

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія»

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної
та клінічної фармакології з клінічною
імунологією та алергологією

Завідувач кафедри

Професор _____ Бобирьов В.М.

«_____» _____ 2016 р. Пр. №_____

Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів
під час підготовки практичного заняття

| | |
|----------------------|--|
| Навчальна дисципліна | Клінічна імунологія та алергологія |
| Модуль №1 | Клінічна імунологія та алергологія |
| Змістовий модуль №2 | Алергічні, токсико-алергічні захворювання |
| Тема заняття №9 | Імунологія пухлин. Токсико-алергічна дія медикаментів |
| Курс | 5 |
| Факультет | медичний |

1. Актуальність проблеми

Одна із найважливіших проблем імунології - імуноонкологія. Добре відомо, що у випадку пригнічення імунної системи вірогідність виникнення раку зростає в сотні і тисячі разів. Підраховано, що за відносного благополуччя щодоби в організмі утворюється близько 10 мільйонів мутантних клітин. Мутагенез значно зростає під впливом багатьох несприятливих факторів. Так, цитостатики пригнічують активність природних кілерів (ПК), а іонізуюче випромінювання і токсичні хімічні речовини збільшують кількість мутантних клітин.

Перш за все слід відзначити, що імунна система завжди певним чином реагує на появу пухлинної тканини. Доказом цього є такі факти: мононуклеарна клітинна інфільтрація пухлин; продукція антитіл і поява цитотоксичних Т-лімфоцитів; позитивні шкірні тести гіперчутливості негайного та уповільненого типу, на введення екстрактів із пухлинних клітин у онкохворих; тривалий розвиток пухлин (пухлини-свідки); випадки спонтанної регресії пухлин; активація ПК і макрофагів. На тлі "позитивної" імунної відповіді, яка спрямована проти пухлини, на певному етапі розвитку пухлинними клітинами починають реалізовуватися механізми захисту. Малігнізовані клітини виділяють речовини, які сприяють індукції в організмі "негативної" імунної відповіді, що порушує роботу імунної системи хазяїна.

2. Конкретні цілі:

1. Повторити основні позиції етіології онкопроцесів, роль онковірусів.
2. Вияснити роль характерної зміни маркерів клітин, які вражені пухлинним процесом, що відіграє важливе значення в сучасній імунодіагностиці в онкології.
3. Засвоїти поняття про антигени, асоційовані з пухлиною: антигени вірусіндукованих і канцерогеніндукованих пухлин, канцероембріональні антигени та ін.
4. Знати роль Т- і В-клітин, макрофагів, НК, LAK-клітини, Т-супресорів, фактору некрозу пухлини у розвитку та виникненні імунопроліферативного синдрому.
5. Засвоїти принципи імунодіагностики та імунотерапії з викос тинням моноклональних антитіл проти факторів росту пухлин
6. Розвивати творчі здібності в процесі клінічного, теоретичного, лабораторного дослідження хворих з первинними та вторинними імунодефіцитними станами.

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

| Дисципліна | Знати |
|------------------------------|---|
| Анатомія | Будову тимуса, лімфатичних вузлів, пейєрових бляшок, селезінки, червоного кісткового мозку. |
| Нормальна фізіологія | Функціонування центральних та периферичних органів імунної. |
| Біохімія | Дія цитокінів. Дія різних груп біологічно активних речовин. |
| Мікробіологія та вірусологія | Імунна відповідь, діагностика бактеріальної та вірусної інфекції. |
| Терапія | Патогенез та клінічні прояви алергічних та запальних захворювань вторинних імунодефіцитів. Збір імунологічного та алергологічного анамнезу. Постановка імунологічного діагнозу. Принципи лікування. |
| Онкологія | Патогенез, клініка та принципи терапії гемобластозів та новоутворень. Збір онкоанамнезу, вміння провести онкоогляд. |
| Інфекційні хвороби | Патогенез, клінічні прояви бактеріальних та вірусних інфекцій. Вміти діагностувати бактеріальні та вірусні інфекції. |

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

| Термін | Визначення |
|---------------------------------------|--|
| Пухлинно-ембріональні антигени | АГ, які експресують в нормі при відповідних етапах розвитку плода. Після народження ці структури перестають визначатися і знову можуть появлятися у дорослих при розвитку онкопроцесу. |
| Мітоген | Субстанція, що спричиняє неспецифічну проліферацію лімфоцитів. |
| Ідіотип | Ділянки амінокислотних послідовностей у межах варіабельного регіону антитіл або Т-клітинного розпізнавального рецептора, що спричиняє продукцію антиідіотипових антитіл |
| Фактор некрозу пухлин, алфа | Ефектор, що синтезується макрофагами і моноцитами. Бере участь в регуляції імунної відповіді та руйнує пухлинні клітини |
| Мієломи | Пухлинні плазматичні В-клітини, здатні до необмеженої проліферації в культурі. |

4.2 Теоретичні питання до заняття

1. Антибластомні та пробластомні механізми взаємодії імунної системи організм “хазяїна” та “пухлини”.
2. Фактори імунологічної резистентності пухлини. Поняття про пухлиноасоційовані антигени. Імуносупресивна дія пухлин. Імунні зміни у онкологічних хворих.
3. Імунодіагностика, в т. ч. диференціальна відповідно до CD-фенотипу пухлинних клітин. Сучасні підходи до імунотерапії хворого з онкологічними захворюваннями.

4.3 Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

1. Навчитися діагностувати аутоімунні захворювання, враховуючи типові зміни імунної системи.
2. Оволодіти навичками визначити тип імунних порушень у хворих з аутоімунними захворюваннями, базуючись на даних імунограми.
3. Вміти призначати загальноклінічне та імунологічне обстеження хворих з аутоімунною патологією.

Зміст заняття.

1. Антибластомні та пробластомні механізми взаємодії імунної системи організм хазяїна” та “пухлини”.
 2. Фактори імунологічної резистентності пухлини. Поняття про пухлиноасоційовані антигени. Імуносупресивна дія пухлин. Імунні зміни у онкологічних хворих.
 3. Імунодіагностика, в т. ч. диференціальна відповідно до CD-фенотипу пухлинних клітин. Сучасні підходи до імунотерапії хворого з онкологічними захворюваннями.
- Пухлини утворюються внаслідок порушення регуляторних механізмів, що впливають на нормальний ріст і розвиток клітин. Зміни, що відбуваються з поверхневими антигенами клітин пухлин, розпізнаються імунною системою. Імунна відповідь до цих нових антигенних структур використовуються для діагностики ракових захворювань, профілактики новоутворень та протипухлинної терапії. В цьому плані необхідно засвоїти основну інформацію, що характеризує протипухлинний імунітет.

Всі пухлини можна умовно поділити на 3 групи:

1. Високоімуночутливі пухлини (наприклад, меланома, рак нирки і сечового міхура).

2. Середньоімуночутливі пухлини (зокрема, рак товстої кишки і лімфоми).

3. Низькоімуночутливі пухлини (наприклад, рак молочної залози і рак легень).

Пухлина формується і росте в умовах одночасного розгортання протилежно спрямованих реакцій. Динаміка пухлинного росту визначається рівновагою між факторами імунного нагляду і пробластомними факторами, які сприяють росту пухлини.

Етіологія пухлин

Агенти, що сприяють злоякісній трансформації клітин, отримали назву канцерогенів.

Сьогодні прийнято виділяти 4 групи канцерогенів:

I. Хімічні:

1.1. Канцерогенні хімічні речовини - сполуки, що вірогідно викликають утворення пухлини або принаймні викликають збільшення частоти виникнення раку.

1.1.1. Викликають або зміни в ДНК - ушкодження пуринових і піримідинових основ, розриви полінуклеотидних ланцюгів і утворення перехресних зв'язків між ними - або індують хромосомні аберації (зокрема, делеції хромосом).

1.1.2. Діють епігенетично, викликаючи зміни в білках, що регулюють ріст клітини.

1.1.3. Діють синергічно з вірусами (дерепресія онкогенів) або слугують промоторами для канцерогенних речовин.

1.2. Харчові канцерогени.

1.3. Канцерогени-гормони:

1.3.1. Естрогени.

1.3.2. Глюкокортикоїди.

II. Фізичні канцерогени: (різні види випромінювання, що призводять до розвитку пухлин, найбільше ймовірно, в результаті прямого впливу на ДНК або посередництвом активації клітинних онкогенів):

1.4. Ультрафіолетове випромінювання.

1.5. Рентгенівське випромінювання.

1.6. Випромінювання радіоізотопів.

1.7. Радіоактивне забруднення місцевості

III. Вірусні:

1.8. Онкогенні РНК-віруси: ретровіруси (онкорнавіруси).

1.9. Онкогенні ДНК-віруси (віруси папіломи, Епштейна - Барр (EBV), гепатиту В).

IV. Генетичні: (здебільшого генетична схильність до розвитку новоутворень виникає у зв'язку з успадкованою втратою одного чи декількох генів супресії пухлини)

Сьогодні виділяють такі основні механізми виникнення онкогенів:

I. Вбудовування вірусного онкогена (Хр-хромосома; онконкоген), наприклад, ретровіруси містять онкогени *src*, *myc*, *ras* і *erb*.

II. Активация клітинного онкогена вбудованим вірусом, який сам не містить онкогенів. Пухлинна трансформація пов'язана з виключенням супресорних впливів на протоонкоген у зв'язку зі зміною просторового розміщення генів.

III. Транслокація генетичного матеріалу, що призводить до активації онкогена або утворення нового онкогена із фрагментів різних хромосом. У першому випадку транслокований онкоген виходить з-під контролю супресорного гену і підпадає під вплив постійно працюючого регуляторного гена в новому локусі. В іншому випадку у місці розриву-з'єднання утворюється новий химерний ген, що призводить до синтезу химерного білка (наприклад, білок *bcr-abl* при хронічному мієлолейкозі).

IV. Ампліфікація - збільшення числа копій протоонкогена. При цьому супресорні гени не в змозі контролювати всі наявні копії (зокрема, збільшення кількості копій гена тус при пухлинах нервової системи).

V. Мутація протоонкогена, що призводить до синтезу мутантного онкобілку.

Утворений внаслідок мутації новий онкоген позбавлений регулюючих впливів.

VI. Інактивація гена-супресора пухлинного росту, що обумовлює постійну активність нормального протоонкогена.

Останніми роками відкрито важливу ланку канцерогенезу - порушення в системі генів-супресорів пухлин, які пригнічують активність протоонкогенів. Головний їх представник - ген, що контролює синтез білка p53 (літера p в назві походить від англійського слова protein, а цифра 53 - від молекулярної маси білка, яка складає 53 000 дальтон). Синтезований білок p53 контролює активність протоонкогенів, дозволяючи їй прояв тільки у суворо визначені періоди життя клітини, зокрема, за необхідності її поділу. p53 також контролює апоптоз, спрямовуючи клітину на "самогубство" у випадку ушкодження її генетичного апарату. За рахунок цього p53 стабілізує генетичну структуру клітини, запобігаючи появі шкідливих мутацій, у тому числі - пухлинонебезпечних. Онкогени деяких вірусів зв'язують p53 і інактивують його, що призводить до активації підзвітних протоонкогенів і відміни апоптозу, а значить, до нагромадження мутацій у клітині, що створює субстрат не тільки для виникнення неоплазії, але й для пухлинної прогресії.

Фактори імунорезистентності пухлинних клітин

1. Низька імуногенність антигенів пухлини. Оскільки пухлинні клітини походять із власних клітин макроорганізму, вони зберігають більшість аутоантигенів, до яких ефективно підтримується імунна толерантність.

2. Дисбаланс між швидкістю проліферації пухлинних і імункомпетентних клітин. Цілком реальна така ситуація, коли інтенсивність пухлинної проліферації перевищить швидкість накопичення протипухлинних імунних факторів, що неодмінно призведе до неспроможності імунної відповіді.

3. Зміна антигенів при пухлинній прогресії. В результаті пухлинної прогресії накопичуються генетичні відмінності пухлинних клітин, які перебувають у різних умовах проліферації. Це пов'язано з посиленням мутагенезом неоплазії і призводить до появи нових поверхневих антигенів, яких не можуть розпізнати наявні Т-кілери. Час, що витрачається для імунологічного розпізнавання нових антигенів, проліферації і дозрівання антигенспецифічних цитотоксичних Т-лімфоцитів, використовується пухлиною для активної проліферації і експресії нових антигенних субстанцій.

4. Селекція імунорезистентних клітин пухлини. Ті пухлинні клітини, що найбільш чутливі до ефекторних механізмів імунної відповіді, знищуються ще на ранніх етапах пухлинного росту. Отже, зі збільшенням терміну існування пухлини зменшується ефективність імунних реакцій, спрямованих проти неї, оскільки сама імунна відповідь сприяє селекції імунорезистентних нео-пластичних клітин.

5. Припинення експресії молекул гістосумісності I класу на поверхні клітин пухлини. Це явище найчастіше є результатом селекції імунорезистентних пухлинних клітин. Клітини, що припинили експресію наведених молекул, стають нечутливими до цитотоксичної дії Т-кілерів, оскільки не розпізнаються ними.

6. Поява розчинних антигенів, асоційованих з пухлиною. Деякі молекули пухлинних антигенів здатні залишати мембрану клітини і циркулювати у вільному стані. Вони розпізнаються імунною системою, "відволікаючи" імунну відповідь від пухлини-продуцента.

7. Швидкий катаболізм антитіл на мембрані клітин. Антитіла, фіксовані на мембрані пухлинних клітин, "візуалізують" неоплазію для факторів природженої резистентності (макрофагів, комплементу, природних кілерів). Проте завдяки продукції протеолітичних ферментів пухлинні клітини від'єднують імунні комплекси від своєї поверхні раніше, ніж антитіла встигають виконати свою біологічну функцію.

8. Продукція пухлиною супресорних речовин. Однією з таких речовин є трансформуючий фактор росту Р, який пригнічує реакції клітинного імунітету.

9. Поява клітинних рецепторів до різних ростових факторів та стимулюючих ріст

цитокінів. Велика кількість рецепторів до факторів росту (тромбоцитарного, епідермального, фібробластичного) та до стимулюючих поділ цитокінів (наприклад, ІЛ-1 або ІЛ-2) дозволяють пухлинній клітині підтримувати високий темп проліферації.

10. Здатність індукувати апоптоз цитотоксичних Т-лімфоцитів. Відомо, що активовані Т-клітини експресують на своїй поверхні молекули Fas, які є рецепторами апоптозу. Загибелі Т-лімфоцитів не відбувається, оскільки при взаємодії з іншими клітинами вони отримують сигнали, що тимчасово відмінюють апоптоз. Деякі пухлини починають експресію FasL, котрий здатен індукувати апоптоз у Fas-позитивних клітинах. В такому разі пухлиноспецифічні Т-кілери не тільки не пошкоджують злоякісні клітини, але й самі гинуть при взаємодії з ними.

11. Експресія пухлинними клітинами "рецепторів-пасток". Такі рецептори (наприклад, TRAIL-3 або TRAIL-4) за структурою відповідають молекулам, що ініціюють апоптоз у клітині. Проте їхня цитоплазматична ділянка позбавлена домена смерті. Більш того, активація цих рецепторів супроводжується синтезом білків, що стимулюють поділ клітини. Активація "рецепторів-пасток" здійснюється лімфоцитами з метою знищення пухлинних клітин шляхом апоптозу, проте останні не тільки не гинуть, але й отримують можливість посилити темп власної проліферації.

I. Поняття про антигени, асоційовані з пухлиною, раково-ембріональні антигени (РЕА) - α - фенопротеїн (КЕА), α_2 – ферроглобулін печінки, хоріонічний гонадотропін людини (ХТ).

II. Антигени, детерміновані вірусним геномом:

- ДНК-ові (аденовіруси, віруси , SV 40, вірус папіломи Шоуна та ін.)
- РНК-ові (віруси лейкоза, Гросса, саркома Рауса, вірус пухлини молочних залоз мишей)
- Вірус Енштейна-Барра (лімфома Бернітта)

III. Канцероіндуковані антигени строго індивідуальні різні у різних індивідуумів і в різних пухлинах одного і того ж індивідуума, навіть якщо і для індукції пухлин використовувався один і той же канцероген:

- хімічний (метілхолантрен, бензпірен та ін.);
- фізичних (УФ радіація, стронцій-90, целофанові плівки та ін.).

Причини неефективності імунної відповіді при пухлинних процесах:

1. Втрата антигенів, імунологічна , , антигенна модуляція.
2. Імунологічна толерантність організму хазяїна.
3. Блокуючі фактори пухлини, що інгібують цитотоксичні сенсibilізовані лімфоцити, клітини-супресори.

Імунодіагностика рака базується на індикації в крові ракових антигенів, виявленні протипухлинних антитіл і сенсibilізованих до пухлинних антигенів лімфоцитів. Метою імунодіагностики є розробка надійних тестів in vitro що дозволяють виявити пухлину до розвитку клінічних симптомів і визначити її локалізацію. Часто тести не досить специфічні для данного виду пухлини, недостатньо чутливі і селективні, однак в клініці застосовуються:

1. фенотипування з допомогою моноклональних антитіл;
2. спосіб оцінки функціональної активності лімфоцитів.

Визначення маркерів пухлин

| Пухлина локалізація | Висока ступінь * | Середня ступінь * | Додатковий маркер |
|----------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Рак товстої кишки (прямої кишки) | РЕА | СА 19-9 СА 242 | |
| Рак підшлункової залози | СА 19-9 | | РЕА |

| | | | |
|--------------------------------------|------------------------------|------------|------------|
| | CA 242 | | |
| Рак шлунку | CA 72-4 | PEA | CA 19-9 |
| Рак стравоходу | | | SCC PEA |
| Гепатокарцинома | АФП | | |
| Рак біліарних протоків | CA 19-9 | АФП | |
| Рак молочної залози | PEA CA15-3 MCA | | |
| Рак яєчників | CA125 | CA 72-4 | PEA |
| Рак шийки матки | SCC | PEA | |
| Дрібноклітинний рак легень | HCE | Cyfra-21-1 | PEA |
| Недрібноклітинний рак легень | PEA CA 15-3 Cyfra-21-1 | CA 72-4 | |
| Рак передміхурової залози | ПСА | | |
| Рак сечового міхура | | | Cyfra-21-1 |
| Рак щитовидної залози | КТ ТГ | | PEA |
| Пухлини носоглотки | SCC | | PEA |
| Герміногенні пухлини яєчка і яєчника | АФП β-ХГ | | |
| Хоріонкарцинома | β-ХГ | | |

Примітка: КТ — кальцитонін;

*- значимість маркера для конкретної пухлини

В той час, як при вивченні лейкозів широко використовують імунологічні, цитологічні методи, при солідних пухлинах обмежуються гістологічною, імуноморфологічною технікою. Звичайно застосовують моноклональні антитіла.

За невеликим виключенням **імунотерапія** пухлинних захворювань проводять лише в доповнення до традиційних хірургічних, радіологічних і медикаментозних методів лікування. При сприятливих умовах імунна система організму здатна відторгнути лише кілька мільйонів ракових клітин. Велика кількість клітин викликає "зрив" імунітета і ріст пухлини. Імунотерапія ефективна лише при мікропухлинах або залишках клітин після основної терапії тому до методів імунотерапії звертаються після видалення первинної пухлини або при лейкозах після хіміотерапії.

Неспецифічна ад'ювантна стимуляція, включає застосування БЦЖ, *Corynebacterium parvum*, левамизол, інтерферон, інтерлейкін, фактор некроза пухлини.

Специфічна активна імунотерапія – це імунізація вакцинами, що містять пухлинні антигени.

Специфічна пасивна імунотерапія – введення в організм реципієнта імунокомпетентних клітин від сенсibilізованого донора.

Терапія лейкоінтерферон активованими лімфоцитами – введення в організм хворого власних моноклеарних клітин периферійної крові, які попередньо були інкубовані з ІЛ-2 (ЛІАК-терапія у хворих на рак нирок)

Використання моноклональних антитіл (гібридних антіл синтезованих проти матеріалу тканин хворого), які проявляють самостійну активність проти В-клітинних лімфом, або в поєднанні з радіонуклідами, лікарськими формами, ферментами - проти інших пухлин. В останній час відмічається висока ефективність від використання моноклональних антитіл до факторів росту пухлин, особливо в комплексному лікуванні метастатичних процесів.

Матеріали для самоконтролю:

А. Завдання для самоконтролю:

Тести першого рівня

1. Людський папіломовірус-16,18 викликає:
 1. Лімфому Беркітта
 2. Цервікальний рак
 3. Саркому Капоші
 4. Лейкемію у дорослих
2. При нейропенії застосування нуклеоната натрію сприяє:
 - а) стимулює в основному червону ланку кровотворення;
 - б) активує рибонуклеазу;
 - в) виведенню лейкоцитів з депо.
 - г) активізує протеази фагоцитів
3. Медикаментозна дія моноклональних антитіл до лімфоцитів лімфом в основному будується на:
 - а) аглютинацію "мічених" лімфоцитів
 - б) знищення імунною системою "мічених" лімфоцитів
 - в) ДНК типування патологічних лімфоцитів
4. Природні кілерні клітини (NK) здійснюють свою дію при умові:
 1. Порушеннями в діяльності 6 хромосоми
 2. Наявності в клітині-мішені антигену HLA II класу
 3. Відсутності в клітині-мішені рецептора антигену HLA I класу
 4. Наявності в клітині-мішені маркерів фагоцитів
5. Назвіть найбільш специфічні онко-маркери раку шлунку:
 1. CA-42;
 2. CA-125;
 3. CA-72-4;
 4. CA-19-9.
6. Природні кілери (ПК) - це:
 - A. А. В-клітини, які можуть вбивати без комплементу;
 - B. В. цитотоксичні Т-клітини;
 - C. С. збільшується кількість при імунізації;
 - D. здатні знищити клітини, інфіковані вірусами, без попередньої допомоги інших чинників.
7. Який тип гіперчутливості асоційований з Т-лімфоцитами?
 - A. Тип I - анафілактичні реакції;
 - B. Тип II - цитолітичні реакції;
 - C. Тип III - імунокомплексні реакції;
 - D. Тип IV – клітинні цитотоксичні реакції;
 - E. Тип V - аутоімунні реакції.
8. Які клітини імунної системи розпізнають антиген в комплексі з молекулою головного комплексу гістосумісності:
 - а) Т-хелпери
 - б) В-клітини
 - в) Еозинофіли
 - г) Цитотоксичні лімфоцити
9. Специфічні антигени, що знаходяться на поверхні пухлинної клітки, по своїх імунних властивостях:
 - A. Однакові
 - б) Різні
 - в. Відрізняються тільки по маркерах HLA-системи
10. У чоловіка 59-ти років раптово з'явилися біль у попереку праворуч та

макрогематурія, Подібне явище було декілька тижнів тому. Об'-но: t0-37,70, Ps-88 в 1 хв., АТ-140/80 мм рт.ст. З боку легень та серця змін не виявлено. Живіт м'який, безболісний. Печінка + 1 см. Набряків нижніх кінцівок немає. Варикозне розширення вен сім'яного канатику праворуч. У крові: анемія, прискорення ШОЕ, гіпопротеїнемія. У сечі протеїнурія, еритроцитурія. Який найбільш вірогідний діагноз?

- A** Туберкульоз нирок
- B** Хронічний гломерулонефрит
- C** Сечокам'яна хвороба
- D** Пухлина нирки
- E** Хронічний гепатит

11. Хворий 53 років скаржиться на слабкість, відсутність апетиту, схуднення, підвищення температури. Об'єктивно: полілімфаденопатія, вузли тістуватої консистенції, гепатомегалія. В крові: ер . 4,0x10¹²/л; Hb-110 г/л; л – 100x10⁹/л; б – 1%; е – 1%; п – 4%; с – 42%; м – 25; л – 50%; тіні Боткина-Гумпрехта. Який діагноз найбільш ймовірний у даному випадку ?

- A** Хронічний лімфолейкоз
- B** Гострий лейкоз
- C** Хронічний мієлолейкоз
- D** Лімфогрануломатоз
- E** Мієломна хвороба

12. Хворий відмічає зміну кольору сечі упродовж останніх 2-х місяців. Впродовж 10 років має на виробництві контакт з компонентами анілінових барвників. У аналізі сечі - гематурія. Яке захворювання слід виключити в першу чергу?

- A** Гемолітична анемія
- B** Сечокам'яна хвороба
- C** Гострий гломерулонефрит
- D** Туберкульоз бруньок
- E** Рак сечового міхура

13. У хворого 60 років, що знаходиться у стаціонарі з приводу лівостороннього ексудативного плевриту відмічається швидке накопичення ексудату після кожної евакуації його. Якому захворюванню відповідає така динаміка?

- A** Постпневмонічний плеврит
- B** Синдром Дресслера
- C** Системний червоний вовчок
- D** Бластоматозний процес

14. Хлопчик 9 років в тяжкому стані: температура тіла 38-39°C, носові кровотечі, біль в кістках. Об'єктивно: різка блідість, геморагічний висип, виразково-некротичний стоматит. Збільшені всі групи лімфовузлів, печінка +5 см, селезінка +4 см. Яке дослідження є вирішальним в постановці діагнозу?

- A** УЗД черевної порожнини
- B** Загальний аналіз крові
- C** Імунологічний комплекс
- D** Рентгенограма середостіння
- E** Мієлограма

15. Хвора 52-х років скаржиться на потовщення шиї, почуття тиску, порушення ковтання, зміну голосу. Хворіє 1 рік. При огляді щитовидна залоза нерівномірно збільшена за рахунок лівої долі, безболісна, рухливість її обмежена, консистенція щільна, шийні лімфатичні вузли збільшені. Пульс - 80/мін, температура тіла 36,6 З, ШОЕ - 14 мм/годину. Який діагноз найбільш вірогідний?

- A** Лімфогранулематоз
- B** Дифузний токсичний зоб
- C** Підгострий тиреоїдит

- D** Рак щитовидної залози
- E** Гіпотиреоз неуточнений

16. Хворий 63-х років звернувся зі скаргами на біль у попереку. З приводу радикуліту проведено курс фізіотерапевтичного лікування. Однак стан хворого не покращився. Хворому проведено Р-графію кісток хребта і таза, на котрих знайдено остеопороз і значні кісткові дефекти. В крові помірна нормохромна анемія, в сечі - протеїнурія. Загальний білок крові - 10,7 г/л. Про яке захворювання слід думати в першу чергу?

- A**, Мієломна хвороба
- B** Метастази у кістці
- C** Сечокам'яна хвороба
- D** Гострий радикуліт
- E** Системний остеопороз

Задача №1

У 46-річної жінки з підозрою на рак молочної залози відмічається значне зниження ваги, виражена м'язева слабкість, важкість при ковтанні рідкої їди, параорбітальний набряк; ШОЕ – 38 мм/год Ваш попередній діагноз та план ведення хворої.

Відповіді: 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 №2. У хворої – клінічні ознаки дерматоміозиту, який, швидше всього, носить непластичний характер. Своєчасне видалення пухлини, як правило, приводить до ремісії дерматоміозиту.

Контроль кінцевого рівня знань

1. Неспецифічний, природний імунітет представлений:

- a) імуноглобулінами G;
- b) хелперними клітинами;
- c) НК-клітинами;+
- d) імуноглобулінами А.

2).Один з механізмів розвитку кілерної активності НК-клітин:

- 1.Виділення 1-2 типу альфа-інтерферону
- 2.Виділення гамма-інтерферону
- 3.Виділення бета-інтерферону
- 4.Виділення 5-8 типу альфа-інтерферону

3).Що в першу чергу є показанням для пересадки кісткового мозку?

- 1. Гострі та хронічні лейкемії
- 2.Переважно В-залежні імунодефіцити
- 3.Переважно Т-залежні імунодефіцити
- 4.Гіпопластичні анемії

4).Природні кілерні клітини (НК) здійснюють свій кілерний ефект при умові

- 1.Порушеннях у діяльності 6 хромосоми
- 2.Наявності у клітині-мішені антигену HLA II класу
- 3.Відсутності на клітині- мішені маркерів HLA I класу
- 4.Наявності у клітині маркерів фагоцитів

5.Який універсальний механізм антипатогенної дії кілерних клітин

- 1.Утворення мембранних каналів для іонів кальцію
- 2.Активация лізоциму
- 3.Пригнічення апептозу
- 4.Активация мембраноатакуючого комплексу комплементу

6.Основна роль гамма-інтерферона:

- 1.Зупиняє синтез білків вірусної РНК
- 2.Впливає безпосередньо на процеси транскрипції
- 3.Відіграє роль імунорегуляторного цитокіна
- 4.Утворює навколо осередку ураження антивірусний клітинний бар'єр
- 7. До основних пробластичних факторів, що посилюють ріст пухлини,**

відносяться:

- а. НК-клітини
- б. ІЛ-6
- в. порушення функції АПК
- г. ІЛ-1

8. Чим у першу чергу обумовлена імуногенність пухлинної клітки?

- А.Зміною розміру клітки
- б.Зміною форми кліток
- в.Появою на поверхні клетоспецифічних антигенів
- г.Сполученням усіх перерахованих факторів

Рекомендована література:

Основна:

1. Клінічна імунологія та алергології. Підручник за ред. проф. Г.М. Дранніка. - К.:Здоров'я, 2006. - 888 с.
2. Бобирьов В.М., Ляховський В.І. Клінічна імунологія та алергологія. Учбовий посібник. – Полтава, 2011. – 128 с.
3. Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія. - Вінниця: Нова Книга, 2010. - 528 с.
4. Пухлик Б.М. Алергологія . - Вінниця: Нова Книга, 2006. - 228 с.

Додаткова:

1. Бажора Ю.І. та співав. Клінічна імунологія. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 2000. - 384 с.
2. Кишкун А.А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике. М., 2009. – 710 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.
4. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии: пер. с англ. – М.: Мир, 2006. – 319 с.
5. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник для медицинских вузов - М.: Изд. Гэотар Медиа, 2006. – 526 с.

Методичні рекомендації підготував

доц. В.І. Ляховський