

**Министерство здравоохранения Украины  
Высшее государственное учебное заведение  
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**

«Утверждено»

на заседании кафедры  
экспериментальной и клинической  
фармакологии с клинической  
иммунологией и аллергологией

**Заведующий кафедры**

Профессор \_\_\_\_\_ Девяткина Т.А.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г. Пр. № \_\_\_\_

**Методические указания  
для самостоятельной работы студентов  
во время подготовки практического занятия**

Учебная дисциплина	<b>Клиническая иммунология и аллергология</b>
Модуль №1	Клиническая иммунология и аллергология
Смысловой модуль №2	Аллергические, токсико-аллергические заболевания
Тема занятия №9	<b>Иммунология опухолей. Токсико-аллергическое действие медикаментов</b>
Курс	5
Факультет	подготовки иностранных студентов (медицинский)

**Полтава 2017**

## 1. Актуальность проблемы

Одна из важнейших проблем иммунологии - иммуноонкология. Хорошо известно, что в случае притеснения иммунной системы достоверность возникновения рака растет в сотне и тысячи раз. Подсчитано, что при относительном благополучии каждые сутки в организме образуется около 10 миллионов мутантных клеток. Мутагенез значительно растет под воздействием многих неблагоприятных факторов. Да, цитостатики подавляют активность естественных киллеров (ПК), а ионизирующее излучение и токсичные химические вещества увеличивают количество мутантных клеток.

Прежде всего, следует отметить, что иммунная система всегда определенным образом реагирует на появление опухолевой ткани. Доказательством этого являются такие факты: мононуклеарная клеточная инфильтрация опухолей; продукция антител и появление цитотоксических Т-лимфоцитов; позитивные кожные тесты гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, на введение экстрактов из опухолевых клеток у онкобольных; длительное развитие опухолей (опухоли-свидетели); случаи спонтанной регрессии опухолей; активация ПК и макрофагов. На фоне "позитивного" иммунного ответа, который направлен против опухоли, на определенном этапе развития опухолевыми клетками начинают реализовываться механизмы защиты. Малигнизированные клетки выделяют вещества, которые способствуют индукции в организме "негативного" иммунного ответа, который нарушает работу иммунной системы хозяина.

## 2. Конкретные цели:

1. Повторить основные позиции этиологии онкопроцессов, роль онковирусов.
1. Выяснить роль характерного изменения маркеров клеток, которые поражены опухолевым процессом, который играет важное значение в современной иммунодиагностике в онкологии.
2. освоить понятие об антигенах, ассоциируемых с опухолью: антигены вирусоиндуцированные и канцерогениндуцированные опухоли, канцерозембриональные антигены и др.
3. Знать роль Т- и В-клеток, макрофагов, НК, LAK -клеток, Т-супрессоров, фактора некроза опухоли в развитии и возникновении иммунопролиферативного синдрома.
4. Усвоить принципы иммунодиагностики и иммунотерапии с использованием моноклональных антител против факторов роста опухолей
5. Развивать творческие способности в процессе клинического, теоретического, лабораторного исследования больных с первичными и вторичными иммунодефицитами состояниями.

## 3. Базовые знания, умения, навыки, необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

Дисциплина	Знать
Анатомия	Строение тимуса, лимфатических узлов, пейеровых бляшек, селезенки, красного костного мозга.
Нормальная физиология	Функционирование центральных и периферических органов иммунной системы.
Биохимия	Действие цитокинов. Действие разных групп биологически активных веществ.
Микробиология и вирусология	Иммунный ответ, диагностика бактериальной и вирусной инфекции.
Терапия	Патогенез и клинические проявления аллергических и зажигательных заболеваний вторичных иммунодефицитов. Сбор иммунологического и аллергологического анамнеза. Постановка иммунологического диагноза. Принципы лечения.
Онкология	Патогенез, клиника и принципы терапии гемобластозов и новообразований. Сбор онкоанамнеза, умение провести онкоосмотр.
Инфекционные болезни	Патогенез, клинические проявления бактериальных и вирусных инфекции. Уметь диагностировать бактериальные и вирусные инфекции.

## 4. Задание для самостоятельной работы во время подготовки к занятию.

### 4.1. Перечень основных сроков, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию:

Термин	Определение
Опухолево-эмбрионные антигены	АГ, какие экспрессируют в норме при соответствующих этапах развития плода. После рождения эти структуры перестают определяться и опять могут появляться у взрослых при развитии онкопроцесса.
Митоген	Субстанция, которая вызывает неспецифическую пролиферацию лимфоцитов.
Идиотип	Участки аминокислотных последовательностей в пределах варибельного региона антител или Т-клеточного опознавательного рецептора, который

	вызывает продукцию антидиотиповых антител
<b>Фактор некроза опухолей, альфа</b>	Эфektor, что синтезируется макрофагами и моноцитами. Участвует в регуляции иммунного ответа и разрушает опухолевые клетки
<b>Миеломы</b>	Опухолевые плазматические В-клетки, способные к неограниченной пролиферации в культуре.

#### 4.2 Теоретические вопросы к занятию

1. Антибластомные и пробластомные механизмы взаимодействия иммунной системы организм "хозяина" и "опухоли".
2. Факторы иммунологической резистентности опухоли. Понятие о опухолеассоциативных антигенах. Иммуносупрессивное действие опухолей. Иммунные изменения у онкологических больных.
3. Иммунодиагностика, в т. ч. дифференциальная в соответствии с CD -фенотипу опухолевых клеток. Современные подходы к иммунотерапии больного с онкологическими заболеваниями.

#### 4.3 Практические работы (задание), которые выполняются на занятии:

1. Научиться диагностировать аутоиммунное заболевание, учитывая типичные изменения иммунной системы.
2. Определять тип иммунных нарушений у больных с аутоиммунными заболеваниями, базируясь на данных иммунограммы.
3. Уметь назначать общеклиническое и иммунологическое обследование больных с аутоиммунной патологией.

#### Содержание занятия.

1. Антибластомные и пробластомные механизмы взаимодействия иммунной системы организм "хозяина" и "опухоли".
  2. Факторы иммунологической резистентности опухоли. Понятие о опухолеассоциативных антигенах. Иммуносупрессивное действие опухолей. Иммунные изменения у онкологических больных.
- Иммунодиагностика, в т. ч. дифференциальная в соответствии с CD-фенотипа опухолевых клеток. Современные подходы к иммунотерапии больного с онкологическими заболеваниями.

Опухоли образуются в результате нарушения регуляторных механизмов, которые влияют на нормальный рост и развитие клеток. Изменения, которые происходят с поверхностными антигенами клеток опухолей, распознаются иммунной системой. Иммунный ответ к этим новым антигенным структурам используется для диагностики раковых заболеваний, профилактики новообразований и противоопухолевой терапии. В этом плане необходимо усвоить основную информацию, которая характеризует противоопухолевый иммунитет

Все опухоли можно условно разделить на 3 группы:

1. Высокоиммуночувствительные опухоли (например, меланома, рак почки и мочевого пузыря).
2. Среднеиммуночувствительные опухоли (в частности, рак толстой кишки и лимфомы).
3. Малоиммуночувствительные опухоли (например, рак молочной железы и раков легких).

Опухоль формируется и растет в условиях одновременного развертывания противоположно направленных реакций. Динамика опухолевого роста определяется равновесием между факторами иммунного присмотра и пробластомными факторами, которые способствуют росту опухоли.

#### Этиология опухолей

Агенты, которые способствуют злокачественной трансформации клеток, получили название канцерогенов.

Сегодня принято выделять 4 группы канцерогенов :

##### I. Химические:

1.1. Канцерогенные химические вещества - соединения, которые достоверно вызывают образование опухоли или, по крайней мере, вызывают увеличение частоты возникновения рака.

1.1.1. Вызывают или изменения у ДНК - повреждения пуриновых и пиримидиновых оснований, разрывы полинуклеотидных цепей и образование перекрестных связей между ними - или индуцируют хромосомные aberrации (делеции хромосом).

1.1.2. Действуют эпигенетический, вызывая изменения в белках, которые регулируют рост клетки.

1.1.3. Действуют синергически с вирусами (дерепрессия онкогена) или служат промоторами для канцерогенных веществ.

1.2. Пищевые канцерогены.

1.3. Канцерогены-гормоны:

1.3.1. Эстрогены.

1.3.2. Глюкокортикоиды.

II. Физические канцерогены: (разные виды излучения, которые приводят к развитию опухолей, больше всего вероятно, в результате прямого влияния на ДНК или посредством активации клеточного онкогена) :

1.4. Ультрафиолетовое излучение.

- 1.5. Рентгеновское излучение.
- 1.6. Излучение радиоизотопов.
- 1.7. Радиоактивное загрязнение местности
- III. Вирусные:
  - 1.8. Онкогенные вирусы РНК: ретровирусы (онкорнавирус).
  - 1.9. Онкогенные вирусы (вирусы папилломы, Епштейна-Барр (EBV), гепатита В) ДНК.
- IV. Генетические: (по большей части генетическая склонность к развитию новообразования возникает в связи с унаследованной потерей одного или нескольких генов супрессии опухоли)
  - Сегодня выделяют такие основные механизмы возникновения онкогена :
  - I. Встраивание вирусного онкогена (Хр-хромосома; онкогена), например, ретровирусы содержат онкоген *src*, *myc*, *ras* и *erb*.

II. Активация клеточного онкогена встроенным вирусом, который сам не содержит онкогена. Опухолевая трансформация связана с исключением супрессорных влияний на протоонкоген в связи с изменением пространственного размещения генов.

III. Транслокация генетического материала, который приводит к активации онкогена или образованию нового онкогена из фрагментов разных хромосом. В первом случае транслоцированный онкоген выходит из-под контроля супрессорного гена и подвергается влиянию постоянно работающего регуляторного гена в новом локусе. В ином случае в месте разрыва-соединения образуется новый причудливый ген, который приводит к синтезу причудливого белка (например, белок *bcr-abl* при хроническом миелолейкозе).

IV. Амплификация - увеличение числа копий протоонкогена. При этом супрессорные гены не в состоянии контролировать все имеющиеся копии (в частности, увеличение количества копий гена *ras* при опухолях нервной системы).

V. Мутация протоонкогена, что приводит к синтезу мутантного онкобелка. Образованный в результате мутации новый онкоген лишен регулирующих влияний.

VI. Инактивация гена-супрессора опухолевого роста, который обуславливает постоянную активность нормального протоонкогена.

В последние годы открыто важное звено канцерогенеза - нарушение в системе генов-супрессоров опухолей, которые подавляют активность протоонкогенов. Главный их представитель - ген, который контролирует синтез белка p53 (буква p в названии происходит от английского слова *protein*, а цифра 53 - вот молекулярной массы белка, которая складывается 53 000 дальтон). Синтезированный белок p53 контролирует активность протоонкогенов, позволяя ее проявление только в строго определенные периоды жизни клетки, в частности, при необходимости ее деления. p53 также контролирует апоптоз, направляя клетку на "самоубийство" в случае повреждения ее генетического аппарата. За счет этого p53 стабилизирует генетическую структуру клетки, предотвращая появление вредных мутаций, в том числе - опухолеопасных. Онкоген некоторых вирусов связывает p53 и инактивирует его, что приводит к активации подопечных протоонкогенов и отмене апоптоза, а значит, накоплению мутаций в клетке, которая создает субстрат не только для возникновения неоплазии, но и для опухолевой прогрессии.

#### **Факторы иммунорезистентности опухолевых клеток**

1. Низкая иммуногенность антигенов опухоли. Поскольку опухолевые клетки происходят из собственных клеток макроорганизма, они хранят большинство аутоантигенов, к которым эффективно поддерживается иммунная толерантность.

2. Дисбаланс между скоростью пролиферации опухолевых и иммунокомпетентных клеток. Полностью реальна такая ситуация, когда интенсивность опухолевой пролиферации превышает скорость накопления противоопухолевых иммунных факторов, что непременно приведет к несостоятельности иммунного ответа.

3. Изменение антигенов при опухолевой прогрессии. В результате опухолевой прогрессии накапливаются генетические отличия опухолевых клеток, какие перебивают в разных условиях пролиферации. Это связано с усиленным мутагенезом неоплазии и приводит к появлению новых поверхностных антигенов, которых не могут распознать имеющиеся Т-киллеры. Время, которое тратится для иммунологического распознавания новых антигенов, пролиферации и созревания антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов используется опухолью для активной пролиферации и экспрессии новых антигенных субстанций.

4. Селекция иммунорезистентных клеток опухоли. Те опухолевые клетки, что наиболее чувствительны к эффекторным механизмам иммунного ответа, уничтожаются еще на ранних этапах опухолевого роста. Следовательно, с увеличением срока существования опухоли уменьшается эффективность иммунных реакций, направленных против нее, поскольку сам иммунный ответ способствует селекции иммунорезистентных неопластических клеток.

5. Прекращение экспрессии молекул гистосовместимости II класса на поверхности клеток опухоли. Это явление самое частое является результатом селекции иммунорезистентных опухолевых клеток. Клетки, что прекратили экспрессию приведенных молекул, становятся нечувствительными к цитотоксическому действию Т-киллеров, поскольку не распознаются ими.

6. Появление растворимых антигенов, ассоциируемых с опухолью. Некоторые молекулы

опухолевых антигенов способны оставлять мембрану клетки и циркулировать в свободном состоянии. Они распознаются иммунной системой, "отвлекая" иммунный ответ от опухоли-продуцента.

7. Быстрый катаболизм антител на мембране клеток. Антитела, фиксированные на мембране опухолевых клеток, "визуализируют" неоплазию для факторов прирожденной резистентности (макрофагов, комплемента, естественных киллеров). Однако благодаря продукции протеолитических ферментов опухолевые клетки отсоединяют иммунные комплексы от своей поверхности раньше, чем антитела успевают выполнить свою биологическую функцию.

8. Продукция опухолью супрессорных веществ. Одним из таких веществ есть трансформирующий фактор роста Р, который подавляет реакции клеточного иммунитета.

9. Появление клеточных рецепторов к разным ростовым факторам и стимулирующих рост цитокинов. Большое количество рецепторов к факторам роста (тромбоцитарного, эпидермального, фибробластического) и к цитокинам (например, ИЛ- 1 или ИЛ- 2), разделение которых стимулирующего позволяют опухолевой клетке поддерживать высокий темп пролиферации.

10. Способность индуцировать апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов. Известно, что активированные Т-клетки экспрессируют на своей поверхности молекулы Fas, которые являются рецепторами апоптоза. Гибели Т-лимфоцитов не происходит, поскольку при взаимодействии с другими клетками они получают сигналы, что временно отменяют апоптоз. Некоторые опухоли начинают экспрессию FasL, который способен индуцировать апоптоз в Fas-позитивных клетках. В таком случае опухолеспецифические Т-киллеры не только не повреждают злокачественные клетки, но и сами погибают при взаимодействии с ними.

11. Экспрессия опухолевыми клетками "рецепторов-ловушек". Такие рецепторы (например, TRAIL - 3 или TRAIL - 4) за структурой отвечают молекулам, что инициируют апоптоз в клетке. Однако их цитоплазматический участок лишен домена смерти. Больше того, активация этих рецепторов сопровождаются синтезом белков, которые стимулируют разделение клетки. Активация "рецепторов-ловушек" осуществляется лимфоцитами с целью уничтожения опухолевых клеток путем апоптоза, однако последние не только не погибают, но и получают возможность усилить темп собственной пролиферации.

I. Понятия об антигенах, ассоциируемых с опухолью, раково-эмбрионных антигенах (PEA) - (фенопротеин (KEA), (2 - ферроглобулин печени, хорионический гонадотропин человека (ХТ).

II. Антигены, детерминированные вирусным геномом:

ДНК (аденовирусы, вирусы, SV 40, вирус папилломы Шоуна и др.)

РНК (вирусы лейкоза, Гросса, саркома Рауса, вирус опухоли молочных желез мышей)

Вирус Енштейна-Барр (лимфома Бернитта)

III. Канцероиндуцированные антигены строго индивидуальные разные у разных индивидуумов и в разных опухолях одного и того же индивидуума, даже если и для индукции опухолей использовался один и тот же канцероген:

– химический (метилхолантрен, бензпирен и др.);

– физический (УФ радиация, стронций- 90, целлофановые пленки и др.).

Причины неэффективности иммунного ответа при опухолевых процессах:

1. Потеря антигенов, иммунологическая, антигенная модуляция.

2. Иммунологическая толерантность организму хозяина.

3. Блокирующие факторы опухоли, что ингибируют цитотоксические сенсibilизированные лимфоциты, клетки-супрессоры.

Иммунодиагностика рака базируется на индикации в крови раковых антигенов, выявлены противоопухолевых антител и сенсibilизированных к опухолевым антигенам лимфоцитов. Целью иммунодиагностики является разработка надежных тестов in vitro что позволяют выявить опухоль к развитию клинических симптомов и определить ее локализацию. Часто тесты не достаточно специфические для данного вида опухоли, недостаточно чувствительные и селективные, однако в клинике применяются:

1. фенотипирование с помощью моноклональных антител;

2. способ оценки функциональной активности лимфоцитов.

#### **Определение маркеров опухолей**

<b>Опухоль локализация</b>	<b>Высокая я степень *</b>	<b>Средняя я степень *</b>	<b>Дополнительный маркер</b>
Рак толстой кишки (прямой кишки)	PEA	CA 19-9 CA 242	
Рак поджелудочной железы	CA 19-9 CA 242		PEA
Рак желудка	CA 72-4	PEA	CA 19-9
Рак пищевода			SCC

			PEA
Гепатокарцинома	АФП		
Рак билиарных протоков	СА 19-9	АФП	
Рак молочной железы	PEA СА15- 3 MCA		
Рак яичников	СА125	СА 72-4	PEA
Рак шейки матки	SCC	PEA	
Мелкоклеточный рак легких	HCE	Cyfra - 21-1	PEA
Немелкоклеточный рак легких	PEA СА 15-3 Cyfra - 21-1	СА 72-4	
Рак предстательной железы	ПАРСЕКА		
Рак мочевого пузыря			Cyfra - 21-1
Рак щитовидной железы	КТ ТГ		PEA
Опухоли носоглотки	SCC		PEA
Герминогенные опухоли яичка и яичника	АФП β-ХГ		
Хорионкарцинома	β-ХГ		

Примечание: КТ - кальцитонин;

\*- \*- важность маркера для конкретной опухоли

В то время, как при изучении лейкозов широко используют иммунологические, цитологические методы, при солидных опухолях ограничиваются гистологической, иммуноморфологической техникой. Обычно применяют моноклональные антитела.

За небольшим исключением иммунотерапия опухолевых заболеваний проводят лишь в добавление к традиционным хирургическим, радиологическим и медикаментозным методам лечения. При благоприятных условиях иммунная система организма способна отторгнуть лишь несколько миллионов раковых клеток. Большое количество клеток вызывает "срыв" иммунитета и рост опухоли. Иммунотерапия эффективна лишь при микроопухолях или остатках клеток после основной терапии потому к методам иммунотерапии обращаются после удаления первичной опухоли или при лейкозах после химиотерапии.

Неспецифическая адъювантная стимуляция, включает применение БЦЖ, *Corinebacterium parvum*, левамизол, интерферон, интерлейкин, фактор некроза опухоли. Специфическая активная иммунотерапия - это иммунизация вакцинами, которые содержат опухолевые антигены.

Специфическая пассивная иммунотерапия - введение в организм реципиента иммунокомпетентных клеток от сенсibilизированного донора.

Терапия лейкоинтерферон активированными лимфоцитами - введение в организм больного собственных моноклеалярных клеток периферийной крови, которые предварительно были инкубируемы с ИЛ- 2 (Лак-терапия у больных раком почек)

**Использования моноклональных антител (гибридных антител синтезированных против материала тканей больного),** которые проявляют самостоятельную активность против В-клеточных лимфом, или в сочетании с радионуклидами, врачебными формами, ферментами - против других опухолей. В последнее время отмечается высокая эффективность от использования моноклональных антител к факторам роста опухолей, особенно в комплексном лечении метастатических процессов.

#### **Материалы для самоконтроля:**

##### **А. Задания для самоконтроля:**

##### **Тесты первого уровня**

##### **1. Человеческий папиломовирус-16,18 вызывает:**

- 1.Лимфому Беркитта
- 2.Цервикальный рак
- 3.Саркому Капоши
- 4.Лейкемию у взрослых

##### **2. При нейтропении применение нуклеоната натрия способствует:**

- а) стимулирует в основном красное звено кроветворения;
- б) активирует рибонуклеазу;
- в) выведение лейкоцитов из депо.
- г) активизирует протеазы фагоцитов

**3. Медикаментозное действие моноклональных антител к лимфоцитам лимфом в основном строится на:**

- а) агглютинацию "меченых" лимфоцитов
- б) уничтожение иммунной системой "меченых" лимфоцитов
- в) ДНК типирования патологических лимфоцитов

**4. Естественные киллерные клетки (NK) осуществляют свое действие при условии:**

- 1. Нарушениями в деятельности 6 хромосомы
- 2. Наличию в клетке-мишени антигену HLA II класса
- 3. Отсутствию в клетке-мишени рецептора антигену HLA I класса
- 4. Наличию в клетке-мишени маркеров фагоцитов

**5. Назовите наиболее специфические онко-маркеры рака желудка:**

- 1. CA-42;
- 2. CA-125;
- 3. CA-72-4;
- 4. CA-19-9.

**6. Естественные киллеры (НК) - это:**

- A. В-клетки, которые могут убивать без комплемента;
- B. В. цитотоксические Т-клетки;
- C. С. увеличивается количество при иммунизации;
- D. способные уничтожить клетки, инфицированные вирусами, без предыдущей помощи других

факторов.

**7. Какой тип гиперчувствительности ассоциирует с Т-лимфоцитами?**

- A. Тип I - анафилактические реакции;
- B. Тип II - цитолитические реакции;
- C. Тип III - иммунореактивные реакции;
- D. Тип IV - клеточные цитотоксические реакции;
- E. Тип V - аутоиммунные реакции.

**8. Какие клетки иммунной системы распознают антиген в комплексе с молекулой главного комплекса гистосовместимости:**

- а) Т-хелперы
- б) В-клетки
- с) Эозинофилы
- д) Цитотоксические лимфоциты

**9. Специфические антигены, которые находятся на поверхности опухолевой клетки, по своим иммунным свойствам:**

- а. Одинаковые
- б. Разные
- в. Отличается только по маркерам HLA -системы

10. У мужчины 59-ти лет внезапно появились боль в пояснице справа и макрогематурия. Подобное явление было несколько недель потому. Об-но : t0 - 37,70, Ps - 88 в 1 мин., АТ- 140/80 мм рт.ст. Со стороны легких и сердца изменений не выявлено. Живот мягкий, безболезненный. Печенка + 1 см. Отеков нижних конечностей нет. Варикозное расширение вен семенного канатика справа. В крови: анемия, ускорение ШОЕ, гипопроотеинемия. В моче протеинурия, эритроцитурия. Какой наиболее достоверный диагноз?

- A Туберкулез почек
- B Хронический гломерулонефрит
- C Мочекаменная болезнь
- D Опухоль почки
- E Хронический гепатит

11. Больной 53 жалуется на слабость, отсутствие аппетита, похудание, повышение температуры тела. Объективно: полилимфаденопатия, узелки тестоватой консистенции, гепатомегалия. В крови : ер . 4,0x10<sup>12</sup>/л ; Hb-110 г/л ; л - 100x10<sup>9</sup>/л ; б -1%; е - 1% ; п - 4%; с - 42%; м - 25; л - 50%; тени Боткина-Гумпрехта. Какой диагноз наиболее вероятен в данном случае?

- A Хронический лимфолейкоз
- B Острый лейкоз
- C Хронический миелолейкоз
- D Лимфогранулематоз
- E Миеломная болезнь

12. Больной отмечает изменение цвета мочи на протяжении последних 2-х месяцев. В течение 10 лет имеет на производстве контакт с компонентами анилиновых красителей. В анализе мочи - гематурия. Какое заболевание следует исключить в первую очередь?

- A Гемолитическая анемия
- B Мочекаменная болезнь
- C Острый гломерулонефрит

- Д. Туберкулез почек
- Е. Рак мочевого пузыря

**13.** У больного 60 лет, что находится в стационаре по поводу левостороннего экссудативного плеврита отмечается быстрое накопление экссудата после каждой эвакуации его. Какому заболеванию отвечает такая динамика?

- А Постпневмонический плеврит
- В Синдром Дресслера
- С Системная красная заразица
- Д Бластоматозный процесс

**14.** Мальчик 9 лет в тяжелом состоянии: температура тела 38-39°C, носовые кровотечения, боль в костях. Объективно: резкая бледность, геморрагическая сыпь, язвенно-некротический стоматит. Увеличены все группы лимфоузлов, печенька +5 см, селезенка +4 см. Какое исследование решает в постановке диагноза?

- А УЗИ брюшной полости
- В Общий анализ крови
- С Иммунологический комплекс
- Д Рентгенограмма средостения
- Е Миелограмма

**15.** Больная 52-х лет течение жалуется на утолщение шеи, чувство давления, нарушение глотания, изменение голоса. Болеет 1 час. При осмотре щитовидная железа неравномерно увеличена за счет левой доли, безболезненная, подвижность ее ограничена, консистенция плотная, шейные лимфатические узлы увеличены. Пульс - 80/мин, температура тела 36,6°C, СОЭ - 14 мм/время. Какой диагноз наиболее вероятен?

- А Лимфогранулематоз
- В Диффузный токсический зоб
- С Подострый тиреоидит
- Д Рак щитовидной железы
- Е Гипотиреоз неуточненный

**16.** Больной 63-х годов обратился с жалобами на боль в пояснице. По поводу радикулита проведен курс физиотерапевтического лечения. Однако состояние больного не улучшилось. Больному проведено Р - графия костей хребта и таза, на которых найден остеопороз и значительные костные дефекты. В крови умеренная нормохромная анемия, в моче - протеинурия. Общий белок крови - 10,7 г/л. О каком заболевании следует думать в первую очередь?

- А. Миеломная болезнь
- В Метастазы в кости
- С Мочекаменная болезнь
- Д Острый радикулит
- Е Системный остеопороз

### **Задача №1**

У 46-летней женщины с подозрением на рак молочной железы отмечается значительное снижение веса, выражена мышечная слабость, тяжесть при глотании жидкой еды, параорбитальный отек; СОЭ - 38 мм/год Ваш предыдущий диагноз и план ведения больной.

**Ответы:** 1 -2; 2 -в; 3 -б; 4 - 3; 5 -3; 6 -Д; 7 -Д; 8 -в; 9 -б; 10 -Д4 11 -А; 12 - Е; 13 -Д; 14 -Е; 15 -Д; 16 - А.

Задача 1. У больной - клинические признаки дерматомиозита, который, быстрее всего, носит непластичный характер. Своевременное удаление опухоли, как правило, приводит к ремиссии дерматомиозита.

### **Контроль конечного уровня знаний**

#### **Тесты первого уровня**

**1. Неспецифический, естественный иммунитет представлен:**

- a) иммуноглобулинами G;
- b) хелперными клетками;
- c) НК-клетками;
- d) иммуноглобулинами А.

**2.Один из механизмов развития кллерной активности НК-клеток:**

- 1.Выделение 1-2 типу альфа-интерферона
- 2.Выделение интерферону гаммы
- 3.Выделение бета-интерферона
- 4.Выделение 5-8 типа альфа-интерферона

**3.Что в первую очередь является показанием для пересадки костного мозга?**

- 1. Острые и хронические лейкемии
- 2. Преимущественно В-зависимые иммунодефициты
- 3. Преимущественно Т-зависимые иммунодефициты
- 4.Гипопластические анемии



**4. Естественные киллерные клетки (NK) осуществляют свой киллерный эффект при условии**

- 1.Нарушения в деятельности 6 хромосомы
- 2.Наличие в клетке-мишени антигену HLA II класса
- 3.Наличие на клетках-мишенях маркеров HLA I класса
- 5.Наличие в клетке маркеров фагоцитов

**5.Каков универсальный механизм антипатогенного действия киллерных клеток:**

- 1.Образование мембранных каналов для ионов кальция
- 2.Активация лизоцима
- 3.Угнетение апоптоза
- 4.Активация мембраноатакующего комплекса комплемента

**6. Основная роль гамма-интерферона:**

- 1.Зупиняе синтез белков вирусной РНК
- 2.Впливає непосредственно на процессы транскрипции
- 3.Играет роль иммунорегуляторного цитокина
- 4.Образует вокруг очага поражения противовирусный клеточный барьер

**7. До основных проластомных факторов, которые усиливают рост опухоли, относятся:**

- a NK-клетки
- б. ИЛ-6
- в. нарушение функции АПК
- г. ИЛ-1

**8. Чем в первую очередь обусловлена иммуногенность опухолевой клетки?**

- A. Изменением размера клетки
- б. Изменением формы клеток
- в. Появлением на поверхности клеткоспецифических антигенов
- г. Соединением всех перечисленных факторов

**9.** У больного 19 лет на протяжении последние 2 месяца отмечается нарастающая слабость, кожные геморагии, носовые кровотечения, субфебрильная температура. Лимфатические узлы, печень, селезенка не увеличена. В крови: Нв-50 г/л, ер.- $1,5 \times 10^{12}/л$ , ретикулоциты - 0,2%, ЦП - 0,9, лейкоц.- $1,8 \times 10^9/л$ , п/я -1%, с/я - 38%, еоз.-1%, лимф. - 55%, мон.- 5%, тромбоциты -  $30 \times 10^9/л$ , ШЗЕ-60 мм/год, сывороточное железо – 15 мкмоль/л. Назовите правильный диагноз

- A.B12 - дефицитная анемия
- В Острый лейкоз
- С Гемолитическая анемия
- D Апластическая анемия
- E. Железодефицитная анемия

**10.** У больного 20 лет на лимфогрануломатоз, морфологический вариант - лимфоидное истощение, стадия 3-Б. Какой метод лечения для этого больного будет главным?

- A Комбинированное лечение
- В Лучевая терапия
- С Хирургическое вмешательство
- D. Комплексное лечение
- E. Химиотерапия

**11.** Женщина, 30 лет жалуется на дискомфорт в левом боку живота, боли в суставах, лихорадку, периодические кровоизлияния. Об-но: гепатолиенальный синдром, увеличены регионарные лимфоузлы. В крови лейкоцитов  $200.10^9/л$ , большое количество гранулоцитов разной степени зрелости, миелобластов меньше 5% в крови и костном мозге, Ph-хромосома в клетках костного мозга. Рекомендовано: постоянное наблюдение гематолога; возможна лучевая терапия и пересадка костного мозга. Какой правильный диагноз у больной?

- A Миелофиброз
- В Злокачественная опухоль
- С Лейкомоидная реакция
- D. Хронический миелолейкоз
- E. Острый миелолейкоз

**12.** Больной 18 лет жалуется на головную боль, общую слабость, отсутствие аппетита, повышение температуры тела до 39°C, появление припухлости на шее. Объективно: кожа и слизистые оболочки резко бледны, пакеты лимфоузлов на шее по обе стороны размером до 1 см, неболезненные. Печенька + 1 см, неболезненная, селезенка +1,5 см, t°- 38°C. В крови: Нв.-98г/л, Ер.-2,  $9 \times 10^{12}/л$ , Le - $32 \times 10^9/л$ , п. - 0, с. - 28%, г. - 2%, л. - 39%, бласты - 31%, рет. - 31%, тромбоциты- $120 \times 10^9/л$ , СОЭ-36мм/час. Какая форма лейкоза у больного?

- A Хронический миелолейкоз.
- В Острый миелобластный лейкоз
- С Хронический лимфолейкоз
- D .Острый лимфобластный лейкоз

Е Недифференцированный лейкоз

**13.** Больной 53 лет жалуется на слабость, отсутствие аппетита, похудание, повышение температуры. Объективно: полилимфоаденопатия, узлы тестоватой консистенции, гепатомегалия. В крови:  $er - 4,0 \times 10^{12}/л$ ;  $Hb - 110 \text{ г/л}$ ;  $л - 100 \times 10^9/л$ ;  $б - 1\%$ ;  $е - 1\%$ ;  $п - 4\%$ ;  $с - 42\%$ ;  $м - 25$ ;  $л - 50\%$ ; тени Боткина-Гумпрехта. Какой диагноз наиболее правильный?

- А Лимфогранулематоз
- В Острый лейкоз
- С Хронический миелолейкоз
- Д Миеломная болезнь
- Е Хронический лимфолейкоз

**14.** Больной 31 року обратился к врачу с жалобами на увеличение лимфоузлов слева над ключицей. Боль в груди и животе, ночные зуды кожи. Болеет на протяжении года. Объективно: пальпируются увеличенные неболезненные лимфоузлы слева и в надключичном участке. Печень и селезенка неувеличены. В крови: гемоглобин -  $70 \text{ г/л}$ , лейкоциты -  $19,6 \times 10^9/л$ , эозинофилы -  $1\%$ , п. -  $8\%$ , с. -  $83\%$ , лимф. -  $2\%$ , мон. -  $6\%$ , СОЭ -  $55 \text{ мм/год}$ , тромбоциты -  $58\,000$ . На Rh - графии грудной клетки в верхушке правой легкое определяется инфильтрат, который контрастирует с легочной тканью. Какие исследования наиболее целесообразно провести для подтверждения диагноза?

- А Анализ мочи на белок Джонса Бена
- В Трепанобиопсия
- С Стерильная пункция
- Д Биопсия лимфоузла
- Е Рентгенологическое исследование желудка

**15.** Больная 53-х годов жалуется на слабость, отсутствие аппетита, изменение веса. Объективно: увеличение лимфоузлов шеи, а также печени. В крови:  $Hb - 110 \text{ г/л}$ , эр. -  $3,8 \times 10^{12}/л$ , лейкоц. -  $20 \times 10^9/л$ , ШОЕ -  $12 \text{ мм/год}$ , б. -  $1\%$ , е. -  $1\%$ , п. -  $4\%$ , с. -  $36\%$ , л. -  $56\%$ , г. -  $2\%$ , тени Боткина-Гумпрехта. Диагноз?

- А Лимфогранулематоз.
- В Острый лейкоз.
- С Хронический миелолейкоз.
- Д Хронический лимфолейкоз.
- Е Туберкулез лимфоузлов

**16.** Больной 27 лет, около года отмечает усталость, потливость, тяжесть в левом подреберье, особенно после еды. Объективно: увеличения селезенки, печени. Клини. ан. крови: эр. -  $3,2 \times 10^{12}/л$ ;  $Hb - 100 \text{ г/л}$ . Кп -  $0,87$ ; лейкоц. -  $100 \times 10^9/л$ ; баз. -  $7\%$ ; эоз. -  $5\%$ ; миелоц. -  $15\%$ ; юн. -  $18\%$ ; пал. -  $15\%$ ; сег. -  $50\%$ ; лимф. -  $2\%$ ; мон. -  $0$ ; ретикулоц. -  $0,3\%$ ; тромбоц. -  $400 \times 10^9/л$ . ШОЕ -  $25 \text{ мм/час}$ . Наиболее достоверный диагноз?

- А Эритроцитоз.
- В Хронический лимфолейкоз.
- С Хронический миелолейкоз
- Д Острый лейкоз.
- Е Цирроз печени.

**Ответы:** 1 - с; 2 - 2; 3 - 1; 4 - 3; 5 - 1; 6 - 3; 7 - в. 8 - в 9 - Д; 10 - Е; 11 - Д; 12 - Д; 13 - Е; 14 - Д; 15 - Д; 16 - С.

#### **Рекомендованная литература:**

##### **Основная:**

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей: 4 изд., доп. – Киев: ООО «Полиграфплюс», 2010. - 552 с.

2. Бажора Ю.И. Клиническая иммунология. - Одесса: Одесский государственный медицинский университет, 2000. - 384 с.

##### **Дополнительная:**

1. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей. - К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. – 325 с.

2. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология в клинической практике. - М.: ЦПИ «ИЭМК», 1996. - 354 с.

3. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов) пер. с англ. Э. Чепель, М. Хайни, С. Мисбах, Н. Сновден. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2008. - 416 с.

<http://www.esmo.org>.

<http://www.fda.gov>.

<http://www.medicaldaily.com/immune-system>

<http://www.who.int/mediacentre>

<http://www.medicalnewstoday.com>

<http://www.sciencedaily.com>

**Методическую разработку составила**

**к. мед.н., ас. Н.В. Ляховская**