



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра патологической физиологии имени профессора В.В. Иванова

Практические навыки по патофизиологии, клинической патофизиологии

Сборник практических навыков для студентов 3 и 4 курсов,
обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело

Красноярск
2024

УДК
ББК
П

Авторы: д-р биол. наук, доц. Ю. А. Фефелова; д-р мед. наук, проф. Т. Г. Рукша

Практические навыки по патофизиологии, клинической патофизиологии : Сборник практических навыков для студентов 3 и 4 курсов, обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело / Ю. А. Фефелова, Т. Г. Рукша - Красноярск : тип. КрасГМУ, 2024. – 129 с.

Сборник практических навыков разработан в соответствии с рабочей программой дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология» и предназначена для аудиторной и внеаудиторной самостоятельной работы студентов очной формы обучения, обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело для подготовки к практическим занятиям и контролю усвоения учебного материала.

Утверждено к печати ЦКМС КрасГМУ (протокол № __ от _____ г.)

УДК
ББК

© ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.
Войно-Ясенецкого Минздрава России,
2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
РАЗДЕЛ 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ	8
РАЗДЕЛ 2. ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	27
РАЗДЕЛ 3. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ	47
РАЗДЕЛ 4. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ	57
РАЗДЕЛ 5. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ	69
РАЗДЕЛ 6. СЕРДЕЧНЫЕ АРИТМИИ	97
РАЗДЕЛ 7. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ	102
РАЗДЕЛ 8. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ В СИСТЕМЕ ПЕЧЕНИ, ПОЧЕК	110
РАЗДЕЛ 9. ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ	120
Литература	129

ВВЕДЕНИЕ

Сборник практических навыков составлен в соответствии с рабочими программами дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология» и предназначен для аудиторной и внеаудиторной самостоятельной работы студентов очной формы обучения, обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия. Сборник практических навыков охватывает весь курс дисциплины и состоит из 9 разделов. Работа со сборником способствует качественному и системному усвоению получаемой информации, корректности и упорядоченности ее фиксации. Это позволяет студентам овладеть необходимым уровнем знаний, умений и навыков по курсу «Патофизиология, клиническая патофизиология». Издание дает возможность осуществить комплексный подход к изучению как общих, так и органоспецифичных разделов дисциплины, что обеспечивается разноплановыми заданиями по всем темам курса. Для составления заданий использованы актуальные учебники по дисциплине и ряд дополнительных современных литературных источников. Выполнение представленных в сборнике заданий способствует углублению понимания студентами ключевых вопросов дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология» и формированию основ клинического мышления в рамках необходимых для дальнейшей профессиональной деятельности студентов. Часть заданий представлены в виде бланков анализов пациентов для лучшего понимания и визуализации поставленных задач.

Выполнение заданий, представленных в сборнике, является многоэтапным процессом и требует от обучающихся на первом этапе - правильной интерпретации информации, полученной на лекциях, а также при самостоятельной работе с учебниками и с теоретическим материалом, представленном в сборнике в разделах 1-8; второй этап на основе сделанного анализа, позволяет найти правильные ответы на вопросы заданий. Для проверки правильности решения практических заданий в разделе 9 сборника

представлены эталоны ответов с пояснениями. Для наглядности и лучшего усвоения материала сборник снабжен 9 рисунками и 4 таблицами.

Сборник практических навыков предназначен как для подготовки к практическим занятиям, так и для контроля усвоения учебного материала.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – антиген
- АДФ – аденозиндифосфорная кислота
- АКТГ - адренкортикотропный гормон
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АТФ - аденозинтрифосфорная кислота
- АСТ - аспаратаминотрансфераза
- БОФ - белки острой фазы
- ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
- γ-ГТП - гамма-глутамилтрансфераза
- ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИДС – иммунодефицитное состояние
- ИМ – инфаркт миокарда
- КА – катехоламины
- КМ – костный мозг
- КОС – кислотно-основное состояние
- ЛГ - лютеинизирующий гормон
- ЛДГ - лактатдегидрогеназа
- ЛТГ – лактотропный гормон (пролактин)
- НЖК – ненасыщенные жирные кислоты
- НСТ-тест - тест восстановления нитросинего тетразолия
- ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
- ОПЛ – острое повреждение легких
- ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром
- ПКТ – прокальцитонин
- ПОМК - проопиомеланокортин
- ПТГ – паратиреоидный гормон
- РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

СВД – система внешнего дыхания

СД – сахарный диабет

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СПИД - синдром приобретённого иммунодефицита

СТГ – соматотропный гормон

СТРГ - соматотропин-рилизинг-гормон

ТТГ - тиреотропный гормон

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ХБП – хроническая болезнь почек

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС – центральная нервная система

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ - электрокардиография

ЯБ – язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки

CRH – кортикотропин- релизинг гормон, кортикотропин-рилизинг-фактор

HLA - главный комплекс гистосовместимости

HMGB1 - белок В1 из высокомолекулярной группы белков; негистоновый хромосомный белок

IgA; IgM; IgG – классы иммуноглобулинов А; М; G

IGF-1 - инсулиноподобный фактор роста 1

IL-1; IL-1b; IL-2; IL-4, IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-11; IL-15; IL-17; IL-21 - интерлейкины

IFN; IFN- γ – интерферон; интерферон гамма

НК-клетки - естественные киллеры, натуральные киллеры

TGF- β - трансформирующий фактор роста бета

TLR - Toll -подобные рецепторы

TNF; TNF- α ; TNF- β – фактор некроза опухолей альфа, фактор некроза опухолей бета

WF – фактор Виллебранда

РАЗДЕЛ 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Задание №1

ФИО пациента: Л.П.Б.
Пол/возраст : жен / 08.05.1979 (43 года)
Лаб.номер: 007801/23
Дата/время : регистрации 25.01.23 07:50
сдачи анализа 25.01.23 10:52
выполнения 25.01.23 10:52

Развернутый анализ крови

Исследование	Результат	Норма лаборатории	Ед. изм.
Эритроциты	4.3	3.9-4.7	$10^{12}/л$
Гематокрит	41.2	36-47	%
MCV	95.00	80-100	фл
MCHC	328.00	300-380	г/л
MCH	27.00	27-31	пг
RDW	11.8	11.5-14.5	%
Тромбоциты	313	130-400	$10^9/л$
MPV	9.4	8.9-9.5	фл
Лейкоциты	27.0	3.5-11.0	$10^9/л$
Гемоглобин	121	120-140	г/л
СОЭ	25.00	<11	мм/ч
Нейтрофилы Палочко-ядерные	10	1-6	%
Нейтрофилы Сегменто-ядерные	53.00	40-72	%
Нейтрофилы, абс.	2.70	1.6-7	тыс/мкл
Эозинофилы	5.00	1-5	%
Эозинофилы, абс.	0.25	0.02-0.5	тыс/мкл
Базофилы	0.400	0-1	%
Базофилы, абс.	0.02	0-0.08	тыс/мкл
Лимфоциты	25.0	18-45	%
Лимфоциты, абс	1.2	1-4	тыс/мкл
Моноциты	6.58	2-10	%
Моноциты, абс.	0.33	0.05-0.82	тыс/мкл

Примечание:

MCV – средний объем эритроцита. Измеряется в фемтолитрах, характеризует эритроциты как микро-, нормо-, макроциты. Используется для характеристики типа анемии.

RDW – ширина распределения эритроцитов по объему. Характеризует вариабельность эритроцитов по объему. Высокое значение означает

гетерогенность популяции эритроцитов или наличие в пробе крови нескольких популяций (например, после переливания крови). Используется для классификации анемий.

MPV – средний объем тромбоцита. По мере старения тромбоцитов их объем уменьшается. Имеется связь размера тромбоцитов с их функциональной активностью, содержанием в гранулах биологически активных веществ, склонностью клеток к адгезии, изменениями объема тромбоцитов перед агрегацией.

МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците. Самостоятельного значения не имеет и всегда соотносится с **MCV**, на основании этих показаний различают нормо-, гипо- и гиперхромные анемии.

МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците. Показатель насыщенности эритроцитов гемоглобином. Используется для дифференциальной диагностики анемий. Снижение этого показателя наблюдается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением синтеза гемоглобина.

Задание: оценить гемограмму. При каких заболеваниях встречается? Патогенез изменений.

Воспаление – типовой патологический процесс, направленный на элиминацию повреждающего агента и восстановление тканей.

Выделяют острое и хроническое воспаление в зависимости от природы повреждающего агента и эффективности реагирования организма. Острое воспаление имеет быстрое начало (минуты) и короткую продолжительность (часы/дни). Основными чертами острого воспаления являются экссудация жидкости и белков плазмы крови (отек), а также миграция лейкоцитов, прежде всего нейтрофилов. Если агент уничтожен при остром воспалении, проявления затухают. Если повреждающий агент продолжает персистировать в тканях, то воспаление переходит в хроническую форму. Оно может следовать за острым или протекать без выраженных клинических симптомов.

Хроническое воспаление характеризуется лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией, неоангиогенезом, фиброзом, разрушением ткани и протекает более длительно.

Этапы воспаления:

- **альтерация (первичная альтерация, вторичная альтерация);**
- **сосудистые реакции и изменения крово- и лимфообращения;**
- **экссудация;**
- **эмиграция лейкоцитов и выход других форменных элементов крови в ткань;**
- **фагоцитоз;**
- **пролиферация.**

Инициаторы острого воспаления:

- инфекционные агенты - бактериальные, вирусные, паразитарные, грибковые и микробные токсины. Важными рецепторами микробных продуктов являются Toll-подобные рецепторы (TLR). Активация данных рецепторов запускает сигнальные пути, стимулирующие продукцию различных медиаторов. Воздействие на рецепторы происходит при некрозе ткани независимо от причины, его вызвавшей, в том числе ишемия. Воспаление инициируется рядом молекул, высвобождаемых из некротических клеток: мочевиная к-та, АТФ, HMGB1, ДНК. Инородные тела и иммунопатологические реакции (реакции гиперчувствительности) также способны активировать рецепторы TLR.

Медиаторы воспаления. Медиаторы в зависимости от происхождения подразделяют на клеточные и плазменно-белковые. Медиаторы клеточного происхождения, как правило сосредоточены во внутриклеточных гранулах и быстро секретируются путем экзоцитоза (гистамин) или синтезируются *de novo* (например, простагландины, цитокины) и высвобождаются в ответ на стимул в очаге воспаления уже в активированном состоянии. К основным типам клеток, продуцирующих медиаторы воспаления относятся тромбоциты, нейтрофилы, моноциты/макрофаги и тучные клетки.

Клеточные медиаторы воспаления:

- вазоактивные амины (гистамин, серотонин);
- метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, липоксины);
- фактор активации тромбоцитов (PAF) — один медиатор фосфолипидного происхождения;
- активные формы кислорода;
- оксид азота;
- цитокины и хемокины;
- лизосомальные ферменты лейкоцитов;
- нейропептиды.

Плазменные медиаторы. В виде предшественников образуются в клетках и выделяются в межклеточную жидкость, лимфу, кровь в неактивном состоянии, а затем активируются под действием промоторов.

К плазменным медиаторам относят 3 взаимосвязанные системы белков плазмы крови: система комплемента, система коагуляции и система кининов.

Рассмотрим стадии воспалительного процесса.

Альтернация.

Первичная — результат повреждающего воздействия воспалительного агента (ее выраженность зависит от свойств агента).

Вторичная — повреждение, вызываемое как самим патогенным агентом, так и продуктами первичной альтернации — лизосомальными ферментами, активными формами кислорода. Их источник - активированные фагоциты.

Изменения сосудов. Развиваются в ответ на альтернацию ткани и характеризуются последовательно развивающимися в очаге воспаления ишемией, артериальной гиперемией, венозной гиперемией и стазом. Венозная гиперемия, стаз в результате изменений сосудистого тонуса, отека эндотелия, повышения его адгезивных свойств и проницаемости, создают

предпосылки для выхода плазмы и форменных элементов крови из микрососудов в очаг воспаления, формируя экссудат.

Экссудация.

Экссудация - это процесс скопления жидкости вне сосудов в полостях тела. Экссудат характеризуется высоким содержанием белка, включает в себя клетки и их разрушенные фрагменты. Экссудат имеет высокую специфичность для определения степени тяжести процесса. Образование экссудата связано с увеличением проницаемости мелких кровеносных сосудов в области повреждения и наличием воспалительной реакции. Существуют различные типы экссудата, такие как серозный, фибринозный, гнойный, гнилостный, геморрагический и смешанный.

Механизмы повышения сосудистой проницаемости:

- сокращение эндотелиальных клеток приводит к расширению межэндотелиальных пространств и образованию межклеточных щелей. Данный процесс активируется различными химическими медиаторами, такими как гистамин, брадикинин, лейкотриены, субстанция Р нейропептида и другими;

- повреждение эндотелия, вызывающее некроз и отслоение эндотелиальных клеток;

-увеличение транспорта жидкостей и белков через эндотелиальные клетки - процесс трансцитоза.

Через 1-2 часа после воздействия раздражителя на ткань в очаге острого воспаления наблюдается значительное количество вышедших из просвета микрососудов нейтрофилов, что характеризует острый процесс воспаления. Спустя 15–20 часов и более в очаге воспаления появляются моноциты, а затем лимфоциты. Лейкоциты, ответственные за фагоцитоз, такие как нейтрофилы и макрофаги, поглощают бактерии и другие микробы, а также устраняют некротическую ткань и инородные вещества. При активации лейкоциты, разрушая бактерии и некротические ткани, могут

повредить нормальную ткань, вызвать ее вторичное повреждение и пролонгировать процесс воспаления.

Эмиграция лейкоцитов. Это динамичный процесс перемещения лейкоцитов в основном путем диапедеза из просвета микрососудов путем хемотаксиса в межклеточное пространство. Лейкоциты эмигрируют в очаг острого воспаления благодаря образованию и экспрессии на поверхности молекул адгезии под действием факторов хемотаксиса. Процесс реализуется через ряд стадий, а именно: стадия маргинации, роллинга, адгезии к эндотелию и проникновение через стенку сосуда для осуществления направленного движения лейкоцитов в очаг.

Экстравазация лейкоцитов разделяется на несколько последовательных этапов, включая краевое стояние лейкоцитов, роллинг и адгезию лейкоцитов к эндотелию в просвете сосуда. При воспалении лейкоциты активно присоединяются к эндотелию перед выходом из сосуда через его стенку. После этого происходит миграция лейкоцитов через слой эндотелия и стенку сосуда, а затем их перемещение в ткани под воздействием хемотаксической активации.

Процессы маргинации, роллинга и адгезии лейкоцитов к эндотелию в просвете сосуда представляют собой последовательные этапы. Маргинация (краевое стояние лейкоцитов) заключается в их перераспределении вдоль поверхности эндотелия в кровотоке. После этого некоторые лейкоциты или их скопления кратковременно прилипают к эндотелию, отделяются и снова прилипают, перекатываясь по стенке сосуда. Этот процесс перемещения лейкоцитов вдоль сосудистой стенки называется роллингом. В определенный момент лейкоцит останавливается и плотно прилипает к эндотелию, что представляет собой адгезию. Процесс фиксации лейкоцитов на эндотелиальных клетках осуществляется через молекулы адгезии, экспрессия которых усиливается цитокинами. Начальные взаимодействия при роллинге опосредованы семейством белков селектинов, таких как L-селектин лейкоцитов, E-селектин эндотелия и P-селектин на тромбоцитах и эндотелии.

Тучные клетки, тканевые макрофаги и эндотелиальные клетки первыми взаимодействуют с микробами и некротической тканью, вырабатывая цитокины, такие как TNF, интерлейкин-1 (IL-1) и хемокины (хемотаксические цитокины, хемоаттрактанты). TNF и IL-1 стимулируют скоординированную экспрессию множества молекул адгезии. Роллинговые связи замедляют движение лейкоцитов и обеспечивают более прочное сцепление с эндотелием. Прочная адгезия осуществляется с помощью лейкоцитарных поверхностных гетеродимерных белков интегринов, которые обеспечивают фиксацию лейкоцитов на эндотелиальной поверхности, после чего лейкоциты перестают перемещаться и их цитоскелет реорганизуется, что приводит к равномерному распределению по эндотелиальной поверхности.

Следующим этапом в активации лейкоцитов является трансмиграция, также известная как диапедез - процесс миграции лейкоцитов через слой эндотелия. Этот процесс преимущественно происходит в посткапиллярных венах. Хемокины играют ключевую роль в стимулировании выхода лейкоцитов через межэндотелиальные пространства в соответствии с градиентом концентрации хемокинов. Пройдя через эндотелий, лейкоциты проникают через базальную мембрану в окружающую сосуды ткань. Затем, следуя градиенту концентрации хемокинов, они накапливаются вне сосуда. После выхода из сосуда лейкоциты направляются к месту повреждения. Этот направленный процесс движения лейкоцитов называется хемотаксисом.

Хемоаттрактантами могут служить как экзогенные факторы (продукты бактерий), так и эндогенные вещества (цитокины, включая IL-8; компоненты системы комплемента, особенно C5a; метаболиты арахидоновой кислоты, в основном лейкотриен B4). Все эти хемотаксические агенты взаимодействуют со специфическими рецепторами - трансмембранными G-белок-связанными рецепторами, которые расположены на поверхности лейкоцитов. Сигналы, передаваемые через эти рецепторы, активируют вторичные мессенджеры, которые повышают уровень кальция в цитозоле, что стимулирует

полимеризацию актина. Происходит увеличение его количества в передней части клетки, тогда как миозиновые филаменты оттесняются назад. Это приводит к образованию филоподий и перемещению лейкоцита вперед.

Активация лейкоцитов происходит в результате взаимодействия их рецепторов с микробами и погибшими клетками, что приводит к иницированию сигнальных путей внутри клеток. Это, в свою очередь, приводит к повышению содержания Ca^{2+} в цитозоле и активации протеинкиназы C и фосфолипазы A_2 . Следующий этап - это фагоцитоз и внутриклеточный киллинг.

Фагоцитоз. Это процесс, выполняемый специализированными клетками, такими как макрофаги и нейтрофилы. Внутри этих клеток формируются большие эндоцитозные пузырьки, называемые фагосомами, которые соединяются с лизосомами, образуя фаголизосомы. Иницирование фагоцитоза происходит под влиянием сигналов, воздействующих на рецепторы в плазмолемме фагоцитов, например, антител, которые опсонизируют частицу, подвергнутую фагоцитозу.

Процесс фагоцитоза включает следующие стадии:

1. распознавание и связывание частицы, подлежащей поглощению, фагоцитом;
2. поглощение частицы, с последующим образованием фаголизосомы;
3. уничтожение и деградация поглощенной частицы, осуществляемое активными формами кислорода и активными формами азота, в основном NO. Киллинг осуществляется с использованием различных веществ из лейкоцитарных лизосом, таких как эластаза, дефенсины (катионные белки, богатые аргинином), кателицидины (антимикробные белки нейтрофилов и других клеток), лизоцим, лактоферрин, эозинофильный катионный белок, имеющий ограниченную бактерицидную активность, но цитотоксичный для многих паразитов, а также бактерицидный и повышающий проницаемость белок.

Пролиферация. Реализуется с момента действия повреждающего агента; максимальной выраженности достигает при полной деструкции или устранении флогогенного фактора. В ином случае воспалительный процесс может приобрести хронический характер. Важным условием успешности репаративных процессов является синтез, выделение, активация и действие противовоспалительных медиаторов. К стоп-сигналам процессов выраженности альтерации и экссудации относится переключение синтеза метаболитов арахидонового каскада с лейкотриенов на липоксины, обладающие противовоспалительным эффектом. Действие цитокинов, высвобождаемых клетками воспаления, а именно интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста, тоже имеет противовоспалительную направленность. IL-10 выделяется Т-лимфоцитами и ингибирует синтез провоспалительных медиаторов и функцию Т-хелперов 1 типа. Кроме того, важным является действие антиоксидантов, инактивирующих активные радикалы кислорода и липоперекиси или осуществляющих блокировку цепных реакций за счет хелатирования железа. Происходит разрушение сигнальных молекул, поддерживающих ход воспаления такими ферментами как, например, арилсульфатаза ПВ, гистаминаза, кининаза и другие. К противовоспалительным медиаторам липидного характера относятся резолвины и протектины. Таким образом, при комплексном действии противовоспалительного звена происходит снижение интенсивности процессов альтерации и экссудации и воспаление успешно завершается.

Исходы острого воспалительного процесса.

Варианты:

- разрешение - удаление макрофагами клеточного дебриса и микробов и резорбция отечной жидкости лимфатическими сосудами, в результате чего происходит полная регенерация ткани;
- заживление, которое осуществляется путем замещения соединительной тканью - фиброз. Соединительная ткань замещает поврежденный участок ткани или экссудат, преобразовывая его в фиброзную массу. Если произошло

значительное разрушение участка ткани или органа, то на месте дефекта паренхиматозных клеток образуется вначале грануляционная ткань, а затем, по мере её созревания формируется рубец, что представляет собой неполную регенерацию;

- прогрессирование процесса и переход острого воспаления в хроническое; кроме того, изначально возможно развитие хронического воспаления.

Причины хронического воспалительного процесса:

- персистенция в организме микробов или грибов с развитием гиперчувствительности клеточно-опосредованного типа (например, спирохеты, хламидии, микоплазмы);
- пролонгированное действие на ткань чужеродных эндо- или экзогенных повреждающих факторов (например, пыль, инородное тело);
- факторы иммунной агрессии (например, ревматоидный артрит);
- фагоцитарная недостаточность (наследственная, приобретенная);
- хроническое повышение в крови катехоламинов и/или глюкокортикоидов (хронический стресс).

Ответ острой фазы. Набор системных изменений, который возникает в результате острого воспаления, известен как синдром системного воспалительного ответа или ответ острой фазы. Эти изменения обусловлены действием цитокинов, производимых в ответ на стимуляцию бактериальными продуктами, такими как липополисахарид, и другими воспалительными раздражителями.

Белки острой фазы. С-реактивный белок, фибриноген, сывороточный амилоид А. Синтез этих молекул гепатоцитами регулируется под воздействием цитокинов, прежде всего IL-6 - для С-реактивного белка и фибриногена и IL-1 или TNF - для сывороточного амилоида А. Многие белки острой фазы, такие как С-реактивный белок и сывороточный амилоид А, могут связываться с клеточными стенками микробов, выполняя функцию опсопинов и взаимодействуя с компонентами системы комплемента.

Фибриноген связывается с эритроцитами, образуя «монетные столбики», которые выпадают в осадок быстрее, чем отдельные эритроциты. **Скорость оседания эритроцитов** представляет основной показатель наличия системного воспалительного ответа, индуцированного различными стимулами. Белки острой фазы оказывают благоприятные эффекты при остром воспалении, однако длительное выделение этих белков, особенно сывороточного амилоида А, в условиях хронического воспаления, может привести к развитию вторичного амилоидоза. Важный пептид, производимый во время ответа острой фазы - это гепсидин. Постоянно повышенные уровни гепсидина в плазме при хроническом воспалении снижают биодоступность железа и способствуют развитию анемии. Кроме упомянутых, к белкам острой фазы относятся также коагуляционные факторы VII и IX, антигемофильный глобулин, антитромбин III, пламиноген, компоненты комплемента, ингибиторы протеаз, α 2-макрофетопротейн и ряд других факторов.

Лейкоцитоз — характерный признак воспалительных реакций, особенно индуцированных бактериальными инфекциями. Количество лейкоцитов обычно повышается до $15-20 \cdot 10^9/\text{л}$. Первоначально лейкоцитоз обусловлен усиленным высвобождением клеток из постмитотического пула костного мозга под влиянием цитокинов TNF и IL-1. Происходит в основном увеличение количества незрелых нейтрофилов в крови, что определяется как сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Индукция пролиферации клеток-предшественников в костном мозге происходит также под влиянием длительных инфекций, вызывая повышение продукции колониестимулирующего фактора. В костном мозге повышается продукция лейкоцитов для компенсации их потерь в ходе воспаления. Большинство бактериальных инфекций приводят к нейтрофилии - абсолютному повышению в крови числа нейтрофилов. Первоначальной реакцией со стороны крови является транзиторное снижение числа циркулирующих

лейкоцитов за счет их маргинации и эмиграции. Затем происходит активация костномозгового кроветворения и его отдельных ростков кроветворения.

Задание №2

Концентрация БОФ (белки острой фазы) пациента С., 37 лет

БОФ	Концентрация в плазме крови больного С. мг/л	Норма лаборатории (концентрация в плазме крови) мг/л
С-реактивный белок	22	0.8 -8 (при использовании радиоиммунного метода; другими методами в норме не выявляется)
Гаптоглобин	3300	830 – 2670
Фибриноген	6500	2000 – 4000
С ₃ компонент Комплемента	2900	800 – 1500
С ₄ компонент Комплемента	760	150 – 450
Церулоплазмин	290	60 – 150

Задание: оцените предложенный анализ, для какой патологии характерны выявленные изменения?

Белки острой фазы. Представляют собой белки, в основном синтезируемые в печени, концентрации которых в плазме крови существенно увеличиваются в ответ на воспалительный стимул. К белкам острой фазы относят С-реактивный белок, фибриноген и сывороточный амилоид А. Синтез этих молекул гепатоцитами регулируется под воздействием цитокинов, прежде всего ИЛ-6 - для С-реактивного белка и фибриногена и ИЛ-1 или TNF - для сывороточного амилоида А. Многие белки острой фазы, такие как С-реактивный белок и сывороточный амилоид А, могут связываться с клеточными стенками микробов, выполняя функцию опсопинов и взаимодействуя с компонентами системы комплемента.

Фагоцитарная активность нейтрофилов пациента Л., 5 лет

Показатель	Результат	Норма лаборатории
Фагоцитарное число	3 (микробных частиц)	5-10 микробных частиц
Фагоцитарная емкость крови	$6 \cdot 10^9$ /л	$12.5 - 25 \cdot 10^9$ /л
Фагоцитарный показатель	35 %	65 – 95 %
Количество активных фагоцитов	$0.9 \cdot 10^9$ /л	$1.6 - 5.0 \cdot 10^9$ /л
Индекс завершенности фагоцитоза	0.3	> 1.0

Задание: оцените предложенный анализ, для какой патологии характерны выявленные изменения?

Фагоцитарная активность нейтрофилов оценивается по следующим показателям в лабораторных исследованиях:

- фагоцитарное число. Среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови. Свидетельствует о поглотительной способности нейтрофилов. Норма составляет 5-10 микробных частиц;
- фагоцитарная емкость крови. Это количество микроорганизмов, которое могут поглотить нейтрофилы 1 л крови. Показатель нормы составляет $12.5-25 \cdot 10^9$ /л;
- фагоцитарный показатель. Процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе. Показатель нормы составляет 65-95%;
- количество активных фагоцитов. Абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 литре крови. Показатель нормы составляет $1.6 - 5.0 \cdot 10^9$ /л;
- индекс завершенности фагоцитоза характеризует переваривающую способность фагоцитов. Показатель нормы составляет более 1.0.

Задание №4

Фагоцитарная активность нейтрофилов пациента М., 37 лет

Показатель	Результат	Норма лаборатории
Со стафилококком	23 %	40 – 80 %
С латексом	30 %	47.5 – 79.1 %
Фагоцитарное число	2	6 - 9
Циркулирующие иммунные комплексы	9.6 г/л; 290 усл. Ед.	0 – 6.5 г/л или до 100 усл. Ед.

Примечание:

Фагоцитарное число – среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови, характеризует поглотительную способность нейтрофилов.

Фагоцитарная емкость крови – количество микроорганизмов, которое могут поглотить нейтрофилы 1 л крови.

Фагоцитарный показатель – процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе.

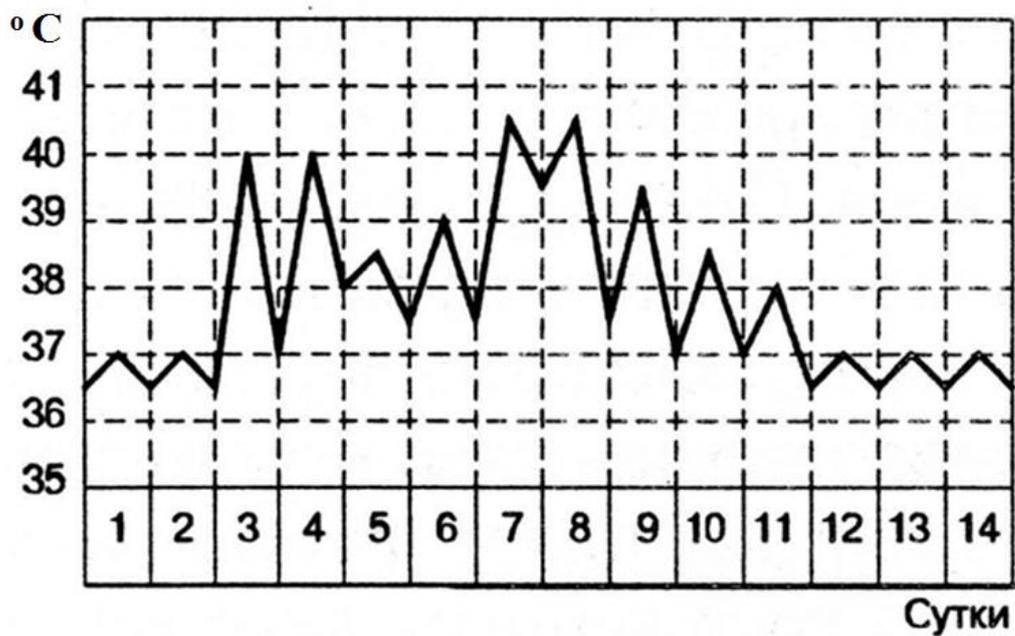
Количество активных фагоцитов – абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 литре крови.

Индекс завершенности фагоцитоза – переваривающая способность фагоцитов

Задание: оцените предложенный анализ, какое заболевание можно предположить, каков его патогенез?

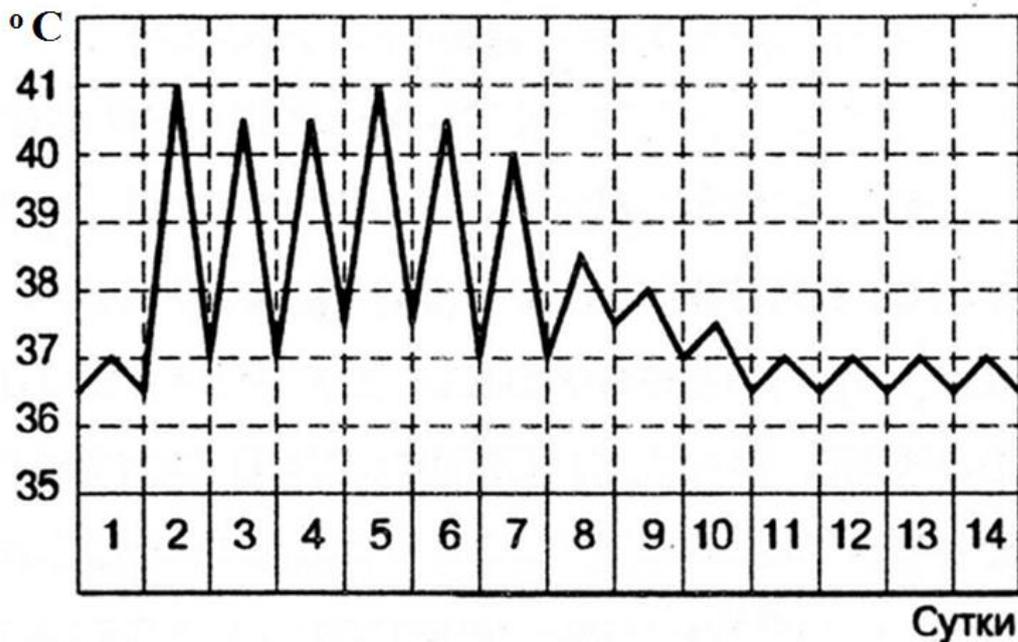
Условия повреждения лейкоцитами нормальных клеток:

- при инфекциях, которые сложно поддаются эрадикации – например, при туберкулезе или некоторых вирусных инфекциях. В этих случаях пролонгированный ответ организма приводит к повреждению тканей организма в большей степени, чем сам микроб;
- при аутоиммунных заболеваниях;
- при аллергических реакциях.

**Задание:**

1. Определите тип температурной кривой.
2. Определить суточные колебания температуры.
3. При каких заболеваниях встречается подобный тип лихорадки?

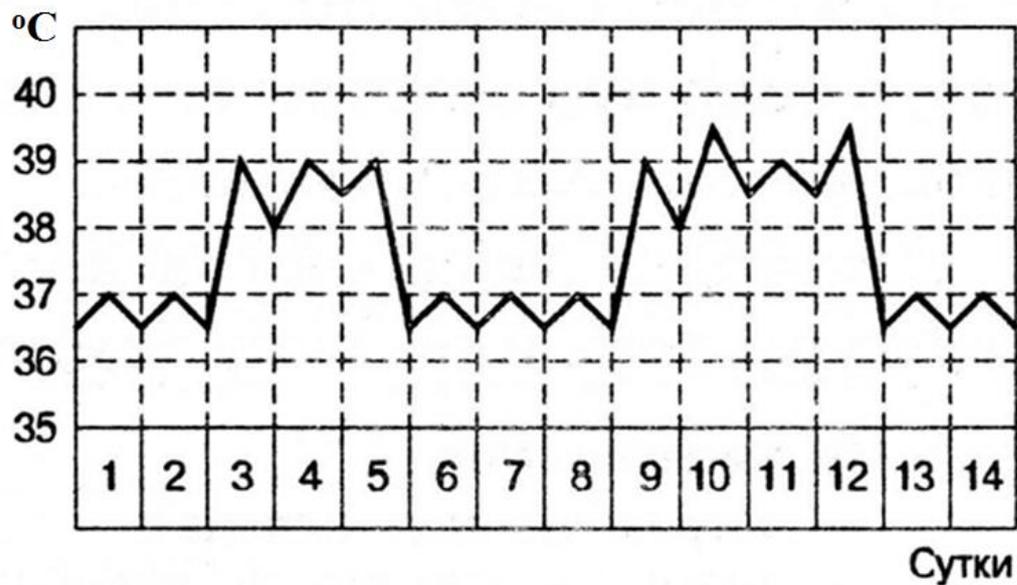
Атипичная. Лихорадка не имеет каких-либо закономерностей в суточном колебании температуры. Характерна при дизентерии, сепсисе.



Задание:

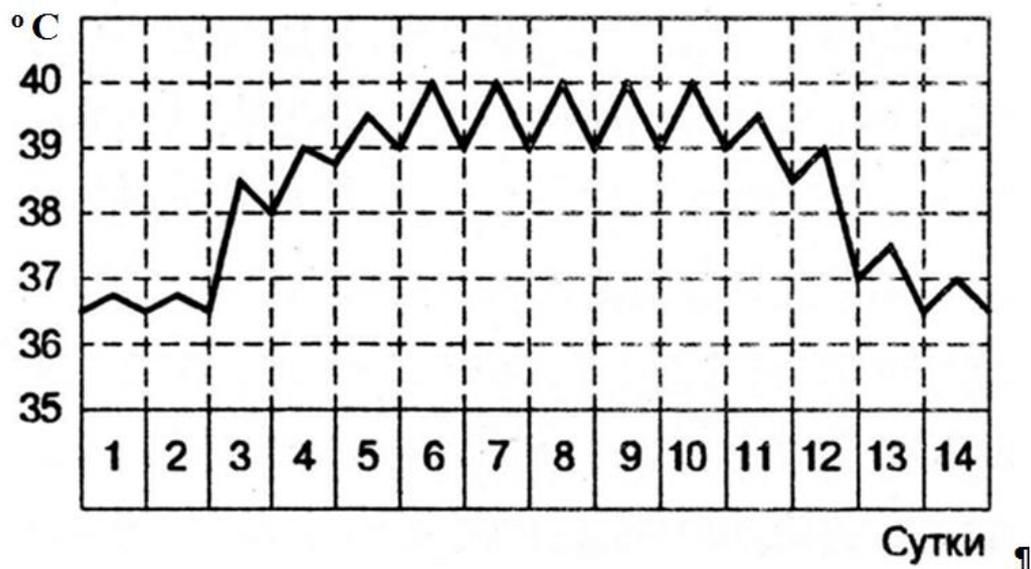
1. Определите тип температурной кривой.
2. Определить суточные колебания температуры.
3. При каких заболеваниях встречается подобный тип лихорадки?

Истошающая - гектическая. Подразумевает повторные значительные всплески температуры более чем на 2–3 °C в течение суток, с последующими быстрыми падениями. Этот тип кривой часто наблюдается при сепсисе.

**Задание:**

1. Определите тип температурной кривой.
2. Определить суточные колебания температуры.
3. При каких заболеваниях встречается подобный тип лихорадки?

Возвратная. Чередование лихорадочных приступов продолжительностью несколько дней с безлихорадочными периодами различной длительности. Типична для возвратного тифа.

**Задание:**

1. Определите тип температурной кривой.
2. Определить суточные колебания температуры.
3. При каких заболеваниях встречается подобный тип лихорадки?

Постоянная. Суточный разброс колебаний температуры тела не превышает 1 °C. Этот тип кривой часто выявляется у пациентов с брюшным тифом, долевой пневмонией.

Задание №9

ФИО пациента XXX		Дата поступления 23.03.24		
Возраст 45 лет		Дата анализа 25.03.24		
Номер 1725				
Исследование уровня тропонина в крови				
Экспресс-лаборатория. Лаборатория; ЭКСП				
Анализ	Результат	Ед. изм.	Норма лаборатории	Ед. изм.
Тропонин	2.97	нг/мл	0.00-0.03	нг/мл
Исследование уровня креатинкиназы в крови				
Экспресс-лаборатория. Лаборатория; ЭКСП				
Анализ	Результат	Ед. изм.	Норма лаборатории	Ед. изм.
Креатинкиназа	79.8	Ед/л	50.0-190.0	Ед/л
Исследование уровня (концентрации) креатинкиназы МВ в крови				
Экспресс-лаборатория. Лаборатория; ЭКСП				
Анализ	Результат	Ед. изм.	Норма лаборатории	Ед. изм.
Креатинфосфокиназа -МВ	26.1	Ед/л	0.0-25.0	Ед/л

Задание: оцените предложенный анализ, какое заболевание можно предположить? Ответ обоснуйте.

Лабораторная диагностика ИМ. Измерение уровня белков в крови пациента, которые выходят из необратимо поврежденных кардиомиоцитов.

Прежде всего это:

- белки тропонины Т и I – регуляторные белки сокращения мышц сердца. Являются высоко специфичными диагностическими и прогностическими маркерами поражения кардиомиоцитов при ИБС и, в частности, при ИМ;
- креатинфосфокиназа - фермент, катализирующий образование креатинфосфата из АТФ и креатина. Креатинфосфат содержится в миокарде, скелетной мускулатуре и других органах. Выделяют 3 изофермента КФК: фракция ММ – содержится в сердечной и скелетных мышцах; фракция ВВ – содержится в легких и головном мозге; фракция МВ – в основном содержится в сердечной мышце и в небольших количествах в скелетных

мышцах. Именно поэтому МВ-фракция КФК является достаточно специфичным маркером поражения миокарда.

Задание №10

ФИО пациента ООО		Дата поступления 27.03.24		
		Дата забора 27.03.24		
		23:43:00		
Возраст 58 лет				
Номер 1925				
Исследование уровня тропонина в крови				
Экспресс-лаборатория. Лаборатория; ЭКСП				
Анализ	Результат	Ед. изм.	Норма лаборатории	Ед. изм.
Тропонин I	47271.100	пг/мл	0.00-34.200	пг/мл
Исследование уровня креатинкиназы в крови				
Экспресс-лаборатория. Лаборатория; ЭКСП				
Анализ	Результат	Ед. изм.	Норма лаборатории	Ед. изм.
Креатинкиназа	2161.0	Ед/л	0.0-171.0	Ед/л
Исследование уровня (концентрации) креатинкиназы МВ в крови				
Экспресс-лаборатория. Лаборатория; ЭКСП				
Анализ	Результат	Ед. изм.	Норма лаборатории	Ед. изм.
Креатинфосфокиназа -МВ	248.10	Ед/л	0.0-24.0	Ед/л

Задание: оцените предложенный анализ, какое заболевание можно предположить? Ответ обоснуйте.

Задание №11

ФИО пациента ССС		Дата поступления 28.03.24		
		Дата забора 28.03.24		
		23:02:00		
Возраст 40 лет				
Номер 1930				
Исследование уровня прокальцитонина в крови (ХИАМ)				
Экспресс-лаборатория. Лаборатория; ЭКСП				
Анализ	Результат	Ед. изм.	Норма лаборатории	Ед. изм.
Прокальцитонин	2.1	нг/мл	0.00-0.05	нг/мл

Задание: оцените предложенный анализ, какое заболевание можно предположить? Ответ обоснуйте.

Прокальцитонин (ПКТ) - пептидный гормон, является предшественником кальцитонина. Синтезируется в основном С-клетками щитовидной железы, а также клетками других органов. При бактериальных, грибковых воспалительных процессах уровень ПКТ под действием эндотоксинов, цитокинов (IL-1b, IL-2, IL-6, TNF-α) возрастает в крови, но при этом уровень в плазме крови и активность кальцитонина не изменяется. Выделяют уровни повышения ПКТ для состояний от локальных бактериальных инфекций (ПКТ не превышает 0,5 нг/мл) до тяжелого сепсиса и септического шока (уровень ПКТ может возрасть до 10 нг/мл и выше).

Задание №12

ФИО пациента МММ		Дата поступления 02.04.24		
		Дата забора		02.04.24
		18:02:00		
Возраст 55 лет				
Номер 1972				
Исследование уровня прокальцитонина в крови (ХИАМ)				
Экспресс-лаборатория. Лаборатория; ЭКСП				
Анализ	Результат	Ед. изм.	Норма лаборатории	Ед. изм.
Прокальцитонин	11.5	нг/мл	0.00-0.05	нг/мл

Задание: оцените предложенный анализ, какое заболевание можно предположить? Ответ обоснуйте.

Для состояний локальных бактериальных инфекций уровень ПКТ не превышает 0,5 нг/мл. Для тяжелого сепсиса и септического шока характерным является изменение уровня ПКТ до 10 нг/мл и выше.

РАЗДЕЛ 2. ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Задание №13

Краевое государственное автономное учреждение здравоохранения
«Красноярский краевой Центр профилактики и борьбы со СПИД»
ИНН 2466055175, лицензия № ФС-24-01-000936 от 12.05.2010 г.
660049, г. Красноярск, ул. Карла Маркса 45 стр. 1
Регистрационный № лаборатории в Федеральной системе контроля качества исследований: 05274

Результаты исследования иммунного статуса

		ЛПУ/Врач		ИХМИ	
ФИО пациента		Дата поступления		19.02.23	
Возраст 8 месяцев		Дата анализа			
Номер 645		WBC		5	
		% Lym		20	
CD-маркеры	Показатель	%	кл/мкл	Норм.диапазон	
Общее CD3	Т-лимфоциты	12		55-80	
			210	800-2200	
CD3/CD19	В-лимфоциты	10		5-19	
			100	100-500	
CD3/CD4	Т-хелперы	12		31-51	
			120	600-1600	
CD3/CD8	Цитотоксические лимфоциты	3		12-30	
			13	190-650	
CD4+CD8+	Дубль-позитивные Т-клетки	0,1		0.1 - 1.5	
			4	5 - 18	
CD3/CD16+56	NK-лимфоциты	2		6-20	
			15	120-520	
CD3-CD8+	Активированные NK-клетки	0,2		1,5-6	
			6	18-150	
CD3+CD16/56+	Т-NK-клетки	0.1		0,1-8	
			15	5-200	
Сумма клеток		98		95-105	
ИРИ		4,0		1.0-2.5	
Ig A, г/л	2,1	0.9-4.0			
Ig M, г/л	0,7	0.4-2.3	ЦИК, у.е.	1	< 100
Ig G, г/л	8,5	7.0-16.0			

Врач:



Дополнительные данные.

Анамнез: в возрасте после 6 месяцев развитие рецидивирующих вирусных, бактериальных, грибковых инфекций, диарея, задержка развития.

УЗИ: аплазия тимуса, лимфоидная ткань уменьшена или отсутствует.

Осмотр: отставание в физическом развитии.

Методом ПЦР обнаружены мутации гена гамма рецептора IL-2 (*IL-2RG*).

Вопрос: какую патологию можете предположить у ребенка? Ответ обоснуйте.

Иммунодефицитные состояния и иммунодефициты — типовые формы патологии системы иммунобиологического надзора. Характеризуются снижением эффективности и неспособностью иммунной системы организма осуществлять реакции деструкции и элиминации чужеродного антигена.

Классификация ИДС.

- *Первичные* — генетически детерминированные заболевания, поражающие гуморальную и/или клеточную систему адаптивного иммунитета (опосредованную В- и Т-лимфоцитами) или защитные механизмы врожденного иммунитета (NK-клетки, фагоциты, компоненты системы комплемента).

- *Вторичные* — иммунная недостаточность возникает вследствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему.

Причины первичных иммунодефицитов или состояний – генетические дефекты генов или хромосомные аномалии. Манифестные формы развиваются с раннего детства, также возможно различное по длительности бессимптомное течение.

Причины вторичных иммунодефицитов разнообразны. Ведущими являются: количественное и качественное голодание, эндокринопатии, патологии ЖКТ, влияние иммуносупрессивной терапии, повреждающие воздействия токсических и наркотических средств, опухолевые процессы и др.

- *Избирательные* - поражение субпопуляций клеток иммунной системы.

- *Иммунодефициты, связанные с дефектами механизмов фагоцитоза, системы комплемента* и т.д.

- *Комбинированные иммунодефициты.*

Тяжелое комбинированное иммунодефицитное заболевание (ТКИД; SCID) - сочетание генетически различных синдромов с общим

признаком — дефектами гуморального и клеточного иммунитета. Больные ТКИД чувствительны к рецидивирующим тяжелым инфекциям (*C. albicans*, *P. jiroveci*, *Pseudomonas* spp., цитомегаловирус (CMV), вирус ветряной оспы и другие бактерии). Без проведения трансплантации костного мозга смертельный исход наступает в течение первого года жизни. Несмотря на общие клинические проявления, дефекты, лежащие в основе различных форм тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИД), совершенно разнообразны и во многих случаях причина генетического дефекта остается неизвестной. Наиболее частая форма ТКИД (до 60% больных) - сцепленное с X-хромосомой заболевание. Генетическим дефектом является мутация субъединицы общей γ -цепи рецепторов цитокинов. Этот трансмембранный белок является ключевым компонентом передачи сигнала для рецепторов цитокинов IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11, IL-15 и IL-21. IL-7 играет важную роль в выживании и пролиферации лимфоидных клеток-предшественников, в первую очередь Т-клеточных. Дефект в сигнале через рецептор IL-7 приводит к нарушению первых этапов созревания лимфоцитов, прежде всего Т-клеток, что приводит к существенному снижению их количества. При этом количество В-клеток остается нормальным, но отсутствие Т-клеток существенно снижает продукцию антител. IL-15 также играет определенную роль в созревании и пролиферации NK-клеток. Поскольку общая γ -цепь является частью рецептора IL-15, пациенты с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД) часто испытывают дефицит NK-клеток. Определенная часть случаев ТКИД наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее распространенной причиной аутосомно-рецессивной формы тяжелого комбинированного иммунодефицита является недостаток фермента аденозиндезаминазы. Считается, что недостаток этого фермента приводит к накоплению дезоксиаденозина и его производных, таких как дезокси-АТФ, которые являются токсичными для быстро делящихся незрелых лимфоцитов, особенно для лимфоцитов Т-клеточной линии. В результате уровень Т-

лимфоцитов снижается значительно, чем уровень В-клеток. Также выявлены и другие, менее частые причины аутосомно-рецессивной формы ТКИД.

Структура иммунограммы

Иммунограмма включает в себя лабораторные параметры, отражающие состояние клеточного, гуморального и врожденного иммунитета (характеристики фагоцитирующих клеток):

- измерение абсолютного и относительного количества лимфоцитов в периферической крови, определение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, определение NK-клеток;

- определение основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови (IgA, IgM, IgG), измерение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и оценку активности системы комплемента;

- анализ фагоцитарной активности лейкоцитов и оценку метаболической активности нейтрофилов с использованием НСТ-теста;

- исследование функциональной активности иммунокомпетентных клеток, включая пролиферативный тест, определение уровня производства цитокинов и ряд других методов, характеризующих состояние иммунной системы.

Тесты оценки иммунного статуса:

1. Метод распознавания - оценка Т-клеточного рецептора (TCR), представления антигена, адгезивных молекул (интегрины т.д.).
2. Метод активации - фенотипирование маркеров активации (CD25, CD38, CD71, HLA-DR и др.) при стимуляции фитогемагглюнином, антителами к TCR, CD2 и т. д., выявление вторичных мессенжеров (цАМФ, протеинкиназы и др.), ответ на цитокины.
3. Оценка пролиферации - ответ на митогены, специфические антигены, клеточные факторы роста.
4. Оценка дифференциации - эффекторная функция - продукция иммуноглобулинов, оценка цитотоксической функции CD8+Т-клеток, естественных киллеров, оценка продукция цитокинов.

5. Оценка регуляторной функции - оценка хелперных и супрессорных функций лимфоидных клеток, анализ функциональных связей Т-хелперов 1 и 2 типов и цитокинов, которые ими продуцируются, оценка регуляторных свойств моноцитов.

Основные лабораторные тесты иммунного статуса

Лабораторные показатели иммунограммы распределяют в зависимости от звена иммунитета, который они характеризуют. Выделяют параметры, характеризующие систему врожденного иммунитета и систему адаптивного иммунитета.

Параметры, характеризующие систему врожденного иммунитета включают:

- оценку количества нейтрофилов и моноцитов крови;
- оценку величины показателей фагоцитоза, оценку значений спонтанного и индуцированного НСТ-теста;
- оценку уровней естественных киллеров - НК-клеток;
- оценку гемолитической активности комплемента, содержание С3 и С4 белков, содержание цитокинов.

Показатели оценки фагоцитоза позволяют в основном выявить поглотительную активность фагоцитов, тогда как НСТ-тест (тест с нитросиним тетразолием) оценивает интенсивность кислородзависимого механизма, реализуемого внутри фагоцитирующих клеток.

Показатели оценки фагоцитарной активности нейтрофилов включают:

- фагоцитарное число – это среднее количество микробов, поглощённых одним нейтрофилом крови. В норме данный параметр составляет 5–10 поглощенных микробных частиц одним нейтрофилом крови;
- фагоцитарный показатель – это процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе. В норме данный параметр составляет 65-95% нейтрофилов;
- количество активных фагоцитов – это абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 литре крови. В норме данный параметр составляет 12.5×10^9 поглощенных микроорганизмов на 1 л крови;

- индекс завершенности фагоцитоза. Этот параметр дает оценку способности фагоцитов уничтожать объекты фагоцитоза и оценку завершенности процесса фагоцитоза. Нормальные показатели индекса завершенности фагоцитоза не превышают 1.0. Для моноцитарных клеток рассчитывают аналогичные показатели.

Параметры, характеризующие систему адаптивного иммунитета включают:

- оценку субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Для исследования применяют метод иммунофенотипирования с помощью проточной цитофлюориметрии. Иммунофенотипирование основано на реакции моноклональных антител с антигенами. На поверхности лейкоцитов определяют маркеры дифференциации - CD-антигены - кластеры дифференцировки, Cluster of Differentiation. Лейкоциты синтезируют и представляют набор поверхностных и цитоплазматических маркеров - АГ, которые специфичны для собственной субпопуляции и характеризуют определенную стадию развития. В таблице 1 представлены основные CD маркеры, определяемые в составе иммунограммы методом проточной цитометрии.

Таблица 1. «Основные CD-маркеры, используемые для оценки показателей иммунограммы»

«CD	Экспрессия на клетках	Характеристики, функция
CD3	Т-лимфоциты	Практически все зрелые Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности CD3 маркерные молекулы, поэтому уровень CD3+ клеток является интегральным (обобщающим) показателем Т-клеточного звена иммунитета. Молекула CD3 связана с антигенраспознающим рецептором (TCR) на поверхности Т-лимфоцитов, участвует в активации Тлимфоцитов.
CD4	Т-хелперы, моноциты/макрофаги	CD4+ лимфоциты – главные регуляторные клетки иммунного ответа. От деятельности Т-хелперов зависит как направление разворачивания иммунного ответа, так и его эффективность. CD4

		<p>выполняет роль корцептора, стабилизируя рецепторы антиген-презентирующей клетки и Т-хелпера во время антигенной презентации. CD4+ клетки в функциональном отношении делятся на два вида хелперных лимфоцитов: Тхелперы 1-го порядка (Т-h1-клетки) и 2-го порядка (Т-h2- клетки). Различные CD4+ Т-клетки продуцируют разные наборы цитокинов. Т-h1-клетки (клетки гиперчувствительности замедленного типа) – цитокины для клеточного иммунного ответа: IL-2, IL-3, гамма-интерферон (IFN), фактор некроза опухоли (TNF-альфа, TNF-бета). Т-h2 секретируют набор цитокинов, необходимый для гуморального иммунного ответа: IL-3, 4, 5, 6, 10, 13, TNF-бета. Функциональное состояние CD4+ лимфоцитов тестируют по специфичным цитокинам: полноценность Т-h1 подтверждается по секреции гамма-IFN, а Т-h2 – по секреции IL-4.</p>
CD8	Т-лимфоциты и NK-лимфоциты	<p>CD8+ лимфоциты – эффекторные клетки иммунного ответа. Именно цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) наносят конечный повреждающий удар по мишеням иммунной агрессии (опухолевым и инфицированным клеткам). CD8 молекула выступает в роли корцептора, стабилизируя взаимодействие рецепторов CTL и клетки-мишени во время иммунного распознавания последней.</p>
CD16	NK-клетки, нейтрофилы, макрофаги	<p>CD16+ лимфоциты – естественные киллеры (NK), осуществляющие цитотоксическое влияние на инфицированные и опухолевые клетки, однако, в отличие от CTL, не осуществляющие специфического иммунного распознавания антигенов мишени. NK-клетки распознают скомпрометированные клетки по упрощенной схеме, ключевым моментом в которой является прекращение экспрессии</p>

		молекул HLA I клеткой-мишенью. NK клетки самостоятельно работают на ранних этапах вирусной инфекции, на поздних – к противоинойфекционной защите приобщаются CTL, исправляющие «ошибки» первых.
CD19	Все В-лимфоциты и их предшественники (на плазматических клетках отсутствует)	Участвует в регуляции В-клеточной пролиферации. Используется как маркер В-клеток.
CD21	Зрелые Влимфоциты	Регуляция активации и пролиферации В-клеток
CD25	Активированные Т и В-лимфоциты, макрофаги	Альфа-цепь рецептора к IL-2, характеризуется как маркер активированных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, а также NK лимфоцитов, моноцитов.
CD38	Активированные Т-, В-, NK-клетки	Маркер активации. Модулирует межклеточные взаимодействия и является переносчиком трансмембранных сигналов. Клетки с высоким уровнем экспрессии CD38 проявляют низкую пролиферативную активность, но обладают высоким потенциалом в отношении продукции IL-2 и IFN-γ. Молекула CD38 представлена также на поверхности клеток в период их пролиферации и дифференцировки.
CD56	NK-клетки	Регулирует межклеточные взаимодействия NK-клеток с мишенями.
HLA-DR	Активированные Т-лимфоциты, Влимфоциты и моноциты	Поздний маркер активации, принадлежащий к главному комплексу гистосовместимости II класса. HLA-DR+ лимфоциты продолжительно циркулируют в крови, а экспрессия этого маркера наиболее полно отражает активационное состояние клеток. Повышение экспрессии молекул HLA-DR на клеточных мембранах является одним из механизмов реализации апоптоза, особенно в отношении Т-лимфоцитов».

Краевое государственное автономное учреждение здравоохранения
 «Красноярский краевой Центр профилактики и борьбы со СПИД»
 ИНН 2466055175, лицензия № ФС-24-01-000936 от 12.05.2010 г.
 660049, г. Красноярск, ул. Карла Маркса 45 стр. 1
 Регистрационный № лаборатории в Федеральной системе контроля качества исследований: 05274

Результаты исследования иммунного статуса

		ЛПУ/Врач		ИХМИ	
ФИО пациента	Х. Х.	Дата поступления		20.03.23	
		Дата анализа			
Возраст	2 года	WBC		3	
Номер	1629	% Lym		35,6	
CD-маркеры	Показатель	%	кл/мкл	Норм.диапазон	
Общее CD3	T-лимфоциты	60	900	55-80 800-2200	
CD3/CD19	B-лимфоциты	5	100	5-19 100-500	
CD3/CD4	T-хелперы	31	723	31-51 600-1600	
CD3/CD8	Цитотоксические лимфоциты	13	191	12-30 190-650	
CD4+CD8+	Дубль-позитивные T-клетки	0,15	5	0.1 - 1.5 5 - 18	
CD3/CD16+56	NK-лимфоциты	5	111	6-20 120-520	
CD3-CD8+	Активированные NK-клетки	1,3	17	1,5-6 18-150	
CD3+CD16/56+	T-NK-клетки	0,11	5	0,1-8 5-200	
Сумма клеток ИРИ		98		95-105 1.0-2.5	
Ig A, г/л	0,59	0.9-4.0			
Ig M, г/л	1,77	0.4-2.3	ЦИК, у.е.	10	< 100
Ig G, г/л	7,13	7.0-16.0			

Врач:

Дополнительные данные.

Ребенок Х.Х., 2 лет.

Анамнез: тяжелые рецидивирующие инфекции (бронхиты, пневмонии), гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, геморрагические проявления, светочувствительность, нистагм.

Осмотр: кожа больной Х.Х. светлая, волосы серебристого оттенка. Светобоязнь. Выявлены инфекционные процессы слизистых оболочек, кожи,

дыхательных путей. Пятна геморрагического характера различной степени давности.

ОАК: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Микроскопия мазка периферической крови: при окраске мазков крови по Райту обнаружены гигантские интрацитоплазматические гранулы во всех ядерных клетках крови.

Методом ПЦР обнаружена мутация гена *LYST/CHSI*, кодирующего соответствующий белок-регулятор лизосом-зависимого процесса синтеза, транспорта и секреции везикул различных клеточных органелл.

Вопрос: какую патологию можете предположить у ребенка? Ответ обоснуйте. Какое лечение является обоснованным для данной патологии?

Мутация гена *LYST*, отвечающего за синтез лизосомальных белков, приводит к нарушению хемотаксиса, цитотоксической активности лимфоцитов, с возможным развитием аутофагоцитоза. Образование фаголизосомы нарушено, имеет место незавершенный фагоцитоз. Слияние гигантских первичных гранул друг с другом и с компонентами цитоплазматических мембран на ранних стадиях формирования нейтрофилов приводит к образованию огромных вторичных лизосом с уменьшенным содержанием гидролитических ферментов — протеаз, эластазы и катепсина G. Это приводит к нарушению бактерицидной активности нейтрофилов. Изменение структуры и свойств клеточных мембран опосредовано нарушением сборки микротрубочек и их взаимодействия с мембранами лизосом. Диагностическим признаком, подтверждающим диагноз синдрома Чедиака-Хигаси, служат крупные включения во всех ядерных клетках крови. У пациентов имеет место ускорение пролиферации лимфоцитов с панцитопенией и лимфогистиоцитарной инфильтрацией печени, селезенки и лимфатических узлов. В ОАК и иммунограмме выявляется снижение цитотоксической активности Т-лимфоцитов и NK-клеток, нарушение

гранулоцитопоза, хемотаксиса, фагоцитоза и киллинга в клетках гранулоцитарного и макрофагального рядов, дефект высвобождения тромбоцитами тромбоцитарных гранул, нарушение агрегации меланина в гигантских меланосомах и их неспособность транспортировать меланин в кератиноциты. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – единственный метод излечения данного заболевания.

Задание №15

Краевое государственное автономное учреждение здравоохранения «Красноярский краевой Центр профилактики и борьбы со СПИД» ИНН 2466055175, лицензия № ФС-24-01-000936 от 12.05.2010 г. 660049, г. Красноярск, ул. Карла Маркса 45 стр. 1 Регистрационный № лаборатории в Федеральной системе контроля качества исследований: 05274					
Результаты исследования иммунного статуса					
		ЛПУ/Врач		ИХМИ	
ФИО пациента	X.X.	Дата поступления		19.02.23	
Возраст	40 лет	Дата анализа			
Номер	629	WBC		5	
		% Lym		35,0	
CD-маркеры	Показатель	%	кл/мкл	Норм.диапазон	
Общее CD3	T-лимфоциты	65	1245	55-80 800-2200	
CD3/CD19	B-лимфоциты	12	220	5-19 100-500	
CD3/CD4	T-хелперы	60	2530	31-51 600-1600	
CD3/CD8	Цитотоксические лимфоциты	10	140	12-30 190-650	
CD4+CD8+	Дубль-позитивные T-клетки	0,5	13	0.1 - 1.5 5 - 18	
CD3/CD16+56	NK-лимфоциты	15	167	6-20 120-520	
CD3-CD8+	Активированные NK-клетки	1,7	68	1,5-6 18-150	
CD3+CD16/56+	T-NK-клетки	3,9	125	0,1-8 5-200	
Сумма клеток		98		95-105	
ИРИ		6		1.0-2.5	
Ig A, г/л	0,9	0.9-4.0			
Ig M, г/л	2,3	0.4-2.3	ЦИК, у.е.	80	< 100
Ig G, г/л	31,6	7.0-16.0			
Ig D, г/л	0,01	0 - 0,07			
АутоАТ к ядерной и цитоплазматической структурам гепатоцитов					
				Врач: 	

Дополнительные данные. Жалобы: боли и дискомфорт в суставах обеих кистей.

УЗИ: тимуса, селезенки, лимфатических узлов - без патологии.

Вопрос: какую патологию можете предположить у пациента? Ответ обоснуйте.

Аутоиммунные патологии. Аутоиммунный процесс всегда направлен против собственных антигенов и в основе его развития лежит воспаление, как правило, хронического генеза. Аутоиммунное повреждение реализуется в результате утраты аутоотолерантности. Выделяют органоспецифические (объект поражения - орган/ткань) и системные (генерализованные) формы. Свойство аутоотолерантности заключается в отсутствии реакции со стороны иммунной системы на собственные антигены. Благодаря отрицательной селекции в тимусе уничтожаются незрелые лимфоциты, проявившие агрессию против аутоантигенов в ходе их презентации антигенпредставляющими клетками. Подобный процесс имеет место и в костном мозге для В-лимфоцитов. Если определенным лимфоцитам удалось избежать отрицательной селекции, они представляют угрозу наличием аутореактивности против собственных АГ. Возможно возникновение нарушений регуляторных Т-клеток. Патология может затрагивать экспрессию этими клетками молекулы CD-25, α -цепи рецептора IL-2 и фактора транскрипции forkhead (Foxp3). Мутации в генах IL-2, либо α - или β -цепи рецептора IL-2, либо в гене *Foxp* приводят к развитию тяжелых системных аутоиммунных патологий.

Некоторые аутоиммунные поражения запускаются инфекционными агентами, которые повышают экспрессию костимуляторов на АПК или реализуют механизм молекулярной мимикрии, связанный со сходством антигенных детерминант микробных клеток и аутоантигенов. Некоторые

инфекции способны приводить к масштабной активации В-лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела.

Задание №16

Результаты исследования иммунного статуса

Пациент Л.В., пол муж., возраст 50 лет

Дата анализа 07.11.2023

Номер 945

Параметр	Значение	Ед. изм.	Норма лаборатории
Лимфоциты, абсолютное количество	1440	кл/мкл	1120 - 3210
CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	74	%	58 — 83
CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	1066	кл/мкл	649 - 2664
CD4+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	9	%	29 - 59
CD4+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	130	кл/мкл	325 - 1894
CD8+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	61	%	17 - 40
CD8+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	878	кл/мкл	190 - 1284
CD4+/CD8+ иммуно-регуляторный индекс (ИРИ)	0.15		0,9 - 2,8
CD16+CD56+CD45+ NK-клетки, % от общего количества лимфоцитов	13	%	6 - 24
CD16+CD56+CD45+ NK-клетки, абсолютное количество	187	кл/мкл	67 - 770
CD19+CD45+ В-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	9	%	5 - 13
CD19+CD45+ В-лимфоциты, абсолютное количество	130	кл/мкл	56 - 417
Ig M сыворотки крови	2.73	г/л	0,6 - 2,63
Ig A сыворотки крови	3.47	г/л	0,68 - 3,68
Ig G сыворотки крови	21.4	г/л	6,94 - 16,18
ЦИК (уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови)	134	усл. ед.	1 - 120
Моноциты, продуцирующие активные формы кислорода (фагобурст-тест)	45	%	70 - 100
Нейтрофилы, продуцирующие активные формы кислорода (фагобурст-тест)	82	%	95 - 100

Вопрос: какую патологию можете предположить у пациента? Ответ обоснуйте.

Вторичные ИДС не связаны с какими-либо генетическими дефектами. ВИЧ-инфекция возникает при заражении вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), которые поражают лимфоциты, макрофаги, нервные и ряд других клеток. Характеризуется медленно развивающимся иммунодефицитом вплоть до появления тяжелых проявлений. Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) представляет собой заключительный этап ВИЧ-инфекции. ВИЧ преимущественно поражает активированные CD4⁺-клетки, используя молекулу CD4 для проникновения в клетку. После репликации вирус покидает клетку, которая впоследствии гибнет путем апоптоза.

Результаты исследования иммунного статуса

Пациент Х..., пол муж., возраст 12 лет

Дата анализа 02.10.2023

Номер 878

Параметр	Значение	Ед. изм.	Норма лаборатории
Лимфоциты, абсолютное количество	2870	кп/мкл	1120 – 3210
CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	31	%	58 – 83
CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	890	кп/мкл	649 – 2664
CD4+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	62	%	29 – 59
CD4+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	1779	кп/мкл	325 – 1894
CD8+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	28	%	17 – 40
CD8+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	804	кп/мкл	190 – 1284
CD4+/CD8+ иммунно-регуляторный индекс (ИРИ)	2.2		0,9 - 2,8
CD16+CD56+CD45+ NK-клетки, % от общего количества лимфоцитов	11.5	%	6 – 24
CD16+CD56+CD45+ NK-клетки, абсолютное количество	330	кп/мкл	67 – 770
CD19+CD45+ В-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	0	%	5 – 13
CD19+CD45+ В-лимфоциты, абсолютное количество	0	кп/мкл	56 – 417
Ig M сыворотки крови	0	г/л	0,6 - 2,63
Ig A сыворотки крови	0	г/л	0,68 - 3,68
Ig G сыворотки крови	0	г/л	6,94 - 16,18
Ig E сыворотки крови	0	МЕ/мл	<130
ЦИК (уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови)	37	усл. ед.	1 – 120
Моноциты фагоцитирующие (Фаго--тест)	89	%	74 – 95
Гранулоциты фагоцитирующие (Фаго--тест)	94	%	87 – 99
Моноциты, продуцирующие активные формы кислорода (фагобурст-тест)	88	%	70 - 100
Нейтрофилы, продуцирующие активные формы кислорода (фагобурст-тест)	98	%	95 - 100

Вопрос: какую патологию можете предположить у ребенка? Ответ обоснуйте.

Гипогаммаглобулинемия Брутона. Данная патология сцеплена с X-хромосомой. Агаммаглобулинемия Брутона представляет собой наиболее частую форму первичных иммунодефицитов. Характеризуется отсутствием процесса дифференциации предшественников В-клеток, таких как про-В-клетки и пре-В-клетки, в зрелые В-клетки. Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой, вызывается мутациями гена цитоплазматической тирозинкиназы, известной как *тирозинкиназа Брутона (Btk)*. Ген, кодирующий эту тирозинкиназу, расположен в длинном плече X-хромосомы (Xq21.22). Тирозинкиназа Брутона – это протеинтирозинкиназа, ассоциированная с Ig-рецепторным комплексом пре-В-клеток и зрелых В-клеток, и играет важную роль в передаче сигналов от рецептора. При возникновении мутации этого гена пре-В-клеточный рецептор теряет способность передавать сигналы, что приводит к прекращению созревания клеток на данной стадии. Так как легкие цепи не образуются, не происходит

сборки полной молекулы антигенного рецептора (с тяжелой и легкой цепями Ig), и она не транспортируется на клеточную мембрану. Однако Т-зависимый иммунитет остается нормальным. Сцепленное с X-хромосомой заболевание встречается у мальчиков, однако описаны спорадические случаи его развития и у девочек. Полагают, что, это обусловлено мутациями ряда других генов, функционирующих аналогичным образом. Заболевание, как правило, не проявляется до 6-месячного возраста, то есть до тех пор, пока у ребенка не истощится запас иммуноглобулинов, полученных от матери. Классическая форма данного заболевания проявляется следующими особенностями: отсутствие или значительное уменьшение количества В-клеток в крови; снижение уровня иммуноглобулинов всех классов в сыворотке крови; в костном мозге присутствует нормальное количество пре-В-клеток, которые экспрессируют маркер В-клеточной линии CD19, но не мембранный иммуноглобулин; герминативные центры лимфоузлов, пейеровых бляшек, аппендикса и миндалин не полностью сформированы; отсутствие плазматических клеток в организме; при этом опосредуемые Т-клетками реакции протекают нормально.

Результаты исследования иммунного статуса

Пациент ХХ..., пол жен., возраст 25 лет

Дата анализа 04.09.2023

Номер 702

Параметр	Значение	Ед. изм.	Норма лаборатории
Абсолютный лимфоцитоз	1736	кл/мкл	1120 – 3210
CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	80	%	58 – 83
CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	1389	кл/мкл	649 – 2664
CD4+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	57	%	29 – 59
CD4+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	990	кл/мкл	325 – 1894
CD8+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	25	%	17 – 40
CD8+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	434	кл/мкл	190 – 1284
CD4+/CD8+ иммунно-регуляторный индекс (ИРИ)	2.3		0,9 - 2,8
CD16+CD56+CD45+ NK-клетки, % от общего количества лимфоцитов	8	%	6 – 24
CD16+CD56+CD45+ NK-клетки, абсолютное количество	139	кл/мкл	67 – 770
CD19+CD45+ В-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	6	%	5 – 13
CD19+CD45+ В-лимфоциты, абсолютное количество	104	кл/мкл	56 – 417
Ig M сыворотки крови	2.36	г/л	0,6 - 2,63
Ig A сыворотки крови	1.16	г/л	0,68 - 3,68
Ig G сыворотки крови	24.0	г/л	6,94 - 16,18
Ig E сыворотки крови	2910	МЕ/мл	<130
ЦИК (уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови)	23	усл. ед.	1 – 120
Моноциты фагоцитирующие (Фаго--тест)	90	%	74 – 95
Гранулоциты фагоцитирующие (Фаго--тест)	98	%	87 – 99
Моноциты, продуцирующие активные формы кислорода (фагобурст-тест)	92	%	70 - 100
Нейтрофилы, продуцирующие активные формы кислорода (фагобурст-тест)	99	%	95 - 100

Вопрос: какую патологию можете предположить у пациентки? Ответ обоснуйте.

Синдром Джоба или синдром гипериммуноглобулинемии Е.

Наследуется по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу. При аутосомно-доминантном наследовании патология обусловлена мутацией в гене *STAT3*. Нарушения в сигнальном пути *STAT3* приводит к изменениям профиля цитокинов (*IL-6*, *IL-10*, *IL-11*, *IL-17* и др.), что, в свою очередь, нарушает дифференцировку Т-лимфоцитов Th-17. Падение уровня Th-17 приводит к нарушению продукции *IL-17*. Дифференцировка лимфоцитов CD-4 также является *STAT3*-зависимой. В итоге реализуется неэффективный ответ иммунной системы на внеклеточные бактериальные и грибковые инфекционные агенты. Характерными являются не только иммунологические, но и другие нарушения, обусловленные мутацией гена *STAT3*, такие как аномалии скелета, сосудов, соединительной ткани. Для аутосомно-рецессивного типа характерен дефект генов *TYK2*, *DOCK8*, *SPINK*, принимающих участие в реализации воспалительных и иммунных процессов.

Результаты исследования иммунного статуса

Пациент ХХХ., пол муж., возраст 39 лет

Дата анализа 07.08.2023

Номер 636

Параметр	Значение	Ед. изм.	Норма лаборатории
Лимфоциты, абсолютное количество	1914	кл/мкл	1120 – 3210
CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	69	%	58 – 83
CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	1321	кл/мкл	649 – 2664
CD4+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	24	%	29 – 59
CD4+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	459	кл/мкл	325 – 1894
CD8+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	38	%	17 – 40
CD8+CD3+CD45+ Т-лимфоциты, абсолютное количество	727	кл/мкл	190 – 1284
CD4+/CD8+ иммунно-регуляторный индекс (ИРИ)	0.63		0,9 - 2,8
CD16+CD56+CD45+ NK-клетки, % от общего количества лимфоцитов	21	%	6 – 24
CD16+CD56+CD45+ NK-клетки, абсолютное количество	402	кл/мкл	67 – 770
CD19+CD45+ В-лимфоциты, % от общего количества лимфоцитов	10	%	5 – 13
CD19+CD45+ В-лимфоциты, абсолютное количество	191	кл/мкл	56 – 417
Ig M сыворотки крови	0.04	г/л	0,6 - 2,63
Ig A сыворотки крови	0.07	г/л	0,68 - 3,68
Ig G сыворотки крови	0.38	/л	6,94 - 16,18
Ig E сыворотки крови	0	МЕ/мл	<130
ЦИК (уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови)	42	усл. ед.	1 – 120
Моноциты фагоцитирующие (Фаго--тест)	94	%	74 – 95
Гранулоциты фагоцитирующие (Фаго--тест)	97	%	87 – 99
Моноциты, продуцирующие активные формы кислорода (фагобурст-тест)	90	%	70 - 100
Нейтрофилы, продуцирующие активные формы кислорода (фагобурст-тест)	98	%	95 - 100

Вопрос: какую патологию можете предположить у пациента? Ответ обоснуйте.

Общий переменный иммунодефицит. Эта форма представлена гетерогенной группой расстройств. Общий признак — гипогаммаглобулинемия, относящаяся ко всем классам антител, но в ряде случаев только к IgG. Диагноз ставят на основании исключения других известных причин сниженной продукции антител. Для всей гетерогенной группы расстройств характерны как спорадические, так и наследственные формы заболевания. У большинства пациентов с общим переменным иммунодефицитом наблюдается нормальное или близкое к норме количество В-клеток в крови и лимфоидной ткани. Однако эти В-клетки не могут претерпевать дифференцировку в плазматические клетки. Дефицит антител при данном заболевании объясняется как врожденными дефектами В-клеток, так и нарушениями активации В-клеток, которые опосредуются хелперными Т-клетками. Возможен дефект рецептора цитокинов (BAFF), способствующего выживанию и дифференцировке В-клеток или дефект

молекулы ICOS (индуцибельного костимулятора), участвующей в активации Т-клеток и взаимодействии Т- и В-клеток. Клинические проявления общего переменного иммунодефицита определяются дефицитом антител, подобно таковому при сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии. Пациенты страдают синусно-легочными пиогенными инфекциями, наблюдаются рецидивирующие герпетические инфекции, могут возникнуть тяжелые энтеровирусные инфекции вплоть до формирования менингоэнцефалита. Больные склонны также к развитию персистирующей диареи, вызываемой *G. lamblia*. Общий переменный иммунодефицит поражает лиц обоего пола в равной степени и симптомы появляются у детей старшего возраста или взрослых. Часто наблюдают аутоиммунные болезни, включая ревматоидный артрит, повышен риск развития рака желудка.

РАЗДЕЛ 3. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Задание №20

Пациенту Л., 66 лет, проведен тест толерантности к глюкозе и определен уровень Hb A_{1c}. Получены следующие результаты:

Результаты	Глюкоза (ммоль/л) натощак	Глюкоза (ммоль/л) после нагрузки через 120 мин	Уровень Hb A _{1c} (%)
Норма лаборатории	< 5.5	< 7.8	4-5.9
Пациент	6.3	9.2	6.2

Задание: оцените изменения результатов теста толерантности к глюкозе и уровень Hb A_{1c} у пациента, сделайте заключение.

Гликированный Hb (Hb_{A1c}) образуется в результате не опосредованного ферментами ковалентного присоединения остатка глюкозы к гемоглобину в эритроцитах. Hb_{A1c} - отражает процент гемоглобина крови, необратимо соединённый с молекулами глюкозы. Повышение уровня глюкозы крови при СД приводит к повышению уровня Hb_{A1c} в крови. Норма Hb_{A1c} - 4 % - 5,9 %. Международная федерация диабета для больных СД рекомендует уровень Hb_{A1c} ниже 6,5%. Значение Hb_{A1c} более 8% означает, что сахарный диабет контролируется неудовлетворительно, следует изменить терапию.

СД типа I представляет собой аутоиммунное заболевание, при котором эффекторные клетки иммунной системы, направленные против эндогенных антигенов β-клеток, преимущественно разрушают островки Лангерганса. Это заболевание чаще всего начинается в детском возрасте, проявляется в период полового созревания и усиливается с возрастом. Выживаемость большинства пациентов с СД типа I зависит от инсулина; без его применения возникают серьезные метаболические нарушения, такие как кетоацидоз и кома. Как и в случае других аутоиммунных заболеваний, генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды играют важную роль в патогенезе СД типа I. Выделены множественные генетические локусы,

специфические для СД типа. На данный момент известно 12 таких локусов, самым важным из которых является локус HLA на хромосоме 6p21. Этот HLA-локус вносит свой вклад в развитие 50% случаев СД типа I. Полиморфизм гена *CD25*, ответственного за синтез α -цепи рецептора IL-2, определяет снижение активности рецептора, который имеет ключевое значение для поддержания функциональной активности регуляторных Т-клеток. Ингибирующее воздействие этих клеток может быть обусловлено выделением иммуносупрессивных цитокинов, таких как IL-10 и TGF- β , которые подавляют активацию и эффекторные функции лимфоцитов.

Факторы окружающей среды:

- вирусные провоцирующие факторы (сохсакіе, краснухи, кори, гепатита, цитомегаловирус). Возможно неспецифическое поражение клеток островков Лангерганса и развитие воспаления, которое запускает высвобождение отдельных β -клеточных антигенов и активацию аутореактивных Т-клеток. Другой механизм заключается в том, что вирусные белковые АГ сходны с АГ β -клеток. Реализуется процесс молекулярной мимикрии, в результате иммунный ответ на вирусные белки повреждает и собственную ткань организма. Еще один возможный механизм связан с тем, что вирусные инфекции, перенесенные в раннем возрасте, персистируют в некоторых тканях и в дальнейшем запускают реинфекцию с высвобождением вируса, имеющего антигенные детерминанты. Это вызывает иммунный ответ против инфицированных клеток островков Лангерганса.
- химические факторы (экзо- и эндогенные).
- физические факторы (ионизирующее излучение; механические факторы – травма).

Стадии СД типа I:

Стадия 1 (положительный аутоиммунитет, нормогликемия, предсимптомный СД типа 1) у людей вырабатываются два или несколько типов аутоАТ.

Стадия 2 (аутоиммунитет положительный, дисгликемия, предсимптомный СД типа 1) наблюдается все более выраженная потеря толерантности к глюкозе из-за прогрессирующей потери массы β -клеток, но выраженные симптомы отсутствуют. Увеличивается риск развития симптоматического СД типа 1 до 75% в течение 5 лет.

Стадия 3 (аутоиммунный тест - положительный результат, дисгликемия, симптоматический СД I типа). Появляются классические проявления заболевания (полиурия, полидипсия, полифагия, кетоацидоз и др.), обычно после того, как более 90% β -клеток были разрушены.

Ведущим иммунным нарушением при СД типа I является утрата ауто толерантности Т-клеток, которая может быть результатом сочетания неполноценной делеции клонов аутореактивных Т-клеток в тимусе и нарушения функции регуляторных Т-клеток. Также возможным является резистентность эффекторных Т-клеток к подавляющим воздействиям регуляторных Т-клеток. В итоге аутореактивные Т-клетки выживают и реагируют на аутоантигены. В патогенезе СД типа I принимают участие также антитела, что подтверждается тем, что у пациентов с СД типа I и членов их семей без симптомов СД, но с повышенным риском развития сахарного диабета, выявляются аутоантитела к антигенам клеток островков Лангерганса. Это определенный прогностический маркер заболевания, хотя остается не выясненным, является ли наличие аутоантитела причиной повреждения клеток островков Лангерганса или аутоантитела вырабатываются уже в процессе самого повреждения β -клеток.

СД типа II.

СД типа II ассоциирован с генетической предрасположенностью, но не связан с генами, участвующими в обеспечении иммунной толерантности и не имеет аутоиммунной основы. Генетическая предрасположенность к СД типа II определяется 12 специфичными локусами. Самая характерная и воспроизводимая связь затрагивает фактор транскрипции 7 на хромосоме 10q, кодирующий синтез фактора транскрипции сигнального пути WNT.

Ключевую роль при СД типа II играют:

- резистентность к инсулину - снижение реакции периферических тканей, особенно скелетных мышц, жировой ткани и печени, на инсулин;
- дисфункция β -клеток: недостаточная секреция инсулина на фоне резистентности к инсулину и гипергликемии. Инсулинорезистентность предшествует развитию гипергликемии и обычно сопровождается компенсаторной гиперфункцией β -клеток и гиперинсулинемией на ранних стадиях развития СД типа 2. Неспособность β -клеток адаптироваться к возрастающим секреторным потребностям для поддержания эугликемического состояния приводит к хронической гипергликемии и осложнениям диабета.

Самой важной причиной инсулинорезистентности является ожирение. Особое значение имеет висцеральный тип ожирения (80%).

Ожирение снижает резистентность к инсулину следующими путями:

- при ожирении избыточное количество внутриклеточных ненасыщенных жирных кислот перегружает пути их окисления, что приводит к накоплению в цитоплазме промежуточных продуктов обмена — диацилглицерола и церамида. Эти промежуточные продукты окисления НЖК ослабляют передачу сигнала инсулина;

- жировая ткань секретирует в кровь адипокины. Есть прогипергликемические адипокины, например резистин, ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4), и антигипергликемические адипокины — лептин и адипонектин. При ожирении уровень адипонектина снижается, что способствует развитию инсулинорезистентности.

- жировая ткань также секретирует различные провоспалительные цитокины типа TNF, IL-6 и моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (привлекает макрофаги к местам отложения жира). Эти цитокины индуцируют инсулинорезистентность, усиливая клеточный стресс, что в

конечном итоге приводит к активации многочисленных сигнальных каскадов, препятствующих действию инсулина в периферических тканях.

Стадии течения СД типа II:

1. Стадия компенсации при начальной инсулинорезистентности, которая вызывает гиперфункцию и гиперплазию В-клеток. Выработка инсулина увеличена.

2. Выраженная инсулинорезистентность и относительная недостаточность инсулина. Патогенетическим механизмом усиления инсулинорезистентности является развивающееся ожирение.

3. Явный диабет, секреция инсулина снижается. Нарастания инсулинорезистентности нет, имеется гипергликемия натощак.

Патогенез осложнений сахарного диабета.

Осложнения сахарного диабета включают:

- макроангиопатии – прогрессирующий атеросклероз и развитие инфаркта миокарда, инсульта, диабетической стопы (гангрена);
- микроангиопатии - ретинопатии, нефропатии, нейропатии.

Задание №21

Пациенту А., 63 лет, проведен тест толерантности к глюкозе. Получены следующие результаты:

Результаты	Глюкоза (ммоль/л) натощак	Глюкоза (ммоль/л) после нагрузки через 120 мин	Уровень Hb A_{1c} (%)
Норма	< 5.5	< 7.8	4-5.9
Пациент	7.8	13.1	7.6

Задание: оцените изменения результатов теста толерантности к глюкозе и уровень Hb A_{1c} у пациента, сделайте заключение.

Гликемический контроль сахарного диабета осуществляют, определяя уровень гликозилированного гемоглобина — HbA_{1c}, который образуется в результате не опосредованного ферментами ковалентного присоединения остатка глюкозы к гемоглобину в эритроцитах. HbA_{1c} обеспечивает

гликемический контроль на протяжении всей жизни эритроцитов, и его уровень в течение суток изменяется минимально. HbA1c у пациентов с СД должен оставаться на уровне менее 7%.

Задание №22

Больной доставлен в реанимационное отделение в связи с отравлением снотворными (барбитуратами).

Показатель	Результат	Норма лаборатории
SB	27 ммоль/л	20-27 ммоль/л
BB	49 ммоль/л	40 - 60 ммоль
BE	-2.5 ммоль/л	±2.3 ммоль/л
pCO ₂	55 мм рт. ст.	35 - 45 мм рт.ст.
pH	7.25	7.35-7.45

Примечание.

SB - стандартный бикарбонат);

BB - сумма всех буферных оснований;

BE - сдвиг буферных оснований.

Вопросы:

1. Какое нарушение кислотно-основного состояния развилось у больного?
2. Дайте обоснованное заключение своего предположения.

Классификация нарушений КОС:

Ацидоз, алкалоз.

Основные виды ацидозов, алкалозов:

- **Газовый** (дыхательный)
- **Негазовый:**
 - метаболический,
 - выделительный – почечный, желудочный, кишечный, «потовыделительный»;
 - экзогенный.
- **Смешанный** (газовый с какой-либо разновидностью негазового).

По степени компенсации: компенсированные (рН в пределах 7.35 -7.38 для ацидоза, 7.40-7.45 для алкалоза) и декомпенсированные формы (для ацидоза 7.34 и ниже, для алкалоза 7.46 и выше).

Газовый ацидоз. Характерно снижение рН, повышение гидрокарбонатов, pCO_2 , H^+ .

Причины: альвеолярная гиповентиляция обструктивного, рестриктивного типов при патологиях СВД (обширная пневмония, эмфизема легких).

Механизмы компенсации направлены на нейтрализацию и удаление избытка H^+ , образующегося при диссоциации угольной кислоты. Ведущий орган компенсации – почки (усиливает канальцевую реабсорбцию гидрокарбоната и усиливает выведение с мочой H^+).

Лечение: восстановление легочной вентиляции, оксигенотерапия, использование натрия гидрокарбоната и ТРИС-раствора.

Газовый алкалоз. Характерно повышение рН, снижение H^+ , HCO_3^- , pCO_2 . Возникает из-за развития гипервентиляции.

Механизм: снижение напряжения углекислого газа в крови.

Причины: при проведении ИВЛ, поражении ЦНС.

Компенсация: компенсаторные реакции имеют частичный характер, так как они ведут к развитию метаболического ацидоза и формируется смешанная форма расстройства КОС.

Лечение: восстановление функционального состояния СВД. Назначение дыхательных смесей кислорода и углекислого газа.

Метаболический ацидоз. Характерно снижение рН, гидрокарбонатов, pCO_2 , повышение H^+ .

Причины: накопление избытка нелетучих кислот (соляной, серной, β -оксимасляной, ацетоуксусной) и других кислых метаболитов при интенсивном образовании и накоплении недоокисленных промежуточных продуктов обмена при гипоксии, нарушениях кровообращения и др.

Метаболический алкалоз. Характерно повышение рН, бикарбонатов, pCO_2 , и снижение H^+ .

Механизм: потери нелетучих кислот (H^+) и ионов K^+ при избыточной секреции их эпителием канальцев почек, увеличении реабсорбции Na^+ . В клетках развивается внутриклеточный ацидоз и накопление Na^+ , что приводит к гипергидратации клеток.

Причины: Первичный/вторичный гиперальдостеронизм (задержка Na^+ и выведение K^+), гиперпаратиреоз (снижение Ca^{++} и увеличение Na_2HPO_4).

Выделительный ацидоз. В результате патологии почек, кишечника и слюнных желез. Повышена потеря оснований и накопление кислот.

Выделительный алкалоз. В результате расстройств желудка, кишечника, почек.

Причины: потери HCl с желудочным соком (при неукротимой рвоте), увеличенной реабсорбции оснований и/или секреции ионов K^+ , Cl^- , H^+ почками, при гиповолемии (происходит активация РААС, при этом Na^+ реабсорбируется, K^+ - теряется).

Экзогенный ацидоз. При поступлении в организм нелетучих кислот и кислых соединений (в том числе пищевых продуктов). По мере развития присоединяется метаболический ацидоз, происходит повреждение печени и почек, ацидоз усугубляется. Механизмы компенсации направлены на нейтрализацию и удаление избытка H^+ .

Экзогенный алкалоз. При повышенном поступлении избытка бикарбонатов, либо других оснований в течение короткого времени, а также снижения выведения их из организма. Возможно при коррекции кето-, лактатацидоза; у больных с ЯБ желудка принимающих щелочные растворы. Механизмы компенсации – нейтрализация и удаление избытка бикарбонатов и других оснований в организме.

Смешанный тип. При комбинации газовых и негазовых ацидозов и алкалозов. Например, при экстремальных состояниях.

Задание №23

Больной доставлен в клинику с диагнозом «Сахарный диабет». Оцените показатели КОС.

Показатель	Результат	Норма лаборатории
SB	18 ммоль/л	20-27 ммоль/л
BB	38 ммоль/л	40 - 60 ммоль/л
pCO ₂	35 мм рт. ст.	35 - 45 мм рт.ст.
pH	7.34	7.35-7.45
Кетоновые тела крови	7.3 ммоль/л	1.7 ммоль/л

Примечание.

SB - стандартный бикарбонат);

BB - сумма всех буферных оснований

Вопросы:

1. Какое нарушение кислотно-основного состояния развилось у больного?
2. Дайте обоснованное заключение своего предположения.

«Основные показатели КОС:

- pH крови. В норме pH артериальной крови 7.42, а венозной 7.35.
- pCO₂ – величина напряжения углекислого газа в крови, отражает интенсивность внутреннего дыхания и функциональное состояние СВД. Отражает развитие компенсаторных реакций при отклонениях КОС, а также расстройства СВД. В норме 4.5-6.0кПа.
- BB (Buffer Base) – величина буферных оснований капиллярной крови, характеризует мощность буферных систем крови. В норме 44 - 52ммоль/л.
- BE (Base Excess) – величина сдвига буферных оснований. Норма в среднем ±2,5 ммоль/л.
- Отрицательные значения BE свидетельствуют либо об избытке в организме нелетучих кислот, либо о недостатке оснований, а также о необходимости введения в организм эквивалентного количества оснований.

- Положительные значения ВЕ свидетельствуют либо о недостатке нелетучих кислот, либо об избытке оснований, а также о необходимости введения кислых соединений.
- SB (Standart Bicarbonate) – величина стандартного бикарбоната плазмы крови, отражающая концентрацию гидрокарбонатов, определенную в стандартных условиях. Норма 20-27 ммоль/л. Отражает (как и ВВ и ВЕ) функциональное состояние метаболических процессов, ответственных за регуляцию КОС. При возникновении дыхательной недостаточности отклонения величины SB обычно свидетельствуют о компенсаторных сдвигах процессов метаболизма».

РАЗДЕЛ 4. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Задание №24

ФИО пациента: Е
Пол: ЖЕНСКИЙ
Дата рождения: 14/01/1981 Полных лет: 41
Заказчик: 70452.000 "Доктор Вера"

Референсная группа: Жен.



№ заказа: 9520485

Исследование	Результат	Единицы	Референсный интервал
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (группа №1)			
Биоматериал: Сыворотка крови	Дата регистрации заявки: 18/10/2022 09:45	Дата поступления в лабораторию: 18/10/2022 11:56	
<i>Аналитическая система: Автоматизированная модульная платформа Roche Cobas 6000 с иммунохимическим модулем e601, Roche Diagnostics, Швейцария</i>			
A09.05.063 Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови			
Т4 свободный	0.68	нг/дл	0.89 - 1.52
<i>A09.05.061 Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови</i>			
Т3 свободный	2.42	пг/мл	2.43 - 3.98
<i>Тиреоглобулин</i>			
A12.06.045 Определение содержания антител к тиреоглобулину в крови			
Антитела к тиреоглобулину (анти-ТТ)	4.25	МЕ/мл	< 4.11

Задание: дать заключение по анализу, обосновать.

Аутоиммунный гипотиреоз – тиреоидит Хашимото. Патология возникает при нарушении толерантности к аутоантигенам щитовидной железы в результате сбоя в работе регуляторных Т-клеток или при непосредственном контакте с обычно изолированными антигенами щитовидной железы. Обнаруживаются циркулирующие аутоантитела, включая антимикросомальные, антитиреоидпероксидазные и антитиреоглобулиновые, а щитовидная железа обычно увеличена в размерах - зоб. Происходит прогрессирующее уменьшение количества тиреоцитов вследствие апоптоза, а также замещение паренхимы щитовидной железы инфильтратом из мононуклеарных клеток и фиброзной ткани. Гибель клеток щитовидной железы происходит из-за воздействия цитотоксических Т-клеток CD8+ на тиреоциты; из-за воздействия цитокинов при активации Th1-клеток и выработки ими провоспалительных цитокинов, например интерферона (INF) у, что приводит к активации макрофагов и повреждению фолликулов.

Также происходит антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность, которая сопровождается связыванием антитиреоидных антител (антитиреоглобулиновых и антитиреоидпероксидазных).

При классическом течении заболевания гипотиреоз развивается постепенно. В ряде случаев ему предшествует транзиторный тиреотоксикоз, вызванный разрушением фолликулов щитовидной железы с высвобождением тиреоидных гормонов. Во время этой фазы повышаются уровни свободных Т4 и Т3, а накопление радиоактивного йода и уровень ТТГ снижаются. При гипотиреозе уровни Т4 и Т3 резко снижаются, что сопровождается компенсаторным повышением уровня ТТГ. Лица с тиреоидитом Хашимото имеют повышенный риск развития других аутоиммунных патологий.

Задание №25

Пациентке С., 39 лет, с диагнозом ЭГ (эндогенный гиперкортицизм) назначено исследование уровня гормонов.

Исследование	Результат	Единицы	Норма лаборатории
Уровень свободного кортизола в образце слюны (время взятия пробы 23:00)	24.0	нмоль/л	2.7 – 7.8
Кортизол сыворотки крови в утренние часы - малая проба с дексаметазоном	675	нмоль/л	< 650
Кортизол сыворотки крови в утренние часы	675	нмоль/л	< 650
Уровень АКТГ в утренние часы	123	пг/мл	< 80
Уровень АКТГ после введения кортикотропного рилизинг-фактора	185	пг/мл	Увеличение от 35% и выше
СТГ	снижен	нг/мл	< 10 нг/мл
ТТГ	0.3	мЕд/л	0.4 - 4
ФСГ	3.1	мМЕ/мл	Фолликулярная фаза 3.5 – 12.5
ЛГ	2.4	мЕд/мл	Фолликулярная фаза 1 - 14

Примечание:

- определение уровня свободного кортизола в образце слюны, собранной пациентом в 23:00 (отражает нарушение циркадности продукции кортизола);
- малая проба с дексаметазоном (МПД): исследование кортизола в сыворотке крови утром после приема 1 мг дексаметазона в 23:00 (отражает сохранение обратной отрицательной связи у здоровых людей: подавление секреции АКТГ и, соответственно, кортизола в ответ на введение экзогенных глюкокортикоидов);
- проба с КРГ (кортикотропный рилизинг гормон): при болезни Иценко-Кушинга уровень АКТГ повышается на 50% и более; при АКТГ-эктопированном синдроме практически не меняется.

Задание: дать заключение по анализу, обосновать.

Болезнь Иценко-Кушинга. Увеличение секреции АКТГ гипофизом и увеличение содержания глюкокортикоидов в крови. При формировании аденомы гипофиза, вырабатывающей ПОМК развивается двухсторонняя гиперплазия надпочечников и увеличивается секреция гормонов коры надпочечников. Болезнь Иценко-Кушинга – результат мутации G-белка в аденокортикотрофах. G-белок дольше остается в стимулированном состоянии, реагируя на несуществующий сигнал.

Синдром Иценко-Кушинга. АКТГ-независимое изменение. Результат гормонально активных опухолей из клеток коры надпочечников. Варианты опухолей: глюкостерома, глюкоандростерома.

Проявления гиперкортицизма:

- Вторичное ожирение.
- Артериальная гипертензия.
- Гипергликемия.
- Нарушения ВЭО (отеки, метаболический алкалоз, мышечная слабость).
- Сосудистые рисунки на коже (звёздочки розового или синеватого цвета). Пигментация на коже.
- Остеопороз.
- ИДС вторичные.
- Симптомы вирилизации у женщин. Аменорея у женщин.
- Слабость мышц, боли в мышцах и в суставах.
- Эмоциональные расстройства и изменения сознания.
- Формирование стероидных язв желудка.

Гонадотропные (ЛГ-продуцирующие и ФСГ-продуцирующие) аденомы гипофиза сложно диагностировать, поскольку они секретируют гормоны дискретно и в небольших количествах.

Тиреотропные (продуцирующие ТТГ) аденомы являются редко встречающимися образованиями (1% всех аденом гипофиза).

Пациентка В., 25 лет.

Исследование	Результат	Единицы	Норма лаборатории
Уровень АКТГ (утренние часы)	60	пг/мл	< 80
СТГ	20	нг/мл	< 10 нг/мл
ТТГ	3.1	мЕд/л	0.4 – 4.0
ЛТГ (пролактин)	220	мМЕ/мл	102-496
ФСГ	7.3	мМЕ/мл	Фолликулярная фаза 3.5-12.5
ЛГ	9.0	мЕД/мл	Фолликулярная фаза 1.0 – 14.0

Задание: дать заключение по анализу, обосновать.

Аденома гипофиза – самая частая причина гиперпитуитаризма (функционирующая, нефункционирующая). Крупные аденомы гипофиза, особенно нефункционирующие, могут вызывать гипопитуитаризм. К микроаденомам относят опухоли, размер которых не превышает 1 см. К макроаденомам относят опухоли, размер которых больше 1 см. Методами молекулярно-генетических исследований выявлен ряд генетических нарушений, связанных с аденомами гипофиза. Самыми изученными молекулярными нарушениями при аденомах гипофиза являются мутации G-белка. G-белок играет основную роль в преобразовании и передаче сигналов от поверхностных клеточных рецепторов СТРГ - соматотропин-рилизинг-гормона, ТТГ - тиреотропного гормона или ПТГ – паратиреоидного гормона к внутриклеточным эффекторам (например, аденилатциклазе). Затем эффекторы генерируют вторичные мессенджеры, в частности циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Идентифицировано 4 каузальных гена, связанных с наследственными аденомами гипофиза: *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA* и *AIP*.

30% всех клинически значимых аденом гипофиза составляют пролактиномы. Пролактинемия (повышение концентрации пролактина в

сыворотке крови) вызывает аменорею, галакторею, снижение либидо и бесплодие.

Опухоли, продуцирующие соматотропный гормон (СТГ), являются вторым по частоте типом функционирующих аденом гипофиза. Повышение уровня СТГ стимулирует секрецию в печени IGF-1, что и обуславливает клинические проявления заболевания. Если соматотропная аденома развивается у ребенка до момента закрытия зон роста в эпифизах трубчатых костей, высокий уровень СТГ и IGF-1 приводит к гигантизму. Гигантизм характеризуется общим увеличением размеров тела и непропорционально длинными конечностями. Если уровень СТГ повышается после закрытия зон роста, развивается акромегалия. При этом состоянии особенно выражены рост клеток кожи и мягких тканей, увеличение размеров внутренних органов (щитовидной железы, сердца, печени и надпочечников), а также костей лицевого черепа, кистей и стоп. Гигантизм также сопровождается признаками акромегалии.

Задание №27

Пациентка Э., 35 лет.

Исследование	Результат	Единицы	Норма лаборатории
Уровень АКТГ (утренние часы)	130	пг/мл	< 80
Кортизол	22	нмоль/л	< 650
СТГ	9	нг/мл	< 10 нг/мл
ТТГ	3.5	мЕд/л	0.4 – 4.0
ЛТГ (пролактин)	280	мкМЕ/мл	102-496
ФСГ	7.5	мМЕ/мл	Фолликулярная фаза 3.5-12.5
ЛГ	10.0	мЕД/мл	Фолликулярная фаза 1.0 – 14.0

Задание: дать заключение по анализу, обосновать.

Патология надпочечников.

В коре надпочечников образуются стероидные гормоны: глюкокортикостероиды (главным образом кортизол);

минералокортикостероиды, самым важным из которых является альдостерон; половые гормоны (эстрогены и андрогены).

Мозговое вещество надпочечника состоит из хромоаффинных клеток, которые синтезируют и секретируют катехоламины.

Синдром Иценко-Кушинга – первичная гиперплазия коры надпочечников (АКТГ независимая). Развивается редко в сравнении с АКТГ-зависимой формой. Проявления могут быть выражены минимально. На ранних стадиях развивается артериальная гипертензия, увеличение массы тела. Затем появляются более характерные признаки в виде избыточного отложения жировой ткани по центральному типу: лунообразное лицо и скопление жира на задней поверхности шеи и спине - «горб бизона». Развивается вторичный СД. Поскольку глюкокортикостероиды обладают иммуносупрессивным действием, повышен риск развития различных инфекций.

Гиперальдостеронизм – гиперсекреция или нарушение обмена альдостерона.

Формы – первичный и вторичный.

- **Первичный гиперальдостеронизм – синдром Конна.**

Причина – альдостерома коры надпочечников, которая вырабатывает минералокортикостероиды в автономном режиме.

Проявления: увеличение альдостерона в крови, подавление активности ренин-ангиотензиновой системы, увеличение реабсорбции натрия и калия в почках, гиперосмия, артериальная гипертензия (главный симптом), гипертрофия сердца. Диагноз «первичный гиперальдостеронизм» подтверждают повышенным отношением концентрации альдостерона в плазме крови к концентрации ренина в плазме крови.

- **Вторичный гиперальдостеронизм.**

Причины: при состояниях с уменьшением ОЦК и/или АД. Активация ренин-ангиотензиновой системы и увеличение продукции альдостерона. Отличие от

первичной формы – формирование системных отеков и абсолютный избыток натрия.

Гиперпродукция КА мозговым веществом надпочечников (гиперкатехоламинемия). Причина – гормонообразующие опухоли – феохромоцитомы и др.

Гипофункциональные состояния надпочечников. Гипокортицизм – недостаточная продукция и/или эффективность гормонов коры надпочечников.

Тотальные и парциальные формы.

Тотальный гипокортицизм может быть первичным (разрушение или дисфункция коры надпочечников) и вторичным (ятрогенный, опухоли гипоталамические и гипофизарные с нарушением продукции CRH и АКТГ).

Наибольшее клиническое значение имеют следующие формы:

Болезнь Аддисона.

Надпочечниковый криз.

Гипоальдостеронизм.

Болезнь Аддисона – первичный гипокортицизм (первичная хроническая недостаточность функций коры надпочечников). Тотальная форма.

- Аутоаллергическая природа этой патологии. Развивается иммунопатологическое воспаление в надпочечниках – аутоиммунный адреналит.

- Инфекционная природа – инфекционные адреналиты (при туберкулезе коры надпочечников – 20% случаев).

Патогенез: болезнь Аддисона обусловлена дефицитом кортикостероидов при избытке ПОМК и его дериватов.

кровотока и дилатации периферических сосудов из-за повышенной теплоотдачи. Отмечается непереносимость высоких температур, усиливается процесс потоотделения. Характерна потеря массы тела, несмотря на повышенный аппетит. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. У лиц с гипертиреозом имеет место тахикардия, усиленное сердцебиение и кардиомегалия, аритмии. Может развиваться хроническая сердечная недостаточность, особенно у пожилых лиц на фоне хронической болезни сердца. Нарушения нервно-мышечной системы включают тремор из-за высокой активности симпатической нервной системы, а также характерными являются гиперактивность, эмоциональная лабильность, тревога, нарушения концентрации внимания, бессонница. У пациентов отмечаются пристальный немигающий взгляд и широко открытые глаза вследствие симпатической гиперстимуляции мышцы, поднимающей верхнее веко. Офтальмопатия при болезни Грейвса приводит к экзофтальму (аномальному выпячиванию глазного яблока), при этом мышцы глазного яблока часто ослаблены. Со стороны ЖКТ нарушения связаны с симпатической гиперстимуляцией стенки кишечника, что приводит к усилению перистальтики, нарушению абсорбции и диарее. Происходит увеличение печени вследствие жировых изменений гепатоцитов.

Определение концентрации ТТГ в сыворотке крови — единственный эффективный скрининговый тест на гипертиреоз, так как концентрация этого гормона снижается даже на самых ранних стадиях заболевания, когда оно протекает субклинически. Низкая концентрация ТТГ в сыворотке обычно сопровождается повышением в сыворотке концентрации Т4.

Терапия. β -блокаторы для контроля симптомов, вызванных повышенным адренергическим тонусом, тионамид — для подавления синтеза новых гормонов, раствор йода — для подавления секреции гормонов щитовидной железы и лекарственные средства, ингибирующие преобразование Т4 в Т3.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ, базедова болезнь, болезнь Грейвса). Самая частая причина эндогенного гипертиреоза. Аутоиммунное заболевание. Генетические факторы играют важную роль в развитии болезни Грейвса. Характеризуется нарушением толерантности к тиреоидным аутоантигенам, в первую очередь к рецептору ТТГ. В результате вырабатываются следующие аутоантитела:

1. тиреоидстимулирующий иммуноглобулин. Это класс G антител, которые связываются с рецептором ТТГ и имитируют его эффекты. В результате происходит стимуляция аденилатциклазы, что в итоге увеличивает синтез и выделение тиреоидных гормонов;
2. иммуноглобулин, стимулирующий рост щитовидной железы за счет влияния на пролиферацию фолликулярного эпителия щитовидной железы. Данный Ig, также действующий на рецептор ТТГ;
3. ингибирующие ТТГ-связывающие иммуноглобулины. Данные антитела направлены против рецептора ТТГ и препятствуют адекватному связыванию ТТГ с рецептором эпителиальных клеток железы.

Инфильтративная офтальмопатия. Объем ретроорбитальной соединительной ткани и мышц глазного яблока увеличивается в результате:

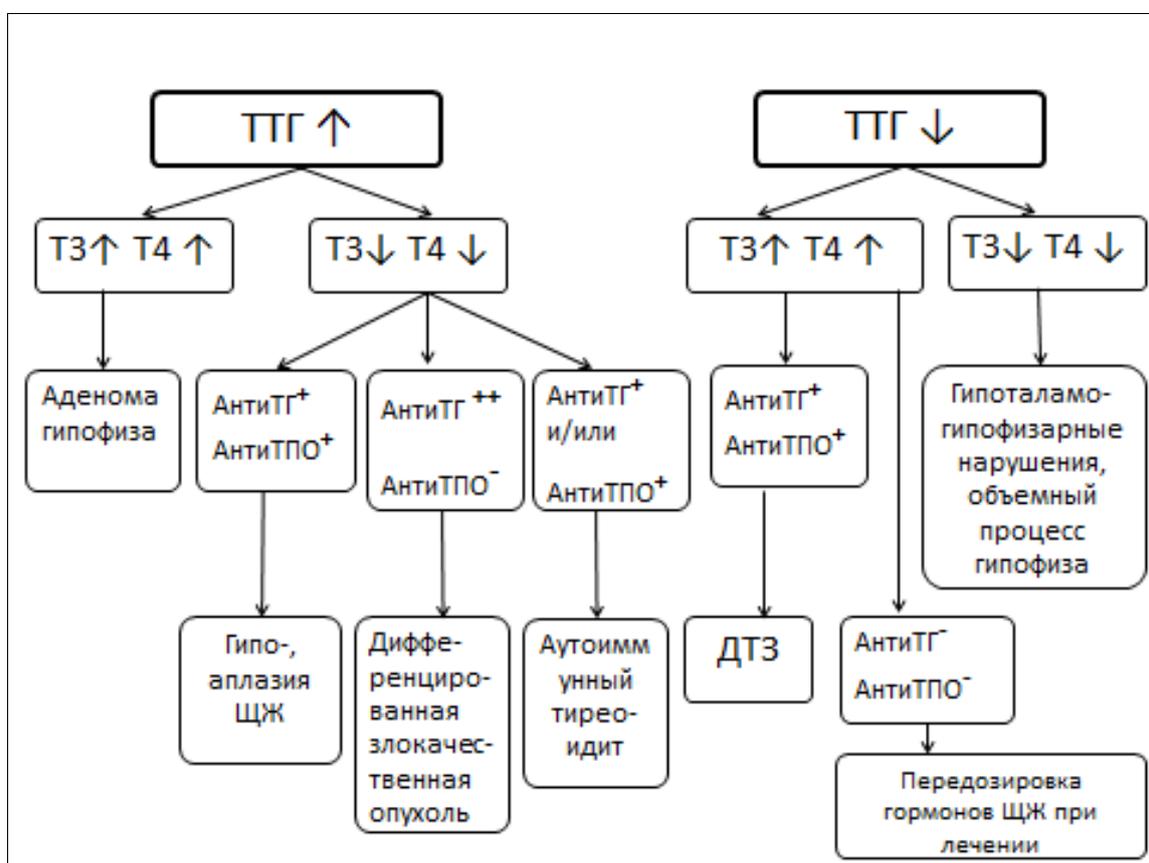
- существенной инфильтрации ретроорбитального пространства мононуклеарными клетками, в основном Т-лимфоцитами;
- воспалительного отека и набухания мышц глазного яблока;
- накопления компонентов внеклеточного вещества, например гидрофильных гликозаминогликанов гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата;
- увеличения количества адипоцитов (жировая инфильтрация).

Клинические проявления: диффузная гиперплазия щитовидной железы, офтальмопатия и дерматопатия.

При болезни Грейвса повышаются уровни свободных Т4 и Т3 и снижается уровень ТТГ. Стимуляция фолликулов щитовидной железы тиреоидстимулирующими Ig ведет к диффузному накоплению

радиоактивного йода в щитовидной железе, что видно при тиреорадиометрии. Лечение: β -блокаторы, действие которых направлено на симптомы, обусловленные повышенной активностью симпатической нервной системы (тахикардия, сердцебиение, тремор и тревога), терапевтические методы, снижения синтеза гормонов щитовидной железы: введение тионамидов (например, пропилтиоурацила), использование радиоактивного йода.

Таблица 2. Алгоритм интерпретации тиреоидных маркеров



РАЗДЕЛ 5. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Задание №29

Анализ крови

Показатели	Результат	Норма лаборатории
Гемоглобин	89 г/л	120.0 – 160.0 г/л
Эритроциты	$3.5 \times 10^{12}/л$	$3.9 - 5.0 \times 10^{12}/л$
Цветовой показатель	0.7	0.85 – 1.05
Ретикулоциты	1.5%	2 – 10%
Тромбоциты	$250 \times 10^9/л$	$180.0 - 320.0 \times 10^9/л$
Лейкоциты	$4.7 \times 10^9/л$	$4.0 - 9.0 \times 10^9/л$
Миелоциты	-	-
Юные	-	0-1%
Палочкоядерные	2%	1 – 6%
Сегментоядерные	65%	47 – 72%
Эозинофилы	2.5%	0.5 – 5%
Базофилы	0.5%	0 – 1%
Лимфоциты	24%	19 – 37%
Моноциты	6%	3 – 11%
СОЭ	22 мм/час	2 – 10 мм/час

Примечание:

Анизоцитоз++

Пойкилоцитоз ++

Гипохромия и микроцитоз эритроцитов

Железо сыворотки -5,2 мкмоль/л (N - 5.83 - 34.5 мкмоль/л)

Задание: дать обоснованное заключение по анализу крови.

Системный метаболизм железа регулируется циркулирующим полипептидным гормоном гепсидином, который контролирует всасывание железа с пищей из кишечника и высвобождение переработанного железа из макрофагов. Переваривание зерна, овощей и фруктов в желудке и двенадцатиперстной кишке вызывает высвобождение трехвалентного железа. Ферриредуктаза восстанавливает железо до двухвалентной формы, позволяя

ему проникать в клетку через трансмембранный канал - переносчик двухвалентного металла DMT1. Часть железа, попавшего в энтероцит, может храниться внутри в виде ферритина. Некоторое количество железа выходит из клетки через транспортный канал ферропортин, который локализован в плазматической мембране на аблюминальной или базолатеральной стороне энтероцита. При выходе из энтероцита железо быстро окисляется до трехвалентной формы и связывается трансферрином - белком плазмы, ответственным за транспорт железа в организме. Экспорт железа из двенадцатиперстной кишки может подавляться гепсидином. Связывание гепсидина с его рецептором, ферропортином, вызывает интернализацию последнего и последующую деградацию. В результате выход железа из энтероцита заметно снижается (рис. 1).

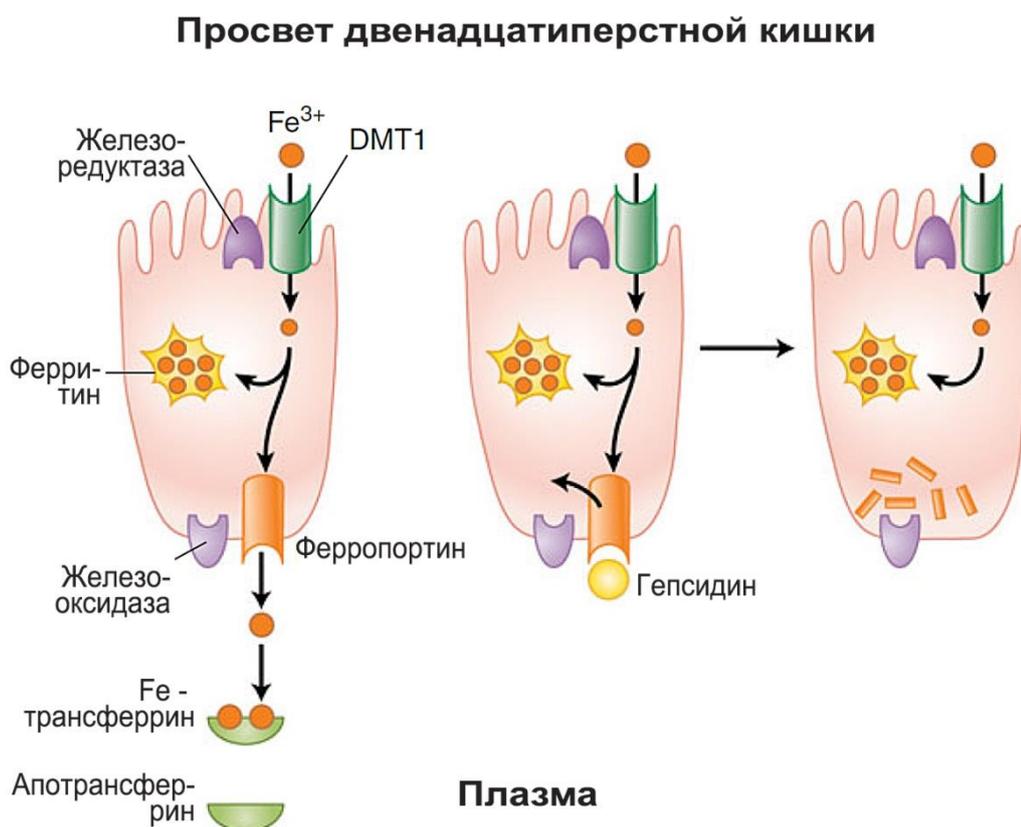


Рис. 1. Абсорбция и выход железа из энтероцита в двенадцатиперстной кишке. Железо (Fe^{3+}) внутри просвета двенадцатиперстной кишки превращается в Fe^{2+} , которое попадает в клетку через транспортер двухвалентных металлов (DMT1) и выходит из клетки на другой (аблюминальной) стороне через ферропортин, а затем окисляется до Fe^{3+} . Связывание главного регулятора гепсидина с ферропортином (в центре)

вызывает быструю интернализацию и деградация (справа) ферропортина, тем самым блокируя дальнейший выход железа из клетки.

Значительная часть диетического железа находится в форме гемоглобина и миоглобина в мясе и других источниках животного происхождения. После протеолитической деградации этих белков в желудке и проксимальном отделе кишечника, гем высвобождается и неповрежденным всасывается в энтероцитах, где он расщепляется гемоксигеназой, в результате чего высвобождается железо, которое либо хранится в виде ферритина, либо выходит из клетки через ферропортин. Белок плазмы трансферрин прочно связывает трехвалентное железо. Это эффективно защищает ткани и клетки от токсичности «свободного» железа. Более 90% трансферин-связанного железа в плазме поступает в эритроидные клетки костного мозга и включается в гем гемоглобина. У пациентов с неэффективным эритропоэзом или гипоплазией костного мозга только небольшая часть циркулирующего Fe-трансферрина включается в эритроциты.

Дефицит железа - самая распространенная причина анемии во всем мире. В подавляющем большинстве случаев это связано с кровопотерей. Меноррагия и беременность часто приводят к дефициту железа у женщин детородного возраста. Желудочно-кишечное кровотечение встречается у мужчин и женщин всех возрастных групп при различных заболеваниях, включая варикозное расширение вен пищевода, гастрит, язвенную болезнь, дивертикулы, полипы, рак и геморрой. У пациентов с мальабсорбцией верхних отделов кишечника, например, при целиакии, развивается анемия из-за нарушения усвоения железа из двенадцатиперстной кишки. Младенцы, чей рацион состоит в основном из коровьего молока, часто страдают железodefицитом. Хотя неправильное питание - редкая причина дефицита железа, подростки подвергаются риску, если их рацион питания нарушен. Поскольку эффективность абсорбции железа снижается при низких

показателях pH желудочного сока, пожилые люди с ахлоргидрией подвержены повышенному риску дефицита железа.

Признаки и симптомы дефицита железа в первую очередь зависят от степени выраженности анемии. Однако есть клинические особенности, связанные именно с дефицитом железа. И дети, и взрослые могут проявлять потребность употреблять в пищу неперевариваемые вещества, такие как глина (геофагия) или лед (пагофагия). У пациентов с тяжелым дефицитом железа могут быть вогнутые ногтевые ложа (койлонихия), трещины по углам рта. У детей с дефицитом железа могут быть когнитивные нарушения.

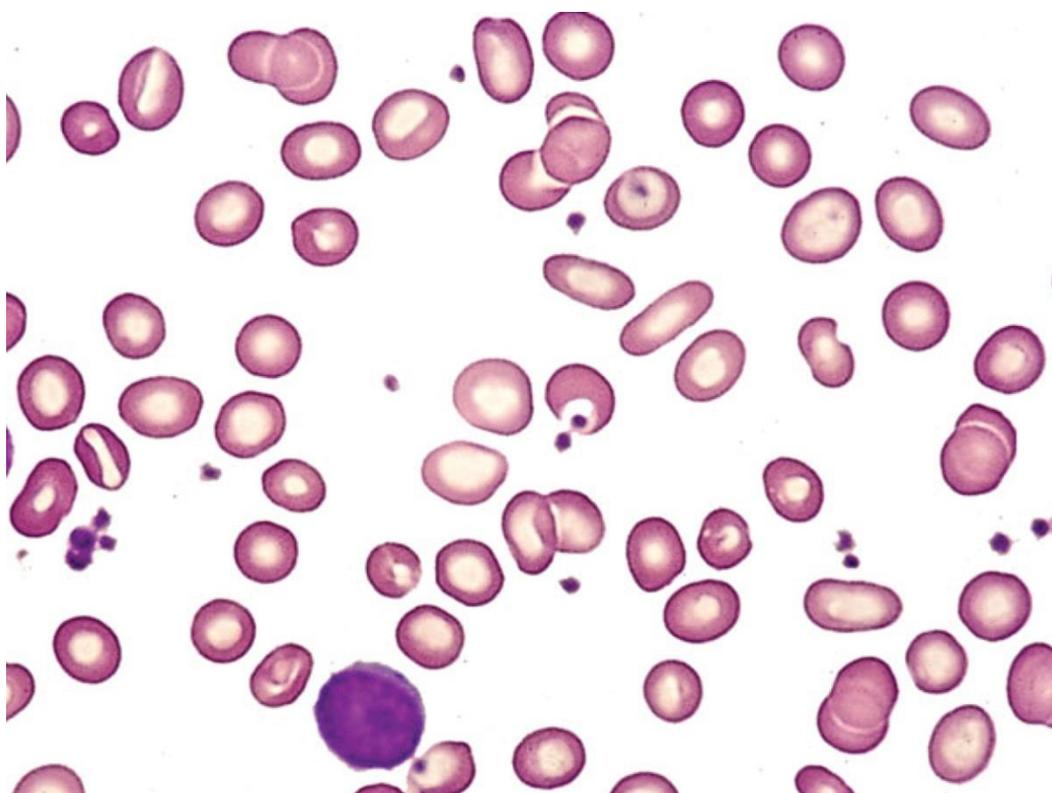


Рис. 2. Мазок крови пациента с тяжелой железodefицитной анемией.

Развитие дефицита железа можно отследить по изменению результатов лабораторных исследований. Начальный дефицит железа характеризуется нормальными показателями гемоглобина, гематокрита, количеством эритроцитов и уровнем сывороточного железа, однако при этом отсутствуют запасы железа в крови, печени и макрофагах. Поскольку дефицит железа прогрессивно становится более выраженным, среднее значение объема

эритроцитов падает, а затем снижаются уровни гематокрита и гемоглобина. За это время уровни ферритина и железа в сыворотке падают, тогда как железосвязывающая способность сыворотки (общий трансферрин) повышается. При дальнейшем обострении дефицита у пациента усиливается анемия, а затем микроцитоз сопровождается гипохромией, снижением средней концентрации гемоглобина эритроцитов. В мазке крови выявляются мелкие эритроциты с усилением центральной бледности и аномалиями формы эритроцитов, включая формы карандаша. Эти морфологические изменения показаны на рисунке 2.

Задание №30

Анализ крови

Показатели	Результат	Норма лаборатории
Гемоглобин	55 г/л	120.0 – 160.0 г/л
Эритроциты	$1.1 \times 10^{12}/л$	$3.9 - 5.0 \times 10^{12}/л$
Цветовой показатель	1.6	0.85 – 1.05
Ретикулоциты	2%	2 – 10%
Тромбоциты	$90 \times 10^9/л$	$180.0 - 320.0 \times 10^9/л$
Лейкоциты	$2.7 \times 10^9/л$	$4.0 - 9.0 \times 10^9/л$
Миелоциты	-	-
Юные	-	0-1%
Палочкоядерные	4%	1 – 6%
Сегментоядерные	66%	47 – 72%
Эозинофилы	2%	0.5 – 5%
Базофилы	-	0 – 1%
Лимфоциты	26%	19 – 37%
Моноциты	2%	3 – 11%
СОЭ	30 мм/час	2 – 10 мм/час

Примечание:

Макроцитоз эритроцитов, мегалоциты

Анизоцитоз ++

Пойкилоцитоз ++

Обнаружено повышение гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в сыворотке крови пациента.

Задание: дать обоснованное заключение по анализу крови.

При мегалобластных анемиях нарушается синтез ДНК. Происходит замедление или остановка клеточного деления во время S-фазы синтеза ДНК. Большинство клеток с такими дефектами гибнут путем апоптоза уже в костном мозге, что приводит к снижению продукции циркулирующих клеток (неэффективность кроветворения). Основная причина мегалобластной анемии - это дефицит витаминов - кобаламина (витамина В₁₂) или фолиевой кислоты, которые необходимы для репликации и восстановления ДНК. Важно, что проявления затрагивают и другие ткани, клетки которых постоянно пролиферируют и дифференцируются, например, желудочно-кишечный тракт.

Для абсорбции витамина В₁₂ необходимо наличие внутреннего фактора, который секретируют париетальные клетки слизистой оболочки фундального отдела желудка. Витамин В₁₂ высвобождается в желудке из комплекса с белками пищи под действием пепсина и связывается с R-белком слюны (кобалофилином). В двенадцатиперстной кишке связанный витамин В₁₂ высвобождается под действием панкреатических протеаз и связывается с внутренним фактором. Этот комплекс транспортируется в подвздошную кишку, где подвергается эндоцитозу энтероцитами, экспрессирующими на поверхности рецепторы внутреннего фактора. В этих клетках витамин В₁₂ связывается с главным белком-носителем, транскобаламином II, и секретируется в плазму. Транскобаламин II доставляет витамин В₁₂ в печень и другие клетки организма, в том числе в клетки костного мозга и желудочно-кишечного тракта.

Среди молекул, синтез которых зависит от фолатов, биологически наиболее важной является дезокситимидинмонофосфат, поскольку эта молекула необходима для синтеза ДНК. Таким образом, подавление синтеза ДНК в результате дефицита как витамина В₁₂, так и фолиевой кислоты служит непосредственной причиной мегалобластоза. Существуют три

главные причины дефицита фолиевой кислоты: (1) сниженное поступление в организм; (2) повышенная потребность; (3) нарушения утилизации.

Кобаламин и фолиевая кислота играют решающую роль в производстве строительных блоков для синтеза ДНК. Недостаток этих витаминов приводит к нарушению деления клеток и неблагоприятным последствиям, особенно в пролиферирующих органах и тканях, таких как костный мозг и эпителий желудочно-кишечного тракта.

Нарушение синтеза ДНК, вызванное дефицитом кобаламина или фолиевой кислоты, приводят мегалобластическим аномалиям в костном мозге и периферической крови. В костном мозге обнаруживается гиперплазия предшественников эритроидных клеток. Мегалобласты становятся все крупнее на каждом последующем этапе развития эритроидных клеток. Хотя цитоплазматическая дифференцировка, оцениваемая по увеличению продукции гемоглобина, остается нормальной, ядерное созревание задерживается и это явление называется ядерно-цитоплазматической диссинхронией. Из-за неполного восстановления ДНК мегалобластные клетки могут приобретать не клональные хромосомные аномалии. Эти клетки-предшественники эритроидных клеток дефектны и разрушаются в костном мозге до их созревания до ретикулоцитов и выхода в периферическое кровообращение. Эритропоэз становится не эффективным. Миелоидные предшественники обнаруживают аналогичные нарушения: увеличенный размер и замедленное созревание ядра. Повышенная скорость апоптоза клеток-предшественников приводит к увеличению уровня неконъюгированного билирубина в сыворотке и повышению сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Количество ретикулоцитов при мегалобластной анемии низкое в связи с неэффективным эритропоэзом. При тяжелых формах мегалобластных анемий количество лейкоцитов и тромбоцитов также часто уменьшается, но редко до уровня, который приводит к риску инфицирования или кровотечений у пациента. Диагностическое значение имеет наличие

нейтрофилов с увеличенным количеством долей, называемых гиперсегментированными.

Определение низкого уровня кобаламина в сыворотке крови - первый шаг в постановке диагноза. Если уровень кобаламина находится на нижней границе нормального диапазона, дефицит кобаламина может быть подтвержден повышением уровня метилмалоната и гомоцистеина в сыворотке. Около половины пациентов с данной формой анемии будут иметь антитела в сыворотке против внутреннего фактора Кастла. Гематологические и желудочно-кишечные проявления дефицита фолиевой кислоты идентичны проявлениям дефицита кобаламина. В том и другом случае характерен мегалобластный тип кроветворения. Однако имеется существенное отличие: у пациентов с дефицитом фолиевой кислоты неврологические проявления развиваются редко. При дефиците фолиевой кислоты уровень гомоцистеина в сыворотке повышен (как и в случае дефицита кобаламина), а уровень метилмалоната в сыворотке в норме (в отличие от дефицита кобаламина). Это и является объяснением отсутствия неврологической симптоматики при дефиците фолиевой кислоты. Функция аденозилкобаламина в синтезе жирных кислот не нарушается при дефиците фолиевой кислоты, а, следовательно, отсутствуют расстройства в периферической и центральной нервной системе.

Анализ крови

Показатели	Результат	Норма лаборатории
Гемоглобин	30 г/л	120.0 – 160.0 г/л
Эритроциты	$1.0 \times 10^{12}/л$	$3.9 – 5.0 \times 10^{12}/л$
Цветовой показатель	1.2	0.85 – 1.05
Ретикулоциты	0.2%	2 – 10%
Тромбоциты	$35 \times 10^9/л$	$180.0 – 320.0 \times 10^9/л$
Лейкоциты	$1.5 \times 10^9/л$	$4.0 – 9.0 \times 10^9/л$
Миелоциты	-	
Юные		0-1%
Палочкоядерные	1%	1 – 6%
Сегментоядерные	35.0%	47 – 72%
Эозинофилы	-	0.5 – 5%
Базофилы	-	0 – 1%
Лимфоциты	60%	19 – 37%
Моноциты	5.0%	3 – 11%
СОЭ	37 мм/час	2 – 10 мм/час

Задание: дать обоснованное заключение по анализу крови.

Патологические процессы, которые непосредственно повреждают стволовые клетки, либо нарушают процесс кроветворения в костном мозге, приводят к уменьшению количества, а иногда и функции циркулирующих клеток крови. Эти заболевания костного мозга часто вызывают панцитопению, снижение количества циркулирующих эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Микроскопическое исследование костного мозга с помощью аспирации и биопсии имеет решающее значение при оценке пациентов с панцитопенией. Аплазия костного мозга возникает из-за генетических изменений в кроветворной стволовой клетке, либо из-за спонтанных или вызванных внешними воздействиями мутаций, например, при действии лекарственных препаратов, токсинов или вирусных инфекций. Генетическое повреждение может либо нарушить способность стволовых клеток к пролиферации и дифференцировке, либо привести к нарушению дифференцировки путем индукции неоантигена в стволовой клетке и ее потомстве, что запускает иммунную деструкцию за счет действия

цитотоксических Т-лимфоцитов. Наиболее частая причина аплазии костного мозга – ятрогенная, вызванная лекарственными препаратами или лучевой терапией. У пациентов, получавших химиотерапевтические средства или лучевую терапию, может развиться панцитопения из-за подавления костномозгового кроветворения. Возникающая при этом миелосупрессия предсказуема, зависит от дозы воздействующих агентов и она обратима. Однако некоторые лекарства и вирусные инфекции могут вызывать необратимую апластическую анемию. В ряде случаев причину установить не удается, тогда форму патологии определяют как идиопатическую апластическую анемию.

Задание №32

Анализ крови пациента Л., 18 лет

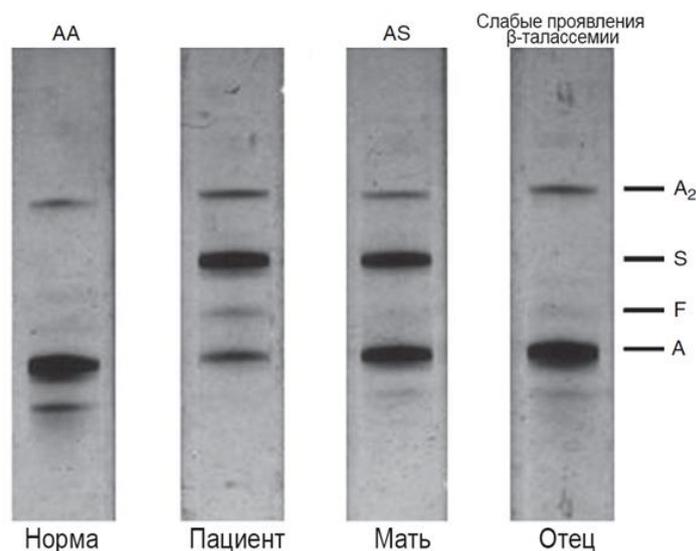
Показатели	Результат	Норма лаборатории
Гемоглобин	130 г/л	120.0 – 160.0 г/л
Эритроциты	$4.2 \times 10^{12}/л$	$3.9 - 5.0 \times 10^{12}/л$
Цветовой показатель	0.95	0.85 – 1.05
Ретикулоциты	2.9%	2 – 10%
Тромбоциты	$290 \times 10^9/л$	$180.0 - 320.0 \times 10^9/л$
Лейкоциты	$27.0 \times 10^9/л$	$4.0 - 9.0 \times 10^9/л$
Миелобласты	-	-
Промиелоциты	-	-
Миелоциты	-	-
Юные	8%	0-1%
Палочкоядерные	21%	1 – 6%
Сегментоядерные	55%	47 – 72%
Эозинофилы	1%	0.5 – 5%
Базофилы	0%	0 – 1%
Лимфоциты	12%	19 – 37%
Моноциты	3%	3 – 11%
СОЭ	28 мм/час	2 – 10 мм/час

Задание: дать обоснованное заключение по анализу крови.

Лейкоцитоз — характерный признак воспалительных реакций, особенно индуцированных бактериальными инфекциями. Количество

лейкоцитов обычно повышается до $15-20 \times 10^9/\text{л}$. Первоначально лейкоцитоз обусловлен усиленным высвобождением клеток из постмитотического пула костного мозга под влиянием цитокинов TNF и IL-1. Происходит в основном увеличение количества незрелых нейтрофилов в крови, что определяется как сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Индукция пролиферации клеток-предшественников в костном мозге происходит также под влиянием длительных инфекций, вызывая повышение продукции колониестимулирующего фактора. В костном мозге повышается продукция лейкоцитов для компенсации их потерь в ходе воспаления. Большинство бактериальных инфекций приводят к нейтрофилии - абсолютному повышению в крови числа нейтрофилов. Первоначальной реакцией со стороны крови является транзиторное снижение числа циркулирующих лейкоцитов за счет их маргинации и эмиграции. Затем происходит активация костномозгового кроветворения и его отдельных ростков кроветворения.

Задание №33



Задание: с помощью данных электрофореза определите тип анемии у пациента.

Талассемии - это группа наследственных заболеваний, при которых мутации в генах альфа-глобина или бета-глобина приводят к нарушению

синтеза гемоглобина и микроцитарной анемии различной степени тяжести. Талассемии подразделяются на альфа (α) или бета (β), согласно тому, какие гены глобина являются дефектными. При гетерозиготном варианте болезнь обычно протекает бессимптомно, тогда как люди, унаследовавшие гены талассемии от каждого из родителей часто имеют опасные для жизни клинические проявления.

Эритроциты плода содержат преимущественно Hb F ($\alpha_2\gamma_2$). Незадолго до рождения происходит резкий переход от синтеза гамма-глобина к синтезу β -глобина, который завершается к возрасту 6 - 8 месяцев. Начиная с этого возраста, более 95% гемоглобина в нормальных эритроцитах составляет HbA ($\alpha_2\beta_2$) взрослых индивидуумов. Оставшиеся 5% гемоглобина состоят из двух минорных компонентов - HbA₂ и HbF. Молекулярная основа перехода от синтеза γ -глобина к синтезу β -глобина остается одной из важнейших проблем гематологии, расшифровка этого механизма будет играть решающую роль в понимании патогенеза и создании новых прогрессивных методов лечения не только β -талассемии, но и серповидно-клеточной анемии. При талассемиях нарушен синтез бета цепей глобина и появление избытка свободных альфа цепей глобина является важным звеном патогенеза этих заболеваний. Избыточное содержание альфа-цепей глобина крайне токсично, так как приводит к образованию нерастворимых включений в созревающих эритроцитах, что и является причиной последующей деструкции клеток красной крови.

Бета-талассемия. Лица, унаследовавшие мутацию, ведущую к развитию β -талассемии от одного из родителей и нормальный ген β -глобина от другого – гетерозиготы. В этом случае патология обозначается как малая β -талассемия. Лица, унаследовавшие одну и ту же мутацию β -талассемии от каждого родителя являются истинными гомозиготами. Поскольку множественные типы мутаций могут вызывать β -талассемию, индивидуум часто наследует разные мутации от каждого родителя и, следовательно, выявляется сложное гетерозиготное носительство β -талассемии.

Мутации, вызывающие β -талассемии, подразделяют на 2 вида:

- мутации β^0 , ассоциированные с отсутствием синтеза β -цепей;
- мутации β^+ , характеризующиеся сниженным синтезом β -цепей.

Секвенирование измененных при β -талассемии генов показало, что существует более 100 различных каузальных мутаций, в основном точечных. Поскольку вырабатывается недостаточное количество β -глобина, наблюдается дефицит количества гемоглобина в эритроците. Средняя концентрация клеточного гемоглобина и его средний клеточный объем уменьшаются. Производство красных клеток нарушается из-за интрамедуллярной деструкции предшественников эритроидных клеток (неэффективный эритропоэз). Кроме того, снижается выживаемость циркулирующих эритроцитов. Эти аномалии в незначительной степени присутствуют у гетерозиготных носителей и в значительной степени у гомозиготных или сложных гетерозиготных носителей. У пациентов с тяжелой анемией фиксируется повышенная выработка эритропоэтина, что стимулирует эритропоэз в костном мозге всех костей, а также в экстрамедуллярных участках печени и селезенки, что приводит к увеличению этих органов. Дисбаланс цепей глобина приводит к усиленному разрушению эритроидных клеток. Некоторое количество α -глобина связывается с γ -глобином с образованием HbF, который и является доминирующим в эритроцитах пациентов с тяжелыми типами β -талассемии. Оставшийся свободный α -глобин плохо растворим и образует осадок, при этом его гемовые группы самоокисляются, высвобождая токсичные активные формы кислорода, которые повреждают мембрану эритроидной клетки, что приводит к распознаванию и разрушению макрофагами этих клеток в костном мозге, печени и селезенке. Как и при других заболеваниях, характеризующихся неэффективным эритропоэзом, β -талассемия приводит к усилению всасывания железа из кишечника и прогрессирующей перегрузке железом. Усиленное разрастание эритроидных клеток внутри полостей костного мозга может привести к костным аномалиям. Тяжелая форма β -

талассемии начинается в возрасте около 6 месяцев при переходе с синтеза гамма-глобина на бета-глобин. Эритроциты выражено микроцитарны и характеризуются различиями в размере и форме. У пациентов с β^0/β^0 -талассемией почти весь гемоглобин - это HbF. Пациенты с β^+/β^0 или β^+/β^+ имеют различное количество HbA, который связан с HbF. Фиксируется насыщение трансферрином и ферритином. При гетерозиготном носительстве β -талассемии симптомы, как правило, отсутствуют и эти люди имеют нормальную продолжительность жизни.

Основой лечения тяжелых форм талассемии является переливание эритроцитов и спленэктомия. Адекватная программа переливания предотвращает развитие деформаций скелета и формирование сердечной недостаточности с высоким выбросом. Возможна трансплантация стволовых клеток. Патофизиология большой β -талассемии обосновывает необходимость разработки фармакологических агентов, которые индуцируют экспрессию γ -глобина и, в перспективе, эффективную генную терапию.

Альфа-талассемия. Распространенность этой формы несколько ниже, чем β -талассемии. Существует четыре типа α -талассемии, в зависимости от того, сколько генов отсутствует в связи с делецией гена. Генотипы при α -талассемии ($-\alpha/\alpha\alpha$, $-\alpha/-\alpha$, $- -/\alpha\alpha$, $- -/-\alpha$, и $- -/- -$) коррелируют с клиническими фенотипами в соответствии с количеством генов α -глобина удаленных в результате делеции. Анемия развивается вследствие отсутствия адекватного количества гемоглобина, а также действия избытка неспаренных β -, γ - и δ -цепей, тип которых варьирует в зависимости от возраста. У новорожденных с α -талассемией при избытке неспаренных γ -цепей образуются γ_4 -тетрамеры, известные как гемоглобин Бартса, тогда как у детей старшего возраста и взрослых избыток β -глобина образует β_4 -тетрамеры, известные как HbH. Поскольку свободные β - и γ -цепи более растворимы, чем свободные α -цепи, образуются вполне стабильные гомотетрамеры. Гемолиз и неэффективный гемопоэз менее тяжелые, чем при β -талассемиях.

Анализ крови

Показатели	Результат	Норма лаборатории
Гемоглобин	81 г/л	120.0 – 160.0 г/л
Эритроциты	$2.7 \times 10^{12}/л$	$3.9 – 5.0 \times 10^{12}/л$
Цветовой показатель	0.9	0.85 – 1.05
Ретикулоциты	1%	2 – 10%
Тромбоциты	$85 \times 10^9/л$	$180.0 – 320.0 \times 10^9/л$
Лейкоциты	$75 \times 10^9/л$	$4.0 – 9.0 \times 10^9/л$
Эозинофилы	-	0,5 – 5%
Базофилы	-	0 – 1%
Миелобласты	79%	-
Промиелоциты	-	-
Миелоциты	-	-
Юные	-	0-1%
Палочкоядерные	1%	1 – 6%
Сегментоядерные	15%	47 – 72%
Лимфоциты	5%	19 – 37%
Моноциты		3 – 11%
СОЭ	66 мм/час	2 – 10 мм/час

Примечание: выявлены антигенные маркеры CD33, CD13 при иммунном фенотипировании. Обнаружена хромосомная перестройка inv(16).

Задание: дать обоснованное заключение по анализу крови.

В патофизиологии актуальной является классификация злокачественных заболеваний системы лейкоцитов, предложенная Robbins и Cotran (Pathologic Basis of Disease, 2021г.), которая опирается на классификацию ВОЗ.

Злокачественные болезни лейкоцитов подразделяют на 3 категории:

1. Лимфоидные неоплазии: В-, Т- и NK-клеточного происхождения.

- пре-В-клеточные неоплазии (без созревания В-клеток);
- периферические В-клеточные неоплазии (с дифференцировкой клеток);
- пре-Т-клеточные неоплазии (без созревания Т-клеток);

- периферические Т-клеточные и НК-клеточные неоплазии (с дифференцировкой клеток);
- лимфомы (лимфома Ходжкина).

2. Миелоидные неоплазии:

- острые миелоидные лейкозы - ОМЛ - незрелые клетки-предшественники в КМ - бласты;
- миелодиспластические синдромы – МДС (неэффективный гемопоэз приводит к цитопении);
- миелопролиферативные заболевания (хронический миелоидный лейкоз (лейкемия); полицитемия);

3. Гистиоцитозы - редкие пролиферативные нарушения системы макрофагов и дендритных клеток (гистиоцитоз клеток Лангерганса).

Острая миелоидная лейкемия (ОМЛ) — это опухоль, образующаяся из гемопоэтической клетки-предшественника в результате приобретенных онкогенных мутаций, нарушающих дифференцировку, что приводит к накоплению в костном мозге незрелых миелобластов. Остановка развития клеток миелоидной линии приводит к недостаточности костного мозга, связанной с анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией. ОМЛ может возникнуть в любом возрасте, частота ее увеличивается с возрастом. Пик заболевания приходится на возраст старше 60 лет. ОМЛ, возникшая *de novo* у молодых взрослых, обычно ассоциируется со сбалансированными хромосомными перестройками, особенно $t(8;21)$, $inv(16)$ и $t(15;17)$. Генетические aberrации, возникающие при ОМЛ, повреждают гены, кодирующие факторы транскрипции, необходимые для нормальной миелоидной дифференцировки. Так, две наиболее частые хромосомные перестройки, $t(8;21)$ и $inv(16)$, повреждают гены *CBF-1a* и *CBF-1β* соответственно. Эти два гена кодируют полипептиды, которые связываются между собой, образуя фактор транскрипции CBF-1a/CBF-1β, необходимый для нормального гемопоэза. Итог – блок созревания миелоидных клеток.

Миелодиспластические синдромы - группа клональных нарушений стволовых клеток. Характерен неэффективный гемопоэз и риск трансформации в ОМЛ. Костный мозг замещен клональными потомками неопластической стволовой клетки, они способны к неэффективной и беспорядочной дифференцировке. В периферической крови имеет место цитопения.

Задание №35

Анализ крови

Показатели	Результат	Норма лаборатории
Гемоглобин	95 г/л	120.0 – 160.0 г/л
Эритроциты	$3.7 \times 10^{12}/л$	$3.9 – 5.0 \times 10^{12}/л$
Цветовой показатель	0.85	0.85 – 1.05
Ретикулоциты	-	2 – 10%
Тромбоциты	$320 \times 10^9/л$	$180.0 – 320.0 \times 10^9/л$
Лейкоциты	$120 \times 10^9/л$	$4.0 – 9.0 \times 10^9/л$
Промиелоциты	6%	-
Миелоциты	19%	-
Метамиелоциты	19%	0-1%
Палочкоядерные	12%	1 – 6%
Сегментоядерные	22%	47 – 72%
Эозинофилы	8%	0.5 – 5%
Базофилы	5%	0 – 1%
Лимфоциты	9%	19 – 37%
Моноциты		3 – 11%
СОЭ	10 мм/час	2 – 10 мм/час

Примечание: Методом ПЦР обнаружен химерный ген *BCR-ABL*.

Задание: дать обоснованное заключение по анализу крови.

Хроническая миелоидная лейкемия отличается от других миелопролиферативных заболеваний наличием гибридного гена *BCR-ABL*, состоящего из гена *BCR* на 22-й хромосоме и гена *ABL* на 9-й хромосоме. *BCR-ABL* детерминирует синтез конститутивно активной тирозинкиназы *BCR-ABL*. В 90% случаев *BCR-ABL* образуется в результате реципрокной транслокации $t(9;22)$. Источником хронической миелоидной лейкемии

служит плюрипотентная стволовая клетка. Компонент BCR гибридного белка BCR-ABL содержит домен димеризации, который самоассоциируется, активируя компонент ABL тирозинкиназы. Последний, в свою очередь, фосфорилирует белки, индуцирующие пролиферацию и выживание клеток теми же путями, что и гемопоэтические факторы роста, включая пути RAS, JAK, STAT и АКТ. BCR-ABL стимулирует пролиферацию преимущественно гранулоцитарных и мегакариоцитарных клеток-предшественников, а также вызывает аномальное высвобождение из костного мозга в кровь незрелых гранулоцитов. В костном мозге обнаруживается увеличение количества созревающих клеток-предшественников гранулоцитов, в первую очередь эозинофилов и базофилов. Мегакариоцитов также становится больше, уровень эритроидных клеток-предшественников в норме или слегка снижен. Хроническая миелоидная лейкемия прогрессирует медленно. Через различные периоды времени (в среднем 3 года) начинается фаза ускорения, характеризующаяся нарастанием анемии и тромбоцитопении, иногда сопровождающихся повышением количества базофилов. Через 6-12 месяцев фаза ускорения завершается клинической картиной, напоминающей острую лейкемию (бластный криз).

Анализ крови

Показатели	Результат	Норма лаборатории
Гемоглобин	219 г/л	120.0 – 160.0 г/л
Эритроциты	$7.9 \times 10^{12}/л$	3.9 – 5.0
Цветовой показатель		0.85 – 1.05
Ретикулоциты	3.1%	2 – 10%
Тромбоциты	$650 \times 10^9/л$	180.0 – 320.0
Лейкоциты	$15.0 \times 10^9/л$	4.0 – 9.0
Миелоциты		
Юные	1%	0-1%
Палочкоядерные	10%	1 – 6
Сегментоядерные	55%	47 – 72
Эозинофилы	4%	0,5 – 5
Базофилы	1%	0 – 1
Лимфоциты	24%	19 – 37
Моноциты	5%	3 – 11
СОЭ	1 мм/час	2 – 10 мм/час

Примечание: Методом ПЦР обнаружена мутация тирозинкиназы JAK2.

Задание: дать заключение по анализу крови.

Истинная полицитемия ассоциируется с активирующими точечными мутациями гена тирозинкиназы JAK2, которая участвует в передаче сигнала по пути JAK/STAT, регулирующем рецепторы гемopoэтических факторов роста, включая рецептор эритропоэтина. Потребность клеток-предшественников в эритропоэтине и других гемopoэтических факторах роста заметно снижена вследствие конститутивной сигнализации, опосредуемой JAK2. Соответственно, уровень эритропоэтина в сыворотке при истинной полицитемии очень низкий. Повышенный гематокрит приводит к увеличению вязкости крови и, следовательно повышается агрегация форменных элементов. Эти гемодинамические факторы вместе с тромбоцитозом и нарушением функций тромбоцитов делают пациентов с истинной полицитемией подверженными и тромбозу, и кровотечениям.

Истинная полицитемия по классификации ВОЗ относится к миелоидным неоплазиям, к группе миелопролиферативных заболеваний.

Задание №37

Анализ крови

Показатели	Результат	Норма лаборатории
Гемоглобин	135 г/л	120.0 – 160.0 г/л
Эритроциты	$4.7 \times 10^{12}/л$	$3.9 - 5.0 \times 10^{12}/л$
Цветовой показатель	0.95	0.85 – 1.05
Ретикулоциты	-	2 – 10%
Тромбоциты	$180 \times 10^9 /л$	$180.0 - 320.0 \times 10^9 /л$
Лейкоциты	$1.0 \times 10^9 /л$	$4.0 - 9.0 \times 10^9 /л$
Миелоциты	-	-
Юные	-	0-1%
Палочкоядерные	0%	1 – 6%
Сегментоядерные	7%	47 – 72%
Эозинофилы	-	0.5 – 5%
Базофилы	-	0 – 1%
Лимфоциты	65%	19 – 37%
Моноциты	28%	3 – 11%
СОЭ	55 мм/час	2 – 10 мм/час

Задание: дать обоснованное заключение по анализу крови

Агранулоцитоз. Снижение общего количества лейкоцитов ниже $1,0 \times 10^9 /л$ за счет падения количества гранулоцитов приводит к патологическому состоянию, которое проявляется повышенной восприимчивостью организма к инфекционным агентам. Выделяют миелотоксическую форму, связанную с подавлением клеток-предшественников миелопоэза в костном мозге; иммунную форму – при действии экзогенных неполноценных антигенов (гаптенов) – в основном лекарственных препаратов, которые образуют полноценные АГ на гранулоцитарных клетках. Кроме того, отдельно выделяют аутоиммунную форму, характерную при развитии лимфом, коллагенозах и ряде других патологий.

Анализ крови

Показатели системы гемостаза	Результат	Норма лаборатории
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	30.0	26-35 сек индекс АЧТВ 0.8-1.2
Протромбиновое время (ПТВ)	13.4	11.5-14.5 сек
Протромбиновый индекс (ПТИ)	112	80-120 %
Протромбин по Квику	139	70-130 %
Концентрация фибриногена по Клауссу	2.3	1.8-3.5 г/л
Тромбиновое время (ТВ)	16.8	14-21 сек
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), орто-фенантролиновый тест	3.40	$3.36-4.00 \times 10^{-2}$ мг/мл
Плазменный антитромбин	90	75-125 %
Волчаночный антикоагулянт скрининговый тест, LA1 время		31-44 сек
Волчаночный антикоагулянт подтверждающий тест, LA2 время R=LA1/LA2		30-38 сек R=0.8-1.2
D-димер		0.17-4.4 мг/л
Концентрация тромбоцитов	78.1	180-400 тыс/мкл
Индуцируемая агрегация тромбоцитов:	ИАТ (суммирующий индекс агрегации тромбоцитов)	
АДФ	51	60-90 %
Коллаген	58	50-100 %
Ристоцетин	72	55-100 %
Фактор Виллебранда	108.3	58-172 %
Плазминоген	92	75-150 %

Задание: дать обоснованное заключение по нарушению в системе гемостаза пациента.

Гемостаз – система обеспечения и сохранения жидкого состояния крови и ОЦК путем предупреждения и остановки кровотечений.

Имеет 3 звена:

- I. Сосудистое звено (аномалии сосудистой стенки).
- II. Клеточное звено (дефицит или дисфункция тромбоцитов).
- III. Система свертывания (каскад коагуляции).

Оценка системы гемостаза:

- **Протромбиновое время** - для оценки внешнего и общего путей коагуляции при добавлении экзогенного тканевого тромбопластина и Ca^{2+} (измеряют в секундах). Удлинение протромбинового времени наблюдается при дефиците или дисфункции факторов V, VII, X, протромбина и фибриногена.

- **Частичное тромбопластиновое время** - оценивают внутренний и общий пути коагуляции после добавления каолина, цефалина и Ca^{2+} (измеряют в секундах). Каолин активирует контактозависимый фактор XII, а цефалин замещает фосфолипиды тромбоцитов. Удлинение частичного тромбопластинового времени может быть вызвано дефицитом или дисфункцией факторов V, VIII, IX, X, XI или XII, протромбина, фибриногена, а также ингибирующим действием антител к фосфолипидам.

- **Количество тромбоцитов.**

Тромбоцитозы представляют собой состояния, при которых количество тромбоцитов в крови превышает $320-340 \times 10^9/\text{л}$. Выделяют два вида тромбоцитозов: абсолютные (пролиферативные, истинные) и относительные. Относительные тромбоцитозы подразделяются на перераспределительные и гемоконцентрационные.

Тромбоцитопения, напротив, характеризуется уменьшением количества тромбоцитов в крови ниже нормы, менее $180-150 \times 10^9/\text{л}$. Механизм развития тромбоцитопений связан с подавлением тромбоцитопоэза, увеличенным разрушением тромбоцитов, массивным "потреблением" тромбоцитов при генерализованном тромбообразовании, например, при ДВС-синдроме на этапе гиперкоагуляции, а также избыточным депонированием тромбоцитов в селезенке.

- **Функции тромбоцитов.** В настоящее время для оценки функции тромбоцитов используют тесты агрегации тромбоцитов, измеряющие способность тромбоцитов агрегировать в ответ на агонисты, подобные тромбину. Сюда же относятся тесты, количественно и качественно

характеризующие фактор Виллебранда, играющий важную роль в адгезии тромбоцитов к внеклеточному матриксу.

I. Сосудистое звено системы гемостаза.

При аномалиях сосудистой стенки количество тромбоцитов, время кровотечения и результаты коагуляционных тестов (протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время), как правило, остаются нормальными.

Причины сосудистых нарушений:

- инфекции, которые индуцируют петехии и пурпуру, особенно септицемия, вызванная менингококками и другими бактериями, инфекционный эндокардит и некоторые риккетсиозы. Микроорганизмы поражают стенку микрососудов (васкулит) и вызывают диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС).

- реакции на лекарственные средства. Могут проявляться в виде петехий и пурпуры на коже без тромбоцитопении. Во многих случаях сосудистое поражение опосредовано отложением в сосудистой стенке иммунных комплексов, индуцированное лекарственными средствами. Это приводит к лейкоцитокластическому васкулиту вследствие реакции гиперчувствительности.

- цинга и синдром Элерса-Данло (дефицит коллагена), синдром Кушинга, геморрагическая пурпура Шенлейна-Геноха (ЦИК), наследственная геморрагическая телеангиэктазия (синдром Рандю-Вебера-Ослера) - периваскулярный амилоидоз ослабляет стенки кровеносных сосудов и вызывает кровотечение.

Геморрагическая пурпура Шенлейна-Геноха — это системное заболевание, связанное с реакцией гиперчувствительности. Характеризуется пурпурой, желудочными коликами, полиартралгией и острым гломерулонефритом. Проявления обусловлены отложением ЦИК в сосудах всего организма и мезангиальных областях клубочков, что чаще всего индуцировано лекарственными средствами, инфекцией.

II. Клеточное звено системы гемостаза.

Тромбоцитопатии.

Наследственные нарушения функции тромбоцитов подразделяют на 3 группы:

1. Нарушения адгезии тромбоцитов.
2. Нарушения агрегации тромбоцитов.
3. Нарушения функции секреции тромбоцитов.

Синдром Бернара - Сулье (аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое наследственным дефицитом гликопротеина Ib мембраны тромбоцитов) – пример нарушения адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу. Этот гликопротеин является рецептором WF и необходим для нормальной адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу. Нарушение агрегации тромбоцитов происходит при тромбастении Гланцманна (аутосомно-рецессивное заболевание). В связи с дефицитом или дисфункцией гликопротеина IIb/IIIa (интегрин, участвующего в образовании мостиков между тромбоцитами путем связывания фибриногена) тромбастенические тромбоциты не агрегируют даже в присутствии аденозиндифосфата, коллагена, эпинефрина и тромбина. Нарушения секреции тромбоцитов характеризуются дефектом высвобождения некоторых медиаторов активации тромбоцитов, таких как тромбоксаны и связанный с гранулами аденозиндифосфат (АДФ). Возможно развитие приобретенных нарушения функции тромбоцитов в связи с приемом внутрь ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и других нестероидных противовоспалительных препаратов. Ацетилсалициловая кислота представляет собой мощный и необратимый ингибитор фермента циклооксигеназы (СОХ), необходимый для синтеза тромбоксана А2 и простагландинов. Эти вещества играют ключевую роль в агрегации и секреции биологически активных веществ из гранул тромбоцитов. Возможны нарушения функции тромбоцитов при уремии, представляющей собой комплексное состояние, включающее нарушения адгезии, агрегации и секреции.

Проявления тромбоцитопатий:

- геморрагический синдром;
- расстройства микрогемодикуляции;
- изменения ключевых функциональных свойств тромбоцитов (адгезивного, агрегационного, прокоагуляционного);
- дефекты тромбоцитарных гранул;
- изменения размера и формы мегакариоцитов и тромбоцитов.

Методы оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

1. Время капиллярного кровотечения - измерение длительности кровотечения после прокола мочки уха.
2. Количество тромбоцитов - подсчет числа тромбоцитов ($195-405 \times 10^3/\text{мкл}$).
3. Гемолизат-агрегационный тест. Определение времени, в течение которого происходит образование видимых агрегатов тромбоцитов после добавления гемолизата эритроцитов в богатую тромбоцитами цитратную плазму. Время агрегации, когда используется максимальная доза гемолизата, составляет 11-17 секунд и отражает способность тромбоцитов к агрегации.

Анализ крови

Показатели системы гемостаза	Результат	Норма лаборатории
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	29	26-35 сек индекс АЧТВ 0.8-1.2
Протромбиновое время (ПТВ)	10.6	11.5-14.5 сек
Протромбиновый индекс (ПТИ)	89	80-120 %
Протромбин по Квику	63	70-130 %
Концентрация фибриногена по Клауссу	5.3	1.8-3.5 г/л
Тромбиновое время (ТВ)	10	14-21 сек
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), орто-фенантролиновый тест	12.3	$3.36-4.00 \times 10^{-2}$ мг/мл
Плазменный антитромбин	49	75-125 %
Волчаночный антикоагулянт скрининговый тест, LA1 время		31-44 сек
Волчаночный антикоагулянт подтверждающий тест, LA2 время R=LA1/LA2		30-38 сек R=0.8-1.2
D-димер		0.17-4.4 мг/л
Концентрация тромбоцитов	547	180-400 тыс/мкл
Индукцируемая агрегация тромбоцитов:	СИАТ (суммирующий индекс агрегации тромбоцитов)	
АДФ	75	60-90 %
Коллаген	89	50-100 %
Ристоцетин	77	55-100 %
Фактор Виллебранда	183	58-172 %
Плазминоген	47	75-150 %

Задание: дать обоснованное заключение по нарушению в системе гемостаза пациента.

III. Плазменное звено системы гемостаза.

Выделяют 3 этапа плазменного гемостаза. Первый этап реализуется по внешнему каскаду при поступлении из тканей в кровь тканевого тромбопластина из эндотелиальных/мышечных клеток или по внутреннему каскаду, который запускается при контакте крови с коллагеном (субэндотелием) и с разрушенными эритроцитами. Оба каскада сходятся на

этапе образования X активного фактора в составе протромбиназного комплекса. Далее реализуется 2 этап свертывания крови: протромбиназный комплекс активирует протромбин, который расщепляясь превращается в активный тромбин. Дефекты этого этапа свертывания обозначают как тромбонопатии. 3 этап завершается образованием фибрина. Патология этого этапа свертывания относится к фибринопатиям.

Дефицит факторов коагуляции.

Причиной геморрагического заболевания может стать наследственный или приобретенный дефицит любого фактора коагуляции. Проявления обычно в виде распространенных посттравматических экхимозов, гематом и длительного кровотечения после травмы или хирургического вмешательства. Характерны кровотечения в желудочно-кишечном и мочевом трактах и кровоизлияния в опорные суставы (гемартроз). Наследственный дефицит, как правило, касается какого-либо одного фактора коагуляции. Наиболее частые и важные типы дефицита — наследственный дефицит фактора VIII (гемофилия А), наследственный дефицит фактора IX (гемофилия В), дефицит фактора Виллибранда (WF).

Приобретенный дефицит касается одновременно нескольких факторов коагуляции. В основе этого дефицита может лежать снижение синтеза белков или уменьшение периода их полужизни. Дефицит витамина К приводит к нарушению синтеза факторов II, VII, IX, X и белка С, которые образуются в печени, поэтому при тяжелых заболеваниях этого органа возникают коагулопатии.

Оценка состояния коагуляционного гемостаза

1. Длительность времени свертывания. Если происходит укорочение времени свертывания, то это означает, что имеет место гиперкоагуляционный процесс. Если время свертывания удлинено, то имеет место гипокоагуляционный процесс.
2. Изменения внешнего пути (по изменению протромбинового времени или индекса) или внутреннего пути (тест АПТВ-АЧТВ) гемокоагуляции. Если

при проведении этих тестов фиксируется укорочение времени свертывания, то это указывает на реализацию гиперкоагуляционного процесса по внешнему пути, внутреннему пути или по двум путям одновременно. Если фиксируется удлинение времени свертывания, то имеет место гипокоагуляционный процесс.

3. Измерение тромбинового времени используется для фиксации нарушения конечного этапа коагуляционного гемостаза. При укорочении тромбинового времени, делается заключение об усиленном образовании фибрина из фибриногена. Если фиксируется удлинение тромбинового времени, то регистрируется угнетение процесса свертывания и это - гипокоагуляционный процесс.

4. Этаноловый и фенантролиновый тесты. При гиперкоагуляции эти тесты показывают увеличение скорости образования сгустка (этаноловый тест) или увеличение количества РФМК (фенантролиновый тест). Если гиперкоагуляция определяется только по одному из тестов, либо по этаноловому, либо по фенантролиновому, то это указывает на скрытую активацию плазменного гемостаза.

Показатели гемостаза, свидетельствующие о развитии ДВС – синдрома:

1. Увеличение времени свертывания крови.
2. Увеличение количество тромбоцитов.
3. Увеличение фибриногена.
4. Увеличение тромбинового времени.
5. Увеличение протромбинового времени.
6. Увеличение продуктов деградации фибрина.

Метод терапии ДВС — устранение причины или лечение заболевания, вызвавшего ДВС. В одних случаях показана антикоагулянтная терапия, в других — прокоагулянтная, сделать выбор непросто.

РАЗДЕЛ 6. СЕРДЕЧНЫЕ АРИТМИИ

Задание №40



Задание: проанализировать ЭКГ и сделать заключение.

Предсердная экстрасистола. Внеочередной импульс формируется и исходит из миокарда предсердий. Форма зубца Р зависит от того, из какой зоны предсердий – верхней, средней или нижней распространяется импульс. Соответственно зубец Р может быть положительным, двухфазным или отрицательным. Комплекс QRS не изменен, характерна неполная компенсаторная пауза и преждевременность появления цикла PQRS (рис. 3).

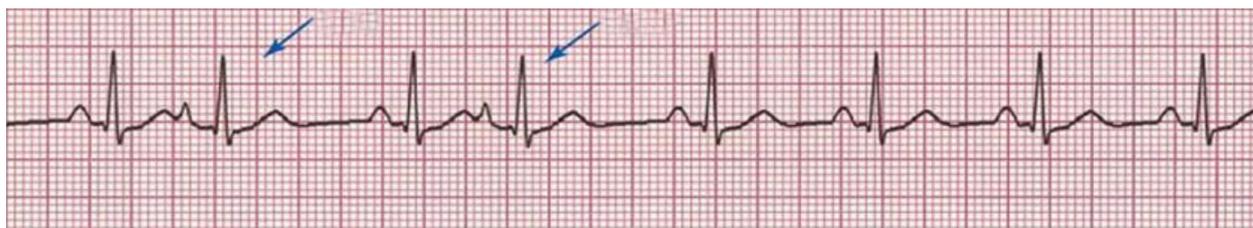


Рис.3. Предсердная экстрасистола. Неполная компенсаторная пауза и преждевременность появления цикла PQRS

Экстрасистолия из АВ-узла.



Рис. 4. Экстрасистола из средней части АВ-узла. Комплекс QRS возник преждевременно, зубец Р отсутствует в связи с его наложением на желудочковый комплекс

Экстрасистола может исходить из разных зон АВ-узла, что определяет фиксацию зубца Р на ЭКГ. Он может располагаться перед комплексом QRS, наслаиваться на него или находиться позади желудочкового комплекса. Наиболее частым вариантом является наложение зубца Р на QRS комплекс (рис.4).

Задание №41



Задание: проанализировать ЭКГ и сделать заключение.

Задание №42



Задание: проанализировать ЭКГ и сделать заключение.

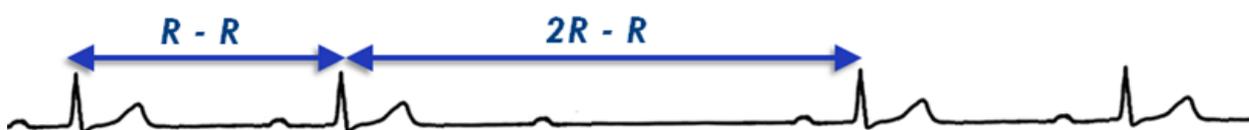
Трепетание предсердий. Для данной формы характерна генерация импульсов возбуждения высокой частоты: для предсердий частота сокращений 220–350 импульсов в мин. Ритм сердца равномерно высокий,

диастолическая пауза отсутствует, что приводит к нарушениям эффективности работы сердца и к нарушениям сердечной гемодинамики. Характерной картиной на ЭКГ является появление предсердных пилообразных волн F. Сохраняется регулярность ритма, что фиксируется по одинаковым интервалам F-F на ЭКГ. Частота сокращений желудочков ниже, чем предсердий в связи с тем, что АВ-узел в целях контроля сердечной деятельности блокирует проведение части импульсов от предсердий (функциональная блокада). Как правило, проводится от предсердий на желудочки каждый 2-4 импульс (рис. 5).



Рис. 5. Трепетание предсердий. Ритмичные зубцы F, комплексы QRS не деформированы, ритмичны

Задание №43



Задание: проанализировать ЭКГ и сделать заключение.

Нарушение внутрисердечного проведения. Происходит нарушение проведения импульсов по проводящим путям предсердий.

Нарушение атриовентрикулярного проведения. Выделяют три степени атриовентрикулярной блокады - I и II степени - это неполные блокады, III степень — полная АВ блокада.

Атриовентрикулярная блокада I степени. Характеризуется задержкой проведения импульса через АВ область. На ЭКГ фиксируются стойкие удлинения интервалов PQ, которые составляют более 0,2 с (рис. 6).



Рис. 6. АВ-блокада I степени. Удлинение интервала PQ более 0,2 с

Атриовентрикулярная блокада II степени. Выделяют 2 типа АВ-блокад II степени согласно классификации Мобитца.

АВ – блокада II степени I тип Мобитца I (рис. 7).



Рис. 7. АВ-блокада II степени (тип Мобитца I). Зубцы Р присутствуют, Р-Р одинаковые, интервал PQ постепенно удлиняется вплоть до выпадения единичного комплекса QRS, характерна цикличность процесса

АВ-блокада II степени тип Мобитца II (рис. 8).

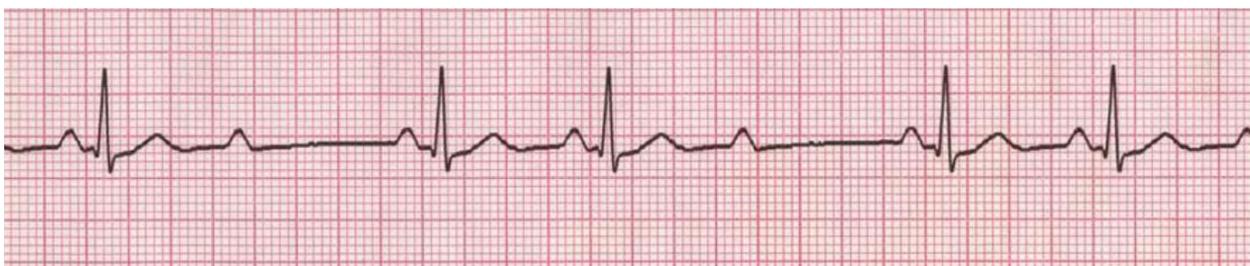


Рис. 8. АВ – блокада II степени (тип Мобитца II). Зубцы Р присутствуют, интервалы Р-Р и PQ одинаковые, периодическое выпадение комплекса QRS

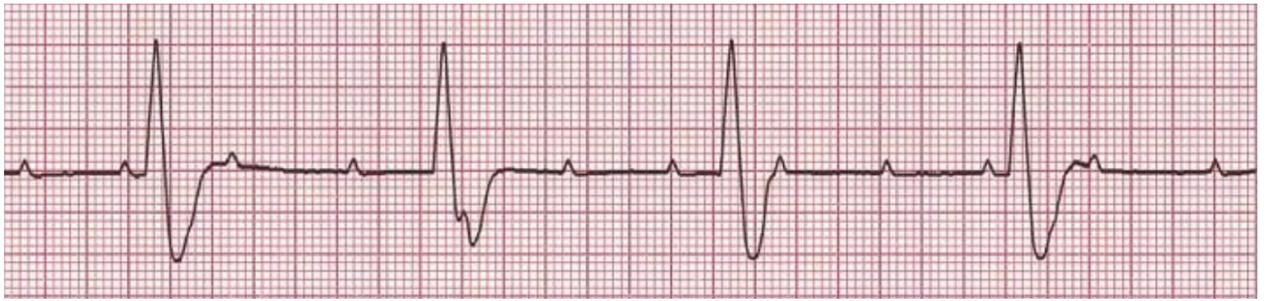
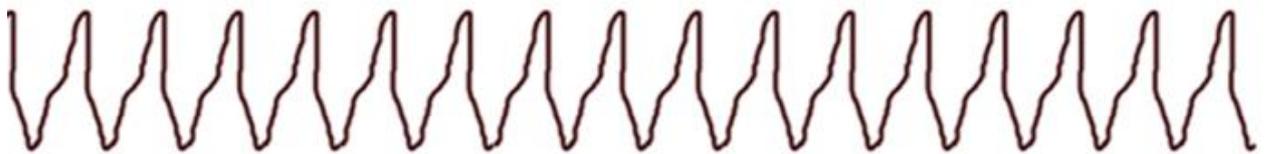


Рис. 9. АВ – блокада III степени (полная АВ – блокада). Интервалы P-P и R-R одинаковые, но ритм P-P отличается от ритма R-R, таким образом зубцы P и комплексы QRS появляются независимо друг от друга

АВ – блокада III степени (полная АВ – блокада). Предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга, поскольку импульсы возбуждения вообще не проходят от предсердий к желудочкам через зону АВ-узла (рис. 9).

Задание №44



ЧСС – 280 в мин

Задание: проанализировать ЭКГ и сделать заключение.

Трепетание желудочков. Особенностью данной формы аритмий является появление регулярных, одинаковых по амплитуде и форме синусоидальных волн с частотой от 150 до 300 в минуту. Разграничить наличие зубцов, сегментов и комплексов на ЭКГ невозможно. Данная форма является крайне нестойкой и быстро трансформируется в фибрилляцию желудочков.

РАЗДЕЛ 7. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Задание №45

Женщина, 57 лет, рост 158 см, масса тела 80 кг

Показатель	Должная величина	Результат	% от должной величины
ЖЕЛ, л	2.99	3.02	100.8
ФЖЕЛ, л	2.89	3.02	104.3
ОФВ1, л	2.45	2.48	101.0
ОФВ1/ЖЕЛ, %	78.27	82.11	104.9
ОФВ1/ФЖЕЛ, %		82.11	
ПОСвыд, л/с	6.20	4.72	76.2
МОС ₂₅ , л/с	5.46	4.32	79.2
МОС ₅₀ , л/с	3.75	3.09	82.3
МОС ₇₅ , л/с	1.41	1.08	76.6
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	3.03	2.64	87.0
Т _{пос} , с		0.12	
Время выдоха, с		6.51	

Примечание:

ПОСвыд – пиковая объемная скорость выдоха (л/сек);

МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅– максимальные объемные скорости, когда пациент выдохнул соответственно 25, 50 и 75% объема ФЖЕЛ (л/сек).

СОС_{25–75} – средняя объемная скорость в средней части форсированного экспираторного маневра между 25 и 75 % ФЖЕЛ. Этот показатель измеряется непосредственно по спирограмме либо рассчитывается по кривой "поток–объем" (л/с).

Т_{пос} - время достижения ПОС (пиковая объемная скорость выдоха) (с).

Задание: дать обоснованное заключение по данным спирограммы.

Типовые формы расстройств внешнего дыхания. Включают: нарушения вентиляции, перфузии, диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану и нарушения адекватного соотношения вентиляции и перфузии (вентиляционно-перфузионный коэффициент).

Альвеолярная гиповентиляция. Является типовой формой нарушения системы внешнего дыхания. Объём вентиляции альвеол за единицу времени ниже чем физиологически необходимый потребностям организма. Причинные факторы альвеолярной гиповентиляции подразделяют на 2 группы:

- расстройства биомеханики системы внешнего дыхания;
- нарушения механизмов регуляции системы внешнего дыхания.

Классификация расстройств биомеханики системы внешнего дыхания:

- обструктивный тип нарушения СВД. Происходит увеличение сопротивления потоку воздуха в связи с частичной или полной обструкцией дыхательных путей. Обструкция может возникать как на уровне верхних дыхательных путей (полость носа, глотка), так и на уровне нижних дыхательных путей (трахея, крупные бронхи, терминальные и респираторные бронхиолы);

- рестриктивный тип нарушения СВД. Происходит уменьшение функциональной паренхимы, снижение растяжимости легочной ткани, уменьшение жизненной емкости легких.

Обструктивный тип альвеолярной гиповентиляции.

Выделяют следующие группы причин обструктивного типа: нарушения проходимости верхних дыхательных путей (западение языка, попадание инородных тел в трахею, обтурация слизью, мокротой, воспалительные процессы слизистых оболочек, отек или спазм гортани, компрессия дыхательных путей); нарушения проходимости нижних дыхательных путей (бронхо-, бронхиолоспазм, спадение бронхов, воспалительные процессы в бронхах, обструкция и компрессия бронхов, изменение просвета дыхательных путей в связи с нарушениями эластических свойств легочной ткани).

Одним из важных показателей, отражающих нарушения при обструктивном типе, является определение соотношения объема односекундного форсированного выдоха к форсированной жизненной

емкости легких, выраженное в процентах – индекс Тиффно. Снижение $ОФВ_1/ФЖ\ddot{E}Л$ до 70% и ниже, как правило, указывает на обструктивный тип нарушений внешнего дыхания.

Рестриктивный тип альвеолярной гиповентиляции.

Данный тип развивается вследствие ограничения степени расправления лёгких. Выделяют внутри- и внелегочные факторы рестриктивного типа гиповентиляции. Патофизиологическая основа внутрилегочной формы расстройств заключается в снижении растяжимости легочной ткани и увеличении эластического сопротивления легких. В результате возрастает нагрузка на дыхательную мускулатуру и, соответственно, возрастают энерготраты при осуществлении дыхательных циклов, что приводит к гиповентиляционным нарушениям. Данная схема реализуется при фиброзирующих процессах в лёгких, при ателектазах легких, опухолевых процессах диффузного типа.

Если имеет место сдавление грудной клетки, нарушение подвижности суставов, окостенение хрящей рёбер, воспаление и фиброз плевры, скопление различных жидкостей и воздуха в грудной клетке, то возникает ограничение величины дыхательных экскурсий и эту группу причин относят к внелегочным для рестриктивного типа.

Соотношение $ОФВ_1/ФЖ\ddot{E}Л$ (индекс Тиффно) может оставаться нормальным или повышаться при рестриктивном типе.

При патологиях в системе внешнего дыхания, как правило, возникает смешанный тип нарушений – сочетание в различном соотношении обструктивных и рестриктивных типов расстройств. Методы исследований такие как спирография, пневмотахиграфия и другие позволяют осуществить регистрацию ранних доклинических нарушений в СВД, провести дифференциальную диагностику, выбрать патогенетически обоснованную терапию и оценить эффективность лечения.

Нарушения механизмов регуляции внешнего дыхания.

Выделяют ряд расстройств механизмов регуляции внешнего дыхания: дефицит или избыточность возбуждающей афферентации, избыточность тормозной афферентации, повреждение дыхательного центра, нарушение эфферентации, миогенные формы нарушений дыхания.

Альвеолярная гипервентиляция. Типовая форма нарушения внешнего дыхания, которая характеризуется повышением уровня вентиляции легких в сравнении с необходимым организму уровнем за единицу времени. К причинным факторам, приводящим к гипервентиляции, относят: неадекватный режим ИВЛ, невротические состояния и стресс-реакции, гипертермические расстройства, органические повреждения головного мозга, гипоксию экзогенного генеза. Результатом альвеолярной гипервентиляции являются гипокапния, газовый алкалоз, гипоксия органов и тканей, нарушения водно-электролитного и кислотно-основного состояний, что клинически проявляется выраженными нарушениями жизнедеятельности, судорогами, парестезиями и рядом других нарушений.

Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений.

Эффективность газообменной функции легких зависит от сопряженности процессов вентиляции/перфузии и в локальных областях, и в легких в целом. Соотношение вентиляции и перфузии характеризуют коэффициенты дыхательный и вентиляционно-перфузионный. Дыхательный коэффициент отражает интенсивность метаболических процессов в организме по регистрации выделения CO_2 легкими и потребления кислорода. Вентиляционно-перфузионный коэффициент характеризует адекватность соотношения минутного объема альвеолярной вентиляции к минутному объему кровотока. Величина нормального диапазона данного коэффициента колеблется в пределах 0.8 – 1.0. При развитии дыхательной недостаточности нарушается сопряжение процессов вентиляции и перфузии. Неадекватная вентиляция участков легких при сохранении нормальных величин перфузии приводит к снижению количественного соотношения вентиляции (V) и перфузии (Q) легких и коэффициент V/Q имеет низкие значения и

развивается гипоксемия. Напротив, физиологически нормальная вентиляция неадекватно перфузируемых участков легких, приведет к повышенным показателем соотношения V/Q .

Нарушения диффузии кислорода и углекислого газа. Между эпителием альвеол и эндотелием капилляров располагается интерстиций, в состав которого входит сурфактант и соединительнотканые волокна. Причины нарушений диффузионной способности легких включают: утолщение мембраны при возрастании количества жидкости на поверхности альвеол, например за счет слизи или экссудата при аллергическом альвеолите или пневмонии; отёк альвеолярной мембраны и интерстиция; гипертрофию и гиперплазию клеток эндотелия и эпителия; возможно повышение плотности мембран при кальцификации структур интерстиция; увеличение коллагеновых, ретикулиновых, эластических волокон в перегородках между альвеолами.

Острый респираторный дистресс-синдром.

Острое повреждение легких (ОПЛ) определяют как выраженную гипоксемию, диффузную инфильтрацию легких при отсутствии недостаточности сердечно-сосудистой системы. К тяжелой форме острого повреждения легких относят острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). В основе ОРДС лежит воспалительный процесс с резко выраженным увеличением сосудистой проницаемости, массивной гибелью клеток сосудистого эндотелия и альвеолярного эпителия. Ранние этапы воспалительного процесса характеризуются серией морфологических признаков поражения эпителия в виде набухания и вакуолизации клеток с последующим некрозом. Маркером активации и прогрессирующего повреждения эндотелия является появление в сыворотке крови эндотелина и фактора Виллебранда. Развивается дефицит сурфактанта в связи с прогрессирующим энергодефицитом и разрушением альвеоцитов II типа, а также гиалиноз в связи с формированием экссудата с высоким содержанием белка и фрагментами разрушенных эпителиальных клеток альвеол.

Формируется и усугубляется дисбаланс в соотношении про- и противовоспалительных медиаторов. Ключевую роль в инициации сдвига в пользу провоспалительных цитокинов отводят фактору транскрипции NF-κB. Усиление выработки ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО приводит к активации клеток эндотелия и нейтрофилов в капиллярной сети легких. Нейтрофилам отводят ведущую роль в патогенезе ОРДС, поскольку при активации они выделяют опасные и деструктивные для собственных клеток БАВ (протеазы, АКР и др.), что приводит к прогрессу воспаления и нарушениям в системе гемостаза. Противодействующим компонентом является синтез и активация противовоспалительных агентов, таких как антиоксиданты, цитокины – ИЛ-10 и белки резолвины, а также антипротеазы. Развитие пролиферативной фазы приводит к завершению воспаления со снижением выраженности экссудативного процесса, миграция нейтрофилов сменяется лимфоцитарной, происходит восстановление альвеоцитов II, а затем I типов, репарация тканей с восстановлением сосудистого эндотелия и альвеолярного эпителия.

Показатели спирометрии.

Данный раздел взят из Методических рекомендаций «Спирометрия», утвержденных Российским респираторным обществом, Российской ассоциацией специалистов функциональной диагностики, Российским научным медицинским обществом терапевтов в 2023 году и приводится без изменений:

«При спокойном дыхании с максимальной амплитудой измерения объема определяют следующие показатели:

- ЖЕЛ (жизненная емкость легких) — максимальный объем легких, который человек может вдохнуть после максимально глубокого выдоха ($ЖЕЛ_{вд}$) или выдохнуть после максимально глубокого вдоха ($ЖЕЛ_{выд}$), т.е. между уровнем остаточного объема легких (ООЛ) и уровнем общей емкости легких (ОЕЛ);
- $E_{вд}$ (емкость вдоха) — максимальный объем, который человек может вдохнуть после спокойного выдоха, т.е. от уровня функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) до уровня ОЕЛ;

- $PO_{\text{выд}}$ (резервный объем выдоха) — максимальный объем, который человек может выдохнуть после спокойного выдоха, т.е. от уровня ФОЕ до уровня ООЛ.

С помощью маневра форсированного выдоха определяют следующие показатели:

- ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) — ЖЕЛ, которая измеряется при форсированном выдохе;
- $ФЖЕЛ_{\text{вд}}$ — ЖЕЛ, которая измеряется при форсированном вдохе;
- $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за 1 первую секунду) — объем, который человек успевает выдохнуть за 1-ю секунду форсированного выдоха;
- соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (индекс Генслера);
- соотношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ (индекс Тиффно);
- ПОС (пиковая объемная скорость выдоха) — максимальная скорость воздушного потока при форсированном выдохе;
- МОС25 (максимальная объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ) — скорость воздушного потока в момент выдоха 25 % ФЖЕЛ;
- МОС50 (максимальная объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ) — скорость воздушного потока в момент выдоха 50 % ФЖЕЛ;
- МОС75 (максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ) — скорость воздушного потока в момент выдоха 75 % ФЖЕЛ;
- СОС25-75 (средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75 % ФЖЕЛ - средняя скорость воздушного потока при выдохе в диапазоне от 25 до 75% ФЖЕЛ».

Задание №46

Женщина, 71 год, страдает ХОБЛ на фоне кифосколиоза

Показатель	Должная величина	Результат	% от должной величины
ЖЕЛ, л	1.96	1.32	67.6
ФЖЕЛ, л	1.86	1.11	59.4
ОФВ1, л	1.51	0.85	56.3
ОФВ1/ЖЕЛ, %	75.61	64.31	85.1
ОФВ1/ФЖЕЛ, %		76.80	
ПОСвыд, л/с	4.95	3.36	71.8
МОС ₂₅ , л/с	4.62	3.56	77.0
МОС ₅₀ , л/с	3.04	1.02	33.0
МОС ₇₅ , л/с	0.90	0.19	21.1
СОС25-75, л/с	2.37	0.54	27.2
Т _{пос} , с		0.10	
Время выдоха, с		6.06	

Примечание:

ПОСвыд – пиковая объемная скорость выдоха (л/сек);

МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅– максимальные объемные скорости, когда пациент выдохнул соответственно 25, 50 и 75% объема ФЖЕЛ (л/сек);

СОС25–75 – средняя объемная скорость в средней части форсированного экспираторного маневра между 25 и 75 % ФЖЕЛ. Этот показатель измеряется непосредственно по спирограмме либо рассчитывается по кривой "поток–объем" (л/с);

Т_{пос} - время достижения ПОС (пиковая объемная скорость выдоха) (с).

Задание: дать заключение по данным спирограммы.

Выявление обструктивного типа гиповентиляции легких является наиболее значимым показателем назначения спирометрического обследования. Уменьшение скоростных показателей форсированного выдоха указывает на снижение скорости потока воздуха при высоком бронхиальном сопротивлении и на сужение дыхательных путей, что и характерно для обструктивного типа. Соответственно при падении показателя ОФВ1, происходит снижение индекса Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ и/или ОФВ1/ФЖЕЛ).

РАЗДЕЛ 8. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ В СИСТЕМЕ ПЕЧЕНИ, ПОЧЕК

Задание №47

ФИО пациента: Л.П.К.
Пол/возраст : жен / 22.03.1981 (42 года)
Лаб.номер: 008258/23
Дата/время : регистрации 25.04.23 07:50
сдачи анализа 25.04.23 15:04
выполнения 25.04.23 15:04

Биохимические исследования

Исследование	Результат	Норма лаборатории	Ед. изм.
Холестерин общий	5.20	3.5-5.17	ммоль/л
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	11	<31	МЕ/л
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	15	<31	МЕ/л
Билирубин общий	76	3.4-21.0	мкмоль/л
Билирубин прямой	2.7	0-3.4	мкмоль/л
Билирубин непрямой	19.5	3.4—13.7	мкмоль/л
Глюкоза	4.80	4.0-6.1 Уровень сахара через два часа после нагрузки глюкозой (75 гр) <7.8	ммоль/л
Креатинин	84	53-106	мкмоль/л
Мочевая кислота	180	140-310	мкмоль/л
Мочевина	4.6	2.5-8.3	ммоль/л
Общий белок	78.0	65-85	г/л
Щелочная фосфатаза	1.4	0.63-2.1	мкмоль/л

Задание: дать заключение по биохимическому анализу крови.

Желтуха - симптомокомплекс, связанный с накоплением билирубина в крови, моче, тканях и характеризующийся желтушным окрашиванием кожи, склер, слизистых оболочек.

В норме билирубин образуется преимущественно из гема (0,2-0,3 г/сут) разрушенных, стареющих эритроцитов. Внепеченочный билирубин связывается с альбумином плазмы крови и поступает в печень. Далее происходит поглощение печеночными клетками и глюкуронидация в

эндоплазматической сети с образованием растворимых в воде моно- и диглюкуронида билирубина, которые затем выделяются в желчь.

Трансформация конъюгированной формы билирубина:

- основная часть трансформируется в уробилиноген. Это происходит в верхнем отделе тонкого кишечника. Затем осуществляется всасывание уробилиногена в тонком кишечнике. По системе воротной вены уробилиноген попадает снова в печень, где происходит его окисление с полным ферментативным разрушением. В здоровом организме в общий круг кровообращения и в мочу мезобилирубин и уробилиноген не попадают, а полностью задерживаются гепатоцитами.

- оставшаяся в кишечнике часть пигментов ферментами бактериальной флоры толстого кишечника восстанавливается до стеркобилиногена и выделяется из организма, окрашивая кал.

- незначительное количество стеркобилиногена через геморроидальные вены попадает в большой круг кровообращения, отсюда в почки и выделяется с мочой. На воздухе стеркобилиноген и уробилиноген превращаются, соответственно, в стеркобилин и уробилин.

Надпеченочная желтуха.

К развитию надпеченочной формы желтухи приводят наследственные и приобретенные формы гемолитических анемий. Из наследственных форм анемий ключевое значение для развития данной формы желтухи имеют мембранопатии и гемоглобинопатии, к которым относятся наследственный сфероцитоз, талассемии, серповидно-клеточная анемия. Из приобретенных факторов, вызывающих гемолиз, актуальными являются действие лекарственных препаратов, ионизирующее поражение, гемолизины возбудителей кори, краснухи, действие ядов и др. Преждевременное разрушение циркулирующих эритроцитов может быть вызвано широким спектром структурных, метаболических, иммунологических и механических дефектов эритроцитарных клеток. Повышенный распад эритроцитов и/или их клеток-предшественников приводит к увеличению уровня свободного

билирубина. В связанной с альбумином форме билирубин поглощается печенью, где конъюгирует с глюкуроновой кислотой с образованием глюкуронида, что повышает его растворимость в воде. Конъюгированный билирубин выделяется в желчь и попадает в двенадцатиперстную кишку. Бактерии в кишечнике опосредуют превращение конъюгированного билирубина в уробилиноген, который, в свою очередь, превращается в стеркобилин. У пациентов с усиленным распадом эритроцитов и катаболизмом гема происходит повышение уровня неконъюгированного или «непрямого» билирубина в плазме/сыворотке крови.

Характерные изменения при гемолитической желтухе:

- в общем анализе крови уровень гемоглобина снижен, цветовой показатель в норме или увеличен, регистрируется ретикулоцитоз;
- биохимические показатели анализа крови - регистрируется повышение уровня непрямого билирубина;
- в общем анализе мочи - гиперуробилиногенурия, что приводит к потемнению мочи;
- анализ кала - определяется высокий уровень стеркобилиногена, что придает темную окраску калу.

Печеночная желтуха.

Развитие обусловлено нарушением внутрипеченочного обмена (нарушением захвата, связывания и выведения) билирубина. Определяющим при данной форме желтухи является нарушение функций печени в связи с поражением гепатоцитов и желчных капилляров. Как правило, происходит повышение в сыворотке крови уровня конъюгированного билирубина. В патогенезе печеночно-клеточной формы ключевым звеном является повреждение мембран гепатоцитов и выход связанного билирубина в синусоиды и в кровяное русло.

Печеночно-клеточная форма желтухи. Самые частые причины - вирусный гепатит, токсическое поражение печени, также вирусное, аутоиммунное, алкогольное острое или хроническое поражение, также

тяжелые инфекции (острая пневмония, тифы и др.), сепсис.

Стадии:

1. Преджелтушная. Характерны уробилиногемия, уробилиногенурия. В крови: повышение ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, СДГ, МДГ. Трансформация непрямого билирубина в прямой снижается и, следовательно происходит уменьшение стеркобилина в кале (обесцвечивание кала). В моче – повышение уровня уробилиногена (моча темная – «цвет пива»).

2. Желтушная. Трансформация непрямого билирубина в прямой снижается. Прямой билирубин обнаруживается в крови и моче. Развивается холемия (появление в крови всех основных компонентов желчи). Содержание стеркобилиногена в моче и кале падает, моча светлеет, кал становится бесцветным.

3 стадия. Гепатоциты теряют способность захвата из крови и трансформации непрямого билирубина в прямой. Уровень непрямого билирубина в крови возрастает. Уровень прямого билирубина в крови падает. Уробилиногена в крови и моче нет. Стеркобилиногена нет в моче и кале. Исход: восстановление или печеночная кома.

Энзимопатическая желтуха. Происходит нарушение метаболизма билирубина из-за сниженной активности ферментов, участвующих в захвате, транспортировке, связывании с глюкуроновой кислотой билирубина и дальнейшей экскрецией его из гепатоцитов.

Выделяют приобретенную и наследуемую формы.

Синдром Жильбера. Тип наследования - аутосомно-доминантный. Из наследственных желтух встречается с наибольшей частотой. В связи с дефицитом УДФ-глюкуронилтрансферазы и сниженной активностью глутатионтрансферазы, отвечающей за доставку непрямого билирубина к печеночным микросомам, происходит стойкое повышение неконъюгированного билирубина.

Синдром Криглера–Найяра. В основе патологии лежит генетический дефект, определяющий снижение активности, либо полного отсутствие фермента глюкуронилтрансферазы.

Подпеченочная желтуха.

Происходит обтурация внепеченочных желчных протоков, что нарушает ток желчи в двенадцатиперстную кишку. Ведущей причиной подпеченочной желтухи является желчекаменная болезнь. Происходит повышение давления в желчных капиллярах, что определяет чрезмерное растяжение стенок и повышенную их проницаемость. В результате компоненты желчи попадают в кровоток, что определяется термином холемия. Повышается фракция прямого билирубина в крови. Из-за нарушений желчеотведения, поступление желчи в кишечник снижается, либо прекращается, что характеризуется термином ахолия.

Характерные изменения при механической желтухе:

- в общем анализе крови лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ (происходит при желчекаменной болезни), возможна анемия;
- анализ кала – светлый (ахоличный) цвет кала;
- в общем анализе мочи повышение прямого билирубина, уробилиногена нет, цвет мочи темный;
- биохимический анализ крови – холестатический синдром - повышение уровня ЩФ, γ -ГТП; цитолитический синдром - повышение уровня АЛТ, АСТ;
- УЗИ (ультразвуковое исследование).

В таблице 3 представлены некоторые лабораторные и диагностические критерии желтух.

Таблица 3. Лабораторная и дифференциально-диагностическая характеристика желтух

Показатели	Надпеченочная	Печеночная	Подпеченочная
Билирубин в крови	Высокая концентрация несвязанного	Высокий уровень несвязанного и связанного	Превышено количество связанного
Билирубин в моче	Отсутствует	Имеется	Имеется
Содержание уробилина в моче	Резко повышено	Может отсутствовать короткий период, в дальнейшем умеренное повышение и сильное повышение	Отсутствует при полной закупорке
Цвет мочи	Нормальный	Темный	Темный
Цвет кала	Нормальный или темный	Бледный	Бледный
Окрас кожи	Светлый жёлто-лимонный оттенок	Жёлто-оранжевый тон	Зеленовато-жёлтый оттенок

Анализ мочи

Показатели	Результат	Норма лаборатории
Цвет	Желтый	Соломенно-желтый
Прозрачность	Мутная	Полная
Удельный вес мочи	1010	1010-1025
рН	4.4	4.5-7.0
Белок	5 г/л	<0.150
Глюкоза	Нет	<1.6ммоль/л
кетоновые тела	-	<0.5
Уробилиноген	-	<17мкмоль/л
Билирубин	-	отр
Гемоглобин	-	отр
эпителий плоский	30 в поле зрения	<5
эпителий переходный	-	<1
эпителий почечный	-	отр
Лейкоциты (микроскопия)	24 в поле зрения	<5
Эритроциты (микроскопия)	0-1	<3
Гиалиновые цилиндры	-	<3 в п/зр. осадка
Зернистые цилиндры	-	отс
Соли	-	отс
Слизь	-	отс/незначит.кол.
Бактерии	130000 в 1 мл	отс
Дрожжевые грибки	-	отс
Суточный диурез	3000 мл	750-2000 мл

Задание: дать заключение по анализу мочи, обосновать.

При пиелонефрите поражаются почечная лоханка, канальцы, интерстициальная ткань. Выделяют пиелонефрит острый и хронический, одно- и двухсторонний. При бактериальных инфекциях мочевыводящих путей может развиваться острая форма пиелонефрита. При хроническом пиелонефрите основную роль также играет бактериальная инфекция, но важно участие и других факторов, таких как везикоуретральный рефлюкс, обструкция мочевыводящих путей. В большинстве случаев пиелонефрит

развивается под действием эндогенной инфекции. Выделяют 2 пути попадания инфекции в почки: гематогенный и через нижние мочевыводящие пути - восходящая инфекция (наиболее частый путь).

Острый пиелонефрит – может быть гнойным и серозным. Процесс воспаления инициируется бактериями, вирусами. В осадке мочи содержатся лейкоциты, цилиндры богатые нейтрофилами – гнойные, единичные эритроциты. Наличие гнойных цилиндров указывает на канальцевое поражение почек. Характерны резкие боли в области поясницы.

Хронический пиелонефрит – как следствие острого процесса либо возникает как самостоятельная форма первично. Развивается воспаление лоханки, происходит обструкция дистальных канальцев, дилатация и атрофия проксимальных канальцев. Воспаление тубулоинтерстициального пространства и последующее рубцевание приводят к поражению всего чашечно-лоханочного аппарата. Формируется хроническая болезнь почек.

Стадии хронической болезни почек (ХБП) представлены в таблице 4 (источник Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек» Национальная ассоциация нефрологов, пересмотрены в 2023 г.):

Таблица 4. Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Обозначение стадий ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

«1 стадия C1 – латентная. Начинается при гибели около 70% нефронов, это период адаптации организма к новым условиям функционирования, мобилизации всех компенсаторных механизмов. Клинические признаки мало

выражены и неспецифичны. У больных могут появляться жажда, никтурия, слабость, быстрая утомляемость, сухость и шелушение кожи, нарушение сна. Содержание креатинина в плазме и объем КФ – норма. Нагрузочные пробы выявляют уменьшение функциональных показателей почек.

2 стадия С2: уровень креатинина – верхняя граница нормы, функция почек снижена незначительно.

3 стадия С3а, С3б – азотемическая, гибель до 90% нефронов. Характеризуется выраженным нарушением функции почек и отчетливыми экстраренальными признаками почечной недостаточности, поражением всех органов и систем, но без глубокого нарушения их функций. Развиваются синдромы поражения миокарда, диспепсии, анемии, уремического легкого. Появляется кожный зуд.

4 стадия С4 – уремическая. Функционирует менее 10% нефронов. Это период органических поражений всех органов и систем и их декомпенсации. Полиурия сменяется анурией, возможно развитие уремического перикардита, уремического отека легких, уремической комы.

5 стадия С5 – терминальная почечная недостаточность».

Диагностика заболеваний почек

Для диагностики заболеваний почек применяются лабораторные и инструментальные методы. Лабораторный минимум для диагностики почечного заболевания включает в себя: общий анализ мочи, общий анализ крови, общий белок крови, альбумин крови, холестерин крови, креатинин крови с расчетом СКФ.

Нормальные показатели основных лабораторных методов исследования почек:

Общий анализ мочи:

цвет соломенно - желтый, светло - желтый,

прозрачная, реакция кислая, рН 5,5 -6,5,

относительная плотность 1018 и выше (утренняя порция мочи),

белок - до 0,033 г/л,

сахар - отсутствует,
эпителий плоский – единичные клетки в поле зрения,
эпителий круглый - отсутствует,
лейкоциты - до 8 в поле зрения,
эритроциты - отсутствуют, у женщин допускаются единичные клетки,
цилиндры - отсутствуют.

Проба Нечипоренко - определение мочевого осадка в 1 мл мочи:

лейкоциты до 4 тыс, эритроциты - до 1 тыс, цилиндры - до 200

Биохимические показатели крови:

креатинин

0,07 - 0,13 ммоль/л,

мочевина 2,5 - 8,8 ммоль/л,

общий белок 60 - 80 г/л,

альбумины 32 - 55 г/л, 52 - 65%,

холестерин 3 - 6 ммоль/л,

натрий 135-155 ммоль/л,

калий 4,0 - 5,6 ммоль/л

магний 0,7-1,1 ммоль/л,

кальций 2,2 - 3,0 ммоль/л,

фосфор 0,7 -1,45 ммоль/л,

мочевая кислота 0,1 - 0,43 ммоль/л,

Кислотно-основное состояние:

бикарбонат стандартный 21-25 ммоль/л,

pH 7,35-7,45, дефицит (избыток) оснований 2,3 ммоль/л,

pCO₂ 4,65 - 5,98 кПа, pO₂ 10,6 - 13,3 кПа.

РАЗДЕЛ 9. ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Задание №1

Сдвиг лейкоцитарной формулы влево, острое воспаление.

Задание №2

Ответ острой фазы.

Задание №3

Снижение фагоцитарной активности. Хронический воспалительный процесс.

Задание №4

Снижение фагоцитарной активности в результате аутоиммунного процесса.

Задание №5

Неправильная лихорадка (*febris irregularis et atipica*) проявляется высокой или умеренно высокой температурой с различными и незакономерными суточными колебаниями. Характерна для спорадического брюшного тифа, менингита, гриппа, сибирской язвы.

Задание №6

Гектическая, или истощающая, лихорадка (*febris hectica*) характеризуется большими суточными размахами температуры (3—5°C. Регистрируется при сепсисе, туберкулезе.

Задание №7

Возвратная лихорадка (*febris recurrens*). Чередование лихорадочных приступов продолжительностью несколько дней с безлихорадочными периодами различной длительности. Типична для возвратного тифа.

Задание №8

Постоянная лихорадка (febris continua). Суточные колебания температуры 1°C. Характерна для крупозной пневмонии, рожистого воспаления, разгара заболевания брюшным или сыпным тифом, чумы, кори.

Задание №9

Предположительно – инфаркт миокарда. На 1-2 сутки уровень МВ фракции КФК высокий, на 3-ий день происходит снижение. Тропонины снижаются на 5 сутки. Учитывая данную динамику можно предположить, что ИМ развился у пациента примерно 3 или более дней назад. Диагноз ИМ ставится на основании клинической картины, лабораторных исследований наличия белков миокарда в плазме, ЭКГ пациента.

Незначительное повышение тропонинов может возникать в силу субклинического течения ишемического и воспалительного процессов, при избыточных физических нагрузках, при стрессовых ситуациях. Возможной причиной повышения тропонинов являются также некоронарогенные причины, такие как сепсис, нейрогенные патологии (ишемический, геморрагический инсульт), тромбоэмболия легочной артерии.

Задание №10

Высокие уровни повышения креатинкиназы, креатинфосфокиназы МВ, тропонина I указывают на инфаркт миокарда. Диагноз ставится на основании клинической картины, лабораторных исследований, ЭКГ пациента.

Задание №11

Уровень ПКТ выше 2 нг/мл вероятнее всего указывает на инфекционный процесс с системным воспалением.

Задание №12

Тяжелый сепсис или септический шок.

Задание №13

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), сцепленный с X-хромосомой. При этой форме повреждается γ -цепь, общая субъединица рецепторов интерлейкина (ИЛ)-2. Данная цепь является компонентом 6 цитокиновых рецепторов: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21. Фенотип этой формы Т-, В+, НК-. Данные интерлейкины и их рецепторы вовлечены в процессы развития Т- и В-лимфоцитов. Происходит почти полный отказ иммунной системы с отсутствием или очень малым количеством Т-лимфоцитов, НК-клеток и нефункциональными В-лимфоцитами.

Задание №14

Комбинированный первичный ИДС - синдром Чедиака-Хигаси.

Задание №15

Вторичный ИДС. Аутоиммунная патология - II тип гиперчувствительности.

Задание №16

Вторичный ИДС. ВИЧ-инфекция. Резкое снижение количества CD4+CD3+CD45+. ИРИ снижен вследствие нарушенного соотношения CD4+ и CD8+. На фоне ИДС у пациента реализуется аутоиммунный процесс. Вирусные белки инициируют программу апоптоза CD4+ клеток, а также происходит смещение уровня цитокинов в пользу проапоптозных при ВИЧ-инфекции. Происходит угнетение врожденного звена иммунной системы, что регистрируется по данным иммунограммы нарушением фагоцитарного звена.

Задание №17

Первичный ИДС. Болезнь Брутона (X-сцепленная агаммаглобулинемия). Заболевание вызвано мутациями в гене, кодирующем тирозинкиназу Брутона (*Btk*). Характеризуется нарушением созревания предшественников В-лимфоцитов (про-В-клеток и пре-В-клеток) в зрелые В-клетки и резким снижением или полным отсутствием плазмоцитов и иммуноглобулинов. У

пациента полное отсутствие CD19+CD45+ В-лимфоцитов и иммуноглобулинов всех классов.

Задание №18

Первичный ИДС. Синдром гипериммуноглобулинемии Е. Наследование может быть аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным. К гипер-IgE-синдрому могут приводить различные мутации, большинство из них приводят к нарушенной дифференцировке Т-хелперов 17 (Th17) и изменению переключения синтеза классов иммуноглобулинов в активированных В-клетках. Уровень IgE более 2000 МЕ/мл (у пациентки 2910 МЕ/мл). Гипер-IgE-синдром проявляется в виде рецидивирующих стафилококковых абсцессов кожи, легких, суставов, внутренних органов, синусно-пульмональных инфекций.

Задание №19

Первичный ИДС. Общий переменный иммунодефицит (приобретенная гипогаммаглобулинемия или гипогаммаглобулинемия с поздним началом). Характеризуется низким уровнем IgG, IgM и IgA. Мутации возникают в генах, которые вносят вклад в функционирование ряда поверхностных молекул, приводящих к нарушению активации В-клеток и развитию аутоиммунных патологий (ТАСІ), к снижению количества периферических В-клеток (BAFF-R), к гипогаммаглобулинемии и отсутствию В-клеток памяти (молекула CD27), к нарушению функции Treg-клеток (молекула CTLA-4). Дефект STAT1 ведет к снижению количества клеток памяти и плазматических клеток. Заболевание в целом характеризуется низким уровнем иммуноглобулинов с фенотипически нормальными В-лимфоцитами, которые способны к пролиферации, но не развиваются до уровня Ig-продуцирующих клеток, так как имеется дефект процесса дифференцировки В-клеток в клетки памяти и плазматические клетки. Проявления связаны с хроническими заболеваниями легких и инфекционным воспалением

желудочно-кишечного тракта. Диагностика основывается на определении уровня сывороточных Ig. Лечение включает пожизненную заместительную терапию иммуноглобулинами, антибиотикотерапию.

Задание №20

У пациента выявлена нарушенная толерантность к глюкозе. Уровень Hb A_{1c} соответствует состоянию преддиабета. Риск развития СД.

Задание №21

Сахарный диабет.

Задание №22

Угнетение дыхательного центра в случае высоких доз барбитуратов приводит к развитию газового ацидоза (высокие уровни pCO₂). Затем присоединяется метаболическая составляющая, что усугубляет ацидоз.

Задание №23

Нарушение КОС – негазовый метаболический ацидоз. Кетоацидоз в связи с СД I типа.

Задание №24

Предположительно аутоиммунный тиреоидит Хашимото. Необходима дифференциальная диагностика с болезнью Грейвса, идиопатическим гипотиреозом, новообразованиями ЩЖ, другими аутоиммунными заболеваниями (СКВ, ревматоидный артрит, СД I типа).

Задание №25

Активная стадия болезни Иценко-Кушинга. Необходимо провести МРТ головного мозга с контрастным усилением.

Задание №26

Акромегалия.

Задание №27

Надпочечниковая недостаточность.

Задание №28

Гипертиреоз первичный (болезнь Грейвса).

Задание №29

Сниженные показатели количества эритроцитов и гемоглобина указывают на анемию у пациента. Гипохромия, микроцитоз эритроцитов и снижение сывороточного железа – на Fe-дефицитную форму анемии.

Задание №30

Снижение показателей количества эритроцитов и гемоглобина указывает на анемию у пациента. Наличие макро- и мегалоцитов, а также нарушение процессов созревания эритроцитов (тельца Жолли и кольца Кебота) на В₁₂- (фолиево)дефицитную форму анемии. Метилкобаламин - служит незаменимым кофактором при превращении гомоцистеина в метионин и при дефиците метилкобаламина происходит накопление гомоцистеина. Дефицит аденозилкобаламина ведет к накоплению метилмалоната и пропионата. Это используется при диагностике данной формы анемии.

Задание №31

Гипопластическая анемия.

Задание №32

Лейкоцитоз со сдвигом влево.

Задание №33

У отца повышен уровень HbA₂, что указывает на признак β-талассемии. Мать имеет примерно равное количество HbA и HbS, что указывает на серповидно-клеточную анемию. Пациент унаследовал ген β-талассемии от отца и ген AS от матери. У пациента обнаружен преимущественно HbS. Наличие небольшого количества HbA указывает на то, что у него HbS/β⁺-талассемия. У данного пациента несколько повышен также уровень гемоглобина F.

Задание №34

Миелоидные неоплазии → острый миелоидный лейкоз. Продукт химерного гена при хромосомной перестройке inv(16) является фактором транскрипции.

Задание №35

Злокачественные болезни лейкоцитов → миелоидные неоплазии → миелопролиферативные заболевания → хронический миелоидный лейкоз.

BCR-ABL детерминирует синтез конститутивно активной тирозинкиназы *BCR-ABL*, что обеспечивает неконтролируемое деление клетки, нестабильность генома.

Задание №36

Злокачественные болезни лейкоцитов → миелоидные неоплазии → миелопролиферативные заболевания → эритремия (болезнь Вакеза). *JAK2* участвует в передаче сигнала по пути *JAK/STAT* к различным рецепторам гемопоэтических факторов роста, включая рецептор эритропоэтина.

Задание №37

Агранулоцитоз.

Задание №38

Нарушение сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.
Тромбоцитопения.

Задание №39

Нарушение плазменного звена системы гемостаза. Гиперкоагуляция.

Задание №40

Предсердная экстрасистолия из верхней зоны предсердия (Р положительный). Расстояние R-R перед экстрасистолой меньше, чем расстояние R-R между нормальными сокращениями. Положительный зубец Р, отличный от других зубцов Р в данном отведении. Комплекс QRS не изменён.

Задание №41

Предсердная экстрасистолия из нижней зоны предсердия (Р отрицательный). Расстояние R-R перед экстрасистолой меньше, чем расстояние R-R между нормальными сокращениями. Отрицательный зубец Р, отличный от других зубцов Р в данном отведении. Комплекс QRS не изменён.

Задание №42

Трепетание предсердий. Наличие волн F (несинусовые пилообразные зубцы Р). Частота сокращений предсердий 240-340 в минуту. Комплекс QRS не изменён и следует не после каждого зубца Р. В большинстве случаев ритм сокращения желудочков правильный.

Задание №43

АВ – блокада II степени тип Мобитц II. Зубцы Р всегда присутствуют. Интервалы Р-Р одинаковые. Комплекс QRS периодически выпадает. Интервалы PQ одинаковые.

Задание №44

Трепетание желудочков (желудочковая тахикардия). На ЭКГ частые (до 150–300 в мин) регулярными и одинаковыми по форме и амплитуде волны, напоминающими синусоидальную кривую (невозможно выделить комплекс QRS, сегмент S-T и зубец T).

Задание №45

Объемные и скоростные показатели внешнего дыхания в пределах нормы.

При анализе данных спирометрии необходимо представлять допустимую динамику показателей, поскольку это необходимо для скрининга групп людей, имеющих повышенный риск развития патологий СВД, для наблюдений групп людей, подвергающихся действию вредных факторов при профессиональной деятельности, для установления побочных эффектов лекарственных препаратов, для экспертной оценки состояния системы внешнего дыхания, в том числе юридической.

Задание №46

Бронхиальная обструкция средней степени тяжести, значительное снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ. Наличие обструкции устанавливается на основании снижения $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ} = 64\%$, степень обструкции определена по значению $\text{ОФВ}_1 = 56\%$, что соответствует средней степени тяжести. Значительная степень снижения ЖЕЛ (67%) и ФЖЕЛ (59%).

Задание №47

Надпеченочная желтуха.

Задание №48

Выраженная лейкоцитурия, протеинурия, бактериурия указывают на воспалительный инфекционный процесс в почечной паренхиме и чашечно-лоханочной системе. Пиелонефрит.

Литература

Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы / Ю.И. Ярец, – Гомель: ГУ «РНПЦРМиЭЧ», 2020. – 38 с.

Спирометрия, методические руководства министерства здравоохранения Российской Федерации, Российское респираторное общество, 2021г., 62 с.

Глебов, А. Н. Патология нарушений ритма сердца : учеб.-метод. пособие / А. Н. Глебов, Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2014. – 39 с. ISBN 978-985-567-074-3.

Учебно-методическое пособие для студентов старших курсов лечебного факультета «Острое почечное повреждение. Хроническая болезнь почек. Диагностика, лечение и профилактика в амбулаторных условиях» составлено на основании Рабочей программы учебной дисциплины «Поликлиническая терапия» по специальности 060101 «Лечебное дело», ФГОС-3 ВПО, утвержденного приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 8 ноября 2010 г., № 1118 и учебного плана по направлению подготовки специальности 060101 «Лечебное дело». - Краснодар, КубГМУ, 2016 г. – 62 с.

Основы электрокардиографической диагностики нарушений ритма сердца : учебное пособие / Д. И. Дорошенко, О. В. Илюхин, А. К. Пром, В. В. Иваненко. – Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2022. – 68 с. ISBN 978-5-9652-0795-4

Орлова, Г.М. Азбука нефрологии. Беседы с ординаторами : учебное пособие / Г.М. Орлова ; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра госпитальной терапии. – Иркутск : ИГМУ, 2020 – 199 с.

Алгоритмы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца: учеб. пособие. — 2-е изд., испр. и доп. / под ред. Лебедев Д.С, Михайлов Е.Н. — М.: Российское кардиологическое общество, 2021. — 116 с. ISBN 978_5_6044101_2_7

Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease = [Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану] / eds. V. Kumar, A. K. Abbas, J. C. Aster. – 10th ed., Int. ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2021. – 1328 p