

Е.Ж. БЕКМУХАМБЕТОВ, А.К. КОЙШИБАЕВ, Ж.К. САТЕНОВА,  
Н.М. КЕРЕЕВА, С.С. ТАЖИБАЕВ, А.З. ШАНАЕВ

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЕГО ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Западно-Казахстанская государственная медицинская академия имени Марата Оспанова, г. Актобе

Рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости женщин, а частота его неуклонно растет, особенно, в пожилом возрасте. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном, интенсивном росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы в различных странах.

Усилия онкологов, направленные на борьбу с раком молочной железы, еще не дают ожидаемого эффекта. В связи с тем, что более 50 % больных злокачественными новообразованиями обращаются в медицинские учреждения при распространенном процессе, а общепринятые методы лечения недостаточно эффективны, в структуре смертности населения Казахстана онкологические заболевания продолжают занимать второе место после сердечно-сосудистых. Это обуславливает актуальность разработки новых и совершенствование существующих методов диагностики и лечения рака молочной железы.

Чрезвычайная сложность канцерогенеза и трудности ранней диагностики рака молочной железы ставят задачу первостепенной важности - выбор оптимального варианта лечения рака молочной железы у каждой больной. Это трудная задача, так как при лечении рака молочной железы применяются все современные методы онкологии: хирургический, лучевой, цитостатический, гормональный, иммунологический и различные способы коррекции функции отдельных органов и систем.

За последние 15 лет достигнуты успехи в исследовании иммунологии и иммунотерапии рака, в том числе рака молочной железы. Получены данные о том, что опухоли молочной железы развиваются на основе выраженных нарушений иммунной системы, возникающих уже при предопухолевых заболеваниях, определяются распространенностью опухолевого процесса и усугубляются применяемым лечебным воздействием (операцией, облучением, химиотерапией, гормонотерапией). Эти данные и сведения о более благоприятном течении заболевания при сохраненном иммунитете побуждают многих исследователей к дальнейшему изучению состояния иммунной системы и разработке на этой основе более эффективных схем лечения больных раком молочной железы с включением иммунотерапии. Все методы иммунотерапии направлены на восстановление нарушенных функций иммунной системы.

Данная статья является отражением современного уровня знаний, касающихся биологических особенностей течения рака молочной железы, основных принципов его диагностики и лечения.

Иммунодиагностика опухолей молочной железы. Наиболее критическим фактором, определяющим успех лечения рака молочной железы, является степень распространенности опухолевого процесса в период постановки диагноза. Однако не менее чем у 50 % больных раком молочной железы при первом обращении к врачу обнаруживается инвазивный локальный рост опухоли или метастазы в отдаленные органы. В связи с этим актуальную проблему представляет разработка методов раннего выявления злокачественных опухолей молочной железы.

Раннее обнаружение метастазов позволяет своевременно проводить радикальное лечение и повышать его эффективность. Однако определение распространенности рака молочной железы имеет много трудностей. Микрометастазы в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах установить обычными клиническими методами практически невозможно. Поэтому важно выявлять опухолевые маркеры для диагностики рака молочной железы в начальных стадиях, а также для оценки эффективности терапии и ранней диагностики рецидивов и метастаз.

Маркеры опухолевого роста - большая группа факторов, обнаруживаемых в злокачественных и ассоциированных со злокачественным ростом клетках.

Считается, что опухолевые маркеры в практической онкологии должны отвечать нескольким требованиям:

- быть селективно связанными с опухолевым ростом;
- концентрация их в сыворотке крови или моче должна коррелировать с размером опухоли;
- обнаруживаться до клинического проявления рецидивов.

В настоящее время не существует опухолевых маркеров, полностью отвечающих перечисленным требованиям. Диагностическая значимость многих опухолевых маркеров, которая определяется специфичностью и чувствительностью, различна. Только некоторые из большого числа обнаруженных маркеров имеют практический интерес.

Надо заметить, что именно динамика уровня маркера представляет больший интерес, нежели единичное значение уровня, взятое само по себе. Скорость возрастания опухолевого маркера обычно позволяет сделать заключение о природе прогрессирования заболевания, в частности, о метастазировании. Отметим, что рецидивирование или метастазирование может быть обнаружено при помощи опухолевых маркеров более чем за 6 месяцев до клинической манифестации.

Маркеры опухолевого роста объединяют в следующие классы:

- иммунологические - ассоциированные с опухолью антигены или антитела к ним;
- гормоны - эктопические гормоны (ХГГ, адренкортикотропный гормон);
- ферменты - фосфатазы, лактатдегидрогеназы и др.;
- продукты обмена - креатин, гидроксипролин, полиамины, свободная ДНК;
- белки плазмы - ферритин, церулоплазмин,  $\beta$ -микроглобулин;
- белковые продукты распада опухолей.

К наиболее перспективным следует отнести опухолеспецифические антигены в связи с возможностью получения моноклональных антител в целях специфической диагностики и лечения.

Многочисленные исследования выявили ряд антигенов, ассоциированных с раком молочной железы человека, на поверхностной мембране и в цитоплазме опухолевых клеток.

Дифференцировочные антигены. Для оценки степени дифференцировки опухолевых клеток молочной железы, что необходимо при выборе тактики лечения и установлении прогноза, существуют серии моноклональных антител, выявляющих дифференцировочные антигены эпителиальных клеток молочной железы.

Маркером дифференцировки эпителиальных клеток молочной железы является антиген, обнаруживаемый моноклональными антителами DF3. Антитела DF3 были получены при иммунизации мыши фракцией, обогащенной мембранами клеток рака молочной железы. Эпителиальный антиген клеток молочной железы - высокомолекулярный гликопротеид с молекулярной массой 300 кД. Повышенный уровень этого антигена определяется в плазме крови больных раком молочной железы. В клетках первичного рака молочной железы и метастазах этой опухоли содержится антиген эпителиальных мембран. В нормальных тканях молочной железы антиген эпителиальных мембран локализуется на люминальных мембранах эпителиальных клеток, выстилающих протоки. В клетках рака молочной железы этот антиген выявляют не только на люминальных мембранах, но и в цитоплазме эпителиальных клеток, а нередко и на мембранах прилегающих клеток. Аналогичные данные получены при исследовании метастазов рака молочной железы. Иммуногистохимический метод исследования аспириатов костного мозга позволяет обнаруживать микрометастазы рака молочной железы, не определяемые гистологическими исследованиями.

Органоспецифические антигены. Антигены, родственные структурным белкам вируса спонтанного рака молочных желез мышей. В срезах ткани рака молочной железы с помощью моноспецифического IgG непосредственным иммунопероксидазным методом идентифицирован антиген, иммунологически идентичный гликопротеиду gp 52 вируса рака молочной железы мыши с молекулярной массой 52. Установлено, что антиген рака молочной железы человека перекрестно реагирует с полипептидной частью gp 52. Положительную реакцию с антисывороткой против антигена gp 52 наблюдали только в срезах ткани рака молочной железы (приблизительно в 50 % случаев). В тканях доброкачественных опухолей и нормальной молочной железы этот антиген не выявляется. Содержание антигена, перекрестно реагирующего с gp 52 вируса в опухолевой ткани, существенно выше при более агрессивных гистологических типах рака молочной железы. Иммуногистохимический метод для выявления этого антигена с успехом применяли для диагностики рака молочной железы, особенно с внутрипротоковой локализацией. Но не всегда в заведомо малигнизированных клетках молочной железы обнаруживают этот антиген, в разных блоках из одной и той же опухоли можно получить отрицательную и положительную реакцию. Учитывая клеточную гетерогенность рака молочной железы, рекомендуется исследовать не менее 3 тканевых блоков.

Онкофетальные антигены. К этой группе антигенов относят белки, которые обычно обнаруживаются в норме в тканях и жидкостях плода, плаценте и во многих злокачественных новообразованиях (раковозмбриональный антиген, тканевый полипептидный антиген, ферритин,  $\beta$ -микроглобулин). Онкофетальные антигены не являются специфичными к опухолевым клеткам, но могут содержаться в них в повышенных количествах.

Раковозэмбриональный антиген (РЭА) - гликопротеид с молекулярной массой 200-250 кД. Его определяют в сыворотке крови, моче, плевральном экссудате, асцитической жидкости при злокачественных новообразованиях главным образом радиоиммунологическим методом. Верхний предел содержания РЭА в сыворотке крови практически здоровых некурящих лиц составляет 2,5 нг/мл, курящих - 5 нг/мл. Более высокая концентрация РЭА наблюдается при раке, особенно при локализации его в пищеварительном канале. Среди больных раком молочной железы высокий уровень РЭА отмечается у 20-53 % лиц.

По мере распространения опухолевого процесса в молочной железе уровень РЭА в крови повышается, но это зависит не столько от размеров опухоли, сколько от массивности поражения метастазами регионарного лимфатического аппарата. Следовательно, повышенная концентрация РЭА в крови до операции дает основание заподозрить поражение регионарных лимфатических узлов.

Частота увеличения содержания РЭА у больных раком молочной железы с метастазами зависит от их локализации. При локализации метастазов в мягких тканях уровень РЭА повышен у 66 % больных, в висцеральных органах - у 59 %, в разных органах одновременно - у 82 %.

У некоторых больных увеличение содержания РЭА в крови на 2-10 месяцев предшествовало появлению клинических признаков рецидивирования опухоли. Таким образом, определение РЭА в сыворотке крови не может быть с успехом применено для диагностики I-II стадий рака молочной железы из-за его низкой специфичности, но может оказать большую пользу для данного выявления рецидивов и метастаз в отдаленный период после операции, оценки эффективности лечения. При длительном наблюдении у 70-90 % больных раком молочной железы с повышенным уровнем РЭА в крови обнаружена корреляция между этим показателем и клиническим течением заболевания.

Тканевый полипептидный антиген (ТПА) присутствует в эмбриональных тканях и в различных типах злокачественных новообразований. Он представляет собой компонент клеточного эндоплазматического ретикулума и поверхностной мембраны.

При I-II стадиях рака молочной железы средние показатели концентрации ТПА в сыворотке крови не отличаются от нормы, но частота повышенных уровней растет по мере распространенности процесса. У больных раком молочной железы с метастазами частота (60-64 %) повышенного его уровня в крови больше, чем у больных без метастаз. Содержание ТПА быстро уменьшается после любой терапии, т.е. определение его может быть полезно при мониторинге за больными раком молочной железы.

Определение содержания ТПА можно использовать для оценки прогноза и ранней диагностики отдаленных метастазов. У некоторых больных возрастание концентрации ТПА в крови обнаружено за 1-7 месяцев до клинического выявления рецидивов или метастаз.

При параллельном определении уровня РЭА и ТПА в крови больных раком молочной железы отмечено, что они слабо коррелируют. Бывают случаи, когда содержание ТПА в крови повышено, а концентрация РЭА - в норме. Повышение уровня ТПА в крови чаще наблюдается при прогрессировании опухолевого процесса, а уменьшение содержания РЭА - при регрессии новообразования. Поэтому одновременное определение концентраций РЭА и ТПА увеличивает точность диагностики рака, оценки эффективности лечения и прогноза.

Ферритин - это семейство железосодержащих белков, отличающихся по структуре и метаболизму, но имеющих сходные физико- и иммунохимические свойства. У здоровых людей в сыворотке крови содержится незначительное количество ферритина, зависящее от возраста и пола (в среднем 10-300 нг/мл). Уровень ферритина в сыворотке крови прямо пропорционален запасу железа в организме. Уровень ферритина в крови существенно повышен при наличии метастаз рака молочной железы, особенно в печени. Концентрация ферритина в сыворотке крови особенно велика (более чем в 10 раз превышает норму) при крайне неблагоприятной по прогнозу отечно-инфильтративной форме рака молочной железы.

У больных злокачественными опухолями появляются изоферритины, не встречающиеся в организме здоровых взрослых людей. Они представляют собой кислые изоформы, которые содержатся также в эмбриональных тканях.

Таким образом, определение уровня ферритина в сыворотке крови при раке молочной железы можно использовать лишь для диагностики метастаз, особенно в печени. Точнее разграничивать больных раком молочной железы с метастазами и без метастаз можно при одновременном определении содержания в крови ферритина и РЭА.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что диагностика рака молочной железы, его рецидивов и метастаз с помощью известных маркеров недостаточно эффективна. Это можно объяснить гетерогенностью морфологической и гистохимической структуры опухолей молочной железы, в том числе гетерогенностью наличия и концентрации маркеров. Поэтому подход к применению определения

содержания маркеров в целях диагностики, оценки эффективности лечения и прогноза должен заключаться в индивидуальном подборе для больной комплекса продуцируемых опухолью маркеров. Отклонения уровня одного или более маркеров опухолевого роста отмечены у 80-90 % больных запущенным раком молочной железы.

Иммунотерапия больных раком молочной железы. Основными положениями иммунологии опухолей, которые создали теоретические предпосылки для иммунотерапии, являются следующие:

- клетки опухолей экспрессируют на поверхностной мембране антигены, отличающиеся от нормальных;
- при экспериментальном канцерогенезе и предраковых заболеваниях человека наблюдается недостаточность иммунной системы;
- клинически выявляемый рост новообразований происходит при нарушении состояния иммунной системы, которое усугубляется противоопухолевым лечением;
- более высокая реактивность иммунной системы до и после лечения коррелирует с лучшим прогнозом.

Особенно часто показания для иммунотерапии возникают у больных раком молочной железы.

Иммунотерапия со временем может оказаться наиболее перспективным методом лечения опухолей, так как является физиологически адекватным методом, восстанавливающим естественные силы организма больного для борьбы с неопластическим процессом и инфекционными осложнениями, нередко возникающими при лечении.

Применение уже апробированных и разработка новых методов иммунотерапии опухолей должны быть нацелены на коррекцию иммунной системы при проведении специальной терапии и в отдаленные сроки после нее для уменьшения осложнений лечения и элиминации из организма оставшихся опухолевых клеток. Иммунотерапия требует динамического наблюдения за состоянием иммунной системы больного.

Активная специфическая иммунотерапия. Целью ее является индукция в организме онкологического больного иммунных реакций против ассоциированных с опухолью антигенов. Вакцины готовят из нативных или, чаще, лизированных, убитых облучением, химическими препаратами опухолевых клеток. Для усиления иммуногенности клетки неоплазм обрабатывают веществами, действующими на их мембрану (нейраминидазой, блокаторами сульфгидрильных групп, липоидальными веществами, вирусами и т.д.), а также применяют методы гибридизации опухолевых и нормальных клеток.

Применение специфической активной иммунотерапии ограничивается двумя трудностями:

- специфический антиген рака молочной железы не выделен, применение опухолевых клеток или их компонентов уменьшает терапевтический эффект и может вызывать побочные явления (аллергию, аутоиммунные реакции);
- возможна индукция феномена иммунного усиления роста опухоли, блокирования функций эффекторных клеток гуморальными факторами, поэтому клинические исследования специфической активной иммунотерапии не вышли за пределы эксперимента.

Активная неспецифическая иммунотерапия. Применение неспецифической активной иммунотерапии основано на предположении, что противоопухолевая резистентность является частью общей резистентности организма и о ее эффективности в значительной мере можно судить по общему состоянию иммунной системы. Этот вид иммунотерапии направлен на активацию иммунологических реакций, опосредованных Т- и В-лимфоцитами, естественными киллерами и макрофагами. В качестве неспецифических стимуляторов применяют бактериальные вакцины, полисахаридные препараты (зимозан, манозин, пропермил, глюкан, продигиозан, пирогенал), интерферон и биологически активные факторы тимуса, индукторы эндогенного интерферонообразования и тимической сывороточной активности и др. В настоящее время неспецифическая активная иммунотерапия более широко применяется в клинике и более разработана, чем другие виды иммунотерапии.

Бактериальные вакцины и препараты. Вакцина БЦЖ — один из наиболее распространенных иммуномодуляторов. Ее можно вводить подкожно, внутривенно, перорально и непосредственно в опухоль. Препарат оказывает разностороннее влияние на иммунную систему больного. Реакция организма на вакцину БЦЖ многоступенчатая. На первом этапе (специфическом) БЦЖ распознается защитными системами организма. Второй этап - это мобилизация и активация макрофагов под влиянием гуморальных факторов, продуцируемых сенсibilизированными Т-лимфоцитами. В дальнейшем активированные макрофаги неспецифически разрушают опухолевые клетки и, в свою очередь, продуцируют фактор, активирующий лимфоциты. Под влиянием вакцины БЦЖ увеличивается выработка Т-лимфоцитами митогенной субстанции, что может иметь значение в усилении их цитотоксической активности. В то же

время вакцина БЦЖ может повышать активность клеток-супрессоров, что приводит к угнетению иммунитета. Увеличение интерферонообразования способствует активации ЕКК.

БЦЖ-терапия может вызывать осложнения: активацию опухолевого процесса, развитие диссеминированной инфекции (отмечается редко, возможен летальный исход), лихорадку, дисфункцию печени, тошноту, рвоту. При введении больших доз БЦЖ возможны реакции со стороны кожи (дерматиты и местный воспалительный процесс). Вакцинация БЦЖ может осложниться лейко- и лимфопенией, число клеток нормализуется к 4-7-му дню лечения. Как правило, осложнения не требуют лечения. Иногда целесообразно назначать тонизирующие средства, препараты, стимулирующие диурез (в целях детоксикации), восполняющие объем крови.

Большое распространение в онкологической клинике получили полисахариды микробного и дрожжевого происхождения: пропермил, зимозан, глюкан, маннозин, лентинон, продигиозан, крестин. Препараты, изготовленные из дрожжевых полисахаридов, перспективны. Они мало токсичны, мало пирогенны, не раздражают тканей и обладают значительной биологической активностью.

Многие полисахариды дрожжевого происхождения оказывают седативное действие, увеличивают продукцию гормонов надпочечников и обуславливают гипергликемию, повышают неспецифическую резистентность организма, стимулируют антителообразование. Среди дрожжевых полисахаридов наиболее полно изучен зимозан.

Зимозан не оказывает прямого цитотоксического действия на опухолевые клетки, но угнетает рост опухолей, снижает метастазирование. Одновременное применение иммуностимуляторов и химиотерапии показало, что глюкан повышает противоопухолевое действие циклофосфана, при этом увеличивается эффективность химиотерапии и уменьшается ее токсичность.

Производные имидазола. Из этой группы препаратов наибольшее распространение получил левамизол. Левамизол стимулирует интерферонообразование и активирует лимфоциты. Он почти избирательно стимулирует клеточный иммунитет, и в этом отношении имитирует действие гормона тимуса. Левамизол восстанавливает эффекторные функции периферических Т-лимфоцитов и фагоцитов, стимулирует созревание Т-лимфоцитов аналогично действию гормонов тимуса.

Таким образом, левамизол восстанавливает нарушения клеточного иммунитета и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов.

Спленин - биологически активный препарат, небелковый экстракт селезенки крупного рогатого скота. Спленин широко апробирован в клинике, но при лечении онкологических заболеваний его эффективность изучена недостаточно. Отмечено, что этот препарат улучшает общее состояние иноперабельных больных онкологическими заболеваниями (уменьшает боль, улучшает клеточный состав крови, повышает аппетит), ослабляет тяжесть течения лучевых реакций, активирует антиоксидантную функцию печени. Спленин оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие, опосредованное гормонами коркового вещества надпочечников. Многогранность действия препарата связывают со стабилизирующим влиянием его на плазматические мембраны клеток, лизосом и внутриклеточных образований.

Особый интерес представляют исследования влияния спленина на иммунную систему. В эксперименте показано, что введение препарата после инъекции антигена (чужеродных эритроцитов) угнетает развитие аутоиммунной клеточной реакции, но стимулирует специфический иммунный клеточный ответ: инъекции препарата в период иммунизации животных усиливают антителообразование. С помощью спленина можно нормализовать количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета, активность фагоцитирующих клеток, обмен гистамина и комплементарную активность сыворотки крови больных.

Интерферон хорошо известен как неспецифический фактор противовирусной природы. В онкологической клинике интерферон стали применять сразу после успешных экспериментальных исследований. Положительный терапевтический эффект получен при включении лечения интерфероном в комбинированную терапию больных различными злокачественными новообразованиями, в том числе раком молочной железы. У 29 % больных раком молочной железы, получавших лечение с применением интерферона, отмечена полная или частичная ремиссия.

В механизме противоопухолевого действия интерферона выделяют его иммуномодулирующие свойства и непосредственное влияние на опухолевые клетки. Получены данные о том, что интерферон стимулирует киллерную активность Т-лимфоцитов, ЕКК и макрофагов, продукцию антител. Интерферон также активирует неспецифические факторы противоопухолевой защиты. Прямое действие его на клетки неоплазм связано со способностью тормозить пролиферацию, влиять на взаимодействие стромы и опухоли, усиливать экспрессию опухолеассоциированных антигенов. Кроме того, интерферон оказывает различные биологические эффекты на организм. Практическое значение могут иметь данные о том, что

комбинированное применение  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферонов во много раз повышает их противоопухолевое действие.

Таким образом, применение интерферона в клинике было эффективно у некоторых больных, но следует помнить, что необоснованная дозировка препарата может привести к стимуляции опухолевого роста. Необходимы дальнейшие исследования в целях оценки противоопухолевого действия интерферона, разработки оптимальных доз и схем введения препарата, рационального сочетания его с лучевой терапией и химиотерапией. Дальнейший прогресс в этом виде иммунотерапии будет связан с получением высокоочищенных препаратов интерферона на основе биотехнологии.

Деблокирующая терапия заключается в предотвращении (или замедлении) образования сывороточных блокирующих факторов или элиминации их из организма. Этот вид неспецифической иммунотерапии включает замену плазмы (плазмаферез), отмывание аутологических лейкоцитов, а также «деблокаду» выработки антител против блокирующих антител. С помощью таких методов можно добиться частичной регрессии опухолей и метастазов.

Пассивная иммунотерапия - вид терапии, при котором в организм вводят извне готовые эффекторы противоопухолевых реакций (противоопухолевые антитела, сенсibilизированные к антигенам клетки, ассоциированным с опухолью).

Иммуноглобулинотерапия разработана раньше других методов, но занимает в онкологической клинике небольшое место, если не считать широко распространенной гемотрансфузионной терапии, которую в определенной степени можно рассматривать как пассивную неспецифическую иммунотерапию ввиду того, что больной получает с перелитой кровью готовые антитела к множеству антигенов. Специфическая пассивная иммунотерапия разрабатывается пока только в эксперименте и успехи ее зависят от выделения специфического опухолевого антигена и, следовательно, от получения возможности выработки специфических (в том числе моноклональных) антител. С помощью противоопухолевых антисывороток удавалось достичь торможения или предотвращения развития экспериментальных опухолей, чаще вирусиндуцированных. Экспериментальные исследования по этой проблеме не привели к значительным достижениям: эффект от лечения аллогенными и гетерогенными антисыворотками был непостоянен и непредсказуем. Кроме того, проведение иммуноглобулинотерапии иногда вызывало усиление опухолевого роста у животных. Это препятствовало широкому внедрению специфической пассивной иммунотерапии в клинику.

Адоптивная иммунотерапия. Различают неспецифическую и специфическую адоптивную иммунотерапию. Первая рассчитана на увеличение возможностей иммунокомпетентных клеток за счет перелитых донорских, вторая - на разрушение опухоли в организме реципиента перелитыми лимфоцитами, обладающими специфическими противоопухолевыми детерминантами.

Адоптивная (от англ. to adopt - усыновлять, присваивать) иммунотерапия предусматривает инфузию в организм клеток или фракций этих клеток, способных опосредовать цитолитическое действие на антигенизмененные или чужеродные клетки. Этот вид иммунотерапии имеет преимущество перед активной иммунотерапией, так как не требует иммунокомпетентности организма, что очень важно при проведении ее у больных онкологическими заболеваниями, у значительной части которых наблюдается выраженный иммунодефицит.

Местная иммунотерапия направлена на активацию иммунных реакций в самой опухоли. Хорошо изученным методом является введение вакцины БЦЖ в узел опухоли и в область, прилегающую к новообразованию. В опухолях, инъецированных вакциной БЦЖ или остатком ее метанольной экстракции, развивается воспалительная реакция с инфильтрацией моноцитами и гистиоцитами, что приводит к дистрофическим и некротическим изменениям и заканчивается образованием гранулярной ткани, замещающей опухоль.

Комбинированная иммунотерапия. Развитие недостаточности иммунной системы при росте злокачественных новообразований обуславливает целесообразность двухэтапной иммунотерапии; I этап - иммунореабилитация, II - активация клеточно-опосредованных противоопухолевых иммунных реакций. Правомерность такого подхода к планированию иммунотерапии подтверждают данные о том, что методы специфической или неспецифической иммунотерапии не дают положительного эффекта у больных онкологическими заболеваниями на фоне значительного ослабления иммунокомпетентности организма. Нарушения иммунной системы при раке затрагивают функции клеток-эффекторов.

Разработаны различные варианты комбинированной иммунотерапии, включающие введение левамизола, вакцины БЦЖ, опухолевых вакцин и других иммуномодуляторов. Клинические исследования свидетельствуют о том, что комбинация различных видов иммунотерапии более эффективна, чем каждый из них в отдельности. Однако комбинированная иммунотерапия проводится еще эмпирически.

Определение оптимальных доз препаратов, последовательности различных воздействий на иммунную систему, их длительности требуют много усилий исследователей.

Иммуномодулирующая терапия рассчитана на повышение активности эффекторных клеток иммунной системы. Однако при этом может развиваться блокирование функций иммунокомпетентных клеток сформировавшимися в повышенных количествах антителами против опухолеассоциированных антигенов, комплексами антиген - антитело, а также вследствие повышения активности функций клеток-супрессоров. В таких случаях рекомендуется назначать средства, способствующие выведению комплексов антиген - антитело из организма: купренил (D-пеницилламин), спленин, унитиол и др. Повышать эффективность полихимиотерапии, лучевого лечения, снижать явления интоксикации и кратковременно уменьшать содержание ЦИК можно проведением гемосорбции угольными сорбентами.

**Заключение.**

Рак молочной железы является системным заболеванием, уже на ранних стадиях связанным с нарушениями состояния иммунной системы. Прогрессирующий рост опухоли сопряжен с нарастанием сдвигов клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета, с превалированием иммунодепрессивных механизмов: с активацией клеток-супрессоров, повышением уровня блокирующих факторов в сыворотке крови, угнетением эндокринной функции тимуса, усилением глюкокортикоидной функции коркового вещества надпочечников.

Важным аспектом лечения рака молочной железы является обычно проводимое удаление регионарных лимфатических узлов. Имеются разные мнения о роли регионарных лимфатических узлов при развитии рака молочных желез. С помощью исследования активности лимфоцитов *in vitro* показано, что функциональная активность лимфоцитов регионарных лимфатических узлов без метастазов значительно выше, чем клеток периферической крови. Поиск информативных маркеров рака молочной железы пока не завершается разработкой метода ранней специфической диагностики заболевания. Однако определение некоторых из них в пораженных тканях гистохимическими методами позволяет выявить даже единичную опухолевую клетку, что невозможно при применении обычных исследований. Для каждой больной можно подобрать индивидуально комплекс маркеров, который позволил бы объективизировать оценку эффективности лечения, своевременно сигнализировал бы о развитии рецидивов и метастазов.

С большими надеждами связаны исследования по разработке методов специфической и неспецифической, активной и пассивной иммунотерапии. Применение неспецифической активной иммунотерапии у больных раком молочной железы позволяет не только улучшить непосредственные результаты лечения, но и увеличить продолжительность безрецидивного периода и выживаемость больных, подвергшихся радикальному лечению. Это является основанием для более широкого использования и рационального комбинирования средств, повышающих функциональную активность иммунной системы.

**Литература:**

1. Александр С.К. Изучение мембранного антигена эпителиальных клеток молочной железы человека как маркера для радиоиммунной коррекции рака молочной железы. Иммунологические аспекты диагностики злокачественных новообразований. Москва, 2002, 237 с.
2. Александров Н.Н., Григорович Н.А., Рисина Д.Я., Фрадкин С.З. Изучение иммунологической реактивности больных дисгормональными гиперплазиями и раком молочной железы и влияние на нее некоторых видов лечения. Иммунология опухолей. Рига, «Зинатне», 2003, 37 с.
3. Боева М., Хаджикирова М., Дончев Т. Изменение иммунного статуса у больных раком молочной железы в процессе лечения. Иммунология опухолей. Рига, «Зинатне», 2003, 20 с.
4. Виторган Ю.Е. Клиническое применение иммунологических тестов при ранних формах рака молочной железы. Иммунологические аспекты диагностики злокачественных новообразований. Москва, 2006, С. 81-82.
5. Городилова В.В., Мандрик Э.В., Ермошина М.В. Опухолеассоциированные антигены из ткани рака молочной железы. Иммунология опухолей. Рига, «Зинатне», 2005, 452 с.
6. Гриневич Ю.А., Каменец Л. Я., Билинский Б.Т., Лобода В.И. Иммунология и иммунотерапия опухолей молочной железы. Киев, «Здоровье», 2005, С. 127-130.
7. Закенфельд Г.К., Берзиня В.Ю., Лея Д.П. Иммунокомпетентность организма больных диссеминированными формами рака молочной железы при полихимиотерапии. Иммунология опухолей. Рига, «Зинатне», 2004, С. 377-380.
8. Коханова И.Д., Соркин Э.Е. Иммуногистохимическое изучение некоторых антигенов молочной железы человека. Иммунологические аспекты диагностики злокачественных новообразований. Москва, 2001, С. 57-60.

9. Кочеткова В.А., Джубалиева С.К. Иммунологический тест в диагностике рака молочной железы. Иммунологические аспекты диагностики злокачественных новообразований. Москва, 1988, 53 с.
10. Куницына Т.А., Еремина О.Ф. Иммунокомпетентность организма больных раком молочной железы в процессе лечения и реабилитации. Иммунология опухолей. Рига, «Зинатне», 2000, С. 89-91.
11. Мандрик Э.В., Островцев Л.Д., Куприянов А.А. Иммунный ответ организма больных раком молочной железы на оперативное удаление опухоли. Иммунология опухолей. Рига, «Зинатне», 2004, 352 с.
12. Летягин В.П., Лактионов К.П., Высоцкая И.В., Котов В.А. Рак молочной железы. Москва, «Недра», 2003, С. 177-181.
13. Пол У. Иммунология. Москва, «Мир», 2002, С. 21-24.
14. Трапезников Н.Н., Кадагидзе З.Г., Купин В.И. Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных раком молочной железы. Иммунология опухолей. Рига, «Зинатне», 2000, С. 77-79.
15. Уманский Ю.А., Гудим-Левкович К.А., Мосиенко М.Д., Евсеева А.И. Соотношение специфических и неспецифических показателей иммунного ответа организма больных раком молочной железы. Иммунология опухолей. Рига, «Зинатне», 2000, С. 12-24.

## ТҮЙІН

Е.Ж. БЕКМУХАМБЕТОВ, А.К. КОЙШЫБАЕВ, Ж.К. САТЕНОВА,  
Н.М. КЕРЕЕВА, С.С. ТАЖИБАЕВ, А.З. ШАНАЕВ

### **СҮТ БЕЗДЕРІ РАГІНІҢ ЖҮРУ БАРЫСЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ ЖӘНЕ ОНЫ ДИАГНОСТИКАЛАУ МЕН ЕМДЕУДІҢ ҚАЗІРГІ ПРИНЦИПТЕРІ**

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина академиясы, Ақтөбе қаласы

Сүт безінің рагі бастапқы кезеңде ақ иммундық жүйенің ахуалының бұзылуы мен байланысқан жүйелік ауру болып табылады. Ісіктің үдемей өсуі жасуша-орталықтанған және гуморалды иммунитеттердің ауытқуымен, иммунодепрессиялаушы механизмдердің артуымен, супрессор-жасушалардың белсенді болуымен, қанның сарысуындағы тосқауылдық факторлардың деңгейінің артуымен, тимустың эндокриндік қызметінің нашарлауымен, бүйрек үсті безінің қыртысының глюкокортикоидтық қызметінің күшеюімен байланысты. Бұл ретте арнаулы және арнаулы емес, белсенді және белсенді емес иммунотерапияның әдістерін әзірлеу бойынша зерттеулер үлкен үміт күттіреді. Бұл иммундық жүйенің функционалды белсенділігін арттыратын дәрі-дәрмектерді кеңінен және рационалды кешендеу үшін қажетті негіз болып табылады.

## SUMMARY

E.ZH.BEKMUZHAMBETOV, A.K. KOISHYBAYEV, ZH.K. SATENOVA,  
N.M. KEREYEVA, S.S. TAZHIBAYEVA, A.Z. SHANAYEV

### **BIOLOGICAL PECULIARITIES OF BREAST CANCER COURSE AND MODERN PRINCIPLES OF ITS DIAGNOSTICS AND TREATMENT**

West Kazakhstan Marat Ospanov state medical academy, Aktobe city

Breast cancer is the systemic disease, in early stages it is connected with the disturbances of immune system state. The progressing growth of tumor linked with the augmenting of shifts of cellular mediated and humoral immunity with the prevalence of immune-suppressive mechanisms: with activation of suppressor cells, with the increase of the level of blocking factors in blood serum, inhibition of endocrine function of thymus, force of glucocorticoid function of cortex of the adrenal gland. The investigations for working out of methods of specific and nonspecific, active and passive immunotherapy are connected with our great hopes. It is the basis for more wide use and rational combination of means, increasing the functional activity of immune system.