

(для внутрикафедрального пользования)

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

Кафедра патологической анатомии

Утверждено на заседании кафедры
протокол № 8 от «31» августа 2020
Заведующий кафедрой патологической
анатомии, доцент

Л.А.Мартемьянова

**ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ:
РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, ИММУНОДЕФИЦИТЫ,
АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ.**

Учебно-методическая рекомендация
для студентов 3 курса всех факультетов
по дисциплине «Патологическая анатомия»

Автор:
ассистент Конопляник О.В.

Гомель, 2020

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ: РЕАКЦИЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, ИММУНОДЕФИЦИТЫ, АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

(общее время занятия – 3 академических часа)

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Иммунная система, которая в норме участвует в поддержании гомеостаза, может служить источником патологических состояний, обусловленных чрезмерной реакцией или недостаточностью ответа на агрессию. Иммунопатология - раздел медицины, изучающий процессы и болезни, которые возникают в результате иммунного конфликта и нарушений иммунологического гомеостаза. Изучение изменений периферических и центральных органов иммуногенеза, механизмов развития реакций гиперчувствительности и аутоиммунизации, разбор причин и клинико-морфологических проявлений первичных и вторичных иммунодефицитных синдромов будет необходимо для комплексной оценки данной патологии при прохождении клинических дисциплин и в практической деятельности врача для клинико-анатомического анализа.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Изучить определение, причины развития и морфологические изменения в центральных и периферических органах иммуногенеза при антигенной стимуляции и недостаточности иммунитета. Остановиться на патологии вилочковой железы, подчеркнуть ее значение для организма. Разобрать механизмы реакции гиперчувствительности, особо выделив морфологические проявления острого иммунного воспаления. Разобрать процессы аутоиммунизации, выделить иницирующие, способствующие и предрасполагающие факторы. Ознакомиться с понятием «иммунологическая толерантность», выделить группу аутоиммунных болезней. Остановиться на классификации, причинах развития и клинико-морфологических проявлениях иммунодефицитных синдромов. Изучить этиопатогенез СПИДа, подчеркнуть стадии развития заболевания, остановиться на оппортунистических инфекциях.

ЗАДАЧИ

1. Уметь дать определение иммунопатологических процессов, перечислить их.
2. Уметь дать характеристику изменениям иммунокомпетентной системы при антигенной стимуляции и иммунном дефиците.
3. Уметь дать характеристику реакций гиперчувствительности.
4. Уметь дать определение аутоиммунизации, аутоиммунным заболеваниям, назвать их, дать их морфологическую характеристику.
5. Уметь дать определение иммунодефицитных синдромов, назвать их, дать их морфологическую характеристику.

ОСНОВНЫЕ УЧЕБНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Иммунопатологические процессы. Определение.
2. Патологические изменения вилочковой железы, возникающие при нарушениях иммуногенеза.
3. Акцидентальная трансформация вилочковой железы. Фазы. Морфологические изменения.
4. Морфологические изменения периферической лимфоидной ткани, возникающие при нарушениях иммуногенеза.
5. Реакции гиперчувствительности. Определение. Механизмы развития. Морфологическая характеристика.
6. Аутоиммунизация. Определение. Понятие об иммунологической толерантности. Этиология и патогенез аутоиммунизации.
7. Аутоиммунные болезни. Группы аутоиммунных заболеваний, заболевания, входящие в каждую из групп.
8. Иммунодефицитные синдромы. Классификация. Основные первичные иммунодефицитные синдромы. Морфологические особенности.
9. СПИД. Этиология. Патогенез. Стадии развития заболевания. Морфологические изменения в организме.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ТЕМЕ

МИКРОПРЕПАРАТЫ: 1. Зоб Хашимото (№ 23).

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Терминология

Акцидентальный (от лат. accidentis - случайность) - случайный.

Инволюция - обратное развитие.

Гипоплазия - недоразвитие ткани, органа.

Аплазия - врожденное отсутствие органа.

Бурсазависимые (от лат. bursa - сумка).

Тимус зависимые (тимус - вилочковая железа).

Т-клетки-хелперы (от help - помощь) - помощники.

Т-клетки-киллеры (от killer - убийца) - убийцы.

Т-клетки-супрессоры (от suppression - подавление) - блокаторы.

Иммунопатологическими называются процессы, развитие которых связано с нарушением функции иммунокомпетентной (лимфоидной) ткани. Морфология иммунопатологических процессов включает структурное выражение нарушений иммуногенеза (антигенная стимуляция или иммунный дефицит) и местных иммунных реакций, совершающихся в сенсibilизированном организме - реакции гиперчувствительности.

Морфология нарушений иммуногенеза может касаться вилочковой железы и периферической лимфоидной ткани.

Изменения вилочковой железы, возникающие при нарушениях иммуногенеза, представлены следующими процессами:

1. аплазия;
2. гипоплазия;
3. дисплазия;
4. акцидентальная инволюция;
5. атрофия;
6. тимомегалия;
7. гиперплазия с лимфоидными фолликулами.

Аплазия, гипоплазия и дисплазия являются врожденными пороками развития тимуса и характеризуются преимущественно дефицитом клеточного звена иммунитета.

Тимические гормоны отсутствуют или вырабатываются в незначительных количествах. Размеры железы обычно уменьшены (при аплазии отсутствует тимус) нарушено деление на корковое и мозговое вещество, число лимфоцитов уменьшено.

Акцидентальная инволюция характеризуется уменьшением долек вилочковой железы, а соответственно и массы органа за счет потери лимфоцитов корковой зоны с последующим коллапсом органа.

Акцидентальная трансформация возникает при различных стрессовых воздействиях, при голодании, рентгеновском облучении, под влиянием лекарственных, в частности гормональных и цитостатических, препаратов. Однако, чаще всего она наблюдается при инфекционных заболеваниях, при гемобластозах и злокачественных опухолях у детей.

Выделяют 5 основных фаз изменения вилочковой железы (Ивановская Т.Е., 1978).

1-я фаза соответствует неизменной вилочковой железе здорового ребенка.

2-я фаза характеризуется гнездой убылью лимфоцитов из коркового слоя и налипанием их на макрофаги, что создает впечатление «звездного неба».

3-я фаза характеризуется дальнейшей убылью лимфоцитов из коркового слоя, что приводит к инверсии слоев - мозговое вещество становится более богатым лимфоцитами по сравнению с корковым. Происходит активация ретикулоэпителия, отмечается новообразование многих тимических телец.

В 4-ой фазе происходит нарастающий коллапс долек, слои становятся неразличимыми, тимические тельца крупные, нередко образуют кистозные полости.

При 5-й фазе дольки имеют вид узких тяжей, соединительнотканые прослойки расширены, лимфоцитов и тимических телец мало, многие из них обызвествлены, что может быть расценено как приобретенная атрофия.

Атрофия вилочковой железы является частой причиной приобретенных иммунодефицитных состояний. Характеризуется уменьшением в объеме долек паренхимы, обызвествлением телец Гассалья, разрастанием в периваскулярных пространствах соединительной и жировой ткани с последующим коллапсом долек.

Тимомегалия характеризуется увеличением массы и объема паренхимы при сохранении нормального строения. Может быть врожденной и приобретенной. Микроскопически отмечается гиперплазия лимфоидной ткани. Уровень тимических гормонов снижен. Смерть больных с тимомегалией чаще возникает от инфекционных или инфекционно-аллергических заболеваний, у детей возможно развитие синдрома внезапной смерти.

Гиперплазия с лимфоидными фолликулами характеризуется появлением в ткани тимуса лимфоидных фолликулов, которые в норме не встречаются.

Изменения периферической лимфоидной ткани при антигенной стимуляции характеризуются макрофагальной реакцией, гиперплазией лимфоцитов с последующей плазмочитарной трансформацией.

При наследственной недостаточности периферической лимфоидной ткани в селезенке и лимфатических узлах наблюдается уменьшение или исчезновение фолликулов, отсутствие коркового слоя (В-зависимая зона) лимфоузлов, при сохранении ококоркового слоя (Т-зависимая зона).

Гиперчувствительность – это патологическая чрезмерно сильная иммунная реакция на чужеродный агент, которая приводит к повреждению тканей организма.

Реакции гиперчувствительности - это местные иммунные (аллергические) реакции, совершающиеся в сенсibilизированном организме.

Выделяют следующие механизмы:

1. Анафилактическая реакция немедленного типа (реагиновая), связана с IgE. Особенности являются быстрота развития, преобладание альтеративных и сосудисто-экссудативных изменений, медленное течение репаративных процессов.

2. Антителозависимая цитотоксичность.

3. Реакция иммунных комплексов.

4. Реакция гиперчувствительности замедленного типа (связана с действием на ткани сенсibilизированных лимфоцитов и макрофагов, вызывая цитолиз).

5. Антитело-зависимые функциональные изменения (Болезнь Грейвса, *myasthenia gravis*).

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ I (НЕМЕДЛЕННОГО) ТИПА

Механизм развития: первое поступление антигена (аллергена) активирует иммунную систему, что приводит к синтезу антител – IgE (реагины), которые имеют специфическую реактивность против данного антигена. Затем они фиксируются на поверхностной мембране тканевых базофилов и базофилов крови благодаря высокому сродству IgE к Fc-рецепторам. Синтез антител в достаточном количестве для развития гиперчувствительности длится одну или более недель. При последующем введении того же самого антигена происходит взаимодействие антитела (IgE) и антигена на поверхности тканевых базофилов или базофилов крови, что вызывает их дегрануляцию. Из цитоплазматических гранул тканевых базофилов в ткани выходят вазоактивные вещества (гистамин и разнообразные ферменты, которые участвуют в синтезе брадикинина и лейкотриенов), которые вызывают вазодилатацию, увеличение сосудистой прони-

цаемости и сокращение гладкой мускулатуры. Тканевые базофилы также выделяют факторы, которые являются хемотаксичными для нейтрофилов и эозинофилов; при исследовании препаратов из тканей, где возникла реакция гиперчувствительности I типа, определяется большое количество эозинофилов, а также в крови больных наблюдается повышение количества эозинофилов. Эозинофилы активируют как свертывание крови, так и систему комплемента и способствуют дальнейшей дегрануляции базофилов крови и тканевых базофилов. Однако эозинофилы также выделяют арилсульфатазу В и гистаминазу, которые разрушают лейкотриены и гистамин соответственно; таким образом они ослабляют аллергический ответ.

Нарушения, возникающие при гиперчувствительности I типа:

- местные проявления – атопия - представляет собой врожденную предрасположенность к патологическому ответу против определенных аллергенов. Атопические реакции широко распространены и могут происходить во многих органах.

При попадании аллергена в кожу возникает немедленное покраснение, отек (иногда с появлением волдырей [крапивница]) и зуд; в некоторых случаях развиваются острый дерматит или экзема. Антиген может входить в контакт с кожей непосредственно, при инъекциях (в том числе и при укусах насекомых) или пероральном поступлении в организм (при пищевой и лекарственной аллергии). При вдыхании аллергена (например, пыльцы растений, шерсти животных) в слизистой оболочке носа возникает вазодилатация и гиперсекреция слизи (аллергический ринит). Ингаляция аллергенов (пыльца растений, пыль) ведет к сокращению гладкой мускулатуры бронхов и гиперсекреции слизи, что приводит к острой обструкции дыхательных путей и удушью (аллергическая бронхиальная астма). Пероральное попадание аллергена (например, орехов, моллюсков, крабов) вызывает сокращение мускулатуры кишечника и секрецию жидкости, что проявляется в виде спастических болей в животе и диареи (аллергический гастроэнтерит).

- системные проявления – анафилаксия – редкая, но чрезвычайно опасная для жизни системная реакция гиперчувствительности I типа. Попадание вазоактивных аминов в кровоток вызывает сокращение гладкой мускулатуры, распространенную вазодилатацию и увеличение сосудистой проницаемости с выходом жидкости из сосудов в ткани. Возникающие при этом периферическая сосудистая недостаточность и шок могут привести к смерти в течение нескольких минут (анафилактический шок). В менее тяжелых случаях увеличение сосудистой проницаемости ведет к аллергическому отеку, который имеет наиболее опасное проявление в гортани, т.к. он может вызвать фатальную асфиксию. Системная анафилаксия обычно возникает при инъекции аллергенов (например, пенициллина, чужеродной сыворотки, местных анестетиков, рентгеноконтрастных веществ). Реже анафилаксия может возникать при пероральном поступлении аллергенов (моллюски, крабы, яйца, ягоды) или при попадании аллергенов в кожу (укусы пчел и ос). У сенсibilизированных людей даже небольшое количество аллергена может спровоцировать развитие смертельной анафилаксии

(например, введение пенициллина внутривенно (тест на гиперчувствительность к пенициллину)).

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ II ТИПА

Гиперчувствительность II типа характеризуется реакцией антитела с антигеном на поверхности клетки хозяина, которая вызывает разрушение этой клетки. Вовлеченный антиген может быть собственным, но по каким-то причинам распознанным иммунной системой как чужеродный (при этом возникает аутоиммунное заболевание). Антиген также может быть внешним и может накапливаться на поверхности клетки (например, лекарство может быть гаптеном, при соединении с белком мембраны клетки и, таким образом, оно стимулирует иммунный ответ). В результате поступления первой (“сенсibilизирующей”) дозы антигена происходит синтез обладающих специфической реактивностью антител класса M и G. При повторном попадании антигена реакция антиген-антитело происходит на поверхности клеток, несущих антиген, что приводит к их лизису, в котором могут принимать участие несколько механизмов. Специфическое антитело, обычно IgG или IgM, синтезируемое против антигена, взаимодействует с ним на поверхности клетки и вызывает повреждение клетки несколькими путями:

1. Цитотоксичность, опосредованная комплементом – активация каскада комплемента ведет к формированию “мембраноатакующего” комплекса C5b6789, который вызывает лизис мембраны клетки.
2. Антителозависимая клеточная цитотоксичность – комплекс антиген-антитело распознается несенсибилизированными “нулевыми” лимфоцитами (NK-клетки), которые уничтожают клетку.
3. Антителозависимое повреждение соединительной ткани – антитело может фиксироваться на антигенах соединительной ткани, вызывая таким образом воспаление.

Проявления реакции гиперчувствительности II типа зависят от типа клетки, несущей антиген. Обратите внимание, что реакции на переливание крови – фактически нормальные иммунные ответы против чужеродных клеток. Они идентичны по механизму реакции гиперчувствительности II типа и также неблагоприятно воздействуют на больного, в связи с чем гемотрансфузионные осложнения часто рассматриваются вместе с нарушениями, возникающими при гиперчувствительности.

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ III ТИПА

Взаимодействие антигена и антитела может приводить к формированию иммунных комплексов местно (в участке повреждения) или генерализованно (в кровотоке). Накопление иммунных комплексов в различных участках организма активирует комплемент и вызывает острое воспаление и некроз. При III типе гиперчувствительности происходит накопление иммунных комплексов в тканях. Это ведет к активации комплемента, что сопровождается повреждением

тканей и развитием острого воспаления. Иммунокомплексные заболевания могут быть системными, которые вызываются циркулирующими антителами (например, сывороточная болезнь), или местными в результате формирования иммунных комплексов в месте поступления антигена (феномен Артюса).

Различают два типа иммунокомплексного повреждения:

Реакции типа феномена Артюса – при реакциях типа феномена Артюса некроз ткани происходит в участке введения антигена. Повторные введения антигена приводят к накоплению большого количества преципитирующих антител в сыворотке. Последующее введение того же самого антигена ведет к формированию больших антиген-антительных комплексов, которые оседают локально в маленьких кровеносных сосудах, где они активируют комплемент, что сопровождается развитием тяжелой местной острой воспалительной реакции с кровоизлияниями и некрозом. Это явление наблюдается очень редко. Оно бывает в коже после повторного введения антигена (например, при вакцинации от бешенства, когда делаются многократные введения вакцины). Степень выраженности воспаления зависит от дозы антигена. Гиперчувствительность III типа, как полагают, ответственна за возникновение гиперчувствительного пневмонита - заболевания легких, которое проявляется кашлем, диспноэ и лихорадкой через 6-8 часов после вдыхания некоторых антигенов. Если поступления антигена повторяются, то возникает хроническое гранулематозное воспаление. I и IV типы гиперчувствительности могут сосуществовать с III типом. Реакции типа сывороточной болезни – реакции, вызываемые также иммунокомплексным повреждением, встречаются чаще, чем реакции типа феномена Артюса. Течение реакций зависит от дозы антигена. Повторное поступление большой дозы антигена, например, чужеродных белков сыворотки, лекарств, вирусных и других микробных антигенов, приводит к формированию в крови иммунных комплексов. В присутствии излишка антигена они остаются маленькими, растворимыми и циркулируют в кровотоке. В конечном счете, они проходят через эндотелиальные поры мелких сосудов и накапливаются в их стенке, где они активируют комплемент и приводят к опосредованному комплементом некрозу и острому воспалению стенки сосуда (некротизирующий васкулит). Васкулит может быть генерализованным, поражая большое количество органов (например, при сывороточной болезни благодаря введению чужеродной сыворотки или при системной красной волчанке, аутоиммунном заболевании) или может затрагивать отдельный орган (например, при постстрептококковом гломерулонефрите). Иммунокомплексное повреждение может происходить при многих заболеваниях. При некоторых из них, включая сывороточную болезнь, системную красную волчанку и постстрептококковый гломерулонефрит, иммунокомплексное повреждение ответственно за главные клинические проявления болезни. При других, типа гепатита В, инфекционного эндокардита, малярии и некоторых типов злокачественных опухолей, иммунокомплексный васкулит возникает как осложнение болезни.

Заболевание	Причина	Источник антигена
Легкие фермера	Сенная пыль	<i>Microsporydia faeni</i>
Багассоз	Сахарная пыль	Термофильные актиномицеты
Пневмонит от кондиционеров воздуха	Увлажнители и кондиционеры воздуха	Термофильные актиномицеты
Пневмонит от красного дерева, клена, кедра	Пыль коры, древесные опилки	Термофильные актиномицеты, <i>Cryptostroma corticale</i> , древесные опилки
Легкие грибника	Грибы, компост	Термофильные актиномицеты
Легкие сыроделов	Сырная пыль	<i>Penicillium casei</i>
Легкие пивоваров	Пивная пыль (дрожжи)	<i>Aspergillus clavatus</i>
Легкие птицефермера	Выделения птиц и сыворотка	Белки сыворотки птиц
“Ферментные” легкие	Детергенты ферментов	Алкалаза, получаемая из <i>Bacillus subtilis</i>
Лекарственный гиперчувствительный пневмонит	Лекарства, промышленные материалы	Нитрофурантоин, кромолин, гидрохлоротиазид, др.
Легкие банщика	Загрязненный пар в банях, саунах	<i>Aspergillus pullulans</i>

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ IV (ЗАМЕДЛЕННОГО) ТИПА

В отличие от других реакций гиперчувствительности, в гиперчувствительности замедленного типа участвуют клетки, а не антитела. Этот тип опосредуется сенсибилизированными Т-лимфоцитами, которые или непосредственно проявляют цитотоксичность, или путем секреции лимфокинов. Реакции гиперчувствительности IV типа обычно возникают через 24–72 часа после введения антигена сенсибилизированному человеку, что отличает данный тип от I типа гиперчувствительности, который часто развивается в пределах минут. При гистологическом исследовании тканей, в которых протекает реакция гиперчувствительности IV типа, выявляется некроз клеток и выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Прямая цитотоксичность Т-клеток играет важную роль при контактном дерматите, в ответе против опухолевых клеток, инфицированных вирусом клеток, пересаженных клеток, несущих чужеродные антигены и при некоторых аутоиммунных болезнях. Т-клеточная гиперчувствительность в результате действия различных лимфокинов также играет роль при гранулематозном воспалении, причиной которого является внутриклеточная персистенция антигена, который по каким-то причинам не уничтожается макро-

фагами. Длительная цитокиновая стимуляция макрофагов приводит к слиянию последних и формированию гигантских клеток. Скорость развития реакции – около 2 недель. Проявление этого типа гиперчувствительности – основа кожных тестов, используемых в диагностике этих инфекций (туберкулиновая, лепроминовая, гистоплазминовая и кокцидиоидиновая пробы). При этих тестах внутрикожно вводятся инактивированные микробные или грибковые антигены. При положительной реакции через 24–72 часа в месте введения развивается гранулематозное воспаление, которое проявляется в виде образования папулы. Положительный тест указывает на наличие отсроченной гиперчувствительности против введенного антигена и является свидетельством того, что организм ранее встречался с данным антигеном.

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ V ТИПА

Антитела способны изменять функциональную активность рецепторов, если рецепторы являются антигенами. При образовании антител (IgG), которые связываются с рецепторами к ТТГ на фолликулярных эпителиальных клетках щитовидной железы развивается болезнь Грейвса (первичный гипертиреозидизм). Это взаимодействие ведет к стимуляции фермента аденилатциклазы, что приводит к увеличению уровня цАМФ и к секреции повышенного количества гормонов щитовидной железы. Ингибирующие антитела играют ключевую роль при тяжелой миастении (*myasthenia gravis*) – заболевании, которое характеризуется нарушением нервно-мышечной передачи и возникновением мышечной слабости. Болезнь вызывается антителами (IgG), направленными против ацетилхолиновых рецепторов на моторной концевой пластинке. Антитела конкурируют с ацетилхолином за место связывания на рецепторе, блокируя, таким образом, передачу нервного импульса. Механизм ингибирования также лежит в основе пернициозной анемии, при которой антитела связываются с внутренним фактором и ингибируют поглощение витамина В₁₂.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ПРИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Морфологически при антигенной стимуляции (сенсibilизации) организма наиболее выраженные изменения наблюдаются в лимфатических узлах, прежде всего регионарных к месту поступления антигена. Лимфатические узлы увеличены в размерах, полнокровные. При I-III типах гиперчувствительности в светлых центрах фолликулов коркового и в мягкотных тяжах мозгового слоев выявляется обилие плазмобластов и плазматических клеток. Количество Т-лимфоцитов уменьшено. В синусах отмечается большое количество макрофагов. Степень макрофагально-плазмоцитарной трансформации лимфоидной ткани отражает напряженность иммуногенеза и прежде всего уровень выработки антител (иммуноглобулинов) клетками плазмоцитарного ряда. Если в ответ на антигенную стимуляцию развиваются преимущественно клеточные иммунные реакции (IV тип гиперчувствительности), то в лимфатических узлах в паракортикальной зоне пролиферируют в основном сенсibilизированные лим-

фоциты, а не плазмобласты и плазматические клетки. При этом происходит расширение Т-зависимых зон. Селезенка увеличивается, становится полно-кровой. При I-III типах гиперчувствительности на разрезе хорошо видны резко увеличенные большие серовато-розовые фолликулы. Микроскопически отмечается гиперплазия и плазматизация красной пульпы, обилие макрофагов. В белой пульпе, особенно по периферии фолликулов, также много плазмобластов и плазмоцитов. При IV типе гиперчувствительности морфологическая перестройка аналогична изменениям, наблюдаемым в лимфатических узлах в Т-зонах. Кроме того, в органах и тканях, в которых развивается реакция гиперчувствительности немедленного типа – ГНТ (I, II, III типы), имеет место острое иммунное воспаление. Оно характеризуется быстротой развития, преобладанием альтеративных и экссудативных изменений. Альтеративные изменения в виде мукоидного, фибриноидного набухания и фибриноидного некроза наблюдаются в основном веществе и волокнистых структурах соединительной ткани. В очаге иммунного воспаления выражена плазморрагия, выявляется фибрин, нейтрофилы, эритроциты. При IV типе гиперчувствительности (реакция гиперчувствительности замедленного типа – ГЗТ) лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация (сенсibilизированные лимфоциты и макрофаги) в очаге иммунного конфликта являются выражением хронического иммунного воспаления. Для доказательства принадлежности морфологических изменений к иммунной реакции необходимо применение иммуногистохимического метода, в некоторых случаях может помочь электронно-микроскопическое исследование.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Иммунная система распознает собственные антигены организма как “свои” антигены и не реагирует на них (естественная толерантность). Аутоиммунные болезни возникают при нарушении этой естественной толерантности, что ведет к иммунному ответу против собственных антигенов. Естественная толерантность к антигенам возникает при встрече иммунной системы с антигеном в эмбриональном периоде жизни. Выделяют центральную и периферическую толерантность. Центральная толерантность – отрицательный отбор аутореактивных Т- и В-лимфоцитов в центральных органах иммунной системы, т.е. в тимусе и костном мозге (клональная делеция). Периферическая толерантность – на уровне периферических органов иммуногенеза, осуществляется клональной инактивацией зрелых Т-клеток и супрессорным эффектом Т-хелперов. Аутоиммунизация представляет собой поломку естественной толерантности с последующим возникновением специфического гуморального и/или клеточного ответа против собственных антигенов организма. Повреждение клеток при аутоиммунных болезнях вызвано и гуморальной, и клеточной гиперчувствительностью (типы II, III и IV). Имеется несколько различных механизмов развития аутоиммунных заболеваний.

Механизмы развития аутоиммунных заболеваний

Механизмы	Антигены, вовлеченные в патогенез	Причины развития	Аутоиммунные заболевания
Контакт с иммунной системой скрытых антигенов	Тиреоглобулин (?)	В норме тиреоглобулин скрыт в фолликулах щитовидной железы	Тиреоидит Хашимото
	Белки хрусталика	Хрусталик не имеет сосудов, в норме белки скрыты от иммунной системы	Симпатический офтальмит
	Антигены сперматозоидов	Антигены возникают в постнатальной жизни	Бесплодие (у мужчин)
Повреждение собственных антигенов	Лекарства, вирусные и другие инфекции	Присоединение гаптен, частичное разрушение	Гемолитические анемии, ? системная красная волчанка, ? ревматические болезни
Снижение концентрации супрессорных антител	Многие типы	Дефицит В-клеток; врожденная агаммаглобулинемия Брутона	Многие типы
Снижение количества Т-супрессоров	Многие типы	Дефицит Т-клеток, поствирусные инфекции	Редко наблюдается
Активация супрессированных клонов лимфоцитов	Вирус Эпштейн-Барра; ? другие вирусы	Стимуляция В-клеток	? Ревматоидный артрит
Появление "запрещенных" клонов	Многие типы	Опухолевая трансформация лимфоцитов; злокачественная лимфома и лимфоцитарная лейкемия	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения
Перекрестный иммунитет на внешние и собственные антигены	Антистрептококковые антитела и миокардиальные антигены	Антитела против внешних антигенов действуют на собственные антигены	Ревматические заболевания
Нарушения в ге-	Различные типы	Потеря контроля над	Многие типы ¹

нах иммунного ответа (Ir антигенах)		иммунным ответом в результате недостатка Ir антигенов	
-------------------------------------	--	---	--

¹ Гены иммунного ответа (Ir антигены) тесно связаны с HLA антигенами. При аутоиммунных заболеваниях, при которых наблюдается повреждение Ir антигенов, определяется увеличение распространенности некоторых HLA типов.

В патогенезе аутоиммунных болезней различают следующие факторы:

1. Предрасполагающие:

- гены системы HLA;
- гормональный фон, связанный с полом;
- генетические обусловленные особенности клеток органов-мишеней.

2. Иницирующие:

- вирусные и бактериальные инфекции;
- физические и химические воздействия.

3. способствующие:

- снижение супрессорной активности Т-лимфоцитов и антиидиотипических антител.

Типы аутоиммунных болезней

Большое количество болезней, как предполагается, имеют в основе развитие аутоиммунитета. Вовлеченные антигены могут локализоваться на определенных типах клеток (органоспецифические аутоиммунные болезни) или они могут быть универсальными клеточными компонентами типа нуклеиновых кислот и нуклеопротеидов (системные или органонеспецифические аутоиммунные болезни). При некоторых органоспецифических аутоиммунных болезнях могут определяться циркулирующие антитела против неспецифических клеточных элементов (например, антимитохондриальные антитела при первичном билиарном циррозе). Некоторые из них имеют диагностическую значимость, но не обязательно играют существенную роль в патогенезе болезни; формирование аутоантител может отражать попадание скрытых антигенов в кровь в результате другого какого-то типа повреждения (например, у 30% пациентов с инфарктом миокарда, возникшим в результате ишемии, обнаруживаются циркулирующие антитела к сердечной мускулатуре после 6 недель). В норме формирование таких антител подавляется в течение нескольких недель.

Механизмы развития аутоиммунных заболеваний

Заболевание	Аутоантитела ¹
Системные заболевания	
Системная красная волчанка	Антиядерные Анти-ДНК (двойной нити) Анти-ДНК (одинарной нити) Антирибонуклеопротеидные

	Другие
Смешанные заболевания соединительной ткани	Антиядерные Антирибонуклеопротеидные
Прогрессирующий системный склероз	Антиядерные Антицентромерные
Дерматомиозит	Антиядерные Антимиоглобиновые
Ревматоидный артрит (и синдром Шегрена)	Антииммуноглобулиновые (ревматоидный фактор)
Органоспецифические заболевания	
Тяжелая миастения	Против ацетилхолиновых рецепторов
Тиреоидит Хашимото	Против тиреоглобулина
Болезнь Грейвса (токсический зоб)	Стимулирующий щитовидную железу иммуноглобулин
Инсулинорезистентный диабет	Против инсулиновых рецепторов
Ювенильный инсулинозависимый диабет	Антиинсулиновые Против клеток островкового аппарата
Синдром Гудпасчера	Против базальной мембраны легких и почек
Пернициозная анемия	Против париетальных клеток желудка Против внутреннего фактора
Болезнь Аддисона	Антипочечниковые антитела
Буллезный пемфигоид	Против базальной мембраны кожи
Обыкновенная пузырчатка	Против межклеточного вещества кожи
Гипопаратиреоидизм	Против клеток паращитовидных желез
Первичный билиарный цирроз	Антимитохондриальные
Хронический активный гепатит	Антиядерные Антигепатоцитарные Против гладкой мускулатуры
Витилиго	Против меланоцитов
Бесплодие (у мужчин)	Антисперматозоидные
Бесплодие (у женщин)	Антиовариальные (против желтого тела)
Гемолитическая анемия	Антиэритроцитарные
Нейтропения	Антилейкоцитарные
Тромбоцитопения	Антитромбоцитарные

¹ Данные антитела обнаруживаются не у всех больных с этой патологией (например, соответствующие антитела при тиреоидите Хашимото определяются у 90% больных, при микседеме – у 70%, при токсическом зобе – у 40%, при нетоксическом зобе и раке щитовидной железы – у 30%, пернициозной анемии – у 25%). В 5-10% такие антитела определяются у здоровых людей.

Для большого количества аутоиммунных болезней прослеживается семейная предрасположенность (например, для системной красной волчанки, тиреоидита Хашимото, пернициозной анемии); определенные аутоиммунные болезни могут быть связаны со специфическими HLA-антигенами (например, HLA-D3 с системной красной волчанкой). Исследование важной роли молекул MHC I и II класса (HLA-молекул) в стадии распознавания антигена при иммунном ответе позволило понять их значение. Близкое пространственное взаиморасположение различных HLA генов на 6 хромосоме может тогда объяснить связь определенных типов HLA с патологией иммунного ответа.

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СИНДРОМЫ.

Иммунодефицитные синдромы являются крайним проявлением недостаточности иммунной системы. Могут быть первичными (наследственными или врожденными) и вторичными (приобретенными).

Среди приобретенных иммунодефицитных состояний следует различать вторичную иммунологическую недостаточность и синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД). Вторичная иммунологическая недостаточность развивается под влиянием разнообразных факторов, действующих на первоначально неизмененную иммунную систему. Это может наблюдаться при инфекционных заболеваниях паразитарной, бактериальной и вирусной этиологии, злокачественных образованиях (тимоме), опухолях системы крови (лейкозы, лимфомы), при саркоидозе, болезнях почек, болезнях обмена, при ятрогенной патологии (лучевая терапия, применение кортикостероидов, цитостатиков, иммунодеспрессантов).

Первичные иммунодефициты.

Морфологические проявления первичной недостаточности иммунного ответа связаны, как правило, с врожденными аномалиями тимуса, либо сочетанием этих аномалий с недоразвитием селезенки и лимфатических узлов. Аплазия, гипоплазия тимуса сопровождаются дефицитом клеточного звена иммунитета или комбинированным иммунным дефицитом. При аплазии (агенезии) тимус отсутствует полностью, при гипоплазии размеры его уменьшены, деление на кору и мозговое вещество нарушено, число лимфоцитов резко снижено.

В селезенке размеры фолликулов значительно уменьшены, светлые центры и плазматические клетки отсутствуют.

В лимфатических узлах отсутствуют фолликулы и корковый слой (В-зависимые зоны), сохранен лишь окологорковый слой (Т-зависимая зона). Морфологические изменения в селезенке и в лимфатических узлах характерны для наследственных иммунодефицитных синдромов, связанных с дефектом как

гуморального, так и клеточного иммунитета. Все типы врожденного иммунодефицита редки. В настоящее время наиболее изученными являются:

- тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИ);
- гипоплазия тимуса (синдром Дай Джоджа);
- синдром Незелофа;
- врожденная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона);
- общий переменный (переменный) иммунодефицит;
- изолированный дефицит IgA;
- иммунодефициты, связанные с наследственными заболеваниями (синдром Вискотта-Олдрича, синдром атаксии-телеангиоэктазии, синдром Блюма)
- дефицит комплемента.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИ) – это одна из наиболее тяжелых форм врожденного иммунодефицита. Он характеризуется дефектом стволовых лимфоидных клеток, что приводит к нарушению образования и Т-, и В-лимфоцитов. Нарушается процесс опускания тимуса с шеи в средостение. В нем резко снижено количество лимфоцитов. Их также мало в лимфатических узлах, селезенке, лимфоидной ткани кишечника и периферической крови. В сыворотке отсутствуют иммуноглобулины. Недостаточность и клеточного, и гуморального иммунитета является причиной разнообразных тяжелых инфекционных (вирусных, грибковых, бактериальных) заболеваний, возникающих сразу после рождения, что приводит к ранней гибели (обычно на первом году жизни). Тяжелый комбинированный иммунодефицит представляет собой несколько различных врожденных болезней. Все они характеризуются нарушением дифференцировки стволовых клеток. Большинство больных имеют аутосомно-рецессивную форму (швейцарский тип); у некоторых – рецессивная форма, связанная с X-хромосомой. Более половины пациентов с аутосомно-рецессивной формой имеют недостаток фермента аденозин-дезаминазы (АДА) в клетках. При этом не происходит преобразование аденозина в инозин, что сопровождается накоплением аденозина и его лимфотоксических метаболитов. У некоторых пациентов с тяжелым комбинированным иммунодефицитом обнаруживается недостаток нуклеотидфосфолипазы и инозинфосфолипазы, что также приводит к накоплению лимфотоксических метаболитов. Отсутствие АДА в амниотических клетках позволяет ставить диагноз в пренатальном периоде.

Гипоплазия тимуса (синдром Дай Джоджа) характеризуется недостатком Т-лимфоцитов в крови, в тимус-зависимых зонах лимфатических узлов и селезенки. Общее количество лимфоцитов в периферической крови уменьшено. У больных обнаруживаются признаки недостаточности клеточного иммунитета, которые проявляются в виде тяжелых вирусных и грибковых инфекционных заболеваний в детстве. Развитие В-лимфоцитов обычно не нарушено. Актив-

ность Т-хелперов практически отсутствует, однако концентрация иммуноглобулинов в сыворотке обычно нормальная. При тимусной гипоплазии генетические дефекты не выявлены. Это состояние характеризуется также отсутствием паращитовидных желез, неправильным развитием дуги аорты и лицевого черепа. При отсутствии паращитовидных желез наблюдается выраженная гипокальциемия, приводящая к смерти в раннем возрасте. Т-лимфопения при **синдроме Незелофа** сочетается с нарушением их функции. Предполагается, что это происходит в результате нарушения созревания Т-клеток в тимусе. Синдром Незелофа отличается от синдрома Дай Джоджа характерной ассоциацией повреждений других структур, развивающихся из третьего и четвертого глоточных карманов. Паращитовидные железы, при этом синдроме не повреждаются. Тимусная гипоплазия успешно лечится методом трансплантации человеческого эмбрионального тимуса, что восстанавливает Т-клеточный иммунитет.

Врожденная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) – генетически обусловленное рецессивное, связанное с X хромосомой, заболевание, которое наблюдается главным образом у мальчиков и характеризуется нарушением образования В-лимфоцитов. Пре-В клетки (CD10 позитивные) обнаруживаются, но зрелые В-лимфоциты отсутствуют в периферической крови и в В-зонах лимфатических узлов, миндалин и селезенке. В лимфатических узлах отсутствуют реактивные фолликулы и плазматические клетки. Недостаточность гуморального иммунитета проявляется в заметном уменьшении или отсутствии иммуноглобулинов в сыворотке. Тимус и Т-лимфоциты развиваются нормально и клеточный иммунитет не нарушается. Общее количество лимфоцитов в периферической крови находится в пределах нормы, потому что количество Т-клеток, которые обычно составляют 80-90% лимфоцитов крови, находится в пределах нормы. Инфекционные заболевания у ребенка развиваются обычно во второй половине первого года жизни после того, как уровень пассивно переданных материнское антитела падает. Лечение таких больных производится путем введения иммуноглобулинов.

Общий переменный иммунодефицит включает в себя несколько различных болезней, характеризуемые уменьшением уровня отдельных или всех классов иммуноглобулинов. Количество лимфоцитов в периферической крови, включая количество В-клеток, является обычно нормальным. Количество плазматических клеток обычно уменьшено, возможно, в результате дефекта трансформации В-лимфоцитов. В некоторых случаях наблюдается избыточное увеличение Т-супрессоров, особенно при приобретенной форме болезни, которая развивается у взрослых. В некоторых случаях описано наследственная передача заболевания с различными типами наследования. Недостаток гуморального иммунного ответа ведет к рецидивирующим бактериальным инфекционным болезням и лямблиозу. Профилактическое введение гаммаглобулинов менее эффективно, чем при агаммаглобулинемии Брутона.

Изолированный дефицит IgA – наиболее частый иммунодефицит, встречающийся у одного из 1000 людей. Он возникает в результате дефекта конечной дифференцировки плазматических клеток, секретирующих IgA. У некоторых больных этот дефект связан с ненормальной функцией Т-супрессоров. У

большинства больных дефицит IgA протекает асимптоматически. Лишь у небольшого количества больных имеется предрасположенность к возникновению легочных и кишечных инфекций, так как у них определяется недостаток секреторного IgA в слизистых оболочках. У больных с выраженным дефицитом IgA в крови определяются анти-IgA антитела. Эти антитела могут реагировать с IgA, которые присутствуют в переливаемой крови, что приводит к развитию гиперчувствительности I типа.

Синдром Вискотта-Олдрича – наследственное рецессивное заболевание, связанное с X-хромосомой, которое характеризуется экземой, тромбоцитопенией и иммунодефицитом. Дефицит Т-лимфоцитов может развиваться в ходе болезни, при этом уровень IgM в сыворотке снижен. У больных развиваются рецидивирующие вирусные, грибковые и бактериальные инфекционные болезни, часто возникают лимфомы.

Атаксия-телеангиоэктазия – наследственное заболевание, передающееся аутосомно рецессивно, характеризуемое мозжечковой атаксией, телеангиоэктазией кожи и дефицитами Т-лимфоцитов, IgA и IgE. Возможно, что данная патология связана с наличием дефекта в механизмах репарации ДНК, что приводит к появлению многократных разрывов нитей ДНК, особенно в хромосомах 7 и 11 (гены рецепторов Т-клеток). Иногда у данных больных развиваются лимфомы.

Синдром Блюма передается аутосомно-рецессивно, проявляется в виде других дефектов в репарации ДНК. В клинике наблюдается дефицит иммуноглобулина и часто возникают лимфомы. Дефицит различных факторов комплемента встречается редко. Наиболее часто наблюдается дефицит фактора C2. Проявления дефицита фактора C3 клинически сходны с симптомами врожденной агаммаглобулинемии и характеризуются рецидивирующими бактериальными инфекционными заболеваниями в детстве. Дефицит ранних факторов комплемента (C1, C4, и C2) связан с возникновением аутоиммунных заболеваний, особенно системной красной волчанки. Дефицит конечных факторов комплемента (C6, C7 и C8) предрасполагает к возникновению рецидивирующих инфекционных болезней, вызванных *Neisseria*.

Вторичные иммунодефициты.

Имунодефицит различной степени встречается довольно часто. Он возникает как вторичное явление при различных болезнях, или в результате лекарственной терапии (злокачественные опухоли, аутоиммунные заболевания, недоношенность, старость, травмы, ожоги, лучевая терапия, ГКС и др.). Морфология синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) не имеет специфической картины и отличается на разных этапах его развития. Изменения наблюдаются как в центральных, так и в периферических органах иммуногенеза (наиболее выражены изменения в лимфоузлах). В тимусе может выявляться акцидентальная инволюция, атрофия. Фолликулярная гиперплазия характеризуется системным увеличением лимфатических узлов до 2-3 см. Множество резко увеличенных фолликулов заполняют практически всю ткань лимфатического узла. Фолликулы очень объемные, с большими зародышевыми центрами. В них

выявляются иммунобласты. Митозы многочисленны. Морфометрически можно констатировать нарушение соотношения субпопуляций Т-клеток, но они вариабельны и не имеют диагностической ценности. Псевдоангиоиммунобластная гиперплазия характеризуется выраженной гиперплазией венул (посткапилляров), структура фолликулов фрагментирована, либо не определяется. Лимфатический узел диффузно инфильтрирован плазмочитами, лимфоцитами, иммунобластами, гистиоцитами. Происходит значительное уменьшение до 30% Т-лимфоцитов. Наблюдается непропорциональное нарушение соотношения субпопуляций лимфоцитов, что зависит в некоторой степени от причины, вызвавшей иммунодефицит. Так, например, у лиц ВИЧ инфицированных, характерно не только снижение Т-хелперов, но и снижение соотношения CD4/CD8 (хелперно-супрессорное соотношение), которое всегда меньше 1,0. Этот признак является главной особенностью иммунологического дефекта при СПИДе, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Для этой стадии иммунодефицита характерно развитие оппортунистических инфекций. Истощение лимфоидной ткани сменяет на заключительном этапе иммунодефицита лимфоидную гиперплазию. Лимфатические узлы в этой стадии маленькие. Структура лимфатического узла на всем протяжении не определяется, сохранены лишь капсула и его форма. Резко выражен склероз и гиалиноз пучков коллагеновых волокон. Популяция Т-лимфоцитов практически не выявляется, сохранены единичные иммунобласты, плазмобласты и макрофаги. Для этой стадии иммунодефицита характерно развитие злокачественных опухолей. Иммунодефицит всегда сопровождается развитием оппортунистических инфекций и на заключительном этапе развитием злокачественных опухолей, чаще всего саркомы Капоши и злокачественных В-клеточных лимфом. Возникновение инфекционных заболеваний зависит от типа иммунодефицита:

- дефицит Т-клеток предрасполагает к инфекционным болезням, вызванных вирусами, микобактериями, грибами и другими внутриклеточными микроорганизмами, типа *Pneumocystis carinii* и *Toxoplasma gondii*.
- дефицит В-клеток предрасполагает к гнойным бактериальным инфекционным болезням.

Саркома Капоши и злокачественные В-клеточные лимфомы – наиболее частые злокачественные новообразования, которые развиваются у больных с иммунодефицитами. Они могут возникать у больных с ВИЧ инфекцией, синдромом Вискотта-Олдрича и атаксией-телеангиоэктазией, а также у больных, получающих длительную иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов (наиболее часто – почек). Возникновение злокачественных новообразований может быть связано или с нарушением иммунного ответа, направленного на удаление развивающихся злокачественных клеток, которые возникают в организме (отказ иммунного надзора) или благодаря иммунной стимуляции поврежденной иммунной системы, в которой нормальный механизм контроля клеточной пролиферации нарушен (это приводит к возникновению В-клеточных лимфом). В некоторых случаях, особенно при атаксии-

телеангиоэктазии, иммунный дефицит связан с недолговечностью хромосом, что, как полагают, предрасполагает к развитию новообразований.

ТЕМЫ СУРС

1. «Болезнь Мошкович».
2. «Рассеянный склероз».
3. «Иммунное воспаление».
4. «Возрастные особенности клеточного иммунитета».

ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов, Ю. В. Основы патологической анатомии : учеб. пособие для студ. учрежд., обеспечивающих получение высш. мед. образ. / Ю. В. Крылов, А. Ю. Крылов. - Витебск, 2014. - 179 с. - Допущено Министерством образ. РБ.
2. Недзьведь, М. К. Патологическая анатомия : учеб. для студ. учрежд. высш. образ. по мед. спец. / М. К. Недзьведь, Е. Д. Черствый. - Минск : Вышэйшая школа, 2015. - 678 с., [16] цв. вкл. : ил., табл. - Утверждено Министерством образ. РБ.
3. Струков, А. И. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов ; под ред. В. С. Паукова. - 6-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 878 с. : ил., цв. ил.
4. Klatt, E. C. Robbins and Cotran Atlas of Pathology : [with Student Consult Online Access] / Edward C. Klatt. - third edition. - Philadelphia : Elsevier, 2015. - 587 p. : il.
5. Robbins Basic pathology / [ed. by] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. - 9th ed. - [Philadelphia] : Elsevier ; Saunders. - 910 p. : ill., scheme, tab.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Жандаров, М. Ю. Болезни системы кроветворения : учеб. - метод. пособие для студ. лечеб. и мед.диагност. фак. мед. вузов, врачей стажёров патологоанатомов / М. Ю. Жандаров, Л. А. Мартемьянова. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 29 с.
2. Крылов, Ю. В. Краткое практическое руководство по патологической анатомии с элементами судебной медицины : для врачей-клиницистов (хирургов, онкологов, терапевтов, акушеров-гинекологов и организаторов здравоохранения) / Ю. В. Крылов, С. В. Малашенко, А. Ю. Крылов. - Изд. 3-е, доп. - Витебск : ВГТУ, 2016. - 346 с. : ил., цв. портр., табл.
3. Нимер, С. Н. Клинические задачи по патологической анатомии=Clinikal cases for pathological anatomy : учеб.-метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. по подг. спец. для зарубеж. стран мед. вузов / С. Н. Нимер ; УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 53 с. - Утв. и рек. НМС УО "ГомГМУ".
4. Нимер, С. Н. Основы общей патоморфологии=Basis of general pathomorphology : учеб. - метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. по подг. спец. для зарубеж. стран мед. вузов / С. Н. Нимер ;

УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 120 с. : табл. - Утв. и рек. НМС УО "ГомГМУ"

5. Нимер, С.Н. Основы системной патоморфологии = Basic of systemic pathomorphology : учеб. - метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. подготовке спец. для зарубеж. стран. мед. вузов. / С. Н. Нимер ; УО "ГомГМУ" ; Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 165 с.

6. Патоморфология туберкулеза : учеб.-метод. пособие для студ. 3 курса лечеб. и мед.-диагност. фак. мед. вузов, врачей-интернов патологоанатомов / УО"ГомГМУ", Каф. патологической анатомии ; [С.Ю. Турченко [и др.]]. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 29 с.

7. Ситуационные задачи по патологической анатомии : учеб. - метод. пособие для студ. 3 курса лечеб., мед. - диагност. фак. мед. вузов и врачей - стажёров патологоанатомов / Министерство здрав. РБ, УО "ГомГМУ" , ГУ "РНПЦ РМ и ЭЧ», Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины ; авт. : И. Ф. Шалыга, М. Ю, Жандаров, С. Ю. Турченко, Л, А. Мартемьянова. – Гомель : ГомГМУ, 2015. - 66 с.

8. Тестовые задания по патологической анатомии : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечеб. и мед.-диагност. фак. мед. вузов, врачей-стажеров патологоанатомов / М-во здравоохранения РБ, УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии ; [Т. В. Козловская [и др.]]. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 84 с.

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

1. Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 111 от 01.06.1993 года «О дальнейшем совершенствовании патологоанатомической службы Республики Беларусь»

ЭЛЕКТРОННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ

1. Консультант врача. Электронная медицинская библиотека = Consultant of the doctor. Electronic medical library [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/>. – Дата доступа: 09.05.2017.

2. Консультант студента. Электронная библиотека медицинского вуза = Student consultant. Electronic library of medical high school [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/>. – Дата доступа: 09.05.2017

3. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU = Scientific electronic library eLIBRARY.RU [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://elibrary.ru/>. – Дата доступа: 09.05.2017.

4. Oxford Medicine Online [Electronic resource] / Oxford University Press. – Access mode: www.oxfordmedicine.com. – Date of access: 09.05.2017.

5. Springer Link [Electronic resource] / Springer International Publishing AG.
– Access mode: <https://link.springer.com>. – Date of access: 09.05.2017.