

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Есауленко Игорь Эдуардович
Должность: Ректор
Дата подписания: 24.02.2025 10:15:11
Уникальный программный ключ:
691eebef92031be66ef61648f97525a2e2da8356

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Факультет подготовки кадров высшей квалификации
Кафедра клинической лабораторной диагностики

УТВЕРЖДАЮ
Декан факультета подготовки
кадров высшей квалификации
проф. Лещева Е.А.
13.02.2025

**ФОНД ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ
ПО ДИСЦИПЛИНЕ**

Клиническая лабораторная диагностика, интерпретация исследований
наименование дисциплины

31.08.26 Аллергология и иммунология
код и наименование специальности

Врач-аллерголог-иммунолог
квалификация выпускника

Фонд оценочных средств дисциплины Клиническая лабораторная диагностика, интерпретация исследований подготовлен на кафедре клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России авторским коллективом:

№ п..	Фамилия, Имя, Отчество	Ученая степень, ученое звание	Занимаемая должность	Основное место работы
1.	Котова Юлия Александровна	д.м.н., доцент	Заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики	ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
2.	Ковалева Ирина Владимировна	к.м.н.	Ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики	ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Фонд оценочных средств дисциплины обсужден на заседании кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России «23» января 2025 г., протокол №6.

Фонд оценочных средств дисциплины одобрен на заседании ЦМК по координации подготовки кадров высшей квалификации от 13.02.2025 года, протокол № 5.

Нормативно-правовые основы разработки и реализации фонда оценочных средств дисциплины:

- 1) Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности 31.08.26 Аллергология и иммунология, утвержденный Приказом Министра науки и высшего образования Российской Федерации от «02» февраля 2022 г. №106.
- 2) Приказ Минтруда России от 14. 03. 2018 №138н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-аллерголог-иммунолог».
- 3) Общая характеристика образовательной программы по специальности 31.08.26 Аллергология и иммунология.
- 4) Учебный план образовательной программы по специальности 31.08.26 Аллергология и иммунология.
- 5) Устав и локальные нормативные акты Университета.

1. Соответствие компетенций планируемым результатам обучения по дисциплине:

Код и наименование компетенции	Проверяемые результаты обучения для данной дисциплины	Оценочные средства текущего контроля и промежуточной аттестации
<p>УК-1. Способен критически и системно анализировать, определять возможности и способы применения достижения в области медицины и фармации в профессиональном контексте</p>	<p>Знать методологию системного подхода при анализе достижений в области медицины и фармации.</p> <p>Уметь критически и системно анализировать, а также определять возможности и способы применения достижений в области медицины и фармации в профессиональном контексте.</p> <p>Владеть методами и приемами системного анализа достижений в области медицины и фармации и применять их в профессиональном контексте.</p>	<p>Текущий контроль: устный опрос, тестирование по теме «Основы организации лабораторной службы»; устный опрос, тестирование по теме «Лабораторные иммунологические методы»; устный опрос, ситуационные задачи по теме «Анемический синдром»; устный опрос, ситуационные задачи по теме «Лейкозы»; устный опрос, ситуационные задачи по теме «Коагулограмма»; устный опрос, ситуационные задачи по теме «Лабораторная диагностика ревматологических заболеваний»; устный опрос, ситуационные задачи по теме «Иммунодефициты»; устный опрос по теме «Аллергии»</p>
<p>ОПК-1. Способен использовать информационно-коммуникационные технологии в профессиональной деятельности и соблюдать правила информационной безопасности</p>	<p>Знать современные информационно-коммуникационные технологии, применимые в научно-исследовательской, профессиональной деятельности и образовании.</p> <p>Уметь работать в медицинской информационной системе, вести электронную медицинскую карту.</p> <p>Владеть современными информационно-коммуникационными технологиями для повышения медицинской грамотности населения,</p>	<p>Текущий контроль: устный опрос по теме «Основы организации лабораторной службы»; устный опрос по теме «Лабораторные иммунологические методы»; устный опрос по теме «Анемический синдром»; устный опрос по теме «Лейкозы»; устный опрос по теме «Коагулограмма»; устный опрос по теме «Лабораторная диагностика ревматологических заболеваний»; устный опрос по теме «Иммунодефициты»; устный опрос по теме</p>

	медицинских работников.	«Аллергии»
ОПК-4. Способен проводить клиническую диагностику и обследование пациентов	Знать методы лабораторных и инструментальных исследований для оценки состояния здоровья, медицинские показания к проведению исследований, правила интерпретации их результатов у пациентов с аллергическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями.	Текущий контроль: ситуационные задачи по теме «Анемический синдром»; ситуационные задачи по теме «Лейкозы»; ситуационные задачи по теме «Коагулограмма»; ситуационные задачи по теме «Лабораторная диагностика ревматологических заболеваний»; ситуационные задачи по теме «Имунодефициты»; ситуационные задачи по теме «Аллергии»
ПК-1. Способен оказывать медицинскую помощь населению по профилю "Аллергология и иммунология"	Уметь обосновывать и планировать объем лабораторного обследования пациентов с аллергическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями по вопросам оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи. Владеть навыками интерпретации и анализа результатов лабораторного обследования пациентов с аллергическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями.	Текущий контроль: устный опрос, тестирование по теме «Лабораторные иммунологические методы»; устный опрос, ситуационные задачи по теме «Анемический синдром»; устный опрос, ситуационные задачи по теме «Лейкозы»; устный опрос, ситуационные задачи по теме «Коагулограмма»; устный опрос, ситуационные задачи по теме «Лабораторная диагностика ревматологических заболеваний»; устный опрос, ситуационные задачи по теме «Имунодефициты»; устный опрос по теме «Аллергии»

2. Оценочные средства освоения учебной дисциплины

2.1 Текущий контроль освоения обучающимися программного материала учебной дисциплины имеет следующие виды: устные опросы, тестирование, ситуационные задачи. Устный опрос проводится на определённые темы дисциплины в ходе семинарских занятий. Тестирование проводится в определённые сроки на практических занятиях и в формате самостоятельной работы. Ситуационные задачи рассматриваются в ходе практических занятий индивидуально и в группах. Критерии оценивания: точность и полнота ответа, логичность изложения, умение применять теоретические знания в ситуационных задачах, качество выполнения практических заданий, уровень самостоятельности при выполнении заданий.

Устный опрос

Компетенции УК-1; ОПК-1; ПК-1

Тема «Основы организации лабораторной службы. Значение лабораторных исследований в клинической практике»

Перечень вопросов по теме

1. Основные задачи клинико-лабораторной диагностики
2. Классификация методов в клинико-лабораторной диагностике
3. Структура, оснащение и нормативно-правовые акты организации современных лабораторий
4. Этапы лабораторных исследований и типовые ошибки
5. Номенклатура лабораторных анализов

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Клиническая лабораторная диагностика представляет собой медицинскую диагностическую специальность, состоящую из совокупности исследований *in vitro* биоматериала человеческого организма, основанных на использовании гематологических, общеклинических, паразитарных, биохимических, иммунологических, серологических, молекулярно-биологических, бактериологических, генетических, цитологических, токсикологических, вирусологических методов, сопоставления результатов этих методов с клиническими данными и формулирования лабораторного заключения. Лабораторное обследование направлено на выявление заболеваний, оценку состояния здоровья пациента и контроль эффективности лечения. Оно помогает установить диагноз, определить стадию болезни и прогнозировать её течение. Лабораторные данные используются для мониторинга динамики заболевания и коррекции терапии. Также обследование позволяет выявить скрытые патологии и провести профилактическую диагностику. Результаты анализов являются важным дополнением к клинической картине, обеспечивая объективность диагностики. Деятельность КДЛ регламентируется нормативными документами Минздрава России и «Положением о клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» (приложение 1 приказа МЗ№380 от 25.12.1997 г.).
2. К основным методам относятся биохимические, гематологические, иммунологические, микробиологические и молекулярно-генетические исследования. Биохимические анализы позволяют оценить функции органов и обмен веществ. Гематологические методы используются для изучения состава крови. Иммунологические тесты выявляют нарушения иммунной системы и инфекции. Микробиологические исследования направлены на обнаружение патогенных микроорганизмов. Молекулярно-генетические методы помогают диагностировать наследственные заболевания и инфекции. Каждый метод имеет свои показания и применяется в зависимости от клинической задачи.
3. Современные лаборатории включают отделы биохимии, гематологии, микробиологии,

иммунологии и молекулярной диагностики. Они оснащены автоматическими анализаторами, микроскопами, центрифугами, термостатами и другим специализированным оборудованием. Лаборатории используют компьютерные системы для обработки и хранения данных. Важным элементом является обеспечение стерильности и безопасности работы. Современное оснащение позволяет проводить высокоточные исследования в короткие сроки. Это повышает качество диагностики и удовлетворённость пациентов. Основные документы, регламентирующие деятельность КЛД, включают СанПиНы, Методические указания (документы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (СЭС)), Приказы и рекомендации Минздрава Российской Федерации, Министерство образования и науки РФ, Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации, Национальные стандарты Российской Федерации (ГОСТ), Межгосударственные стандарты (ISO).

4. Этапы лабораторного исследования включают преаналитический аналитический, постаналитический. Преаналитический этап – это комплекс мероприятий, выполняемых от назначения врачом лабораторного анализа, до осуществления лабораторных измерений взятого материала. Этот этап в наименьшей мере находится под контролем лаборатории, так как значительная его часть осуществляется сотрудниками других подразделений медицинской организации (МО). Преаналитический этап включает следующие процедуры: назначение анализа, подготовка пациента, сбор и транспортировка образцов, их регистрация, хранение до момента исследования, разделение и распределение по видам исследования, процедуры пробоподготовки. Аналитический этап включает технологический процесс проведения исследований, подготовку реагентов и приборов к проведению исследования, выполнение протокола анализа, проведение процедуры контроля качества, регистрацию, математическую обработку результатов исследований. Контроль качества на аналитическом этапе исследований основывается на использовании контрольных материалов. Их анализ – так называемые контрольные измерения, дают возможность сделать заключение о достоверности и воспроизводимости получаемых в лаборатории результатов. Для качественного выполнения анализов необходимо современное передовое оборудование, квалифицированные специалисты, набор реагентов, имеющих высокую диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность. Для контролирования качества выполняемых исследований проводится внутрिलाбораторный и внешний контроль качества, контроль оценки качества в ФСВОК – федеральной системе внешней оценки качества (Россия) и EQAS (США) - Международной системе оценки качества. Постаналитический этап – это выдача результатов лабораторных исследований и измерений, оценка и использование их лечащим врачом в лечебном процессе. Как и преаналитический этап, этот этап можно разделить на внутрिलाбораторную и внелабораторную части. Основным элементом внутрिलाбораторной части постаналитического этапа — проверка квалифицированным лабораторным специалистом результата анализа на предмет его аналитической достоверности, биологической вероятности или правдоподобия, а также сопоставления каждого результата с референсными интервалами. Трактовку лабораторных исследований проводят и в лаборатории, и в клинических отделениях (лечащим врачом!). Внелабораторная часть — это, прежде всего, оценка лечащим врачом клинической значимости информации о состоянии пациента, полученной в результате лабораторного исследования. Авторизованный отчёт с результатами лабораторных исследований поступает клиницисту, который интерпретирует полученную лабораторную информацию, сопоставляет её с данными собственного наблюдения за пациентом и результатами других видов исследований и использует её для оказания пациенту медицинской помощи.

5. Номенклатура – совокупность названий, употребляемых в какой-либо отрасли науки, производства для обозначения объектов (в отличие от терминологии, содержащей также обозначения отвлеченных понятий и категорий). Приказ МЗ РФ №64 от 21.07.2000 «Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований» утверждает

слежующую номенклатуру: химико-микроскопическое исследование биологических жидкостей, гематологические исследования, цитологические исследования, биохимические исследования, коагулологические исследования, иммунологические исследования, химико-токсикологические исследования, микробиологические исследования. В соответствии с Государственным стандартом, во всех отраслях науки и техники, в том числе и в медицине, обязательным является применение единиц Международной системы единиц (СИ). Единицей объема в СИ является кубический метр (м³). Для удобства в медицине допускается применять единицу объема литр (л; 1 л = 0,001 м³). Единицей количества вещества, содержащего столько же структурных элементов, сколько содержится атомов в нуклиде углерода ¹²C массой 0,012 кг, является моль, моль – это количество вещества в граммах, число которых равно молекулярной массе этого вещества. Количество молей соответствует массе вещества в граммах, деленному на относительную молекулярную массу вещества. 1 моль = 10³ ммоль = 10⁶ мкмоль = 10⁹ нмоль = 10¹² пмоль. Содержание большинства веществ в крови выражается в миллимолях на литр (ммоль/л). Только для показателей, молекулярная масса которых неизвестна или не может быть измерена, поскольку лишена физического смысла (общий белок, общие липиды и т. п.), в качестве единицы измерения используют массовую концентрацию – грамм на литр (г/л). Активность ферментов в единицах СИ выражается в количествах молей продукта (субстрата), образующихся (превращающихся) в 1 с в 1 л раствора – моль/(с·л), мкмоль/(с·л), нмоль/(с·л).

Устный опрос

Компетенции УК-1; ОПК-1; ПК-1

Тема «Лабораторные иммунологические методы»

Перечень вопросов по теме

1. Классификация иммунологических методов
2. Виды иммуноферментного анализа
3. Метод проточной цитофлюорометрии, иммуноблоттинг
4. Роль иммунологических методов в диагностике инфекционных заболеваний
5. Роль иммунологических методов в диагностике аутоиммунных заболеваний

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Иммунологические методы классифицируются на несколько групп в зависимости от их принципа и цели применения. Первая группа — методы, основанные на взаимодействии антигенов и антител, такие как иммуноферментный анализ (ИФА), иммунофлуоресценция и радиоиммунный анализ (РИА). Вторая группа — методы, направленные на изучение клеточного иммунитета, включая проточную цитофлюорометрию для анализа субпопуляций лимфоцитов и функциональные тесты (например, оценку пролиферации лимфоцитов). Третья группа — методы молекулярной иммунологии, такие как иммуноблоттинг и иммунопреципитация, которые позволяют изучать белки и их взаимодействия. Четвертая группа — методы диагностики аутоиммунных заболеваний, включая определение аутоантител (например, антинуклеарных антител). Эти методы широко применяются в клинической практике для диагностики инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний, а также для оценки иммунного статуса пациента.

2. Иммуноферментный анализ (ИФА) — это метод, основанный на использовании ферментов для обнаружения антигенов или антител. Существует несколько видов ИФА. Прямой ИФА предполагает использование меченых ферментом антител, которые связываются с целевым антигеном. Непрямой ИФА использует вторичные антитела,

меченные ферментом, которые связываются с первичными антителами. Сэндвич-ИФА применяется для обнаружения антигенов и использует два антитела, одно из которых иммобилизовано на поверхности, а другое — мечено ферментом. Конкурентный ИФА используется для определения низкомолекулярных веществ, таких как гормоны, где меченый антиген конкурирует с исследуемым образцом за связывание с антителами. ИФА широко применяется для диагностики инфекций (например, ВИЧ, гепатитов), определения гормонов, аллерген-специфических IgE и аутоантител.

3. Проточная цитофлюорометрия — это метод, позволяющий анализировать клетки в потоке с помощью лазера и флуоресцентных меток. Он используется для определения субпопуляций лимфоцитов (например, CD4+, CD8+), оценки их активации и функционального состояния. Метод также применяется для диагностики иммунодефицитов, лейкозов и лимфом. Иммуноблоттинг — это метод, который позволяет обнаруживать специфические белки в сложных смесях. Он включает разделение белков с помощью электрофореза, перенос их на мембрану и выявление целевых белков с помощью меченых антител. Иммуноблоттинг используется для подтверждения диагноза инфекций (например, ВИЧ, боррелиоз) и аутоиммунных заболеваний (например, системная красная волчанка). Оба метода обладают высокой чувствительностью и специфичностью.

4. Иммунологические методы играют ключевую роль в диагностике инфекционных заболеваний. Они позволяют выявлять специфические антитела (IgM, IgG, IgA) к возбудителям, что помогает определить стадию инфекции (острая, хроническая или перенесенная). Например, ИФА используется для диагностики ВИЧ, гепатитов, сифилиса и токсоплазмоза. Методы молекулярной иммунологии, такие как иммуноблоттинг, применяются для подтверждения диагноза (например, ВИЧ или боррелиоз). Проточная цитофлюорометрия позволяет оценить иммунный ответ на инфекцию, например, снижение CD4+ лимфоцитов при ВИЧ. Также иммунологические методы используются для определения антигенов возбудителей, что особенно важно при вирусных инфекциях (например, антиген HBsAg при гепатите В).

5. Иммунологические методы являются основой диагностики аутоиммунных заболеваний. Они позволяют выявлять аутоантитела, которые атакуют собственные ткани организма. Например, антиядерные антитела (АНА) определяются при системной красной волчанке, а антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) — при васкулитах. Иммуноблоттинг используется для уточнения специфичности аутоантител (например, антитела к двуспиральной ДНК при волчанке). Проточная цитофлюорометрия помогает оценить нарушения в субпопуляциях лимфоцитов, которые часто наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях. Также применяются методы для определения цитокинов и других медиаторов воспаления, которые играют ключевую роль в патогенезе аутоиммунных процессов.

Устный опрос

Компетенции УК-1; ОПК-1; ПК-1

Тема «Анемический синдром»

Перечень вопросов по теме

1. Определение понятия «анемия», лабораторные критерии
2. Классификация анемий
3. Лабораторная диагностика различных видов анемий
4. Эритроцитарные индексы
5. Биохимические показатели обмена железа.

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Анемия – это состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина и, в большинстве случаев, количества эритроцитов и гематокрита в единице объема крови. Критериями ВОЗ для диагностики анемий считаются: у мужчин - число эритроцитов < 4,0 млн/мкл, Hb < 3,8 млн/мкл, Hb < 33%, у женщин - число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, Hb < 120 г/л, Ht < 36%, у беременных женщин Hb < 110 г/л, Ht < 33%.

2. Существуют различные классификации анемий, одна из которых основана на причинах заболевания: 1) анемия вследствие кровопотери, 2) анемия вследствие недостаточной продукции эритроцитов костным мозгом, 3) анемия вследствие укорочения жизни эритроцитов при достаточной продукции их костным мозгом. В клинической практике широко используется деление анемий по содержанию гемоглобина в эритроците или цветовому показателю (последний показатель в настоящее время используется только в СНГ): 1) гипохромные анемии, 2) нормохромные анемии, 3) гиперхромные анемии. В связи с широким внедрением в практику анализаторов крови также применяется классификация анемий в зависимости от объема эритроцитов, которая в значительной степени пересекается с предыдущей и часто с ней объединяется: 1) микроцитные гипохромные, 2) нормоцитные нормохромные, 3) макроцитные гиперхромные. Классификация анемии по тяжести: лёгкая форма – Hb 130/120–90 г/л, средняя форма – Hb 70–90 г/л, тяжёлая форма – Hb < 70 г/л.

3. Лабораторная диагностика анемий включает комплекс исследований, направленных на определение типа и причины анемии. Основные показатели включают общий анализ крови (ОАК), где оцениваются уровень гемоглобина (референсные значения: мужчины — 130–160 г/л, женщины — 120–140 г/л), количество эритроцитов (мужчины — $4,0\text{--}5,0 \times 10^{12}/\text{л}$, женщины — $3,7\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$), гематокрит (мужчины — 40–48%, женщины — 36–42%) и эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC). При железодефицитной анемии наблюдается снижение уровня сывороточного железа (референсные значения: 11,6–31,3 мкмоль/л), ферритина (референсные значения: мужчины — 20–250 мкг/л, женщины — 10–120 мкг/л) и повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС, референсные значения: 45–70 мкмоль/л). Для В12-дефицитной анемии характерно снижение уровня витамина В12 (референсные значения: 150–750 пг/мл) и повышение уровня гомоцистеина. При гемолитических анемиях важны показатели билирубина (референсные значения общего билирубина: 5–20 мкмоль/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, референсные значения: 125–220 Ед/л) и гаптоглобина (референсные значения: 0,3–2,0 г/л). Постгеморрагические анемии возникают вследствие острой или хронической кровопотери. В острой фазе наблюдается снижение гемоглобина, эритроцитов и гематокрита, но эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC) остаются в норме, так как анемия носит нормоцитарный и нормохромный характер. В хронической фазе может развиваться железодефицитная анемия с характерными изменениями: снижение сывороточного железа, ферритина и повышение ОЖСС. Анемия хронических заболеваний (АХЗ) связана с хроническими воспалительными, инфекционными или онкологическими процессами. Лабораторные показатели включают снижение сывороточного железа (референсные значения: 11,6–31,3 мкмоль/л), но при этом уровень ферритина остается нормальным или повышенным (референсные значения: мужчины — 20–250 мкг/л, женщины — 10–120 мкг/л), а ОЖСС снижена (референсные значения: 45–70 мкмоль/л). Также характерно повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и других маркеров воспаления. Дополнительно могут проводиться исследования на ретикулоциты (референсные значения: 0,5–1,5%) и осмотическую резистентность эритроцитов.

4. Эритроцитарные индексы — это параметры, которые отражают размер, форму и насыщение гемоглобином эритроцитов. Основные индексы включают: MCV (средний объем эритроцита): референсные значения — 80–100 фл. Повышение указывает на макроцитарную анемию (например, при дефиците В12), снижение — на микроцитарную (например, железодефицитная анемия). MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците): референсные значения — 27–34 пг. Снижение характерно для гипохромных анемий. MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците): референсные значения

— 320–360 г/л. Снижение наблюдается при железодефицитной анемии. RDW (ширина распределения эритроцитов): референсные значения — 11,5–14,5%. Повышение указывает на анизоцитоз (различие в размерах эритроцитов), что характерно для смешанных анемий. Эти индексы помогают дифференцировать типы анемий и определить их причину. Например, при талассемии MCV снижен, а RDW остается в диапазоне референсных значений, что отличает ее от железодефицитной анемии.

5. Биохимические показатели обмена железа включают несколько ключевых параметров. Сывороточное железо (референсные значения: 11,6–31,3 мкмоль/л) отражает количество свободного железа в плазме. Ферритин (референсные значения: мужчины — 20–250 мкг/л, женщины — 10–120 мкг/л) является маркером запасов железа в организме; его снижение указывает на железодефицит. ОЖСС (общая железосвязывающая способность сыворотки, референсные значения: 45–70 мкмоль/л) показывает способность трансферрина связывать железо; при дефиците железа ОЖСС повышается. Трансферрин (референсные значения: 2,0–3,8 г/л) — белок, транспортирующий железо; его уровень увеличивается при железодефицитной анемии. Насыщение трансферрина железом (референсные значения: 20–50%) рассчитывается как отношение сывороточного железа к ОЖСС; снижение характерно для железодефицита. Эти показатели помогают диагностировать железодефицитную анемию, анемию хронических заболеваний и гемохроматоз. Например, при железодефицитной анемии наблюдается снижение сывороточного железа, ферритина и насыщения трансферрина, а при анемии хронических заболеваний — снижение сывороточного железа при нормальном или повышенном ферритине.

Устный опрос

Компетенции УК-1; ОПК-1; ПК-1

Тема «Лейкозы»

Перечень вопросов по теме

1. Понятие гемобластозов и классификация
2. Современные теории происхождения.
3. Основные свойства лейкозных клеток.
4. Острые лейкозы. Классификация.
5. Основные изменения лабораторных анализов при лейкозах

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Гемобластомами называют группу опухолей, возникающих из кроветворных клеток. Она включает острые и хронические лейкозы, лимфоцитомы и лимфосаркомы. Острые лейкозы – это группа злокачественных опухолевых заболеваний системы крови, субстратом которых являются молодые, так называемые бластные клетки, присутствующие в повышенном количестве в костном мозге. Хронические лейкозы – это группа опухолевых заболеваний системы крови, основным субстратом которых являются созревающие и зрелые клетки (V и VI функциональные классы) миелоидного и лимфоидного ростков кроветворной системы, соответственно все хронические гемобластозы делят на две большие группы: миелопролиферативные и лимфолиферативные. Миелолиферативные заболевания характеризуются увеличением продукции клеток миелоидного ряда (гранулоцитов, моноцитов, эритрокариоцитов, мегакариоцитов), принадлежащих к опухолевому клону. Лимфолиферативные заболевания характеризуются увеличением продукции клеток лимфоидного ряда (Т- и В-лимфоцитов), принадлежащих к опухолевому клону.

2. Общепризнанной теорией возникновения лейкозов в настоящее время является клоновая, согласно которой лейкозные клетки считаются потомством одной мутировавшей

гемопозитической клетки-предшественницы. Согласно данным А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант (1985), лейкозы в своем развитии проходят два этапа: образование доброкачественной моноклоновой опухоли, формирование злокачественной опухоли с признаками поликлоновой трансформации. Смена данных этапов происходит с неодинаковой частотой и интервалами при разных формах гемобластозов.

3. Основными свойствами лейкозных клеток являются :способность к угнетению нормальных ростков кроветворения в костном мозге; способность к замене морфологически зрелых клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфомах, бластными, определяющими развитие бластного лейкоза либо лимфосаркомы; неспособность к дифференцировке; способность к чрезмерной пролиферации; способность к метастазированию; устойчивость к цитостатической терапии. Наличие вышеперечисленных свойств позволяет установить злокачественную природу процесса, что требует принципиально других подходов к лечению, в отличие от доброкачественных опухолей системы крови.

4. Острые лейкозы (ОЛ) – быстро прогрессирующие формы лейкоза, характеризующиеся замещением нормального костного мозга незрелыми бластными клетками без дифференциации их в нормальные зрелые клетки крови. Группу ОЛ объединяет общий морфологический признак: субстрат опухоли представлен незрелыми молодыми клетками – бластами. ОЛ – редкое заболевание, доля которого в структуре злокачественных опухолей составляет 3%, однако среди гемобластозов оно занимает одно из первых мест по частоте встречаемости. Заболеваемость острым лейкозом составляет в среднем 5 случаев на 100 000 человек в год, 75% заболевших – взрослые; среднее соотношение миелоидных и лимфоидных лейкозов составляет 6: 1. Классификация ОЛ основана на признаках принадлежности опухолевых клеток к тому или иному ростку гемопоэза. Принадлежность опухолевых клеток может быть определена цитохимическим методом на основании выявления в цитоплазме этих клеток специфических включений (например, гликогена в клетках лимфоидного ростка гемопоэза, миелопероксидазы в клетках миелоидного ростка гемопоэза или альфанафтилэстеразы в клетках моноцитарного ряда). Кроме того, для определения гистогенеза опухолевых клеток используется иммунологический метод (иммунофенотипирование): на цитоплазматической мембране клетки выявляются антигены (кластеры дифференцировки – CD), указывающие на происхождение клетки и степень ее зрелости. Цитогенетические методы позволяют выявить изменения на уровне хромосомного аппарата, при острых лейкозах это чаще всего транслокации. На сегодняшний день для практических и научно-исследовательских целей используется Франко-Американо-Британская (ФАВ) классификация острых лейкозов, предложенная в 1976 г. В данной классификации все ОЛ делятся на две группы – острые нелимфобластные лейкозы, или миелоидные (составляют около 70% всех острых лейкозов), и острые лимфобластные лейкозы (30% всех острых лейкозов). Для разграничения различных вариантов ОЛ классификация ФАВ использует ряд цитологических критериев (исследование аспирата костного мозга и мазка периферической крови), а также цитохимические тесты.

5. Данные лабораторных исследований. Общий анализ крови: наличие бластов (бластемия), анемия, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, нейтропения, феномен «провала», или «лейкемического зияния» – отсутствие промежуточных форм между бластами и зрелыми нейтрофильными гранулоцитами. Общий анализ мочи: специфических особенностей нет, при поражении почек отмечается протеинурия, гематурия. Биохимический анализ крови: возможно снижение уровня общего белка, диспротеинемия, высокий подъем ЛДГ, при поражении печени – гипербилирубинемия, повышение активности ферментов, при поражении почек – увеличение содержания мочевины и креатинина. Исследование пунктата костного мозга (миелограммы): количество бластов составляет 20% и более от числа всех клеток. Выявляется также анаплазия бластных клеток – наличие фрагментаций, вдавлений, складчатости цитоплазмы. Угнетение нормальных эритроцитарного,

гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. Цитохимическое исследование пунктата костного мозга позволяет идентифицировать вариант острого лейкоза: реакция на гликоген (патогномоничная в гранулярной форме для острого лимфобластного лейкоза), реакции на миелопероксидазу и липиды с суданом черным В (характерные для острого миелобластного лейкоза) и реакция на неспецифическую эстеразу с α -нафтилацетатом, свойственная острому монобластному лейкозу. Иммунологические (иммунофенотипирование) и цитогенетические методы исследования выявляют на цитоплазматической мембране кроветворных клеток различные антигены, объединяющиеся в кластеры дифференцировки (CD). Данное исследование необходимо для определения степени зрелости клеток и варианта острого лейкоза. Трепанобиопсия крыла подвздошной кости при остром лейкозе характеризуется появлением бластных клеток, выраженным снижением или исчезновением клеток гранулоцитарного, эритроцитарного и мегакариоцитарного ряда, костные балки атрофичны, микроокружение скудное.

Устный опрос

Компетенции УК-1; ОПК-1; ПК-1

Тема «Лейкозы»

Перечень вопросов по теме

1. Определение лейкозов.
2. Классификация лейкозов
3. Лабораторная диагностика
4. Дифференциальная диагностика лейкозов.
5. Лейкемодные реакции

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. **Лейкозы** — группа злокачественных заболеваний костного мозга, характеризующаяся нерегулируемой пролиферацией стволовой гемопоэтической клетки и подавлением продукции нормальных клеток крови, сопровождающаяся метаплазией кроветворной ткани, образованием очагов кроветворения и бластных инфильтратов, повреждающих структуры и функции организма.

2. По клиническому течению: **острые и хронические**.

По клетке костного мозга – родоначальнице опухолевых клеток: **миелолейкоз и лимфолейкоз**.

Стадии патогенеза лейкозов:

I стадия — инициация (опухолевая трансформация). Под влиянием канцерогенов в стволовой гемопоэтической клетке костного мозга возникают точковые мутации генов-супрессоров и онкогенов с отключением антибластомной программы, в том числе апоптоза. Вследствие чего мутированная стволовая клетка приобретает способность к беспредельному делению, что приводит к опухолевому росту.

II стадия — промоция (моноклоновая стадия лейкоза). Лейкозная стволовая клетка беспредельно делится, что приводит к образованию бессмертного моноклона с последующим наращиванием его численности.

III стадия — прогрессия (олиго-поликлоновая стадия лейкоза). Наблюдается дестабилизация генома трансформированных клеток моноклона с гиперэкспрессией онкогенов и супрессией антионкогенов. Это **приводит** к возникновению более агрессивных субклонов, клетки которых приобретают свойства злокачественности с замещением (метаплазией) нормального гемопоэза, распространением (диссеминацией) гематогенным путем в ткани организма и формированием инфильтратов пролиферирующих бластов, очагов извращенного (аберрантного) гемопоэза. Лейкозная популяция становится

агрессивной олиго-/поликлоновой, что клинически выражается прогрессирующим утяжелением течения острых лейкозов и бластными кризами в динамике хронических лейкозов.

Острые лейкозы характеризуются полной утратой способности к дифференцировке, хронические — сохранением способности к извращенной дифференцировке.

Клеточный субстрат острых лейкозов составляют бластные клетки, представляющие собой результат неопластической моноклональной пролиферации трансформированных стволовых гемопоэтических клеток. Клеточным субстратом хронических лейкозов являются атипичные созревающие и зрелые клетки, преобладающие в периферической крови и костном мозге, с возможным содержанием малочисленных бластов.

Для диагностики лейкозов решающее значение имеет исследование крови и пунктата костного мозга.

3. Лабораторные признаки лейкозов. Общий анализ крови: наличие бластов (бластемия), анемия, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, нейтропения, феномен «провала», или «лейкемического зияния» – отсутствие промежуточных форм между бластами и зрелыми нейтрофильными гранулоцитами. Исследование пунктата костного мозга (миелограммы): количество бластов составляет 20% и более от числа всех клеток. Выявляется также анаплазия бластных клеток – наличие фрагментаций, вдавлений, складчатости цитоплазмы. Угнетение нормальных эритроцитарного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков.

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) / острые лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) – это гетерогенная группа злокачественных клональных заболеваний системы крови, происходящих из клеток-предшественниц гемопоэза преимущественно лимфоидной направленности дифференцировки. Характеризуются чаще всего исходным поражением костного мозга (КМ), вытеснением нормального кроветворения и вовлечением в процесс различных органов и систем организма, образованием метастазов (лейкемические инфильтраты) вне органов кроветворения.

Клиническая картина наблюдается в виде **анемии, геморрагического синдрома и развитием инфекций различной степени тяжести**; наличием опухолевой массы, большого количества опухолевых клеток в периферической крови, лимфоаденопатии и масс в средостении; с развитием болевого синдрома, поражением костей, ЦНС, кожи.

Лабораторные диагностические исследования. **Рекомендуется всем** пациентам выполнение:

- общего (клинического) анализа крови развернутого (ОАК) (с подсчетом лейкоцитарной формулы и исследованием уровня тромбоцитов).
- биохимического анализа крови – определение уровня общего белка, соотношения белковых фракций, уровня мочевины, креатинина, общего билирубина, глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, общего магния, натрия, калия, общего кальция в крови. При анемическом синдроме дополнительно: исследование обмена железа, фолиевая кислота, В12.
- скринингового исследования свертывающей системы крови при развитии тяжелых коагуляционных нарушений (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое и тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III, протеин С, протеин S).
- исследование общего (клинического) анализа мочи с целью исключения поражения почек. При наличии показаний исследование мочи методом Нечипоренко, методом Зимницкого, микроскопическое исследование мочи.
- цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма), диагноз ОЛЛ устанавливаются при обнаружении в КМ 20% и более бластных клеток.
- цитохимическое исследование микропрепарата КМ (бластных клеток КМ), иммунофенотипирование, в т.ч. гемопоэтических клеток-предшественниц.
- патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала

лимфоузла или другого очага поражения с применением иммуногистохимических методов.

- цитогенетическое исследование (кариотип) клеток аспирата КМ и исследование биопсийного (операционного) материала с применением метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).
- молекулярно - генетическое исследование точечных мутаций (ОТ-ПЦР).
- исследование кала на скрытую кровь для исключения кишечного кровотечения.

4. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток.

ОМЛ является следствием повреждения (мутации) в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. В результате этого происходят нарушение контроля за клеточным циклом, изменение процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков. Вследствие бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток.

Клинические проявления связаны с замещением нормальной гемопоэтической ткани опухолевыми клетками (**анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения, лейкоцитоз $>100 \cdot 10^9/\text{л}$**), инфильтрацией ими различных органов и продукцией различных цитокинов. Дебют ОМЛ может быть острым со значительным повышением температуры тела, резкой слабостью, интоксикацией, кровоточивостью, тяжелыми инфекциями. При объективном обследовании может не наблюдаться никаких симптомов. Нередко диагноз устанавливают случайно при профилактическом осмотре или в случае госпитализации по другой причине.

Часто выявляется увеличение периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, гиперплазия десен, инфильтрация, геморрагический синдром различной степени тяжести, боли в костях, артралгии, неврологическая симптоматика.

Бластные клетки могут не определяться в анализе периферической крови и, наоборот, составлять 90–95% всех лейкоцитов. Количество лейкоцитов также варьирует от менее 1,0 до 200–300 $\cdot 10^9/\text{л}$. Примерно в 15% случаев в дебюте заболевания определяется лейкоцитоз $>100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Дифференциальная диагностика ОМЛ проста, поскольку, если есть его морфологическое подтверждение (бластные клетки в пунктате и/или в периферической крови), диагноз очевиден.

Лабораторные диагностические исследования. Рекомендуется всем пациентам выполнение:

- общего (клинического) анализа крови развернутого с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа тромбоцитов. В дебюте ОМЛ выявляется нормохромная, нормоцитарная анемия, у большинства пациентов имеется тромбоцитопения, лейкоцитоз.
- биохимического анализа крови – определение уровня общего белка, соотношения белковых фракций, уровня мочевины, креатинина, общего билирубина, глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего магния, натрия, калия, общего кальция в крови. При наличии показаний исследование уровня щелочной фосфатазы, панкреатической амилазы, иммуноглобулинов, железа, трансферрина, эритропоэтина, парапротеинов, кальцитонина, тропонинов I, T прокальцитонина, фолиевой кислоты, исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга).
- коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген).
- общий (клинический) анализ мочи. При наличии показаний исследование мочи методом Нечипоренко, методом Зимницкого, микроскопическое исследование мочи.

- цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма). Необходимо наличие 20% бластных клеток и более.
- реакции на миелопероксидазу (МПО) или судановый черный, неспецифическую эстеразу и ШИК (шифф-йодную кислоту) или PAS (Periodic Acid Schiff). Обнаружение МПО в 3% бластных клеток и более указывает на миелоидную линию дифференцировки.
- При отсутствии активности МПО и неспецифической эстеразы иммунофенотипическое (ИФТ) исследование методом проточной цитофлуориметрии.
- цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата костного мозга.
- исследование с применением метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) на одну или несколько пар хромосом для детекции реаранжировок генов в аспирате костного мозга.
- молекулярно-генетические исследования на наличие химерных транскриптов в биопсийном материале методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) - это клональное опухолевое миелопролиферативное новообразование, обусловленное злокачественным перерождением стволовых гемопоэтических клеток и характеризующееся усилением пролиферации гранулоцитарного ростка без потери способности к дифференцировке, гиперплазией миелоидной ткани, миелоидной метаплазией кроветворных органов, ассоциированное с хромосомной аномалией - транслокацией, в результате которой образуется химерный ген.

В течении ХМЛ выделяют 3 фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания. Заболевание может быть диагностировано на любом этапе.

- **Хроническая фаза (ХФ)** является начальной стадией ХМЛ и диагностируется у большинства (до 94 %) впервые выявленных пациентов.
- **Фаза акселерации (ФА)** определяется у 3–5 % первичных пациентов с ХМЛ, Наличие **15–29 % бластных клеток** в периферической крови и/или костном мозге.
- **Бластный криз (БК)** является наиболее агрессивной стадией ХМЛ. Дебют болезни с БК является неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается у 1–2 % пациентов с ХМЛ. Наличие в периферической крови или в костном мозге **≥30 % бластных клеток**.

Клиническая картина при ХМЛ в большинстве случаев может характеризоваться бессимптомным течением в течение ряда лет. Нередко признаки заболевания на момент установления диагноза представлены только изменениями в общем анализе крови (самыми частыми из которых являются **лейкоцитоз, миелоцитарный сдвиг, базофильно-эозинофильная ассоциация**) и спленомегалией.

Рекомендуется при установлении диагноза ХМЛ проводить:

- общий анализ крови (развернутый) с дифференцированным подсчетом лейкоцитов и исследованием уровня тромбоцитов.
- биохимический анализ крови: исследование уровня глюкозы, холестерина, липопротеинов, холестерина ЛПНП, общего билирубина, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, общего белка, альбумина, электролитов (калия, натрия, кальция, неорганического фосфора, общего магния); определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы. При анемическом синдроме дополнительно: исследование обмена железа, фолиевая кислота, В12.
- цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) для определения стадии заболевания.
- цитогенетическое исследование (кариотип) клеток костного мозга для подтверждения наличия транслокации.

- определение типа химерного транскрипта методом ПЦР, а также определение экспрессии мРНК.

Диагноз ХМЛ может быть окончательно установлен только при выявлении специфической для данного заболевания генетической аномалии: транслокации методом СЦИ и/или химерного гена методами ПЦР или FISH.

5. Лейкемоидные реакции — это патологические реактивные изменения состава крови, сходные с картиной крови при лейкозах и других системных заболеваниях крови опухолевого генеза, но не являющиеся проявлением пролиферации злокачественных бластных клеток. Это обратимые, вторичные, симптоматические изменения со стороны «белой» крови, характеризующиеся глубоким сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Как правило, лейкемоидные реакции возникают вследствие воздействия на организм бактериальных, вирусных инфекций, чрезвычайных стрессорных раздражителей, а также разнообразных патогенных факторов бактериальной и небактериальной природы, вызывающих сенсбилизацию организма. С устранением действия основного этиологического фактора возникает и быстрая нормализация состава периферической крови.

Для лейкемоидной реакции не характерны признаки опухолевой прогрессии, свойственные лейкозам, поэтому при них не возникают анемии и тромбоцитопении метапластического характера.

Как и при лейкозах, на фоне развития лейкемоидной реакции возникает выраженное омоложение периферической крови, вплоть до появления бластных элементов, однако в большинстве случаев развития лейкемоидной реакции, за исключением бластемической формы, количество бластных элементов в периферической крови не превышает 1–2 %.

В отличие от лейкоцитозов, лейкемоидные реакции характеризуются, как правило, более высоким содержанием лейкоцитов в периферической крови (исключение — цитопенические варианты лейкемоидной реакции) и более глубоким сдвигом в лейкоцитарной формуле до единичных бластных элементов.

Различают лейкемоидные реакции миелоидного типа, эозинофильного, лимфатического, моноцитарного, моноцитарно-лимфатического типов, а также вторичные эритроцитозы и реактивные тромбоцитозы.

Лейкемоидные реакции миелоидного типа возникают при различных инфекционных и неинфекционных процессах, септических состояниях, интоксикациях эндогенного и экзогенного происхождения, тяжелых травмах, остром гемолизе.

Миелоидные лейкемоидные реакции имеют место при инфарктах миокарда или легкого, термических поражениях, системном васкулите, злокачественных лимфомах, тиреотоксическом кризе. Развитие миелоидных лейкемоидных реакций может провоцироваться на фоне приема ряда лекарственных препаратов: кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, эфедрина, гепарина, адреналина и др.

Формирование нейтрофильного лейкоцитоза и миелоидных лейкемоидных реакций может иметь наследственный характер, в связи с дефицитом рецепторов для С3 компонентов комплемента или при дефектах хемотаксиса (синдром Джоба).

В плане дифференциальной диагностики лейкемоидных реакций, следует отметить, что они развиваются, как правило, на фоне общего тяжелого состояния больного. Для лейкемоидных реакций не характерна спленомегалия, и в цитоплазме клеток нейтрофильного ряда появляются токсическая зернистость, вакуолизация ядра и цитоплазмы и даже прижизненный распад ядра. **В пользу лейкемоидных реакций свидетельствует нормальный клеточный состав костного мозга.**

Следует отметить, что развитие солидных опухолей также нередко сопровождается лейкемоидными реакциями нейтрофильного типа в сочетании с тромбоцитозом, тромбоцитопенией, эритроцитозом.

Лейкемоидные реакции моноцитарного типа наблюдаются при ревматизме, инфекционном мононуклеозе, саркоидозе, туберкулезе. Резкое увеличение количества

зрелых моноцитов отмечают у больных дизентерией в период острых явлений и в период реконвалесценции. Лейкемоидные реакции моноцитарного типа возникают нередко при диффузных болезнях соединительной ткани, системных васкулитах, узелковом периартериите, солидных опухолях, облучении и т.д.

Лейкемоидные реакции лимфатического и моноцитарно-лимфатического типов наиболее часто встречаются в детском возрасте при таких заболеваниях, как энтеровирусные инфекции, коревая краснуха, коклюш, ветряная оспа, скарлатина. Лейкемоидная реакция лимфо-моноцитарного типа может возникнуть при синдроме инфекционного мононуклеоза, который вызывается различными вирусами: цитомегаловирусом, вирусами краснухи, гепатита В, аденовирусом, вирусами Herpes simplex, вирусом Эпштейн-Барр.

Лейкемоидные реакции эозинофильного типа встречаются при следующих формах патологии:

1. Паразитарных инвазиях (17–25 % всех случаев эозинофилии):
 - а) заражении простейшими (малярия, лямблиоз, амебиаз, токсоплазмоз и др.);
 - б) заражении гельминтами (трематодозы, аскаридоз, трихинеллез, описторхоз, дифиллоботриоз и др.), как проявление неспецифического синдрома в результате аллергизации организма, чаще при тканевых стадиях развития гельминтов и в период гибели паразитов в тканях под влиянием терапии;
 - в) заражении членистоногими (чесоточный клещ);
2. Медикаментозных аллергозах. При применении ряда лекарственных препаратов (антибиотики, аспирин, эуфиллин, витамин В1, антиревматические нестероидные средства, препараты золота и др.);
3. Респираторных аллергозах (аллергический ринит, синусит, фарингит, ларингит, сывороточная болезнь, бронхиальная астма);
4. Кожных заболеваниях (экзема, псориаз, ихтиоз, целлюлит и др.);
5. Заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит);
6. Опухолевых заболеваниях (лимфосаркоме, лимфобластном лейкозе, лимфогранулематозе с поражением забрюшинных лимфоузлов, селезенки, тонкого кишечника, при этом высокая эозинофилия – прогностически неблагоприятный признак);
7. Иммунодефицитных состояниях (синдром Вискотта-Олдрича, селективный иммунодефицит IgM);
8. Органных эозинофилиях (эозинофильные панкреатиты, холецистит, паротит, плеврит, миокардит, тропическая эозинофилия легких и др.).

Ведущий гематологический признак лейкемоидной реакции эозинофильного типа – высокий лейкоцитоз с выраженной эозинофилией (20–70 % эозинофилов в общем количестве лейкоцитов).

Лейкемоидные реакции базофильного типа встречаются редко. Реактивная базофилия может развиваться при аллергических реакциях, гемолитической анемии, неспецифической язвенном колите, гипотиреозе, лейкозах.

При гематологических заболеваниях (при хроническом миелолейкозе, лимфогранулематозе) встречается **эозинофильно-базофильная ассоциация**.

Вторичные эритроцитозы также рассматриваются как лейкемоидные реакции. Причины развития вторичных эритроцитозов чаще всего связывают с повышенной продукцией в почках эритропоэтина как реакции на гипоксию, развивающуюся при хронической дыхательной недостаточности, сердечной недостаточности, врожденных и приобретенных пороках сердца, болезнях крови. Эритроцитозы возникают при болезни и синдроме Иценко-Кушинга, при усиленной выработке андрогенов.

Эритроцитозы при контузиях, стрессе, гипертоническом синдроме имеют центральный генез.

Реактивные тромбоцитозы наблюдаются у некоторых больных со

злокачественными образованиями, после спленэктомии или атрофии селезенки, при гемолитических анемиях, ревматическом полиартрите, атеросклерозе, хроническом гепатите.

Устный опрос

Компетенции УК-1; ОПК-1; ПК-1

Тема «Коагулограмма»

Перечень вопросов по теме

1. Системы свёртывания крови и её компоненты.
2. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и плазменный (коагуляционный) гемостаз.
3. Методы исследования системы гемостаза: коагулограмма.
4. Лабораторные показатели оценки внешнего и внутреннего пути свертывания
5. Исследование системы гемостаза при различных синдромах и заболеваниях

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Система гемостаза — это комплекс биологических механизмов, обеспечивающих поддержание жидкого состояния крови в сосудистом русле и предотвращающих её потерю при повреждении сосудов. Гемостаз включает три взаимосвязанных процесса: первичный гемостаз (сосудисто-тромбоцитарный), коагуляционный гемостаз (плазменно-ферментативный) и фибринолиз. Механизмы, обеспечивающие гемостаз, реализуются не только при кровотечении, но и при любом повреждении интимы сосудистой стенки, вызванном физическими, гемодинамическими, химическими факторами, воспалением, действием иммунных комплексов, нарушением метаболизма (атеросклероз, коллагеновые болезни) и т.д. Функциональная полноценность системы гемостаза зависит от взаимодействия его звеньев: свертывающего и противосвертывающего. И свертывающая, и противосвертывающая системы постоянно активны. Их равновесие обеспечивает гемостатический потенциал крови.

2. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и плазменный (коагуляционный) гемостаз. Остановка кровотечения в системе гемостаза — это сложный многоэтапный процесс, включающий взаимодействие сосудистой стенки, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания. Различают два механизма гемостаза: тромбоцитарно-сосудистый (первичный) и коагуляционный (вторичный). При повреждении сосуда действуют оба механизма. Преобладание одного из них зависит от калибра сосуда и скорости кровотока в нем. В сосудах диаметром менее 200 мкм (зона микроциркуляторного русла) преобладает тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, в сосудах более 200 мкм — коагуляционный. Эффективный гемостаз возможен при нормальном функционировании обоих механизмов.

Основные этапы гемостаза: 1. Спазм сосуда: сразу после повреждения сосуда происходит рефлекторный спазм гладких мышц сосудистой стенки. Это временное уменьшение диаметра сосуда способствует снижению интенсивности кровотечения. 2. Адгезия тромбоцитов: Поврежденная стенка сосуда обнажает коллаген и другие компоненты субэндотелия, к которым прикрепляются тромбоциты. Тромбоциты изменяют форму, становясь округлыми и способными к дальнейшей активации. 3. Активация и агрегация тромбоцитов: после адгезии тромбоциты активируются, высвобождая тромбоцитарные факторы гемостаза. Эти вещества способствуют дальнейшему привлечению и активации новых тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов приводит к формированию первичной тромбоцитарной пробки, которая временно закрывает дефект в сосудистой стенке. 4. Образование фибрина: одновременно с тромбоцитарной реакцией запускается каскад

коагуляции, который приводит к образованию фибрина. Этот процесс включает внешний и внутренний пути свертывания крови, которые сходятся в общем пути, приводящем к образованию тромбина. Тромбин катализирует превращение фибриногена в фибрин, который формирует сетчатую структуру, укрепляя тромбоцитарную пробку. 5. Ретракция тромба: под воздействием тромбостенина, содержащегося в тромбоцитах, тромб сокращается, уплотняется и становится более устойчивым к механическим воздействиям. Это уменьшает объем кровотечения и способствует окончательной остановке крови. 6. Фибринолиз: после завершения процесса свертывания и формирования устойчивого тромба начинается процесс фибринолиза. Под действием пламина, который образуется из пламиногена, фибрин разрушается до продуктов деградации фибрина. Это позволяет восстановить проходимость сосуда и возобновить нормальный кровоток.

Стадии плазменного гемостаза.

Плазменный гемостаз представляет собой каскад протеолитических реакций, главной целью которого является формирование прочной **фибриновой сети**, стабилизирующей первичный тромбоцитарный сгусток от преждевременного разрушения. Компоненты плазменного гемостаза представлены **белками свертывания** (факторами свертывания) и их **ингибиторами**.

Инициация (начальная стадия):

Внешний путь: Повреждение ткани приводит к высвобождению тканевого фактора (TF), который взаимодействует с фактором VIIa, образуя комплекс TF-VIIa. Этот комплекс активирует факторы IX и X.

Внутренний путь: Контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями (например, коллагеном) активирует фактор XII, который далее активирует факторы XI и IX.

Аmplификация (усиление):

Активированные факторы IXa и Xa образуют комплексы с факторами VIIIa и Va соответственно. Эти комплексы ускоряют активацию дополнительных факторов свертывания, что усиливает каскад реакций.

Образование фибрина:

Комплекс Xa-Va активирует протромбин (фактор II) до тромбина (фактор IIa). Тромбин затем катализирует превращение фибриногена в фибрин-мономеры, которые полимеризуются в фибрин-полимеры, образующие сетчатую структуру сгустка.

3. Оценка тромбоцитарного компонента гемостаза

- 1. Измерение продолжительности кровотечения:**
Методы Дюка и Айви применяются для измерения времени кровотечения. По методике Дюка производится прокол мочки безымянного пальца, затем с помощью фильтровальной бумаги удаляются капли крови до момента остановки кровотечения. Время фиксируется. При использовании метода Айви на плече пациента закрепляется манжета тонометра, создающая давление 40 мм рт.ст., после чего делаются три прокола на коже предплечья. Кровь собирается фильтровальной бумагой, и отмечается время остановки кровотечения для каждого прокола, вычисляя среднее значение.
- 2. Подсчет количества тромбоцитов,** измерение их среднего объема, распределение по размерам в крови и плазме (исследование проводится в мазке крови, камере Горяева или с применением гематологических анализаторов).
- 3. Анализ тромбоцитарной формулы:** исследование размера, формы и структуры тромбоцитов.
- 4. Агрегация тромбоцитов:** оценивается с помощью специального прибора — агрегометра.

Скрининговые тесты для оценки плазменного звена гемостаза

Эти тесты помогают определить функциональное состояние системы гемостаза. Они включают:

- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

- Протромбиновое время (ПВ)
- Тромбиновое время (ТВ)
- Уровень фибриногена

4. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

Этот показатель служит для оценки внутреннего пути свертывания плазмы, диагностики волчаночного антикоагулянта и мониторинга лечения гепарином. Нормальные значения АЧТВ находятся в пределах 28,6–33,6 секунд. Сокращение этого показателя наблюдается при активации внутреннего механизма свертывания, например, при тромбозе или тромбоэмболии, а также при ДВС-синдроме в фазе гиперкоагуляции. Удлинение АЧТВ может свидетельствовать о дефиците факторов свертывания, наличии волчаночного антикоагулянта, лечении гепарином или дефектах в проведении анализа.

Протромбиновое время (ПВ)

Этот параметр используется для оценки внешнего пути свертывания, контроля терапии непрямymi антикоагулянтами и количественной оценки уровня фибриногена. Референсные значения ПВ составляют 9,2–12,2 секунды. Сокращение ПВ связано с активацией внешнего механизма свертывания, например, во время поздних сроков беременности или приема противозачаточных средств. Удлинение ПВ может указывать на дефицит факторов свертывания, заболевания печени, лечение гепарином или ошибки при заборе крови.

Тромбиновое время (ТВ)

Этот показатель отражает последний этап свертывания крови — превращение фибриногена в фибрин под воздействием тромбина. Он чувствителен к уровню фибриногена и наличию продуктов его распада. Нормальное значение ТВ составляет 18–24 секунды. Сокращение ТВ возможно при повышенном уровне фибриногена или в начале развития ДВС-синдрома. Удлинение ТВ может происходить вследствие гепаринотерапии, низкого уровня фибриногена, наличия ингибиторов полимеризации фибрина или ошибок на этапе подготовки образца.

5. Диагностика кровотечений

Лабораторный метод	Критическое значение
Время кровотечения	Более 10–12 мин
Количество тромбоцитов	Менее $100 \times 10^9/\text{л}$
АЧТВ	Выше референсного значения для лаборатории
Протромбиновая активность по Квику	Менее 70%
Концентрация фибриногена	Менее 1 г/л

Диагностика тромбозов

Лабораторный метод	Критическое значение
Количество тромбоцитов	Более $500 \times 10^9/\text{л}$
АЧТВ, протромбиновая активность по Квику, ТВ	Не определены (укорочение не имеет значения)
Концентрация фибриногена	Более 5 г/л

Устный опрос

Компетенции УК-1; ОПК-1; ПК-1

Тема «Лабораторная диагностика ревматологических заболеваний»

Перечень вопросов по теме

1. Понятие об аутоиммунных заболеваниях и аутоантителах.
2. Антинуклеарный фактор и типы свечения ядра.
3. Антинуклеарные антитела (антитела к двуспиральной ДНК, антитела к односпиральной ДНК, антитела к гистонам, антитела к нуклеосомам, антитела к рибонуклеопротеинам, антитела к центромерам).
4. Антифосфолипидные антитела.
5. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела, их значение

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Ведущий патогенетический механизм развития аутоиммунных заболеваний - иммунный ответ по отношению к компонентам нормальной человеческой ткани и органов. Аутоиммунные заболевания (АИЗ) обладают рядом четких клинических характеристик, к которым относятся следующие:

- процессы неизвестной этиологии с хроническим системным/локальным воспалением;
- возникают у лиц с набором генов иммунного генеза (генов системы HLA);
- заболевания поддаются терапии иммуносупрессивными препаратами;
- в крови и биологических жидкостях обнаруживают аутоантитела.

Аутоантитела, направленные против собственных молекул организма, зачастую не связаны с непосредственным повреждением ткани. Чаще всего они являются «свидетелями» аутоиммунного процесса. Поэтому определение аутоантител при аутоиммунных заболеваниях служит важным инструментом в установлении и последующем ведении потенциальных пациентов. Особое значение приобретает обнаружение аутоантител на ранних этапах заболевания, когда морфологические признаки разрушения ткани еще отсутствуют. Наиболее известная классификация подразделяет АИЗ на органонеспецифические и органоспецифические.

АИЗ относят к редким патологиям, хотя их встречаемость достигает 10-20% всех

общепарапетических заболеваний. К частым АИЗ, которые поражают 0,1-1% популяции, относят диффузный токсический зоб, тиреоидит, ревматоидный артрит, аутоиммунный гастрит, псориаз.

Дать строгое определение термину «аутоантитело» далеко не так легко, как кажется. С иммунологической точки зрения, «аутоантителами» являются иммуноглобулины человека, способные специфически связывать антигенные эпитопы молекул собственного организма. Иммуный ответ, который лежит в основе этой реакции, направлен на антигены вирусов, бактерий, экзогенных веществ, а эпитопы собственных молекул становятся мишенями лишь в силу антигенного сходства. Таким образом, сложно точно отделить аутоиммунный ответ от естественных реакций иммунной системы.

Наличие аутоантител на фоне АИЗ указывает на участие аутоантител в механизмах аутоиммунной реакции. Однако прямое участие аутоантител в развитии патологических процессов, характерных для данного АИЗ, не всегда представляется доказанным. В таком случае принято говорить об аутоантителах как «свидетелях» иммунологических реакций. Большинство разновидностей аутоантител сравнительно часто может быть обнаружено у клинически здоровых лиц. К аутоантителам, которые могут стать случайной находкой у клинически здоровых лиц, относят антинуклеарный фактор (3%), ревматоидный фактор (3%), антитела к тиреопероксидазе (4%), антитела к кардиолипину (1%), антитела к миокарду (5%), антитела к скелетной мускулатуре (3%). Частота встречаемости многих аутоантител нарастает с возрастом.

2. Определение АНФ — основной метод обнаружения АНА. Результатом определения АНФ является факт присутствия аутоантител в диагностическом титре, конечный титр разведения сыворотки, отражающий аффинность и концентрацию аутоантител, а также тип свечения ядра клетки. В качестве субстрата используется человеческая перевиваемая эпителиоидная клеточная линия НЕр-2. Эта клеточная линия, полученная из аденокарциномы гортани человека, представляет собой крупные полиплоидные неороговевающие плоские эпителиоциты, образующие монослой на пластике и стекле. Крупные ядра и присутствие человеческих антигенов сделали метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием перевиваемой клеточной линии НЕр-2 основным методом обнаружения АНФ.

Тип свечения ядра клетки значительно увеличивает информативность выявления АНФ. Использование клеток линии НЕр-2 позволяет охарактеризовать более 20 различных вариантов окрашивания ядра, которые зависят от спектра АНА, присутствующих в исследуемой сыворотке. Однако для практической лаборатории достаточно различать 6 основных вариантов связывания аутоантител с антигенсодержащими структурами клетки. Выделяют гомогенный, периферический, гранулярный (мелко-/крупно-), ядрышковый, центромерный и цитоплазматический тип свечения ядра. Тип свечения может указывать на необходимость проведения определенных лабораторных тестов в дальнейшем.

Гомогенный тип свечения — аутоантитела реагируют с теми антигенами, которые распределены в ядре диффузно, т.е. входят в состав хроматина. Характерно, что при обнаружении гомогенного типа свечения в делящихся клетках ярко окрашиваются конденсированные хромосомы. Основными структурными единицами хроматина являются нуклеосомы — комплексы ДНК и гистонов. Таким образом, гомогенный тип свечения предполагает наличие антител против нуклеосом, дсДНК и антител к гистонам. Он встречается у больных с СКВ и лекарственной волчанкой, а также у больных со склеродермией.

Периферический тип свечения часто выделяют отдельно, хотя он является разновидностью гомогенного типа свечения. Его обнаружение — артефакт фиксации клеток, который приводит к перераспределению хроматина в ядре на периферию. Важно отличать периферический тип свечения от окрашивания ядерной мембраны, которое встречается при аутоиммунных заболеваниях печени. Периферический тип свечения характерен для больных с антителами к двуспиральной ДНК и отмечается

преимущественно у больных с СКВ.

Гранулярный тип встречается наиболее часто, но он неспецифический. Иногда этот тип свечения называют «крапчатым» или «сетчатым». Название «гранулярный» более точно отражает этот феномен, поскольку в этом случае аутоантитела реагируют с гранулами в ядре, представляющими надмолекулярные нуклеопротеиновые комплексы. Такие комплексы белков и нуклеиновых кислот осуществляют в ядре ряд функций, необходимых для нормальной жизнедеятельности клетки, к таким комплексам, в частности, относят сплайсосомы, которые осуществляют посттранскрипционную перестройку мРНК, необходимую для синтеза белка на рибосомах. Гранулярный тип свечения ядра отмечается у больных СКВ, системным склерозом, синдромом Шегрена, дерматомиозитом/полимиозитом.

Ядрышковый тип флюоресценции бывает в тех случаях, когда антигены ядрышка выступают в качестве мишеней АНА. Ядрышковый тип свечения характерен для склеродермии и ее разновидностей.

Центромерный тип флюоресценции наблюдают при образовании антител к центромерам хромосом, он обнаруживается только в делящихся клетках. Присутствие данного типа флюоресценции характерно при CREST-варианте склеродермии.

Цитоплазматический тип свечения указывает на антитела к тРНК-синтетазам, которые образуются при полимиозите. Кроме того, он выявляется у больных с АНА, направленными против других компонентов цитоплазмы клетки: антитела к актину при аутоиммунном гепатите, антитела к митохондриям при первичном билиарном циррозе.

Нередко может встречаться сочетание нескольких типов свечения. Более того, часто в низких разведениях преобладает один тип свечения, например гранулярный, а при дальнейших разведениях проявляется гомогенный или центромерный тип флюоресценции, что свидетельствует о наличии в сыворотке больного различных видов АНА. Хотя тип свечения дает врачу определенные данные в пользу того или иного диагноза, необходимо принимать во внимание сравнительно низкую его специфичность и разнообразие встречающихся феноменов, что требует проведения дальнейшего лабораторного обследования.

3. Антинуклеарные антитела (антитела к двуспиральной ДНК, антитела к односпиральной ДНК, антитела к гистонам, антитела к нуклеосомам, антитела к рибонуклеопротеинам, антитела к центромерам).

Антитела к двуспиральной ДНК

При СКВ антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) могут быть обнаружены у 40-50% больных, они характеризуются гомогенным типом свечения ядра Нер-2-клеток при выявлении АНФ. Причиной их образования служит сенсбилизация к компонентам ядерного материала, высвобождающегося из ядер клеток в ходе апоптоза.

Антитела к дсДНК направлены на фосфодиэфирный скелет молекулы, связывание антител не зависит от ее конформации и нуклеотидной последовательности. Взаимодействие основано на электростатических связях, которые чрезвычайно чувствительны к рН и концентрации солей в растворе.

Антитела к дсДНК участвуют в патогенезе развития волчаночных васкулитов и люпус-нефрита. Титры антител к дсДНК тесно коррелируют с концентрацией IgG-содержащих циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови больных СКВ.

Антитела к односпиральной ДНК

Антитела к осДНК встречаются при СКВ даже чаще, чем антитела к дсДНК, и могут быть обнаружены приблизительно у 70% больных с СКВ. При других заболеваниях соединительной ткани их наличие диагностируют с похожей частотой. Антитела к осДНК могут быть обнаружены при множестве других патологических состояний, массивной травме, инфекциях и у клинически здоровых лиц. Высока встречаемость антител к осДНК у онкологических пациентов, получающих цитотоксическую терапию.

Неспецифичность обнаружения этих аутоантител в значительной степени ограничивает их применение в клинической практике.

Антитела к гистонам

Эти антитела реагируют с протеиновыми составляющими нуклеосом ДНК-протеиновых комплексов. Антитела к гистонам реагируют с хроматином, диффузно распределенным в ядре клетки, что приводит к гомогенному типу свечения ядра при использовании клеток линии HEp-2. Высокие титры антител к гистонам характерны для лекарственной волчанки, хотя эта зависимость не абсолютная. Они могут быть обнаружены совместно с антителами к осДНК и использованы в целях ее диагностики, однако определение антител к гистонам не входит в число распространенных лабораторных тестов.

Антитела к гистонам в высоком титре диагностируют у больных со склеродермией, а также у пациентов с аутоиммунным гепатитом. В низких титрах возможно их обнаружение при ревматоидном и юношеском артрите, первичном билиарном циррозе, инфекции вирусом Эпштейна-Барр, шизофрении, сенсорных нефропатиях, моноклональных гаммапатиях и злокачественных новообразованиях.

Антитела к нуклеосомам

Нуклеосомы представляют собой универсальные структуры хроматина и являются основной формой хранения эукариотической ДНК. Значительное содержание циркулирующих нуклеосом обнаруживается у больных с онкологическими заболеваниями при цитостатической терапии, при септических состояниях, а также у больных СКВ. Предполагается, что в основе этого явления лежит индукция клеточного апоптоза. При СКВ установлен факт избыточного апоптоза ряда клеток, в частности лимфоцитов периферической крови, эндотелиальных клеток и кератиноцитов. При апоптозе эндонуклеазы разрывают ДНК в промежутках между нуклеосомами, последние выделяются в кровоток. Свободная дсДНК обнаруживается в периферической крови только в составе нуклеосом. В настоящее время нуклеосомы рассматривают в качестве основного иммуногена, стимулирующего иммунный ответ Т- и В-клеток при СКВ.

Антитела к рибонуклеопротеинам

Антитела к рибонуклеопротеинам (реагируют с комплексами полипептидов и РНК) Все эти белки входят в состав сплайсосом — надмолекулярных комплексов, осуществляющих перестройку мРНК. Эти разновидности АНА суммарно встречаются при СКВ чаще, чем антитела к дсДНК. Для всех АНА к рибонуклеопротеинам характерен гранулярный тип свечения АНФ на клетках линии HEp-2. Концентрация антител к рибонуклеопротеинам в сыворотке больных диффузными болезнями соединительной ткани (ДБСТ) необычайно высока. Клиническое значение антител к рибонуклеопротеинам сложно переоценить в связи с их прогностическим значением. Они определяют группу больных СКВ, у которых ведущим клиническим симптомом является поражение кожи. Хотя поражения почек у этих больных не исключены, но частота волчаночного гломерулонефрита в этой группе больных гораздо ниже, чем при анти-дсДНК позитивной волчанке.

Антитела к центромерам

Основным антигеном является центромерный белок CENP-B, который входит в состав центромер — частей хромосомы эукариот, необходимых для образования веретена деления при митозе. Антитела к центромерам хорошо визуализируются на HEp-2-клетках благодаря свечению в делящихся клетках, в которых хромосомы компактны. Антитела к центромерам являются серологическим маркером CREST-синдрома, представляющего собой сравнительно доброкачественную форму диффузной склеродермии, которая характеризуется подкожными кальцинатами, синдромом Рейно, эзофагитом, склеродактилией. Антитела к центромерам изредка встречаются при ряде других заболеваний, сопровождающихся синдромом Рейно: СКВ, РА, тиреоидите Хашимото, первичном билиарном циррозе.

4. Антифосфолипидные антитела. АФС представляет собой аутоиммунное нарушение

коагуляции, составляющее основную причину тромбозов у молодых людей и одну из ведущих причин привычного невынашивания беременности. В основе АФС лежит образование антифосфолипидных антител (АФА), представляющих собой гетерогенную популяцию иммуноглобулинов, взаимодействующих с отрицательно заряженными, реже — с нейтральными фосфолипидами. Эти антитела *in vitro* нарушают образование протромбинового комплекса (протромбиназы), который состоит из фактора X, фактора V, фосфолипидов и кальция, что приводит к гипокоагуляции и удлинению времени основных коагуляционных тестов. При этом *in vivo* у больных АФС имеет место усиленное тромбообразование. Нарушение функции протромбинового комплекса ведет к развитию тромботического состояния с изменением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и хроническим потреблением факторов коагуляции, напоминающего ДВС-синдром. Помимо коагулопатии, АФС сопровождается нарушениями микроциркуляции, проявляющимися язвами кожи, микроангиопатией почек.

5. Впервые в цитоплазме нейтрофилов антитела были обнаружены у больного с быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Затем АНЦА были идентифицированы в качестве наиболее специфичного и чувствительного лабораторного маркера гранулематоза Вегенера, что привело к активному изучению этого семейства аутоантител и определению клинического значения их выявления при системных васкулитах. Было обнаружено, что в качестве антигенов АНЦА выступают ферменты азурофильных гранул нейтрофилов. К известным антигенным мишеням АНЦА относят протеиназу-3, миелопероксидазу, лактоферрин, эластазу, белок ВР1 и катепсин G. Хотя механизм индукции АНЦА остается неизвестным, доказано, что связывание антинейтрофильных антител с соответствующими мишенями на активированных гранулоцитах приводит к преждевременной дегрануляции клеток. Это нарушает трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов из сосудистого русла и ведет к образованию воспалительной гранулемы, составляющей основу морфологической картины гранулематозных васкулитов.

Устный опрос

Компетенции УК-1; ОПК-1; ПК-1

Тема «Иммунодефициты»

Перечень вопросов по теме

1. Понятие первичного и вторичного иммунодефицита.
2. Протокол определения субпопуляций, функции лимфоцитов и гранулоцитов.
3. Дефекты гуморального иммунитета (агаммаглобулинемия Брутона) и методы лабораторной диагностики
4. Дефекты клеточного иммунитета (синдром Вискотта–Олдрича) и методы их лабораторной диагностики
5. Лабораторная диагностика первичных иммунодефицитов, связанных с дефектами системы комплемента.

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Иммунодефицит (ИД) или иммунологическая недостаточность — это нарушение функционирования иммунной системы качественного или количественного характера, сопровождающееся повышенной предрасположенностью к инфекционным и лимфопролиферативным заболеваниям. ИД может быть обусловлен нарушением функций клеток или компонентов: – врожденный иммунитет (фагоцитоз, компоненты комплемента); – приобретенный (адаптивный, вторичный) иммунитет (Т- и/или В-лимфоциты). Различают первичные и вторичные ИД. Первичные ИД (ПИД) — врожденные, в основном

наследственные ИД, обусловленные генетической недостаточностью того или иного звена иммунной системы, характеризующиеся ранним началом, прогрессирующим течением и воспроизводимыми лабораторными данными. Вторичные ИД — многочисленные случаи приобретенной недостаточности тех или иных звеньев иммунитета, вызванные инфекционными заболеваниями, нарушениями питания, лекарственными средствами, ионизирующим излучением, злокачественными или аутоиммунными болезнями. Классификация ПИД (ВОЗ, 2000): 1. Преимущественно гуморальные или В-клеточные. 2. Иммунодефициты, комбинированные с другими (неиммунными) дефектами. 3. Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД). 4. Дефицит системы комплемента. 5. Дефицит фагоцитоза. 6. Другие четко очерченные иммунодефициты (дефекты активации Т-лимфоцитов и другие). 50 % всех случаев ПИД представлены дефицитом антител, 30 % приходится на дефекты клеточного иммунитета, 18 % — наследственные нарушения фагоцитоза и 2 % — нарушения в системе комплемента.

2. Протокол для определения субпопуляций и функции лимфоцитов включает несколько этапов, направленных на оценку количества и функциональной активности различных популяций лимфоцитов. Первый этап — определение абсолютного количества отдельных субпопуляций лимфоцитов и их сравнение с возрастными нормами. Для этого используются маркеры, такие как CD3⁺ для Т-лимфоцитов, CD3⁺/CD4⁺ для Т-хелперов, CD3⁺/CD8⁺ для цитотоксических Т-лимфоцитов, CD3⁺/HLA-DR⁺ для активных Т-лимфоцитов, CD3⁺/CD4⁻/CD8⁻ для неактивных Т-лимфоцитов, CD3⁺/TCR- $\gamma\delta$ ⁺ для специфической субпопуляции Т-лимфоцитов, CD19⁺ или CD20⁺ для В-лимфоцитов и CD3⁻/CD16⁺ и/или CD56⁺ для NK-клеток. Второй этап — оценка функциональной активности лимфоцитов. Для этого используются методы, такие как определение поглощения [3H]-тимидина или CFSE (карбоксифлюоресцин сукцинимидил эстер), а также другие маркеры активации. Функциональная активность оценивается после стимуляции лимфоцитов митогенами (например, PNA — фитогемагглютинин, PMA — форбол миристинат ацетат в сочетании с иономицином, PWM — митоген лаконоса), моноклональными антителами (например, CD2 ± CD28, CD3 ± CD28), антигенами (например, столбнячный анатоксин) или аллогенными клетками. Протокол определения функции гранулоцитов включает оценку их способности к оксидантному «взрыву», хемотаксису, фагоцитозу и бактериальному киллингу. Первый этап — оценка оксидантного «взрыва» с использованием методов поточной цитометрии, НСТ-теста (нитросиний тетразолий) и хемоллюминесцентного теста. Стимуляция гранулоцитов проводится с помощью PMA (форбол миристинат ацетат) и LPS (липополисахариды). Также используется поточная цитометрия с дигидрорадицином (DNR) и иммунофенотипирование (CD18, CD11). Второй этап — оценка хемотаксиса, содержания гранул, бактериального киллинга и фагоцитоза. Хемотаксис оценивается по миграции гранулоцитов к хемоаттрактанту, например, FMLP (бактериальный пептид формилметлейл-рне). Содержание гранул исследуется с помощью иммуногистохимии и электронной микроскопии. Бактериальный киллинг оценивается по способности гранулоцитов уничтожать бактерии, например, *Staphylococcus aureus*. Фагоцитоз исследуется с использованием частиц, таких как зимозан.

3. Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия Брутона — болезнь, обусловленная дефектом гена хромосомы X, кодирующего синтез β -клеточной специфической тирозинкиназы Брутона (Btk), участвующей в активации В-лимфоцитов (трансдукции сигнала при созревании). Впервые патология была описана английским врачом Брутоном, не обнаружившим гаммаглобулиновой фракции в биохимическом анализе крови больного ребенка. Этот синдром также называется синдромом «ломких хромосом» из-за пробела в длинном плече X-хромосомы, что делает ее непрочной. Наблюдается у каждого 2000-го мужчины, патология заимствуется от матерей, гетерозиготных по данному синдрому. Патогенез: дефект гена хромосомы X, кодирующего синтез Btk, участвующей в активации В-клеток. До 9 месяцев младенцы защищены иммуноглобулинами матери. Болеют только мальчики. После 9–12 месяцев жизни развиваются менингоэнцефалиты, остеомиелиты,

отиты и т. д., вызванные гноеродными бактериями (стрепто-, стафило-, пневмококками). Уменьшаются лимфоузлы и миндалины. Лабораторная диагностика: костном мозге имеются пре-В-клетки, а в крови отсутствуют В-лимфоциты (CD-19). Иммуноглобулинов всех классов очень мало или они отсутствуют (IgG ниже 2 г/л, IgA и IgM ниже 0,2 г/л). Нет антител к антигенам АВО-системы. В лимфоузлах отсутствуют герминтативные центры и плазматические клетки. Обнаруживаются 11 мутации гена VtK. Т-система без изменений, вирусными инфекциями болеют большинство детей.

4. Синдром Вискотта–Олдрича является X-сцепленным синдромом, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется триадой признаков: экземой, тромбоцитопенической пурпурой и высокой восприимчивостью к инфекциям. Патогенез. X-сцепленный синдром, обусловленный дефектами гена, кодирующего белок WASP, который участвует в полимеризации актина и формировании цитоскелета и экспрессии CD43 — лейкоцитарного гликопротеида, играющего роль антиадгезивной молекулы между клетками. Дефекты цитоскелета приводят к нарушению взаимодействия Т-лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками, этому же способствует снижение экспрессии CD43. WASP имеется на всех лейкоцитах, кроме покоящихся В-клеток, а также на тромбоцитах. Морфологически лимфоциты теряют микроворсинки, тромбоциты уменьшаются в размерах. Клинические проявления: бронхолегочные инфекции (100 %), гнойные инфекции кожи и мягких тканей (90 %), ЛОР-органов (60 %), рецидивирующие энтероколиты (60 %), генерализованная герпетическая инфекция (60 %), высокий риск неопластических процессов (20%), тромбоцитопения (100 %) и высокая кровоточивость, атопический дерматит (98 %), спленомегалия, аутоиммунные болезни (20 %). Лабораторная диагностика: тромбоцитопения с мелкими тромбоцитами измененной структуры. Повышены титры IgA и IgE, снижен IgM, нормальный уровень IgG, прогрессирующее снижение числа и функции Т-лимфоцитов.

5. Наследственный (врожденный) ангионевротический отек является наследственным аутосомно-доминантным синдромом. Впервые описан в 1888 г. Ослером (пять поколений американской семьи страдали от эпизодических отеков, приводящих к смерти). Типы НАО: а) 1 тип — истинный НАО — снижение уровня C1-ингибитора не сопровождается потерей его функции; б) 2 тип — вариантный НАО — количество C1-ингибитора в норме или повышено, но его функция снижена; в) 3 тип — структурно измененный C1-ингибитор образует агрегаты с альбуминами, или глобулинами, или аутоантителами, ингибирующими его функции. Большое значение имеет участие C1-ингибитора в свертывании крови, фибринолизе и в образовании кининов. В функцию C1-ингибитора входит не только подавление активации C1-компонента классического пути активации комплемента, но и образование плазмина и брадикинина. В результате травмы, стрессов активируется фактор XII свертывания крови, который переводит пламиноген в плазмин, запускающий в отсутствие C1-ингибитора классический путь активации комплемента. При этом образуются биологически активные компоненты комплемента, вызывающие повышение проницаемости сосудов и отек. Важную роль в развитии отека играет брадикинин, образующийся под действием C2. Отеки у больных чаще появляются в 7–15 лет. Возникают после травмы, инфекции, оперативных и стоматологических вмешательств. Локализуются на дистальных отделах конечностей, в дыхательных путях, в желудочно-кишечном тракте. Отеки отличаются высокой плотностью, ограниченностью, отсутствием зуда, безболезненностью, отсутствием лихорадки и ассоциации с крапивницей. Лабораторная диагностика включает определение количества C1-ингибитора и C4-компонента (нормальный уровень C4 исключает НАО).

Устный опрос

Компетенции УК-1; ОПК-1; ПК-1

Тема «Аллергии»

Перечень вопросов по теме

1. Определение и подходы в диагностике аллергических заболеваний
2. Типы аллергических реакций
3. Лабораторные маркеры аллергических заболеваний
4. Современные методы лабораторной алергодиагностики: иммуноферментный анализ, хемилюминесцентный анализ, хемифлюоресцентный анализ, алергочипы.
5. Риноцитограмма

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Аллергические заболевания — гиперчувствительность организма, развиваемая адаптивной иммунной системой в ответ на неинфекционные вещества окружающей среды, включая неинфекционные компоненты некоторых инфекционных организмов. Аллергия возникает у некоторых людей на обычно безвредные для большинства людей вещества, которые называются аллергенами, а сами аллергические реакции являются ненормальными реакциями иммунной системы на такие вещества. Возникает аллергия при повторных воздействиях аллергена на ранее сенсибилизированный этим аллергеном организм. При этом сенсибилизация не обязательно приводит к возникновению аллергии. Все основные методы специфической алергологической диагностики можно разделить на четыре группы: алергологический анамнез, кожные аллергические тесты, провокационные аллергические тесты, лабораторные исследования.

2. Аллергические реакции классифицируются по механизму развития на четыре типа. Первый тип — IgE-опосредованные реакции (анафилактические), которые возникают быстро после контакта с аллергеном (например, поллиноз, астма). Второй тип — цитотоксические реакции, при которых антитела (IgG или IgM) атакуют собственные клетки организма (например, при гемолитической анемии). Третий тип — иммунокомплексные реакции, когда комплексы антиген-антитело откладываются в тканях, вызывая воспаление (например, сывороточная болезнь). Четвертый тип — клеточно-опосредованные реакции, которые развиваются через 24-48 часов после контакта с аллергеном (например, контактный дерматит).

3. В настоящее время широко используются сочетания современных лабораторных методов, которые позволяют безопасно выявлять не только сенсибилизацию пациента к различным аллергенам, но и оценивать активность всех этапов иммунопатологического процесса, формируемого в ходе развития аллергических реакций. Результаты комплексных лабораторных анализов важны при оценке тяжести заболевания, для прогнозирования его течения, а также для контроля эффективности проводимой терапии. Лабораторная диагностика атопических заболеваний включает в себя диагностические и прогностические исследования. Лабораторная диагностика является вспомогательным методом в диагностике аллергических заболеваний и проводится при несовпадении данных алергологического анамнеза и результатов алергологического обследования на разных его этапах (кожные пробы, провокационные тесты). Основными показаниями к назначению диагностических лабораторных методов, которые проводятся *in vitro*, являются: ранний детский возраст; в анамнезе системные аллергические реакции на кожные пробы; непрерывно рецидивирующее течение заболевания без периодов ремиссии; дифференциальная диагностика между IgE-зависимыми и неIgE-зависимыми механизмами аллергических реакций. Основным маркером является уровень специфических IgE-антител, которые вырабатываются в ответ на аллергены. Также определяется общий IgE, который

может быть повышен при аллергии, но не является специфичным. Эозинофилия в общем анализе крови может указывать на аллергический процесс. Другие маркеры включают триптазу (маркер активации тучных клеток при анафилаксии) и цитокины (например, IL-4, IL-5, IL-13), которые участвуют в аллергическом воспалении. В некоторых случаях исследуют уровень гистамина или его метаболитов. Современные методы, такие как молекулярная диагностика, позволяют определить специфические компоненты аллергенов (например, Bet v 1 — главный аллерген березы). Эти маркеры помогают не только в диагностике, но и в прогнозировании тяжести заболевания.

4. Современные методы лабораторной аллергодиагностики включают иммуноферментный анализ (ИФА), хемилюминесцентный анализ, хемифлюоресцентный анализ и аллергочипы. ИФА основан на использовании ферментов для обнаружения специфических IgE-антител. Хемилюминесцентный анализ использует световое излучение для измерения уровня антител, что повышает чувствительность метода. Хемифлюоресцентный анализ сочетает преимущества хемилюминесценции и флуоресценции, что делает его еще более точным. Аллергочипы — это современный метод, позволяющий одновременно определять чувствительность к сотням аллергенов на основе молекулярной диагностики. Эти методы отличаются высокой точностью, специфичностью и позволяют выявить даже низкие концентрации антител. Они особенно полезны при поливалентной аллергии или когда кожные тесты противопоказаны.

5. Риноцитогрaмма является важным диагностическим инструментом для дифференциации аллергического ринита от инфекционного. В норме при микроскопическом исследовании мазка из полости носа обнаруживается небольшое количество клеток, преимущественно эпителиальных. Эпителиальные клетки выстилают слизистую оболочку носа и являются естественной частью образца. Нейтрофилы, которые указывают на воспаление, могут присутствовать в небольшом количестве (до 1-3% от общего числа клеток). Эозинофилы, базофилы и лимфоциты в норме либо отсутствуют, либо их количество минимально (менее 1%). Преобладание эпителиальных клеток и отсутствие значительного количества воспалительных клеток свидетельствует о здоровом состоянии слизистой оболочки носа. При аллергическом рините в мазке наблюдается значительное увеличение количества эозинофилов (более 10% от общего числа клеток). Эозинофилы являются маркерами аллергического воспаления, так как они активно участвуют в иммунном ответе на аллергены. Также может быть повышено количество базофилов и тучных клеток, которые выделяют гистамин и другие медиаторы аллергии. Эпителиальные клетки могут быть повреждены из-за воспаления, а количество нейтрофилов обычно остается в пределах нормы или незначительно повышено (если нет вторичной инфекции). Лимфоциты также могут присутствовать, но их количество меньше, чем эозинофилов.

Тест

Компетенция УК-1

Тема «Основы организации лабораторной службы. Значение лабораторных исследований в клинической практике»

Выберите один правильный вариант ответа. Номер правильного варианта ответа укажите цифрой.

Компетенция УК-1

1. АСПЕКТ, НЕ ЯВЛЯЮЩИЙСЯ ЗАДАЧЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 1) проведение хирургического лечения
- 2) проведение дифференциальной диагностики заболеваний
- 3) определение прогноза заболевания
- 4) установление и подтверждение диагноза
- 5) оценка эффективности проводимой терапии.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Компетенция УК-1

2. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРОЦЕДУР К ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОМУ ЭТАПУ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТНОСЯТСЯ

- 1) проведение лабораторных измерений.
- 2) назначение анализа, подготовка пациента, сбор и транспортировка образцов
- 3) интерпретация результатов анализов
- 4) назначение лечения на основе результатов анализов
- 5) обслуживание лабораторного оборудования

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенция УК-1

3. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ФАКТОРОВ ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОГО ЭТАПА К ДОЛГОВРЕМЕННО ВЛИЯЮЩИМ ОТНОСИТСЯ

- 1) циркадные ритмы организма
- 2) физическая нагрузка и стресс
- 3) приём пищи
- 4) курение
- 5) беременность

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 5

Компетенция УК-1

4. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ФАКТОРОВ ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОГО ЭТАПА К НЕИЗМЕННЫМ ОТНОСИТСЯ

- 1) масса тела и образ жизни
- 2) пол пациента
- 3) физическая нагрузка
- 4) приём лекарственных средств
- 5) беременность и лактация

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенция УК-1

5. ОПТИМАЛЬНЫМ ВРЕМЕНЕМ ДЛЯ ВЗЯТИЯ ПРОБ БИОМАТЕРИАЛОВ СЧИТАЕТСЯ

- 1) утреннее время, между 7:00 и 9:00 часами утра
- 2) в любое время суток
- 3) только после проведения диагностических процедур
- 4) в вечернее время, после 18:00
- 5) в ночное время, между 22:00 и 6:00

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Компетенция УК-1

6. УПОТРЕБЛЕНИЕ ЖИРНОЙ ПИЩИ НАКАНУНЕ БИОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОКАЗЫВАЕТ НА УРОВЕНЬ КАЛИЯ, ТРИГЛИЦЕРИДОВ И ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В БИОХИМИЧЕСКОЙ АНАЛИЗЕ КРОВИ

- 1) не влияет
- 2) повышение калия, триглицеридов и щелочной фосфатазы
- 3) снижение калия, повышение триглицеридов и щелочной фосфатазы
- 4) снижением калия, повышение триглицеридов и щелочной фосфатазы
- 5) только повышение триглицеридов

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенция УК-1

7. К ЭКСТРЕННЫМ ЛАБОРАТОРНЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ПО ЖИЗНЕННЫМ ПОКАЗАНИЯМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) лейкоцитарная формула, уровень холестерина, общий белок
- 2) уровень гормонов щитовидной железы, витамин D, ферритин.
- 3) микробиологический мокроты, кала
- 4) цитологические исследования
- 5) кислотно-основное состояние, гемоглобин, глюкоза крови, электролиты, лактат

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 5

Компетенция УК-1

8. ОТЛИЧИЕ МЕЖДУ ПЛАЗМОЙ И СЫВОРОТКОЙ КРОВИ, КОТОРОЕ НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ ПРИ ВЗЯТИИ ПРОБ ДЛЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 1) плазма получается после центрифугирования без добавления антикоагулянтов
- 2) плазма используется только для гематологических исследований, а сыворотка — для биохимических
- 3) плазма и сыворотка идентичны по составу
- 4) плазма содержит антикоагулянты, а сыворотка получается после свертывания крови
- 5) сыворотка используется для определения адренокортикотропного гормона

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 4

Компетенция УК-1

9. ДЕЙСТВИЯ, КОТОРЫЕ ЯВЛЯЮТСЯ ЧАСТЬЮ ВНУТРИЛАБОРАТОРНОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

- 1) пробоподготовка оценка результатов, измерение показателей
- 2) участие в программах межлабораторных сличительных испытаний
- 3) регулярное тестирование контрольных материалов, оценка точности и воспроизводимости результатов
- 4) информирование и обучение среднего медицинского персонала
- 5) закупка передового оборудования

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенция УК-1

10. ОТНОШЕНИЕ ИСТИННО ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ К СУММЕ ИСТИННО ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЯЕТ ПОКАЗАТЕЛЬ

- 1) специфичность
- 2) прогностическая ценность
- 3) интерференция
- 4) чувствительность
- 5) точность

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 4

Компетенция УК-1

11. ФАКТОР, СПОСОБНЫЙ ПОВЛИЯТЬ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ЛАБОРАТОРНОГО ТЕСТА

- 1) выбранное пороговое значение, распространенность заболевания, качество реагентов
 - 2) линейность метода
 - 3) выбранные единицы измерения
 - 4) квалификация персонала лаборатории
 - 5) подготовка пациента к исследованию
- ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Компетенция УК-1

12. МЕТОД, ОСНОВАННЫЙ НА ИЗМЕРЕНИИ ПОГЛОЩЕНИЯ СВЕТА В УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ И ВИДИМОЙ ОБЛАСТЯХ СПЕКТРА

- 1) турбидиметрия и нефелометрия
- 2) фотометрия и спектрофотометрия
- 3) флуоресценция и электрофорез
- 4) иммуноферментный анализ
- 5) полимеразная цепная реакция

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенция УК-1

13. ВЫБЕРИТЕ ВЕРНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКИ ОБРАЗЦОВ КРОВИ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 1) образцы сыворотки крови можно хранить при температуре 4 °С до четырех дней без изменения содержания электролитов, субстратов и некоторых ферментов
- 2) гемоглобин и эритроциты остаются стабильными в течение недели при хранении в закрытой пробирке при комнатной температуре
- 3) образцы плазмы крови для исследований свертывающей системы разрешается хранить при комнатной температуре до 24 часов
- 4) образцы для анализа газов крови разрешается хранить при комнатной температуре до 6 часов без потери качества
- 5) температура ниже 4 °С и выше 30 °С не влияет на содержание аналитов в образцах крови.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Компетенция УК-1

14. ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДОСТОВЕРНОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ИНФОРМАЦИИ НА ПОСТАНАЛИТИЧЕСКОМ ЭТАПЕ НЕОБХОДИМО

- 1) учитывать влияние интерферентов, в том числе лекарственных средств
- 2) произвести постановку калибровочных материалов на аналитической аппаратуре
- 3) соблюдать индивидуальные санитарно-противоэпидемические правила
- 4) производить санитарную обработку помещения лаборатории
- 5) поддерживать рекомендуемую влажность и температуру в лаборатории

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Компетенция УК-1

15. ВЕРНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ О POINT OF CARE ДИАГНОСТИКЕ (РОС)

- 1) РОС-диагностика проводится только в специализированных лабораториях с использованием сложного оборудования
- 2) РОС-диагностика позволяет получать результаты анализов непосредственно у постели пациента, что ускоряет процесс принятия клинических решений
- 3) РОС-диагностика не подходит для экстренных случаев, так как требует длительного времени для получения результатов
- 4) РОС-диагностика исключает необходимость контроля качества и стандартизации методов
- 5) РОС-диагностика используется только для исследований, не требующих высокой точности

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенция УК-1

16. СИТУАЦИЯ, КОТОРАЯ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ЗАБОРА КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ

- 1) обширные ожоги
- 2) флебиты
- 3) труднодоступные вены
- 4) детский возраст
- 5) исследования уровня электролитов

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 5

Компетенция УК-1

17. ТРЕБОВАНИЕ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМОЕ К КОНТРОЛЬНЫМ МАТЕРИАЛАМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫМ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

- 1) должны содержать только один анализ
- 2) должны быть приготовлены непосредственно в лаборатории, производящей измерение
- 3) должны иметь сходство с клиническим материалом
- 4) должны обладать низкой стоимостью
- 5) не должны подвергаться заморозке

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенция УК-1

18. ЛИНЕЙНЫЙ ДИАПАЗОН ПРИБОРА В КОНТЕКСТЕ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

- 1) диапазон значений, в котором прибор может работать без калибровки
- 2) диапазон значений, в котором прибор обеспечивает пропорциональную зависимость между измеряемым параметром и сигналом
- 3) диапазон значений, в котором прибор показывает максимальную точность
- 4) диапазон значений, в котором прибор может работать без источника питания
- 5) диапазон значений, в котором прибор не требует использования контрольных материалов

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенция УК-1

19. ВЕРНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ О ПРОБИРКАХ С АКТИВАТОРОМ СВЕРТЫВАНИЯ

- 1) содержат гепарин для предотвращения свертывания крови
- 2) используются для коагулологических исследований
- 3) могут быть стеклянными или пластиковыми с химическим покрытием
- 4) не подходят для биохимических исследований
- 5) не требуют перемешивания после забора крови

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенция: УК-1

20. ИСКЛЮЧИТЬ ИЗ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОБИРКУ С ГЕМОЛИЗОМ ПОЗВОЛЯЕТ

- 1) повышение калия и щелочной фосфатазы
- 2) снижение общего билирубина
- 3) снижение количества эритроцитов
- 4) изменение цвета плазмы или сыворотки на розовый или красный
- 5) образование сгустков крови в пробирке

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 4

Тест

Компетенция УК-1

Тема «Лабораторные иммунологические методы»

Выберите один правильный вариант ответа. Номер правильного варианта ответа

укажите цифрой.

Компетенция УК-1

1. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ИЗМЕРЯЮТСЯ С ПОМОЩЬЮ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРОМЕТРИИ?

- 1) размер
- 2) гранулярность клеток
- 3) экспрессия поверхностных маркеров
- 4) все перечисленные
- 5) оптическая плотность клеток

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 4

Компетенция УК-1

2. КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ МАРКЕРОВ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРОМЕТРИИ?

- 1) CD19
- 2) CD3
- 3) CD56
- 4) CD20
- 5) CD4

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенция УК-1

3. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ МЕТОДОВ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ДЛЯ АНАЛИЗА ДАННЫХ В ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРОМЕТРИИ?

- 1) гистограммы
- 2) дот-плоты
- 3) контурные графики
- 4) многоуровневые графики
- 5) все перечисленные

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 5

Компетенция УК-1

4. КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ПОЗВОЛЯЕТ ОТЛИЧИТЬ МОНОЦИТЫ ОТ ЛИМФОЦИТОВ В ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРОМЕТРИИ?

- 1) размер клеток (FSC)
- 2) гранулярность клеток (SSC)
- 3) экспрессия CD45
- 4) экспрессия CD14
- 5) длина жизненного цикла клеток

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Компетенция УК-1

5. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ МАРКЕРОВ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ В-ЛИМФОЦИТОВ?

- 1) CD3
- 2) CD56
- 3) CD45
- 4) CD19
- 5) CD16

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 4

Компетенция УК-1

6. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ МАРКЕРОВ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ Т-ХЕЛПЕРОВ?

- 1) CD3 и CD8
- 2) CD56 и CD16
- 3) CD3 и CD4

4) CD19 и CD11b

5) CD19 и CD20

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенция УК-1

7. В СОСТАВ НАБОРА ДЛЯ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ОБЯЗАТЕЛЬНО ВХОДИТ

1) конъюгированный фермент

2) наконечники

3) диазореактив Эрлиха

4) транспортная среда

5) буфер для электрофореза

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Компетенция УК-1

8. ЭТАП ОТМЫВКИ В ИММУНОФЕРМЕНТНОМ АНАЛИЗЕ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ

1) активации реакции антиген-антитело на твердофазном носителе

2) появления специфической окраски для дальнейшей детекции

3) удаления несвязавшихся компонентов реакции

4) необязателен и выполняется на усмотрение исследователя

5) завершения исследования и дальнейшего использования плашки повторно

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенция УК-1

9. В КАЧЕСТВЕ ТЕСТА, ПОДТВЕРЖДАЮЩЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, ИСПОЛЬЗУЮТ

1) иммунофлюоресценцию

2) иммуноблот

3) конфокальную микроскопию

4) молекулярную гибридизацию

5) радиоиммунопреципитацию

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенция УК-1

10. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЭТАПОВ ЯВЛЯЕТСЯ ПЕРВЫМ В ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОБЛОТТИНГА ЯВЛЯЕТСЯ

1) электрофорез в полиакриламидном геле

2) перенос анализируемых белков на мембрану

3) визуализация

4) блокировка мембраны обезжиренным молоком

5) инкубация мембраны с антителами

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Компетенция УК-1

11. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ТИПОВ МЕМБРАН В ИММУНОБЛОТТИНГЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ

1) нитроцеллюлозные мембраны

2) ацетатцеллюлозные мембраны

3) поливинилхлоридные мембраны

4) стеклянные мембраны

5) полиэтиленовые мембраны

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Компетенция УК-1

12. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРОБ КУМБСА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ, ФИКСИРОВАННЫХ НА ПОВЕРХНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ, ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

1) ни одна из перечисленных проб

- 2) обе перечисленные пробы
- 3) проба с антигенами
- 4) непрямая проба Кумбса
- 5) прямая проба Кумбса

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 5

Компетенция УК-1

13. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРОБ КУМБСА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

- 1) ни одна из перечисленных проб
- 2) обе перечисленные пробы
- 3) проба с антигенами
- 4) непрямая проба Кумбса
- 5) прямая проба Кумбса

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 4

Компетенция УК-1

14. ПРЯМОЙ АНТИГЛОБУЛИНОВЫЙ ТЕСТ ПОЗВОЛЯЕТ ДИАГНОСТИРОВАТЬ

- 1) гемолитическую болезнь новорожденных
- 2) системную красную волчанку
- 3) ревматоидный артрит
- 4) гепатит С
- 5) аутоиммунный тиреоидит

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Компетенция УК-1

15. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ИЗОТОПОВ В РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ЧАЩЕ ВСЕГО ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

- 1) азот-13 (^{13}N)
- 2) углерод-14 (^{14}C)
- 3) водород-3 (^3H)
- 4) йод-125 (^{125}I)
- 5) фосфор-32 (^{32}P)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 4

Компетенция УК-1

16. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ИЗОТОПОВ В РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ЧАЩЕ ВСЕГО ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

- 1) азот-13 (^{13}N)
- 2) углерод-14 (^{14}C)
- 3) водород-3 (^3H)
- 4) йод-125 (^{125}I)
- 5) фосфор-32 (^{32}P)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 4

Компетенция УК-1

17. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ РЕАКТИВОВ В ПРОБЕ КУМБСА ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

- 1) пероксидаза хрена
- 2) антиглобулиновая сыворотка
- 3) агглютинины плазмы альфа (анти-А)
- 4) агглютинины плазмы бета (анти-Б)
- 5) радиоактивные изотопы

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенция УК-1

18. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

- 1) полимеразная цепная реакция

- 2) реакция пассивной гемагглютинации
- 3) радиоиммунологический анализ
- 4) гибридизация in situ
- 5) иммуноферментный анализ

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенция УК-1

19. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ МЕТОДОВ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ РАЗНОВИДНОСТЬЮ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА

- 1) твердофазный иммуноферментный анализ
- 2) «сендвич» иммуноферментный анализ
- 3) прямой неконкурентный иммуноферментный анализ
- 4) конкурентный иммуноферментный анализ
- 5) иммуноферментный анализ в газовой фазе

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 5

Компетенция УК-1

20. В КАЧЕСТВЕ МЕТКИ В ИММУНОФЕРМЕНТНОМ АНАЛИЗЕ МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАН ФЕРМЕНТ

- 1) щелочная фосфатаза
- 2) глюкозооксидаза
- 3) амилаза
- 4) монооксигеназа
- 5) глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Перечень ситуационных задач

Тема «Анемический синдром»

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 1. Больная М., 41 года, обратилась с жалобами на одышку и сердцебиение при быстрой ходьбе, снижение работоспособности, головные боли и головокружения. Подобные ощущения появились 2–3 месяца назад и постепенно нарастают. Поводом для обращения послужило кратковременное обморочное состояние. Ранее практически не болела. В течение трех лет наблюдается гинекологом по поводу миомы матки небольших размеров. При осмотре: достаточного питания, кожа и слизистые бледные, «заеды» в углах рта. Тоны сердца учащены, ритмичные, на верхушке сердца короткий систолический шум. ЧСС 90 в минуту, АД 110/75 мм рт.ст. В легких над всеми полями везикулярное дыхание, хрипов нет. Язык влажный, с небольшим белым налетом по спинке. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка, объемные образования не определяются. В клиническом анализе крови: Нв 96 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,8, СОЭ по Вестергрену 23 мм/ч, лейкоциты $6,8 \times 10^9/л$, Э — 1%, П — 3%, С — 67%, Л — 23%, М — 6%, анизоцитоз, пойкилоцитоз. Сформулируйте диагноз.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: железодефицитная анемия средней степени тяжести на фоне хронической кровопотери, обусловленной миомой матки. Для подтверждения диагноза необходимо провести дополнительные исследования: определение уровня сывороточного железа, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), уровня трансферрина и насыщения трансферрина железом.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 2. Пострадавший был доставлен в больницу через 40 минут после огнестрельного ранения в брюшную полость. При поступлении у пациента было спутанное сознание, бледные кожные покровы, учащенное поверхностное дыхание, частый слабый пульс. Артериальное давление составило 65/35 мм рт. ст. В анализе крови: гемоглобин — 148 г/л,

эритроциты — $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, цветовой показатель — 1,01. В связи с признаками внутреннего кровотечения пострадавшему была проведена перевязка ветви артерии брыжейки. Через четыре дня в клинике в повторном анализе крови: гемоглобин — 68 г/л, эритроциты — $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$, ретикулоциты — 10%, артериальное давление — 115/70 мм рт. ст. Сформулируйте диагноз клинико-гематологического синдрома, возникшего в результате кровотечения.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: острая постгеморрагическая анемия тяжелой степени.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 3. 55-летний больной поступил в клинику с жалобами на повышенную утомляемость, сердцебиение, одышку, боли в языке. Периодически возникает ощущение «ватных» ног, онемение конечностей. В последние годы отмечает признаки диспепсических расстройств. Кожа, видимые слизистые, склеры желтушны. Температура тела — $37,5^\circ\text{C}$. При осмотре ротовой полости язык воспален, сосочки атрофированы. При исследовании анализа желудочного сока установлено резкое снижение желудочной секреции. При рентгеноскопии желудка выявлено нарушение эвакуаторной деятельности, уплощение и сглаженность складок. При фиброгастродуоденоскопии обнаружены признаки атрофии слизистой желудка. Общий анализ крови: эритроциты — $1,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 80 г/л, тромбоциты — $130 \times 10^9/\text{л}$, показатели гематокрита — 0,25 г/л, лейкоциты — $3,0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула: б. — 0, э. — 0, м. — 0, ю. — 0, п. — 3, с. — 50, л. — 40, мон. — 7. Анизоцитоз +++, пойкилоцитоз +++, анизохромия +++. Содержание сывороточного железа — 11,9 мкмоль/л. СОЭ по Вестергрену — 30 мм/ч. Сформулируйте диагноз.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: железодефицитная анемия, сопровождающаяся атрофическим гастритом, возможным заболеванием желудка, вызывающим недостаток усвоения витаминов и минералов.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 4. Больная К., 69 лет, обратилась с жалобами на щиплющие боли в языке, его увеличение, появление болезненных язвочек по краям, слюнотечение, общую слабость. Указанные явления появились и стали нарастать в течение двух месяцев. В течение этого времени пациентка могла принимать только жидкую пищу, масса тела снизилась на 12 кг. При осмотре обращено внимание на выраженную бледность кожи и слизистых, увеличение размеров печени (+3 см) и селезенки (пальпируется ее край). Язык ярко-красный, отечный, сосочки его отсутствуют, множественные афты на кончике и по краям. В клиническом анализе крови: гемоглобин — 62 г/л, эритроциты — $2,1 \times 10^{12}/\text{л}$, цветовой показатель — 1,05, лейкоциты — $3,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $160 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ по Вестергрену — 38 мм/ч. В лейкоцитарной формуле: палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные — 52%, лимфоциты — 44%, моноциты — 2%, макроцитоз, тельца Жолли. Сформулируйте диагноз.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: мегалобластная анемия, вызванная дефицитом витамина В12 или фолата.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 5. Больная М., 37 лет, в течение трех лет получает лечение по поводу аутоиммунного тиреоидита. Последние два месяца стала отмечать одышку и сердцебиение при физических нагрузках, общую слабость, головокружения, желтушность кожи и склер, тяжесть в эпигастрии и левом подреберье. При обследовании выявлена умеренная спленомегалия (по данным ультразвукового сканирования длина селезенки 138 мм). В анализе крови: гемоглобин — 82 г/л, эритроциты — $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$, цветовой показатель — 0,8, лейкоциты — $5,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $240 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ по Вестергрену — 26 мм/ч. В лейкоцитарной

формуле: палочкоядерные нейтрофилы — 3%, сегментоядерные — 52%, лимфоциты — 37%, моноциты — 8%. В мазке крови: анизоцитоз, полихромазия, единичные микросфероциты. Ретикулоциты — 12%.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: аутоиммунная гемолитическая анемия.

Тема «Лейкозы»

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 1. При подсчете лейкоцитарной формулы у пациента с подозрением на лейкоз лаборант получил следующие результаты: общее количество лейкоцитов: $85 \times 10^9/\text{л}$, бласты - 88%, палочкоядерные нейтрофилы - 3%, сегментоядерные нейтрофилы - 5%, моноциты - 2%. Оцените характер лейкоза: острый или хронический. Какие дополнительные методы исследования необходимо сделать для постановки варианта лейкоза?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: у данного пациента бласты составляют 88%, что характерно для острого лейкоза. Для уточнения диагноза и определения типа лейкоза необходимо провести цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследование (BCR-ABL1, FLT3, NPM1, СЕВРА, RUNX1, IDH1/2), иммуногистохимическое исследование с окрашиванием поверхностных антигенов для уточнения происхождения клеток (миелоидное или лимфоидное) и дифференциации острых лейкозов. Костномозговая биопсия необходима для оценки клеточного состава костного мозга, гиперклеточности, наличия бластов и их дифференциации.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 2. Известно, что для установления цитологического типа острого лейкоза огромное значение имеет цитохимический метод. Определение какого цитохимического показателя является наиболее показателем для дифференциации: а) острого миелобластного лейкоза; б) острого лимфобластного лейкоза; в) острого монобластного лейкоза?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: а) определение миелопероксидазы или липидов (судан черный В); б) определение гликогена (ШИК-реакция, PAS-реакция); в) неспецифической эстеразы.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 3. У пациента 48 лет в течение трех недель наблюдается повышение температуры тела до $37,9^\circ\text{C}$, кровоточивость десен, болезненные ощущения в горле при глотании. При осмотре: бледность кожи и слизистых оболочек, петехиальная сыпь на коже нижних конечностей. Пальпируется увеличенная селезенка на 4 см из подреберья. В зеве язвы, покрытые фибринозным налетом. В общем анализе крови: эритроциты — $2,4 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 85 г/л, тромбоциты — $19 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $32 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки — 60%, сегментоядерные нейтрофилы — 20%, лимфоциты — 15%, моноциты — 5%, СОЭ по Вестергрену — 55 мм/час. Какому характеру изменений соответствует картина «красной крови»?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: анемия при остром лейкозе, как показатель замещения очагов кроветворения в костном мозге опухолевыми клетками.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 4. Мужчина 65 лет обратился в клинику с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, лихорадку (температура тела до $38,5^\circ\text{C}$), кровоточивость десен и частые носовые кровотечения. Симптомы наблюдаются в течение последних 3 месяцев. При осмотре выявлено увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов, а также гепатоспленомегалия. Кожные покровы бледные, на коже туловища и конечностей

обнаружены петехии. Общий анализ крови: лейкоциты: $28,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты: $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин: 85 г/л, тромбоциты: $80 \times 10^9/\text{л}$, бласты: 40%. Лейкоцитарная формула: бласты - 40%, нейтрофилы - 20%, лимфоциты - 15%, моноциты - 25%. Результаты цитохимического исследования: миелопероксидаза – отрицательная реакция, судан черный – отрицательная реакция, α -нафтилацетат эстераза - положительная реакция, подавляется фторидом натрия, PAS-реакция (на гликоген): слабоположительная, диффузное окрашивание. Сформулируйте диагноз по FAB-классификации.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: острый монобластный лейкоз (ОМонЛ, FAB-классификация: M5).

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 5. Девочка 7 лет была доставлена в клинику с жалобами на слабость, бледность кожных покровов, частые простудные заболевания в течение последних 3 месяцев, а также боли в костях (особенно в ногах). Родители заметили, что ребенок стал менее активным, быстро устает, а также у него появились синяки на коже без видимых причин. При осмотре выявлено увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов. Печень и селезенка увеличены. На коже туловища и конечностей обнаружены петехии. Общий анализ крови: лейкоциты: $35 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты: $2,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин: 80 г/л, тромбоциты: $50 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитарная формула: бласты - 60%, лимфоциты - 20%, нейтрофилы - 10%, моноциты - 5%, эозинофилы: 3%, базофилы: 2%. Цитохимическое исследование: миелопероксидаза - отрицательная реакция, судан черный - отрицательная реакция, неспецифическая эстераза (α -нафтилацетат эстераза) - отрицательная реакция, PAS-реакция (на гликоген): положительная реакция в виде крупных гранул и блоков, кислая фосфатаза: положительная реакция в лимфобластах. Сформулируйте диагноз и рекомендуйте дополнительный метод лабораторной диагностики.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Необходимо иммунофенотипирование методом проточной цитометрии для определения происхождения лимфобластов (В-клеточное или Т-клеточное).

Тема «Лейкозы»

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 1. Мальчик 12 лет поступил в отделение с жалобами на слабость, тошноту, рвоту, повышение температуры, боли в ногах. В течение последних 3 месяцев стал быстро уставать, снизился аппетит, побледнел. 10 дней назад повысилась температура до $39,3^\circ\text{C}$, увеличились подчелюстные лимфатические узлы. В амбулаторном анализе крови выявлен гиперлейкоцитоз. При поступлении состояние тяжелое, выражены симптомы интоксикации, бледность кожи и слизистых, на конечностях многочисленные экхимозы. Шейные лимфатические узлы увеличены до 2,5 см, подвижные, безболезненные. Дыхание везикулярное, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, печень увеличена на 4 см, селезенка на 3,5 см. Отмечается ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига. Анализ крови: гемоглобин — 86 г/л, эритроциты — $3,21 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты — единичные, лейкоциты — $208 \times 10^9/\text{л}$, бласты — 76%, палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные — 4%, лимфоциты — 19%, СОЭ по Вестергрену — 64 мм/ч. Миелограмма: костный мозг гиперплазирован, бласты — 96%, нейтрофильный росток — 3%, эритроидный росток — 1%, мегакарициты не обнаружены. Цитохимическое исследование костного мозга: ШИК-реакция гранулярная в 95% бластов, реакция на миелопероксидазу и судан отрицательная. Иммунологическое исследование костного мозга: выявлены маркеры зрелой Т-клетки. Исследование ликвора: цитоз — 300/3, белок — 960 ммоль/л, реакция Панди — +++, бласты — 100%.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с поражением центральной

нервной системы (нейролейкоз), Т-клеточный вариант, первый острый период.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 2. Мальчик 10 лет поступил в отделение с жалобами на общую слабость, головную боль, повышение температуры, боли в суставах. В течение последних 2 месяцев стал быстро уставать, снизился аппетит, появились ночные поты. 5 дней назад температура тела поднялась до 39,0°C, увеличились шейные лимфатические узлы. В амбулаторном анализе крови — лейкопения. При поступлении состояние средней тяжести, выражены симптомы интоксикации, бледность кожи и слизистых, на конечностях мелкие кровоизлияния. Шейные лимфатические узлы увеличены до 2 см, подвижные, безболезненные. Дыхание везикулярное, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, печень +2 см, селезенка +3 см. Отмечается ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига. Анализ крови: гемоглобин — 78 г/л, эритроциты — $3,0 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 20×10^9 /л, лейкоциты — 180×10^9 /л, бласты — 85%, палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные — 5%, лимфоциты — 8%, СОЭ по Вестергрену — 58 мм/ч. Миелограмма: костный мозг гиперплазирован, бласты — 92%, нейтрофильный росток — 1%, эритроидный росток — 3%, мегакарициты не обнаружены. Цитохимическое исследование костного мозга: ШИК-реакция гранулярная в 80% бластов, реакция на миелопероксидазу отрицательная. Иммунологическое исследование костного мозга: выявлены маркеры зрелых В-клеток. Исследование ликвора: цитоз — 150/3, белок — 800 ммоль/л, реакция Панди — +++, бласты — 95%.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), В-клеточный тип, нейролейкемия.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 3. Мальчик 8 лет поступил в отделение с жалобами на общую слабость, головную боль, боли в костях, особенно в ногах, а также на неукротимую рвоту и потерю аппетита. В течение последних 2 недель у ребенка наблюдается резкое ухудшение состояния: появилась бледность кожных покровов, ночные поты, периодически повышалась температура до 38,5°C. 3 дня назад увеличились лимфатические узлы в области шеи, а также наблюдается синие пятна на коже и легкие кровоизлияния в глазах. При осмотре состояние больного тяжелое, выражены симптомы интоксикации, на коже — многочисленные экхимозы, сыпь. Лимфатические узлы шейной группы увеличены до 2 см, подвижные, безболезненные. Дыхание везикулярное, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, печень увеличена на 3 см, селезенка — на 2 см. Анализ крови при поступлении: гемоглобин — 72 г/л, эритроциты — $3,0 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 25×10^9 /л, лейкоциты — 150×10^9 /л, бласты — 82%, палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные — 7%, лимфоциты — 5%, СОЭ по Вестергрену — 62 мм/ч. Миелограмма: костный мозг гиперплазирован, бласты — 94%, нейтрофильный росток — 2%, эритроидный росток — 1%, мегакарициты не обнаружены. Цитохимическое исследование костного мозга: миелопероксидазная активность выражена в 90% бластов, суданреакция — отрицательная.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: острый миелобластный лейкоз (ОМЛ).

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 4. Девочка, 3 лет, поступила в отделение с жалобами на слабость, бледность кожных покровов, плохой аппетит. В течение последних трех месяцев девочка стала быстро уставать и снизился аппетит. В амбулаторном анализе крови были выявлены СОЭ по Вестергрену — 55 мм/ч, гемоглобин — 57 г/л. При поступлении состояние ребенка тяжелое, выражены симптомы интоксикации. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Пальпируются подчелюстные и шейные лимфатические узлы до 1,5 см, подвижные, безболезненные; подмышечные и паховые лимфатические узлы до 1,0 см в

диаметре. Дыхание пуэрильное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень увеличена на 1,0 см, селезенка увеличена на 5,0 см ниже края реберной дуги. Менингеальные симптомы отсутствуют. В анализе крови выявлены анемия средней тяжести, нормохромная, регенераторная, тромбоцитопения, лейкоцитоз, бластемия (57%), ускорение СОЭ. Миелограмма: костный мозг гиперклеточный, тотально замещен бластными клетками. Бласты микро-, мезогенерации, анаплазированы. Красный росток угнетен. По результатам цитохимического исследования костного мозга – бластные клетки относятся к лимфобластам. Иммунофенотипирование: пре-пре-В иммуноподвариант

ЭТАЛОН ОТВЕТА: острый лимфобластный лейкоз, пре-пре-В иммуноподвариант, период развернутых клинических проявлений.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 5. Мужчина, 45 лет, обратился в поликлинику с жалобами на усталость, слабость, потливость, боль в левой подреберной области и снижение аппетита. Эти симптомы беспокоят его на протяжении последних трех месяцев. В последние недели пациент отметил также увеличение размеров живота и легкую одышку при физической нагрузке. Мужчина курит 15 лет, по 10-15 сигарет в день. Ранее перенес острые респираторные заболевания, холецистит в анамнезе, лечился консервативно. Аллергических заболеваний не отмечает. Семейный анамнез: отец страдал от гипертонии и инфаркта миокарда, мать — от диабета 2 типа. При осмотре пациента выявлено, что его кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Он сильно потеет. У пациента отмечается выраженная гиперемия кожи лица и шеи. Пальпируются увеличенные лимфатические узлы в области шеи, паха, а также умеренно увеличена печень и селезенка. Размеры печени — +4 см от края реберной дуги, селезенка увеличена на 5 см. При пальпации живота болезненности не обнаружено. Тоны сердца ритмичные, без шумов. Артериальное давление — 130/85 мм рт. ст. Лабораторные данные: гемоглобин: 100 г/л, эритроциты: $3,0 \times 10^{12}/л$, лейкоциты: $220 \times 10^9/л$, тромбоциты: $450 \times 10^9/л$, СОЭ по Вестергрену 35 мм/ч, бласты - 2%. Лейкоцитарная формула: юные нейтрофилы — 2%, палочкоядерные — 10%, сегментоядерные — 70%, лимфоциты — 10%, моноциты — 8%. Молекулярно-генетическое исследование: обнаружена филадельфийская хромосома (Ph+). Биопсия костного мозга: гиперклеточность, выраженное преобладание миелоидного ростка, небольшое количество бластов (5-6%). Какое заболевание можно предположить у пациента на основании клинической картины и лабораторных данных?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: хронический миелолейкоз (ХМЛ).

Тема «Коагулограмма»

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 1. Пациент 14 лет поступил в хирургическое отделение с жалобами на интенсивные боли в правой подвздошной области, которые начались около 12 часов назад. Боли сопровождаются тошнотой, однократной рвотой и повышением температуры тела до 38,5°C. Также отмечает слабость и отсутствие аппетита. Предварительный диагноз – острый флегмонозный аппендицит. Данные коагулограммы: АЧТВ - 22,0 секунд, активность VIII фактора - 101,2%, МНО – 0,85, тромбиновое время – 12 секунд, фибриноген - 6,13 г/л, активность антитромбина III - 80,0%. Интерпретируйте результаты оценки коагуляционного гемостаза.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: состояние гиперкоагуляции характерно для острого воспалительного процесса. Основные изменения включают укорочение АЧТВ и ТВ, снижение МНО, а также повышение уровня фибриногена.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 2. Международное нормализованное отношение (МНО) является показателем коагулограммы, широко используемым для контроля терапии антикоагулянтами в клинической практике. Референсные значения для МНО составляют 0,8 – 1,2. Однако целевые референсные значения при терапии антикоагулянтами варьируются. Объясните причины этих отличий на примере терапии варфарином.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: целевые значения МНО при терапии варфарином отличаются от референсных значений здорового человека, поскольку варфарин назначается для достижения умеренного снижения свертываемости крови. Целевые значения МНО зависят от клинической ситуации и в большинстве случаев составляют 2,0 – 3,0 (профилактика тромбоэмболии при фибрилляции предсердий, лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии). У больных после имплантации искусственных клапанов сердца в большинстве случаев целевое МНО составляет 2,5 – 3,5.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 3. Пациентка 42 лет, поступила с симптомами сепсиса и шокового состояния. На фоне тяжелой инфекции она начала проявлять признаки коагулопатии в форме множественных кровотечений, геморрагических высыпаний. Общий анализ крови: лейкоциты - $18,5 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин: 85 г/л, тромбоциты - $50 \times 10^9/\text{л}$, гематокрит - 25%. Коагулограмма: протромбиновое время (PT) - 22 секунды, МНО (INR) - 2,2, АЧТВ - 60 секунд, фибриноген – 0,5 г/л, D-димер: 10,0 мкг/мл. Какой диагноз вероятен в данном случае?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром).

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 4. Пациентка 27 лет обратилась с жалобами на боли в ногах и отеки, а также на несколько эпизодов венозных тромбозов за последний год. Коагулограмма выявила: протромбиновое время (PT) – 13,5 секунд, МНО (INR) – 1,1, АЧТВ - 35 секунд, фибриноген – 5,2 г/л, D-димер – 3,0 мкг/мл. Какой диагноз можно предположить? Какие дополнительные исследования нужны для уточнения причины тромбообразования?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: тромбофилия. Дополнительно необходимо исследовать маркеры антифосфолипидного синдрома: волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела класса IgG или IgM, антитела к бета-2-гликопротеину классов IgG и/или IgM. Дополнительные исследования также будут включать измерение активности антитромбина III, протеина C, протеина S, молекулярно-генетическое исследование фактора V Лейден G1691A (FVLeiden) и гена протромбина G20210.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 5. Мальчик 5 лет поступил в клинику с жалобами на длительное носовое кровотечение, возникшее после незначительного удара о дверной косяк. Согласно словам матери, ребёнок с раннего возраста часто страдает от носовых кровотечений, которые, как правило, продолжаются дольше, чем обычно. В этот раз кровотечение не прекратилось в течение нескольких часов после удара. В анамнезе заболевания отмечается частота таких эпизодов, но кровотечения обычно не носили столь выраженного характера. Также в семье пациента, в частности у отца и дяди по материнской линии, имеются случаи повышенной кровоточивости при минимальных травмах. На коже отмечаются незначительные синяки, в том числе на области предплечий. Общий анализ крови: эритроциты — $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 110 г/л, лейкоциты — $6,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $230 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ по Вестергрену — 14 мм/ч. Время свёртывания крови по Ли-Уайту - 15 минут. Коагулограмма: МНО - 1,08, протромбиновый индекс - 89 %, АЧТВ - 74 секунды, тромбиновое время - 17

секунд, фибриноген - 2,6 г/л, протеин С - 98%, антитромбин III - 97%. Уровень фактора IX в плазме крови оказался менее 1%. Сформируйте предположение о причинах нарушения коагуляционного гемостаза.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: гемофилия В (дефицит фактора IX).

Тема «Лабораторная диагностика ревматологических заболеваний»

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 1. Больная Ш., 45 лет, при поступлении в клинику жаловалась на боли и припухание в мелких суставах обеих кистей, стоп, в крупных суставах конечностей, ограничения подвижности в них, утреннюю скованность до обеда. Болеет 9 лет. Неоднократно лечилась в стационаре. На постоянной основе принимает 7,5 мг преднизолона в сутки, НПВС (по 50–75 миллиграмм в сутки вольтарена или по 0,5 грамм в сутки напроксена). При осмотре: деформация лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых и локтевых суставов. Общий анализ крови: эритроциты — $3,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 113 г/л, лейкоциты — $9 \times 10^9/л$, СОЭ по Вестергрену — 54 мм/ч. Биохимический анализ крови: СРБ – 17,4 мг, фибриноген – 5,8 г/л, ревматоидный фактор (ИФА) – 62 МЕ/мл (в норме до 15 МЕ/мл); антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду > 200 Ед/мл. Рентгенография кистей: околосуставный остеопороз, сужение суставных щелей, множественные эрозии и узур в области проксимальных межфаланговых суставов. Интерпретируйте анализ и сформулируйте предварительный диагноз.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: ревматоидный артрит, серопозитивный, активная фаза, стадия II–III, с системными проявлениями (анемия).

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 2. Больная Д., 19 лет, студентка. Жалобы при поступлении: на боли в коленных, локтевых и межфаланговых суставах кистей, чувство «скованности» в них, боли под лопатками при глубоком дыхании, чувство нехватки воздуха, общую слабость, повышение температуры тела. Заболела остро 2 месяца назад. При осмотре: температура тела 38,2°C. Кожные покровы бледные, лимфаденопатия, увеличение в объеме и гипертермия левого коленного сустава. На коже щек и спинки носа яркая эритема. Общий анализ крови: гемоглобин – 66 г/л, гематокрит – 33%, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 27 пг, лейкоциты – $2,9 \times 10^9/л$, тромбоциты – $112 \times 10^{12}/л$, СОЭ по Вестергрену – 59 мм/ч. Общий белок – 72 г/л, альбумин – 29 г/л. Титр антистрептолизина-О - ниже 250 единиц. Латекс-тест на ревматоидный фактор и реакция Ваалера – Роуза отрицательные. Титр антинуклеарных антител – 1:160, обнаружены LE-клетки. Интерпретируйте результаты лабораторных исследований. Какое заболевание можно заподозрить у пациентки? Рекомендуйте дополнительные лабораторные маркеры для подтверждения или исключения этого диагноза.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: у пациентки анемия тяжелой степени, лейкопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ и снижение альбумина. Отрицательный ревматоидный фактор и низкий титр АСЛ-О исключают ревматизм и ревматоидный артрит. На основании клинических проявлений, положительном титре антинуклеарных антител (1:160) и наличии LE-клеток наиболее вероятным является диагноз системная красная волчанка, активная фаза. Дополнительно рекомендуется провести измерение антител к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA) и компонентов системы комплемента (C3, C4).

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 3. Больная Л. 26 лет, была направлена в стационар с жалобами на боли воспалительного ритма в суставах кистей, голеностопных суставах, наличие утренней

скованности в суставах до 1 часа. Также отмечает повышение температуры тела до субфебрильных цифр по вечерам, появление сыпи на лице в области скул, общую слабость, выпадение волос. Из анамнеза: считает себя больной в течение 2 лет, когда начала отмечать появление гиперемии кожи лица и шеи в ответ на инсоляцию. С лета настоящего года после гиперинсоляции (отдыхала на юге) и перегревания появились эритематозные высыпания на шее, руках. Через две недели после возвращения домой отметила повышение температуры тела до фебрильных цифр. По месту жительства выставлен диагноз ОРЗ, проводилась терапия антибактериальными препаратами без эффекта. При дополнительном обследовании выявлен белок в моче. При осмотре: общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы: эритематозная сыпь в виде «бабочки» на коже лица, области декольте. Симметричные отёки до нижней трети голени. Припухлость в области II, III пястнофаланговых и II проксимальных межфаланговых суставов, в области голеностопных суставов; ограничение движений за счет болей, хват кистей - 80%; деформаций нет. Обследование. Общий анализ крови: эритроциты – $3,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 86 г/л, тромбоциты – $100 \times 10^9/л$, лейкоциты - $1,6 \times 10^9/л$, эозинофилы - 1%, палочкоядерные нейтрофилы - 8%, сегментоядерные нейтрофилы – 59%, лимфоциты – 25%, моноциты - 4%, СОЭ по Вестергрену – 22 мм/ч. Общий анализ мочи – мутная, цвет - желтый, плотность – 1,022, реакция - кислая, белок – 0,560 г/л, глюкоза – отрицательная, лейкоциты - 20-25 в поле зрения. Биохимический анализ крови: креатинин – 118 мкмоль/л, мочевины - 8,8 ммоль/л, общий белок – 67 г/л, альбумины - 45%, α_1 – 4%, α_2 – 15%, β – 9%, γ - 27%, фибриноген – 6,3 г/л. Антитела к ДНК и антинуклеарный фактор – более 200 Ед/мл. Интерпретируйте результаты лабораторных исследований. Какое заболевание можно заподозрить у пациентки?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: анемия средней степени тяжести, лейкопения, тромбоцитопения. СОЭ, фибриноген и α_2 -глобулины повышены, что характерно для воспалительного процесса. Общий и биохимический анализ мочи: протеинурия, лейкоцитурия, креатинин и мочевины повышены. Выявлен высокий титр антител к ДНК и высокая концентрация антинуклеарного фактора: более 200 Ед/мл (референсные значения: менее 30 Ед/мл) — высокий титр, специфичный для системной красной волчанки. Предварительный диагноз: системная красная волчанка.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 4. Больная Р. 48 лет, обратилась в поликлинику с жалобами на боли в пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставах кистей, лучезапястных, плечевых, голеностопных суставах, в плюснефаланговых суставах стоп; слабость в кистях; утреннюю скованность до обеда; субфебрильную температуру по вечерам, общую слабость. Из анамнеза. Считает себя больной около 3 месяцев, когда появились боли в суставах. За медицинской помощью не обращалась, лечилась нестероидными противовоспалительными мазями, без улучшения. В течение последнего месяца появились боли и припухание в суставах кистей, стоп, в лучезапястных и голеностопных суставах, утренняя скованность в течение дня, субфебрильная температура тела. Похудела за период болезни на 6 кг. Общее состояние удовлетворительное. Периферические лимфоузлы не увеличены. II, III проксимальные межфаланговые суставы и II, III пястно-фаланговые суставы болезненные, припухшие. Болезненность в лучезапястных суставах, плечевых суставах. Обследование. Общий анализ крови: эритроциты – $3,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 131 г/л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9/л$, эозинофилы - 1%, палочкоядерные нейтрофилы - 8%, сегментоядерные нейтрофилы – 55%, лимфоциты – 30%, моноциты - 6%, СОЭ по Вестергрену – 54 мм/ч. Биохимические анализы крови: глюкоза – 3,2 ммоль/л, общий билирубин – 15 мкмоль/л, креатинин – 54 мкмоль/л; общий белок – 76 г/л, альбумины - 50%, глобулины: α_1 – 6%, α_2 – 14%, β – 12%, γ - 17%, СРБ – 17,2 мг, фибриноген – 5,8 г/л, мочевины - 0,24 ммоль/л (норма 0,16-0,4 ммоль/л). Ревматоидный фактор: ИФА - 62 МЕ/мл (в норме до 15 МЕ/мл). Антитела к ДНК – отрицательные. АЦЦП >200 Ед/мл.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: СОЭ, фибриноген и α_2 -глобулины повышены, что характерно для воспалительного процесса. Выявлен положительный ревматоидный фактор и высокий уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Антитела к ДНК: отрицательны, что исключают системную красную волчанку. Диагноз: ревматоидный артрит, серопозитивный.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 5. Больная 42 лет, обратилась к врачу-терапевту участковому со следующими жалобами: в течение нескольких лет периодически отмечала общую слабость, немотивированный подъем температуры до субфебрильных цифр. Месяц назад после ОРЗ появилась умеренная болезненность и припухлость II и III пястно-фаланговых суставов, II, III, IV проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, лучезапястных суставов; утренняя скованность в течение 3 часов. Суставной синдром сопровождался повышением температуры тела до $37,3^{\circ}\text{C}$. Объективно: кожные покровы обычной окраски, чистые. Отмечается деформация вышеперечисленных суставов за счет экссудативно-пролиферативных явлений, разлитая болезненность, активные и пассивные движения ограничены, болезненны. Общий анализ крови: лейкоциты - $9,0 \times 10^9 / \text{л}$, СОЭ по Вестергрену - 35 мм/час. Биохимическое исследование крови: ревматоидный фактор (РФ) – 1:80. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 375,8 Ед/мл. Предположите наиболее вероятный диагноз.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: лейкоцитоз и увеличение СОЭ свидетельствуют о наличии в организме пациентки воспалительного процесса. Повышенные значения АЦЦП, в сочетании с положительным ревматоидным фактором, являются основными признаками, указывающими на ревматоидный артрит.

Тема «Иммунодефициты»

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 1. В ходе иммунофенотипирования лимфоцитов крови методом проточной цитометрии были получены следующие результаты. Т-лимфоциты (CD3+) - 50%, Т-хелперы (CD3+ CD4+) - 5%, Т-цитотоксические (CD3+ CD8+) - 40%, соотношение CD4/CD8: 0,1. Натуральные киллеры (NK-клетки, CD(16+56)+CD3-) - 10%, В-лимфоциты (CD19+) - 10%. Иммунограмма у данного пациента имеет следующий вид: IgG - 3,0 г/л, IgA - 0,2 г/л, IgM - 0,5 г/л. Интерпретируйте результаты иммунофенотипирования и иммунограммы.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: данная картина демонстрирует изменения с низким количеством CD4+ клеток, уменьшением соотношения CD4/CD8 и изменениями в уровнях иммуноглобулинов. Низкие уровни Т-хелперов (CD4+) и нарушение соотношения CD4/CD8 свидетельствуют о нарушении клеточного иммунитета. Снижение уровня В-лимфоцитов и иммуноглобулинов - на дефицит гуморального звена иммунитета.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 2. Пациент 5 лет. Родители обратились с жалобами на частые инфекционные заболевания у ребенка. За последний год у него было 6 эпизодов отита, 4 случая пневмонии и несколько эпизодов гнойного синусита. Также отмечают хроническую диарею и плохую прибавку в весе. Ребенок родился доношенным, развивался нормально до 1 года. С 1,5 лет начались частые инфекции, которые плохо поддавались лечению антибиотиками. В семье у дяди по материнской линии были подобные симптомы (частые инфекции, низкий уровень иммуноглобулинов). Объективный осмотр: общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, периферические лимфоузлы не пальпируются. Миндалины очень маленькие, практически отсутствуют. При аускультации легких — жесткое дыхание,

хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Общий анализ крови: эритроциты: $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин: 112 г/л, лейкоциты: $6,5 \times 10^9/л$ (референсные значения: $4,5-9,0 \times 10^9/л$), нейтрофилы: 45%, лимфоциты - 50%, тромбоциты - $220 \times 10^9/л$, СОЭ по Вестергрену - 25 мм/ч. Иммунограмма: IgG - 1,2 г/л, IgA - 0,1 г/л, IgM - 0,2 г/л, В-лимфоциты (CD19+) - 1%, Т-лимфоциты (CD3+) - 75%. Какой диагноз можно предположить у пациента? Какие дополнительные молекулярно-генетические тесты можно использовать в диагностике?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: на основании значительного снижения уровня иммуноглобулинов и количества В-лимфоцитов предполагается диагноз X-сцепленная агаммаглобулинемия. Рекомендуется произвести исследование гена Vtk-тирозинкиназы (X-хромосома, регион Xq21.3–22.2) методом полимеразной цепной реакции или секвенированием для поиска генетических перестроек и подтверждения диагноза.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 3. Родители мальчика 3 лет обратились с жалобами на частые носовые и десневые кровотечения, кожные высыпания в виде экземы и рецидивирующие инфекции. Также отмечают, что у ребенка с рождения наблюдаются мелкие синяки на коже даже после незначительных травм. Анамнез: ребенок родился доношенным, но с низкой массой тела. С первых месяцев жизни отмечались кровоточивость из пупочной ранки, частые диареи и кожные инфекции. В семье у брата матери в детстве были подобные симптомы, он умер в возрасте 5 лет от кровотечения. Объективный осмотр: общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, множественные петехии и экхимозы. На коже лица и конечностей — экзематозные высыпания. Периферические лимфоузлы не увеличены. Печень и селезенка не пальпируются. Общий анализ крови: эритроциты: $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин - 98 г/л, лейкоциты: $5,2 \times 10^9/л$, тромбоциты по Фонио - $45 \times 10^9/л$, СОЭ по Вестергрену - 35 мм/ч. Иммунограмма: IgG - 4,5 г/л, IgA - 0,3 г/л, IgM - 0,8 г/л, В-лимфоциты (CD19+) - 8%, Т-лимфоциты (CD3+) - 60%. Коагулограмма: протромбиновое время - 12,5 секунд, МНО - 1,0, АЧТВ - 35 секунд, тромбиновое время - 15 секунд, фибриноген - 2,8 г/л. Агрегация тромбоцитов с АДФ (5,0 мкмоль/мл) - 45%. Какой диагноз можно предположить у пациента? Какие дополнительные молекулярно-генетические тесты можно рекомендовать пациенту?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: у пациента отмечается тромбоцитопения с функционально неполноценными тромбоцитами, снижение уровня иммуноглобулинов и количества В-лимфоцитов. Предполагаемый диагноз: первичный иммунодефицит: синдром Вискотта-Олдрича. Для синдрома Вискотта-Олдрича характерна триада симптомов: экзема, тромбоцитопеническая пурпура и высокая восприимчивость к инфекциям. Рекомендуется произвести исследование гена WAS (расположен на X-хромосоме в регионе Xp11.23) методом полимеразной цепной реакции или секвенированием для поиска генетических перестроек и подтверждения диагноза

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 4. Пациент - ребенок, 10-й день жизни. Анамнез: первые срочные роды у матери 25 лет. Во время беременности у матери отмечались частые рецидивы генитального герпеса, последний эпизод был за неделю до родов. Ребенок родился с массой тела 3,2 кг, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На 3-й день жизни у ребенка появилась желтушность кожных покровов, которая нарастала к 5-му дню. На 7-й день появились вялость, отказ от груди, температура тела повысилась до 38,5 °С. На 9-й день на коже живота и спины появились множественные везикулярные высыпания с прозрачным содержимым. На 10-й день состояние ухудшилось: появились судороги, пронзительный плач, дыхательная недостаточность. Объективный осмотр: кожные покровы желтушные, на животе и спине — множественные везикулярные элементы. Печень выступает на 3 см из-под края реберной

дуги, селезенка пальпируется. Неврологическая симптоматика: гипертонус мышц, судороги, угнетение рефлексов. Предварительный диагноз: неонатальная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ), генерализованная форма, тяжелое течение. Какие лабораторные исследования необходимо назначить для верификации диагноза?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: общий и биохимический анализ крови, коагулограмма для исключения ДВС-синдрома, исследование сыворотки крови новорожденного и матери одновременно количественно на IgM и IgG к ВПГ методом ИФА, полимеразная цепная реакция крови, мочи, ликвора, мазков-отпечатков с высыпаний на слизистых на вирус простого герпеса 1 и 2 типа, исследование ВПГ с помощью культурального метода.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 5. Пациент, 19 лет, курит с 11 лет, направлен из туберкулезного диспансера для уточнения диагноза. Из анамнеза: в детстве часто болел, в том числе переболел всеми детскими инфекциями. В возрасте 15 лет был осужден и отбывал наказание в детской тюрьме для несовершеннолетних. Через 3 месяца пребывания в тюрьме заболел обструктивным гнойным бронхитом, гайморитом, отитом. На R-грамме была выявлена очаговая пневмония в доли левого легкого. Больной получал медикаментозную терапию, но в течение 2 лет 3 раза перенес пневмонию в доли левого легкого. После очередного обострения больного перевели в институт туберкулеза, где он получил массивную специфическую терапию, но сохранились субфибролитет, слабость, потливость, увеличенные шейные и подмышечные лимфоузлы, в сыворотке крови фракция γ -глобулинов значительно снижена. Установлен предварительный иммунологический диагноз: Первичное иммунодефицитное состояние. Гипогаммаглобулинемия. К какому варианту первичных иммунодефицитов относится эта нозология? Назовите примеры заболеваний.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител. В эту группу входят такие заболевания, как избирательный дефицит иммуноглобулина А, общая вариабельная иммунная недостаточность, X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона).

Тема «Аллергии»

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 1. На консультативном приеме осмотрена девочка 1,5 лет. В двухмесячном возрасте отмечены проявления аллергического диатеза. Родилась от второй беременности, протекавшей с токсикозом II половины. На грудном вскармливании находилась до 2 мес. Обострения кожных проявлений мать связывает с употреблением молока и яиц. Наследственность: у матери рецидивирующая крапивница. При осмотре ребенка на разгибательной поверхности голеней и предплечий кожа ярко гиперемирована, отечна, покрыта микровезикулами с мокнутием в виде «колодцев». Общий анализ крови: гемоглобин — 120 г/л, эритроциты — $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $8,2 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 10 %, палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 42 %, лимфоциты — 43 %, моноциты — 4 %. Общий IgE сыворотки — 10 МЕ/мл (референсные значения — 20 МЕ/мл). Тесты с аллергенами молока и яйца: реакция дегрануляции тучных клеток — сомнительная, реакция лейкоцитолитиза — отрицательная, реакция угнетения миграции лейкоцитов — положительная, внутрикожный тест — положительный (через 24 ч). Поставьте предварительный диагноз. Какой тип аллергической реакции описан в задаче?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: атопический дерматит, младенческая форма. У больного аллергическая реакция гиперчувствительности замедленного типа (IV типа). Подтверждением этому служат положительная реакция угнетения миграции лейкоцитов и положительный

внутрикожный тест (через 24 часа).

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 2. Больной О., 7 лет, жалуется со слов матери на водянистые, обильные выделения из носа, чихание, зуд в области носа, глаз и ушей, нарушение носового дыхания. Подобное состояние отмечается в течение всего майского месяца, после того как семья переехала на дачу. Анамнез жизни: ребенок от второй нормально протекавшей беременности, срочных родов. Масса тела при рождении 3250 г, длина 49 см. До 3 лет атопический дерматит с обострениями при нарушении диеты. У мамы - бронхиальная астма, отец - страдает поллинозом. При обращении состояние средней тяжести. Кожный покров чистый, сухой. Отмечается одутловатость лица с красными глазами, рот приоткрыт, сухие, потрескавшиеся губы, распухший нос, воспаленные веки. Дыхание через нос затруднено, обильное слизистое отделяемое. ЧД – 24 в минуту. Грудная клетка не вздута, при аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 80 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Стул оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Общий анализ крови: гемоглобин - 128 г/л, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $6,8 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 37%, лимфоциты – 48%, эозинофилы – 15%, моноциты – 8%, СОЭ – 6 мм/час. Общий анализ мочи: относительная плотность 1012, лейкоциты-1- 2 в поле зрения, эритроциты отсутствуют. Биохимический анализ крови: общий белок - 70 г/л, альбумины - 58%, глобулины: альфа -10%, бета - 12%, гамма - 18%. Цитологический анализ со слизистой носа: эпителиальные клетки – 2-4 в поле зрения, эозинофилы – 20 в поле зрения, сегментоядерные – 7-10 в поле зрения. Поставьте предварительный диагноз.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: аллергический ринит (поллиноз), сезонный, средней степени тяжести.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 3. Мальчик М., 5 лет, осмотрен педиатром в связи с жалобами на выделения из носа и чихание. Анамнез заболевания: ребенок заболел 2 года назад, когда в апреле появились сильный зуд и жжение глаз, слезотечение, светобоязнь, гиперемия конъюнктивы. Позднее к описанным клиническим проявлениям присоединились зуд в области носа и носоглотки, заложенность носа, затрудненное дыхание. Некоторое облегчение приносили антигистаминные препараты, гормональные мази и капли местно. В середине июня симптомы заболевания прекратились. Из семейного анамнеза известно, что мать ребенка страдает экземой, у самого больного детская экзема отмечалась до 3 лет. При осмотре: мальчик астенического телосложения. Кожные покровы чистые, сухие. Дыхание через нос затруднено, больной почесывает нос, чихает. Из носа обильные водянистые выделения. Веки отечны, конъюнктивит гиперемирована, слезотечение. Частота дыхания 22 в минуту. В легких дыхание пуэрильное. Тоны сердца ритмичные, громкие. Живот мягкий, безболезненный. Стул и мочеиспускание не нарушены. Общий анализ крови: гемоглобин - 112 г/л, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $7,2 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы - 3%, сегментоядерные нейтрофилы - 34%, эозинофилы -12%, лимфоциты - 50%, моноциты - 1%, СОЭ - 5 мм/час. Скарификационные тесты: резко положительные с аллергенами пыльцы ольхи, орешника.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: аллергический риноконъюнктивит, сезонный (поллиноз), средней степени тяжести, сенсibilизация к пыльце ольхи и орешника.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 4. Пациентка, 28 лет, обратилась к аллергологу с жалобами на частые эпизоды кожного зуда, высыпаний по типу крапивницы, заложенность носа и чихание. Симптомы возникают в течение всего года, но усиливаются весной и летом. Также отмечает зуд и отечность губ после употребления некоторых фруктов (яблоки, персики). В анамнезе —

аллергический ринит с детства. У отца пациентки — бронхиальная астма. При осмотре: кожные покровы сухие, на предплечьях и животе — участки уртикарной сыпи. Слизистая носа отечна, обильные водянистые выделения. Конъюнктивит гиперемирован, слезотечение. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Для уточнения диагноза и выявления причинно-значимых аллергенов назначено исследование на твердофазный иммунном аллергочипе. Результаты исследования на аллергочипе на пыльцевые аллергены: пыльца березы (Bet v 1): IgE > 100 kU/L (класс 6), пыльца ольхи (Aln g 1): IgE 45 kU/L (класс 4), пыльца полыни (Art v 1): IgE 12 kU/L (класс 3). На пищевые аллергены: яблоко (Mal d 1): IgE 35 kU/L (класс 4), персик (Pru p 1): IgE 28 kU/L (класс 3), арахис (Ara h 2): IgE 0,8 kU/L (класс 1, отрицательный). На бытовые аллергены: клещ домашней пыли (Der p 1): IgE 0,5 kU/L (класс 1, отрицательный), эпителий кошки (Fel d 1): IgE 0,3 kU/L (класс 1, отрицательный). На перекрестно-реактивные аллергены: профилин (Bet v 2): IgE 0,2 kU/L (класс 1, отрицательный), полкальцин (Phl p 7): IgE 0,1 kU/L (класс 1, отрицательный). Интерпретация результатов специфического IgE: результат менее 0,3 kU/L считается отрицательным или неопределенным, что указывает на отсутствие значимой сенсибилизации к аллергену. Уровень IgE в диапазоне 0,3–1 kU/L расценивается как низкий и может свидетельствовать о слабой чувствительности. Умеренный уровень IgE (1–5 kU/L) указывает на наличие сенсибилизации к аллергену. Высокий уровень IgE (5–15 kU/L) свидетельствует о выраженной аллергической реакции, а очень высокий уровень IgE (более 15 kU/L) указывает на сильную сенсибилизацию и высокий риск клинически значимых аллергических проявлений. Выделите наиболее важные причинно-значимые аллергены для данного пациента. Какая связь между аллергией на пыльцу березы и реакцией на яблоки и персики?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: причинно-значимыми антигенами являются пыльца березы (Bet v 1), пыльца ольхи (Aln g 1), пыльца полыни (Art v 1), яблоко (Mal d 1), персик (Pru p 1). Перекрестной реактивностью между аллергенами пыльцы березы (Bet v 1) и белками фруктов (Mal d 1, Pru p 1) основана на их структурном сходстве. Совокупность клинических проявлений IgE-опосредованных аллергических реакций на слизистой оболочке рта и глотки у пациентов с пыльцевой сенсибилизацией при употреблении в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй носит название орального аллергического синдрома.

Компетенции УК-1; ОПК-4; ПК-1

Задача 5. Пациент, 12 лет, мальчик, обратился к педиатру с жалобами на периодические приступы затрудненного дыхания, сопровождающиеся свистящими хрипами в груди, которые возникают преимущественно в ночное время и ранним утром. Приступы провоцируются физической нагрузкой, контактом с домашними животными (кошка) и холодным воздухом. Во время приступов ребенок принимает сальбутамол через ингалятор, что приносит облегчение. Также отмечается редкий сухой кашель, который усиливается в ночное время. В последние дни кашель стал продуктивным с отделением небольшого количества вязкой мокроты. Из анамнеза: у мальчика с 5-летнего возраста отмечаются эпизоды бронхообструкции на фоне ОРВИ. У отца пациента — бронхиальная астма, у матери — аллергический ринит. В раннем детстве у пациента был атопический дерматит. При осмотре: состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые, сухие. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка бочкообразной формы. При аускультации легких: дыхание жесткое, на выдохе слышны рассеянные сухие свистящие хрипы. ЧДД — 24 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ЧСС — 88 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Для уточнения диагноза назначены дополнительные исследования, включая анализ мокроты. Общий анализ крови: гемоглобин: 130 г/л, $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты: $7,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы: 10%, лимфоциты: 40%, СОЭ - 8 мм/ч. Общий IgE составил 300 МЕ/мл. Кожные аллергопробы резко положительные с аллергенами эпителия кошки и клеща домашней пыли. При проведении спирометрии выявлено, что

ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду) составляет 75% от должного значения и ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) 85% от должного значения. Поставьте предварительный диагноз. Какие макро- и микроскопические изменения будут наблюдаться в мокроте больного?

ЭТАЛОН ОТВЕТА: бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести, Макроскопически мокрота при бронхиальной астке вязкая, стекловидная. Микроскопически обнаруживается большое количество эозинофилов, кристаллы Шарко-Лейдена, спирали Куршмана.