

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-122-133

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ)

Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, Е. В. Рябикина, Е. В. Дегтерева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия

В диагностике заболеваний системы крови важное место отводится жалобам пациента, тщательно собранному анамнезу, объективному осмотру и, наряду с использованием специальных лабораторных и инструментальных исследований, рутинным анализам крови и мочи. Необходимо обращать внимание на изменение цвета мочи, которое наблюдается при гемолизе, холодовой, маршевой, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, аутоиммунной гемолитической анемии, порфирии и других состояниях. Гематурия характерна для нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза наследственного и приобретенного генеза, болезни Виллебранда лёгкой и средней тяжести, передозировки антикоагулянтов и ингибиторов тромбоцитарного гемостаза. Протеинурия — характерный синдром при парапротеинемических гемобластозах, AL-амилоидозе, болезни Иммерслунд-Гресбека и др. Грамотная интерпретация анализа мочи в сочетании с клинической картиной — залог успешной постановки диагноза.

Ключевые слова: анализ мочи, цвет мочи, гематурия, гемоглобинурия, протеинурия

Для цитирования: Шатохин Ю. В., Снежко И. В., Рябикина Е. В., Дегтерева Е. В. Значение исследования мочи в диагностике заболеваний системы крови (лекция для практикующих врачей). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):122-133. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-122-133

Контактное лицо: Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru

THE SIGNIFICANCE OF URINE STUDY IN THE DIAGNOSTICS OF DISEASES OF THE BLOOD SYSTEM (LECTURE FOR PRACTITIONING DOCTORS)

Yu. V. Shatohin, I. V. Snezhko, E. V. Ryabikina, E. V. Degtereva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

In the diagnosis of diseases of the blood system, an important place is given to the patient's complaints, a carefully collected anamnesis, an objective examination, and, along with the use of special laboratory and instrumental studies, routine blood and urine tests. It is necessary to pay attention to the change in the color of urine, which is observed during hemolysis, cold, marching, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, autoimmune hemolytic anemia, porphyria and other conditions. Hematuria is characteristic of disorders of coagulation and platelet hemostasis of hereditary and acquired origin, von Willebrand disease of mild and moderate severity, overdose of anticoagulants and inhibitors of platelet hemostasis. Proteinuria is a characteristic syndrome in paraproteinemic hemoblastoses, AL-amyloidosis, Immerslund-Gresbeck disease, etc. Competent interpretation of the urine test in combination with the clinical picture is the key to a successful diagnosis.

Keywords: urinalysis, urine color, hematuria, hemoglobinuria, proteinuria

For citation: Shatohin Yu. V., Snezhko I. V., Ryabikina E. V., Degtereva E. V. The significance of urine study in the diagnostics of diseases of the blood system (lecture for practicing doctors). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):122-133. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-122-133

Corresponding author: Irina V. Snezhko, i.snezhko@mail.ru.

Введение

В диагностике заболеваний системы крови наряду с исследованием костного мозга, использованием специальных лабораторных и инстру-

ментальных методик важная роль принадлежит тщательному опросу пациентов, жалобам, анамнезу, объективному осмотру, анализам крови и мочи. Отдельные симптомы могут помочь в постановке диагноза ещё до проведения лабо-

раторного и инструментального обследования. К таким признакам относится цвет мочи, имеющей характерную окраску при ряде редко встречаемых состояний и заболеваний во врачебной практике.

Красный или красно-коричневый цвет мочи из-за наличия порфибилиногена наблюдается во время острого приступа порфирии [1,2]. Наиболее частые симптомы — боль в животе и рвота без повышения температуры. Боль бывает мучительной и не соответствует напряжению мышц брюшной стенки, имитируя состояние острого живота (что подчас приводит к ненужной хирургической операции) или нервное или психическое заболевание. Число лейкоцитов нормально или лишь слегка повышено. Паралитическая кишечная непроходимость может сопровождаться вздутием живота. Поражаться могут все отделы периферической и центральной нервной системы. При активном расспросе можно выявить похожие (но более лёгкие) атаки в прошлом (периодические боли в животе), регрессировавшие самостоятельно. Основным признаком является *красный или красно-коричневый цвет мочи, которого не было до начала приступа*. Поэтому исследовать мочу нужно у всех пациентов, жалующихся на боль в животе (не имеющей явной причины), особенно при наличии запора, рвоты, тахикардии, мышечной слабости, бульбарных симптомов или психических отклонений. Проводится исследование мочи на содержание продуктов порфиринового обмена. При количественном измерении порфибилиноген и дельта-аминолевулиновая кислота методом ионно-обменной хроматографии могут в 10–50 раз превышать верхнюю границу референтных значений; допустимо проведение качественного анализа свежей мочи на порфибилиноген с реактивом Эрлиха [1,2].

Важной причиной *потемнения мочи* является патологический гемолиз, который в большинстве случаев является внесосудистым и возникает при удалении из кровотока поврежденных или аномальных Еч селезёнкой или печенью. Гемолиз, происходящий в селезёнке, как правило, обусловлен незначительными аномалиями строения Еч или наличием тепловых антител на поверхности клеток. При спленомегалии может наблюдаться разрушение даже нормальных Еч. Внутрисосудистый гемолиз является основной причиной преждевременного разрушения Еч и обычно происходит после значительного повреждения клеточных мембран в результате различных механизмов, включая аутоиммунные явления, прямые травмы (например, маршевую гемоглобинурию), механические повреждения (например, при дефектах механических клапанов сердца), синдром диссеминированно-

го внутрисосудистого свертывания (ДВС), токсины (например, клостридиальные токсины, ядовитый укус змеи) и др. [1,3].

Неконъюгированная (непрямая) гипербилирубинемия и желтуха возникают, когда превращение Нв в билирубин превышает способность печени к конъюгации и экскреции билирубина. Вследствие катаболизма билирубина повышается содержание стеркобилина в кале, уробилиногена в моче, иногда возникает холелитиаз. В ответ на анемию увеличивается выработка эритропоэтина почками, что приводит к усилению продукции и высвобождения Ег, повышается уровень ретикулоцитов (Ret), которые в норме составляют 2–12‰ или 0,2–1,2% [1, 3].

Диагностические критерии гемолитической анемии (ГА) — бледность, утомляемость, головокружение, гипотензия, иктеричность склер и/или желтуха, спленомегалия; гемолитического криза (острого, тяжелого гемолиза) — озноб, лихорадка, боль в спине и животе, протрация, шок; лабораторные — нормохромная/нормоцитарная или гипохромная/микроцитарная анемия и повышение уровня Ret, в мазках — нормобласты (Еч с ядром) или эритробласты, изменение формы Еч — пойкилоцитоз (микро-сфероциты, овалоциты, кодоциты, акантоциты, шизоциты и др.).

Подтверждают диагноз ГА повышение уровня билирубина за счёт непрямого, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), снижение гаптоглобина (Hgb). Антиглобулиновый тест (проба Кумбса), скрининг на гемоглобинопатию (например, высокоэффективная жидкостная хроматография) могут помочь определить причину гемолиза [1,3].

Гемоглобинурия

При внутрисосудистом гемолизе цвет мочи может быть *от розового до почти черного вследствие появления гемоглобина (Нв) в моче — гемоглобинурии (Нв-урии)*.

Нв-урия — это признак внутрисосудистого гемолиза Еч. В норме *Нв* в моче отсутствует. *Нв-урии* предшествует гемоглобинемия (*Нв-емия*). У здорового человека в кровяном русле разрушается около 10% Еч, поэтому в плазме содержание свободного *Нв* не превышает 4 мг%.

Внутрисосудистый гемолиз приводит к *Нв-емии*, когда количество *Нв*, высвобождаемого в плазму, превышает *Нв-связывающую* способность связывающего белка Hgb, концентрация которого в норме составляет около 100 мг/дл (1,0 г/л), что ведёт к снижению несвязанного Hgb плазмы. Интенсивность *Нв-урии* зависит от степени *Нв-немии*, концентрации Hgb и реабсорбционной способности канальцев почек.

При низком уровне Hgb плазмы *Hb*-урия появляется и без значительной *Hb*-емии. *Hb*-емия выше 100–120 мг% вызывает повышенную реабсорбцию *Hb* клетками почечных канальцев. В канальцевых клетках железо (Fe), выделенное вследствие распада *Hb*, включается в синтез гемосидерина; часть Fe используется для реутилизации, остальное количество попадает в мочу в связи с перегрузкой канальцевых клеток (гемосидеринурия) [1,3].

Одной из часто встречаемых причин *Hb*-урии является переливание несовместимой по антигенной структуре крови с последующим внутрисосудистым гемолизом. Во время переливания или вскоре после него появляются боли в груди, животе или пояснице, чувство жара, кратковременное возбуждение, в дальнейшем — признаки циркуляторных нарушений (тахикардия, артериальная гипотония), лабораторно — повышение уровня продуктов паракоагуляции, тромбоцитопения, снижение антикоагулянтного потенциала и фибринолиза признаки внутрисосудистого гемолиза — *Hb*-емия, билирубинемия, *Hb*-урия, позже — признаки нарушения функции почек и печени, такие как повышение уровня креатинина и мочевины, гиперкалиемия, снижение почасового диуреза вплоть до анурии [1,4].

При наличии *тёмной мочи* вследствие перемежающейся или постоянной *Hb*-урии и гемосидеринурии на фоне медленно нарастающей слабости, утомляемости, эпизодов желтухи, иногда — субфебрилитета необходимо исключить пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ), болезнь Маркиафавы-Микели. Это системное, жизнеугрожающее, прогрессирующее клональное заболевание на уровне стволовой гемопоэтической клетки, причиной которого является мутация в гене PIG, расположенная на X-хромосоме, в основе которого лежит хронический, комплемент-опосредованный гемолиз. Провоцируют его развитие чрезмерная интенсивная физическая нагрузка, тяжёлая инфекция, гемотрансфузии, хирургические операции [1,5].

Диагноз можно заподозрить при наличии признаков внутрисосудистого гемолиза (*Hb*-емия, *Hb*-урия, гемосидеринурия, повышение активности ЛДГ) в комбинации с гипохромной и/или микроцитарной анемией, абдоминальными болями с дисфагией, неясной цитопенией, признаками костномозговой недостаточности, предполагаемыми или доказанными апластической анемией (АА) и миелодиспластическим синдромом (МДС) (у 15–30% этих больных), тромбозами с нейтро- или тромбоцитопенией (ТЦП) (особенно редких локализаций или с необычными проявлениями) [5,6,7].

При ПНГ они возникают примерно у 39% больных и являются основной причиной смерти в 40–67% случаев. Риск развития тромбозов в 62 раза превышает подобный риск в популяции. Характерно развитие тромбоэмболии лёгочной артерии и тромбоза глубоких вен нижних конечностей, возможны тромбозы печёночной и портальных вен (синдром Бадда-Киари), мезентериальных вен, вен головного мозга, тромбозы синусов твёрдой мозговой оболочки, а также артериальные тромбозы (ОНМК, транзиторная ишемическая атака). В настоящее время достоверным методом определения ПНГ-фенотипа является иммунофенотипирование клеток периферической крови расширенной панелью маркеров, включая флюоресцентномеченый аэролизин. В отсутствие CD55 и CD59 на поверхности Еч, моноцитов, гранулоцитов происходит неконтролируемая активация компонентов комплемента и сборка мембранатакующего комплекса с последующим лизисом клетки. Необходимо помнить, что анализ с CD55, CD59 для Еч можно проводить не ранее, чем через 1 мес. после гемотрансфузий. Во время криза он неинформативен, так как происходит разрушение дефектных Еч [5].

Моча тёмного цвета является характерным симптомом аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) наряду с такими симптомами, как нормоцитарная анемия с быстро нарастающей слабостью и плохой адаптацией даже к умеренному снижению уровня *Hb*, бледность и желтушность кожи и склер; боли в поясничной области, нередко субфебрильная температура и небольшое увеличение размеров селезенки; лабораторно — повышение активности ЛДГ в сыворотке в 2–8 раз (в зависимости от интенсивности гемолиза), гипербилирубинемия. При подозрении на АИГА, согласно клиническим рекомендациям, обязательна повторная визуальная оценка цвета мочи [8]. Прямая проба Кумбса чаще положительная, но при массивном гемолизе, а также при холодовых и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA- или IgM-аутоантителами, может быть отрицательной.

При холодовой гемагглютининовой болезни, как правило, анемия выражена умеренно и сопровождается симптомами, связанными с феноменом склеивания Еч, что затрудняет проведение анализа крови. При длительном охлаждении возможно развитие синдрома Рейно, некрозов и бронхоспазма.

Красный или красно-коричневый цвет первой порции мочи появляется при пароксизмальной холодовой гемоглобинурии (симптомы возникают через несколько минут или часов после холодового воздействия) наряду с болью в спине, нижних конечностях, животе, лихорадке с озно-

бом. Чаще встречается у больных сифилисом, однако реакция Вассермана сразу после приступа может быть отрицательной, поэтому её надо через несколько дней повторить; характерна положительная проба Донат-Ландштейнера.

Тёмный, бурый или вишнёвый цвет мочи (Нв-нурия) наряду Нв-емией обнаруживают при гемолизовых формах АИГА и тяжёлом гемолитическом кризе с активацией комплемента. При этом положительны ауто- и перекрёстные тесты Хэма и сахарозный; инкубация эритроцитов больного и донора в плазме и сыворотке больного при 37°C в течение 24–48 ч. может привести к их гемолизу (тесты Кросби и Хегглина-Майера) [1,3].

Моча чёрного цвета наблюдается при редкой форме механической ГА с внутрисосудистым гемолизом — при маршевой гемоглобинурии. Она всегда диагностируется у практически здоровых, физически крепких людей — у спортсменов, солдат, путешественников в связи с повышенной нагрузкой на мышцы нижних конечностей (при марше, беге), на мышцы рук (при проведении приёмов каратэ), у барабанщиков, отбивающих ритм руками на конголезском барабане, при быстром танце, у занимающихся японским фехтованием. Вероятно, что патология обусловлена необычным расположением сосудов стоп, близостью капиллярной сети в сосудах частей тела, длительно испытывающих столкновение с жёсткой поверхностью. Вследствие травмы Еч происходит механический гемолиз, развиваются Нв-емия и Нв-урия. Обычно через несколько часов после нагрузки Нв-урия полностью прекращается. Возможны лёгкая желтуха, неприятные ощущения или боли в пояснице и конечностях, слабость в ногах, жжение в стопах, боль в пятках, тошнота, изредка — рвота; обычно температура в норме, селезёнка не пальпируется. Профилактика заключается в использовании обуви с мягкими прокладками и воздержанию от длительной ходьбы или бега [1].

Нв-урия может наблюдаться при воздействии таких токсических веществ, как мышьяк, свинец, фенол, толуол, уксусная и другие кислоты, нафталин, медь, сероводород, фосфор, анилин, змеиный или грибной яды, пестициды (например, децис). Наиболее распространённую врождённую ферментопатию — дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) — необходимо исключать в случаях развития гемолиза при воздействии окислителей, то есть лекарственных препаратов или других веществ, которые продуцируют пероксиды и вызывают окисление Нв и мембран Еч. К ним относятся примахин, салицилаты, сульфаниламиды, нитрофураны, фенацетин, некоторые производные витамина К, дапсон, феназопиридин, налидиксовая кислота, метиленовый синий и, в некоторых слу-

чаях, конские бобы. Однако чаще гемолиз при этой ГА происходит вследствие окислительного стресса (окисляются сульфгидрильные группы Нв) в основном после лихорадочных состояний, острых вирусных или бактериальных инфекций и диабетического кетоацидоза. В большинстве случаев гемолиз поражает < 25% Еч и вызывает транзиторную желтуху, *потемнение мочи*. У некоторых больных наблюдаются боль в спине и/или животе, лихорадка, возможен геморрагический синдром. Диагностика — ретикулоцитоз, снижение Нв, изменённые Еч (макроцитоз, пойкилоцитоз, повышение непрямого билирубина). Глубокий гемолиз может приводить к Нв-урии и острому повреждению почек. При этом цепи глобина в Еч переходят в нерастворимую форму, образуются внутриэритроцитарные тельца Гейнца (частицы денатурированного Нв). Диагностика осуществляется посредством количественного спектрофотометрического анализа или быстрого флуоресцентного капельного теста, обнаруживающего совокупность восстановленной формы (НАДФН) по сравнению с НАДФ. Однако во время гемолитического эпизода и сразу после него возможен ложноотрицательный результат тестов в связи с деструкцией старых Еч с выраженным дефицитом Г6ФДГ при продукции Ret с высоким уровнем Г6ФДГ. Необходимо повторное исследование через несколько недель после острого эпизода. В моче при внутриклеточном гемолизе билирубин отсутствует, уробилиноген вариабелен, определяется Нв, гемосидерин [1,3].

Тёмный цвет мочи может быть у 15% пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова (БВК) при развитии гематологических синдромов, прежде всего ГА (с кризами и без). Вследствие отсутствия АТФ-азы нарушается выделение меди (Cu) из головного мозга в кровь, из крови в желчь и далее с калом из организма, развивается хроническая интоксикация Cu. Она накапливается в печени, селезёнке, почках, головном мозге, роговице, хрусталике глаза и других органах. Предполагать заболевание следует у молодых пациентов в возрасте моложе 35 лет с острыми и хроническими гепатитами и циррозом печени при отсутствии инфекционной причины заболевания, имеющих неврологические и/или психические симптомы, эпизоды гемолиза, Кумбс-отрицательную ГА, кольца Кайзера-Флейшера на радужной оболочке глаза, семейный анамнез. Наряду с гематурией выявляются аминоацидурия, гиперфосфатурия, гиперкальциурия, глюкозурия, урикозурия, потеря калия, дефицит бикарбоната, почечный тубулярный ацидоз. Основные диагностические тесты — церулоплазмин сыворотки, общая и свободная Cu-сыворотки, суточная экскреция Cu с мочой,

содержание Cu в ткани печени. У нелеченных пациентов с симптомами БВК уровень суточной экскреции Cu составляет выше 1,6 мкмоль/сут. или 100 мкг/сут.; согласно Лейпцигской количественной шкале для диагностики БВК, концентрация церулоплазмина сыворотки — $<0,1 \text{ г/л}$ или $<100 \text{ мг/л}$ [9].

Красная или красновато-коричневая окраска мочи появляется при ГА у больных с протезированными крупными сосудами и клапанами сердца, особенно при недостаточности клапанов левого сердца. Вследствие интенсивного кровотока при систоле желудочка возникают механическая травматизация и разрыв мембраны исходно полноценных Ec большого при столкновении Ec ,двигающихся с высокой скоростью, с плотным пластиком или металлом, из которого состоит искусственный клапан сердца. Гемолиз с фрагментацией Ec развивается примерно у 10% больных с протезированным аортальным клапаном, реже — митральным клапаном. При тяжёлом обызвествлении аортального клапана, у перенёсших аортобедренное шунтирование, в принципе, при любом препятствии внутрисердечному кровотоку может сокращаться срок жизни Ec . Темпы разрушения зависят от скорости кровотока в области клапана. Гемолиз усиливается при совершении физической работы, эмоциональных переживаниях, резком повышении или снижении артериального давления и повышении температуры тела [1,3]. Отмечаются бледность, утомляемость, головокружение, гипотензия, иктеричность склер и/или желтуха; селезенка, как правило, не увеличена; лабораторно — легкой степени анемия, нормальный уровень лейкоцитов и тромбоцитов; анизоцитоз, полихромазия и пойкилоцитоз Ec , появление признаков фрагментации Ec — шизоцитов (треугольных, шлемовидных эритроцитов), постоянно повышенный свободный Hb плазмы, повышение уровня ЛДГ (особенно ЛДГ1), снижение содержания Hgb , повышение содержания Rt , в моче гемосидерин [3,4]. В период обострения моча может быть *чёрного или красного цвета* без выявления Ec , протеинурия за счёт выделения Hb и гемосидерина. По мере потери Fe с мочой появляются признаки дефицита Fe , такие как гипохромия, микроцитоз Ec , снижение ЦП, ферритина сыворотки, дефицит фолиевой кислоты [1,3].

Гематурия

Цвет мочи при Hb -урии необходимо отличать от гематурии, когда при микроскопическом исследовании видны целые Ec [1].

С мочой выделяется 2 млн Ec в сутки, что при исследовании осадка мочи составляет в норме

в поле зрения $<3 \text{ Ec}$ для женщин и 1 Ec — для мужчин. Всё, что выше, — это гематурия: микро- Ec обнаруживаются только под микроскопом, макрогематурия — изменён цвет мочи. В мочевом осадке Ec могут быть изменённые (лишённые Hb , выщелоченные), чаще — почечного происхождения (гломерулонефрит, туберкулёз и другие заболевания почек), и неизменённые (содержащие Hb) — при поражении мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, цистит, уретрит) и микроциркуляторном (петехиально-синячковом) типе кровоточивости. Он характеризуется лёгким появлением петехий и практически безболезненных, чаще всего мелких синячков на коже конечностей и туловища, реже — в области шеи и лица, а также склонностью к меноррагиям, носовым кровотечениям и гематурии. Возможны кровоизлияния в конъюнктивы, глазное дно, мозг. Гематом, гемартрозов и других поражений опорно-двигательного аппарата, как и отсроченных послеоперационных кровотечений, практически не бывает. Данный тип кровоточивости характерен преимущественно для нарушений тромбоцитарного гемостаза, болезни Виллебранда лёгкой и средней тяжести, передозировки антикоагулянтов и ингибиторов тромбоцитарного гемостаза [3].

Основные причины тромбоцитопений (ТЦП), при которых возможно развитие той или иной степени тяжести гематурии, представлены в таблице 1 [3,10,11,12].

Первичная иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная/идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) проявляется синяками, обильными менструациями, носовыми кровотечениями, реже — гематурией и желудочно-кишечными кровотечениями. Как и для всех других ТЦП, для неё характерны положительные результаты проб на ломкость микрососудов (Кончаловского-Румпеля-Леде и др.), удлинение времени и объёма кровотечения по Дьюку, Айви и А. С. Шитиковой [13], тогда как параметры свертывания крови остаются нормальными, кроме ретракции кровяного сгустка, которая снижается при значительной ТЦП. При ИТП возможна анемизация в основном при значительных кровопотерях. Для постановки диагноза ИТП необходимо исключение всех других заболеваний, вызывающих ТЦП, а именно АА, МДС, лейкозов, гепато-лиенального синдрома, гигантских гемангиом, ДВС-синдромов, лимфопролиферативных заболеваний, метастазов рака в кости, аутоиммунных болезней (СКВ, антифосфолипидный синдром и т. д.), что требует тщательного исследования периферической крови, костного мозга, а также печени и селезёнки, которые при АИТ не увеличиваются в размере.

Таблица 1

Основные причины тромбоцитопении

Патогенетические механизмы	Причины и клинические состояния, вызвавшие ТЦП
Повышение потребления Plt	- Сепсис - Септический шок (бактериемия, грибковый сепсис) - Малярия (в эндемичных районах) - Острый синдром ДВС — травма, ожоги, шок, инфекция, промиелоцитарная лейкемия, осложнения беременности (HELLP-синдром, эклампсия, эмболия околоплодными водами), гемофагоцитоз - Хронический ДВС (опухоли, большая аневризма аорты, большая гемангиома) - Гиперфибринолиз (цирроз печени, метастазы рака простаты/яичников) - Тромботические микроциркуляторные расстройства (тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром) - Экстракорпоральное кровообращение с большой экспозицией поверхности (гемофильтрация, экстракорпоральное легочное вспомогательное кровообращение) - Внутрисосудистые приспособления (внутриаортальная баллонная контрпульсация, искусственные желудочки сердца) - Тяжелая легочная эмболия/тромбоз
Повышенное разрушение Plt	- Тяжелые инфекции (сепсис, геморрагическая лихорадка — вирус Денге, Зика, перекрестные антитела) - Лекарственная ТЦП, включая гепарин-индуцированную - Аутоиммунная ТЦП (аутоантитела к тромбоцитам) - Активная и пассивная посттрансфузионная пурпура (тромбоцитарные аллоантитела) - Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Пониженное производство Plt, повышенная их секвестрация	- Токсическое воздействие на костный мозг (интоксикация, лекарства) - АА, МДС, лейкемия - Тяжелые инфекции (бактериальные токсины) - Раковая инфильтрация костного мозга - Хронические болезни печени и хр. алкоголизм - Действие радиации - Отсроченное приживление после пересадки костного мозга

Лекарственные гаптенотипы ТЦП могут быть обусловлены дисфункцией Plt, связанной с нарушениями в циклооксигеназной системе и высвобождением гранул. К препаратам, ингибирующим процесс высвобождения из Plt-агонистов агрегации, относятся антибиотики (ампициллин, карбенициллин, цефалоспорины, метициллин, пенициллин G и др.), антигистаминные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, декстраны, реополиглюкин, фенотиазины (хлорпромазин, прометазин), дипиридамол, трициклические антидепрессанты (амитриптилин, ампромин и др.), винкаалколоиды и т. д. [9,10,11,12]

Тромбоцитопатии/тромбоцитопении врожденного генеза характеризуются петехиально-синячковым типом кровоточивости. В анализах крови регистрируется в разной степени выраженности снижение числа и изменение морфологии Plt. При этом в коагулограмме ПВ, АЧТВ, содержание фибриногена не изменены, содержание факторов свертывания в пределах нор-

мы; длительность кровотечения — нормальная или увеличенная. Диагноз устанавливается на основании электронной микроскопии тромбоцитов, исследования агрегации Plt с различными индукторами [1,3].

Гематурия выявляется при болезни Виллебранда, когда преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости — петехиально-синячковые кровоизлияния в кожу, рецидивирующие носовые кровотечения и подчас весьма обильные меноррагии, вызывающие значительную анемию; намного реже отмечаются желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, внутричерепные кровоизлияния. При формах болезни, протекающих с выраженным снижением фактора VIII:C (типы III, 2A и 2N), часто наблюдается смешанный, микроциркуляторно-гематомный вариант кровоточивости (вышеописанные с кровоизлияниями в суставы, мышцы, подкожную клетчатку и забрюшинные гематомы), хотя эта симптоматика значительно менее выражена, чем у больных гемофилией.

Для болезни Виллебранда характерны значительное удлинение времени кровотечения по Айви, Борхгревику, А. С. Шитиковой и др., значительное снижение ристомидин-агрегации Plt (кроме 2В типа болезни), снижение уровня фактора Виллебранда (WF) в плазме и связанного с ним ФВ: Аг, более или менее выраженное уменьшение содержания в плазме фактора VIII:С. Отсутствие заметного удлинения времени кровотечения и нарушения ристомидин-агрегации Plt, ауточное наследование заболевания и выявление его в одной семье у лиц обоего пола с преобладанием кровоточивости у женщин позволяют различать болезнь Виллебранда и лёгкую форму гемофилии А, при которой все перечисленные выше симптомы отсутствуют [1,3,13].

Приобретённый синдром Виллебранда характеризуется внезапным появлением спонтанных кровотечений у больных старше 50 лет, у которых не было предшествующих признаков болезни Виллебранда и нет указаний на это заболевание в семье. Обычно аномалии протекают по I или II типу болезни Виллебранда. Синдром может сопутствовать аутоиммунным (СКВ, склеродермия и др.), миело- и лимфопролиферативным заболеваниям, дисглобулинемиям, солидным опухолям, гипотиреозу, ангиодисплазии, сужению аорты и др. Появление синдрома может быть результатом недостаточности синтеза или освобождения эндотелиальными клетками WF, аномального протеолиза белка, абсорбции WF опухолевыми клетками, ускоренного клиренса мультимеров фактора высокой молекулярной массы на уровне изменённых сердечных клапанов или стенозированных артерий или присутствия аутоанти WF AT, чаще IgG.

Синдром исчезает после эффективного лечения основного заболевания (например, нормализации мультимеров WF и исчезновения кровоточивости после протезирования клапанов сердца) [1,3,13].

Гематурия может отмечаться при врождённых коагулопатиях, к которым относятся

дефицит факторов VIII, IX, а также редкие наследственные коагулопатии (РНСК) — дефицит II, VII, X[14].

Гемофилия — наследственное заболевание системы гемостаза, характеризующееся снижением или нарушением синтеза факторов свёртывания крови VIII или IX; болеют лица мужского пола, передают патологичный ген женщины. Характерны гематомный тип кровоточивости и развитие гемартрозов. В коагулограмме — изолированное удлинение АЧТВ, снижение активности фактора VIII ниже 50% и отсутствие нарушения со стороны содержания антигена VWF, VWF:RCO, мультимеров фактора Виллебранда [15].

Гематурия выявляется при редких наследственных коагулопатиях (РНСК) с кровотечениями/кровоизлияниями, возникающими спонтанно или вследствие травмы: из слизистых (носовые, десневые, луночковые), экхимозы, гематомы мягких тканей различной локализации, кровотечения во время и после хирургических вмешательств, меноррагии, реже — гемартрозы; при значительных дефицитах факторов — жизнеугрожающие кровотечения (кровотечения/кровоизлияния в ЦНС, в ЖКТ, в шею/горло, забрюшинная гематома). Лабораторная диагностика представлена в таблице 2 [3,14].

При макрогематурии у больных гемофилией, болезнью Виллебранда противопоказаны введения аминокaproновой кислоты, поскольку этот антифибринолитик вызывает почечную колику, а иногда и анурию из-за массивного свёртывания крови в мочевыводящих путях. С осторожностью назначается транексамовая кислота, так как подавляют лизирующее действие урокиназы мочи на сгустки крови [13,15].

Среди приобретённых коагулопатий преобладают формы, характеризующиеся комплексными нарушениями в разных звеньях системы гемостаза и сопряжённым дефицитом нескольких факторов свёртывания крови. Тяжёлые поражения паренхимы печени (острые

Таблица 2

Скрининговые коагулологические тесты для диагностики РНСК

Параметры коагулограммы	Дефицит FII	Дефицит FVII	Дефицит FX
АЧТВ	увеличение	норма	увеличение
ПВ	увеличение	увеличение	увеличение
ТВ	норма	норма	норма
Уровень фибриногена	норма	норма	норма

дистрофии, затяжные формы инфекционных гепатитов, особенно их желтушные варианты, циррозы печени и др.) сопровождаются нарушением синтеза в этом органе факторов свертывания крови. Однако при этих заболеваниях наблюдается депрессия не только витамин К-зависимых факторов VII, X, IX и II, но и не зависящего от витамина К фактора V, учёт динамики которого облегчает разграничение печёночных и внепечёночных форм геморрагического синдрома [1,3].

Поражение почек является важным клиническим синдромом при тромботических микроангиопатиях как генетически обусловленных, так и вторичных (инфекционных, иммунных, паранеопластических) [16,17].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — тяжёлое заболевание, приводящее при неправильном и несвоевременном лечении в 80% случаев к летальному исходу. Чем тяжелее начало этой болезни, тем хуже прогноз. Plt снижаются до $10\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$, что приводит к ошибочной диагностике ИТП, однако лихорадочный дебют, психическая заторможенность, ГА, острая почечная недостаточность (ОПН), потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в животе или грудной клетке, нарушения зрения позволяют исключить ИТП.

В развёрнутой картине ТТП проявляется *ТЦП потребления* лабораторными критериями поражения почек (*белок, Еч и цилиндры в моче*) с *олигурией или Нв-урией* (в тяжёлых случаях — с ОПН), острой неиммунной ГА с ретикулоцитозом и повышенным содержанием в крови фрагментированных Еч, свободного Нв и билирубина. В костном мозге — раздражение эритроидного и мегакариоцитарного ростков. Характерный признак идиопатической ТТП — высокое содержание в плазме крови больших мультимеров фактора Виллебранда и сниженное содержание в ней фермента ADAMTS-13 [1,3,17].

ТЦП потребления и Нв-урия имеют место при гемолитико-уремическом синдроме (ГУС), который в основном возникает у детей от периода новорождённости до 5–6 лет, и очень редко — у подростков и взрослых. Заболевание часто дебютирует либо с острой пневмонией, либо с геморрагического гастроэнтерита бактериального или вирусного генеза. Среди причинных факторов доминируют подвиды клебсиеллы, шигеллы, кишечной палочки, энтеровирусы; в настоящее время патогенез ГУС связывается с эффектами шигоподобных токсинов, вызывающих системное поражение эндотелия микрососудов, гиперагрегационный синдром с блокадой микроциркуляции в органах, развитием полиорганной недостаточности (ПОН) с внутрисосудистым гемолизом

и ТЦП потребления. Из органов в наибольшей степени страдают почки и кишечник [16].

Вызванные коронавирусом SARS-CoV атипичный ГУС и ТТП — группа заболеваний различного патогенеза со сходными клиническими проявлениями в виде поражения сосудов микроциркуляторного русла, неиммунной микроангиопатической ГА, ТЦП потребления и ишемического повреждения органов. Отсутствие или низкая активность ADAMTS13 — причина потребления Plt в образующихся микротромбах, вызывающих обструкцию артериол и капилляров, внутрисосудистый механический гемолиз и клинические проявления ТТП (микротромбозы в сердце, поджелудочной железе, почках, мозге); при аГУС чаще поражаются почки. В мазках крови — большое количество шистоцитов, образующихся в результате механического гемолиза [17,18].

Вторичные формы ТТП наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях (СКВ, болезни Бехчета и др., при первичном антифосфолипидном синдроме), трансплантации костного мозга или органов. При злокачественных новообразованиях, лейкозах, лимфопролиферативных заболеваниях, в процессе их химиотерапии, при лечении циклоспорином могут возникать синдромы, протекающие, как ТТП или ГУС. Их часто ошибочно трактуют как обычный ДВС-синдром (табл. 3) [17,18].

Гематурия может быть проявлением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Главный принцип распознавания ДВС-синдрома — ситуационная диагностика, играющая решающую роль в его выявлении и, что особенно важно, ранней терапии. Сочетание блокады микроциркуляции в органах с ПОН и глубокой гипокоагуляцией крови с политопной кровоточивостью характерно только для ДВС-синдрома при шоковых и терминальных состояниях, сепсисе и ожогах, остром внутрисосудистом гемолизе, при ряде форм акушерской патологии, при абортах, массивных гемотрансфузиях, промиелоцитарном лейкозе, укусах змей. Важнейшие лабораторные характеристики ДВС-синдрома следующие: фрагментированные эритроциты (шизоциты, шистоциты) в мазках крови в сочетании с повышением содержания в плазме свободного Нв; прогрессирующая ТЦП потребления при одновременном повышенном содержании агрегатов Plt в циркулирующей крови; персистирующая тромбинемия, маркерами которой являются повышенное содержание в плазме больных фибрин-мономеры, растворённый фибрин (РФ) или фибрин-мономерные комплексы (РФМК), Д-димер и др. [1,3].

Таблица 3

Изменения параметров гемостаза при различных заболеваниях и синдромах [17]

Параметры	ДВС	ГУС	ТТП
Тромбозы	микротромбозы	микротромбозы, венозные / артериальные тромбозы	микротромбозы, венозные / артериальные тромбозы
Тромбоциты	↓↓	↓	↓↓
D-димер	↑	→	→
АЧТВ	↑		
ПВ	↑		
Антитромбин	↓↓	→	→
АФС-антитела	Нет	Нет	Нет
Активация комплемента	Нет	+++	Нет
Мультимеры фактора Виллебранда	Нет	+++	+++
Шизоциты	Нет	+++	+++
ADAMTS13, %	> 10	> 10	<10

Примечание: ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ГУС — гемолитико-уремический синдром; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; ФГН — фибриноген; АТ — антитромбин.

Серповидно-клеточная болезнь — группа состояний, обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене, приводящих к изменению физико-химических свойств Hb (полимеризация в деокси-форме, нарушение сродства к кислороду). К СКБ относится серповидно-клеточная анемия (гомозиготность по аномальному гемоглобину S (HbSS; результат замены в 6 позиции бета-глобина валина на глютамин). По данным ВОЗ, в мире СКБ болеют >4 миллионов человек [19].

Гематурия — частое осложнение при СКБ, которое развивается в результате полимеризации HbS и серповидности эритроцитов в мозговом слое почек. В большинстве случаев кровопотеря происходит из левой почки, крайне редко вовлекается билатеральная почка. Гематурия может появиться и у носителей HbS (HbAS).

Протеинурия, которая может прогрессировать в нефротический синдром, — наиболее частая манифестация поражения клубочков у пациентов СКБ. Предикторами развития ХПН у 40% пациентов СКБ (HbSS) являются артериальная гипертензия, протеинурия, возрастающая тяжесть анемии и гематурия. Диагноз «СКБ» устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования, позволяющих выявить аномальный Hb и/или поломки глобиновых генов. В диагностике важны гипоксическая проба на обнаружение серповидных эритроцитов, электрофорез Hb, изоэлектрофокусировка Hb, капиллярный элек-

трофорез Hb, высокоэффективная жидкостная хроматография; ДНК-исследование глобиновых генов [19].

Микро- или макрогематурия при поражении почек имеет место у 20–80% пациентов с IgA (геморрагическим васкулитом (анафилактоидной пурпуре Шенлейна-Геноха)), широко распространённым иммунокомплексным заболеванием, в основе которого лежит множественное очаговое тромбирование сосудов в очагах гиперэргического воспаления с развитием вторичных геморрагий в сосудах кожи и внутренних органов. Чаше встречается в детском возрасте (до 14 лет) и регистрируется с частотой 23–25 на 100 000; проявляется геморрагическими высыпаниями, возникающими остро после перенесённого простудного заболевания (обычно после ангины) и сопровождающимися лихорадкой, выраженными артралгиями, болями в животе и кровянистым стулом. В коагулограмме гиперфибриногенемия и нарастание в плазме белков острой фазы воспаления выявляются в периоды обострения болезни [1,3,20].

В обширную группу сосудистых опухолей (гемангиом) входят формы, дающие подчас весьма тяжёлые локальные кровотечения, связанные с истончением стенок ангиом или их вторичным воспалением и изъязвлением. Кровоточащие ангиомы могут локализовываться в коже, но чаще — на слизистых оболочках желудка, кишечника, мочевыводящих путей и половых органах у женщин. Общие нарушения гемостаза

у таких больных, как правило, не выявляются. Диагностика основывается на выявлении ангиомы с помощью современных эндоскопических методик, а при ангиоматозе внутренних органов — рентгенологически, с помощью КТ, МРТ и УЗИ. Кровотечения бывают очень обильными, плохо поддаются остановке, требуют немедленного удаления кровоточащей ангиомы, её иссечения в пределах нормальной ткани [1,3,20].

При тромбофилиях различного генеза в настоящее время широко используются антикоагулянты.

Гематурия на фоне приёма антикоагулянтовпрямого действия (АНД, антагонистов витамина К) может быть либо проявлением их передозировки при недостаточном контроле за динамикой показаний протромбинового теста, либо в случае назначения при наличии противопоказаний к их применению. Одновременный приём лекарственных препаратов, таких как амиодарон (кордарон), анаболические гормоны, циметидин, клофибрат, эритромицин, метронидазол, изониазид, фенилбутазон, пироксикам, пропранолол, ципрофлоксацин, хинидин, тамоксифен, тетрациклины, аспирин, ловастатин, офлоксацин, индометацин и др., может усиливать их действие [1,3].

При полноценном лабораторном контроле и поддержании МНО в стандартизированном протромбиновом тесте в пределах не выше 3,0–3,5 (а у людей преклонного возраста — не выше 2,0), геморрагические осложнения крайне редки и минимальны, ограничиваются лишь в отдельных случаях петехиями, синячками, микрогематурией. Большие геморрагии, в том числе макрогематурия с почечной коликой и иногда с анурией, сопровождаются развитием острой постгеморрагической анемии и нестабильной гемодинамикой (коллаптоидные реакции, шок); выявляется резкое удлинение ПВ (МНО > 5,0–10,0) и показаний АПТВ, а также коагуляционной пробы с ядом гюрзы. Отсутствие значительного снижения содержания альбумина в плазме и фактора V при нормальных или мало измененных параметрах АЛТ и АСТ, а также значительных изменений печени на УЗИ позволяет исключить ведущую роль печеночной патологии в генезе выявленных нарушений свертываемости крови [1,3].

Гематурия может наблюдаться при использовании пероральных антикоагулянтов, к которым относятся прямой ингибитор тромбина дабигатран, ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан. При их назначении необходимо учитывать факторы геморрагического риска, такие как артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек с СКФ < 60 мл/мин/1,73, тромбоцитопения, сахарный диабет, прием

ацетилсалициловой кислоты до 140 мг/сутки, межлекарственные взаимодействия, частые падения (> 2-хв год), прием НПВС, заболевания печени, анемия, плохой антикоагулянтный контроль, злоупотребление алкоголем; у онкологических больных — тромбоцитопения, распад опухоли (прогрессирование), нефротоксичность препаратов, ОНМК в анамнезе [21].

Подсчитано, что наличие 1 фактора риска связано с ежегодной частотой массивных кровотечений в 1,6%, а 2 или более фактора риска увеличивают этот риск до 6,5%. Важно помнить, что при кровотечении, в частности со стороны мочевыводящих путей, всегда следует учитывать вероятность бессимптомной патологии в указанных органах. Результаты исследований показали, что ≈ 10% кровотечений у пациентов, принимающих варфарин, связаны с поражениями, о наличии которых ранее не было подозрений [21, 22].

Протеинурия

Выявление у пациента протеинурии требует исключения в первую очередь парапротеинемического гемобластоза. В частности, при миеломной болезни протеинурия является составной CRAB — синдрома, связанного с плазмоклеточной пролиферацией (С — гиперкальциемия (> 11,5 мг/дл [> 2,65 ммоль/л]), R — почечная недостаточность (клиренс креатинина < 40 мл/мин, креатинин > 2 мг/дл [> 177 мкмоль/л]), А — анемия (Hb < 100 г/л или на 20 г/л ниже нормального уровня Hb), В — поражение костей (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии, компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной томографии)). Диагноз подтверждает один или более признаков симптомокомплекса CRAB или один или более признаков опухолевой активности: > 60% плазматических клеток в костном мозге, соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных лёгких цепей иммуноглобулинов сыворотки (СЛЦ) > 100; > 1 очага поражения (не менее 5 мм), по результатам МРТ [22]. Клиника миеломной нефропатии складывается из упорной протеинурии, повышенной рН мочи без классических признаков нефротического синдрома (отёков, гипопроteinемии, гиперхолестеринемии, гипертонии, ретинопатии). Главную роль играет белок Бенс-Джонса, активно реабсорбируемый из первичной мочи, повреждающий канальцевый эпителий и вызывающий восходящий нефросклероз.

Протеинурия выявляется при AL — амилоидозе, который в 15–20% сочетается с MM, в остальных случаях это — самостоятельное заболевание. Имеет место нефротический синдром

(58%), сердечная недостаточность (71%), гепатомегалия и холестаз (16%), диарея, полинейропатия (26%). Доказательство наличия амилоида получают при биопсии органов/тканей, в первую очередь доступных (подкожно-жировой клетчатки живота, 12-перстной или прямой кишки, слюнной железы, трепанобиопсии костного мозга с окраской на амилоид) [24].

Протеинурия наблюдается у 90% больных с редким наследственным синдромом Имерслунд-Гресбека, проявляющимся мегалобластной анемией с нормальной и субнормальной желудочной секрецией, нормальным содержанием в желудке внутреннего фактора, нарушением кишечного всасывания витамина B_{12} без нарушения всасывания других веществ. Характерны поражение кроветворной ткани, пищеварительной и нервной систем, повышенная восприимчивость к инфекциям. Клинические — бледность кожных покровов и слизистых, субиктеричность, афтозный стоматит, глоссит, гепатоспленомегалия, фуникулярный миелоз (подострая комбинированная дегенерация спинного мозга с поражением задних и боковых канатиков с

развитием парестезий, атаксии, гипорефлексии, выпадением чувствительности), психические нарушения и галлюцинации. Без лечения у пациентов наблюдаются периоды спонтанной клинической ремиссии, сменяющиеся рецидивами, протеинурия сохраняется [25].

Выводы

Итак, исследование общего анализа мочи позволяет оценить не только функцию почек, но и заподозрить наличие заболеваний системы крови. Грамотная интерпретация изменения цвета мочи, эритроцитурии, гемоглобинурии, протеинурии в соответствии с анализом крови и клинической картиной позволяет указать верное направление дальнейшего диагностического поиска, а значит, своевременно назначить адекватную терапию.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Руководство по гематологии*. Под ред. проф. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005.
2. *Диагностика и лечение острых порфирий. Национальные клинические рекомендации МЗ РФ*, 2018.
3. *Гематология: национальное руководство*. Под ред. О.А. Рукавицына. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
4. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(4):372—435. DOI: 10.18087/cardio.n951.
5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. *Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2018.
6. Апластическая анемия. *Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2021.
7. Миелодиспластический синдром. *Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2020.
8. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий (АИГА) у взрослых МЗ РФ*, 2018.
9. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона — Коновалова (гепато-лентикулярная дегенерация) МЗ РФ*, 2015.
10. *Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2021.
11. *Рациональная фармакотерапия в гематологии*. Под ред. О.А. Рукавицына. Москва: Литтерра, 2021.
12. Шатохин Ю.В., Снежко И.В. *Тромбоцитопении (монография)*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
13. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда МЗ РФ*, 2018.
14. *Редкие коагулопатии: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X» Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2018.
15. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии МЗ РФ*, 2018.
16. Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В., Ананьин П.В., Мазо А.М., Пушков А.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(4):447-455. DOI: 10.15690/pf.v12i4.1427
17. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
18. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). – 245 с.
19. *Серповидно — клеточные нарушения. Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2021.
20. *Васкулиты, ограниченные кожей. Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2020.
21. Вавилова Т.В. Антикоагулянтная активность прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови как инструмент обеспечения эффективности и безопасности приема препаратов. *Кардиология*. 2019;59(11S):28-36. DOI: 10.18087/cardio.n951
22. Correction to Grade in: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150(4):988. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1442
23. *Множественная миелома. Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2018.
24. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благова О.В., Богданов Э.И., Гендлин Г.Е., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин. Фармакол. тер.* 2020;29(1):13-24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
25. *Витамин B_{12} — дефицитная анемия. Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2021.

Информация об авторах

Шатохин Юрий Васильевич, д. м. н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Снежко Ирина Викторовна, к. м. н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Рябикина Елена Витальевна, к. м. н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7382-8827; e-mail: ryabikel@mail.ru.

Дегтерева Елена Валентиновна, к. м. н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3286-3930, e.degtтерева@mail.ru.

Information about the authors

Yurij V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head. Department of Hematology and Transfusiology (with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Irina V. Snezhko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Elena V. Ryabikina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7382-8827; e-mail: ryabikel@mail.ru.

Elena V. Degtereва, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3286-3930, e.degtтерева@mail.ru.

Получено / Received: 11.05.2022

Принято к печати / Accepted: 25.05.2022