

- Довженко, А. Я. Базилевич, І. О. Волошенко [та ін.] // *Новости медицины и фармации. Кардиология.* - 2011. - № 368. - Электронный ресурс. Режим доступа до журналу : <http://www.mif-ua.com/archive/article/17732>
- Самогальська О. Є. Вплив лізиноприлу на прояви портальної гіпертензії при алкогольних цирозах печінки / О. Є. Самогальська, Н. В. Лобанець // *Світ медицини та біології.* - 2010. - № 2. - С. 151 - 154.
- ACE inhibition and AT1-receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats / J. E. Toblli, M. C. Munoz, G. Cao [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* - 2008. - № 16 (4). - P. 770 - 776.
- An angiotensin II type 1 receptor antagonist, olmesartan medoxomil, improves experimental liver fibrosis by suppression of proliferation and collagen synthesis in activated hepatic stellate Cells / N. Kurikawa, M. Suga, S. Kuroda [et al.] // *British Journal of Pharmacology.* - 2003. - Vol. 139. - P. 1085 - 1094.
- Angiotensin-converting enzyme inhibitor enhances liver regeneration following partial hepatectomy: involvement of bradykinin B2 and angiotensin AT1 receptors / K. Yayama, K. Sugiyama, R. Miyagi [et al.] // *Biol Pharm Bull.* - 2007. - № 30 (3). - P. 591 - 594.
- Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on liver regeneration in rats / F. S. Ramalho, L. N. Ramalho, O. Castro-e-Silva [et al.] // *Hepatogastroenterology.* - 2002. - № 49 (47). - P. 1347 - 1351.
- Effect of lisinopril on rat liver tissues in L-NAME induced hypertension model / A. Gokcimen, A. Kocak, S. Kilbas [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* - 2007. - № 296 (1-2). - P. 159 - 164.
- Essential hypertension and chronic viral hepatitis / G. Parrilli, F. Manguso, L. Orsini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* - 2007. - № 39 (5). - P. 466 - 472
- Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska, B. G. Papouchado, Z. Li [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2008. - № 103. - P. 1372 - 1379.
- Inhibition of angiotensin II action protects rat steatotic livers against ischemia-reperfusion injury / A. Casillas-Ramirez, M. Amine-Zaouali, M. Massip-Salcedo [et al.] // *Crit. Care Med.* - 2008. - № 36 (4). - P. 1256 - 1266.
- Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease / S. J. Cleland, J. R. Petrie, S. Ueda [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* - 1998. - № 25 (3-4). - P. 175 - 184.
- Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men / S. H. Park, B. I. Kim, J. W. Yun [et al.] // *J. Gastroenterol Hepatol.* - 2004. - № 19 (6). - P. 694 - 698.
- Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications / J. S. Lubel, C. B. Herath, L. M. Burrell [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2008. - № 23 (9). - P. 1327 - 1338.
- Rockey D. C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - Vol. 3. - P. 95 - 107.
- Song J. C. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update / J. C. Song, C. M. White // *Clin. Pharmacokinet.* - 2002. - № 41 (3). - P. 207 - 224.
- Sowers J. R. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis / J. R. Sowers, P. S. Sowers, J. D. Peuler // *J. Lab. Clin. Med.* - 1993. - № 123. - P. 647 - 652.
- Sutherland J. P. The metabolic syndrome and inflammation / J. P. Sutherland, B. McKinley, R. H. Eckel // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* - 2004. - № 2. - P. 82 - 104.

Рыкало Н.А., Береговенко Ю.М.

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Резюме. В обзорной статье приведены современные литературные данные о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе болезней печени. Обсуждаются перспективы использования ингибиторов данной системы, в качестве патогенетического лечения хронических диффузных болезней печени, которые сопровождаются портальной и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: болезни печени, патогенез, ренин-ангиотензиновая система.

Rykalo N.A., Berehovenko Y.M.

THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN LIVER DISEASE

Summary. In the review of the article the current literature data on the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of liver diseases are presented. The perspective inhibitors of this system, as a pathogenetic treatment of chronic diffuse liver diseases that are accompanied by portal and arterial hypertension are discussed.

Key words: liver disease, pathogenesis, renin-angiotensin system.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2014 р.

Рикало Надія Анатоліївна - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова rikalo77@mail.ru

Береговенко Юлія Михайлівна - старший лаборант кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова julia.bereg@mail.ru

© Маєвський О.Є.

УДК: 618.19-006.6-07:615.37

Маєвський О.Є.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ З ВИКОРИСТАННЯМ ОНКОМАРКЕРІВ, СПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ

Резюме. Статистичні дані останніх років свідчать про невпинне зростання захворюваності і смертності від раку молочної залози в різних країнах. У теперішній час ця патологія займає перше місце в структурі захворюваності жінок, а частота

виникнення невинно росте в різних вікових групах. Значні зусилля онкологів, спрямовані на боротьбу з цією недугою все ще не призвели до очікуваного результату, оскільки понад 50% хворих на злоякісні новоутворення звертаються до медичних установ на пізніх стадіях захворювання. У статті проаналізовані сучасні літературні дані щодо раку молочної залози, етіологічних чинників захворювання, сучасних методів діагностики та лікування а також профілактичних заходів, спрямованих на раннє виявлення цієї патології і надання вчасної медичної допомоги.

Ключові слова: *рак молочної залози, моноклональні антитіла, алгоритм методів лікування, активна та пасивна специфічна імунотерапія.*

Мета дослідження на основі літературних даних виявити основні етіологічні фактори, сучасні методи діагностики та лікування раку молочної залози.

У структурі смертності населення України онкологічні захворювання продовжують займати друге місце після серцево-судинних. Серед них рак молочної залози займає перше місце серед усіх локалізацій. Це обумовлює актуальність розробки нових і вдосконалення існуючих методів діагностики даної патології. Надзвичайна складність канцерогенезу і труднощі раннього виявлення захворювання ставлять завдання першорядної важливості - вибір оптимального варіанта лікування [Іванова, 2008].

Рак молочної залози є системним захворюванням, вже на ранніх стадіях пов'язаним з порушеннями стану імунної системи. Прогресуючий ріст пухлини обумовлений наростанням порушень клітинно-опосередкованого і гуморального імунітету, з превалюванням імунодепресуючих механізмів: з активацією клітин-супресорів, підвищенням рівня блокуючих чинників в сироватці крові, пригніченням ендокринної функції тимуса, посиленням глюкокортикоїдної функції коркової речовини надниркових залоз [Осинський, 2010].

За останні 15 років досягнуті успіхи в дослідженні імунології та імунотерапії раку молочної залози. Ця пухлина розвивається на основі виражених порушень імунної системи, наявності передпухлинних процесів. Тому виникає необхідність подальшого вивчення стану імунної системи та розробці на цій основі більш ефективних схем лікування хворих на рак молочної залози з включенням імунотерапії. Найбільш критичним фактором, що визначає успіх лікування раку молочної залози, є ступінь поширеності пухлинного процесу в період постановки діагнозу. Однак не менш ніж у 50% хворих на рак молочної залози при першому зверненні до лікаря виявляється інвазивний локальний ріст пухлини або метастази у віддалені органи. У зв'язку з цим актуальну проблему представляє розробка методів раннього виявлення злоякісних пухлин молочної залози, що дозволить своєчасно проводити радикальне лікування і підвищувати його ефективність. Однак визначення поширеності раку молочної залози має багато труднощів. Мікрометастази в регіонарних лімфатичних вузлах і віддалених органах виявити звичайними клінічними методами практично неможливо. Виявлення пухлинних маркерів дозволяє діагностувати рак молочної залози в початкових стадіях, а також оцінити ефективність терапії та прогнозувати результати [Золотарева, 2004].

Одним із найсучасніших методів діагностики раку

молочної залози є використання онкомаркерів. В практичній онкології вони повинні відповідати кільком вимогам: бути селективно пов'язаними з пухлинним ростом; їх концентрація у сироватці крові або сечі повинна корелювати з розміром пухлини; вони повинні виявлятися до клінічного прояву рецидивів. В даний час не існує пухлинних маркерів, що повністю відповідають перерахованим вимогам. Діагностична значимість багатьох пухлинних маркерів, що визначається специфічною чутливістю, різна. Тому тільки деякі з них представляють практичний інтерес. Треба зауважити, що саме динаміка рівня маркера є більш важливою, ніж одичне значення рівня, взяте саме по собі. Швидкість зростання пухлинного маркера зазвичай дозволяє зробити висновок про природу прогресування захворювання, зокрема, про метастазування. Рецидивування або метастазування може бути виявлене за допомогою пухлинних маркерів більш ніж за 6 місяців до клінічної маніфестації [Крохина, 2003].

Маркери пухлинного росту поєднують у наступні класи: імунологічні - асоційовані з пухлиною; ектопічні гормони (адренкортикотропний гормон); ферменти - фосфатази, лактатдегідрогенази та ін.; продукти обміну - креатин, гідроксипролін, поліамінів, вільна ДНК; білки плазми - феритин, церулоплазмін, мікроглобулін; білкові продукти розпаду пухлин.

До найбільш перспективних слід віднести пухлинно-специфічні антигени, виявлення моноклональних антитіл з метою вчасної діагностики та лікування.

Численні дослідження [Довгалюк, 2001] були спрямовані на виявлення антигенів, асоційованих з раком молочної залози, на поверхневій мембрані та в цитоплазмі пухлинних клітин. Для оцінки ступеня диференціювання пухлинних клітин молочної залози і встановлення прогнозу, існують серії моноклональних антитіл. Маркером диференціювання епітеліальних клітин молочної залози є антиген, що виявляється моноклональними антитілами DF3. Антитіла DF3 були вперше отримані при імунізації миші фракцією, збагаченою мембранами клітин раку молочної залози. Епітеліальний антиген клітин молочної залози - високомолекулярний глікопротеїд. Підвищений рівень цього антигену визначається в плазмі крові хворих на рак молочної залози. Радіоімунологічним методом встановлено, що у 76% хворих вміст цього антигену у плазмі крові становить вище 150 од/мл, а у 33 з 36 здорових жінок - нижче 150 од/мл. [Храмцов, 2011].

У клітинах первинного раку молочної залози і метастазів цієї пухлини міститься антиген епітеліальних

мембран. Антисироватки проти цього антигену отримували шляхом імунізації кролів знежиреними мембранами лактуючих епітеліальних клітин [Вторушин, 2006]. У нормальних тканинах молочної залози антиген епітеліальних мембран локалізується на мембранах епітеліальних клітин, які вистилають протоки. У клітинах раку молочної залози цей антиген виявляють не тільки на мембранах, але і в цитоплазмі епітеліальних клітин, а нерідко і на мембранах прилеглих клітин. Аналогічні дані отримані при дослідженні метастазів раку молочної залози [Аникеева, 2006]. Імуногістохімічні методи дослідження аспіратів кісткового мозку дозволяють виявляти мікрометастази раку молочної залози, що є неможливим при гістологічному дослідженні [Копнин, 2000].

У зрізах тканини раку молочної залози за допомогою моноспецифічного IgG непрямым імунопероксидазним методом був ідентифікований антиген, імунологічно ідентичний глікопротеїду gp 52 вірусу раку молочної залози миші з молекулярною масою 52. Встановлено, що антиген раку молочної залози людини перехресно реагує з поліпептидною частиною gp 52. Позитивну реакцію з антисироваткою проти антигену gp 52 спостерігали тільки в зрізах тканини раку молочної залози (приблизно в 50% випадків). У тканинах доброякісних пухлин цей антиген не виявлявся. Вміст антигену, що перехресно реагує з gp 52 вірусу в пухлинній тканині, істотно вищий при більш агресивних гістологічних типах раку молочної залози. Імуногістохімічний метод для виявлення цього антигену успішно застосовували для діагностики раку молочної залози, особливо при внутрішньопротоковій локалізації. Але не завжди в малігнізованих клітинах молочної залози виявляли цей антиген, в різних блоках з однієї й тієї ж пухлини можна отримати негативну та позитивну реакцію. З огляду на клітинну гетерогенність раку молочної залози, необхідно досліджувати не менш ніж 3 тканинних блоки [Кушлинський, 2001].

До групи онкофетальних антигенів відносять білки, які зазвичай виявляються в нормі в тканинах і рідинах плоду, плаценті і в багатьох злоякісних новоутвореннях (раковомембрональний антиген, тканинний поліпептидний антиген, феритин, мікроглобулін). Ці антигени не є специфічними до пухлинних клітин, але можуть утримуватися в них в значній кількості.

Раковомембрональний антиген визначають у сироватці крові, сечі, плевральному ексудаті, асцитичній рідині при злоякісних новоутвореннях. Серед хворих на рак молочної залози високий рівень PEA відзначається у 20-53% осіб.

У міру розповсюдження пухлинного процесу в молочної залозі рівень PEA в крові підвищується, але це залежить не стільки від розмірів пухлини, скільки від масивності ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів. Отже, підвищена концентрація PEA в крові до операції дає підставу запідозрити їх ураження. Час-

тота збільшення вмісту PEA у хворих на рак молочної залози з метастазами залежить від їх локалізації. При локалізації метастазів у м'яких тканинах рівень PEA підвищений у 66% хворих, у вісцеральних органах - у 59%, в різних органах одночасно - у 82%.

У деяких хворих збільшення вмісту PEA в крові на 2 - 10 місяців передувало появі клінічних ознак рецидивування пухлини. Таким чином, визначення PEA в сироватці крові не може бути з успіхом застосовано для діагностики I-II стадій раку молочної залози в зв'язку з його низькою специфічністю, але може надати велику користь для виявлення рецидивів і метастазів у віддалений період після операції, оцінки ефективності лікування. При тривалому спостереженні у 70 - 90% хворих на рак молочної залози з підвищеним рівнем PEA в крові була виявлена кореляція між цим показником і клінічним перебігом захворювання [Кушлинський, 2009].

За даними [Стенина, 2010] тканинний поліпептидний антиген (ТПА) наявний в ембріональних тканинах і в різних типах злоякісних новоутворень. При I-II стадіях раку молочної залози середні показники концентрації ТПА в сироватці крові не відрізняються від норми, але частота підвищених рівнів зростає в міру поширеності процесу. У хворих на рак молочної залози з метастазами частота випадків (60 - 64%) підвищеного його рівня в крові більше, ніж у хворих без метастазів.

Визначення вмісту ТПА можна використовувати для оцінки прогнозу та ранньої діагностики віддалених метастазів.

При паралельному визначенні рівня PEA і ТПА в крові хворих на рак молочної залози відзначено, що вони слабо корелюють. Бувають випадки, коли вміст ТПА в крові підвищений, а концентрація PEA - в нормі. Підвищення рівня ТПА в крові частіше спостерігається при прогресуванні пухлинного процесу, а збільшення вмісту PEA - при регресії новоутворення. Тому одночасне визначення концентрацій PEA і ТПА збільшує точність діагностики раку, оцінки ефективності лікування та прогнозу [Кадагидзе, 2002].

Рівень феритину в крові істотно підвищений при наявності метастазів раку молочної залози, особливо в печінці. Концентрація феритину в сироватці крові особливо велика (більш ніж у 10 разів перевищує норму) при вкрай несприятливому за прогнозом набряково-інфільтративному раку молочної залози. У хворих злоякісними пухлинами з'являються ізоферитини, які не зустрічаються в організмі здорових людей. Вони являють собою кислі ізоформи, які містяться також в ембріональних тканинах. Таким чином, визначення рівня феритину в сироватці крові при раку молочної залози можна використовувати лише для діагностики метастазів, особливо в печінці. Точніше розмежовувати хворих на рак молочної залози з метастазами і без метастазів можна при одночасному визначенні змісту в крові феритину і PEA.

Лікування. Імуноterapia (активна та пасивна) з ча-

сом може виявитися найбільш перспективним методом лікування пухлин, так як є фізіологічно адекватним методом, що відновлює природні сили організму для боротьби з неопластичним процесом.

Активна специфічна імунотерапія. Метою її є індукція в організмі онкологічної хворої імунних реакцій проти асоційованих з пухлиною антигенів. Вакцини готують з нативних або, частіше, вбитих опроміненням або хімічними препаратами пухлинних клітин. Для посилення імуногенності клітини неоплазм обробляють речовинами, які діють на їх мембрану (нейрамінідазою, блокаторами сульфгідрильних груп, вірусами і ін.), а також застосовують методи гібридизації пухлинних і нормальних клітин.

Застосування неспецифічної активної імунотерапії засновано на припущенні, що протипухлинна резистентність є частиною загальної імунної реактивності організму. Цей вид імунотерапії спрямований на активацію імунологічних реакцій, опосередкованих Т- і В-лімфоцитами, природними кілерами і макрофагами. В якості неспецифічних стимуляторів застосовують бактеріальні вакцини, полісахаридні препарати (зімозан, манозін, проперміл, глюкан, продігіозан, пірогенал), інтерферон і біологічно-активні фактори тимуса, індуктори ендогенного інтерфероноутворення та тимічної сироваткової активності [Макаренко, 2004].

Бактеріальні вакцини та препарати. Вакцина БЦЖ - одна з найбільш поширених імуномодуляторів. Препарат має різнобічний вплив на імунну систему хворого. Реакція організму на вакцину БЦЖ багатоступенева. На першому етапі (специфічному) БЦЖ розпізнається захисними системами організму. Другий етап - це мобілізація і активація макрофагів під впливом гуморальних факторів, що продукуються сенсibiliзованими Т-лімфоцитами. Під впливом вакцини БЦЖ збільшується вироблення Т-лімфоцитами мітогенних субстанцій, що може мати значення в посиленні їх цитотоксичною активності. У той же час вакцина БЦЖ може підвищувати активність клітин-супресорів, що призводить до пригнічення імунітету. Великого поширення в онкологічній клініці отримали препарати полісахаридимікробного і дріжджового походження: проперміл, зімозан, глюкан, маннозін, лентінон, продігіозан, хрестин. Препарати, виготовлені з дріжджових полісахаридів, перспективні. Вони мало токсичні, мало пірогенні, не дратують тканин і мають значну біологічну активність [Гершанович, 2004].

Багато полісахаридів дріжджового походження мають седативний вплив, а також збільшують продукцію гормонів надниркових залоз і обумовлюють гіперглікемію, підвищують неспецифічну резистентність організму, стимулюють антитілоутворення. Серед дріжджових полісахаридів найбільш повно вивчений зімозан. Цей препарат не чинить прямої цитотоксичної дії на пухлинні клітини, але пригнічує ріст пухлин, знижує метастазування. Одночасне застосування імуностимуляторів та хіміотерапії показало, що глюкан підвищує

протипухлинну дію циклофосфану, при цьому збільшується ефективність хіміотерапії і зменшується її токсичність.

З групи похідних імідазолу найбільшого поширення набув левамизол. Досліджено також імуномодулюючі властивості дибазолу, камізолу, кобальт-вмісних похідних імідазолу. Левамизол здатний стимулювати інтерфероноутворення та активувати функцію лімфоцитів. Він майже вибірково стимулює клітинний імунітет, і в цьому відношенні імітує дію гормону тимуса. Левамизол відновлює ефекторні функції периферичних Т-лімфоцитів і фагоцитів, стимулює дозрівання Т-лімфоцитів аналогічно дії гормонів тимуса.

Таким чином, левамизол відновлює порушення клітинного імунітету і взаємодії Т-і В-лімфоцитів.

Спленін - біологічно активний препарат, екстракт селезінки великої рогатої худоби. Спленін широко апробовано в клініці, але при лікуванні раку молочної залози його ефективність вивчена недостатньо. Відзначено, що цей препарат поліпшує загальний стан іноперабельних хворих (зменшує біль, поліпшує клітинний склад крові, підвищує апетит), послаблює важкість перебігу променевих реакцій, активує антиоксидичну функцію печінки. Спленін має протизапальну і протиалергічну дію, опосередковану гормонами коркової речовини надниркових залоз. Багатогранність дії препарату пов'язують із стабілізуючим впливом його на плазматичні мембрани клітин, лізосом і внутрішньоклітинних утворень [Журавлева, 2004].

Особливий інтерес представляють дослідження впливу спленіна на імунну систему. В експерименті показано, що введення препарату після ін'єкції антигену (чужорідних еритроцитів) пригнічує розвиток аутоімунної клітинної реакції, але стимулює специфічну імунну клітинну відповідь: Ін'єкції препарату в період імунізації тварин підсилюють антитілоутворення. За допомогою спленіна можна нормалізувати кількісні та функціональні показники Т-системи імунітету, активність фагоцитуючих клітин. В онкологічній клініці інтерферон стали застосовувати відразу після успішних експериментальних досліджень. Позитивний терапевтичний ефект, отриманий при включенні лікування інтерфероном в комбіновану терапію хворих різними злоякісними новоутвореннями, у тому числі на рак молочної залози. У 29% хворих на рак молочної залози, які отримували лікування застосуванням інтерферону, відзначена повна або часткова ремісія [Бурдина, 2004]. У механізмі протипухлинної дії інтерферону виділяють його імуномодулюючі властивості і безпосередній вплив на пухлинні клітини. Отримані дані про те, що інтерферон стимулює кілерну активність Т-лімфоцитів і макрофагів, продукцію антитіл. Інтерферон також активує неспецифічні фактори протипухлинного захисту. Пряма дія його на клітини неоплазм пов'язана зі здатністю гальмувати проліферацію, посилювати експресію пухлинно-асоційованих антигенів. Крім того, практичне зна-

чення можуть мати дані про те, що комбіноване застосування інтерферонів у багато разів підвищує їх протипухлинну дію.

Таким чином, застосування інтерферону в клініці було ефективно у деяких хворих, але слід пам'ятати, що необґрунтована дозування препарату може призвести до стимуляції пухлинного росту. Необхідні подальші дослідження з метою оцінки протипухлинної дії інтерферону, розробки оптимальних доз і схем введення препарату, раціонального поєднання його з променевою терапією і хіміотерапією. Подальший прогрес у цьому виді імунотерапії буде пов'язаний з отриманням високоочищених препаратів інтерферону на основі біотехнології [Генне, 2002].

Пасивна імунотерапія - вид терапії, при якому в організм вводять ззовні готові ефектори протипухлинних реакцій (протипухлинні антитіла, сенсibiliзовані до антигенів клітини, що асоціюються з пухлиною).

Імуноглобулінотерапія розроблена раніше інших методів, але займає в онкологічній клініці невелике місце, якщо не враховувати поширену гемотрансфузійну терапію, яку певною мірою можна розглядати як пасивну неспецифічну імунотерапію з огляду на те, що хворий отримує з перелитою кров'ю готові антитіла до безлічі антигенів. Специфічна пасивна імунотерапія розробляється поки тільки в експерименті та її успіхи залежать від виділення специфічного пухлинного антигену і, отже, від отримання можливості вироблення специфічних (у тому числі моноклональних) антитіл. За допомогою протипухлинних антисироваток вдавалося досягти гальмування або запобігання розвитку експериментальних пухлин, частіше вірус-індукованих. Експериментальні дослідження з цієї проблеми з використанням негетерогенних антисироваток були досить непередбачуваними. Крім того, проведення імуноглобулінотерапії іноді викликало посилення пухлинного росту у тварин. Це перешкоджало широкому впровадженню специфічної пасивної імунотерапії в клініку [Козлов, 2002].

Адаптивна імунотерапія. Розрізняють неспецифічну і специфічну адаптивну імунотерапію. Перша розрахована на збільшення можливостей імунокомпетентних клітин за рахунок переливання донорської крові, друга - на руйнування пухлини в організмі реципієнта лімфоцитами, що володіють специфічними протипухлинними детермінантами.

Комбінована імунотерапія. Розвиток недостатності імунної системи при зростанні злоякісних новоутворень обумовлює доцільність двохетапної імунотерапії; I етап - імунореабілітації, II - активація клітинно-опосередкованих протипухлинних імунних реакцій. Правомірність такого підходу до планування імунотерапії підтверджують дані про те, що методи специфічної або неспецифічної імунотерапії не дають позитивного ефекту у хворих на онкологічні захворювання на тлі значного ослаблення імунокомпетентності організму. Порушення

імунної системи при раку молочної залози негативно впливають на функції клітин-ефекторів.

Розроблено різні варіанти комбінованої імунотерапії, включають введення левамізолу, вакцини БЦЖ, пухлинних вакцин та інших імуномодуляторів. Клінічні дослідження свідчать про те, що комбінація різних видів імунотерапії більш ефективна, ніж кожний з них окремо [Пак, 2013]. Однак комбінована імунотерапія проводиться ще емпірично. Визначення оптимальних доз препаратів, послідовності різних впливів на імунну систему, їх тривалості вимагають багато зусиль дослідників.

Імуномодуюча терапія розрахована на підвищення активності ефекторних клітин імунної системи. Однак, при цьому може розвинути блокування функцій імунокомпетентних клітин. Підвищувати ефективність поліхіміотерапії, променевого лікування, знижувати явища інтоксикації і короточасно зменшувати утримання ЦВК можна проведенням гемосорбції вугільними сорбентами [Венедиктова, 2001].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Пошук нових інформативних маркерів раку молочної залози поки що не завершується розробкою методу ранньої специфічної діагностики захворювання. Однак визначення деяких з них в уражених тканинах гістохімічними методами дозволяє виявити навіть одиничну пухлинну клітину, що неможливо при застосуванні звичайних досліджень. Для кожної хворої можна підібрати індивідуально комплекс маркерів, що дозволив би об'єктивізувати оцінку ефективності лікування, своєчасно сигналізувати про розвиток рецидивів і метастазів.

2. Наведені дані свідчать про те, що діагностика раку молочної залози, його рецидивів і метастазів за допомогою відомих маркерів недостатньо ефективна. Це можна пояснити гетерогенністю морфологічної і гістохімічної структури пухлин молочної залози, в тому числі гетерогенність наявності та концентрації маркерів.

Тому, підхід до застосування визначення вмісту маркерів з метою діагностики, оцінки ефективності лікування і прогнозу має полягати в індивідуальному підборі для хворої комплексу продукованих пухлиною маркерів.

3. Застосування неспецифічної активної імунотерапії у хворих на рак молочної залози дозволяє не тільки поліпшити безпосередні результати лікування, але й збільшити тривалість безрецидивного періоду і виживання хворих, які піддавалися радикальному лікуванню. Це є підставою для більш широкого використання та раціонального комбінування засобів, що підвищують функціональну активність імунної системи.

Використання вже апробованих та розробка нових методів ранньої діагностики та імунотерапії пухлин в подальшому повинні бути націлені на корекцію імунної системи при проведенні специфічної терапії і на зменшення ускладнень лікування.

Список літератури

- Аникеева Н. В. Роль рецепторов эстрогенов, прогестерона, андрогенов, онкобелка HER-2, антигена Ki-67 в прогнозе рака молочной железы : дис. канд. биол. наук / Аникеева Н. В. - СПб., 2006. - С. 138.
- Базальноподобный (тройной негативный) рак молочной железы: молекулярные особенности, течение и возможные терапевтические подходы / М. Стенина, М. Фролова, М. Скрыпникова, С. Тюляндин // Вестн. Рос. АМН. - 2002. - № 1. - С. 4 - 8.
- Биологические маркеры опухолей в клинике достижения, проблемы, перспективы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн, Л. К. Овчинникова [и др.] // Росс. биотерапевтический журнал. - 2009. - Т. 8, № 3. - С. 95 - 102.
- Венедиктова М. Г. Применение ликопада для коррекции иммунного статуса больных аденокарциномой эндометрия / М. Г. Венедиктова, М. А. Демидова, Н. В. Галимская // Тезисы докладов VIII Росс. нац. конгресса "Человек и лекарство", 2 - 6 апреля 2001 г. - Москва, 2001. - С. 294.
- Вторушин В. Особенности экспрессии рецепторов половых гормонов при инфилтративном протоковом раке молочной железы : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / В. Вторушин. - Томск, 2006. - С. 23.
- Гене Г. П. Применение иммуностимулятора галавит на фоне химиотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы / Гене Г. П. - 2002. - 213
- Гершанович М. Л. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей / М. Л. Гершанович, В. А. Филлов, А. А. Акимов // Росс. биотерапевтический журнал. - 2004. - № 3. - С. 9 - 15.
- Довгалюк А. З. Рак молочной железы. Этиология, клиника, диагностика, лечение, вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации / Довгалюк А. З. - С-Пб., 2001. - С. 99 - 104.
- Золотарева Т. Г. Комплексная диагностика и коррекция иммунологических нарушений у больных раком молочной железы / Золотарева Т. Г. - 2004. - С. 215.
- Иванова О. С. Клинико-морфологические особенности наследственного рака молочной железы / Иванова О. С. - 2008. - С. 317.
- Козлов С.В., Жестков А.В. Иммуномодулирующая терапия при онкологических заболеваниях. // Элементы клин. онкологии. - 2002. - С. 18 - 22.
- Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б. П. Копнин // Биохимия. - 2000. - Т. 65, № 1. - С. 5 - 33.
- Крохина О. В. Микрометастазы рака молочной железы в костный мозг. Иммуноморфологическая диагностика / Крохина О. В. - 2003. - С. 183.
- Кушлинский Н. Е. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического "поведения" рака молочной железы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // Вестник РАМН. - 2001. - № 9. - С. 65 - 70.
- Макаренко Н. П. Новые акценты в эндокринной терапии рака молочной железы // Современная онкология. - 2004. - № 2. - С. 54 - 55.
- Осинський С. П. Метаболічне мікрооточення пухлинних клітин // Онкологія: Вибрані лекції для студентів і лікарів; за ред. В.Ф. Чехуна. - К. : Здоров'я України, 2010. - С. 197 - 218.
- Оценка синдрома эндогенной интоксикации по содержанию и распределению ВНиСММ / Т. Д. Журавлева, В. А. Платицын, А. Н. Юмачиков [и др.] // Актуальные проблемы биологии, медицины, экологии. - 2004. - Т. 4, № 1. - С. 35 - 36.
- Современные подходы к лечению больных с карциномой in situ молочной железы / Д. Д. Пак, Ф. Н. Усов, Е. Ю. [Фетисова и др.] // Онкология. - 2013. - № 4. - С. 34 - 39.
- Сравнительный анализ результатов обследования больных раком молочной железы по данным рентгеномаммографического и радиотермометрического обследований / Л. М. Бурдина, Е. Г. Пинхосевич, В. А. Хайленко [и др.] // Современная онкология. - 2004. - № 1. - С. 17 - 18.
- Храмцов А. И. Определение базовых прогностических маркеров рака молочной железы с использованием технологии тканевых матриц / Храмцов А. И. - 2011. - С. 256.

Маевский А.Е.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОНКОМАРКЕРОВ, СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Резюме. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы в различных странах. В настоящее время эта патология занимает первое место в структуре заболеваемости женщин, а частота возникновения неуклонно растет в разных возрастных группах. Значительные усилия онкологов, направленные на борьбу с этим недугом все еще не привели к ожидаемому результату, поскольку более 50% больных злокачественными новообразованиями обращаются в медицинские учреждения на поздних стадиях заболевания. В статье проанализированы современные литературные данные о раке молочной железы, этиологических факторов заболевания, современных методов диагностики и лечения а также профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление этой патологии и оказание своевременной медицинской помощи.

Ключевые слова: рак молочной железы, моноклональные антитела, алгоритм методов лечения, активная и пассивная специфическая иммунотерапия.

Mayevskiy O.Y.

BREAST CANCER. MODERN METHODS OF DIAGNOSIS USING ONCOMARKERS, SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Summary. Statistical data of recent years show a steady increase in the incidence and mortality from the breast cancer in different countries. Currently this pathology takes first place in the structure of morbidity for women's, and the frequency of occurrence is steadily growing in the different aged groups. Considerable efforts oncologists to combat this disease is still not led to the expected result, since over 50% of cancer patients addressed to the hospitals in the later stages of the disease. The article analyzes the modern literary data about the breast cancer, etiologic factors of disease, modern methods of diagnosis and treatment as well as preventive measures aimed at early detection of this disease and the provision of timely medical care.

Key words: breast cancer, monoclonal antibodies, treatment algorithm, active and passive specific immunotherapy.

Стаття надійшла до редакції 02.06.2014 р.

Маевський Олександр Євгенійович - д. мед. н., доцент кафедри гістології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 35-35-50