

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической анатомии

Н. В. ГУСАКОВА, Л. А. МАРТЕМЬЯНОВА

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

**Учебно-методическое пособие
для студентов 3 курса всех факультетов
учреждений высшего медицинского образования**

**Гомель
ГомГМУ
2019**

УДК 616–097+616–056.43(072)

ББК 52.7я73

Г 96

Рецензенты:

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой патологической анатомии
Витебского государственного ордена
Дружбы народов медицинского университета

И. В. Самсонова;

кандидат биологических наук,
заведующий отделением иммунопатологии и аллергологии
Республиканского научно-практического центра
радиационной медицины и экологии человека

А. П. Саливончик

Гусакова, Н. В.

Г 96 Иммунопатологические процессы: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса всех факультетов учреждений высшего медицинского образования / Н. В. Гусакова, Л. А. Мартемьянова. — Гомель: ГомГМУ, 2019. — 72 с.

ISBN 978-985-588-170-5

В учебно-методическом пособии кратко и доступно, с использованием рисунков, схем и таблиц рассматриваются структурные основы процессов, возникающих в результате патологии иммунологической реактивности. Для контроля и обобщения изученного материала приведены тестовые задания и задачи.

Предназначено для студентов 3 курса всех факультетов учреждений высшего медицинского образования.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 24 апреля 2019 г., протокол № 9.

УДК 616–097+616–056.43(072)

ББК 52.7я73

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Органы иммунной системы.....	5
<i>Центральные органы иммунной системы</i>	<i>7</i>
<i>Периферические органы иммунной системы.....</i>	<i>12</i>
Гиперчувствительность	16
<i>Реакции гиперчувствительности немедленного типа</i>	<i>17</i>
<i>Реакции гиперчувствительности замедленного типа</i>	<i>20</i>
Иммунологическая толерантность. Аутоиммунизация.....	23
Иммунодефициты	26
<i>Первичные иммунодефициты.....</i>	<i>26</i>
<i>Вторичные иммунодефициты.....</i>	<i>29</i>
Приложение 1. Метод иммуногистохимии	37
Приложение 2. Ситуационные задачи	39
<i>Ответы к ситуационным задачам</i>	<i>46</i>
Приложение 3. Тестовый контроль.....	63
<i>Ответы к тестовым заданиям.....</i>	<i>71</i>
Литература	72

ВВЕДЕНИЕ

Современная иммунология — одна из наиболее динамично развивающихся медико-биологических наук. Всего за двадцать лет иммунология из прикладной превратилась в фундаментальную дисциплину, объединяющую все разделы теоретической и практической медицины. Так, течение и исход общепатологических процессов (воспаление, регенерация, пролиферация, метаплазия, склероз и др.) во многом определяются ролью иммунных механизмов, участием иммунокомпетентных клеток и гуморальных факторов иммунитета. Понимание механизмов развития многих заболеваний раскрывается с современных позиций иммунофизиологии, иммунопатологии, иммуногенетики: проблемы трансплантации органов и тканей, онкологии и гематологии, первичной и вторичной иммунной недостаточности, реакций гиперчувствительности и аутоиммунизации. Созданы разнообразные иммунодиагностические технологии, позволяющие выявлять этиологические и патогенетические факторы ряда заболеваний. В частности, широкое применение приобрели иммуногистохимические методы исследования. Это касается как научных разработок, так и повседневной практической деятельности морфологов. Наибольший удельный вес принадлежит онкоморфологии, однако иммуноморфологические исследования стали крайне необходимыми, а иногда и обязательными при широком спектре заболеваний неопухолевой природы. Вышеизложенное обуславливает необходимость получения базисных знаний для понимания структурных основ клинических проявлений патологических процессов, возникающих в результате иммунного конфликта и нарушений иммунологического гомеостаза.

Существующие в настоящее время руководства и учебники по иммунологии слишком объемны и сложны, чрезмерно изобилуют специализированной терминологией, что вызывает определенные трудности у студентов младших курсов учреждений высшего медицинского образования. Основная задача учебно-методического пособия «Имунопатологические процессы» — преподнесение основ современной иммунологии в доступной и лаконичной форме, с акцентом на морфологические проявления изменений центральных и периферических органов иммуногенеза, механизмов развития реакций гиперчувствительности и аутоиммунизации, первичных и вторичных иммунодефицитных состояний. С целью лучшего восприятия многоступенчатых механизмов иммунного ответа учебный материал дополнен иллюстрациями и таблицами. Для формирования клинического мышления у студентов приведены ситуационные задачи.

ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунная система — это система органов, тканей, клеток и гуморальных факторов, деятельность которых обеспечивает сохранение антигенного постоянства внутренней среды организма — иммунного гомеостаза. **Иммунопатологические процессы** — патологические изменения иммунного ответа, проявляющиеся его чрезмерной выраженностью (аллергия, аутоиммунные процессы) либо недостаточностью (иммунодефициты).

Органы иммунной системы разделяют на центральные и периферические. К *центральным* относятся красный костный мозг и тимус. К *периферическим* органам иммунной системы относятся селезенка, лимфатические узлы (500–600 отдельных лимфатических узлов), миндалины и скопления лимфоидной ткани, локализованной в полых органах желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем. Кроме того, лимфоидная ткань диффузно рассеяна в слизистых оболочках внутренних органов (желудочно-кишечный тракт, бронхи). Общая характеристика лимфоидных органов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Органы иммунной системы

Орган	Морфология	Основные процессы
Центральные (первичные) лимфоидные органы		
Костный мозг	соединительнотканная строма; развивающиеся клетки крови; зрелые лимфоциты и плазматические клетки	развитие клеток крови; в органе представлены эффекторные лимфоциты, плазматические клетки
Тимус	соединительнотканная строма; эпителиальный ретикулум; мигрирующие в процессе созревания Т-лимфоциты	созревание и селекция Т-лимфоцитов; секреция гуморальных факторов
Вторичные лимфоидные органы (инкапсулированные)		
Лимфатические узлы	соединительнотканная строма; Т-клетки в паракортексе; В-клетки в фолликулах	презентация антигена, доставляемого по лимфогенным путям дендритными клетками; осуществление всех форм первичного иммунного ответа; формирование эффекторных клеток и клеток памяти
Селезенка	белая пульпа (по строению аналогична лимфоузлам); красная пульпа (клетки миелоидного ряда, плазматические клетки)	функция белой пульпы аналогична таковой лимфатических узлов; красная пульпа участвует в гомеостазе клеток крови

Окончание таблицы 1

Орган	Морфология	Основные процессы
Лимфоидные скопления (неинкапсулированные)		
Миндалины	группа лимфоидных фолликулов, содержащих В-лимфоциты в окружении Т-лимфоцитов; миелоидные клетки	скопление лимфоидных структур в верхних дыхательных и пищеварительных путях обусловлено высокой микробной нагрузкой; происходит первичный и вторичный иммунный ответ
Пейеровы бляшки	по структуре аналогичны лимфоузлам, отделены от просвета фолликулярным эпителием, содержащим М-клетки, через которые поступает антиген; в находящемся под ним куполе присутствуют дендритные клетки, макрофаги, Т- и В-клетки памяти	происходит первичный и вторичный иммунный ответ
Единичные фолликулы	структуры, аналогичные первичным фолликулам лимфоидных органов	инициация иммунного ответа
Криптопатчи	преобладают клетки-индукторы лимфоидных тканей	источник клеток-индукторов лимфоидных тканей; формирование новых лимфоидных зон в слизистых оболочках в постнатальном периоде
Аппендикс	содержит конгломераты лимфоидных фолликулов	часть единой функциональной системы мукозального иммунитета
Диффузная лимфоидная ткань		
Слизистые оболочки	преобладают Т-лимфоциты, диффузно распределенные между эпителиальными клетками	первая линия иммунной защиты; инициация вторичного иммунного ответа
Кожа	дендритные клетки; Т-клетки памяти, расположенные между эпителиальными клетками	первая линия иммунной защиты; инициация вторичного иммунного ответа
Нелимфоидные органы (печень, легкие и др.)	разнообразные лимфоциты	инициация вторичного иммунного ответа

Центральные органы иммунной системы

Костный мозг

Все клетки иммунной системы происходят из стволовых клеток костного мозга, которые дифференцируются в лимфоциты, гранулоциты, моноциты, эритроциты и мегакариоциты. В костном мозге происходит раннее, антигенезависимое, созревание и дифференцировка В-лимфоцитов. По мере созревания клетки продвигаются к центру, где проникают в синусоиды и поступают в кровотока. На долю лимфоидных клеток в костном мозге приходится 10–15 % ядродержащих клеток. Среди них 60 % — созревающие клетки, а остальные — зрелые клетки, готовые к эмиграции или поступившие из кровотока. Содержание в костном мозгу В-лимфоцитов выше, чем Т-лимфоцитов (65–70 и 20–30 % соответственно). Клетки Т-ряда представляют исключительно зрелые лимфоциты, поступающие из кровотока.

Тимус (вилочковая железа)

Тимус орган лимфопоэза человека, в котором происходит созревание, дифференцировка и иммунологическое «обучение» Т-клеток иммунной системы. Расположен в переднем средостении, за рукояткой грудины. Отчетливо выраженные две доли придают ему вид вилочки. Орган покрыт капсулой из плотной соединительной ткани, от которой в глубину отходят перегородки (трабекулы), делящие его на дольки. Внутри каждой дольки лимфоидные клетки (timoциты) образуют наружную, корковую зону и внутреннюю, мозговую зону (рисунки 1 и 2).

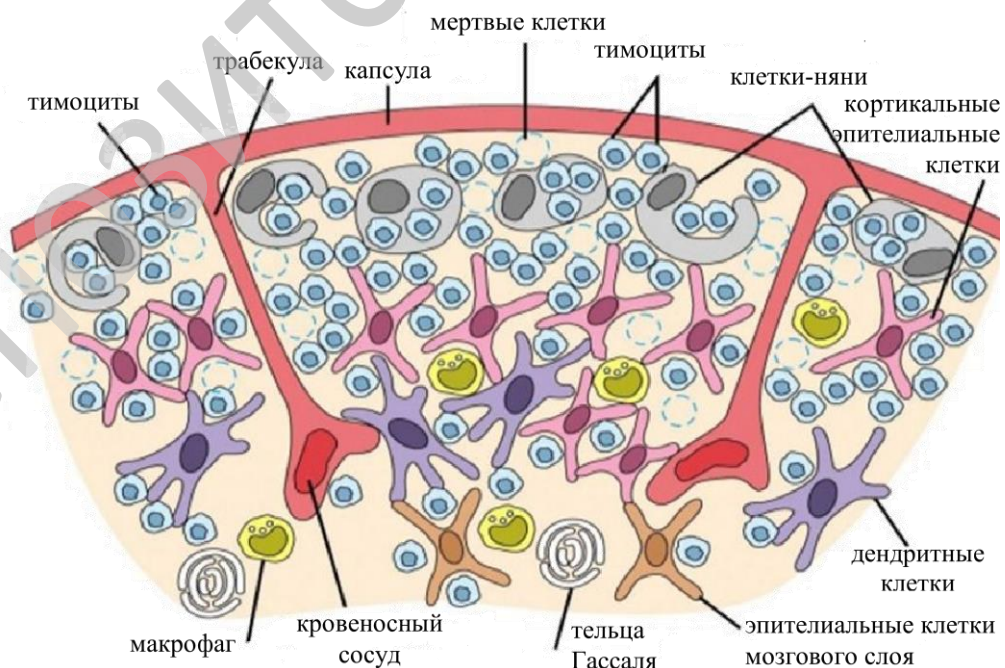


Рисунок 1 — Строение тимуса

Корковая зона расположена на периферии дольки и в гистологическом микропрепарате выглядит тёмной за счет большого количества относительно незрелых пролиферирующих тимоцитов (клеток с крупными ядрами).

Корковая зона содержит клетки:

1. Эпителиального происхождения:

— опорные клетки (формируют «каркас» ткани, образуют гематотимусный барьер);

— звездчатые клетки (секретируют растворимые тимические гормоны — тимопоэтин, тимозин и др., регулируют процессы роста, созревания и дифференцировки Т-клеток и функциональную активность зрелых клеток иммунной системы);

— клетки-«няни».

2. Гематopoэтические клетки:

— лимфоидного ряда (созревающие Т-лимфоциты);

— макрофагального ряда (типичные макрофаги, дендритные и интердигитирующие клетки).

Все эпителиальные клетки, дендритные и интердигитирующие клетки экспрессируют на поверхности молекулы главного комплекса гистосовместимости (англ. МНС, *major histocompatibility complex*), важные для развития и отбора Т-клеток.

В **мозговой зоне** находятся более зрелые формы Т-лимфоцитов, которые мигрируют в кровоток и расселяются по организму. Предполагается также наличие здесь зрелых рециркулирующих Т-лимфоцитов. Мозговая зона тимусных долек содержит *тельца Гассала (тимические тельца)*. Функция их остается неизвестной; как установлено, они состоят из деградирующих эпителиальных клеток, богатых высокомолекулярными кератинами.

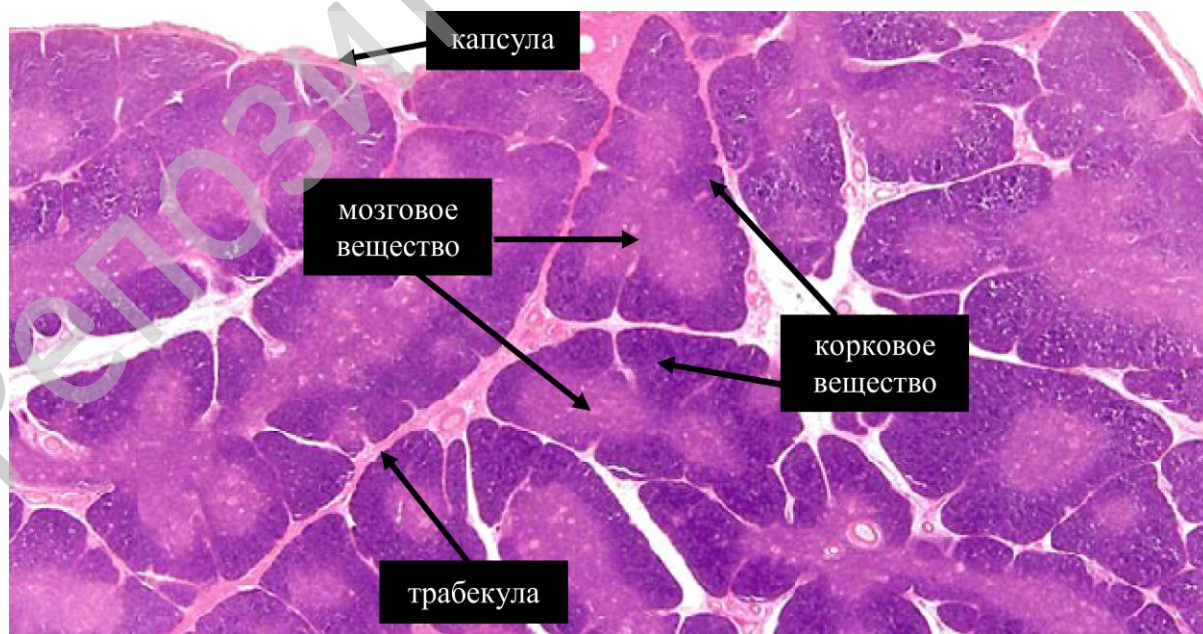


Рисунок 2 — Тимус (гематоксилин-эозин, ×100)

Таким образом, гистологически тимус представляет собой лимфоэпителиальный орган, включающий соединительнотканную строму, эпителиальный ретикулум и лимфоидную составляющую. Эпителиальные и большая часть соединительнотканых элементов тимуса имеют местное происхождение. Лимфоциты тимуса, называемые тимоцитами, а также макрофаги, дендритные клетки происходят из клеток-предшественников, мигрирующих в этот орган из костного мозга. Тимоциты численно преобладают и являются транзитными элементами, поскольку подавляющее большинство их покидает тимус по мере созревания.

Тимус претерпевает по мере созревания обратное развитие (*возрастная инволюция*), которое начинается в период полового созревания и продолжается до конца жизни (рисунок 3).

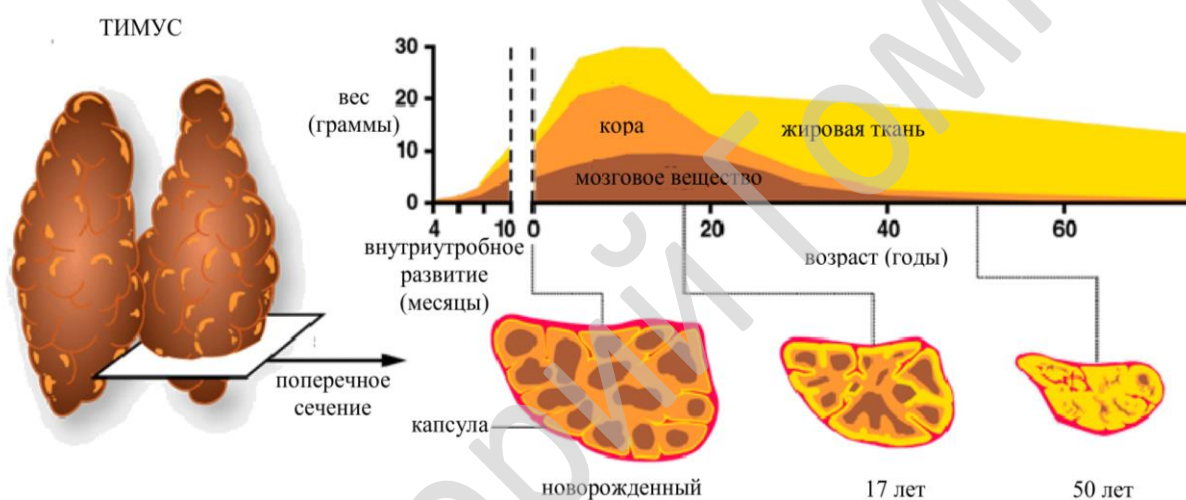


Рисунок 3 — Возрастная инволюция тимуса

Возрастная инволюция прежде всего захватывает корковую зону долек вплоть до полного ее исчезновения, с 25 лет изменения начинают происходить и в медулле. Утрата лимфоидных и эпителиальных клеток восполняется развитием жировой ткани. У людей в возрасте 50 лет и более тимус заполнен жировой тканью с вкраплением островков со свойственной для нормального тимуса морфологией. Нарушается кортикомедуллярная структура органа, ослабляется функция кортикомедуллярного барьера, что приводит к миграции в кору тимуса нехарактерных для нее клеток, прежде всего В-лимфоцитов, образующих фолликулы. В местах массовой гибели клеток стромы тимуса формируются кисты. Считают, что возрастная инволюция тимуса служит основой старения иммунной системы в целом, что проявляется учащением инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний у лиц пожилого возраста.

Изменения тимуса, возникающие при нарушениях иммуногенеза, представлены следующими процессами:

- аплазия;
- гипоплазия;

- дисплазия;
- акцидентальная инволюция;
- атрофия;
- тимомегалия;
- гиперплазия.

Аплазия, гипо- и дисплазия тимуса являются врожденными аномалиями развития тимуса и сопровождаются дефицитом клеточного звена иммунитета или комбинированным иммунным дефицитом (синдром Ди Джорджи, синдром Луи-Бар и др.). Тимические гормоны не вырабатываются или продукция их минимальна. При аплазии тимус отсутствует полностью, при гипо- и дисплазиях размеры ее уменьшены, деление на кору и мозговое вещество нарушено, число лимфоцитов резко снижено.

Из всех органов лимфоидной системы именно тимус является самым лабильным, при этом реактивные морфологические изменения в вилочковой железе возникают легко и быстро. В 1905 г. Hammar J. обратил внимание на то, что тимус может подвергаться не только возрастной инволюции, но и, как он считал, случайной, назвав ее *акцидентальной инволюцией* (лат. *accidentia* — случайно появляющееся). Термин «акцидентальная инволюция» сохранился до настоящего времени, хотя было установлено, что указанная реакция тимуса не случайна, а относится к числу стереотипных, возникающих под влиянием разнообразных причин, и свидетельствует об отсутствии какой-либо специфичности по отношению к агенту, вызвавшему данную реакцию. Акцидентальная инволюция возникает при различных стрессовых воздействиях, голодании, рентгеновском облучении, под влиянием лекарственных, в частности гормональных и цитостатических, препаратов. Однако чаще всего она наблюдается при инфекционных заболеваниях, гемобластозах и злокачественных опухолях у детей. Сущность морфологических изменений тимуса состоит в том, что его размеры и вес уменьшаются (за счет потери лимфоцитов корковой зоны) в течение нескольких суток и даже часов от начала заболевания. Такого рода инволюция, отличается от возрастной инволюции тем, что по прекращении действия чрезвычайного раздражителя (стрессора) постепенно восстанавливаются исходные размеры и структура вилочковой железы.

На фазность происходящих в тимусе изменений под влиянием инфекционного процесса впервые обратили внимание Ивановская Т. Е. и сотр. (1996). Так, согласно работам данных авторов, существует 5 фаз акцидентальной инволюции тимуса. В последние годы возникли проблемы с трактовкой I фазы. Долгое время считалось, что I фаза акцидентальной инволюции тимуса соответствует нормальному состоянию тимической дольки, и поэтому служила контролем для последующих структурных сдвигов. Вместе с тем, рядом исследователей было обнаружено увеличение массы тимуса в пределах 50 % от возрастной нормы (за чет накопления в субкапсулярной зоне лимфобластов и расширения корковой зоны) у детей,

умерших в первые сутки от острых инфекционных заболеваний. В таком случае, *I фаза* акцидентальной инволюции тимуса сопровождается увеличением массы органа. Началом развернутых инволютивных изменений следует считать *II фазу*, которая характеризуется картиной «звездного неба» в корковом веществе, возникающей в результате увеличения в коре количества макрофагов, отмечается также процесс выраженного апоптоза Т-лимфоцитов (гнездная убыль). Наиболее характерной чертой *III фазы* является инверсия слоев (мозговая зона становится более богатой лимфоцитами по сравнению с корковой) и увеличение количества телец Гассалья с появлением их за пределами медуллярной зоны. В *IV фазе* за счет продолжающейся гибели лимфоцитов происходит опустошение медуллярной зоны, слои становятся неразличимыми (потеря инверсии), тельца Гассалья крупные, с резко уплощенными эпителиальными клетками по периферии, некоторые из них обызвествлены. В *V фазе* огрубение и коллагенизация стромы нарастают. От тимических долек местами остаются лишь узкие тяжи клеточных скоплений с включенными в них тельцами Гассалья, частично или полностью обызвествленными. Склероз и липоматоз развиваются в междольковой строме и внутридольковых периваскулярных пространствах. Первые четыре стадии акцидентальной инволюции тимуса являются обратимыми, при этом регенерация вилочковой железы начинается довольно быстро, через 3–4 сут.

Атрофия тимуса развивается как неблагоприятный исход акцидентальной инволюции тимуса и является частой причиной вторичных иммунодефицитных состояний (при хронических инфекционных заболеваниях, иммунодепрессивной терапии). Характеризуется уменьшением в объеме долек паренхимы, вследствие убыли лимфоцитов и коллапса сети эпителиальных клеток. При выраженной атрофии практически отсутствуют различия между корковым и мозговым веществом, что придает тимусу более однородный вид (рисунок 4). Тельца Гассалья обызвествляются, в периваскулярных пространствах разрастается соединительная и жировая ткань.

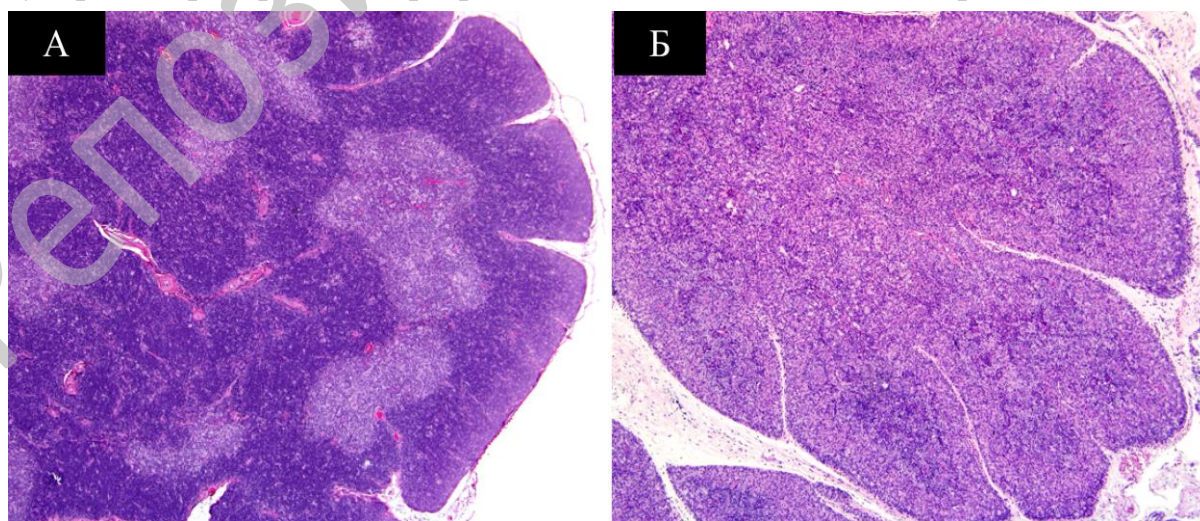


Рисунок 4 — Тимус (гематоксилин-эозин, $\times 100$): А — норма; Б — атрофия

Одним из пограничных фоновых состояний, сопровождающихся морфофункциональной незрелостью органов и систем, является *тимомегалия*. Тимомегалия — это состояние, при котором отмечается значительное увеличение размеров вилочковой железы выше возрастной нормы с сохранением нормальной гистоархитектоники органа. Тимомегалия может быть врожденной и приобретенной, транзиторной и стойкой. На первом году жизни тимомегалия, как правило, является *врожденной*, сочетается с пороками развития нервной, сердечно-сосудистой систем, врожденной дисфункцией эндокринной системы (хроническая недостаточность надпочечников и половых желез), генерализованной лимфоаденопатией. Продукция тимических гормонов при этом снижена, отмечаются нарушения преимущественно клеточного звена иммунитета, близкие к первичному иммунодефицитному синдрому. *Приобретенная тимомегалия* встречается у взрослых в молодом возрасте при развитии хронической недостаточности надпочечников, сопровождается сходными с врожденной тимомегалией иммунными нарушениями. Дети с тимомегалией составляют в педиатрии группу риска по развитию аллергических, эндокринных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, синдрома внезапной детской смерти, потому нуждаются в особом уходе и дополнительном наблюдении со стороны педиатра и детского аллерголога-иммунолога.

Гиперплазия тимуса сопровождается появлением новых лимфоидных фолликулов (фолликулярная гиперплазия тимуса). Железа может быть не увеличена. Лимфоидные фолликулы не отличаются от тех, которые встречаются в лимфатических узлах, имеют зародышевые центры и содержат В-лимфоциты, плазматические клетки. Несмотря на то, что фолликулярная гиперплазия отмечается как при хроническом воспалении, так и иммунологических заболеваниях, чаще она наблюдается при миастении (65–75 % случаев). Подобные изменения тимуса иногда встречаются при болезни Грейвса, системной красной волчанке, рассеянном склерозе и ревматоидном артрите, а также других аутоиммунных заболеваниях.

Периферические органы иммунной системы

Лимфатические узлы

Лимфатические узлы — бобовидные образования величиной 0,2–1,0 см, образующие группы или цепочки, располагающиеся по ходу лимфатических и кровеносных (чаще крупных вен) сосудов. Они выполняют функцию биологического фильтра, через который протекает лимфа, поступающая от различных регионов тела (регионарные лимфоузлы). Лимфатический узел состоит из стромы и паренхимы (рисунок 5).

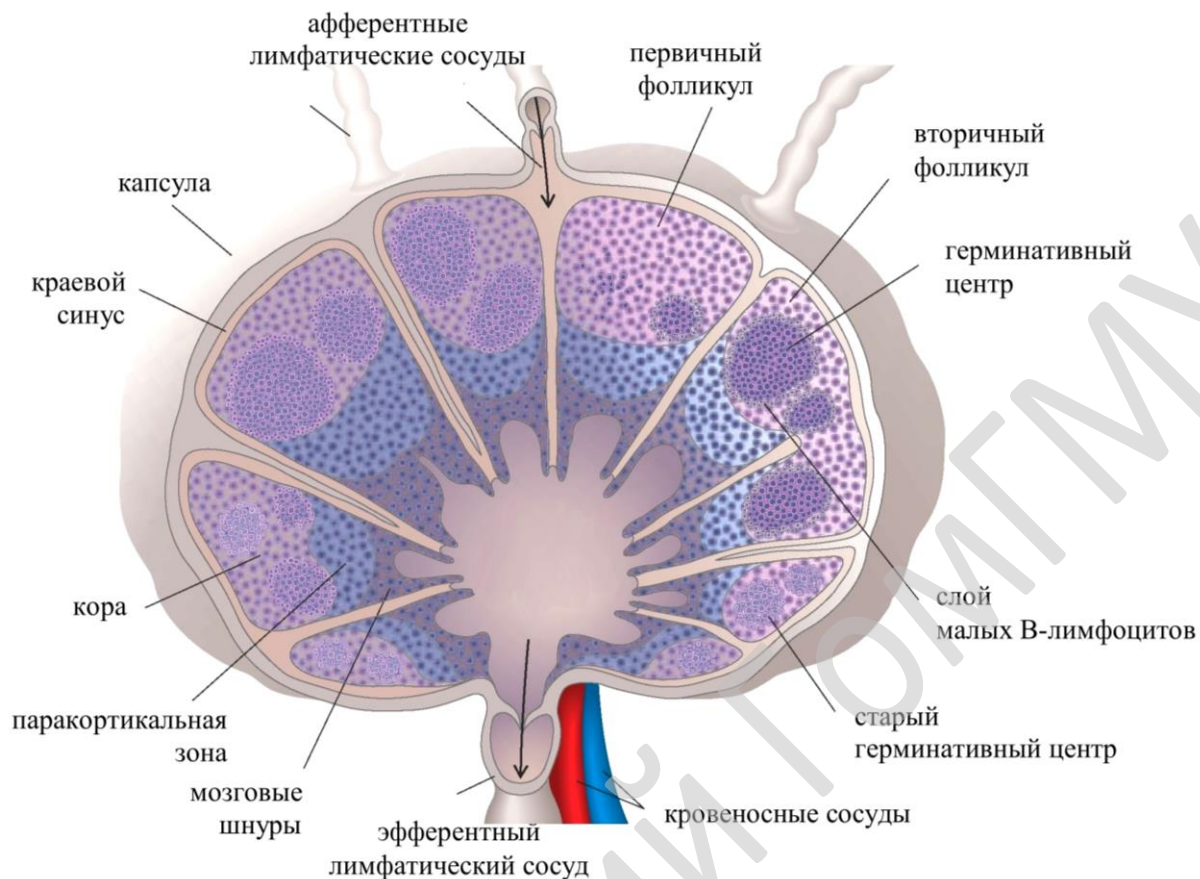


Рисунок 5 — Строение лимфатического узла

Строма лимфатического узла образована слоем ретикулярной соединительной ткани, формирующей капсулу, от которой внутрь отходят тонкие тяжи (трабекулы).

Паренхима лимфатического узла состоит из коркового и мозгового вещества. В *корковом веществе* различают поверхностную часть и зону глубокой коры (паракортальную зону). В области поверхностной коры, ближе к капсуле, располагаются округлые образования — лимфоидные фолликулы, служащие местом сосредоточения В-лимфоцитов. В покоящихся лимфоузлах они имеют равномерную структуру и их обозначают как первичные фолликулы. При иммунном ответе в нем формируются центры размножения (герминативные центры), обусловленные антигензависимой пролиферацией и дифференцировкой В-лимфоцитов (бурсазависимая зона). Такой фолликул называют вторичным. Окраска этих образований на гистологических препаратах неоднородна: герминативный центр фолликула выглядит более светлым, периферическая зона (мантийная зона), содержащая мелкие лимфоциты, зажатые между циркулярными ретикулярными волокнами, интенсивно окрашена, выглядит более темной (рисунок 6).

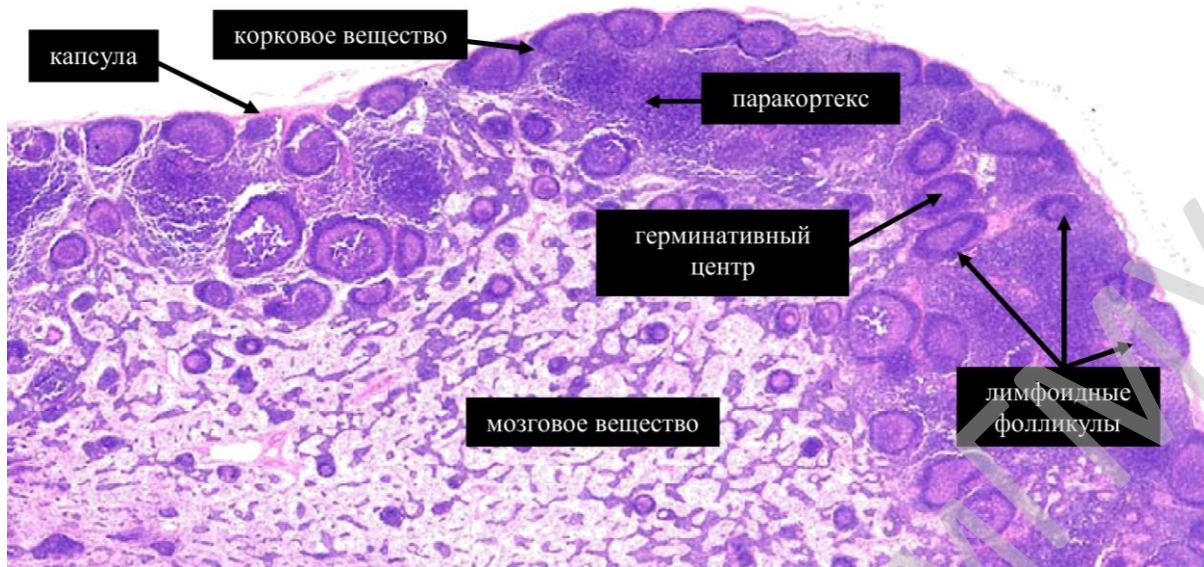


Рисунок 6 — Лимфатический узел (гематоксилин-эозин, ×100)

В паракортикальной зоне лимфоциты располагаются плотно, довольно равномерно. В этой области преобладают Т-лимфоциты, которые проходят здесь антигензависимую пролиферацию и дифференцировку (тимусзависимая зона). *Мозговое вещество* лимфатических узлов содержит мозговые шнуры, между которыми расположены медуллярные синусы. В шнурах содержатся Т- и В-лимфоциты. В ходе иммунного ответа здесь сосредоточивается значительная часть плазматических клеток. В синусах расположена лимфа, содержащая лимфоциты.

Со стороны выпуклой части лимфоузла через трабекулы в орган входят лимфатические сосуды, приносящие лимфу из дренируемых участков тела. В своей вогнутой части узел имеет ворота, через которые входят афферентные артерии и выходят эфферентные лимфатические сосуды и вены.

Селезенка

Селезенка служит иммунным барьером на путях гематогенного распространения патогенов. Ее функции более разнообразны, чем функции лимфатических узлов. Помимо иммунной фильтрации крови, она участвует в удалении старых и поврежденных эритроцитов и тромбоцитов, регулирует объем циркулирующей крови. На ранних стадиях развития плода селезенка служит одним из органов кроветворения. К девятому месяцу внутриутробного развития образование как эритроцитов, так и лейкоцитов гранулоцитарного ряда берет на себя костный мозг. **Наружная поверхность селезенки** покрыта капсулой, от которой отходят трабекулы, несущие артерии. Приток лимфы через афферентные сосуды отсутствует. Через ворота из органа выходят вены. **Внутреннее содержимое селезенки** получило название пульпы (мякоти). В пульпе селезенки различают две основные зоны: красную и белую пульпу. Основу селезенки составляет

красная пульпа, обеспечивающая гомеостаз эритроцитов. Красную пульпу делят на синусоиды (включают все элементы крови) и губчатые образования (богаты макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками). Красная пульпа содержит вкрапления — зерновидные тельца, представляющие собой *белую пульпу*, окруженную маргинальным синусом. Именно белая пульпа выполняет функции вторичного лимфоидного органа. Строение белой пульпы во многом сходно со строением лимфатического узла (рисунок 7).

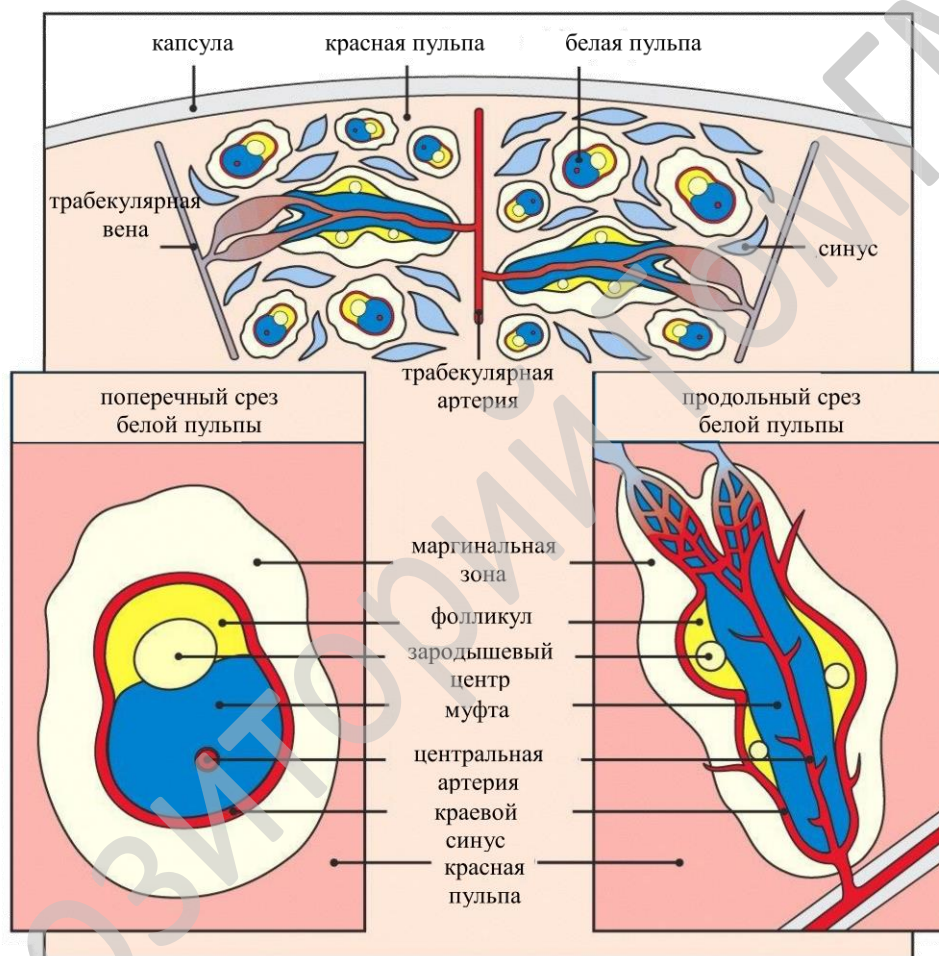


Рисунок 7 — Строение белой пульпы селезенки

Ткань белой пульпы формируется вокруг артериолы. К ней непосредственно примыкает параартериальная муфта, в которой локализуются Т-клетки (т. е. муфта служит тимусзависимой зоной, аналогом паракортикальных зон лимфатических узлов). Муфту окружает пространство, занятое лимфоцитами обоих классов. В этом пространстве ближе к периферии белой пульпы расположены лимфоидные фолликулы, по своей структуре и функциям идентичные фолликулам лимфатических узлов и других образований периферической лимфоидной ткани. Периферический отдел белой

пульпы, граничащий с красной пульпой, занят краевой (маргинальной) зоной, в которой происходит обмен клетками между белой и красной пульпой.

Наиболее характерны **изменения периферической лимфоидной ткани** при антигенной стимуляции и наследственной ее недостаточности. При *антигенной стимуляции* организма изменения проявляются макрофагально-плазмоцитарной трансформацией лимфоидной ткани, степень которой отражает напряженность иммуногенеза. Эти изменения дополняются повышением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, отеком интерстиция и накоплением в нем белково-полисахаридных веществ (тканевой диспротеиноз). Особенно ярко изменения при антигенной стимуляции проявляются в лимфатических узлах (прежде всего регионарных к месту поступления антигена) и селезенке. *Лимфатические узлы* увеличиваются, становятся полнокровными и отечными, в корковом слое, в герминативных центрах фолликулов и мозговом слое появляется большое число плазмобластов и плазматических клеток. Отмечаются пролиферация и десквамация клеток синусов, образование большого количества макрофагов и белково-полисахаридных веществ в строме. *Селезенка* увеличивается, выглядит полнокровной и сочной, на ее разрезе хорошо видны большие фолликулы. Отмечаются гиперплазия и плазматизация как красной пульпы, так и фолликулов селезенки. Если в ответ на антигенную стимуляцию развиваются преимущественно клеточные иммунные реакции, то в лимфатических узлах и селезенке пролиферируют в основном сенсibilизированные Т-лимфоциты, а не плазмобласты и плазматические клетки. При *наследственной недостаточности* периферической лимфоидной ткани размеры фолликулов селезенки значительно уменьшены, светлые центры и плазматические клетки отсутствуют. В лимфатических узлах отсутствуют фолликулы и корковый слой (В-зависимые зоны), сохранен лишь ококорковый слой (Т-зависимая зона).

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

В соответствии с рекомендациями экспертов Всемирной организации аллергии (WAO, *World Allergy Organisation*) в 2003 г. было дано современное определение понятию «гиперчувствительность». **Гиперчувствительность** — это объективно воспроизводимые проявления и симптомы, развивающиеся при воздействии определенных стимулов в дозах, не вызывающих этих проявлений у индивидуумов в условиях физиологической нормы. Данное понятие объединяет как гиперчувствительность, опосредованную иммунологическими механизмами (**аллергию, аллергическую гиперчувствительность**), так и **неаллергическую гиперчувствитель-**

ность, иммунный механизм при которой исключен или не доказан. К не-аллергической гиперчувствительности относят синдромы, ранее называвшиеся «идиосинক্রазиями» и «псевдоаллергиями».

Согласно классификации *Gell* и *Coombs* (1968 г.), позволяющей составить общее представление о видах иммунологически опосредованных реакций, воздействующих на клетки и ткани, выделяют четыре типа реакций гиперчувствительности (таблица 2). Необходимо отметить, что в механизмах развития и клинических проявлениях аллергических реакций реализуется, как правило, не один, а несколько (возможно, даже все) типов гиперчувствительности. Вместе с тем, при каждом заболевании (или на его определенном этапе) можно выделить доминирующий (или доминирующие) в патогенезе тип (типы) аллергии. Оценка морфологических изменений при реакциях гиперчувствительности, их принадлежность к иммунной реакции требуют доказательств с помощью иммуногистохимического метода (приложение 1).

Таблица 2 — Основные типы реакции гиперчувствительности (по *P. Gell, R. Coombs*, 1968)

	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV
Название реакции	Анафилактическая	Цитотоксическая	Иммунокомплексная	Клеточно-опосредованная
Антиген	Растворимый, обычно экзогенный	Адсорбирован на поверхности клетки	Растворимый, внеклеточный	Растворимый, презентуется АПК
Распознающая структура	IgE на мембране тучных клеток	IgG1 IgG3	IgG	T-клеточный рецептор
Эффекторный механизм	Выброс активных молекул тучными клетками	Комплемент-зависимый цитолиз	Воспалительная реакция на отложение ЦИК	Цитотоксические T-лимфоциты; макрофаги-эффекторы
Срок развития реакции	Ранняя фаза 50–30 мин; поздняя фаза от 2 ч до 2 сут	2–5 ч	3–8 ч	24–48 ч
Примеры	Атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз, атопический дерматит, анафилактический шок, крапивница	Гемолитическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, некоторые формы миокардитов	Иммунокомплексный гломерулонефрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит	Контактный дерматит, некоторые формы лекарственной аллергии, реакции на туберкулин, ревматоидный артрит

Реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ)

Реакции I типа (реагиновые, IgE-зависимые, анафилактические) обусловлены IgE-зависимым высвобождением гистамина и других медиаторов

(хемотаксических факторов, простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов) тучными клетками и базофилами. Реакция развивается в течение 5–15 мин (иногда несколько часов); исход зависит от органа, в котором происходит аллергическая реакция (наиболее опасна легочная локализация).

Из понятия «IgE-опосредованная аллергия» выделяют термин «*атопия*», он относится только к случаям генетической предрасположенности развивать IgE-опосредованную сенсibilизацию к самым обычным аллергенам окружающей среды, при контакте с которыми у большинства популяции сенсibilизации не развивается.

Этапы реакции:

— попадание аллергена (антигена) в организм → продукция антител класса IgE против этого аллергена (антигена) → связывание IgE с рецепторами на поверхности тучных клеток/базофилов → сенсibilизация организма;

— повторный контакт с аллергеном → образование комплекса «аллерген–IgE–тучная клетка/базофил» → выделение медиаторов аллергии → ответ клеток окружающих тканей (сосудистого эндотелия, гладких мышц, слизистых оболочек, желез, нервных окончаний).

Клинические проявления:

— системные (анафилактический шок);
— местные (зависят от места проникновения антигена, чаще всего затрагивают слизистые оболочки, кожу, бронхи).

При вскрытии больных, умерших от анафилактического шока, обнаруживаются следующие морфологические изменения:

— отек верхних дыхательных путей (гортани);
— бронхоспазм нижних дыхательных путей, сопровождающийся усилением секреции слизи, отеком подслизистого слоя, сосудистым застоем и эозинофильной инфильтрацией;
— отек легкого, иногда легочное кровотечение и ателектаз;
— усиление сосудистой проницаемости с выходом плазмы из сосудистого русла, расширение периферических сосудов, ишемия миокарда;
— увеличение печени, селезенки и стенки кишок;
— отек кожи (дермы) и расширение сосудов;
— в случаях отсроченного смертельного исхода — ишемические изменения в сердце, кишках, почках и др.

У большинства умерших от анафилактического шока (70 %) преобладают нарушения в органах дыхания, у части (25 %) — в сердечно-сосудистой системе. Иногда (15 %) на аутопсии не удается выявить существенных патологических нарушений; предполагают, что в этих случаях смерть наступала в результате нарушений ритма сердца.

Реакции II типа (цитотоксические, иммунный цитолиз) обусловлены взаимодействием антител (IgG, IgM), образующихся к антигенам клеточ-

ной поверхности и (или) внеклеточного матрикса, с комплементом и различными эффекторными клетками (натуральными киллерами, Т-лимфоцитами, $\gamma\delta$ T- и НКТ-клетками, нейтрофилами, макрофагами и др.). Срок развития реакции после повторного контакта с антигеном 2–5 ч.

Этапы реакции:

— продукция антител класса IgG (кроме IgG4), IgM в ответ на экзогенные антигены, сорбирующиеся на клетках, и/или собственные клеточные структуры, обладающие аутоантигенными свойствами → сенсibilизация организма;

— повторный контакт с антигеном → образование иммунного комплекса с IgG/IgM → активация комплемента и/или различных эффекторных клеток → повреждение клетки-мишени.

Клинические проявления. Выделяют 3 группы заболеваний/синдромов, обусловленных гиперчувствительностью II типа:

— аллоиммунные гемолитические заболевания (гемолитические анемии при переливании несовместимой крови, гемолитическая болезнь новорожденных);

— гемолитические процессы, связанные с лекарственной гиперчувствительностью (гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз);

— аутоиммунная цитотоксическая патология (аутоиммунная гемолитическая анемия, тиреоидит Хасимото, сахарный диабет 1-го типа и др.).

Реакции III типа (иммунокомплексные) обусловлены взаимодействием антител (IgG, IgM) с растворимыми антигенами в микроциркуляторном русле и (или) межклеточной жидкости (циркулирующие иммунные комплексы). Образование таких комплексов — естественный процесс, происходящий при нормальном иммунном ответе. Однако если образуется много иммунных комплексов, притом необычного размера, в условиях избытка антигена, нарушения их фагоцитоза, то они активируют систему комплемента и вызывают острое воспаление. Пик воспалительной реакции достигается через 3–6 ч после аппликации антигена.

Этапы реакции:

— продукция антител класса IgG, IgM в ответ на растворимые антигены → сенсibilизация организма;

— повторный контакт с антигеном → образование иммунного комплекса с IgG/IgM → фиксация циркулирующих иммунных комплексов в микроциркуляторном русле и (или) межклеточной жидкости → активация комплемента, высвобождение лизосомальных ферментов, образование кининов, супероксидных радикалов, высвобождение гистамина, серотонина → повреждение эндотелия → иммунное воспаление (васкулит). В дальнейшем происходит агрегация тромбоцитов, ведущая к тромбозу сосудов и последующему некрозу тканей.

Клинические проявления:

- системные (сывороточная болезнь, системная красная волчанка);
- местные (аллергические альвеолиты, некоторые варианты лекарственной и пищевой аллергии, иммунокомплексный гломерулонефрит, феномен Артюса).

Морфологические проявления реакций ГНТ I-III типа связаны с развитием острого иммунного воспаления, которое характеризуется:

- быстротой развития;
- сосудисто-экссудативными изменениями (повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, плазморрагия);
- альтеративными изменениями (мукоидное, фибриноидное набухание, фибриноидный некроз);
- медленным течением репаративных процессов.

Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)

Реакции IV типа (клеточно-опосредованные, Т-лимфоцитзависимая аллергия, аллергия туберкулинового типа) опосредованы Т-лимфоцитами-хелперами 1-го типа и активированными ими макрофагами. Лежат в основе воспалительной формы клеточного иммунного ответа. Стадия сенсibilизации длится от 24–72 ч до нескольких недель, длительность сохранения состояния сенсibilизации 20–30 дней.

Клеточный механизм включает при:

- недостаточной эффективности гуморального механизма (например, при внутриклеточном расположении возбудителя (туберкулезная палочка));
- в роли антигена выступают чужеродные клетки (некоторые бактерии, простейшие, грибы, пересаженные клетки и органы), либо клетки собственных тканей, антигены которых изменены (например, включение аллергена-гаптена в белки кожи и развитие контактного дерматита).

Этапы реакции:

- антиген захватывается макрофагами и представляется Т-лимфоцитам → образование антигенспецифического клона Т-клеток → сенсibilизация организма;
- повторный контакт с антигеном → связывание антигенспецифических Т-лимфоцитов с антигеном → пролиферация Т-клеток и выделение лимфокинов → увеличение проницаемости сосудов, инфильтрация лейкоцитами тканей → высвобождение медиаторов воспаления → повреждение клеток и тканей.

Клинические проявления:

- инфекции, вызванные внутриклеточными бактериями (туберкулез, лепра, бруцеллез, туляремия, брюшной тифе, сифилис), а также грибами;

- контактный дерматит (при контакте низкомолекулярных химических соединений (гаптен) с кожей);
- ряд аутоиммунных заболеваний (псориаз, ревматоидный артрит);
- реакция отторжения трансплантата и болезнь «трансплантат против хозяина».

Морфологическая основа реакций ГЗТ — очаг хронического иммунного воспаления с наличием лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации и умеренно выраженными сосудисто-плазморрагическими явлениями. Гистоморфологическим выражением инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами, может быть образование *гранулем*, которые формируются при неэффективном клеточном ответе воспалительного типа, т. е. в случаях, когда разрушения и переваривания внутриклеточных патогенов не происходит (рисунок 8).

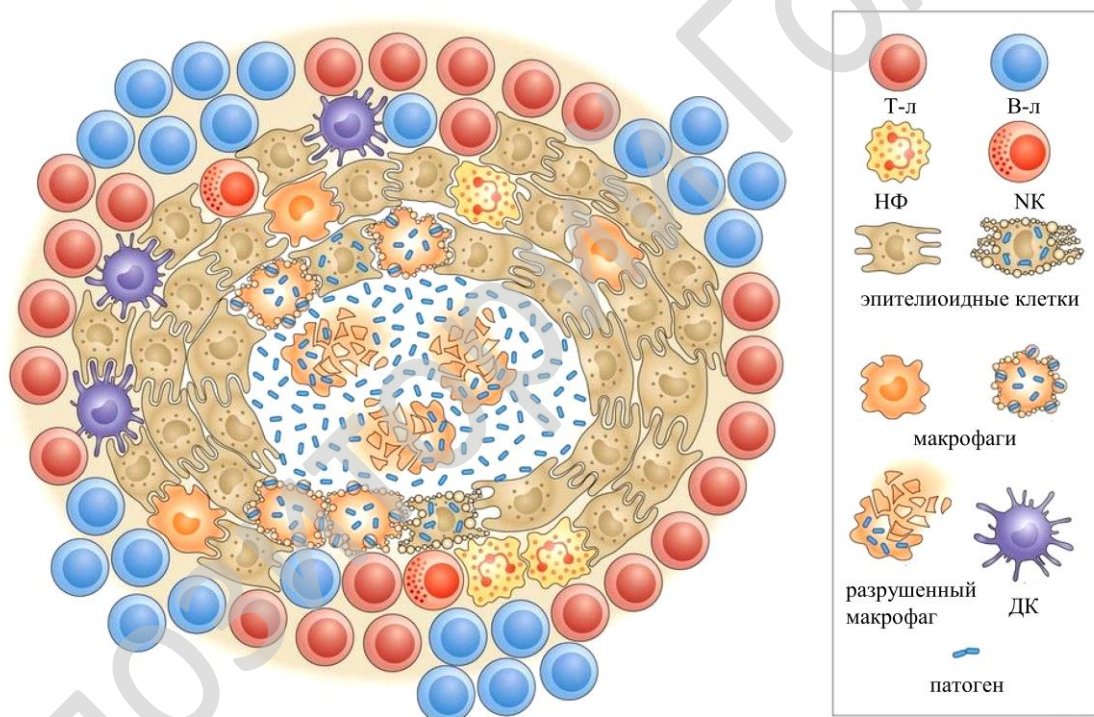


Рисунок 8 — Схема гранулемы:

НФ — нейтрофил; НК — натуральный киллер; ДК — дендритная клетка

Разновидностью ГЗТ является *реакция Джонса — Мотта*. Ее главное отличие — преобладание в клеточных инфильтратах базофилов, что связано с выработкой Т-клетками цитокинов, привлекающих эти клетки. *Морфологические проявления отторжения аллогенных тканей* на примере трансплантатов кожи характеризуются васкуляризацией кожного лоскута после его подсадки. Этот процесс в основном завершается через 3–4 сут. В

случае подсадки органов на сосудистой ножке этот этап отсутствует. Начиная с 5–7-х сут, проявляются признаки реакции IV типа — инфильтрация лоскута мононуклеарами, развитие иммунного воспаления. При различиях между донором и реципиентом по генам МНС отторжение происходит на 10–12-е сут. Оно проявляется в нарушении питания трансплантата вследствие тромбоза сосудов, некрозе ткани, подсыхании и отделении трансплантата от ложа. При различиях по слабым локусам гистосовместимости реакция развивается медленнее и иногда приобретает хроническую форму с постепенным отмиранием клеток трансплантата и их замещением клетками хозяина в течение нескольких месяцев.

В настоящее время используют модифицированную классификацию реакций гиперчувствительности по Gell и Coombs с выделением **реакции V типа** (рецепторно-опосредованные), обусловленных наличием антител (IgG) к рецепторам клеточной мембраны (ацетилхолиновым, инсулиновым, β -адренорецепторам, рецепторам для тиреотропного гормона и др.), что ведет к изменению функциональной активности рецепторов (от блокады до патологически повышенной стимуляции). При реализации реакций этого типа повреждения клеток не наступает, т. к. в них участвуют антитела, не обладающие комплементсвязывающей активностью.

Клинические проявления:

- реакции ингибирования (тяжелая миастения, рассеянный склероз, пернициозная анемия, инсулинрезистентный сахарный диабет);
- реакции стимуляции (болезнь Грейвса).

Следует отметить, что разделение аллергических реакций на антитело- и клеточно-опосредованные не соответствует современным представлениям о взаимодействии клеток в иммунном ответе. Как известно, продукция антител невозможна без участия Т-клеток-хелперов и дендритных клеток. Кроме того, в классификации *Gell* и *Coombs* оказались объединены в одну группу (I тип) различающиеся между собой атопические заболевания (аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма, атопический дерматит) и IgE-опосредованные проявления лекарственной и инсектной аллергии — острая крапивница, отек Квинке и анафилактический шок. Наиболее принципиальным отличием между этими проявлениями аллергии является то, что только для атопических заболеваний характерна четко прослеживаемая наследственная предрасположенность, тогда как в случае лекарственной и инсектной аллергии таковой связи, как показано последними исследованиями, не существует. Кроме того, атопические заболевания проявляются в самом раннем возрасте, и для их развития характерна определенная последовательность — прогрессирование различных проявлений аллергии, начиная от младенчества и далее («аллергический марафон», «аллергический марафон»), в то время как IgE-опосредованные проявления лекарственной и инсектной аллергии проявляются в зрелом возрасте. Взаимосвязь перечисленных выше понятий показана в таблице 3.

Таблица 3 — Варианты гиперчувствительности (ЕААСI, 2001; WAO, 2003)

Аллергическая гиперчувствительность			Неаллергическая гиперчувствительность
IgE-опосредованная		не IgE-опосредованная	
атопическая	неатопическая	IgG-опосредованная эозинофильная Т-клеточная	
	яд насекомых лекарства гельминты прочие		

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ. АУТОИММУНИЗАЦИЯ

Под **иммунологической толерантностью** понимают отсутствие иммунного ответа на определенный антиген при сохранении иммунологической реактивности к другим антигенам. Иммунологическую толерантность не следует путать с **иммунологической супрессией**, при которой подавляется уже состоявшийся иммунный ответ (например, физиологическая иммуносупрессия развивающаяся в определенное время после начала инфекционного заболевания). При толерантности продуктивная активация антигенспецифичного клона лимфоцитов не начинается. При супрессии продуктивная активация клона начинается, реализуется, затем подавляется.

Существует два основных пути формирования иммунологической толерантности:

— первый реализуется в период эмбрионального развития и обеспечивается программой развития лимфоцитов, в ходе реализации которой аутореактивные клоны лимфоцитов элиминируются. Механизмы, обеспечивающие реализацию этой программы, ответственны за формирование *центральной толерантности*, которая называется так потому, что она формируется в центральных органах адаптивной иммунной системы — тимусе и костном мозге, где происходит развитие Т- и В-лимфоцитов;

— второй путь осуществляется с помощью механизмов, которые работают в периферических лимфоидных органах и предотвращают или ограничивают активацию аутореактивных лимфоцитов, которые не были элиминированы механизмами центральной толерантности. Эти механизмы обеспечивают формирование *периферической толерантности*. Механизмы периферической толерантности можно подразделить на две категории: механизмы, обусловленные отсутствием костимулирующих сигналов и приводящие к анергии (неотвечаемости на антигенные стимулы) аутореактивных В- и Т-лимфоцитов; и супрессорный механизм подавления аутоиммунного ответа, осуществляемый регуляторными Т-лимфоцитами.

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) развиваются в тех случаях, когда в организме появляются антитела или клоны Т-клеток, направленные против собственных антигенов, которые способны разрушать клетки и ткани организма. Само по себе присутствие в организме аутоантител и аутореактивных клонов Т-лимфоцитов еще не означает наличие патологического процесса. Так, у всех людей в сыворотке присутствуют малые количества «естественных» аутоантител, которые в силу слабого сродства к антигенам и ограниченности эффекторных функций не способны вызвать повреждение тканей. Следовательно, в основе аутоиммунной патологии лежат только те формы иммунного ответа на собственные антигены, которые могут повреждать клетки, несущие аутоантиген, и вызывать иные нарушения тканевого гомеостаза. В качестве аутоантигенов могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, полисахара, в том числе и сами иммуноглобулины. Так, ревматоидный фактор, — это аутоантитела к IgG. Аутоиммунные заболевания поражают 5–7 % населения земного шара, чаще развиваются у женщин, чем у мужчин. Как правило, аутоиммунные заболевания начинаются в молодом возрасте, что связано с действием половых гормонов на тимус, Т- и В-клетки и систему макрофагов.

Аутоиммунным процессам свойственны общие черты:

— основа аутоиммунных заболеваний — иммунные процессы. Все закономерности развития иммунного ответа находят отражение в патогенезе этих заболеваний. Факторы, подавляющие иммунный ответ, ослабляют проявления этих патологий, а иммуностимуляторы, наоборот, усиливают аутоиммунный процесс;

— проявления аутоиммунных процессов во многом определяются локализацией аутоантигена в организме (таблица 4). Если он содержится только в определенном органе, поражение имеет локализованный характер, затрагивая соответствующий орган (*органоспецифические аутоиммунные заболевания*). При этом в органах развиваются морфологические изменения, характерные преимущественно для гиперчувствительности IV типа (ткань органов инфильтрируется цитотоксическими Т-лимфоцитами либо провоспалительными Т-клетками, паренхиматозные элементы погибают, в финале развивается склероз), реже — II типа (иммунный цитолиз). В эту группу аутоиммунных заболеваний входят аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото), рассеянный склероз, симпатическая офтальмия и др. При широкой распространенности аутоантигенов в организме развивается системный процесс (*органонеспецифические аутоиммунные заболевания*). При системных аутоиммунных заболеваниях основную роль играет отложение иммунных комплексов, ведущее (в том числе через активацию комплемента и фагоцитоза) к воспалению, реже — реакции гиперчувствительности замедленного типа. К этой группе аутоиммунных заболеваний относят системную красную волчанку, системную склеродермию, синдром Шегрена и др.;

— в связи с невозможностью удаления аутоантигена из организма (т. е. его персистированием) аутоиммунные процессы всегда имеют затяжной характер с признаками самоподдержания.

Таблица 4 — Органоспецифические и системные аутоиммунные заболевания

Характеристика	Органоспецифические заболевания	Системные заболевания
Механизмы срыва ауто толерантности	Нарушение периферической ауто толерантности (воспаление, поликлональная стимуляция), дефицит регуляторных Т-клеток	Дефекты отрицательной селекции, стимуляция через рецепторы врожденного иммунитета и т. д.
Доступные концентрации ауто антигенов	Низкие	Обычно высокие
Органоспецифичность ауто антител	Есть	Нет
Преобладающий тип иммунопатологии (по P.Gell, R.Coombs)	IV	III
Характерные сочетания клинических синдромов	Аутоиммунное воспаление органов	Системные поражения соединительной ткани

Для развития аутоиммунных заболеваний необходимо наличие двух факторов: генетическая предрасположенность и триггерные факторы.

В пользу *генетической предрасположенности* свидетельствует тот факт, что в пределах одной семьи могут регистрироваться различные клинические формы аутоиммунных заболеваний. Кроме того, практически все изученные аутоиммунные заболевания ассоциированы с тем или иным гаплотипом HLA. К примеру, при органоспецифических заболеваниях особенно часто встречается гаплотип HKA-B8-DR3.

Триггерные факторы. В настоящее время в связи с высокой частотой бактериально-вирусных инфекций, их роль в развитии аутоагрессии является лидирующей. Инфекции могут вызывать развитие аутоиммунные заболевания через 2 механизма: молекулярную мимикрию и избыточную активацию аутореактивных лимфоцитов. Например, два белка оболочки клеток *Y. enterocolitica* имеют общие эпитопы с внеклеточным доменом рецептора тиреотропного гормона человека; антитела к стрептококку при ревматической лихорадке реагируют также с тканями сердца. При попадании в организм инфекционный агент, несущий перекрестно реагирующие эпитопы, может напрямую активировать аутореактивные лимфоциты, которые, способны реагировать с аутоэпитопами на поверхности собственных клеток. Кроме патогенов, функцию инициатора аутоиммунных заболеваний за счет перекреста могут выполнять и другие факторы окружающей среды, в частности активные метаболиты лекарственных препаратов, связывающиеся с собственными белками.

Вторым фактором, приводящим к развитию аутоиммунной реакции, может быть деструкция или некроз тканей, либо трансформация их антигенной структуры таким образом, что измененная ткань становится иммуногенной для организма хозяина. Именно по такому механизму развивается аутоиммунный хронический активный гепатит после перенесенного гепатита В.

Третий фактор аутоиммунных реакций — нарушение целостности гисто-гематических барьеров, в норме отделяющих забарьерные органы и ткани от крови и, соответственно, от иммунной агрессии лимфоцитов. По данному механизму развивается аутоиммунный тиреоидит, т. к. в норме коллоид щитовидной железы в кровь не попадает (гемато-тиреоидный барьер), в кровь высвобождаются лишь Т3 и Т4 и частично тиреоглобулин.

Отдельная роль в развитии аутоиммунных заболеваний придается антиидиотипическим антителам, которые, с одной стороны, являются важнейшим фактором иммунорегуляции, а с другой, способствуют развитию аутоиммунизации. К примеру, при системной красной волчанке или миастении клиническая ремиссия всегда сопровождается продукцией данных антител.

ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Иммунодефициты разделяют на первичные (врожденные), основанные на генетических дефектах, и вторичные (приобретенные), формирующиеся под влиянием различных воздействий, эндогенных и экзогенных. Провести четкую границу между ними не всегда возможно, поскольку чувствительность к действию иммунодепрессивных факторов обусловлена генетически.

Первичные иммунодефициты (ПИД)

По данным Европейского общества по первичным иммунодефицитам, распространенность ПИД составляет 1 на 25–100 тыс. населения. Представление о частоте различных форм ПИД можно получить, знакомясь с многочисленными регистрами первичных иммунодефицитных состояний, ведущимися в разных странах и даже регионах (наиболее распространенные формы иммунодефицитов перечислены в таблице 5).

Таблица 5 — Наиболее распространенные первичные иммунодефициты

Название синдрома	Морфологические проявления	Иммунные нарушения
Дефицит гуморального иммунитета (около 50 % от общего числа ПИД)		
Селективный IgA-дефицит**	Специфические морфологические проявления отсутствуют	IgA↓
Общий переменный иммунодефицит**/***	Специфические морфологические проявления отсутствуют	IgM, IgA, IgG↓ В-л норма/↓

Окончание таблицы 5

Название синдрома	Морфологические проявления	Иммунные нарушения
Агаммаглобулинемия Брутона*/**	Отсутствие В-зависимых зон и плазматических клеток в лимфатических узлах и селезенке → лимфатические узлы, селезенка не реагируют увеличением на воспалительный процесс; отсутствие/ гипоплазия лимфоузлов и миндалин	Отсутствуют зрелые В-л Низкие уровни всех Ig
Комбинированные иммунодефициты (около 30 % от общего числа ПИД)		
Тяжелый комбинированный иммунодефицит**	Лимфоидная ткань недоразвита (гипоплазия тимуса и периферической лимфоидной ткани, лимфопения)	Т- и В-л↓ Низкие уровни всех Ig
Атаксия-телеангиэктазия/ синдром Луи-Бар**	Лимфоидная ткань недоразвита (гипоплазия тимуса, периферической лимфоидной ткани, лимфопения); атрофия коры мозжечка; телеангиэктазия бульбарной конъюнктивы	Т- и В-л ↓ функция IgA, IgE, IgG↓
Синдром Вискотта-Олдрича*	Специфические морфологические проявления отсутствуют	IgM↓, IgA, IgE↑ Т-л ↓ активации тромбоцитопения
Дефицит клеточного (Т-звена) иммунитета (около 1 % от общего числа ПИД)		
Дисплазия тимуса синдром Ди Джорджи**	Гипо-, аплазия тимуса, щитовидной и паращитовидной желез; дефекты артериального ствола (тетрада Фалло, стеноз дуги аорты, аномальное отхождение подключичной артерии); возможна атрезия пищевода, недоразвитие почек и мочеточников, полых вен	Т-л↓, В-л норма IgM, IgA, IgG норма
Дефицит системы фагоцитов (около 18 % от общего числа ПИД)		
Хроническая гранулематозная болезнь*/**	Воспалительные гранулемы и абсцессы в различных тканях и органах (кожа, печень, легкие)	Активность НАДФ-оксидазы нейтрофилов↓
Синдром Чедиака-Хигаси**	Альбинизм наличие гигантских гранул в нейтрофилах и др. клетках	↓Хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов
Дефект адгезии лейкоцитов**	Кожные абсцессы, характеризующиеся отсутствием гноя	лейкоцитоз, экспрессия молекул адгезии↓
дефицит системы комплемента (около 1 % от общего числа ПИД)		
Наследственный ангионевротический отек***/**	Отек кожи и слизистых оболочек без признаков воспаления	С1-ингибитор↓

Примечание. Тип наследования: * — сцепленный с X-хромосомой; ** — ауто-сомно-рецессивный; *** — ауто-сомно-доминантный.

В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрировано чуть более 320 больных, имеющих врожденный дефект иммунной системы, в то время как ожидаемое на сегодняшний день реальное количество таких больных может составлять 2 тыс. и более человек. К сожалению, большая часть таких случаев остается не диагностированной, больные не получают

своевременного лечения и зачастую уже в раннем детском возрасте становятся постоянными пациентами инфекционных, пульмонологических и других отделений лечебных учреждений и даже погибают от инфекционно-септических, онкологических, неврологических, аутоиммунных и других осложнений данной патологии. Кроме того, сохраняются устаревшие представления о манифестации всех ПИД в первые месяцы и годы жизни. Считается, будто болеют только дети. Однако есть врожденные иммунодефициты, например, гуморальные дефекты иммунитета, которые после 15 лет дебютируют вдвое чаще. Более того, 62 % ПИД диагностируют у совершеннолетних. Во многих национальных регистрах число взрослых с ПИД сопоставимо с числом детей.

Центр по диагностике и лечению ПИД им. Джеффри Моделла на базе ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» г. Минск работает с 2012 г. Его международный статус способствует проведению образовательных мероприятий для педиатров, иммунологов и других врачей с привлечением ведущих профильных специалистов из европейских стран и США. Создан интернет-ресурс центра; Национальный регистр ПИД поддерживает связь с Европейским регистром ПИД. Республиканский центр иммунопатологии был создан в 2014 г. на базе единственного в Беларуси отделения иммунопатологии и аллергологии в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» г. Гомель. Он действует на функциональной основе, оказывая специализированную медпомощь при ПИД у взрослых. В ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» в настоящее время состоит на учете 126 пациентов с ПИД, из них: общий вариабельный иммунодефицит 28 человек; болезнь Брутона 3 человека; селективный дефицит IgA 74 человека; наследственный ангионевротический отек — 7 человек.

Сроки клинической манифестации ПИД:

- гуморальный иммунодефицит возникает обычно в 5–7 мес. жизни (после снижения уровня материнских антител);
- клеточный и комбинированный иммунодефициты возникает обычно в 1–3 мес. жизни;
- дефекты фагоцитоза (ранее начало);
- дефекты комплемента (в любом возрасте).

Основные клинические маркеры ПИД:

- инфекции (хроническое или рецидивирующее течение; склонность к прогрессированию; полиэтиологичность; неполнота очищения организма от возбудителей или неполный эффект лечения) — *наиболее частый клинический симптом ПИД;*
- аллергические заболевания;
- аутоиммунные заболевания;
- злокачественные новообразования.

12 настораживающих признаков ПИД:

- 4 отита в год и более;
- 2 тяжелых обострения синусита в год и более;
- антибиотикотерапия в течение 2 месяца и более с недостаточным эффектом;
- 2 пневмонии в год и более;
- отставание ребенка в росте и физическом развитии;
- повторяющиеся глубокие абсцессы кожи или внутренних органов;
- рецидивирующая молочница на слизистой оболочке рта и грибковое поражение кожи;
- необходимость применения антибиотиков внутривенно для достижения контроля инфекционного процесса;
- 2 эпизода тяжелой генерализованной инфекции и более, включая септицемию;
- наличие ПИД у членов семьи;
- рецидивирующая системная инфекция, вызванная типичными микобактериями (туберкулез);
- осложнения при проведении вакцинации ослабленными живыми вакцинами.

При наличии у пациента 2 настораживающих признаков и более рекомендуется дополнительное обследование для исключения ПИД.

Вторичные иммунодефициты (ВИД)

Вторичные иммунодефицитные состояния — это нарушения иммунной защиты организма вследствие действия ненаследственных индуцирующих факторов. В большей или меньшей степени нарушения иммунитета сопутствуют большинству заболеваний, и это существенно осложняет определение места ВИД в развитии патологии.

Особенности ВИД:

- нарушения в системе иммунитета вторичны и появляются на фоне здоровья как в клиническом, так и в иммуно-лабораторном отношении;
- нарушения в иммунной системе должны носить устойчивый и выраженный характер. Это важное условие, поскольку известно, что показатели иммунной системы лабильны, подвижны, что позволяет различным ее звеньям «подстраховывать» друг друга. Поэтому транзиторные, временные изменения параметров иммунитета могут быть обусловлены особенностями ситуации реагирования;
- нарушения в иммунной системе должны носить не только количественный характер, следует оценивать так же функцию тех или иных клеток.

Основой иммунодефицитов, не вызванных генетическими дефектами, может служить:

- нарушение функции иммуноцитов (локальный иммунодефицит инфильтрирующих опухоль Т-клеток);
- гибель клеток иммунной системы — тотальная или избирательная (действие ионизирующей радиации и цитотоксических лекарственных средств; гибель CD4+ Т-клеток при ВИЧ-инфекции);
- физиологические иммунодефициты (ранний детский возраст, геронтологический возраст, беременность).

ВИЧ-инфекция и синдром приобретенного иммунодефицита

Кроме первичных иммунодефицитов, единственным заболеванием, для которого поражение иммунной системы является основой патогенеза и определяет симптоматику, является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Только он может быть признан самостоятельным приобретенным иммунодефицитным заболеванием.

Этиопатогенез

ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) относится к ретровирусам, т. е. вирусам, у которых носителем наследственной информации служит РНК, и она считывается с участием обратной транскриптазы. Этот вирус принадлежит к подсемейству лентивирусов — медленнодействующих вирусов, вызывающих заболевания с длительным инкубационным периодом. Род ВИЧ включает виды ВИЧ-1, являющийся возбудителем типичной формы СПИДа, и ВИЧ-2, отличающийся от ВИЧ-1 деталями строения и патогенного действия, но в общих чертах аналогичный ему. ВИЧ-2 вызывает более мягкий вариант заболевания, распространенный, в основном, в Африке. Сведения, приводимые ниже, касаются преимущественно ВИЧ-1. Дендритные клетки первыми взаимодействуют с ВИЧ. Они транспортируют вирус в регионарный лимфоузел, где он в процессе взаимодействия дендритных клеток с Т-лимфоцитами при презентации антигенов инфицирует CD4+ Т-клетки. Поскольку рецептором для ВИЧ служит молекула CD4, спектр клеток-мишеней этого вируса определяется ее экспрессией. Естественно, что главными мишенями для него служат CD4 + Т-лимфоциты, а также незрелые тимоциты, экспрессирующие оба корцептора (CD4 и CD8). Дендритные клетки и макрофаги, слабо экспрессирующие CD4 на мембране, так же эффективно заражаются вирусом и служат его активными продуцентами (репликация ВИЧ в дендритных клетках даже выше, чем в Т-лимфоцитах). Мишенями ВИЧ служат и другие клетки, содержащие на поверхности хотя бы небольшие количества CD4 — эозинофилы, мегакариоциты, эндотелиальные клетки, некоторые эпителиальные (эпителий тимуса, М-клетки кишечника) и нервные клетки (нейроны, клетки микроглии, астроциты, олигодендроциты), сперматозоиды, клетки хорионалан-

тоиса, поперечно-полосатых мышц. После проникновения ВИЧ в клетку с помощью ревертазы по образцу своей РНК вирус синтезирует ДНК, которая встраивается в генетический аппарат клетки-хозяина и остается там пожизненно в состоянии провируса. Наряду с поражением CD4+ Т-лимфоцитов у больных с ВИЧ-инфекцией отмечается поликлональная активация В-лимфоцитов с увеличением синтеза иммуноглобулинов всех классов, особенно IgA и IgG, и последующим истощением этого отдела иммунной системы. Нарушение регуляции иммунных процессов проявляется также повышением уровня α -интерферона, β 2-микроглобулина, снижением уровня интерлейкина-2. В результате нарушения функции иммунной системы, особенно при снижении числа Т-лимфоцитов (CD4+) до 400 клеток в 1 мкл крови и менее, возникают условия для неконтролируемой репликации ВИЧ со значительным увеличением количества вирионов в различных средах организма. В результате поражения многих звеньев иммунной системы человек, зараженный ВИЧ, становится беззащитным перед возбудителями различных инфекций. На фоне нарастающей иммунодепрессии развиваются тяжелые прогрессирующие болезни, которые не встречаются у человека с нормально функционирующей иммунной системой. Это болезни, которые ВОЗ определила как СПИД-маркерные (индикаторные).

СПИД-маркерные (индикаторные) болезни

Первая группа — заболевания, которые присущи только тяжелому иммунодефициту (уровень CD4+ Т-лимфоцитов < 200 клеток/мкл). Клинический диагноз ставится при отсутствии ВИЧ-антител или ВИЧ-антигенов:

- кандидоз пищевода, трахеи, бронхов;
- внелегочной криптококкоз;
- криптоспориديоз с диареей более 1 мес.;
- цитомегаловирусные поражения различных органов помимо печени, селезенки или лимфоузлов у больного в возрасте старше 1 мес.;
- инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса, с язвенным поражением на коже и (или) слизистых оболочках, которые персистируют более 1 мес.; герпетические бронхиты, пневмонии или эзофагиты любой продолжительности у больного в возрасте старше 1 мес.;
- генерализованная саркома Капоши у больного моложе 60 лет;
- лимфома головного мозга (первичная) у больного моложе 60 лет;
- лимфоцитарная интерстициальная пневмония и (или) легочная лимфоидная гиперплазия у детей в возрасте до 12 лет;
- диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями с внелегочной локализацией или локализацией (дополнительно к легким) в коже, шейных или прикорневых лимфатических узлах;
- пневмоцистная пневмония;
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;
- токсоплазмоз головного мозга у больных старше 1 мес.

Вторая группа — заболевания, которые могут развиваться как на фоне тяжелого иммунодефицита, так и в ряде случаев без него. Поэтому в этих случаях необходимо лабораторное подтверждение диагноза:

— бактериальные инфекции, сочетанные или рецидивирующие, у детей до 13 лет (более 2 случаев за 2 года наблюдения): септицемия, пневмония, менингит, костные или суставные инфекции, абсцессы, вызванные гемофильными палочками, стрептококками;

— кокцидиомикоз диссеминированный (внелегочная локализация);

— ВИЧ-энцефалопатия (ВИЧ-деменция, СПИД-деменция);

— гистоплазмоз с диареей, персистирующий более 1 мес.;

— изоспороз с диареей, персистирующей более 1 мес.;

— саркома Капоши у людей любого возраста;

— первичная лимфома головного мозга у лиц любого возраста;

— другие В-клеточные лимфомы (за исключением болезни Ходжкина) или лимфомы неизвестного иммунофенотипа;

— диссеминированный микобактериоз (не туберкулез) с поражением помимо легких кожи, шейных и прикорневых лимфоузлов;

— туберкулез внелегочный (с поражением органов помимо легких);

— сальмонеллезная рецидивирующая септицемия;

— ВИЧ-дистрофия.

Классификация ВИЧ-инфекции неоднократно уточнялась и изменялась. В настоящее время врачами-инфекционистами Республики Беларусь используются две классификации ВИЧ-инфекции: если есть возможность определить содержание CD4+ Т-лимфоцитов, используется классификация, разработанная центром по контролю над заболеваниями (CDC, Centers for Disease Control, 2008), основанная на клинических признаках и оценке лабораторных показателей (число CD4+ Т-лимфоцитов в 1 мкл крови) (таблица 6); если такой возможности нет — классификация ВОЗ, 2006 г. Кроме того, указывается течение ВИЧ-инфекции (асимптомная инфекция, преСПИД, СПИД).

Таблица 6 — Классификация ВИЧ-инфекции (CDC)

Уровень CD4 Т-клеток в 1 мкл крови	Клинические категории		
	A	B	C
> 500	A1	B1	C1
200–499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

В зависимости от уровней CD4+ Т-лимфоцитов, больные ВИЧ-инфекцией подразделяются на три цифровые категории: (1) 500 клеток / 1 мкл или выше; (2) от 200 до 499 клеток / 1 мкл и (3) менее 200 клеток / 1 мкл.

Категория А включает бессимптомных ВИЧ-серопозитивных лиц, лиц с периферической генерализованной лимфаденопатией, а также с острой первичной ВИЧ-инфекцией.

Категория В включает различные синдромы, важнейшие из которых — бациллярный ангиоматоз, орофарингеальный кандидоз, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, цервикальная дисплазия, цервикальная карцинома, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, листериоз, периферическая нейропатия.

Категория С предусматривает наличие СПИД-индикаторных болезней.

К категории с развившимся СПИДом относятся лица с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов, составляющим менее 200 клеток /1 мкл (стадии А3, В3, и С3). Кроме того, к данной категории относятся больные при наличии СПИД-индикаторных болезней, независимо от концентрации CD4+ Т-лимфоцитов (стадии С1, С2, и С3).

Особенностью данной классификации является то, что пациент, единожды отнесенный к категории В, не может в последующем перейти в категорию А после излечения соответствующего заболевания. То же относится и к категории С. Все пациенты в группах А3, В3, С1, С2, С3 расцениваются как пациенты, потенциально нуждающиеся в антиретровирусной терапии.

Периоды (стадии) течения ВИЧ-инфекции:

— *инкубационный период*, продолжительность которого зависит от путей и характера заражения, величины инфицирующей дозы, первоначального состояния иммунной системы; он может длиться от нескольких недель до 10–15 лет. В этот период можно установить сам факт инфицирования при определении в крови антигена или ВИЧ-антител. Количество антигена вируса в крови в первое время резко увеличивается, затем, начиная с 6–8 недели, когда появляются анти-ВИЧ-антитела, снижается, т. е. происходит сероконверсия. В большинстве случаев в инкубационный период симптомов заболевания нет, однако у некоторых отмечается синдром, похожий на мононуклеоз: лихорадка, увеличение различных групп лимфатических узлов, иногда острый энцефалит. Но проявления этого синдрома проходят обычно в течение нескольких недель;

— *период персистирующей генерализованной лимфоаденопатии* характеризуется стойким, в течение нескольких месяцев, увеличением различных групп лимфатических узлов. В основе лимфоаденопатии лежит неспецифическая гиперреактивность В-клеток, проявляющаяся фолликулярной гиперплазией лимфатических узлов (увеличение лимфоидных фолликулов и их светлых центров). Длительность стадии 3–5 лет;

— *СПИД-ассоциированный комплекс (преСПИД)* возникает на фоне умеренного иммунодефицита. Для него характерны лихорадка, лимфоаденопатия, диарея, незначительная потеря массы тела. На этом фоне появляется склонность к развитию вторичных инфекций — острых вирусных респираторных инфекций, опоясывающего лишая, пиодермии и др. Этот период длится несколько лет;

— *период синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД)* продолжается около двух лет. Для него характерны оппортунистические инфекции и опухоли, истощение и деменция. В этот финальный период, как правило, снижается количество анти-ВИЧ-антител (он могут вообще не определяться), а количество вирусных антигенов нарастает, что необходимо учитывать при диагностике СПИДа.

Морфологические проявления ВИЧ-инфекции не имеют специфической картины и отличаются на разных этапах его развития. Происходят изменения лимфатических узлов, характерные поражения центральной нервной системы и изменения, типичные для ВИЧ-ассоциированных инфекций и опухолей.

Одним из первых проявлений ВИЧ-инфекции у значительного числа больных является *лимфоаденопатия*, характеризующаяся стойким увеличением различных групп лимфатических узлов. В основе лимфоаденопатии лежит неспецифическая гиперреактивность В-клеток, проявляющаяся фолликулярной гиперплазией (увеличение лимфоидных фолликулов и их светлых центров). Фолликулярная гиперплазия лимфатических узлов сменяется полным истощением их лимфоидной ткани, при этом структура лимфатического узла на всем протяжении не определяется, сохранены лишь капсула и его форма. Резко выражен склероз и гиалиноз пучков коллагеновых волокон. Популяция Т-лимфоцитов практически не выявляется, сохранены единичные иммунобласты, плазмобласты и макрофаги.

Поражение *центральной нервной системы* представлено ВИЧ-энцефаломиелитом, при этом основные изменения находят главным образом в белом веществе и подкорковых узлах мозга. При микроскопическом исследовании находят микроглиальные узелки, многоядерные симпласты. В боковых и задних столбах спинного мозга определяются очаги размягчения и вакуолизации белого вещества. Вследствие демиелинизации белое вещество приобретает сероватый оттенок.

Одним из характерных клинических проявлений *ВИЧ-ассоциированных инфекций* является развитие пневмоцистной пневмонии. При макроскопическом исследовании легкие плотно-эластической, «резиновоподобной» плотности, серовато-красноватые, безвоздушные, с гладкой блестящей, т. н. «стекловидной» гомогенной поверхностью разреза. При надавливании с поверхности разреза обильно стекают слизистые массы пенистого вида с геморрагическим оттенком. Довольно часто возникает и токсоплазменная инфекция, при которой находят энцефалит, для которого характерны фокусы некроза и абсцедирования. При криптоспориidioзе поражается кишечник, развиваются колиты и энтериты. Среди поражений грибами часто отмечаются кандидоз с вовлечением пищевода, трахеи, бронхов, легких, а также криптококкоз, склонный к диссеминации процесса. Из вирусных инфекций наиболее типична цитомегаловирусная с развитием ретинита, эзофагита, гастрита, колита, пневмонита, гепатита, энцефалита.

Следует отметить, что при аутопсии, особенно при отсутствии факта наличия ВИЧ-инфекции лабораторными методами исследования, диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций значительно затруднена, вследствие сходства морфологической картины с другими патологическими процессами. У патоморфолога возникают обоснованные затруднения в дифференциальной диагностике пневмоцистной и бактериальной пневмонии, с изменениями в веществе головного мозга при инфаркте и очаговом поражении вещества мозга, вызванного, к примеру, токсоплазмой или криптококком. Увеличенные лимфоузлы и кахексия характерны как для ВИЧ-заболеваний, так и для заболеваний крови. А полнокровие органов, геморрагический синдром нередко оценивается как морфологический признак острого отравления. В этих случаях большую роль в установлении или подтверждении наличия ВИЧ-ассоциированных инфекций играет гистологический метод исследования. Так, используя только базовую окраску гематоксилин-эозином, при гистологическом исследовании, к примеру, в ткани легкого, можно обнаружить крупные клетки с внутриядерными базофильными включениями по типу «совиного глаза», являющиеся патогномоничным признаком цитомегаловирусной пневмонии (рисунок 9).

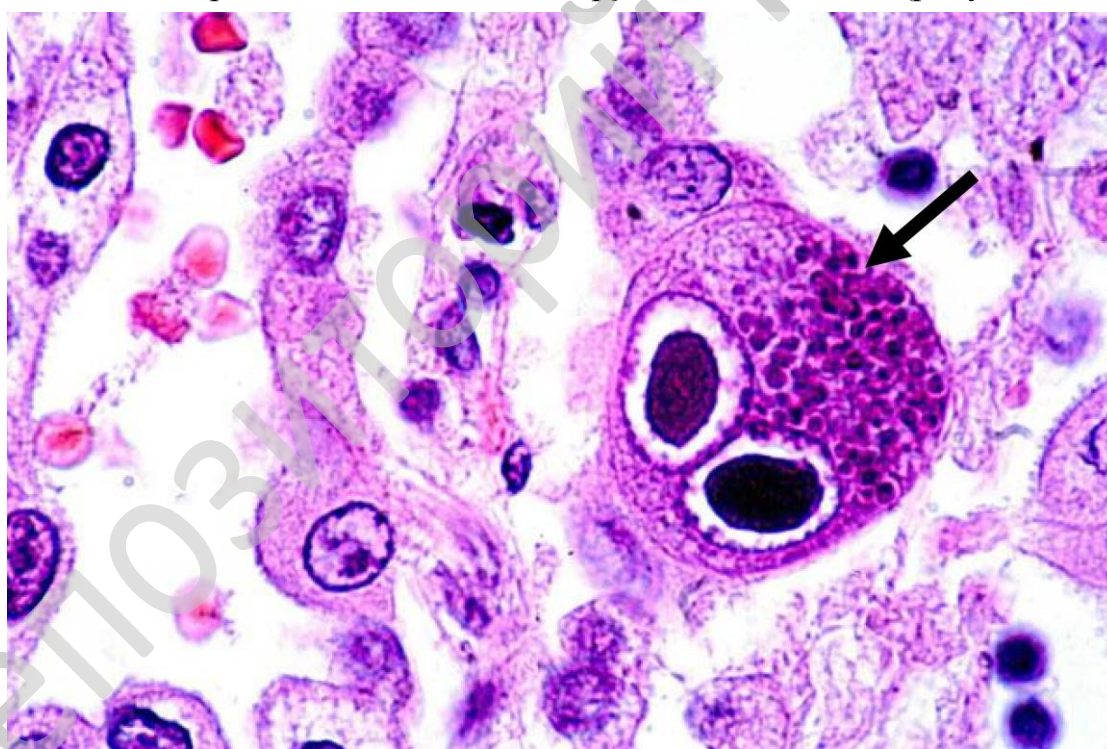


Рисунок 9 — Клетки с включениями по типу «совиного глаза» (гематоксилин-эозин, $\times 400$)

Наиболее характерными злокачественными опухолями при ВИЧ-инфекции являются саркома Капоши и неходжкинские лимфомы, локализующиеся преимущественно в головном мозге. *Саркома Капоши* проявляется багровыми пятнами, бляшками, узлами, расположенными обычно на

коже дистальных отделов конечностей. Характерны изъязвления. Возможна самопроизвольная инволюция с возникновением на месте опухоли рубцов и депигментированных пятен. Микроскопически опухоль состоит из множества новообразованных хаотично расположенных тонкостенных сосудов и пучков веретенообразных клеток. Часто видны кровоизлияния и скопления гемосидерина. У ВИЧ-инфицированных пациентов саркома Капоши отличается генерализацией процесса с поражением лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта, легких и других внутренних органов.

По состоянию на 1 марта 2018 г. в Республике Беларусь 25 074 случая ВИЧ-инфекции; 19 519 человек, живущих с ВИЧ; 205,6 на 100 тыс. населения показатель распространенности. По кумулятивным данным (1987–01.03.2018 г.) 35,4 % (8 883 человека) инфицированных вирусом иммунодефицита человека заразились парентеральным путем (при внутривенном введении наркотических веществ), удельный вес лиц, инфицирование которых произошло половым путем, составляет 62,4 % (15 643 случая). Такая тенденция прослеживается во всех регионах республики, за исключением г. Минска, где по-прежнему доминирующим путем передачи остается парентеральный путь. На другие пути передачи (вертикальный, неустановленный) приходится 2,2 % (548 человек).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

МЕТОД ИММУНОГИСТОХИМИИ

Иммуногистохимия (ИГХ) — особый метод микроскопического исследования тканей, основанный на выявлении точной локализации того или иного клеточного или тканевого компонента (антигена) благодаря связыванию его с маркированными антителами.

Маркировка антител производится путем связывания их с одной из групп веществ:

- флуоресцентные красители (родамин, флуоресцеин и др.);
- ферменты (щелочная фосфатаза, пероксидаза и др.);
- электронно-плотные частицы (коллоидное золото, ферритин и др.).

Прямой метод ИГХ используется редко, основан на реакции специфического связывания маркированных антител непосредственно с выявляемым веществом (антигеном).

Непрямая ИГХ является более чувствительной. В данном методе используются 2 различных антитела: первичные (немаркированные) — реагируют на антигены ткани. Вторичные (маркированные) — вступают в реакцию с первичными, так как для них первичные антитела являются антигенами.

Этапы непрямой ИГХ (рисунок 1): операционный или биопсийный материал обезжиривают и фиксируют, затем заливают образцы парафином, микротомируют, помещают исследуемую ткань на предметные стекла (1) → обрабатывают первичными (2) и вторичными (3) антителами → окрашивают (4), (5) → микроскопируют готовые препараты (6).

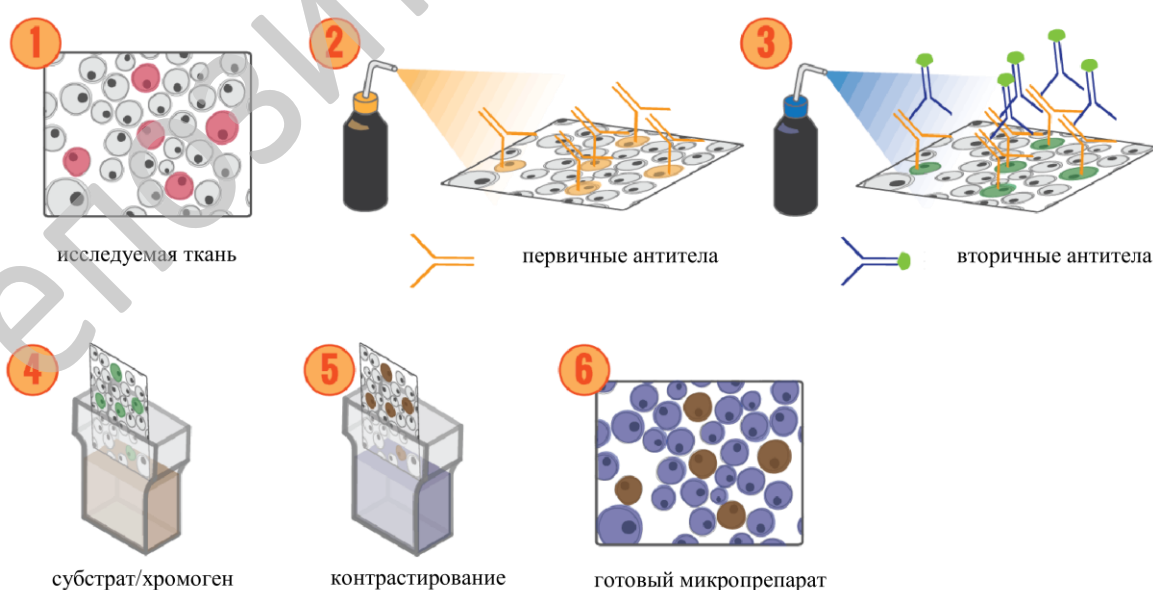


Рисунок 1 — Схема непрямой ИГХ

Пример негативной иммуногистохимической реакции с антителами для выявления биомаркера DNAJB9 (*рисунок 2, верхнее фото*); позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами к DNAJB9 (*рисунок 2, нижнее фото*). Иммуногистохимия нового биомаркера DNAJB9 существенно улучшает диагностическую чувствительность к редкому заболеванию почек, фибриллярному гломерулонефриту.

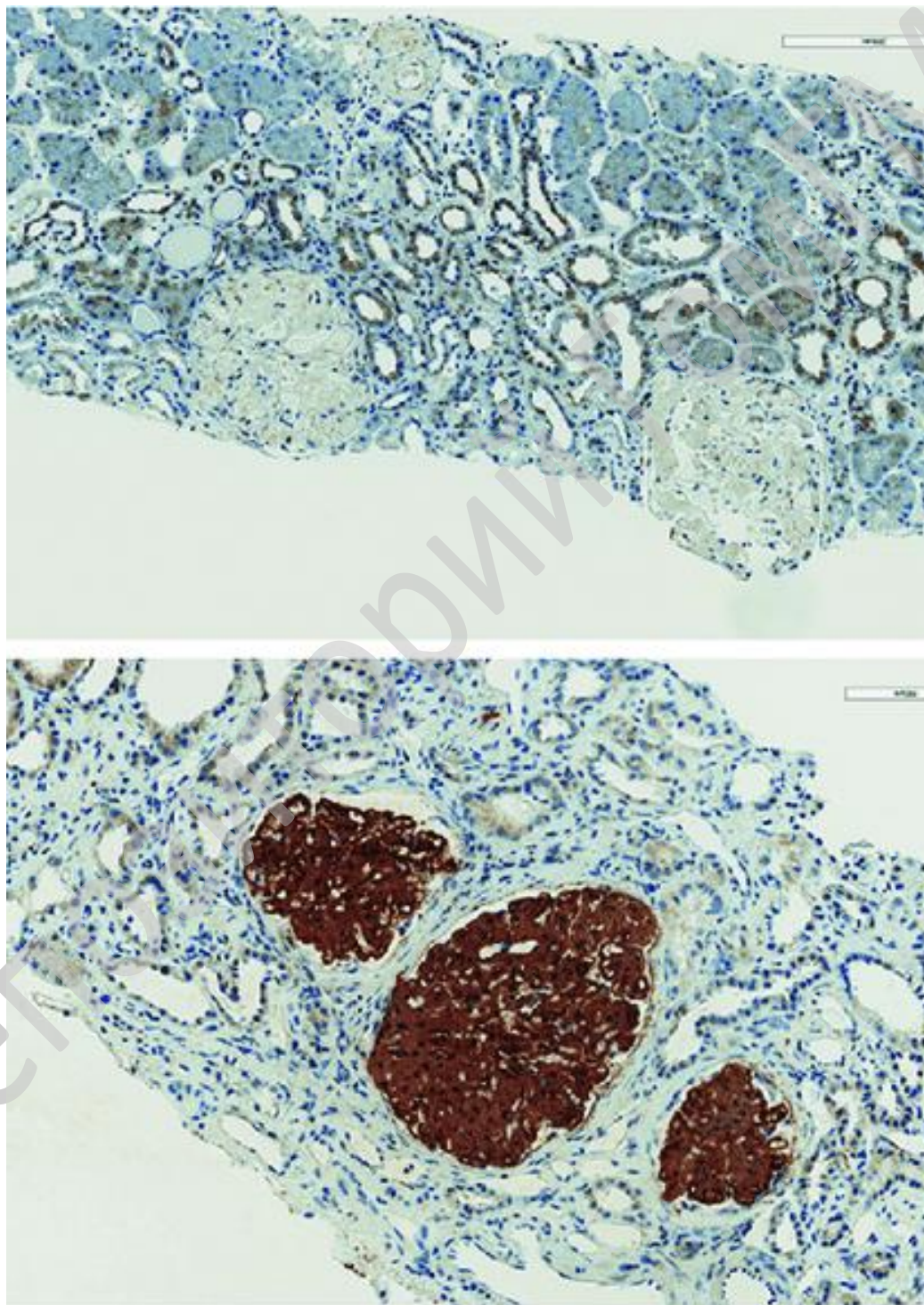


Рисунок 2 — Иммуногистохимическая окраска биоптата почки, ×200

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Инструкция: ознакомьтесь с ситуацией и дайте развернутые ответы на вопросы.

Задача 1

Основная часть: труп мужчины, 50 лет, был обнаружен лежащим на полу садового домика. Со слов соседа по даче, за 30–40 мин до смерти мужчина пожаловался на укус осы. *При наружном исследовании* трупа описано одутловатое, синюшное лицо с единичными мелкоточечными внутрикожными кровоизлияниями. На правой боковой поверхности шеи обнаружена точечная ранка с кровоизлиянием красного цвета. Вокруг ранки отмечался плотный отек мягких тканей, прощупывался инфильтрат диаметром 2,5 см. *При внутреннем исследовании* отмечен выраженный отек языка, студневидный отек слизистой преддверия гортани и самой гортани. Голосовые складки студневидные, полностью сомкнуты за счет отека (*рисунок 3*).

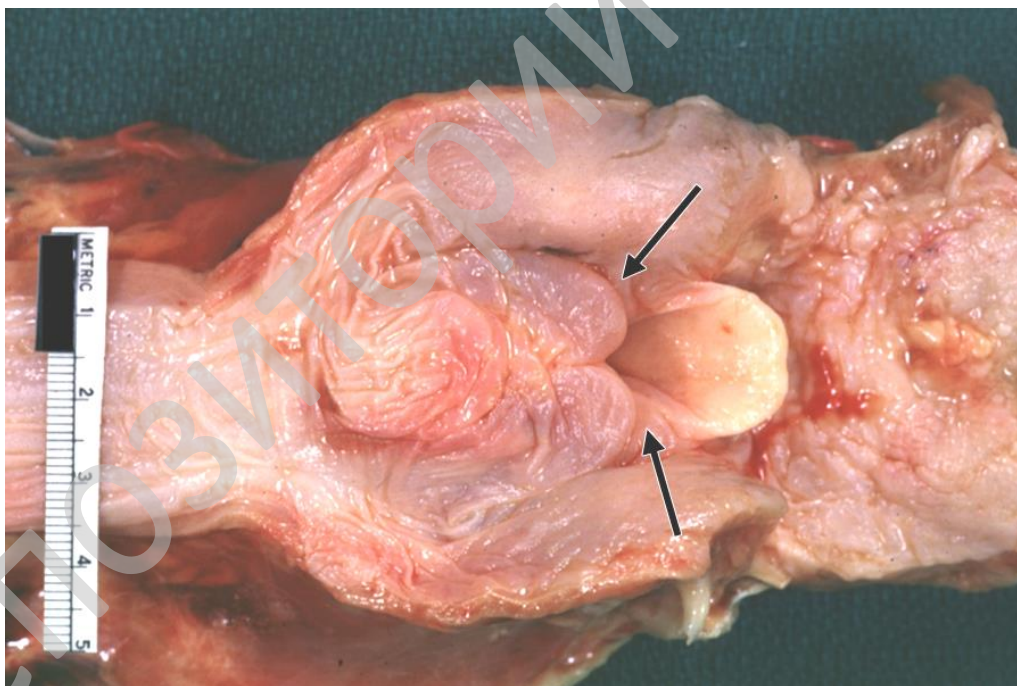


Рисунок 3

В просветах трахеи и главных бронхов мутная слизь. Под плеврой легких множественные точечные кровоизлияния красного цвета. На разрезах ткань легких отечная, с множеством очаговых кровоизлияний красного цвета. Отмечено жидкое состояние венозной крови в полостях сердца и крупных сосудах, а также выраженный отек головного мозга. По результа-

там *гистологического исследования* обнаружены выраженное венозно-капиллярное полнокровие внутренних органов, микроциркуляторные нарушения в легком в виде очагов интраальвеолярного отека и альвеолярной эмфиземы; в головном мозге микроциркуляторные нарушения в виде периваскулярных кровоизлияний в стволе с отеком; очаги острого повреждения кардиомиоцитов, отек стромы миокарда, а также отек собственной пластины слизистой голосовых складок.

Вопросы:

1. Какова причина смерти человека, труп которого был исследован?
2. Каков механизм развития выявленных патоморфологических изменений?
3. Перечислите патоморфологические признаки анафилактического шока.
4. Алгоритм оказания помощи при анафилаксии.

Задача 2

Основная часть: пациентка П., 39 лет, 21.12.2016 г. поступила в оториноларингологическое отделение с диагнозом хронический двухсторонний полипозный риносинусит. Рекомендована телеэндоскопическая двухсторонняя полипозотомия под общим обезболиванием с интубацией трахеи. Из анамнеза выяснено, что пациентка страдает хроническим полипозным синуситом с 2004 г. Дважды проводилось оперативное лечение под местной анестезией (полипотомия), последний раз в 2008 г., перенесла их удовлетворительно, реакций на введение местных анестетиков (новокаин, лидокаин) не было. Во время проведения вводного наркоза стало отмечаться быстрое снижение сатурации кислорода крови, на экране кардиомонитора — крупноволновая фибрилляция желудочков. Из операционной больная была транспортирована в отделение интенсивной терапии. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, состояние больной, начиная с 6-х сут, стало прогрессивно ухудшаться: нарастали явления гипоксии, сердечно-сосудистой и полиорганной недостаточности. *Данные обследования:* в биохимическом анализе крови: АЛТ 1302 Ед/л, АСТ 2620 Ед/л, креатинин 184,9 мкмоль/л, билирубин 28,9 мкмоль/л, калий 5,83 ммоль/л; на рентгенографии органов грудной клетки выраженные застойные изменения в обоих легких, двухсторонний гидроторакс. Состояние больной резко ухудшилось, констатирована смерть.

Вопросы:

1. Какова причина смерти?
2. Опишите, согласно приведенным клинико-лабораторным и инструментальным данным, вероятные патоморфологические изменения в тканях и органах умершей пациентки.
3. Какие мероприятия необходимо было провести лечащему врачу, для минимизации рисков осложнений оперативного вмешательства?

Задача 3

Основная часть: ребенок от первой беременности у женщины 20 лет. В возрасте 5 лет после острой респираторной инфекции был госпитализирован в педиатрическое отделение для нефрологических больных в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минск с нефротическим синдромом (отеки на голенях, передней брюшной стенке, веках, протеинурия, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, макрогематурия). На фоне стандартного курса стероидной терапии существенной положительной динамики со стороны лабораторных показателей не отмечено. В связи со стероидрезистентностью проведена *биопсия почки*: нефробиоптат был представлен корковым слоем из 8 клубочков, отмечалось диффузное утолщение базальных мембран клубочков, небольшое расширение мезангия и слабая очаговая пролиферация мезангиоцитов; эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии, в строме небольшие очаги склероза. Вдоль базальной мембраны канальцев обнаружены эозинофильных, ШИК-положительные депозиты (рисунок 4, гематоксилин-эозин, $\times 400$).

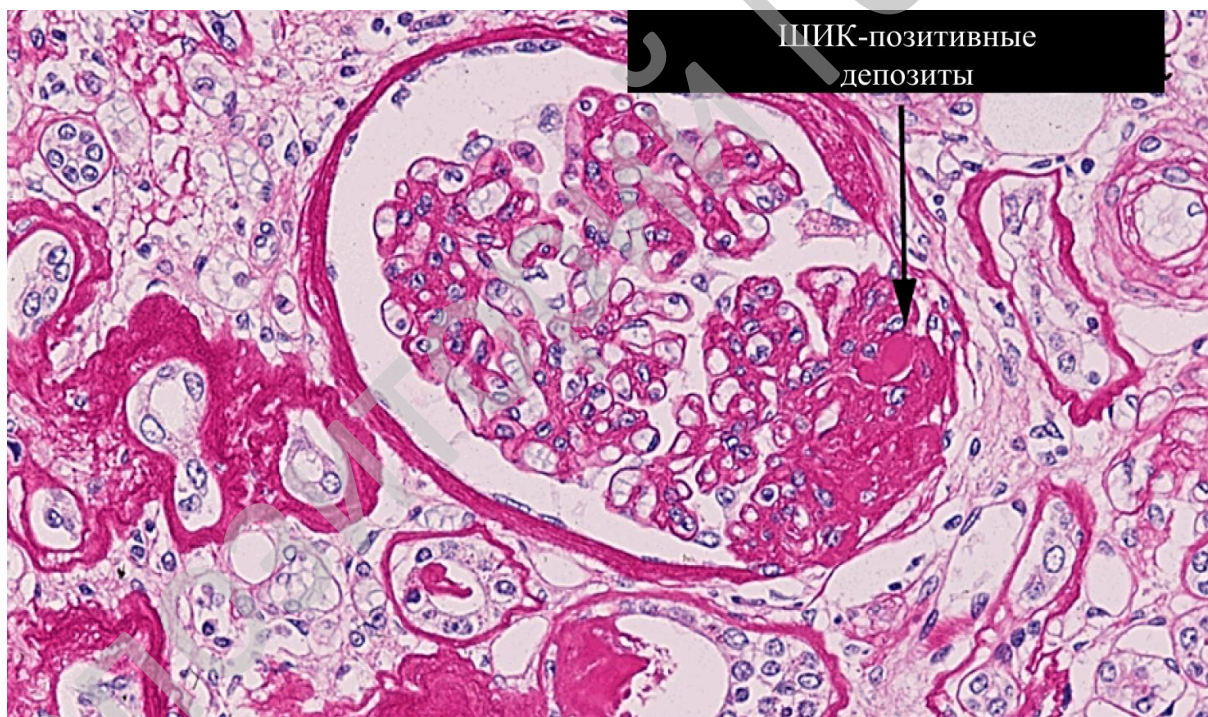


Рисунок 4

Вопросы:

1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Вероятные механизмы этиопатогенеза?
3. С какими патологическими процессами следует дифференцировать выявленные патоморфологические изменения в почках?
4. Какие дополнительные методы исследования необходимо провести для постановки диагноза?

Задача 4

Основная часть: в отделении иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» под наблюдением находился ребенок 4 лет с рецидивирующим стоматитом, длительно текущий вульвитом, субфебрилитетом. В посеве из зева — выраженный рост дрожжеподобных грибов рода *Candida*, умеренный рост нейссерий, негемолитического стрептококка, в посеве мазка со слизистой полости рта — выраженный рост грибов рода *Candida*, единичные колонии негемолитического стрептококка, нейссерий. Стойкого положительного эффекта от применения местных антисептиков не отмечалось. При ультразвуковом исследовании не визуализировалась вилочковая железа. Ребенок от повторной беременности (1-я беременность — здоровый ребенок, 2-я беременность — мертворожденный), протекавшей на фоне гестоза и анемии. Роды срочные, самостоятельные, масса тела при рождении — 3175 г. рост — 52 см. С первых дней жизни у ребенка наблюдалась системная лимфаденопатия, анемия легкой степени тяжести, лактазная недостаточность, синдром дисбиоза кишечника на фоне высокого содержания энтеробактерий и эпидермального стафилококка. После вакцинации БЦЖ наблюдались осложнения в виде регионарного лимфаденита, развитие инфильтрата в месте введения вакцины до 25 мм и ярко выраженной гиперемии. Также в период пребывания в родильном доме был выявлен врожденный порок сердца — дефект межжелудочковой перегородки и дефект межпредсердной перегородки, по поводу которого было произведено оперативное вмешательство.

Вопросы:

1. Ваш предварительный диагноз?
2. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать?
3. Какие дополнительные обследования необходимы ребенку, чтобы подтвердить диагноз?

Задача 5

Основная часть: больная К., 48 лет. Жалобы при поступлении на слабость в мышцах плечевого и тазового пояса, проксимальных отделах рук и ног, боли в жевательных мышцах, в мышцах рук и ног, отеки на руках. Отмечается диффузная эритема лица и «зоны декольте» (рисунок 5), гелиотропный параорбитальный отек (рисунок 6), надсуставная эритема.



Рисунок 5



Рисунок 6

Заболела полгода назад, когда на фоне лептоспироза у больной появились миалгии, отеки и слабость мышц, лихорадка. Еще через 2 недели появились эритематозные высыпания на лице, груди, над мелкими суставами кистей. В неврологическом статусе: отеки в области предплечий, кистей, голеней, мышцы на ощупь плотные, болезненные при пальпации, ретракции жевательных мышц, сгибателей пальцев рук и голеней, слабость передних мышц шеи, мышц плечевого и тазового поясов, проксимальных и дистальных отделов рук, снижение сухожильных и периостальных рефлексов рук и ног. В анализах крови: лейкоцитоз, \uparrow СОЭ, гипергаммаглобулинемия, \uparrow креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы. При исследовании иммунного статуса: лимфопения, \uparrow циркулирующих иммунных комплексов, \uparrow IgG и IgM.

Вопросы:

1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Вероятные механизмы этиопатогенеза?
3. Какие дополнительные обследования необходимо провести?
4. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать?

Задача 6

Основная часть: больной А., 59 лет, поступил в ревматологическое отделение городской больницы в октябре 2014 г. с жалобами на выраженные боли, отечность, деформации и ограничение движений в суставах пальцев кистей, лучезапястных, локтевых, суставах стоп, коленных, голеностопных, утреннюю скованность в них до обеда, смешанный ритм болей, эпизоды субфебрилитета, онемение и гипотермию пальцев конечностей, плохой сон, быструю утомляемость, общую слабость. *Анамнез заболевания:* считает себя больным с 2000 г., когда появились боли в суставах верхних и нижних конечностей, постепенно заболевание прогрессировало, появились выраженные деформации и ограничение движений. Принимал самостоятельно НПВП (диклофенак натрия). В мае 2014 г, когда усилились боли и отечность в суставах, не поднимался с постели. Лечился амбулаторно: диклофенак натрия, на фоне терапии сохраняются боли, отечность, деформации и ограничение движений в суставах, самообслуживание огра-

ничено. В крови при поступлении: эритроциты $4,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 118 г/л, лейкоциты $6,4 \times 10^9 /л$, СОЭ 56 мм/час, С-реактивный белок 96 мг/мл, ревматоидный фактор 120 (норма до 12 МЕ/мл), общий белок 80 г/л, сиаловые кислоты 3,46 (норма 1,8–2,7 ммоль/л), серомукоиды 3,3 ед. *Ро-грамма* кистей с захватом лучезапястных суставов в прямой проекции: определяются признаки эпифизарного остеопороза, субхондральный склероз, уплощение и деформация суставных поверхностей межфаланговых, пястно-фаланговых и лучезапястных суставов, вывихи и подвывихи в них, признаки костного анкилоза межфаланговых и пястнофаланговых суставов.

Вопросы:

1. Ваш предполагаемый диагноз? С какими заболеваниями необходимо дифференцировать?
2. Вероятные механизмы этиопатогенеза?
3. Опишите, согласно анамнезу заболевания, приведенным клинико-лабораторным и инструментальным данным, весь цикл развития патоморфологических изменений в суставах у данного больного.

Задача 7

Основная часть: больная Л., 39 лет, обратилась за консультацией в поликлиническое отделение в ГУ «РНЦ радиационной медицины и экологии человека» в июле 2018 г. с жалобами на постоянную диффузную отечность конечностей, туловища, утреннюю отечность лица, общую слабость, одышку при движении, разговоре, периодический субфебрилитет, боль в суставах кистей, лучезапястных, голеностопных, коленных суставах, усиливающуюся при движении, уменьшающуюся в покое, периодическое покраснение кожи лица, зоны декольте, утомляемость, сонливость. Из анамнеза известно, что считает себя больной с 2016 г., когда во время беременности отмечала выпадение волос, дерматит в области лица, зоны декольте, позже — высыпания в области верхних конечностей в виде эритематозно-папулезной сыпи, отечность голеней, стоп. Отмечалась массивная протеинурия (суточная протеинурия составила 11 г/л), стабильно повышалось артериальное давление.

Вопросы:

1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Вероятные механизмы этиопатогенеза?
3. Какие дополнительные методы исследования необходимо провести?
4. Опишите основные патоморфологические изменения почек при системной красной волчанке.

Задача 8

Основная часть: больной М., 37 лет, обратился в клинику для уточнения диагноза. Считает себя больным с 2014 г., когда на коже рук появились темно-коричневые пятна с последующим их разрешением без лечения (*рисунок 7*).



Рисунок 7

В январе 2015 г. высыпания рецидивировали на руках, а также появились на стопах. Кроме того, на тыльной поверхности кистей видны многочисленные (свыше 30) изолированные плотные безболезненные узлы округлой формы, с гладкой блестящей поверхностью, розовато-красного цвета, величиной от 0,5 до 2 см и более в диаметре. Лечился у хирурга антибактериальными средствами без успеха. Консультирован онкологом, который рекомендовал сделать биопсию опухолевидного образования, предполагая его онкологическую природу. Была произведена *биопсия кожи с узлом на правой кисти*: в сетчатом слое дермы видны периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоидных элементов, гистиоцитов и плазмочитов, очаги пролиферации веретеновидных клеток в виде тяжей, переплетающихся в различных направлениях, с формированием узлов различного размера. Имеются мелкие пролиферирующие тонкостенные сосуды. В части узлов — очаговая лейкоцитарная инфильтрация (*рисунок 8, гематоксилин-эозин, ×400*).

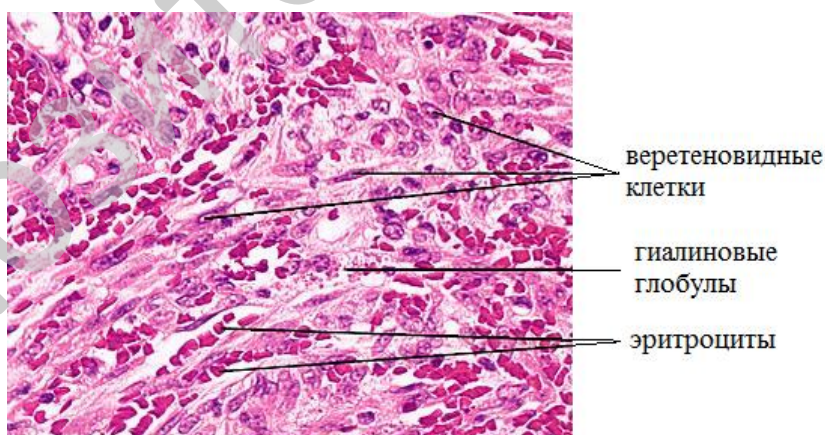


Рисунок 8

Вопросы:

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Опишите механизмы этиопатогенеза.
2. Принципы постановки диагноза и дифференциальной диагностики.
3. Какие дополнительные обследования необходимо провести?

ОТВЕТЫ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

Приведенные ниже ответы представляют собой лишь один из возможных вариантов решения задачи и не претендует на единственно правильный. Ситуационные задачи не преследуют цель найти единственный ответ. В некоторых случаях это может быть лишь мнение большинства или консенсус.

Задача 1

1. Анафилактический шок.
2. Сенсибилизация к веществам-антигенам, входящим в состав секрета жала насекомых (фосфолипаза A1, A2, гиалуронидаза, кислая фосфатаза, мелиттин, апамин и др.) → IgE-зависимая дегрануляция тучных клеток (реакция гиперчувствительности I типа).
3. К числу патологоанатомических признаков анафилактического шока относятся:
 - 1) жидкое состояние крови в сосудах трупа вследствие прижизненного или посмертного фибринолиза;
 - 2) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, который микроскопически проявляется наличием микротромбов в мелких венах и капиллярах, а также распространенных периваскулярных кровоизлияний в коже, слизистых оболочках и внутренних органах;
 - 3) депонирование крови в системе микроциркуляции, которое проявляется неравномерным кровенаполнением внутренних органов и признаками гиповолемии («пустое сердце», малое количество крови в крупных венозных стволах и т.д.);
 - 4) шунтирование крови: уменьшение количества капилляров, их кровенаполнения и заполнение кровью преимущественно веноулярных отделов органов. Это характерно для почек, печени, легких;
 - 5) гипоксические повреждения органов и тканевой отек (сердце, легкие, желудок и кишечник, головной мозг, почки). В миокарде появляются очаги повреждения, возможно развитие инфаркта миокарда. Характерны отек слизистой дыхательных путей (глотка, гортань, бронхи), бронхоспазм и гиперсекреция слизи. Интерстициальная ткань легких и альвеолы отечны, могут появляться ателектазы («шоковое легкое»). В слизистой оболочке пищеварительной системы отмечаются острые эрозии и язвы, возможно развитие некрозов и кровотечений. Наблюдается отек и набухание тканей головного мозга. В почках в тяжелых случаях отмечается развитие кортикальных некрозов.
4. *Мероприятия первого порядка:* оценка проходимости дыхательных путей, наличия и адекватности дыхания, гемодинамики, уровня сознания, состояния кожных покровов; введение раствора эпинефрина; прекра-

щение поступления предполагаемого аллергена в организм. *Мероприятия второго порядка* (выполняют после мероприятий первого порядка): при остановке дыхания и (или) кровообращения проводят сердечно-легочную реанимацию согласно действующим нормативным документам и вызывают реанимационную бригаду; при гипотензии или коллапсе обеспечивают положение пациента на спине с приподнятыми нижними конечностями; подачу увлажненного кислорода, введение раствора 0,9 % хлорида натрия внутривенно или внутрикостно. При отсутствии ответа в течение 5–10 мин повторное введение эпинефрина. При стридоре обеспечивают сидячее положение пациента; подачу увлажненного кислорода, ингаляции β_2 -агонистов. При отсутствии ответа на терапию в течение 5–10 мин повторное введение эпинефрина. При бронхоспазме обеспечивают сидячее положение пациента; подачу увлажненного кислорода, ингаляции β_2 -агонистов. При отсутствии ответа на терапию в течение 5–10 мин повторное введение эпинефрина. При отсутствии ответа на терапию в течение 5–10 мин повторные ингаляции β_2 -агонистов, повторное введение эпинефрина. *Мероприятия третьего порядка* включают введение кортикостероидов; введение антигистаминных лекарственных средств; доставку пациента в отделение анестезиологии и реанимации ближайшей организации здравоохранения, с госпитализацией минуя приемное отделение. *Длительность наблюдения и мониторинг при неосложненном течении анафилаксии — не менее 24 ч.*

Задача 2

1. Лекарственная аллергия по типу анафилактического шока при выполнении вводного наркоза.

Лекарственная аллергия – это повышенная специфическая иммунная реакция на лекарственные препараты, сопровождающаяся общими и местными клиническими проявлениями. К основным причинам развития аллергии к лекарствам у пациентов относят генетически обусловленную предрасположенность; наличие других видов аллергии (бактериальной, поллиноза, пищевой и др.); длительное применение лекарственных препаратов, особенно, повторными курсами; применение инъекций депонированных препаратов (например, бициллин); одновременное назначение большого числа лекарственных препаратов из разных групп (полипрагмазия), продукты метаболизма которых могут усиливать аллергенные действия друг друга; особенности физико-химической структуры, обуславливающие высокую сенсibiliзирующую активность препарата. Любой препарат может вызвать лекарственную аллергию, включая и антиаллергические средства (антигистаминные, глюкокортикоиды). Осложнения фармакотерапии отмечаются у 18–30 % больных, находящихся в стационарах Республики Беларусь. Среди клинических форм лекарственной аллергии выделяют по

распространенности генерализованные (анафилактический шок, сывороточная болезнь, генерализованные токсидермии (синдром Лайелла, Стивенса — Джонсона), васкулиты и лихорадка) и локализованные (органные и системные) поражения. При локализованных формах лекарственной аллергии могут поражаться кожа, слизистые, внутренние органы, нервная и дыхательная системы. *Анафилактический шок* — наиболее опасная форма лекарственной аллергии. Это острая генерализованная немедленная аллергическая реакция, возникающая на повторное введение в организм аллергена, в результате которой выделяются медиаторы, высвобождающиеся при активации тучных клеток и базофилов, вызывающие угрожаемые для жизни нарушения деятельности жизненно важных органов и систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и др.).

2. Массивные центрлобулярные некрозы печени, ишемия коры почек, острые ишемические изменения нейронов коры больших полушарий головного мозга, мелкоточечные кровоизлияния в субкортикальном белом веществе головного мозга, плазморрагии, периваскулярный энцефалолизис, респираторный дистресс синдром взрослых.

3. В связи с увеличением больных с аллергическими заболеваниями, лекарственной аллергией, необходимо обратить внимание на тщательный сбор аллергологического анамнеза, в обязательном порядке лечащий врач на каждого больного должен заполнить карту аллергологического обследования. При наличии показаний больной должен быть осмотрен аллергологом, должны быть проведены пробы с медикаментами, планируемыми к назначению в строгом соответствии с инструкцией «Диагностика, лечение и профилактика лекарственной аллергии», утвержденной Министром здравоохранения Республики Беларусь 14 февраля 2002 г. (регистрационный номер 62-0301).

Задача 3

1. IgA-нефропатия (болезнь Берже).

2. *IgA-нефропатия* (Болезнь Берже, идиопатическая возвратная макрогематурия, очаговый пролиферативный гломерулонефрит, фокальный гематурический гломерулонефрит, синфарингитная гематурия, IgA-нефрит) — мезангио-пролиферативный гломерулонефрит, характеризующийся очаговой или диффузной пролиферацией мезангиальных клеток и наличием субэндотелиальных и мезангиальных отложений иммунных комплексов. Этот вид гломерулонефрита является самым распространенным в мире: заболеваемость оценивается как 5 случаев на 100 тыс. населения. Наряду с идиопатическими формами распространены IgA-нефропатии в рамках заболеваний желудочно-кишечного тракта (целиакии, воспалительных болезней кишечника, болезней печени), системных заболеваний

(системной красной волчанки, ревматоидного артрита, болезни Бехтерева), псориаза, саркоидоза и др. Как возможные этиологические факторы обсуждаются инфекционные (вирусы гепатита В, герпес-вирусы, *E. coli*, грибы, палочка Коха и др.), пищевые (глютен, альфа- и бета-лактальбумин, казеин и др.) и эндогенные антигены (при опухолях лимфоидной ткани — лимфогранулематозе, лимфоме). Существуют также свидетельства генетической предрасположенности к развитию болезни Берже (ассоциация IgA-нефропатии с аутосомно-доминантными мутациями 6q22-23 хромосомы, описана связь между IgA-нефритом и HLA BW35 и HLA-DR-4 антигеном, полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента).

При IgA-нефропатии происходит увеличение концентрации иммунных комплексов, содержащих IgA, как в результате повышения продукции антител, так и в результате нарушения их клиренса. Основная гипотеза патогенеза, распространённая в настоящее время, предполагает аномальное гликозилирование и полимеризация IgA с отложением иммунных комплексов, содержащих аномальный IgA в клубочках, с активацией лейкоцитов и каскада воспаления. В норме в сыворотке человека циркулирует преимущественно мономерный IgA, полимерные же формы, секретируемые слизистыми оболочками, практически не попадают в циркуляцию. В результате изменения структуры молекулы IgA происходит нарушение его клиренса клетками печени — на клетках печени экспрессируется асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR), распознающий конечные остатки галактозы и катаболизирующий IgA. Кроме того, страдает процесс образования комплекса антиген-антитело, в том числе и за счет взаимодействия с Fc-рецептором. Дегликозилированный IgA полимеризуется и приобретает сродство к внеклеточным белкам — фибронектину, ламинину, коллагену IV типа. В результате изменения C3-связывающего сайта на молекуле IgA нарушается процесс активации системы комплемента. Недостаточно гликозилированный IgA начинает выступать как антиген — увеличивается продукция IgA и IgG против недостаточно гликозилированного IgA. Кроме того, было показано, что недостаточно галактозилированный IgA больных IgA-нефропатией значительно увеличивает апоптоз и синтез NO мезангиальными клетками в сравнении с IgA здоровых. Связывание иммунных комплексов мезангиальными клетками почечного клубочка с образованием депозитов IgA приводит к активации системы комплемента, запускает синтез различных цитокинов и факторов роста клетками почек и циркулирующими клетками, что приводит к характерным гистопатологическим признакам.

3. Амилоидоз, паранеопластический нефротический синдром, диабетический нефроангиосклероз, тромбоз почечных вен, лекарственная болезнь, системная красная волчанка, геморрагический васкулит, инфекционный эндокардит, хронические диффузные заболевания печени, синдром Гудпасчера.

4. Повторная нефробиопсия с иммуногистохимическим исследованием для подтверждения отложений иммунных комплексов, содержащих IgA.

Задача 4

1. Первичный иммунодефицит. Синдром Ди Джорджи.

Основанием заподозрить синдром Ди Джорджи являлось наличие врожденного порока сердца и вероятная гипоплазии (аплазия) тимуса, т. к. при ультразвуковом исследовании не визуализировалась вилочковая железа.

Синдром Ди Джорджи является результатом делеции локуса 22q11 в 22-й хромосоме, мутации генов локуса 10p13 в 10-й хромосоме и мутаций 10p13 в 10-й хромосоме и мутаций неизвестных генов, которые приводят к дизэмбриогенезу структур, развивающихся из глоточных карманов на 8-й недели беременности. Большинство случаев являются спорадическими; мальчики и девочки поражаются с одинаковой частотой. Синдром Ди Джорджи может быть частичным, при котором сохраняется функция Т-лимфоцитов, или полным, при котором функция Т-лимфоцитов полностью нарушена. Частота встречаемости указанного синдрома составляет от 1:3000 до 1:6000. Летальность на первом году жизни составляет порядка 4 %. В классическом понятии данный синдром представляет собой триаду, состоящую из трех наиболее значимых форм проявления: врожденного порока сердца, гипоплазии (аплазии) тимуса и гипокальциемии, как результата гипоплазии паращитовидной железы.

2. Клиническая картина ребенка с полным синдромом Ди Джорджи аналогична клинической картине пациента с тяжелым комбинированным иммунодефицитом.

3. По данным ультразвукового исследования тимус не визуализировался, при этом следует отметить, что подлинно измерить истинный размер тимуса в раннем детском возрасте практически невозможно, так как он может быть скрыт в области шеи или средостения. Затруднение визуализации гипоплазированного тимуса также зависит от качества оборудования и профессионализма специалиста и не обязательно свидетельствует о полном функциональном его «параличе», приводящем к отсутствию Т-клеток. Поэтому ключевым элементом в диагностике синдрома Ди Джорджи и определении прогноза заболевания является *исследование иммунного статуса пациента*, а также *обнаружение мутации del 22q- молекулярно-генетическим методом*.

Задача 5

1. Дерматополимиозит. Основанием заподозрить дерматомиозит являлись клинические симптомы: слабость в мышцах плечевого и тазового поясов, проксимальных отделах рук и ног, снижение сухожильных и периостальных рефлексов рук и ног, боли в жевательных мышцах, в мышцах рук и ног, повышенная концентрация мышечных ферментов (креатинфосфокиназа) в крови.

Основополагающими *диагностическими критериями дерматополимиозита* являются критерии А. Bohan и J. В. Peter 1975 г.:

1. Специфическое поражение скелетной мускулатуры: симметричная слабость проксимальных мышц конечностей, нарастающая в течение нескольких недель — нескольких месяцев.

2. Данные электромиографии, свидетельствующие о мышечном поражении.

3. Гистологические изменения: множество некротизированных мышечных волокон. Скудные скопления воспалительных клеток периваскулярно, перимизиально или их полное отсутствие. Отложение мембраноатакующего комплекса на эндотелиальной мембране капилляров.

4. Повышенная концентрация мышечных ферментов в крови.

5. Характерные кожные изменения.

При наличии первых 4 критериев и отсутствии кожного синдрома речь может идти о полимиозите.

2. Дерматополимиозит (МКБ: М33) — системное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением скелетной и гладкой мускулатуры (полимиозит), а также кожи в виде эритемы и отека. Дерматополимиозит выявляют во всех возрастных группах. Заболеваемость составляет 5,5 на 1 млн взрослого населения и 1,9 на 1 млн в детской популяции. Отмечено два возрастных пика заболеваемости дерматополимиозитом: 50 лет у взрослых и 10–15 лет у детей (юношеский дерматомиозит). Дерматополимиозит чаще встречается у женщин (67 %), чем у мужчин. Прогноз заболевания лучше у детей по сравнению со взрослыми пациентами. *Этиология* заболевания неизвестна. В настоящее время дерматополимиозит считается мультифакториальным заболеванием: вирусы (вирусы гриппа, парагриппа, гепатита В, пикорнавирусы, парвовирус), бактерии, простейшие (токсоплазма), инсоляция, вакцины (против кори, краснухи, паротита), лекарственные препараты (Д-пеницилламин, гормон роста), генетическая предрасположенность (HLA В 8/DR 3, В14, В40). *Иммунная теория патогенеза дерматополимиозита* является ведущей и тесно переплетается с генетической и вирусной (инфекционной). При дерматополимиозите выявляется широкий спектр антиядерных антител, циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы, повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов, обнаружен дисбаланс популяций Т- и В-лимфоцитов крови, цитотоксический эффект лимфоцитов в отношении мышечной ткани и др. Большая частота сочетаний с опухолями, где дерматополимиозит обычно выступает как вторая болезнь, с другими аутоиммунными заболеваниями и синдромами, включая тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена и др., развитие «вторичного» дерматомиозита при трихинеллезе, после ревакцинации, провоцирующая роль фотосенсибилизации и лекарственной гиперчувствительности подтверждают участие иммунных механизмов в патогенезе болезни.

3. Биопсия мышц (выявление воспаления и некробиоза мышечной ткани при патогистологическом исследовании). У данной больной в биоптате мышечной ткани выявлена воспалительная лимфоидная инфильтрация, дистрофия мышечных волокон, признаки регенерации мышечной ткани (рисунок 9; гематоксилин-эозин, $\times 200$).

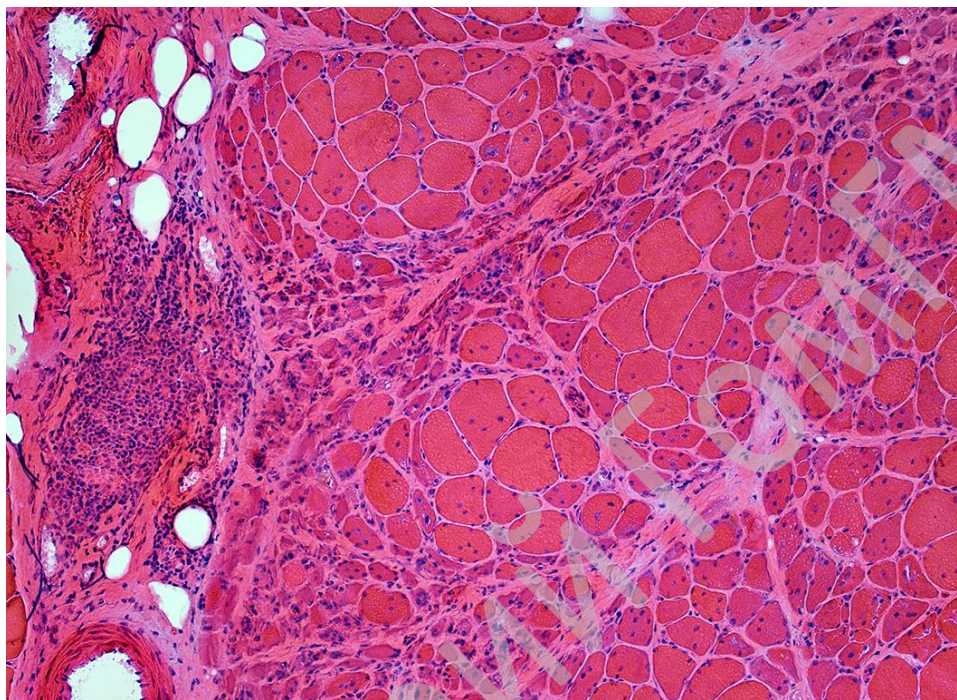


Рисунок 9

4. Для исключения паранеопластической природы заболевания необходимо провести:

- рентгенографию органов грудной клетки;
- УЗИ брюшной полости, малого таза, щитовидной железы;
- эндоскопию, бронхоскопию, компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Задача 6

1. Ревматоидный артрит.

Дифференциальный диагноз с реактивным артритом, системной красной волчанкой.

В пользу ревматоидного артрита: характер суставного синдрома, симметричность поражения проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей, выявление ревматоидного фактора в крови и околоуставного остеопороза на рентгенограммах.

2. *Ревматоидный артрит (РА)* — системное хроническое аутоиммунное заболевание, основу которого составляет прогрессирующая дезор-

ганизация соединительной ткани оболочек и хряща суставов, ведущая к их деформации. Заболевание выявляют у 1 % населения Земли. Женщины болеют в 2–3 раза чаще мужчин. Основа патогенеза ревматоидного артрита — аутоиммунные процессы клеточного и гуморального типа. Индукторами аутоиммунного процесса могут быть бактерии, вирусы, суперантигены. Аутоиммунный гуморальный ответ при ревматоидном артрите складывается из синтеза ревматоидного фактора (РФ), а также антител к коллагену II, цитруллиновым белкам и ряду других аутоантигенов. РФ представляет собой анти-IgG-антитела изотипов IgM (естественные антитела), IgA и IgG (индуцированные патогенные антитела). Небольшие по размерам димеры IgG-РФ проникают в сустав, локализуются в синовиальной ткани и могут образовывать иммунные комплексы, активирующие систему комплемента и индуцирующие образование цитокинов мононуклеарными клетками в синовиальной ткани. Ревматоидный фактор выявляют у 70–80 % больных РА. Он играет роль не в инициации, а в прогрессировании патологического процесса. Патогенетически значимыми считают антитела к цитруллиновым белкам – протеинам, в которых произошла посттрансляционная замена С-концевого аргинина на цитруллин (при участии фермента пептидиларгининдеиминазы-4). Эти антитела обнаруживают у 60–70 % больных РА; у здоровых лиц и при других заболеваниях они отсутствуют. Цитруллиновые белки способны индуцировать как Т-клеточный, так и гуморальный иммунный ответ. Среди клеток иммунной системы в патогенезе ревматоидного артрита наибольшую роль играют CD4 + Т-клетки, синтезирующие провоспалительные цитокины, которые активируют макрофаги, нейтрофилы и другие клетки. Синовиальные фибробласты и макрофаги могут быть активированы через Toll-рецепторы экзогенными (пептидогликан и др.) и эндогенными (продукты распада клеток, белки теплового шока, цитруллиновые белки) молекулами. Существенный вклад в разрушение сустава вносят активные формы кислорода и ферменты лизосом, выделяемые нейтрофилами и макрофагами.

3. Патоморфологические изменения в суставах проявляются в форме прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани и синовиита.

В *околосуставной соединительной ткани* первоначально наблюдаются мукоидное набухание, артериолиты и артерииты. Затем наступает фибриноидный некроз, вокруг очагов которого появляются клеточные реакции: скопления крупных гистиоцитов, макрофагов, гигантских клеток рассасывания. В итоге на месте дезорганизации соединительной ткани развивается зрелая волокнистая соединительная ткань с толстостенными сосудами. Описанные очаги фибриноидного некроза носят название ревматоидных узлов. Они появляются обычно около крупных суставов в виде плотных образований размером до лесного ореха. Весь цикл их развития от начала возникновения мукоидного набухания до образования рубца занимает 3–5 мес.

В синовиальной оболочке воспаление появляется в самые ранние сроки заболевания. Возникает синовит, в развитии которого выделяют четыре стадии (рисунок 10).

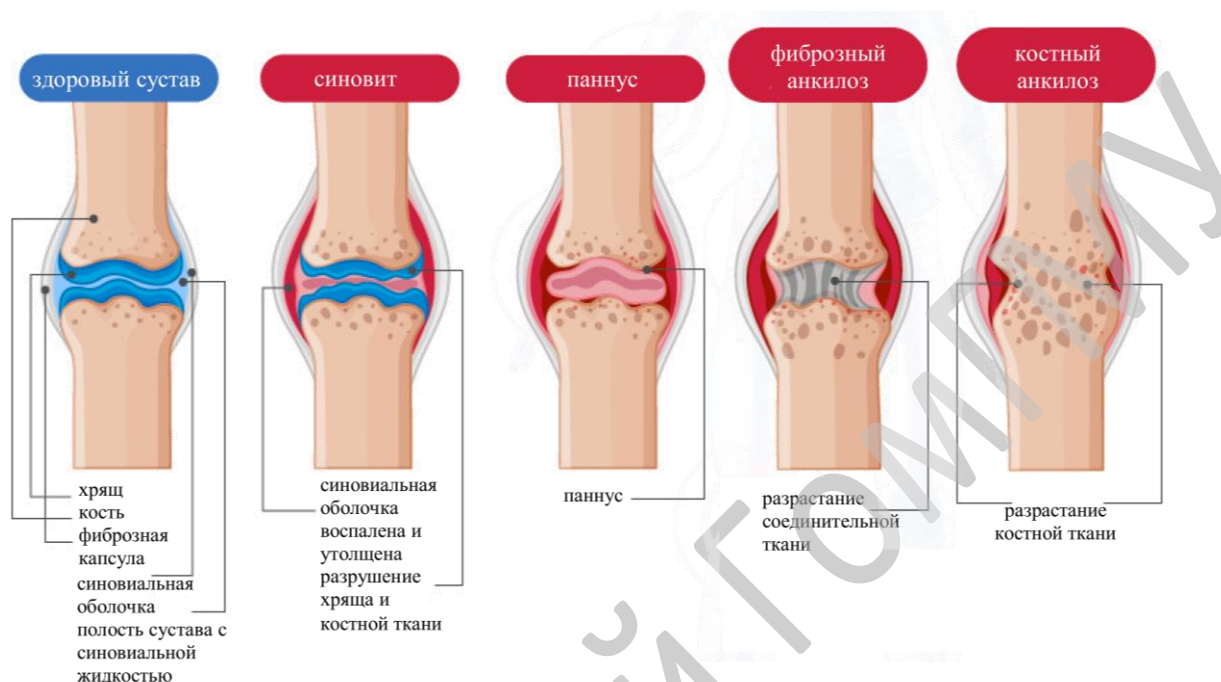


Рисунок 10

Первая (ранняя) стадия синовита при РА характеризуется воспалением синовиальной оболочки (синовитом). В полости сустава скапливается мутная жидкость, содержащая белок, нейтрофильные гранулоциты, в цитоплазме отдельных из них находится ревматоидный фактор (т. н. *рагоциты*). Их образование сопровождается активацией ферментов лизосом, выделяющих медиаторы воспаления и тем самым способствующих его прогрессированию. Отмечается отек ворсин, их гиперплазия, в их строме мукоидное, фибриноидное набухание вплоть до фибриноидного некроза. Некротизированные ворсины выпадают в полость сустава, склеиваются и образуют «рисовые тельца». В сосудах синовиальной оболочки картина продуктивных васкулитов, тромбоваскулитов с преимущественным поражением венул. Проллиферирующие синовиоциты иногда занимают палисадное расположение по отношению к наложениям фибрина. Суставной хрящ сохраняется, хотя в нем могут появляться мелкие трещины. Первая стадия продолжается месяцы, иногда годы.

Вторая стадия характеризуется гипертрофией воспаленной синовиальной оболочки (рисунок 11 (стрелка), гематоксилин-эозин, $\times 100$) и формированием грануляционной ткани (паннуса), которая в виде пласта напоздает как на синовиальную оболочку, разрушая ворсины, так и на суставной хрящ. Отмечается очаговое, чаще периваскулярное, расположение

лимфоцитов, формирующих лимфоидные фолликулы со светлыми центрами и плазмоклеточной реакцией по периферии. Хрящ разрушается с образованием узур, трещин и секвестров, погружающихся в субхондральную кость. Макроскопически: сухость, зернистость хрящевой поверхности, желтизна, иногда полное разрушение суставных поверхностей. Грануляционная ткань приводит к сужению суставной щели. Отмечается выраженная деформация суставов, особенно кистей, ограничение подвижности крупных суставов.

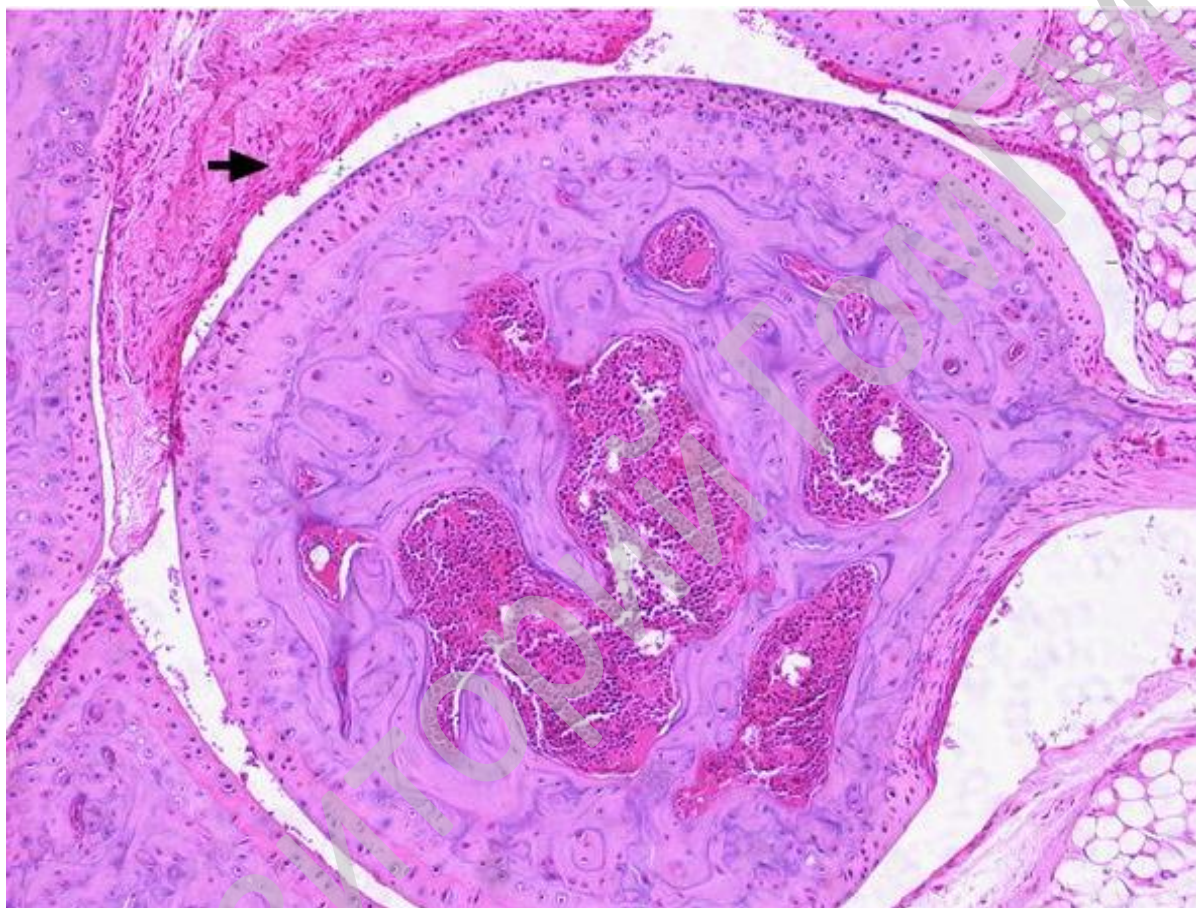


Рисунок 11

В третьей и четвертой стадии созревание грануляционной ткани приводит к тому, что поврежденные суставные поверхности покрываются фиброзной тканью, сближаются, суставная щель суживается, образуются фиброзные спайки. Одновременное разрастание костных балок с переходом их с одного конца сустава на другой приводит к образованию фиброно-костного анкилоза, который развивается у больных через 15–30 лет от начала заболевания. Продолжающееся прогрессирование процесса в суставах приводит к полной обездвиженности больных. В околосуставной соединительной ткани образуются ревматоидные узлы, состоящие из очагов фибриноидного некроза, окруженные гистиоцитами, макрофагами, гигантскими клетками типа инородных тел.

Задача 7

1. Системная красная волчанка, люпус-нефрит?

Системная красная волчанка — одно из наиболее распространенных хронических аутоиммунных заболеваний, которое характеризуется диффузным поражением соединительной ткани и сосудов.

2. *Этиология* системной красной волчанки (СКВ) неизвестна. Вероятнее всего, заболевание обусловлено сочетанием разнообразных этиологических факторов (прежде всего вирусной инфекции) с кофакторами, такими как гормональный дисбаланс с преобладанием эстрогенов (более 90 % больных СКВ — женщины), ультрафиолетовым излучением и др. Для *иммунопатогенеза* СКВ характерно преобладание аутоиммунных воспалительных процессов. Наиболее яркое проявление иммунологических нарушений — образование аутоантител к множеству (более 100) аутоантигенов, среди которых доминируют аутоантитела к двуспиральной ДНК (выявляют у 95 % больных). Взаимодействие аутоантител с аутоантигенами приводит к формированию иммунных комплексов. При дефиците комплемента, свойственного СКВ, элиминация комплексов, содержащих мало С3b, замедляется. Взаимодействие иммунных комплексов с Fc-рецепторами на поверхности В-клеток является одним из факторов активации В-лимфоцитов. Другой патогенетический механизм СКВ связан с усилением апоптоза, вызванным экспрессией рецепторов и лигандов, ответственных за запуск этого процесса. Апоптотические клетки фагоцитируются окружающими клетками, что приводит к накоплению в фаголизосомах большого количества нуклеосом. Распознавание ДНК в фаголизосомах рецепторами Toll-рецепторами (TLR-9) индуцирует запуск сигнальных путей, приводящих к экспрессии IFN α . Значительная стимуляция выработки этого цитокина вносит вклад в развитие иммунологического дисбаланса (в частности, усиленную дифференцировку Т-хелперов II типа (Th2)), что тоже способствует гиперактивации В-лимфоцитов. Активация Т-клеток усиливается вследствие усиленной экспрессии костимулирующей молекулы CD40 на дендритных клетках, В-лимфоцитах и некоторых других клетках микроокружения. Активация по аналогичному механизму миелоидных клеток сопровождается усиленной выработкой TNF α и IL-1 β , что вызывает и поддерживает воспалительные процессы. При СКВ выявляют аутоантитела к фосфолипидам, кардиолипину и другим липидным факторам. С накоплением этих антител связывают развитие антифосфолипидного синдрома, характерного для СКВ. Однако основным проявлением патологии при СКВ, обычно приводящим к смерти, служит поражение почек — волчаночный нефрит. Основа этого повреждения — васкулит, возникающий при отложении в сосудах клубочков иммунных комплексов (гиперчувствительность III типа). Причиной волчаночного нефрита может быть прямое повреждающее действие аутоантител, реагирующих с антигенами почки

(гиперчувствительность типа II). Аутоиммунный васкулит служит основой также для поражения легких (пневмонит), суставов, кожи и слизистых оболочек. Таким образом, СКВ – полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание, однако все компоненты патогенеза в той или иной степени восходят к активации В-клеток и усиленной выработке аутоантител, прежде всего к двуспиральной ДНК с последующим формированием иммунных комплексов и повреждением тканей.

3. У пациентов с СКВ наличие нефрита подозревается на основании аномальных результатов анализа мочи и (или) повышения сывороточного креатинина, а диагноз подтверждается гистопатологическими данными по результатам *почечной биопсии*. Биопсию почек следует проводить у большинства пациентов с СКВ, имеющих признаки поражения почек, с целью не только установления диагноза, но и определения класса волчаночного нефрита. Установление класса волчаночного нефрита важно по следующей причине: лечение должно базироваться на гистологическом подтипе (по классификации Международного общества нефрологии (International Society of Nephrology — ISN)/Общества патологии почек (Renal Pathology Society — RPS), степени активности и осложнений, таких как интерстициальный нефрит и тромботическая микроангиопатия. Клиническая картина может не точно отражать тяжесть гистологических результатов. Например, при минимальной протеинурии и нормальном креатинине сыворотки крови у пациента может определяться пролиферативный тип люпус-нефрита по данным гистологического исследования, что требует незамедлительной медикаментозной коррекции. Тем не менее пациенты с протеинурией < 500 мг/сут и незначительными изменениями осадка мочи не нуждаются в биопсии почек. У таких пациентов вряд ли будет класс нефрита, при котором требуется проведение иммунодепрессивной терапии, если во время последующих обследований ухудшения функции почек не отмечается.

За последние два десятилетия предпринято несколько попыток разных профессиональных сообществ классифицировать гломерулопатии, связанные с СКВ. Морфологический диагноз волчаночного гломерулонефрита должен базироваться на критериях, предложенных экспертами ВОЗ в 1995 г. и пересмотренных в 2003 г. экспертами ISN и Международной ассоциации морфологов (International Morphological Association — IMA). Согласно этим рекомендациям и определениям различают 4 морфологических класса волчаночного гломерулонефрита. С учетом этих определений и рекомендаций изменения с вовлечением в патологический процесс 50 % клубочков и более обозначались как диффузные, а менее 50 % клубочков — как фокальные; глобальными считают изменения, охватывающие более чем половину капилляров клубочка, а сегментарными — менее чем половину. Хотя разные классы имеют различные гистологические, клинические и прогностические характеристики, часто они могут перекрываться. Большую роль в

патоморфологической интерпретации играет техника проведения биопсии. В идеальном случае образец биопсии должен содержать до 25, но не менее 8 клубочков. Кроме того, значительный процент пациентов переходит из одного класса волчаночного гломерулонефрита в другой, иногда после терапии, а иногда и спонтанно со временем течения заболевания. Эволюция от одного класса нефрита к другому не вызывает удивления, поскольку различные типы гистологий представляют собой неспецифические ответы на иммунные комплексные осадки.

Учитывая инвазивность методики для градации классов нефрита, ученые попытались сопоставить различные серологические показатели и параметры мочи как потенциальные неинвазивные детерминанты гистологического класса. Они включали комбинацию уровня антител к ДНК и низких уровней комплемента, анти-C1q-антител, индуктора опухолевого некроза апоптоза (TWEAK) и липокалина (NGAL). Тем не менее ни один из сывороточных или мочевых биомаркеров активности болезни не превышает по информативности гистопатологическое исследование биоптатов почки. Таким образом, **классификация волчаночного гломерулонефрита определяется результатами патоморфологического исследования.**

Минимальный мезангиальный люпус-нефрит (класс I). Этот класс волчаночного нефрита редко диагностируется, поскольку у таких пациентов, как правило, нормальный анализ мочи или минимальная протеинурия и нормальный уровень креатинина в сыворотке крови. В результате биопсия обычно не выполняется.

Мезангиальный пролиферативный волчаночный нефрит (класс II). Гистологические изменения II класса волчаночном гломерулонефрите клинически проявляются микроскопической гематурией и (или) протеинурией. Гипертензия обычно не характерна, а нефротический синдром и почечная недостаточность практически никогда не выявляются. При световой микроскопии характерны «чистые» мезангиальные изменения, неравномерные в пределах одного клубочка и различной выраженности в разных клубочках, умеренное расширение мезангиальной зоны, незначительное увеличение мезангиального матрикса. При этом в очагах пролиферации мезангиальных клеток выявляются мелкие депозиты. Периферические капиллярные петли клубочков тонкие.

Фокальный волчаночный нефрит (класс III). Данный класс поражения почек обычно клинически ассоциируется с гематурией и протеинурией, некоторые пациенты имеют гипертонию, сниженную скорость клубочковой фильтрации и (или) нефротический синдром. При световой микроскопии характерно наличие вовлеченных (т. е. < 50 %) в патологический процесс клубочках сегментарной пролиферации мезангиальных клеток, эндотелиальных клеток, «активных» изменений в виде сегментарного отложения фибрина в клубочках, кариорексиса, нейтрофилов, гиалиновых и фиб-

риновых тромбов, гематоксилиновых телец, утолщения части капиллярных стенок в виде «проволочных петель», эпителиальных микрополулуний и (или) полулуний.

Диффузный волчаночный нефрит (класс IV) является наиболее распространенным гистологическим классом и самой тяжелой формой волчаночного гломерулонефрита. Гематурия и протеинурия присутствуют практически у всех пациентов с активным заболеванием IV класса, часто развивается нефротический синдром, гипертония и снижение скорости клубочковой фильтрации. У таких пациентов обычно отмечается значительная гипокомплементемия (особенно C3) и повышенные уровни анти-ДНК, особенно во время активной фазы болезни. Данный класс волчаночного гломерулонефрита характеризуется вовлечением в патологический процесс > 50 % клубочков. В них отмечается диффузная сегментарная и (или) глобальная пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса, утолщение и расщепление базальной мембраны капилляров клубочков по типу «проволочных петель» (рисунок 12, гематоксилин-эозин, ×400).

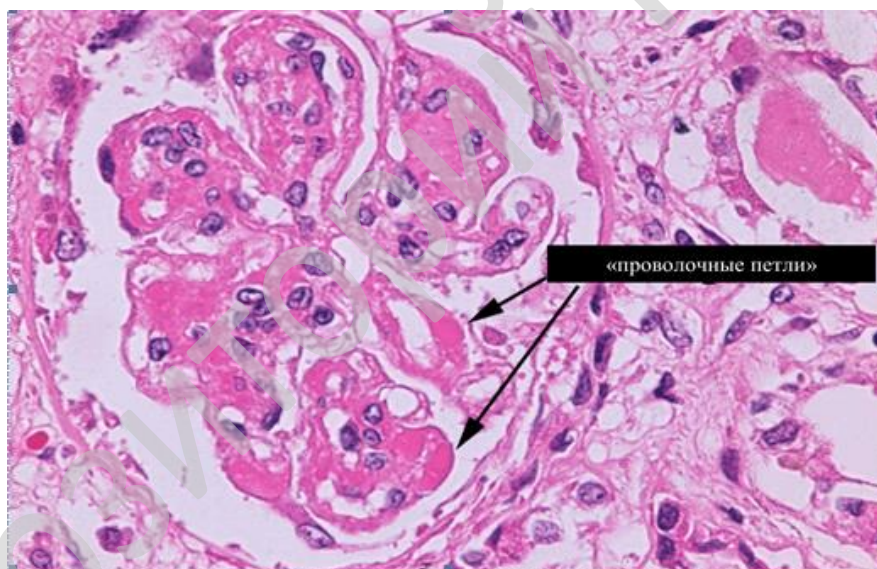


Рисунок 12

Волчаночная мембранозная нефропатия (класс V). У пациентов с волчаночным нефритом V класса обычно клинически выявляют признаки нефротического синдрома, как при идиопатической мембранозной нефропатии. Гематурия и гипертония также часто отмечаются, а концентрация креатинина обычно нормальная или слегка повышенная. Микроскопически этот класс характеризуется неравномерным диффузным утолщением гломерулярной базальной мембраны, наличием субэпителиальных (глобальных и (или) сегментарных) депозитов в виде «шипиков», в части наблюдений отмечается слабая сегментарная пролиферация мезангиальных клеток.

Расширенный склерозирующий волчаночный нефрит (класс VI). У пациентов с прогрессирующим склерозирующим гломерулонефритом обычно выявляют медленно прогрессирующую почечную дисфункцию в сочетании с протеинурией и относительно небольшими изменениями осадка мочи. Морфологически VI класс характеризуется глобальным склерозом > 90 % клубочков вследствие предшествующего воспалительного повреждения, а также «продвинутой» стадией хронического III–IV или V класса волчаночного нефрита. Активный ГН обычно не наблюдается. Идентификация этого поражения с помощью биопсии почек чрезвычайно важна, поскольку иммунодепрессанты вряд ли будут полезны при данном гистологическом классе.

Следует отметить, что именно типы почечной гистологии определяют оптимальное лечение волчаночного гломерулонефрита. Иммуносупрессивная терапия показана пациентам с активным диффузным или очаговым пролиферативным люпус-нефритом (класс III или IV). Иммуносупрессивная терапия обычно не показана для минимального мезангиального и мезангиального пролиферативного люпус-нефрита (класс I–II).

4. Патоморфологические изменения при волчаночном гломерулонефрите могут быть весьма разнообразными. В отдельных случаях люпус-нефрит может сочетаться с другими иммунокомплексными гломерулонефритами. Наряду с этим существуют патоморфологические особенности, характерные для любого класса волчаночного гломерулонефрита. К ним относятся: мезангиальная, эндокапиллярная пролиферация (гиперклеточность), кариорексис, фибриноидный некроз, гиалиновые тромбы, гематоксилиновые тельца, утолщение базальной мембраны капилляров в виде «проволочных петель».

При иммунофлюоресцентной микроскопии (рисунок 13, $\times 400$) в клубочках характерны субэндотелиальные вдоль гломерулярной базальной мембраны диффузные или очаговые депозиты IgG, C3, C1q, а в части наблюдений — IgM и IgA.

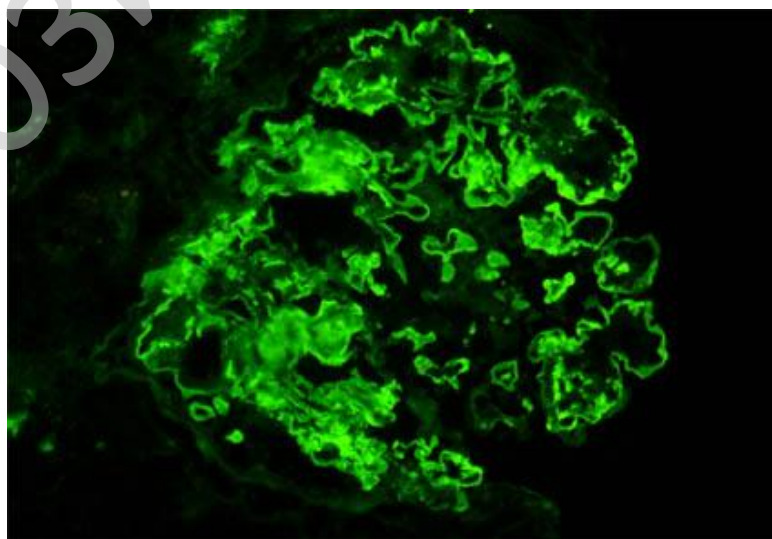


Рисунок 13

Задача 8

1. Саркома Капоши.

Саркома Капоши (ангиосаркома Капоши, множественная идиопатическая геморрагическая саркома) — системное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза с преимущественным поражением кожи, лимфатических узлов и внутренних органов. Саркома Капоши является новообразованием эндотелиальной природы. До развития эпидемии ВИЧ-инфекции саркома Капоши была редким онкологическим заболеванием. Она встречается на всех континентах с преобладанием в Центральной Африке у мужчин и женщин всех возрастов. В странах Восточной Европы, Ближнего Востока и в Средиземноморском регионе, как правило, заболевают пожилые мужчины. У пациентов любого возраста после трансплантации органов и получающих иммуносупрессивную терапию риск развития саркомы Капоши увеличивается в 400–500 раз. Саркома Капоши является одним из первых заболеваний, которое было отнесено к оппортунистическим заболеваниям при ВИЧ-инфекции. Показатели распространенности саркомы Капоши во всех группах ВИЧ-инфицированных людей выше, чем среди населения в целом, однако наиболее часто саркомой Капоши болеют ВИЧ-инфицированные мужчины, вступающие в сексуальные контакты с мужчинами.

2. Не существует единых взглядов на патогенетические процессы, происходящие при развитии саркомы Капоши, и на происхождение веретенообразных клеток, из которых состоит опухоль. Вероятнее всего их происхождение идет из эндотелия лимфатических сосудов. В качестве одного из патогенетических факторов, провоцирующих развитие саркомы Капоши, с 1994 года рассматривается вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8), также известный как герпесвирус, вызывающий саркому Капоши. ВГЧ-8 обнаруживается у больных с любой формой саркомой Капоши; наличие вируса в организме человека, по-видимому, служит необходимым, но все же недостаточным условием для возникновения СК. Видимо, у ВИЧ-инфицированных пациентов происходит нарушение выработки факторов роста и цитокинов и ответа на них, а также имеет место влияние вирусного белка Tat на рост элементов саркомы Капоши.

3. Своевременный диагноз саркомы Капоши во время визита к врачу можно поставить при тщательном осмотре кожных покровов, слизистых оболочек полости рта и области промежности пациента. Однако, в сомнительных случаях, а также при необходимости проведения дифференциальной диагностики саркомы Капоши подтверждают только при *гистологическом исследовании биоптата кожного лоскута или участка слизистых оболочек*.

Для гистологической картины саркомы Капоши характерны два признака: беспорядочное новообразование сосудов и пролиферация веретенообразных клеток. В зрелых элементах кожи (узелки, опухолевые образова-

ния) гистологическая картина зависит от преобладания тех или иных компонентов: пролиферирующих сосудов или веретенообразных клеток. Очаги саркомы Капоши располагаются преимущественно в средней и верхней трети дермы с распространением на подкожную жировую клетчатку. Они могут быть как хорошо отграниченными псевдокапсулой, что соответствует клинической картине узелков и узлов, так и диффузными, которым соответствуют пятнисто-инфильтративные элементы. Обычно между очагами саркомы Капоши и эпидермисом остается прослойка интактной дермы, в которой видны резко расширенные лимфатические сосуды, что придает гистологическому препарату из пораженного участка вид швейцарского сыра. При прогрессировании процесса опухолевые узлы могут прорасти непосредственно под эпидермис и изъязвляться.

Пролиферация веретенообразных клеток в узелковых и опухолевых элементах выражена значительно лучше, чем в пятнисто-инфильтративных. Переплетающиеся пучки клеток расположены между новообразованными сосудистыми каналами и щелями. Новообразование сосудов в веретеноклеточных очагах саркомы Капоши представлено в основном каналами и щелями, которые выявляются между веретенообразными клетками, как на продольных, так и на поперечных срезах. В последнем случае они придают структурам опухоли ситообразный вид. Патоморфологическая картина висцеральных поражений при саркоме Капоши практически не отличается от таковой кожных очагов: хаотичные разрастания веретенообразных клеток вокруг новообразованных сосудистых каналов и щелей.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с заболеваниями с характерными пятнисто-узелковыми и инфильтративными элементами на коже. Так, псевдосаркома Капоши (тип Мали) не является опухолью, а представляет собой сосудистую пролиферацию на фоне венозной недостаточности нижних конечностей. Псевдосаркома Стюарта-Блюфарба в подростковом возрасте проявляется асимметрично расположенными на одной из нижних конечностей узелковыми и пятнистыми элементами, в основе которых лежат артериовенозные анастомозы, определяемые при ангиографии. Для бациллярного ангиоматоза характерны глобулярная пролиферация толстых эндотелиальных клеток сосудов и отсутствие веретенообразных клеток (необходима микроскопия биоптата, окрашенного серебром, для обнаружения микроорганизмов). Также дифференциальный диагноз проводят между саркомой Капоши и гематомой, невусом, гемангиомой, В-клеточной лимфомой, пиогенной гранулемой, саркоидозом Бенъе-Бека-Шауманна и др.

4. При заключительном диагнозе саркомы Капоши всегда необходимо исключить: ВИЧ-инфекцию; не связанные с ВИЧ-инфекцией причинные иммуносупрессии; меланому.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите один верный ответ из предложенных вариантов

1. Какая область лимфоузла является тимусзависимой зоной?

Варианты ответа:

- а) поверхностный корковый слой;
- б) паракортикальная область;
- в) мозговое вещество;
- г) соединительнотканная капсула;
- д) герминативный центр.

2. Иммуноглобулины синтезируются:

Варианты ответа:

- а) плазматическими клетками;
- б) Т-лимфоцитами;
- в) полиморфноядерными лейкоцитами;
- г) макрофагами;
- д) НКТ-клетками.

3. Основным местом лимфогенеза и дифференцировки В-лимфоцитов является:

Варианты ответа:

- а) селезенка;
- б) костный мозг;
- в) вилочковая железа;
- г) лимфатические узлы;
- д) пейеровы бляшки.

4. Какие клетки относятся к антигенпрезентирующим?

Варианты ответа:

- а) нейтрофилы;
- б) дендритные клетки;
- в) эозинофилы;
- г) тромбоциты;
- д) Т-лимфоциты.

5. Механизм иммунного повреждения при гемолитической анемии:

Варианты ответа:

- а) аутоантитела к ДНК;
- б) аутоантитела к эритроцитам;

- в) аутоатитела к IgG и IgM;
- г) аутоантитела к тиреотропному гормону;
- д) аутоантитела к нейтрофилам.

6. Морфофункциональные особенности тимуса у лиц пожилого возраста:

Варианты ответа:

- а) происходит гиперплазия коры тимуса;
- б) утрачиваются эпителиальные и лимфоидные клетки;
- в) повышается пропускная способность для лимфоцитов;
- г) повышается секреция тимулина;
- д) снижается продукция белков острой фазы воспаления.

7. К клиническим проявлениям реакций II типа гиперчувствительности относятся:

Варианты ответа:

- а) гемолитическая анемия;
- б) крапивница;
- в) контактный дерматит;
- г) болезнь Грейвса;
- д) сенная лихорадка.

8. Иммунокомплексная реакция (III тип гиперчувствительности) повреждает ткани при:

Варианты ответа:

- а) узелковом полиартериите;
- б) атопическом дерматите;
- в) аутоиммунном тиреоидите;
- г) реакции на ядовитый плющ;
- д) хроническом отторжении почечного трансплантата.

9. Какой процесс наблюдается при высвобождении медиаторов тучных клеток?

Варианты ответа:

- а) увеличение цАМФ;
- б) бронхоспазм;
- в) спазм артериол и отек ткани;
- г) бронхоспазм и отек ткани;
- д) увеличение цАМФ, бронхоспазм и отек тканей.

10. Продукция каких антител наблюдается во время приступа атопической бронхиальной астмы?

Варианты ответа:

- а) IgM;
- б) IgG;
- в) IgA;
- г) IgE;
- д) IgD.

11. Гистоморфологическим выражением инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами, может быть:

Варианты ответа:

- а) интраальвеолярный отек;
- б) васкулит;
- в) гранулема;
- г) утолщение базальных мембран клубочков почек;
- д) бронхоспазм нижних дыхательных путей.

12. Механизмы гиперчувствительности замедленного типа лежат в основе:

Варианты ответа:

- а) бронхиальной астмы;
- б) аутоиммунной гемолитической анемии;
- в) гемолитической болезни новорожденного;
- г) экзогенного аллергического альвеолита;
- д) реакции Манту.

13. При каких заболеваниях в основе повреждения тканей лежат анафилактические реакции?

Варианты ответа:

- а) тромбоцитопеническая пурпура;
- б) крапивница;
- в) хронические неспецифические заболевания легких;
- г) гиперплазия тимуса;
- д) сахарный диабет.

14. Укажите вид гиперчувствительности, который имеет ведущее значение при развитии васкулитов:

Варианты ответа:

- а) реагиновый;
- б) цитотоксический;
- в) иммунокомплексный;
- г) клеточный;
- д) рецепторно-опосредованный.

15. Сверхострое отторжение почечного трансплантата обусловлено:

Варианты ответа:

- а) плазматическими клетками;
- б) Т-лимфоцитами;
- в) нейтрофилами;
- г) IgE;
- д) компонентом.

16. Иммунный механизм при аутоиммунной гемолитической анемии:

Варианты ответа:

- а) иммунный цитолиз;
- б) иммунокомплексный;
- в) рецепторно-опосредованный;
- г) IgE-зависимая цитотоксичность;
- д) гиперчувствительность замедленного типа.

17. Реакция гиперчувствительности, связанная с образованием IgE:

Варианты ответа:

- а) I тип, анафилактическая реакция;
- б) II тип, цитотоксическая реакция;
- в) III тип, иммунокомплексная реакция;
- г) IV тип, гиперчувствительность замедленного типа;
- д) реакция «трансплантат против хозяина».

18. У 50-летней женщины отмечены тахикардия, потеря массы тела. Щитовидная железа увеличена, теплая на ощупь. Уровень тиреостимулирующего гормона в крови низкий, а тиреоидных гормонов T3 и T4 повышены. Заключение:

- а) опухоль щитовидной железы;
- б) синдром Ди Джорджи;
- в) тиреоидит Хашимото;
- г) миастения;
- д) синдром Вискотта — Олдрича.

19. Для системной красной волчанки характерно:

Варианты ответа:

- а) повреждение органов связано с НК-клетками
- б) аутоантитела против нативной двунитовой ДНК;
- в) повышенный уровень С2- и С4-компонентов комплемента;
- г) образование неспецифических гранул в тканях;
- д) ткань органов инфильтрируется лимфоцитами.

20. Назовите органоспецифическое аутоиммунное заболевание:

Варианты ответа:

- а) системная красная волчанка;
- б) ревматоидный артрит;
- в) синдром Шегрена;
- г) тиреоидит Хашимото;
- д) системная склеродермия.

21. Механизм иммунного повреждения при системной красной волчанке:

Варианты ответа:

- а) аутоантитела к ДНК;
- б) аутоантитела к эритроцитам;
- в) аутоантитела к IgG и IgM;
- г) аутоантитела к тиреотропному гормону;
- д) аутоантитела к тромбоцитам.

22. Механизм иммунного повреждения при ревматоидном артрите:

Варианты ответа:

- а) аутоантитела к ДНК;
- б) аутоантитела к эритроцитам;
- в) аутоантитела к IgG и IgM;
- г) аутоантитела к тиреотропному гормону;
- д) аутоантитела к тромбоцитам.

23. Механизм иммунного повреждения при тиреоидите Хашимото:

Варианты ответа:

- а) аутоантитела к ДНК;
- б) аутоантитела к эритроцитам;
- в) аутоантитела к IgG и IgM;
- г) аутоантитела к тиреотропному гормону;
- д) аутоантитела к нейтрофилам.

24. Пациенту, инфицированному *M. tuberculosis*, выполнили туберкулиновую пробу. Какие клетки инфильтрируют кожу через 48 ч в месте проведения пробы?

Варианты ответа:

- а) эозинофилы, базофилы, тучные клетки;
- б) Т-лимфоциты, макрофаги;
- в) В-лимфоциты, плазматические клетки;
- г) базофилы, тучные клетки;
- д) нейтрофилы.

25. Назовите первичный иммунодефицит системы комплемента:

Варианты ответа:

- а) агаммаглобулинемия Брутона;
- б) синдром Вискотта — Олдрича;
- в) синдром Чедиака — Хигаси;
- г) наследственный ангионевротический отек;
- д) общий переменный иммунодефицит.

26. Назовите первичный иммунодефицит фагоцитарного звена:

Варианты ответа:

- а) агаммаглобулинемия Брутона;
- б) синдром Вискотта — Олдрича;
- в) LAD-синдром;
- г) Наследственный ангионевротический;
- д) синдром Ди Джорджи.

27. К комбинированным первичным иммунодефицитам относятся:

Варианты ответа:

- а) агаммаглобулинемия Брутона;
- б) синдром Вискотта — Олдрича;
- в) LAD-синдром;
- г) Наследственный ангионевротический;
- д) синдром Ди Джорджи.

28. К каким инфекциям более чувствительны больные иммунодефицитом с преимущественной недостаточностью антител?

Варианты ответа:

- а) снижена устойчивость к токсоплазменной инфекции;
- б) снижена устойчивость к стафилококкам и пневмококкам;
- в) снижена устойчивость к микоплазменной инфекции;
- г) снижена устойчивость к герпесвирусной инфекции;
- д) снижена устойчивость к риккетсиям.

29. Какие из перечисленных клинических проявлений более характерны для болезни Брутона?

Варианты ответа:

- а) болеют мальчики; гипоплазия лимфатических узлов и миндалин;
- б) болеют девочки; гипоплазия тимуса;
- в) гиперплазия лимфатических узлов и миндалин;
- г) воспалительные гранулемы;
- д) витилиго.

30. Какие из перечисленных проявлений более характерны для синдрома Ди Джорджи?

Варианты ответа:

- а) воспалительные гранулемы, абсцессы;
- б) тетания;
- в) алибинизм;
- г) спленомегалия;
- д) снижение Ig M и повышение Ig A.

31. Какой первичный иммунодефицит встречается наиболее часто в европейской популяции?

Варианты ответа:

- а) болезнь Брутона;
- б) общий переменный иммунодефицит;
- в) селективный дефицит Ig A;
- г) тяжелый комбинированный иммунодефицит;
- д) хроническая гранулематозная болезнь.

32. Укажите первичные иммунодефициты, сцепленные с полом:

Варианты ответа:

- а) агаммаглобулинемия Брутона;
- б) общая переменная иммунная недостаточность;
- в) синдром Ди-Джорджи;
- г) хроническая гранулематозная болезнь;
- д) тяжелый комбинированный иммунодефицит.

33. Какие из перечисленных проявлений более характерны для синдрома Луи-Бар?

Варианты ответа:

- а) атаксия;
- б) тетания;
- в) витилиго;
- г) ускоренное половое созревание;
- д) спленомегалия.

34. Какие клинические проявления более характерны для тяжелых комбинированных иммунодефицитов?

Варианты ответа:

- а) миастения;
- б) деформации скелета;
- в) задержка физического развития;
- г) рецидивирующий отек кожи;
- д) склонность к судорожным реакциям.

35. Какие из перечисленных заболеваний не характерны для синдрома Ди Джорджи?

Варианты ответа:

- а) микоплазменные инфекции;
- б) системные герпетические инфекции;
- в) пневмоцистные пневмонии;
- г) системные цитомегаловирусные инфекции;
- д) гнойничковые поражения кожи лица и туловища.

36. При вскрытии трупа новорожденного ребенка, умершего от тетании приведшей к острой сердечно-легочной недостаточности, обнаружено отсутствие вилочковой железы и околицитовидных желез, отсутствие Т-лимфоцитов. О каком иммунодефиците идет речь?

Варианты ответа:

- а) агаммаглобулинемия Брутона;
- б) синдром Вискотта — Олдрича;
- в) LAD-синдром;
- г) наследственный ангионевротический;
- д) синдром Ди Джорджи.

37. У ребенка 3-х лет со значительным отставанием в развитии при обследовании была обнаружена гипоплазия вилочковой железы и периферической лимфоидной ткани (гипоплазия селезенки). Ребенок покачивается при ходьбе. О каком иммунодефиците идет речь?

Варианты ответа:

- а) агаммаглобулинемия Брутона;
- б) синдром Вискотта — Олдрича;
- в) синдром Луи-Бар;
- г) наследственный ангионевротический;
- д) синдром Ди Джорджи.

38. Какие из форм кандидоза свидетельствует о наличии собственно СПИДа?

Варианты ответа:

- а) кандидоз пищевода, бронхов, трахеи;
- б) кандидоз толстой кишки;
- в) кандидозный вульвовагинит;
- г) кандидоз полости рта;
- д) кандидозные паронихии.

39. Вирус иммунодефицита человека поражает:

Варианты ответа:

- а) нейтрофилы;
- б) макрофаги, CD4+ Т-клетки;
- в) В-лимфоциты, CD8+ Т-клетки;

- г) базофилы, тучные клетки;
- д) эритроциты.

40. Выберите СПИД-индикаторные заболевания 2-й категории:

Варианты ответа:

- а) криптоспориديоз с диареей более 1 месяца;
- б) генерализованная саркома Капоши у больных до 60 лет;
- в) ВИЧ-энцефалопатия;
- г) внелегочной криптококкоз;
- д) кандидоз пищевода, трахеи, бронхов.

41. Выберите СПИД-индикаторные заболевания 1-й категории:

Варианты ответа:

- а) кокцидиодомикоз диссеминированный;
- б) гистоплазмоз с диареей, персистирующей более 1 месяца;
- в) ВИЧ-энцефалопатия;
- г) ВИЧ-дистрофия;
- д) кандидоз пищевода, трахеи, бронхов.

42. Клинические особенности саркомы Капоши у больных СПИДом:

Варианты ответа:

- а) появляется у лиц до 60 лет;
- б) развивается из эндотелия кровеносных сосудов;
- в) имеет округлую форму, различной величины;
- г) имеет полицентрическую форму;
- д) цвет опухоли светло-красный.

43. У ребенка 2-х лет, часто болеющего инфекционными заболеваниями, при биопсии лимфоузла выявлено отсутствие В-зависимых зон и клеток плазматического ряда. Т-клеточные зоны сохранены. О каком иммунодефиците идет речь?

Варианты ответа:

- а) агаммаглобулинемия Брутона;
- б) синдром Вискотта — Олдрича;
- в) синдром Луи-Бар;
- г) наследственный ангионевротический;
- д) синдром Ди Джорджи.

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1 – б	2 – а	3 – б	4 – б	5 – б	6 – б	7 – а	8 – а	9 – г	10 – г
11 – в	12 – д	13 – б	14 – в	15 – б	16 – а	17 – а	18 – в	19 – б	20 – г
21 – а	22 – в	23 – г	24 – б	25 – г	26 – в	27 – б	28 – б	29 – а	30 – б
31 – в	32 – а	33 – а	34 – в	35 – д	36 – д	37 – в	38 – а	39 – б	40 – в
41 – д	42 – а	43 – а							

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеев, Н. А.* Вторичные лимфоидные органы (селезенка и лимфатические узлы). Онтогенез, в норме и патологии / Н. А. Алексеев. — М.: Эко-Вектор, 2014. — 848 с.
2. Иммуногистохимические методы: рук-во / G. L. Kumar, L. Rudbeck; пер. с англ.; под ред. Г. А. Франка и П. Г. Малькова. — М.: Дако, 2011. — 224 с.
3. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану: в 3 т. / В. Кумар [и др.]. — М.: Логосфера, 2014. — Т. 1. — 624 с.
4. Патологическая анатомия: национальное руководство / М. А. Пальцев [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1264 с.
5. *Райт, Д.* Морфологическая диагностика патологии лимфатических узлов / Д. Райт, Э. Леонг, Б. Эддис. — М.: Мед. лит., 2008. — 176 с.
6. *Спикет, Г.* Клиническая иммунология и аллергология. Оксфордский справочник / Г. Спикет. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 832 с.
7. *Струков, А. И.* Патологическая анатомия: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов; под ред. В. С. Паукова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 880 с.
8. *Цинзерлинг, В. А.* Патологическая анатомия: учебник / В. А. Цинзерлинг. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016. — 480 с.
9. *Ярилин, А. А.* Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
10. Thymus Gland Pathology / C. Lavini [et al.]. — Milan: Springer Nature, 2008. — 269 p.
11. Anaphylaxis / D. Loverde [et al.] // Chest. — 2018. — Vol. 153. — P. 528–543.
12. First Occurrence of Plasmablastic Lymphoma in Adenosine Deaminase-Deficient Severe Combined Immunodeficiency Disease Patient and Review of the Literature / M. Migliavacca [et al.] // Front. Immunol. — 2018. — Vol. 9. — P. 1–6.
13. *Miranda, R.* Atlas of Lymph Node Pathology / R. Miranda, J. D. Khoury, L. J. Medeiros. — New York: Springer, 2013. — 530 p.
14. Peripheral Lymphadenopathy: Approach and Diagnostic Tools / S. Mohseni [et al.] // Iran J. Med. Sci. — 2014. — Vol. 39. — P. 158–170.
15. *Nayak, R.* Exam Preparatory Manual for Undergraduates: Pathology / R. Nayak, B. Nayak. — New Delhi: Jaypee Brothers, 2018. — 878 p.
16. *Rezaei, N.* Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management / N. Rezaei, A. Aghamohammadi, L. D. Notarangelo. — Milan: Springer Nature, 2017. — 726 p.
17. Roitt's Essential Immunology / P. J. Delves [et al.]. — Wiley-Blackwell, 2017. — 576 p.
18. *Saez-Cirion, A.* Immune Responses to Retroviruses / A. Saez-Cirion, N. Manel // Annual Review of Immunology. — 2018. — Vol. 36. — P. 193–220.

Учебное издание

Гусакова Наталья Викторовна
Мартемьянова Людмила Александровна

**ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОЦЕССЫ**

**Учебно-методическое пособие
для студентов 3 курса всех факультетов
учреждений высшего медицинского образования**

Редактор **Т. М. Кожемякина**
Компьютерная верстка **Ж. И. Цырыкова**

Подписано в печать 15.10.2019.

Формат 60×84^{1/16}. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 4,19. Уч.-изд. л. 4,58. Тираж 150 экз. Заказ № 449.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.

Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.