

Острый коронарный синдром и впервые диагностированный острый лимфобластный лейкоз

М.Ю.Ишекова^{1,2}, К.К.Холматова^{1,2},
С.И.Мартюшов¹, Н.А.Калиновский¹,
А.С.Шаталов¹

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск

²ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е.Волосевич», Архангельск

Острый коронарный синдром (ОКС) и острый лейкоз – редко обсуждаемые коморбидные состояния. Ведение пациентов с ОКС и острым лейкозом, особенно впервые диагностированным, представляет сложную задачу: тромбоцитопения, дисфункция тромбоцитов, системная коагулопатия, увеличивающая как риск кровотечений, так и тромбозов, назначение антитромбоцитарных препаратов могут оказаться фатальными. Отсутствуют клинические рекомендации, определяющие тактику ведения таких пациентов. Ниже представлен клинический случай сочетания острого коронарного синдрома без подъема сегмента *ST* с многососудистым поражением коронарных артерий с впервые диагностированным острым лимфобластным лейкозом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый лимфобластный лейкоз

Acute Coronary Syndrome and Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia

M.Yu.Ishekova^{1,2}, K.K.Kholmatova^{1,2},
S.I.Martyushov¹, N.A.Kalinovskiy¹,
A.S.Shatalov¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk

²First City Clinical Hospital named after E.E.Volosevich, Arkhangelsk

Acute coronary syndrome (ACS) and acute leukemia are rarely discussed comorbid conditions. Management of patients with ACS and acute leukemia, especially those newly diagnosed, is a difficult task: thrombocytopenia, platelet dysfunction, systemic coagulopathy, which increases both the risk of bleeding and thrombosis, the appointment of anti-platelet drugs can be fatal. There are no clinical recommendations specifying man-

agement of such patients. The article presents a clinical case of acute coronary syndrome without *ST* segment elevation with multivessel coronary artery disease combined with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia.

Keywords: acute coronary syndrome, acute lymphoblastic leukemia.

Актуальность таких коморбидных состояний, как острый коронарный синдром (ОКС) и острый лейкоз (ОЛ), неоспорима в связи с малой распространенностью и отсутствием клинических рекомендаций, определяющих тактику ведения таких пациентов.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) может встречаться в любом возрасте, начиная с младенческого и заканчивая пожилым, однако максимальные значения заболеваемости приходятся на детский возраст (60% больных ОЛЛ моложе 20 лет). У лиц моложе 15 лет ОЛЛ диагностируется в 75% случаев всех ОЛ. Пик заболеваемости ОЛЛ приходится на 3–4 года, затем частота его снижается, и второй подъем, хотя не столь существенный, отмечается в 50–60 лет. В РФ в 2014 г. диагноз ОЛЛ был установлен у 1731 пациента, половина из которых это лица старше 18 лет [1].

Острый коронарный синдром (ОКС) – это термин, который используют для описания ряда состояний, связанных с внезапным уменьшением кровоснабжения сердечной мышцы, клинически проявляющийся развитием нестабильной стенокардии (НС), инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти. В России ежегодно регистрируется в среднем 520 тыс. случаев ОКС [2].

Оценить распространенность ОКС при ОЛЛ в популяции не представляется возможным, поскольку регистров и эпидемиологических исследований, учитывающих сочетание именно этих заболеваний, не найдено.

Ведение пациентов с ОКС и ОЛ, особенно впервые диагностированным, представляет сложную задачу: тромбоцитопения, дисфункция тромбоцитов, системная коагулопатия, увеличивающая как риск кровотечений, так и тромбозов, назначение антитромбоцитарных препаратов могут оказаться фатальными.

Цель исследования: рассмотреть особенности тактики ведения пациента с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST* (ОКСбПСТ) с многососудистым поражением коронарных артерий с впервые диагностированным острым лимфобластным лейкозом.

Материалы и методы

В работе использованы данные обследования пациента 69 лет, находившегося на лечении в ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е.Волосевич».

Результаты

Пациент В., 69 лет, госпитализирован 06.08.2018 г. по экстренным показаниям в отделение кардиореанимации с ОКСбПСТ с затяжным приступом стенокардии. Жалобы при поступлении на интенсивную давящую, сжимающую боль за грудиной в покое в течение двух часов, чувство нехватки воздуха, выраженную общую слабость.

Считал себя больным с апреля 2018 г., когда впервые появились давящие, сжимающие боли за грудиной при повышенной физической и эмоциональной

Динамика показателей общего анализа крови в период госпитализации				
Показатель	06.08.18	17.08.18	27.08.18	03.09.18
Лейкоциты	6,2×10 ⁹ /л	7,8×10 ⁹ /л	6,15×10 ⁹ /л	6,78×10 ⁹ /л
Эритроциты	1,21×10 ¹² /л	3,01 10 ¹² /л	2,56 10 ¹² /л	2,74×10 ¹² /л
Тромбоциты	53×10 ⁹ /л	36×10 ⁹ /л	32×10 ⁹ /л	34×10 ⁹ /л
Гемоглобин	48 г/л	97 г/л	80 г/л	84 г/л
МСН	104,1 пг	32,2 пг	31,1 пг	30,7 пг
МСНС	384,0 г/л	332,0 г/л	321,0 г/л	384,0 г/л
Нейтрофилы	0,8×10 ⁹ /л	1,68×10 ⁹ /л	1,0×10 ⁹ /л	0,95×10 ⁹ /л
Лимфоциты	3,4×10 ⁹ /л	4,15×10 ⁹ /л	4,67×10 ⁹ /л	5,28×10 ⁹ /л
Эозинофилы	0,02×10 ⁹ /л	0,02×10 ⁹ /л	0,02×10 ⁹ /л	0,02×10 ⁹ /л
Базофилы	0,01×10 ⁹ /л	0,02×10 ⁹ /л	0,0×10 ⁹ /л	0,0×10 ⁹ /л

Примечание. МСН – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах (норма 27–31 пг), МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитной массе (норма 320–360 г/л).

нагрузке, купируемые в покое. В течение месяца боли учащались, снизилась толерантность к физической нагрузке. Однако приступы стенокардии в покое отрицал. Обследован амбулаторно, согласно алгоритму диагностики ишемической болезни сердца (ИБС). Предстеновая вероятность ИБС, согласно алгоритму диагностики ИБС, – 84% (промежуточно-высокая).

Общий анализ крови без особенностей. Общий холестерин – 4,1 ммоль/л. Рентгенография грудной клетки – без патологических изменений. ЭхоКГ: полости сердца не расширены, зоны гипокинезии не регистрировались, без дисфункции на клапанах, перикард без особенностей, гипертрофии левого желудочка не было, давление в легочной артерии в норме, фракция выброса (ФВ) – 73%, аорта склерозирована. Проба с физической нагрузкой (ВЭМ): положительная, 1 функциональный класс, депрессия сегмента ST в II, III, aVF, V₅–V₆ до 3,7 мм. Стресс-ЭхоКГ: зоны гипокинезии по боковой стенке в базальном и среднем сегментах (22%).

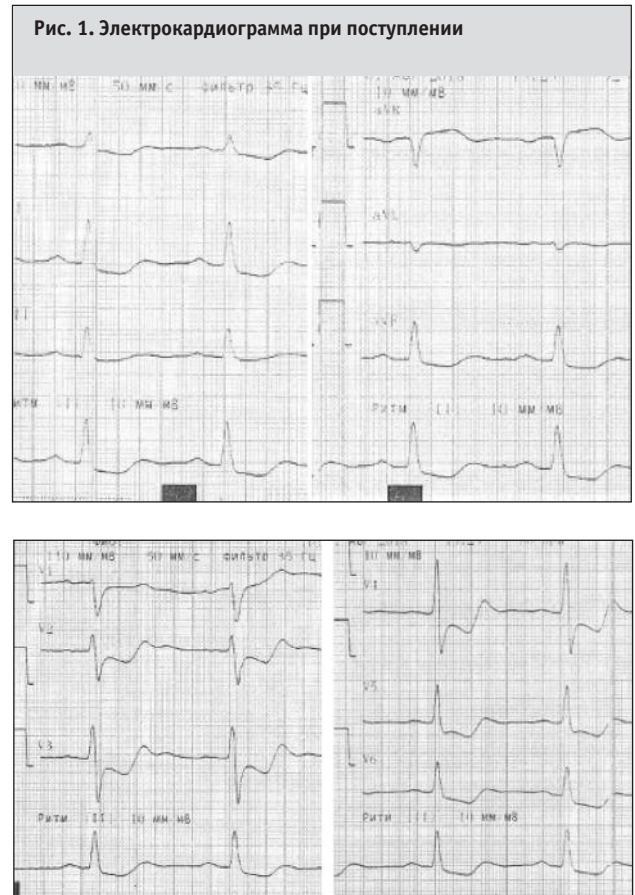
На амбулаторном этапе получал следующую медикаментозную терапию: дезагреганты (ацетилсалициловую кислоту (АСК)) 75 мг, статины (аторвастатин) 40 мг, β-адреноблокаторы (бисопролол) 1,25 мг, ингибиторы If-каналов (ивабрадин) 5 мг 2 раза в день, цитопротекторы (триметазидин ОД) 80 мг, с достаточным эффектом (редкие приступы стенокардии I (низкого) функционального класса (ФК)).

По результатам коронароангиографии (26.06.2018 г.), выявлены значимые стенозы передней нисходящей артерии (ПНА) до 70%, средней трети правой коронарной артерии (ПКА) – 95%, в устье огибающей артерии (ОА) – 80%. Определены показания к коронарному шунтированию, записан на плановую госпитализацию в кардиохирургическое отделение на 20.08.2018 г.

За неделю до госпитализации – учащение приступов стенокардии при физической нагрузке, появление их в покое. Использовал нитроглицерин до шести раз в сутки с положительным эффектом.

При поступлении общее состояние тяжелое ввиду сохраняющегося болевого синдрома. Сознание ясное, положение активное. Температура тела – 36,7°C. Кожный покров чистый, умеренной влажности. Видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Периферических отеков не было. Подкожно-жировая клетчатка выражена умеренно. Рост 170 см, масса тела – 68 кг, ИМТ – 23,53 кг/м². Дыхание везикулярное над всей поверхностью легких, ослаблено в нижних отделах. Хрипы не выслушивались. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту. Тоны сердца были приглушены, ритмичные, с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 70 уд/мин. Шумы не выслушива-

Рис. 1. Электрокардиограмма при поступлении



лись. Артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт. ст. Границы сердца были увеличены влево на 1 см. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступала из-за края реберной дуги. Диурез был сохранен.

На ЭКГ наблюдались циркулярные ишемические изменения. ЭКГ при поступлении представлена на рис. 1. Выявлены ишемические изменения по нижней, передней-перегородочной области, верхушке, боковой стенке в виде депрессии сегмента ST до 3 мм с отрицательными зубцами T.

Лабораторные исследования включали результаты общего анализа крови (таблица), биохимического анализа крови, коагулограммы. Маркеры некроза миокарда не были повышены и в динамике не нарастали: креатинкиназа – 98,0 – 95,0 – 97,0 ед/л, МВ-креатинкиназа – 13,1 – 14,8 – 14,0 ед/л, тропонин T – 14,66 – 15,2 пг/мл, креатинин – 118,0 мкмоль/л, мочевины – 18,0 ммоль/л, СКФ по СКД EPI – 54 мл/мин/1,73 м², калий – 4,5 ммоль/л, натрий – 132 ммоль/л, общий билирубин – 26,1 мкмоль/л, прямой билирубин – 7,4 ммоль/л, сывороточное железо – 49,9 мкмоль/л,

Рис. 2. Поражение правой коронарной артерии с последующей реваскуляризацией



фолиевая кислота – 5,6 нг/мл, витамин В₁₂ – 158,0 пг/мл, лактатдегидрогеназа – 420,0 ед/л. Показатели коагулограммы: фибрионген – 2,62 г/л, протромбин по Квику – 57,6%, протромбиновое время – 15,4 сек, АЧТВ – 34,0 сек, МНО – 1,31. Липидный спектр – общий холестерин – 3,8 ммоль/л, холестерин ЛНП: 1,4 ммоль/л, триглицериды – 1,7 ммоль/л, холестерин ЛВП – 1,3 ммоль/л.

Болевой синдром купирован в течение первого часа на фоне внутривенного введения наркотических анальгетиков (морфина), внутривенного непрерывного введения нитроглицерина. Применена антиагрегантная терапия (АСК 100 мг и клопидогрел 75 мг/сут), антикоагулянты (фондапаринукс 2,5 мг/сут подкожно).

На основании оценки клинического состояния, уровней и динамики маркеров некроза миокарда пациенту установлен диагноз нестабильной стенокардии высокого риска. Стратегия реваскуляризации при ОКС6PST определяется степенью риска летального исхода в течение 30 дней. Данный пациент относился к категории высокого риска госпитальной летальности (148 баллов по шкале GRACE), имея показания к инвазивной стратегии. Однако, учитывая сведения об анатомии поражения коронарных артерий, от вмешательства решено было воздержаться до верификации коморбидного состояния и причины тяжелой анемии.

Динамика количества бластных клеток в общем анализе крови: 6.08.18 – 27, 8.08.18 – 22, 10.08.18 – 21, 13.08.18 – 21, 16.08.18 – 15, 21.08.18 – 28, 24.08.18 – 6, 27.08.18 – 12, 28.08.18 – 6, 29.08.18 – 10, 31.08.18 – 5 и 3.09.18 – 6.

Фиброгастродуоденоскопия: Эрозивный антральный гастрит. Рубец желудка по малой кривизне. Колоноскопия: Полип прямой кишки. Дивертикулы сигмовидной кишки.

Гематологом (консультация 16.08.2018) проводился дифференциальный диагноз между В₁₂-дефицитной анемией и злокачественным гематологическим заболеванием. В пользу В₁₂-дефицитной анемии свидетельствовали: макроцитарная анемия, небольшое повышение уровня билирубина за счет непрямого фракции. Тромбоцитопения также могла быть обусловлена дефицитом В₁₂. В анализе крови отмечалось повышение числа бластов до 21–27% (возможно, это могли быть мегалобласты при дефиците В₁₂). Рекомендовано проведение стерильной пункции для дифференциального диагноза со злокачественным заболеванием кровяной системы.

Результаты миелограммы от 20.08.2018: Стерильный пунктат нормоклеточный, полиморфный. Со-

держал большое количество разрушенных клеток. Лейкоэритробластическое отношение – 21/1. Недифференцированные бласты – 47,4%. Миелоидный росток: нейтрофильный ряд сужен – 17,6%. Индекс созревания нейтрофилов – 0,35. Моноцитарная реакция 6,6%. Эритроидный росток: подавлен – 2,4%. Мегакариоцитарный росток: мегакариоциты 1–2 в препарате, единичные тромбоциты. Лимфоидный росток: расширен – 22,4%. Бластных клеток – 81%. PAS реакция – положительная. Реакция на миелопероксидазу – отрицательная. По данным миелограммы, пациенту был установлен диагноз лимфобластного варианта острого лейкоза.

При выборе метода реваскуляризации необходимо пользоваться шкалой SYNTAX score. В данном случае были возможны два варианта реваскуляризации: чрескожное вмешательство и аорто-коронарное шунтирование. Ввиду того, что у нашего пациента имелись выраженная коморбидная патология, пожилой возраст, значение *syntax score*, равное 22, был предпочтительнее вариант чрескожного вмешательства.

При исследовании функции тромбоцитов с помощью VerifyNow Aspirin Test и VerifyNow P2Y12 Test, было выявлено, что имелся высокий ответ на терапию аспирином (PRU 200). Способность клопидогрела к ингибированию не удалось оценить, ввиду тромбоцитопении.

Выполнена реваскуляризация ПКА стентом с лекарственным покрытием. Ввиду малого диаметра ветвей левой коронарной артерии ЛКА менее 2,5 мм от стентирования ПНА и ОА решено было воздержаться (рис. 2).

На фоне проводимой медикаментозной терапии после реваскуляризации ангинозные боли не рецидивировали. ЭКГ без ишемических изменений (рис. 3).

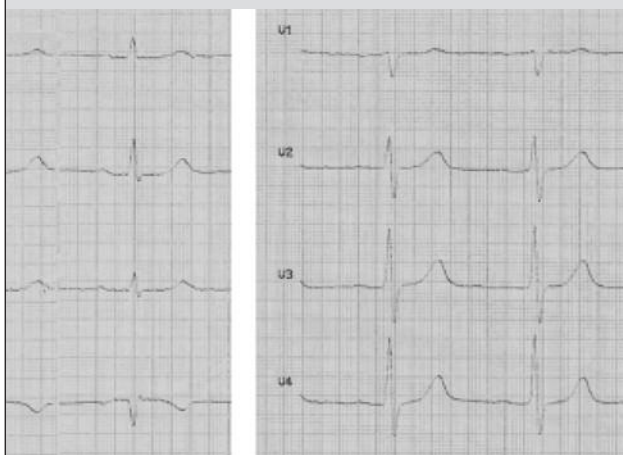
Пациент выписан на амбулаторное наблюдение и лечение с диагнозом:

- Основное заболевание:
- 1) ИБС: нестабильная стенокардия высокого риска (истинная + гемическая) со стабилизацией в стенокардию напряжения ФК 1. Коронарная ангиопластика со стентированием ПКА от 29.08.18.
 - 2) Острый лейкоз, лимфобластный вариант, первично-активная фаза от 20.08.18.

Осложнение основного заболевания: ХСН II стадия (по Стражеско–Василенко), ФК II (NYHA) с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (73%).

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4 (очень высокий), достигнута нормотензия. Атеросклероз БЦА без гемодинамически значимых стенозов. Эрозивный антральный га-

Рис. 3. Электрокардиограмма после реваскуляризации на фоне медикаментозной терапии



стриг. Рубец желудка по малой кривизне. Бессимптомный дивертикулез сигмовидной кишки.

При выписке даны следующие рекомендации: препараты АСК 75–100 мг утром; клопидогрел 75 мг вечером; аторвастатин 80 мг вечером в последний прием пищи под контролем АСТ, АЛТ, липидного спектра; бисопролол 2,5 мг утром под контролем ЧСС; периндоприл 2,5 мг утром под контролем АД; пантопразол 20 мг утром и вечером; преднизолон 5 мг по 4 таблетки утром; меркаптопурин 50 мг по 1 таблетке утром.

Через 12 мес. после выписки на рекомендуемой терапии, в том числе двойной антитромбоцитарной (ацекардол 75 мг + клопидогрел 75 мг), приступы стенокардии редкие: только при снижении гемоглобина менее 70 г/л, возникают при ходьбе более 500 м или подъеме по лестнице на 2–3 пролета. Гемотрансфузия каждые 2 нед.; трансфузии тромбоконцентрата не проводились (минимальное значение тромбоцитов – $20 \times 10^9/\text{л}$). В связи с отсутствием геморрагического синдрома на фоне снижения показателей тромбоцитов до 20×10^9 – $50 \times 10^9/\text{л}$ и уровне гемоглобина до 80 г/л при переливании эритроцитной массы было возможно продолжить двойную антитромбоцитарную терапию в течение 12 мес. При осмотре общее состояние удовлетворительное. Отеков, геморрагического синдрома не выявлено. Дыхательной недостаточности нет (ЧДД – 16 движений в минуту). Гемодинамика не нарушена (АД – 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 65 уд/мин). ЭКГ в динамике без изменений. Рекомендована отмена клопидогрела, в остальном оставить медикаментозную терапию в прежнем объеме. Явка на плановый осмотр через три месяца или при ухудшении состояния.

Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует довольно редкое сочетание острого коронарного синдрома и впервые диагностированного лимфобластного лейкоза в пожилом возрасте.

Отмечается сложность в диагностике острого лейкоза. Учитывая процент бластных клеток в костном мозге 25 и более целесообразно говорить об остром лимфобластном лейкозе (в нашем случае – 81%). Клинические проявления у больших ОЛЛ очень неспецифичны и связаны с развитием тех или иных симптомов. При этом отрицательная реакция на миелопероксидазу и положительная в гранулярной форме реакция на гликоген (PAS реакция) позволяют установить диагноз: острый лейкоз, лимфобластный вариант, первично-активная фаза. Согласно данным регистров, ежегодная частота ОЛЛ уве-

личивается с 0,39 случаев на 100 000 населения – в возрасте 35–39 лет, до 2,1 случая на 100 000 населения – в возрасте ≥ 85 лет. Кроме того, приблизительно 30% случаев ОЛЛ диагностируется в возрасте ≥ 60 лет.

Пациенты пожилого возраста редко включаются в контролируемые клинические исследования. Результаты лечения у пожилых пациентов значительно хуже, нежели у детей и более молодых взрослых. Это объясняется ограниченными возможностями проведения интенсивной терапии за счет соматического статуса больных и сопутствующих заболеваний. В большинстве исследования для ОЛЛ в старшую возрастную группу включают больных в возрасте 55 лет и старше.

Под ослабленными пациентами понимают тех, кому проведение интенсивной химиотерапии не представляется возможным вследствие плохого соматического статуса, обусловленного возрастом и/или сопутствующей патологией. В нашем случае – это многососудистое поражение коронарных артерий.

Целью лечения ослабленных пациентов является продление жизни при сохранении ее приемлемого качества. В частности, важно обеспечивать возможность пребывания больных большую часть времени дома, выполняя преимущественно сопроводительную терапию с добавлением цитостатических препаратов. В качестве сопроводительной терапии используются трансфузии эритроцитной и тромбоцитной массы, антибиотикотерапия (с целью профилактики или лечения инфекций) и адекватное питание.

У пожилых пациентов при выборе тактики лечения острого лимфобластного лейкоза рекомендуется проведение полного клинического обследования, что было выполнено у представленного пациента. Лечение у пожилых пациентов рекомендуется начинать с предфазы глюкокортикостероидами.

Согласно рекомендациям по лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых 2018 г. [1], в возрасте старше 65 лет не рекомендуется рассматривать как выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, так и проведения лечения по программам химиотерапии без коррекции доз цитостатических препаратов. При этом ослабленным пациентам (в том числе с коморбидностью) с острым лимфобластным лейкозом показано назначение паллиативной терапии, в том числе цитостатическими препаратами (например, 6-меркаптопурином) и трансфузионными средствами.

Учитывая наличие тяжелой сердечной патологии (многососудистое поражение коронарных артерий), представленному пациенту программная химиотерапия не была показана. Назначена паллиативная сдерживающая химиотерапия: преднизолон 20 мг/сут, меркаптопурин 50 мг/сут. При снижении гемоглобина менее 80 г/л рекомендована трансфузия эритроцитной массы, при снижении количества тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ и наличии геморрагического синдрома – трансфузия тромбоконцентрата.

Лечение ОКС в данном случае и возможность малоинвазивной реваскуляризации с последующей необходимостью приема двойной антитромбоцитарной терапии ограничивала имеющаяся тромбоцитопения. Тромбоцитопения – состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови менее $140 \times 10^9/\text{л}$. Нормальное количество тромбоцитов соответствует 150×10^9 – $400 \times 10^9/\text{л}$. В нашем случае причиной тромбоцитопении являлась недостаточная продукция тромбоцитов в костном мозге [4].

Когда же возникает геморрагический синдром? При уровне тромбоцитов в периферической крови

ниже $100 \times 10^9 / \text{л}$ удлиняется время кровотока. Если количество тромбоцитов в крови снижается до величины не ниже $50 \times 10^9 / \text{л}$ и их функция не нарушена, геморрагический синдром обычно не встречается. Уменьшение количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9 / \text{л}$ расценивается как тяжелая тромбоцитопения и уже может сопровождаться геморрагическими проявлениями. Чаще всего спонтанные кровотечения наблюдаются при содержании тромбоцитов ниже $20 \times 10^9 / \text{л}$. Количество эритроцитов в определенной мере влияет на риск развития геморрагий.

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда 2018 г. [7], при наличии поражения ствола ЛКА или трехсосудистого поражения для реваскуляризации необходимо пользоваться шкалой SYNTAX (рекомендации класса I). У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST выбор стратегии инвазивного вмешательства определяется риском летальности в соответствии со шкалой GRACE. Пациент относился к категории высокого риска, но за счет купирования болевого синдрома, который далее не повторялся на фоне медикаментозной терапии, риска кровотечения, многососудистого поражения и необходимости верификации диагноза реваскуляризация была отложена. Поэтому при стабилизации состояния нашего пациента решение о реваскуляризации принималось, исходя из возможного риска и пользы вмешательства. Чрезкожное коронарное вмешательство в данном случае было предпочтительнее проведения АКШ ввиду высокого риска осложнений и малой предполагаемой продолжительности жизни (рекомендации класса IIa).

Выводы

1. Таким образом, доказательная база по ведению пациентов с ОКС и острым лейкозом ограничена.
2. Прогноз у пациентов с ОКС, многососудистым поражением и острым лейкозом неблагоприятный и обусловлен возрастом старше 65 лет и тяжестью сочетания данных состояний.
3. Сочетание двух дезагрегантов (нагрузочной дозы АСК 250 мг и клопидогрела 600 мг, с последующим переводом на прием АСК и клопидогрела 75 мг/сут), антикоагулянтная терапия и реваскуляризация стентом с лекарственным покрытием, а также использование двойной антитромбоцитарной терапии в течение 12 мес. после ОКС, в соответствии с действующими рекомендациями, возможны у пациентов с острым лейкозом и наличием тяжелой тромбоцитопении при регулярном

мониторинге показателей кроветворной системы и индивидуальной динамической оценке рисков тромбоза и кровотечения.

4. Данный клинический случай демонстрирует необходимость дальнейших клинических исследований и разработки рекомендаций для определения тактики лечения пациентов с этими коморбидными состояниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых. Национальное гематологическое общество. – 2018. – 110 с. / Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. i dr. Validacija oprosnika dlja skrininga sindroma starcheskoj astenii v ambulatornoj praktike. Uspekhi gerontologii. 2017; 30 (2): 236–242. [in Russian]
2. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е. и др. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. Новости кардиологии. – 2014. – № 37 (3). / Koncevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E. i dr. Social'no-ekonomicheskij ushcherb ot ostrogo koronarnogo sindroma v Rossii. Novosti kardiologii. 2014; 37 (3). [in Russian]
3. Стуклов Н.И. Физиология и патология гемостаза: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 112 с. / Stuklov N.I. Fiziologiya i patologiya gemostaza: uchebnoe posobie. M.: GEOTAR-Media. 2016; 112. [in Russian]
4. Козлов А.А., Натрус Л.В., Черновол П.А., Мелкумян А.Л. Лабораторная диагностика системы гемостаза: учебное пособие. М.: Литтерра. – 2011. – 136 с. / Kozlov A.A., Natrus L.V., Chernovol P.A., Melkumyan A.L. Laboratornaya diagnostika sistemy gemostaza: uchebnoe posobie. M.: Litterra. 2011; 136. [in Russian]
5. Грин Д., Ладлем К.А. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Практическая медицина – 2014. – 131 с. / Grin D., Ladlem K.A. Gemorragicheskie zabolevaniya i sindromy. M.: Prakticheskaya Medicina. 2014; 131. [in Russian]
6. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal. 2013; 34: 2949–3003.
7. Neumann F., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2018; 00: 1–96
8. Lip G., Collet J., Haude M., et al. Management of antithrombotic therapy in AF patients presenting with ACS and/or undergoing. European Heart Journal. 2018; 39: 2847–2850.
9. Yusuf S., Iliescu C., Bathina J. Antiplatelet Therapy and Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome and Thrombocytopenia. Texas Heart Institute Journal. 2010; 37 (3): 36–40

Сведения об авторах:

Ишекова Маргарита Ювенальевна – ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ СГМУ Минздрава России, Архангельск; врач-кардиолог 1 терапевтического отделения ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск

Холматова Камила Кахрамонжоновна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск; врач-кардиолог ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск

Мартюшов Сергей Иванович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск

Калиновский Никита Алексеевич – ординатор 1 года по специальности «Кардиология» кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ СГМУ Минздрава России, Архангельск

Шаталов Алексей Сергеевич – ординатор 1 года по специальности «Терапия» кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ СГМУ Минздрава России, Архангельск