)
Чоловіки	3 (20)*	24 (53,3)	18 (72)*	21 (70)
Жінки	12 (80)*	21 (46,7)	7 (28)*	9 (30)
Вік	64,73 ± 2,46	68,49 ± 1,52	60,60 ± 1,97	67,77 ± 1,59
АГ	14 (93,3)	40 (88,9)	21 (84)	23 (76,7)
Паління	2 (13,3)	10 (22,2)	6 (24)	6 (20)
Перенесений ІМ	2 (13,3)	18 (40)*	3 (12)*	10 (33,3)
Інсульт в анамнезі	3 (20)	8 (53,3)	1 (4)	4 (13,3)
ТЕЛА в анамнезі	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Фібриляція передсердь	3 (20)	6 (13,3)	6 (24)	4 (13,3)
ІМ з зубцем Q	15 (100)*	32 (71,1)*	25 (100)*	17 (56,7)*
Передній ІМ	7 (46,7)*	36 (80)*	9 (36)	13 (43,3)*
Задній ІМ	8 (53,3)*	9 (20)*	16 (64)	17 (56,7)*
ФВ < 40 %	15 (100)*	22 (48,9)*	19 (76)*	20 (66,7)*
ГСН	4 (26,7)	14 (31,1)	3 (12)	6 (20)

Примітка. * — $p < 0,05$.

відсутності ЦД 2 типу (53,3% та 64% відповідно; $p > 0,05$). За даними ехокардіографічного дослідження, в усіх хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ЦД 2 типу, яким проводилася фібринолітична терапія, переважала систолічна дисфункція лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$) порівняно з хворими з супутнім ЦД 2 типу (48,9%; $p < 0,05$) та без порушень вуглеводного обміну (66,7%; $p < 0,05$), яким фібриноліз проведено не було.

Отримані нами результати знаходять підтвердження в інших літературних джерелах [3]. Превалювання систолічної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ЦД 2 типу, порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну за умов довготривалого порушення кровопостачання, можна пояснити зниженням компенсаторних можливостей не уражених інфарктом кардіоміоцитів на тлі інсулінорезистентності за умов виключення значної частини міокарда з процесу серцевого скорочення, наслідком чого стає суттєве зниження насосної функції серця. Відомо, що за умов швидкого відновлення кровообігу в інфаркт-залежній артерії на тлі проведення фібринолізу діабетичне серце значно швидше відновлює свою функцію.

За результатами аналізу частоти розвит-

ку ускладнень у хворих на гострий інфаркт міокарда протягом 1 місяця спостереження виявлено (табл. 2), що у хворих з супутнім ЦД 2 типу ускладнений перебіг гострий інфаркту міокарда реєструвався значно частіше, ніж у хворих без порушень вуглеводного обміну (85% проти 60% відповідно; $p < 0,05$). В той час у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ЦД 2 типу, яким було проведено фібринолітичну терапію, ускладнення реєструвалися значно рідше, ніж у хворих, яким фібриноліз проведено не було (18,3% проти 66,7% відповідно; $p < 0,05$). Подібну картину виявлено при аналізі частоти розвитку ускладнень у хворих на гострий інфаркт міокарда без порушень вуглеводного обміну: у хворих, яким було проведено фібринолітичну терапію, ускладнений перебіг фіксувався значно рідше, ніж у хворих без попередньо проведеного фібринолізу (23,6% проти 66,7% відповідно; $p < 0,05$). Це може свідчити про позитивний вплив фібринолізу на перебіг гострого періоду інфаркту міокарда у хворих незалежно від наявності або відсутності супутнього цукрового діабету завдяки швидкому відновленню кровообігу в інфаркт-залежній артерії, а також про переважне проведення цієї процедури у гемодинамічно більш стабільних хворих.

Т а б л и ц я 2

Частота виникнення ускладнень гострого інфаркту міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу або без нього в залежності від проведеної терапії протягом 1 місяця спостереження

Ускладнення, n (%)	Гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу		Гострий інфаркт міокарда без цукрового діабету 2 типу	
	з фібринолізом (n = 15)	без фібринолізу (n = 45)	з фібринолізом (n = 25)	без фібринолізу (n = 30)
Загальна кількість	11 (73,3)*	40 (88,9)*	13 (52)*	20 (66,7)*
Фібриляція шлуночків	1 (6,7)	6 (13,3)	3 (12)	2 (6,7)
ГСН	4 (26,7)	14 (31,1)	3 (12)	6 (20)
Гостра аневризма	2 (13,3)	5 (11,1)	0 (0)	3 (10)
Рецидив ІМ	0 (0)	5 (11,1)	0 (0)	1 (3,3)
Інсульт	1 (6,7)	1 (2,2)	0 (0)	1 (3,3)
ТЕЛА	0 (0)	3 (6,7)	1 (4)	2 (6,7)
Смертність	3 (20)	4 (8,9)	0 (0)	5 (16,7)

Примітка. * — $p < 0,05$.

При детальному аналізі структури ускладнень виявлено, що у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ЦД 2 типу, яким було проведено фібринолітичну терапію, вдвічі рідше, ніж у хворих, які не отримали подібну терапію, реєстрували загрозливі для життя порушення ритму серця (6,7% проти 13,3% відповідно; $p > 0,05$) та розвиток гострої серцевої недостатності (26,7% проти 31,1% відповідно; $p > 0,05$). В той же час у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ЦД 2 типу, яким було проведено фібриноліз, не було зафіксовано жодного випадку рецидиву інфаркту міокарда та розвитку тромбоемболії легеневої артерії протягом 1 місяця спостереження, тоді як серед хворих без попереднього фібринолізу частота розвитку цих ускладнень становила 11,1% та 6,7% відповідно ($p > 0,05$). Не було виявлено статистично значущих відмінностей серед хворих, яким було проведено фібринолітичну терапію, в порівнянні з хворими, яким проводили загальноприйнятну антитромбоцитарну терапію, у частоті формування гострої аневризми серця (13,3% проти 11,1% відповідно; $p > 0,05$) та розвитку інсульту (6,7% проти 2,2% відповідно; $p > 0,05$). Відсутність статистично достовірних відмінностей у частоті виникнення ускладнень за структурою у обстежених на гострий інфаркт міокарда у нашому дослідженні можна пояснити малою кількістю хворих, адже у дослідженнях інших авторів отримано результати, що підтверджують зв'язок між наявністю ЦД та розвитком гострої серцевої недостатності, рецидиву інфаркту міокарда, загрозливих для життя аритмій [3, 4].

При поглибленому аналізі структури ускладнень хворих на гострий інфаркт міокарда без супутнього ЦД 2 типу виявлено, що у пацієнтів, яким проводилася фібри-

нолітична терапія, гостра серцева недостатність розвивається рідше, ніж у хворих, яким фібриноліз проведено не було (12% проти 20% відповідно; $p < 0,05$). Більш того, у хворих на гострий інфаркт міокарда без порушень вуглеводного обміну, яким було проведено фібринолітичну терапію, протягом 1 місяця спостереження не зафіксовано жодного летального випадку, формування гострої аневризми лівого шлуночка, розвитку рецидиву інфаркту міокарда та інсульту, порівняно з пацієнтами, яким проводилася стандартна антитромбоцитарна терапія (16,7%, 10%, 3,3% та 3,3% відповідно; $p < 0,05$). Не виявлено статистично значущих відмінностей у частоті розвитку загрозливих для життя аритмій в залежності від наявності або відсутності проведеної фібринолітичної терапії (12% проти 10% відповідно; $p > 0,05$).

Таким чином, в проведеному дослідженні встановлено наявність більшої частоти виникнення ускладненого перебігу гострого періоду інфаркту міокарда у хворих з супутнім ЦД 2 типу порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну. Подібну відмінність можна пояснити більшою зустрічаємністю у цієї категорії хворих мультифокального атеросклерозу, підвищеної активації внутрішньосудинного запалення на тлі гіперглікемії та гіперінсулінемії, підвищеною активністю усіх ланок системи гемостазу [3, 4]. Згідно з результатами нашого дослідження, призначення фібринолітичної терапії хворим із супутнім ЦД 2 типу сприяє зниженню частоти виникнення ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда, особливо в контексті розвитку загрозливих для життя порушень ритму, гострої серцевої недостатності та тромботичних ускладнень (рецидиву інфаркту міокарда, тромбоемболії легеневої артерії).

ВИСНОВКИ

1. У хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу значно частіше виявляється ускладнений перебіг гострого інфаркту міокарда в порівнянні з хворими без порушення вуглеводного обміну.
2. Проведення фібринолітичної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда, як при наявності, так і при відсутності цукрового діабету 2 типу, достовірно зменшує частоту розвитку ускладнень гострого періоду (загрозливих для

життя порушень ритму, гострої серцевої недостатності, рецидиву інфаркту

міокарда, тромбоемболії легеневої артерії).

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Belenkova YuA, Tavlueva EV, Karetnikova VN, et al. *Ros Kardiolog Zhurn* 2012; 5(97):17-24.
2. Petina MM, Gorakovskaya GN, Martynov AI. *Ros Kardiolog Zhurn* 2011; 2(88):32-36.
3. Shtin SR. The influence of endothelial dysfunction on the thrombogenic status in patients with ischemic heart disease, *Moskva*, 2013; 26 p.
4. Valuyeva SV. *Ukr Kardiolog Zhurn* 2012; 6:22-26.
5. Kolchin YuN, Sivtsova MA. *Ukr Med Almanakh* 2012; 15(4):211-216.
6. Shumakov VO, Malinovska IE, Tereshkevych LP, et al. *Ukr Kardiolog Zhurn* 2013; 1:33-36.
7. Sena CM, Pereira AM, Seica R. *Mol Basis Dis* 2013; 1832:2216-2231.
8. Giraldez Roberto R, Clare Robert M, Lopes Renato D, et al. *Amer Heart J* 2013; 165:918-925.
9. Ketete Muluemebet, Cherqaoui Rabia, Maqbool Abid R., et al. *J Biomed Sci Engineer* 2013; 6:593-597.
10. Mahaffey Kenneth W, Hafley Gail, Dickerson Sheila, et al. *Amer Heart J* 2013; 166:240-249.
11. Weisenthal Benjamin M, Chang Anna Marie, Walsh Kristy M., Collin Mark J., Shofer Frances S., Hollander Judd E. *American Journal of Cardiology*, 2010; 165. 218-225.

ВПЛИВ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЧАСТОТУ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ В ГОСТРИЙ ПЕРІОД ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Кравчун П. Г., Бабаджан В. Д., Заїкіна Т. С.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна,
Кафедра внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології
zaikina_tatyana@ukr.net*

Обстежено 115 хворих на гострий інфаркт міокарда, яких було розподілено на групи в залежності від наявності або відсутності цукрового діабету 2 типу та обраної тактики лікування (фібринолітична терапія або стандартна антитромбоцитарна терапія). Оцінювалася частота виникнення ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда протягом 1 місяця спостереження в усіх групах обстежених. Встановлено, що у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу значно частіше мав місце ускладнений перебіг гострого періоду інфаркту міокарда порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну. Проведення фібринолітичної терапії у цієї групи хворих знівелювало негативний вплив цукрового діабету 2 типу на короткостроковий прогноз, що підтверджує необхідність її виконання усім хворим із подібною коморбідною патологією за відсутності протипоказань.

К л ю ч о в і с л о в а: гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу, фібринолітична терапія, ускладнений перебіг, короткостроковий прогноз.

ВЛИЯНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кравчун П. Г., Бабаджан В. Д., Заикина Т. С.

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина,
Кафедра внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии
zaikina_tatyana@ukr.net*

Обследовано 115 больных с острым инфарктом миокарда, которые были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа и выбранной тактики лечения (фибринолитическая или стандартная антитромбоцитарная терапия). Оценивалась частота возникновения осложнений острого периода инфаркта миокарда в течение 1 месяца наблюдения во всех группах обследованных. Установлено, что у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа значительно чаще имело место осложненное течение острого периода инфаркта миокарда в сравнении с больными без нарушения углеводного обмена. Проведение фибринолитической терапии у больных этой группы нивелировало негативное влияние сахарного диабета 2 типа на краткосрочный прогноз, что подтверждает необходимость ее выполнения всем больным с подобной коморбидной патологией при отсутствии противопоказаний.

К л ю ч е в ы е с л о в а: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, фибринолитическая терапия, осложненное течение, краткосрочный прогноз.

INFLUENCE OF FIBRINOLYTIC THERAPY ON THE APPEARANCE OF COMPLICATIONS IN ACUTE PHASE OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH CONCOMITANT DIABETES MELLITUS TYPE 2

P. G. Kravchun, V. D. Babadjan, T. S. Zaikina

*Kharkiv National Medical University,
Department of internal medicine №2, clinical immunology and allergology
zaikina_tatyana@ukr.net*

It was examined 115 patients with acute myocardial infarction and were divided on groups depending on the presence or absence of concomitant diabetes mellitus type 2 and selected tactics of treatment (fibrinolytic or standart antiplatelet therapy). It was estimated requency of the complications development in acute period of myocardial infarction. It was found that patients with concomitant diabetes mellitus the most frequently had complicated course of acute phase of myocardial infarction in comparison with patients without previous fibrinolytic therapy. Using of fibrinolytic therapy has leveled the negative influence of diabetes mellitus on short-term prognosis of these patients. It's confirmed the necessity of its carrying out in patients with co morbid pathology.

К e y w o r d s: acute myocardial infarction, diabetes mellitus type 2, fibrinolytic therapy, complicated course, short-term prognosis.