**ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ**

Ежегодно на земном шаре новообразования выявляются примерно у 6 000 000 человек. Средние показатели заболеваемости в различных странах колеблются в диапазоне 190-300 случаев на 100 000 населения. Злокачественные опухоли зачастую становятся причинами смерти людей.

**Опухолевый рост**- типовая форма нарушения тканевого роста, возникающая под действием канцерогена. Характерезуется атипизмом роста, обмена веществ, структуры и функции.

Опухолевый рост проявляется патологическим разрастанием ткани с атипичными свойствами.

Согласно цитологической и гистологической структуре опухолевых клеток и тканей выделяют доброкачественные и злокачественные опухоли. **Доброкачественные опухоли.**Клетки их морфологически похожи на нормальные и формируют характерные для данной ткани, **высокодифференцированные**структуры. Такие опухоли растут медленно и, как правило, не метастазируют.

**Злокачественные опухоли.**Клетки их морфологически отличаются от нормальных и образуют **низкодифференцированные**тканевые структуры. Эти опухоли растут быстро, инвазируют в соседние ткани, формируют метастазы. Выделяют следующие разновидности злокачественных опухолей:

♦ Карциномы - злокачественные опухоли, происходящие из эпителия.

♦ Саркомы - злокачественные опухоли, возникающие из тканей мезенхимального происхождения (соединительных, костной, хрящевой).

**Этиология**

Инициальным звеном опухолевого роста является образование опухолевых клеток под воздействием канцерогенов.

**Опухолевая трансформация**- процесс превращения нормальных клеток в опухолевые вследствие трансформации нормальной генетической программы в программу формирования опухолевого атипизма.

**ПРИЧИНЫ**

Факторы химической, физической и биологической природы, способные вызвать опухолевую трансформацию, называют **канцерогенами.**

•  **Химические канцерогены.**Более 75% случаев злокачественных опухолей человека вызвано воздействием химических факторов внешней среды. К возникновению опухолей приводят преимущественно продукты сгорания табака, некоторые компоненты пищи и промышленные соединения. Известно более 1500 химических соединений, обладающих канцерогенным эффектом. Из них не менее 20 опре- делённо являются причиной опухолей у человека. Например, к ним отнесены 2-нафтиламин, бензидин, 2-аминотиофенил, вызывающие рак мочевого пузыря у работников анилинокрасочной и резиновой промышленности; бис-(хлорметил)-эфир, приводящий к возникновению рака бронхов и лёгких.

•  **Физические канцерогены:**ионизирующее излучение (α-, β- и γ-излучение), рентгеновские и ультрафиолетовые лучи, поток нейтронов. Так, врачи-рентгенологи заболевают лейкозами в 8-9 раз чаще, чем врачи других специальностей.

•  **Онкогенные вирусы.**

**♦** **ДНК-вирусы,**вызывающие опухолевую трансформацию, называют **онковирусами.**Гены ДНК-онковирусов способны непосредственно внедряться в геном клетки-мишени. Участок ДНК-вируса (собственно **онкоген),**интегрированный с клеточным геномом, может осуществить опухолевую трансформацию клетки. Не исключают также, что один из генов онковируса может играть роль промотора клеточного протоонкогена. К ДНК-содержащим онковирусам относят некоторые аденовирусы, паповавирусы и герпесвирусы (так, вирус Эпстайна-Барр вызывает развитие лимфом, а вирус гепатита B способен инициировать рак печени).

**♦** **РНК-содержащие вирусы,**относящиеся к ретровирусам. Интеграция РНК-генов ретровирусов в клеточный геном происходит не непосредственно, а после образования их ДНК-копий.

**УСЛОВИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ (ФАКТОРЫ РИСКА)**

**Наследственные факторы.**Существует не менее 300 так называемых семейных форм злокачественных опухолевых заболеваний. В ряде

|  |
| --- |
|  |

случаев генетическая природа предрасположенности к возникновению опухолей определена. К числу наиболее значимых относятся следующие:

•  Аномалии генов, контролирующих процесс репарации ДНК. Это определяет повышенную чувствительность к канцерогенным воздействиям.

•  Аномалии генов-супрессоров опухолевого роста. Выявлены при новообразованиях толстой кишки и поджелудочной железы (делеция 18q21.1), множественном канцероматозе (потеря гетерозиготности в 10q23).

•  Аномалии генов синтеза молекул межклеточного взаимодействия, например, E-кадгерина (расположенного в 16q22.1). Уменьшение экспрессии E-кадгерина - один из молекулярных механизмов, способствующих инвазии и метастазированию опухоли.

•  Другие генные и хромосомные дефекты: мутации гена рецептора андрогенов (расположенного в хромосоме X) вызывают рак молочной железы у мужчин; различные хромосомные дефекты зарегистрированы при лейкозах; аномалии хромосом 8 и 9 выявляются при наследственных формах меланом кожи.

**Низкая активность механизмов противоопухолевой защиты организма**(см. ниже).

**Патогенез**

Клетка под воздействием канцерогена претерпевает ряд последовательных изменений, которые приводят к опухолевому росту. Механизм развития опухолевого роста называют **канцерогенезом.**

**ОБЩИЕ ЭТАПЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА**

Вне зависимости от конкретной причины опухолевой трансформации клетки, гистологической структуры и локализации новообразования, в процессе канцерогенеза можно выделить несколько общих этапов

(рис. 17-1).

•  На первом этапе происходит взаимодействие канцерогенов химической, физической или биологической природы с протоонкогенами и антионкогенами (онкосупрессорами) генома нормальной клетки.

•  На втором этапе канцерогенеза (в результате воздействия канцерогена на геном) подавляется активность антионкогенов и происходит трансформация протоонкогенов в онкогены. Последующая экспрессия онкогена - необходимое и достаточное условие для опухолевой трансформации.

|  |
| --- |
|  |

•  На третьем этапе канцерогенеза, в связи с экспрессией онкогенов, синтезируются и реализуют свои эффекты (непосредственно или

**Рис. 17-1.**Этапы опухолевого роста. [по 4].

с участием клеточных факторов роста и рецепторов к ним) онкобелки. С этого момента генотипически изменённая клетка приобретает опухолевый фенотип.

•  Четвёртый этап канцерогенеза характеризуется пролиферацией и увеличением числа опухолевых клеток, что ведёт к формированию новообразования (опухолевого узла).

**ОСОБЕННОСТИ ЭТАПОВ ХИМИЧЕСКОГО,**

**ФИЗИЧЕСКОГО И ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА Этапы химического канцерогенеза**

Сами по себе потенциально канцерогенные вещества не вызывают опухолевого роста. В связи с этим их называют проканцерогенами, или преканцерогенами. В организме они подвергаются физико-химическим превращениям, в результате которых становятся истинными, конечными канцерогенами. Считают, что конечными канцерогенами являются алкилирующие соединения, эпоксиды, диолэпоксиды, свободнорадикальные формы ряда веществ.

Выделяют два взаимосвязанных этапа химического канцерогенеза: инициации и промоции.

•  На этапе инициации конечный канцероген взаимодействует с генами, контролирующими деление и созревание клетки (протоонкогенами). При этом происходит либо мутация протоонкогена (геномный механизм изменения генетической программы), либо его регуляторная дерепрессия (эпигеномный механизм). Протоонкоген превращается в онкоген. Это и обеспечивает опухолевую трансформацию клетки. И хотя такая клетка ещё не имеет опухолевого фенотипа (её называют «латентной» опухолевой клеткой), процесс инициации уже необратим. Инициированная клетка становится иммортализованной (бессмертной, от англ. *immortality*- вечность, бессмертие). Она лишается так называемого лимита Хайфлика: строго ограниченного числа делений (в культуре клеток млекопитающих обычно около 50).

|  |
| --- |
|  |

•  На этапе промоции осуществляется экспрессия онкогена, происходит неограниченная пролиферация клетки, ставшей генотипически и фенотипически опухолевой, формируется новообразование.

**Этапы физического канцерогенеза**

Мишенью канцерогенных агентов физической природы также является ДНК. Допускается либо их прямое действие на геном, либо через посредники - медиаторы канцерогенеза. К последним относят свободные радикалы кислорода, липидов и других органических и неорганических веществ.

•  Этап инициации заключается в прямом или опосредованном воздействии агентов физической природы на ДНК. Это вызывает либо повреждение её структуры (генные мутации, хромосомные аберрации), либо эпигеномные изменения. Как первое, так и второе может привести к активации протоонкогенов и последующей опухолевой трансформации клетки.

•  На этапе промоции канцерогенеза осуществляется экспрессия онкогена и формирование фенотипа опухолевой клетки. В результате последовательных циклов пролиферации формируется опухоль.

**Этапы вирусного канцерогенеза**включают пять последовательных событий: проникновение онкогенного вируса в клетку, включение вирусного онкогена в геном клетки, экспрессию онкогена, превращение клетки в опухолевую, образование опухолевого узла.

**АТИПИЗМ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК**

**Опухолевый атипизм**- качественное и количественное отличие свойств опухоли от нормальной (аутологичной) ткани (из которой произошло новообразование), а также от других патологически измененных тканей (например, гипертрофированных, атрофированных, рубцовой).

Опухолевый атипизм проявляется большим числом аномальных признаков, характеризующих рост, метаболизм, структуру и функции новообразованных клеток и опухолевой ткани в целом.

**Атипизм роста**

Атипизм клеточного роста характеризуется несколькими признаками.

|  |
| --- |
|  |

•  Атипизм деления. В опухоли значительно увеличено количество делящихся клеток. Если в большинстве обновляющихся нормальных тканей число пролиферирующих клеток не превышает 5%, то во многих новообразованиях оно составляет 40-60%, а в некоторых - до 100%. Увеличение числа делящихся клеток ведёт к быстрому нарастанию массы опухоли.

•  Атипизм созревания. Заключается в частичном или полном подавлении процесса созревания (дифференцировки) опухолевых клеток.

•  Инвазивный рост. Характеризуется проникновением клеток опухоли в окружающие нормальные ткани, что сопровождается деструкцией этой ткани. Причины инвазивного роста:

♦ уменьшение (в 3-6 раз по сравнению с нормальной тканью) сил сцепления (адгезии) между клетками опухоли, и отделение в связи с этим клеток от опухолевого узла;

♦ увеличение отрицательного заряда внешней поверхности опухолевых клеток в связи с фиксацией на ней отрицательно заряженных радикалов и уменьшением содержания катионов (Ca2+, Na+ и др.); это способствует электростатическому отталкиванию их друг от друга и отдалению от опухолевого узла;

♦ появление у опухолевых клеток способности к амебоидному движению;

♦ синтез клетками опухоли большого количества рецепторов к лигандам молекул адгезии, в том числе - к межклеточному фибронектину, ламинину базальных мембран и внеклеточного матрикса, коллагену, витронектину. Это способствует прикреплению клеток новообразования к неклеточным структурам и перемещению по их поверхности.

Указанные выше процессы обеспечивают как инвазивный рост опухоли, так и метастазирование её клеток (см. ниже).

**Метаболический атипизм**

Атипизм обмена веществ (метаболический, или биохимический атипизм) заключается в существенном изменении всех видов обмена: нуклеиновых кислот, белков, углеводов, липидов, ионов, жидкости, витаминов. В связи с этим закономерно изменяются и физико-химические параметры опухолевых клеток и новообразования в целом.

|  |
| --- |
|  |

•  Атипизм обмена нуклеиновых кислот проявляется увеличением синтеза ДНК и РНК в клетках опухоли. Причина: экспрессия онкогенов, а также некоторых других генов опухолевой клетки.

•  Атипизм белкового обмена проявляется усилением включения аминокислот в реакции протеосинтеза (феномен «опухоль - ловушка азота»), интенсификацией синтеза различных классов белков (структурных, ферментов, онкобелков и других) при одновременном уменьшении или прекращении синтеза ряда иных белков (например, гистонов), изменением антигенного профиля опухолей. Изменения метаболизма нуклеиновых кислот и белка в новообразованиях обеспечивают, с одной стороны, реализацию большинства других проявлений их атипизма, а с другой - способствуют активации механизмов антибластомной защиты организма, обусловленной появлением у клеток опухоли Аг, не свойственных нормальным аутологичным клеткам.

•  Атипизм обмена углеводов проявляется активацией реакций транспорта и утилизации опухолевыми клетками глюкозы - феномен «опухоль - ловушка углеводов», уменьшением относительной доли тканевого дыхания при ресинтезе АТФ, интенсификацией процесса прямого окисления углеводов в пентозофосфатном цикле.

♦ Причины: увеличение содержания или активности ферментов гликолиза в цитозоле, повышение эффективности механизмов транспорта глюкозы в клетки.

♦ Последствия: обеспечение энергией значительно интенсифицированных пластических процессов, существенное повышение устойчивости клеток новообразования к гипоксии и гипогликемии, а, следовательно, - увеличение их выживаемости.

•  Атипизм обмена липидов проявляется значительным усилением утилизации ВЖК и холестерина (опухоль как «ловушка липидов»), активацией синтеза липидных структур клеток, интенсификацией процессов липопероксидации.

|  |
| --- |
|  |

♦ Причины: повышение в опухолевых клетках активности или содержания ферментов метаболизма липидов, подавление или истощение в опухолях факторов антиоксидантной защиты.

♦ Значение: энергетическое и пластическое обеспечение усиленных анаболических процессов, реакций синтеза структур интенсивно делящихся опухолевых клеток.

•  Атипизм обмена ионов и жидкости проявляется накоплением воды и ряда ионов, а также изменением соотношения отдельных ионов как в цитозоле опухолевых клеток, так и в межклеточной жидкости. В большинстве опухолей увеличивается [K+] и [Cu2+]. Наряду с этим отмечается уменьшение уровня кальция, а в некоторых бластомах - натрия, магния, цинка и других.

♦ Причины: дефекты клеточных мембран, изменение активности или содержания ферментов транспорта ионов (например, снижение активности Na+,К+-АТФазы, Са2+-АТФазы и др.), повышение осмотического давления в опухолевых клетках, разрушение клеток.

♦ Значение: изменения обмена ионов и воды в новообразованиях способствуют реализации других видов атипизма: роста, функции и структуры.

•  Атипизм обмена витаминов проявляется интенсивным захватом опухолевыми клетками различных витаминов. Показано, что различные опухоли являются «ловушкой» витамина E, обладающего антиоксидантной активностью. По-видимому, это является одним из механизмов повышения устойчивости опухолевых клеток к цитотоксическим воздействиям свободных радикалов.

Для новообразований характерны **общие проявления атипизма обмена веществ.**

♦ Активное включение в метаболизм опухолей аминокислот, липидов, углеводов, ионов и других веществ (опухоль как «метаболическая ловушка»).

♦ Преобладание в новообразовании анаболических реакций над катаболическими.

♦ Утрата специализации клеток новообразования по сравнению с нормальными - дифференцированными. Это связано с пре-

|  |
| --- |
|  |

кращением (или нарушением) синтеза в опухолевых клетках ряда важных для нормального метаболизма ферментов (например, глицерофосфатдегидрогеназы, что ведёт к доминированию гликолитического ресинтеза АТФ).

♦ Снижение эффективности местной регуляции обмена веществ на основе механизма обратной связи.

♦ «Ускользание» метаболизма новообразований от системных (нейрогенных и гормональных) регуляторных влияний. Это вызвано существенными изменениями рецепторного и пострецепторного аппарата регуляции обмена в опухолевых клетках.

♦ Переход опухолевых клеток на более простые варианты регуляции: аутокринный (внутриклеточное управление метаболическими реакциями с помощью веществ, образуемых самой клеткой) и паракринный (управление с помощью веществ - цитокинов, образуемых соседними клетками) механизмов.

В целом указанные и другие проявления атипизма обмена веществ в опухоли создают условия для существенного повышения её «конкурентоспособности» и выживаемости в организме.

**Атипизм функций**

Обычно функции клеток новообразования снижены или качественно изменены, реже - повышены.

•  **Гипофункция.**Как правило, отдельные опухолевые клетки и новообразование в целом характеризуются пониженным функционированием.

•  **Гиперфункция.**Нередко наблюдают признаки гиперфункции как отдельных раковых клеток, так и опухоли в целом. Обычно речь идет о неадекватной потребностям организма продукции каких-либо веществ. Так, некоторые гормональноактивные новообразования желёз внутренней секреции в избытке синтезируют гормоны (например, феохромоцитомы, инсулома и др.).

•  **Дисфункция.**В некоторых опухолях выявляются признаки, не свойственные для нормальных аутологичных тканей. Например, низкодифференцированные клетки карциномы желудка иногда начинают продуцировать коллаген, рака лёгкого - гормоны аденогипофиза или биогенные амины. Причина этого феномена: экспрессия в опухолевых клетках соответствующих генов, которые неактивны в исходных клетках аутологичных тканей.

|  |
| --- |
|  |

В целом, атипизм функции опухолей обусловливает нарушение деятельности тканей и органов, которые они поражают, а также - расстройство жизнедеятельности организма-опухоленосителя.

**МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ**

**Метастазирование**- перенос клеток бластомы на расстояние от основного (материнского) узла, и развитие опухоли того же гистологического строения в другой ткани или органе.

Это одно из фатальных проявлений атипизма опухолевого роста.

**Пути метастазирования**

**♦** **Лимфогенный**(с током лимфы по лимфатическим сосудам) - наиболее частый путь метастазирования опухолей, особенно карцином.

**♦** **Гематогенный**(с током крови по кровеносным сосудам) путь наиболее характерен для сарком.

**♦** **Тканевой или имплантационный.**Метастазирование осуществляется при соприкосновении опухолевой клетки с поверхностью нормальной ткани или органа (например, при контакте опухоли желудка с поверхностью брюшины или рака лёгкого с плеврой); при имплантации бластомных клеток, находящихся в жидкостях организма, например, брюшной, плевральной полости, в ликворе, на поверхность органов, соответственно брюшной и грудной полости, спинного и головного мозга.

Нередко опухоли метастазируют по нескольким путям одновременно или последовательно.

**Этапы метастазирования**

Основными этапами метастазирования являются:

•  Отделение злокачественной клетки от опухоли и её инвазия в стенку лимфатического или кровеносного сосуда (интравазация/

•  Эмболия - циркуляция в лимфатических и кровеносных сосудах опухолевой клетки с последующей её имплантацией на внутренней поверхности эндотелия стенки сосуда.

•  Инвазия клетки бластомы в стенку сосуда и далее - в окружающую их ткань (экстравазация). В последующем клетки пролиферируют и формируют ещё один опухолевый узел - метастаз.

|  |
| --- |
|  |

Метастазы нередко характеризуются органной избирательностью (тропностью). Так, клетки рака лёгкого чаще метастазируют в кости, печень, головной мозг; рака желудка - в яичники, ткани дна таза; рака молочной железы - в кости, лёгкие, печень. В основном, тропность метастазирования определяют: специфика обмена веществ в органе, особенности лимфо- и кровообращения, низкая эффективность механизмов антибластомной резистентности, положительный хемотаксис.

**РЕЦИДИВИРОВАНИЕ**

**Рецидивирование**- повторное развитие новообразования того же гистологического строения на прежнем месте после его удаления или деструкции.

Причины: опухолевые клетки, оставшиеся в ткани при неполном удалении новообразования (как правило, в связи с предшествующей удалению опухоли инвазией отдельных клеток бластомы в окружающую ткань). Допускается также возможность внедрения в геном нормальной клетки участка ДНК из разрушившихся при хирургическом удалении или хемо- и лучевой терапии опухолевых клеток. Повторное развитие опухоли нередко характеризуется ускоренным её ростом. Это является результатом, с одной стороны, повреждения местных тканей в ходе хирургического или иного вмешательства, а с другой - снижения эффективности факторов системы ИБН.

**ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ**

Изменения в геноме, приводящие к трансформации нормальной клетки в опухолевую - лишь первый этап на пути дальнейшей модификации генома. В генетической программе клетки, ставшей опухолевой, постоянно происходят изменения, в основе которых лежат мутации.

•  Фенотипически это проявляется изменением биохимических, морфологических, электрофизиологических и функциональных признаков опухоли.

•  Изменения различных свойств опухолевых клеток происходят независимо друг от друга, поскольку мутации каждого отдельного гена автономны.

|  |
| --- |
|  |

•  Сроки изменений свойств разных опухолевых клеток сильно варьируют. В связи с этим признаки их появляются и изменяются без какой-либо закономерной хронологии.

•  При опухолевой прогрессии формируются клоны клеток с самой различной комбинацией признаков (феномен клональной селекции бластомы). В связи с этим разные субклоны клеток одного новообразования могут весьма существенно отличаться друг от друга.

•  Модификации в геноме опухолевой клетки наследуются, т.е. передаются дочерним клеткам.

Указанные выше отклонения генотипа и фенотипа клеток больше характерны для бластом. Они были описаны американским патологом Л. Фулдсом (1969 г.) и названы им феноменом опухолевой прогрессии.

**Опухолевая прогрессия**- генетически закреплённое, наследуемое опухолевой клеткой и необратимое изменение одного или нескольких её свойств.

Высокая и постоянная изменчивость разных свойств опухолей, с одной стороны, делает их гетерогенными, а с другой - способствует их адаптации к меняющимся условиям: недостатку кислорода, субстратов обмена веществ, а в ряде случаев - к ЛС.

**Стадии опухолевого роста**

Определение стадии новообразования базируется на оценке его размера и наличии либо отсутствии метастазов. **Значение определения стадии опухолевого роста**

•  **Оценка прогноза.**Стадия опухоли имеет важное значение при оценке прогноза. Все классификации опухолей указывают на благоприятный прогноз в 1-й стадии заболевания. В последующих стадиях прогноз прогрессирующе ухудшается.

•  **Выбор оптимального лечения.**Определение стадии болезни играет решающую роль в последовательности местного, регионарного и системного подходов к лечению, а также при составлении плана комбинированной терапии.

•  **Классификация.**Существует несколько классификаций опухолей.

|  |
| --- |
|  |

**Классификация TNM**

Классификация TNM используется наиболее широко и включает такие классифицирующие критерии:

**♦** **T**(*Tumor*- опухоль) отражает размер и величину новообразования;

**♦** **N***(Node*- узел лимфатический) описывает степень вовлечения в опухолевый процесс лимфатических узлов;

**♦** **M***(Metastasis*- метастазы) указывает на наличие и размер от- далённых метастазов.

**Взаимодействие опухоли и организма**

Результат взаимодействия опухоли и организма может быть различным.

•  **Гибель бластомных клеток.**В организме среди большого числа постоянно образующихся различных клеток-мутантов имеются и опухолевые. Однако они, как правило, сразу же обнаруживаются и уничтожаются при участии факторов системы ИБН.

•  **Латентное, «дремлющее» состояние опухолевых клеток.**Как правило, при этом не наблюдается признаков инвазии клеток бластомы в окружающую нормальную ткань. Такую форму опухолевого роста обозначают как неинвазивную, или «рак на месте» - *cancer in situ.*Подобное состояние может наблюдаться в течение ряда лет. Оно

может завершиться либо гибелью клеток бластомы (при активации факторов системы ИБН), либо интенсификацией её роста - приобретением способности к инвазии в окружающие ткани, метастазированию и других (при снижении эффективности факторов системы ИБН).

• **Прогрессирующее формирование новообразования**с нарастанием степени его атипизма. При этом можно выделить местное и общее воздействие опухоли на организм.

❖ **Местные эффекты**новообразования характеризуются:

❖ нарушением функции поражённых опухолью тканей и органов;

❖ сдавлением окружающих тканей и органов, инвазивным ростом в них и их деструкцией;

❖ расстройством микрогемо- и лимфоциркуляции;

❖ образованием и выделением в межклеточную жидкость метаболитов, в том числе обладающих свойствами БАВ (гормонов, факторов роста, ферментов, иммунодепрессантов и др.), способных вызвать дисфункцию органов;

|  |
| --- |
|  |

❖ подавлением активности местных факторов системы ИБН - фагоцитирующих клеток, лимфоцитов, лизоцима, ИФН и других, что способствует прогрессии опухолевого роста.

❖ **Системное влияние новообразований**проявляется развитием ряда общих неспецифических синдромов. Их называют паранеопластическими.

**ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

К наиболее клинически значимым паранеопластическим синдромам относятся иммунопатологические состояния и кахексия. Также у больных могут выявляться психоневрологические, эндокринопатические и тромбогеморрагические синдромы, анемии и другие. Подробное описание этих паранеопластических синдромов приводится в соответствующих разделах учебника.

**Кахексия**у онкологических больных обусловлена совокупностью следующих факторов:

❖ поглощением клетками новообразований субстратов метаболизма;

❖ интоксикацией организма продуктами распада опухоли и окружающих её тканей;

❖ избыточным образованием макрофагами и моноцитами организма ФНОа (кахектина);

❖ снижением аппетита, что связывают с опухолевой интоксикацией и развитием у пациентов депрессии;

❖ болевым синдромом (при распаде опухоли, сдавлении ею окружающих тканей или прорастании в них);

♦ кровотечением из распадающейся ткани новообразования или аррозированных стенок сосудов при инфильтрации их опухолью.

**Иммунопатологические состояния.**У онкологических больных часто наблюдаются различные инфекции вследствие развития у них при- обретённого иммунодефицита. Описаны и другие иммунопатологические состояния, сопровождающие опухолевый рост: аллергические реакции, болезни иммунной аутоагрессии, патологическая толерантность. Причины:

♦ Антигенная перегрузка иммунной системы различными белками, образующимися при распаде опухолей.

♦ Иммуносупрессивное действие избытка глюкокортикоидов, обнаруженного при росте опухолей (что связывают с развитием стрессорного состояния).

|  |
| --- |
|  |

♦ Повышение активности T-супрессоров при росте некоторых опухолей (например, гепатом).

♦ Дефицит субстратов, необходимых для пролиферации и дифференцировки иммуноцитов.

**Противоопухолевая защита организма**

**Антибластомная резистентность**- свойство организма препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, её ядро, а также их действию на геном; обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию; обнаруживать и разрушать опухолевые клетки, тормозить их рост.

Выделяют антиканцерогенные, антимутационные и антицеллюлярные механизмы противоопухолевой защиты.

**АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

Антиканцерогенные механизмы обеспечивают торможение или блокаду проникновения канцерогенов в клетку, её ядро, действие их на геном, а также инактивацию или элиминацию бластомогенных агентов из клетки и организма.

• **Механизмы, препятствующие действию химических канцерогенных факторов:**

♦ Физико-химическая фиксация (например, глюкуронизация, сульфатирование и удаление из организма с мочой, экскрементами, слюной, жёлчью, потом).

♦ Фагоцитоз канцерогенов, сочетающийся с их инактивацией и разрушением.

♦ Инактивация бластомогенных агентов при помощи АТ и Т-лимфоцитов.

♦ Конкурентная блокада неканцерогенными метаболитами клеточных рецепторов, с которыми способны взаимодействовать истинные бластомогенные вещества.

♦ Разрушение или инактивация канцерогенов в клетках и биологических жидкостях в процессе их метаболизма.

♦ Ингибирование свободных радикалов и гидроперекисей органических и неорганических соединений факторами антиоксидантной защиты.

•  **Механизмы, препятствующие действию онкогенных вирусов:**

♦ Инактивация вирусов или разрушение вируссодержащих клеток иммуноглобулинами.

♦ Ингибирование ИФН - белками, тормозящими или блокирующими процесс внутриклеточной репликации вирусов.

|  |
| --- |
|  |

♦ Обнаружение и разрушение вируссодержащих клеток организма естественными киллерами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, мононуклеарными фагоцитами.

•  **Механизмы, препятствующие действию канцерогенов физической природы:**

♦ Улавливание и инактивация свободных радикалов кислорода, липидов, других органических и неорганических веществ.

**АНТИМУТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

Антимутационные механизмы обеспечивают обнаружение, устранение или подавление активности онкогенов. Реализуются антимутационные механизмы при участии онкосупрессоров и систем репарации

ДНК.

**АНТИЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

Антицеллюлярные механизмы обеспечивают обнаружение и разрушение генотипически и фенотипически чужеродных для организма опухолевых клеток или блокаду их роста.

Различают неиммунные (неспецифические) и иммунные (специфические) антицеллюлярные механизмы.

**Неиммунные механизмы**

Эти механизмы осуществляют надзор за сохранением индивидуального однородного клеточного состава организма. Реализуют эти механизмы киллерные клетки и гуморальные факторы.

•  **Киллерные клетки:**фагоциты, естественные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты.

•  **Гуморальные факторы:**

♦ ФНОа увеличивает образование активных форм кислорода и цитокинов с канцеролитическим эффектом (например, ИЛ и ИФН)

фагоцитами в ткани новообразования, активирует программы апоптоза, стимулирует тромбообразование в микрососудах опухоли и развитие ишемии в ней.

♦ Вещества со свойствами аллогенного торможения и деструкции генетически чужеродных клеток: специфические для каждого типа клеток метаболиты, а также некоторые цитокины.

♦ Факторы контактного торможения, подавляющие перемещение и пролиферацию опухолевых клеток (например, а-ЛП плазмы крови и других биологических жидкостей).

**Иммунные механизмы**

Иммунные механизмы реализуются через клеточные и гуморальные реакции иммунитета.

|  |
| --- |
|  |

•  Цитотоксические T-лимфоциты, стимулированные опухолевыми Аг, оказывают цитолитический эффект двояко:

♦ при непосредственном контакте с опухолевой клеткой;

♦ опосредованно (дистантно), путём выделения в биологические жидкости организма различных цитотоксических агентов.

•  Специфические АТ, вырабатываемые плазмоцитами, действуют, в основном, на отдельные бластомные клетки (например, лейкозные). Клетки, находящиеся в составе опухолевого узла, мало доступны для Ig.

**Принципы профилактики и терапии опухолей ПРОФИЛАКТИКА**

**Цель профилактики новообразований:**предупредить или снизить действие на клеточный геном канцерогенов, и предотвратить тем самым возникновение опухолевой клетки.

Для достижения этой цели проводят различные **мероприятия:**

♦ Снижают содержание или устраняют в окружающей человека среде канцерогенные агенты.

♦ Обеспечивают индивидуальную защиту организма (например, с помощью специальной одежды).

♦ Повышают общую и противоопухолевую устойчивость организма путём реализации здорового образа жизни.

♦ Своевременно обнаруживают и ликвидируют так называемые предопухолевые состояния (например, очаги избыточной клеточной пролиферации).

**ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ**

•  **Дифференцированность.**Лечение опухолей может быть радикальным и паллиативным.

**♦** **Радикальное лечение**направлено на ликвидацию опухоли и предполагает возможность полного выздоровления либо длительной ремиссии.

**♦** **Паллиативное лечение**применяют при невозможности проведения радикальной терапии (например, на поздних стадиях развития опухоли).

•  **Комплексность.**Врачебные мероприятия должны включать хирургический, лучевой, химиотерапевтический методы терапии и, в некоторых случаях - использование модификаторов биологического ответа (например, иммуномодуляторов).

|  |
| --- |
|  |

•  **Индивидуальность.**Лечение планируют с учётом специфики этиологии и патогенеза опухолевого процесса у конкретного больного. Выбор метода лечения зависит от характера заболевания, стадии, гистологического типа опухоли, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний и цели лечения (радикальное или паллиативное вмешательство).