Министерство здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации

**ВЛАДИВОСТОКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

Зав. кафедрой д.м.н., профессор Мотавкина Н.С.

**Иммунодиагностика и иммунотерапия рака молочной железы.**

***(реферат)***

**Исполнитель:**

Невожай Д.В., 301 гр. лечебного факультета

**Владивосток, 1998 г.Содержание**

Введение. Актуальность темы.

Глава 1. Иммунодиагностика опухолей молочной железы.

Глава 2. Иммунотерапия больных раком молочной железы.

Заключение.

Список литературы.

3

4

9

16

18

**Введение. Актуальность темы.**

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 России онкологические заболева­ния продолжают занимать второе место после сердечно-сосудистых. Это обусловливает 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.

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

**Глава 1. 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 метастазов.

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

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

1. быть селективно свя­занными с опухолевым ростом;
2. концентрация их в сыворотке крови или моче должна коррели­ровать с размером опухоли;
3. 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, адренокортикотропный гормон);
* ферменты - фосфатазы, лактатдегидрогеназы и др.;
* продукты обмена - креатин, гидроксипролин, полиамины, свободная ДНК;
* белки плазмы - ферритин, церулоплазмин, β-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 ДF3. Антитела ДF3 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. Радиоиммунологическим мето­дом установлено, что у 76 % больных содержание этого антигена в плазме крови составляет выше 150 ед/мл, а у 33 из 36 здоровых женщин - ниже 150 ед/мл. Поскольку высокое содержание антигена ДРЗ выявляли у 27 % больных гепатомой и 47 % боль­ных раком яичников, определение этого антигена в плазме крови можно использовать лишь для контроля течения рака молочной железы.

В клетках первичного рака молочной железы и метастазов этой опухоли содержится антиген эпителиальных мембран. Антисыво­ротку против этого антигена молочной железы человека получали иммунизацией кроликов обезжиренными мембранами лактирующих эпителиальных клеток. 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 аспиратов 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 непрямым 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 (раковоэмбриональный антиген, тканевый полипептидный антиген, ферритин, β-микроглобулин). Онкофетальные антигены не яв­ляются специфичными к опухолевым клеткам, но могут содержаться в них в повышенных количествах.

Раковоэмбриональный 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 мес 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 метастазов 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 метастазов. Содер­жание ТПА быстро уменьшалось 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 мес. до клинического выявления рецидивов или метастазов.

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 увеличение 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 метастазов 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 метастазов, особенно в печени. Точнее разграничивать больных раком молочной железы с метастазами и без метастазов можно при одновременном определении содержания в крови фер­ритина и РЭА.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что диагности­ка рака молочной железы, его рецидивов и метастазов 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.

**Глава 2. Иммунотерапия больных раком молочной железы.**

Основными положениями иммунологии опухолей, которые создали теоретические предпосылки для иммунотерапии, являются следующие:

1) клетки опухолей экспрессируют на поверхностной мембране антигены, отличающиеся от нормальных;

2) при экспериментальном канцерогенезе и предраковых забо­леваниях человека наблюдается недостаточность иммунной системы;

3) клинически выявляемый рост новообразований происходит при нарушении состояния иммунной системы, которое усугубляется противоопухолевым лечением;

4) 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 иммунотерапия.**

*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:

1. специфический антиген рака молоч­ной железы не выделен, применение опухолевых клеток или их компонентов уменьшает терапевтический эффект и может вызывать побочные явления (аллергию, аутоиммунные реакции);
2. 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 накожно, внутрикожно, перорально и непосред­ственно в опухоль.

Препарат оказывает разностороннее влияние на иммунную си­стему больного. Реакция организма на вакцину БЦЖ многосту­пенчата. На первом этапе (специфическом) БЦЖ распознается защитными системами организма. Второй этап — это мобилизация и активация макрофагов под влиянием гуморальных факторов, продуцируемых сенсибилизированными 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 обусловливают гипергликемию, повышают неспецифичес­кую резистентность организма, стимулируют антителообразование. Среди дрожжевых полиса-харидов 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 для.

Производные имидазола*.* Из этой группы препаратов наибольшее распространение получил левамизол. Исследованы так­же иммуномодулирующие свойства дибазола, камизола, кобальт-содержащих производных имидазола.

Левамизол способен стимулировать интерферонообразование и активировать 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 антиток­сическую 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 β- и γ-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 аутологичных 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, сенсибилизированные 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 опухолевую.

**Комбинированная иммунотерапия.** Развитие недостаточности иммунной системы при росте злокачественных новообразований обу­словливает 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 развиться 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 полихимотерапии, 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 иммунодепрессирующих 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 (РБТЛ на ФГА, торможения миграции лейкоцитов в присутствии ассоциированных с опухолью антигенов и др.), показано, что функциональная активность лимфоцитов ре­гионарных лимфатических узлов без метастазов значительно выше, чем клеток периферической крови. Это различие особенно выражено в реакциях на опухолевые антигены. На основании этого R. Ellies и соавторы (1975) рекомендуют при I стадии рака молочной желе­зы проводить лишь мастэктомию без удаления регионарных лимфа­тических узлов.

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. Данные литературы последних лет подтвердили положение, выдвинутое Ж. Матэ о том, что иммунотерапия может быть эффективна у больных, у которых удалена основная масса опухолевых клеток.

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.

**Список литературы.**

1. Александер С. К. // Изучение мембранного антигена эпителиальных клеток молочной железы человека как маркера для радиоиммунной коррекции рака молочной железы. Сборник: Иммунологические аспекты диагностики злокачественных новообразований. Москва, 1988.
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. Сборник: Иммунология опухолей. Рига, "Зинатне", 1982.
3. Боева М., Хаджикирова М., Дончев Т. // Изменение иммунного статуса у больных раком молочной железы в процессе лечения. Сборник: Иммунология опухолей. Рига, "Зинатне", 1982.
4. Виторган Ю.Е. // Клиническое применение иммунологических тестов при ранних формах рака молочной железы. Сборник: Иммунологические аспекты диагностики злокачественных новообразований. Москва, 1988.
5. Городилова В.В., Мандрик Э.В., Ермошина М.В. // Опухолеассоциированные антигены из ткани рака молочной железы. Сборник: Иммунология опухолей. Рига, "Зинатне", 1982.
6. Гриневич Ю.А., Каменец Л. Я., Билынский Б.Т., Лобода В.И. Иммунология и иммунотерапия опухолей молочной железы. Киев, "Здоровья", 1990.
7. Закенфельд Г.К., Берзиня В.Ю., Лея Д.П. // Иммунокомпетентность организма больных диссеминированными формами рака молочной железы при полихимиотерапии. Сборник: Иммунология опухолей. Рига, "Зинатне", 1982.
8. Коханова И.Д, Соркин Э.Е. // Иммуногистохимическое изучение некоторых антигенов молочной железы человека. Сборник: Иммунологические аспекты диагностики злокачественных новообразований. Москва, 1988.
9. Кочеткова В.А, Джубалиева С.К. // Иммунологический тест в диагностике рака молочной железы. Сборник: Иммунологические аспекты диагностики злокачественных новообразований. Москва, 1988.
10. Куницына Т.А., Еремина О.Ф. // Иммунокомпетентность организма больных раком молочной железы в процессе лечения и реабилитации. Сборник: Иммунология опухолей. Рига, "Зинатне", 1982.
11. Мандрик Э.В., Островцев Л.Д., Куприянов А.А. // Иммунный ответ организма больных раком молочной железы на оперативное удаление опухоли. Сборник: Иммунология опухолей. Рига, "Зинатне", 1982.
12. Летягин В.П., Лактионов К.П., Высоцкая И.В., Котов В.А. Рак молочной железы. Москва, 1996.
13. Пол. У. Иммунология. Москва, "Мир", 1989.
14. Трапезников Н.Н., Кадагидзе З.Г., Купин В.И. // Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных раком молочной железы. Сборник: Иммунология опухолей. Рига, "Зинатне", 1982.
15. Уманский Ю.А., Гудим-Левкович К.А., Мосиенко М.Д., Евсеева А.И. // Соотношение специфических и неспецифических показателей иммуного ответа организма больных раком молочной железы. Сборник: Иммунология опухолей. Рига, "Зинатне", 1982.