



## Article

# The use of integral methods for assessing the severity of the condition and predicting results in critical shock states in children

Sharipov M. Alisher <sup>1†</sup> , Zafar F. Safarov <sup>2†\*</sup> , Aziz B. Tilyakov <sup>3‡</sup> , Nodira H. Abrieva <sup>4‡</sup> , Gulnoza A. Alimova <sup>5‡</sup>

<sup>1</sup> MD., prof., Head of the Department of Emergency Pediatrics, Disaster Medicine of the Tashkent Pediatric Medical Institute, alishersm@yahoo.com;

<sup>2</sup> PhD, Associate Professor of the Department of Emergency Pediatrics, Disaster Medicine of the Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, 100140, Uzbekistan; zafarsafarovf@gmail.com ;

<sup>3</sup> PhD, Associate Professor of the Department of Emergency Pediatrics, Disaster Medicine of the Tashkent Pediatric Medical Institute, tilaziz@mail.ru;

<sup>4</sup> Assistant of the Department of Emergency Pediatrics, Disaster Medicine of the Tashkent Pediatric Medical Institute, nodiraabrieva@gmail.com.

<sup>5</sup> Assistant of the Department of Emergency Pediatrics, Disaster Medicine of the Tashkent Pediatric Medical Institute, gulnoza.alimova1787@gmail.com;

\* Correspondence: zafarsafarovf@gmail.com; Tel.: +9989909479733(Z.S.)

† Current address: Affiliation.

‡ These authors contributed equally to this work.

**Abstract:** This article is devoted to the issues of integral assessment of the condition and prediction of outcomes of children with critical shock conditions at the prehospital stage of emergency medical care.

**Materials and methods of research:** Data from the medical history of 895 children were retrospectively studied and 143 children aged 12 to 18 years old with critical shock who were admitted by ambulance in Tashkent were selected from them.

**Results of the study:** A comparative analysis of the statistical parameters of the variables of the integral scales was carried out to determine the diagnostic effectiveness. It has been established that integral scales for assessing the severity of patients' condition can be used in patients with critical shock conditions, both for individual prognosis of the outcome of the disease and in evaluating the effectiveness of intensive care at the stages of treatment.

**Conclusion:** The use of a score assessment of only the respiratory, cardiovascular and renal systems on integral scales can find practical application in assessing the individual prognosis of outcome in patients with critical shock.

**Keywords:** critical shock states, scale, state assessment, integral assessment, variables of integral scales, outcome, forecasting.

**Citation:** Sharipov M. Alisher, Zafar F. Safarov, Aziz B. Tilyakov, Nodira H. Abrieva, Gulnoza A. Alimova. The use of integral methods for assessing the severity of the condition and predicting results in critical shock states in children. *Herald of the National Children's Medical Center* 2024, 4, 30–36.

Received: 10.03.2024

Revised: 18.03.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

**Copyright:** © 2024 by the authors. Submitted to *Herald of the National Children's Medical Center* for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction (Вступление)

Оценка тяжести состояния больных с критическими состояниями — неотъемлемая часть диагностики и лечения. Её роль заключается в выявлении больных, которым необходимо интенсивное лечение с момента поступления, что необходимо для выбора тактики лечения и определения прогноза заболевания [13]. Прогнозирование вероятности летального исхода, объективизация тяжести состояния пациентов, оценка эффективности проводимой интенсивной терапии у больных детей, находящихся в критическом состоянии, остается актуальной на протяжении длительного периода времени [4,8]. Это обусловлено необходимостью анализа результатов, выявления перспективных направлений интенсивной терапии и оценки их эффективности [6]. В настоящее время для интегральной и количественной оценки прогноза летального исхода, тяжести состояния указанной категории больных детей используют различные шкалы — APACHE, SAPS, MODS, SOFA [11]. Несмотря на схожий подход, между этими системами существует принципиальная разница. В частности — шкалы APACHE и SAPS приемлемы для прогноза исхода и сравнительного анализа групп больных, а не для оценки

отдельных пациентов. Кроме того, шкалы не дают возможности точно определить степень и характер недостаточности

отдельных органов и систем [2]. В 1985 году J. Marshall, D. Cook и N. Cristou предложили систему MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) – шкалу оценки полиорганной дисфункции. Она включает оценку степени дисфункции в системах организма, т.е. определяет выраженность нарушений функции дыхания, почек, печени, системы гемостаза, сердечнососудистой и нервной систем. Общая оценка по шкале MODS состоит из суммы баллов по каждой из 6-ти систем гомеостаза. Минимальная сумма – 0, максимальная – 26 баллов [14].

В 1994 году европейский исследователь J.L. Vincent с соав. специально для сепсиса разработали шкалу SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments или Score Sequential Organ Failure Assessment), которая была принята Европейским обществом интенсивной терапии (Париж, 1994) и дополнена в 1999 г. Количество баллов суммируется по каждой строке. Система является шкалой оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом. Она отличается более упрощённым подходом, по сравнению с MODS, в оценке состояния сердечнососудистой системы – по уровню АД и использованию катехоламинов. В системе SOFA также упрощена оценка функции почек – по уровню креатинина и объёму мочеотделения, что является более удобным в практической деятельности. Остальные показатели аналогичны таковым в системе MODS [15,16].

В настоящее время, для оценки степени ПОН, наиболее часто используются шкала SOFA и шкала MODS [14,15,16]. Исходя из этого определено цель данного исследования, которая направлена к определению диагностической эффективности интегральной шкалы MODS для оценки тяжести и прогнозирования исходов критических состояний у детей.

## **2. Materials and Methods: (Материалы и методы)**

Ретроспективно изучено данные из истории болезни 895 детей и из них были выбраны 143 детей возрасте от 12 до 18 лет, находящихся в ОРИТ клиники ТашПМИ с соматической патологией и наличием недостаточности функции жизненно важных органов, которые поступили по линии скорой помощи города Ташкента

Критерии включения больных в исследование были следующие:

- Больные дети обоих полов с соматическими патологиями в состоянии шока и/или с нарушениями сознания и/или дыхания и/или витальных функций;
- Больные дети в возрасте от 12 до 18 лет (средний возраст  $15,0 \pm 0,16$ );
- Наличие 2 и больше признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) - повышение температуры тела выше  $38^{\circ}\text{C}$  или снижение ее ниже  $36^{\circ}\text{C}$ ; больше 20 дыхательных движений за 1 минуту; тахикардия больше 100 ударов за 1 минуту
- Наличие дисфункции или недостаточности двух или более органов или систем (6 и более по шкале MODS)
- Больные дети с летальным исходом в приёмном отделении и первые сутки в отделении ОРИТ.

Критерии исключения больных из исследования были следующие:

- Больные с сопутствующими неизлечимыми заболеваниями в стадии декомпенсации.
- Больные дети с хирургическими патологиями и с травмами
- Больные дети с врождёнными кардиологическими патологиями
- Всем пациентам был проведен комплекс интенсивной терапии, включающий следующие медицинские вмешательства:
- инфузионно-трансфузионная терапия (коррекция нарушений гемостаза и анемии, водно-электролитных нарушений, парентеральное питание),
- респираторные методы терапии (оксигенотерапия, респираторная поддержка в режимах управляемой и вспомогательной вентиляции при отеке головного мозга, развитии ОРДС, острой сердечной недостаточности (ОСН)).
- введение инотропных и вазоактивных препаратов (дофамина, мезатона) при декомпенсированном шоке, дислокации ствола головного мозга, септическом шоке, ОСН и снижении среднего АД

Ретроспективно проанализированы истории болезни детей с критическими состояниями различной степени тяжести по переменных шкалы MODS.

Больные были разделены на 2 группы. В первую – вошли 63 пациента, умерших в ранние сроки после поступления. Из них 29 умерли во время оказания экстренной медицинской помощи в шокковой палате приёмного отделения. Их средний возраст составил  $13,9 \pm 2,3$  года. У всех больных отмечен шок различного типа III степени. 19 больных, умерли на первые сутки с момента поступления в ОРИТ. Их средний возраст составил  $14,6 \pm 1,8$  года. Из них у 16 пациентов зарегистрирован шок III степени, у 3 – II степени. 15 больных умерло после 2-й сутки с момента поступления в ОРИТ. Средний возраст –  $15,2 \pm 1,2$  лет. Шок различного типа III степени наблюдался у 45, II – у 18 пациентов.

Группу выживших составили 80 больных с благоприятным исходом. Средний возраст  $15,3 \pm 1,4$  года. III степень шока зарегистрирована у 1 пациента, II – у 16, I – у 3 пациентов.

Системная антикоагуляционная терапия в составе интенсивной терапии проведен у 12 пациентов (у 5 пациентов с благоприятным исходом, у 7 – с летальным). У остальных пациентов тромболитичес не проводился ввиду поздней госпитализации больных, либо в связи с наличием прямых противопоказаний.

### 3. Results: (Результаты и исследования)

Как показали результаты проведенных исследований, в группе умерших пациентов в различные сроки после поступления на этапах исследования не отмечено достоверных отличий по среднему возрасту, но они неотчётливо отличались по развитию степени тяжести шока. Вместе с тем отмечена достоверная разница по среднему возрасту между двумя исследуемыми группами пациентов, который оказался значительно меньше у выживших ( $p < 0,05$ ). Также оказалось, что степень шока у пациентов с летальным исходом значительно выше ( $p < 0,05$ ). Следовательно, указанные факторы, безусловно, влияют на прогноз, что вполне объяснимо.

Анализ проведенных исследований показал, что у всех пациентов с критическими состояниями та или иная степень органной дисфункции, выраженная от 1 до 5 баллов по шкале MODS. Она встречается практически с одинаковой частотой по сердечнососудистой и дыхательной системам. Нарушения функции этих систем отмечены у 100% ( $p < 0,05$ ) больных в виде моно-, либо полиорганной дисфункции. Недостаточность сердечно-сосудистой системы была отмечена у всех пациентов обеих групп, и всегда была максимальной, составляя от 4 до 5 баллов ( $p < 0,05$ ). Частота дыхательной недостаточности в группе умерших больных составляла 100% ( $p < 0,05$ ), особенно на первых двух этапах исследования. После 2-х суток процент больных с поражением данной системы наблюдался несколько реже (таблица 1). У выживших пациентов поражение дыхательной системы отмечено в 66,3% ( $p < 0,05$ ) случаев.

Таким образом, подтверждается закономерный факт - развитие в 1-е часы и сутки «шоковой почки» и ОПН у больных с кардиогенным шоком [9]. Следовательно, шкала MODS закономерно коррелирует с патогенезом критических состояний различного генеза.

Таблица 1.

#### Частота органной дисфункции при критических состояниях по шкале MODS

Система	Умершие больные								Выжившие больные	
	Частота дисфункции после поступления						Всего			
	Через 6 часов		На 1-е сутки		После 2-й сутки					
	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%
Дыхание	29	100	19	100	15	100	63	100	80	100
Печень	4	13,8	7	36,8	5	33,3	16	25,4	18	22,5
Коагуляция	2	6,9	3	15,8	2	13,3	7	11,1	5	6,25
Почки	29	100	19	100	11	73,3	59	93,7	22	27,5
ССС	29	100	19	100	15	100	63	100	80	100

Следует также отметить, что у умерших больных наряду с дисфункцией дыхательной и сердечнососудистой системы, в 100% случаях отмечалась и поражение почек, что являлось

прогностически неблагоприятным признаком. В группе выживших пациентов поражение почек наблюдалось у 22 (27,5% из числа выживших) детей. Следовательно, развитие неблагоприятного прогноза имели больные с критическими состояниями, у которых помимо недостаточности сердечнососудистой системы и дыхательной системы имело место и поражение почек (табл.1).

Дисфункция печени у умерших и выживших больных встречалась в сопоставимом числе случаев, соответственно 25,4% ( $p<0,05$ ) и 22,5% ( $p<0,05$ ). Однако у умерших пациентов имелось заметное увеличение процента поражения печени на этапах исследования: (таблица 1). Такая динамика может быть связана по крайней мере с двумя причинами.

Во-первых, более поздними проявлениями признаков печеночной недостаточности, по сравнению с другими органами. Во – вторых, нельзя исключить неравномерность распределения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и явлениями кардиального фиброза печени в относительно небольшой изучаемой группе на этапах исследования. На это же указывают и незначительные изменения уровня билирубина, и печеночных ферментов у больных с тяжелой и длительной недостаточностью кровообращения [10].

Значительно реже у умерших больных (в 11,1% случаев) выявлялась тромбоцитопения, указывающая на нарушения гемостаза. Такой относительно небольшой процент выявленной коагулопатии объясняется вероятнее всего тем, что у обследуемой группы имела место лишь первая стадия ДВС синдрома. Давно известно, что при шоке характерно повышение агрегации тромбоцитов, которое, очевидно, сокращает продолжительность их жизни [9]. Установлено, что у больных с нарушением гемодинамики повышается способность к образованию в тромбоцитах эндопероксида, способствующего образованию тромбосана и повышающего агрегационную способность тромбоцитов. Поэтому развитие ДВС синдрома и его переход на следующие стадии всегда предопределяет наиболее неблагоприятный прогноз, особенно тогда, когда в плазме присутствует высокий уровень фибриногена и отсутствуют признаки повышения фибринолиза [9].

Таблица 2.

**Тяжесть полиорганной дисфункции и оценка летальности  
у больных с критическими состояниями по шкале MODS**

Баллы	Умершие больные						Выжившие больные	
	После поступления						Число больных	%
	Через 6 часов		На 1 сутки		На 3-и сутки			
	Число больных	% летальности	Число больных	% летальности	Число больных	% летальности		
6-7	0	-	0	-	5	32,1±1,2	58	71,2±1,3
8-9	12	51,5±1,2	7	36,8±1,2	10	65,4±1,2	21	25,2±1,1
10 и выше	17	57,8±1,2	12	62,5±1,2	-	-	1	1,1±1,3

При отдельном рассмотрении и сравнении количества баллов по развитию дыхательной, сердечнососудистой, и почечной недостаточности значимой разницы у выживших и умерших пациентов ни отмечалось.

Поэтому для оценки прогноза летального исхода мы попытались суммировать баллы трех систем — дыхательной, сердечнососудистой и почечной, которые были поражены у умерших больных в 100% ( $p<0,05$ ) случаях. Принимались во внимание количество больных в группе и баллы, характеризующие дисфункцию той или иной системы. Суммируя баллы по трем указанным системам, можно с высокой вероятностью сказать, что летальность в каждом конкретном случае, как в первые часы, так и на первые сутки после поступления составляла 100% ( $p<0,05$ ), несколько снижаясь на 2 сутки (табл.2). Следовательно, балльная оценка только трех систем по шкале MODS может найти практическое применение, как в оценке индивидуального прогноза, так и в оценке эффективности проведения интенсивной терапии на этапах лечения у пациентов с критическими состояниями.

#### 4. Discussion (Обсуждение)

Прогнозируя тяжесть состояния больных с критическими состояниями, можно проследить ряд закономерностей. Так, общее количество баллов по шкале MODS у умерших больных на этапах исследования всегда было более 7, без четкой зависимости от времени наступления смерти, т.е. около 75% обследованных пациентов имели достаточно тяжелую полиорганную дисфункцию, ассоциирующуюся с резким увеличением риска летального исхода от  $36,8 \pm 1,2$  до  $62,5 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Можно предположить, что сочетание дыхательной, сердечнососудистой и почечной недостаточности объясняет плохой прогноз заболевания. У выживших количество баллов всегда ниже 7, соответственно и процент летальности намного ниже от 0 до  $6,7 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ) (табл.2).

Таким образом, можно отметить, что летальность у больных с критическими состояниями в течение трех суток после поступления имеет четкую корреляцию с общим количеством баллов по шкале MODS: у умерших больных накапливалось более 7 баллов, у выживших пациентов – менее 7 баллов.

Для проверки пригодности шкалы MODS для оценки эффективности проводимой терапии нами были проанализированы 12 пациентов, которым была проведена тромболитическая терапия. Анализ результатов исследования показал, что у всех больных на момент поступления суммарное количество баллов по всем исследуемым системам было достаточно высоким, составляя в основном выше 6 баллов. В последующие часы у 5 выживших пациентов после проведения тромболитической терапии количество баллов заметно снижалось, что подтверждало положительный эффект тромболитической терапии [1,5]. У 7 умерших больных, несмотря на проведение тромболитической терапии, сумма баллов не изменялась. Следовательно, шкалу MODS можно использовать для оценки эффективности интенсивной терапии.

#### 5. Conclusions: (Выводы)

1. Шкала оценки тяжести состояния больных MODS может быть использована у больных с критическими состояниями, как для индивидуального прогноза исхода заболевания, так и в оценке эффективности проведения интенсивной терапии на этапах лечения.
2. Использование балльной оценки только дыхательной, сердечнососудистой и почечной систем по шкале MODS может найти практическое применение в оценке индивидуального прогноза у пациентов с критическим состоянием.

#### Author Contributions:

**Sharipov M. Alisher** - Разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных - Согласие быть ответственным за все аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования.

**Zafar F. Safarov** - Обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания - Окончательное утверждение для публикации рукописи - Согласие быть ответственным за все аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования.

**Aziz B. Tilyakov** - Разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных - Окончательное утверждение для публикации рукописи - Согласие быть ответственным за все аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования.

**Nodira H. Abrieva** - Разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных - Окончательное утверждение для публикации рукописи - Согласие быть ответственным за все аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования.

**Gulnoza A. Alimova** - Разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных - Окончательное утверждение для публикации рукописи - Согласие быть ответственным за все

аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования.

**Funding: (Финансирование)** Это исследование финансировалось за счет собственных материальных вложений автора и его соавторов.

**Institutional Review Board Statement:** Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

**Informed Consent Statement:** От всех субъектов, участвовавших в исследовании, было получено информированное согласие.

**Data Availability Statement:** Оригинальные материалы, представленные в исследовании, включены в статью. Дополнительные запросы могут быть направлены к корреспондент автору.

**Conflicts of Interest:** Конфликт интересов не заявляется.

### References: (Литература)

1. Шарипов А. М., Сафаров З. Ф. Интегральная оценка тяжести состояния и прогнозирование исходов детей с критическими состояниями // Вестник национального детского медицинского центра. – 2022. – №. 2. – С. 95-99.
2. Сафаров З. Ф. и др. Диагностическая эффективность некоторых параметров центральной гемодинамики у детей при шоке // Вестник науки и образования. – 2019. – №. 9-1. – С. 78-87.
3. Шарипов А.М., Сафаров З.Ф. Проблемы современной догоспитальной помощи и медицины катастроф // Вестник НДМЦ. 2022. №2.
4. Safarov Z. F. et al. Diagnostic significance of the Algovver index for early recognition of shock in children. Problems of modern science and education. 2019;(5 (138)): 78–84.
5. Jenilo V.M., Bichkov A.A., Litvinova V.N. Obektivizatsiya tyazhesti sostoyaniya patsientov. // Metodicheskie rekomendatsii. - RostGMU – 2003. – S.12-25.
6. Сафаров Зафар Файзуллаевич, Абдуллаев Комилжон Гофуржонович, Шоикрамов Шоильес Шорасулович, Алимов Ахрор Абдурасулович Сравнение результатов разных интегральных оценочных систем для оценки степени тяжести критических состояний у детей // Проблемы Науки. 2018. №7 (127).
7. Svetuxin A.M., Zvyagin A.A., Slepnev S.Yu. Sistemi obektivnoy otsenki tyazhesti sostoyaniya bolnix. Chast II // Xirurgiya. -2002.-№10.-S.60-69.
8. Сафаров З. Ф. и др. Применение шкалы SOFA в прогнозировании исходов критических состояний у детей // Проблемы современной науки и образования. – 2018. – №. 7 (127). – С. 82-90.
9. Bion J.F. Is the gut responsible for multiple organ failure? // Schweiz. Critical Care., 2014 y.
10. Сафаров З. Ф. и др. Сравнительный анализ интегральных оценочных систем для прогнозирования исходов критических состояний у детей // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – С. 498-499.
11. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 7-86; <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>
12. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893-2962.
13. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. Stroke 2013; 44:3103–3108.
14. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2015;4: e001486.
15. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the reallife global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012; 5:632–639.
16. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. Int J Cardiol 2013; 167:1807–1824.
17. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol 1998; 82:2N–9N.
18. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. Circulation 2012;126:e143–146.

19. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol* 2013; 167:2412–2420.
20. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;129:1568–1576.
21. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–220.
22. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520–526.
23. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478–2486.
24. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920–2925.
25. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154–162.
26. Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (suppl.): 204S–33S.
27. Garcia D, Regan S, Crowther M et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *CHEST* 2005; 127: 2049–56.
28. Navar AM, Kolkailah AA, Overton R et al. Trends in Oral Anticoagulant Use Among 436 864 Patients With Atrial Fibrillation in Community Practice, 2011 to 2020. *J Am Heart Assoc.* 2022 Nov 15;11(22):e026723. doi: 10.1161/JAHA.122.026723. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36346063; PMCID: PMC9750070.

**Disclaimer/Publisher's Note:** Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.