

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
УО «ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической физиологии  
Обсуждено на заседании кафедры  
Протокол № 7 от 30.08.2017 г.

**МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА**  
для проведения занятия со студентами  
III курса лечебного факультета  
по патологической физиологии

**Тема: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА. ОПУХОЛИ**  
Время 3 ак. часа

**Актуальность темы:** Опухолевый процесс, как и другие типические патологические процессы, может развиваться в любом органе или ткани. Факторы, вызывающие развитие опухоли, распространены в производстве, в окружающей среде, быту. Поскольку опухоль представляет собой особый вид патологии, знание причин и механизмов развития и возникновения необходимо для формирования врачебного мышления.

**Учебные цели занятия:** Изучить этиологию и патогенез нарушений тканевого роста

**Воспитательные цели:** формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

**Задачи занятия:**

1. Знать причины и механизмы возникновения и развития опухоли, особенности опухолевой ткани.
2. Уметь объяснить взаимоотношения между опухолью и организмом.
3. Знать основные опухолевые маркеры.

**При подготовке к теме повторить следующие вопросы из смежных дисциплин с целью наиболее полного усвоения материала:**

1. Курс гистологии, цитологии, эмбриологии:

– строение клетки

2. Курс медицинской биологии и генетики:

– генетический аппарат клетки

**Контрольные вопросы по теме занятия**

1. Определение понятий «опухоль», виды опухолей, этиология.
2. Биологические особенности опухолевого роста.
3. Метастазирование: определение, стадии, механизмы. Рецидивирование опухолей.
4. Злокачественные и доброкачественные опухоли, особенности их роста.
5. Теории патогенеза опухолей.
6. Антибластомная резистентность организма.
7. Системные проявления опухолевой болезни.
8. Принципы профилактики и терапии опухолей.

**Расчет учебного времени**

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минут
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
5.	Решение ситуационных задач	20 минут
6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

**Вспомогательные материалы по теме:**

**Опухоль** - это типовое нарушение тканевого роста, проявляющееся в бесконтрольном размножении клеток, которые характеризуются атипизмами, или анаплазией.

Под **атипизмами** понимают совокупность признаков, отличающих опухолевую ткань от нормальной и составляющих биологические особенности опухолевого роста.

**Анаплазия** - термин, подчеркивающий сходство опухолевой клетки с эмбриональной (усиленное размножение, интенсивный процесс гликолиза и др.). Но, опухолевые клетки не тождественны эмбриональным: они растут, но не созревают (не дифференцируются), способны к инвазивному росту в окружающие ткани с разрушением последних и т.д.

**Основные биологические атипизмы доброкачественных и злокачественных опухолей:**

1. метаболический
2. мембранный
3. физико-химический
4. функциональный
5. антигенный
6. морфологический
7. энергетического обмена
8. размножения (бесконтрольное размножение)
9. дифференцировки
10. взаимодействия с организмом хозяина

К биологическим особенностям (атипизмам), характерным только для злокачественных опухолей, относят:

1. инфильтративный (инвазивный) рост
2. метастазирование
3. кахексию
4. рецидивирование

Опухоли могут быть доброкачественными и злокачественными. **Злокачественная опухоль** – разрастание ткани, обусловленное пролиферацией неопластически трансформированных клеток.

**Отличие доброкачественных опухолей от злокачественных**

№ п/п	Злокачественные опухоли	Доброкачественные опухоли
1	Быстрый рост. Не отграничены четко, не имеют соединительно-тканной капсулы. На определенной стадии развития характеризуются быстрым увеличением массы	Сравнительно медленный рост. Хорошо отграничены от окружающей ткани, часто имеют капсулу
2	Инфильтративный рост (прорастают в окружающие ткани, разрушая их)	Экспансивный рост (раздвигают окружающие ткани, но не прорастают в них)
3	Имеют тенденцию к метастазированию и отдаленной диссеминации	Не дают метастазов по следующим причинам: элементы доброкачественной опухоли сцеплены друг с другом значительно прочнее, нежели элементы злокачественного новообразования, отрыву отдельных элементов опухоли и их перемещению в другие органы и ткани в значительной степени препятствует капсула, кровеносные сосуды, проходящие через доброкачественную опухоль, нормальны – опухолевые клетки не составляют их стенок, как это характерно для злокачественной опухоли
4	Рецидивируют	Как правило, не рецидивируют
5	Кахексия	Кахексия бывает редко или слабо

		выражена, исключение могут составить лишь случаи глубокой деформации массивной доброкачественной опухоли тех или иных отделов желудочно-кишечного тракта
6	Иммунодепрессия	Иммунодепрессия отсутствует
7	Клетки не дифференцированы (характерен и клеточный и тканевой атипизм)	Клетки дифференцированы хорошо (характерен только тканевой атипизм)
8	Полиморфизм клеток и ядер	Отсутствие полиморфизма клеток
9	Сосуды сформированы по типу капилляров	Сосуды сформированы нормально
10	Наблюдается извращение обмена веществ	Обмен веществ такой же, как и в нормальной ткани.

### **Этиология и патогенез злокачественных опухолей**

Все известные экзогенные канцерогенные факторы делят на 3 основные группы:

1) химические, 2) физические (радиационные, механические), 3) биологические. В соответствии с причинами возникли 3 теории канцерогенеза - химическая, физическая и биологическая, которые взаимодополняют друг друга. Поэтому сейчас говорят о трех группах причин, и теория опухолей называется полиэтиологической (Н.Н.Петров).

**Группа химических факторов. Классификация:**

#### **1) по исходной канцерогенной активности:**

- пре(о)канцерогены (не обладают канцерогенными свойствами, но приобретают их по ходу метаболических превращений в тканях в процессе окисления монооксигеназной ферментной системой, локализованной в эндоплазматической сети гепатоцитов, альвеолоцитов, лейкоцитов и клетках др. органов. Основным действующим началом монооксигеназной ферментной системы является цитохром Р-450- гемопротеид.

- конечные канцерогены (прямые генотоксические канцерогены) обладают исходными канцерогенными свойствами (эпоксиды, лактоны, хлорэтиламины).

#### **2) по локализации канцерогенного эффекта:**

- местного
- отдаленного или резорбтивного
- смешанного

#### **3) по числу поражаемых органов:**

- моноорганные
- полиорганные

#### **4) по химической природе:**

- органические
- неорганические

#### **5) по происхождению:**

- экзогенные
- эндогенные

Свойства, присущие химическим канцерогенам (проканцерогенам):

1) электрофильность – способность взаимодействовать с нуклеофильными центрами макромолекулы ДНК

2) мутагенность

3) способность вызывать репарацию ДНК

4) способность вызывать саркомы на месте введения

5) короткий (часы- минуты) период полужизни.

Среди химических канцерогенов особое место занимают вещества, которые выделяются в процессе табакокурения: бензпирен, антрацен, никель, хром, мышьяк, радиоактивные вещества (в основном, полоний). Курение резко повышает вероятность развития опухолевого

роста в дыхательных путях, мочевом пузыре, поджелудочной железе, печени, пищеводе, гортани и ротовой полости.

## 2. Физические факторы:

- избыточная солнечная радиация (электромагнитные волны с длиной 800-400 нм)
- ультрафиолетовые лучи (длина волны в диапазоне 320-280 нм). Вызывают базальноклеточный, плоскоклеточный рак и меланому открытых участков кожи головы, шеи, рук, ног, причем люди белой расы болеют чаще, чем темнокожие (наиболее чувствительны блондины со светлыми кожей и волосами).
- ионизирующая радиация. Известно, что врачи-рентгенологи болеют раком в 6-10 раз чаще, чем врачи остальных специальностей. Онкологические заболевания, возникшие вследствие лечебных и диагностических мероприятий с применением источников ионизирующего излучения, получили наименование **ятрогенных опухолей** (ятро- врач). К ним относятся:
  - лейкозы у больных спондилоартрозом, подвергнутых рентгенотерапии,
  - карцинома щитовидной железы вследствие приема радиоактивного изотопа йода или рентгенотерапии
  - рак молочной железы у больных туберкулезом, подвергнутых многократному рентгеновскому исследованию
  - рак, саркома, карцинома печени, желчных протоков, почек и легких, вызванных применением рентгенконтрастного вещества- торотраста, в состав которого входят радиоактивные радий, торий и мезоторий.

Огромному онкологическому риску подвергаются жители "зараженных" радионуклидами территорий после аварии на ЧАЭС. Заболеваемость раком щитовидной железы у детей этих регионов выросла в 100-200 раз. Число заболевших лейкозами после атомных бомбардировок в 1945 г. над Хиросимой и Нагасаки увеличилось в 15 раз, а в группе облученных жителей гемобластозы встречались в 45 раз чаще у тех, кто получил большую дозу радиации. Частота и виды злокачественных новообразований, индуцированных ионизирующими излучениями, зависят от многих факторов, в том числе от проникающей способности излучения, характера воздействия (внешнее или внутреннее), органотропности радионуклидов, распределения дозы во времени - облучение острое, хроническое, дробное и т.д.

- повторные ожоги (например, ожоговый бытовой рак "кангри" у индийцев северных областей Индии или рак пищевода у людей, использующих в пищу горячие блюда и напитки).
- повторные механические травмы (например, "протезный" рак слизистой полости рта в стоматологической практике).

## 3. Биологические факторы.

- ДНК- содержащие онкогенные вирусы:
  - вирусы группы папова. Известно около 60 субклассов вирусов папова, вызывающих доброкачественные и злокачественные опухоли у человека, доброкачественные опухоли кожи, ануса, гениталий, а также назальные и параназальные, оральные, ларингеальные, конъюнктивальные; карцинома и некоторые другие доброкачественные новообразования.
  - вирусы гепатита В (семейство гепадновирусов), вызывают гепатоцеллюлярную карциному
  - вирусы Эпштейна- Барра (семейство герпесвирусов), вызывают лимфому Беркитта, назофарингеальный рак и В-лимфому, особенно у людей с ослабленным иммунным статусом.
  - РНК-содержащие вирусы, или онкорнавирусы, или ретровирусы. Наиболее распространенными в природе среди онкогенных ретровирусов являются вирусы лейкозно-саркоматозного комплекса, вызывающие саркомы и лейкозы у птиц и млекопитающих.

Наиболее часто онковирусы ставятся в связь с развитием следующих опухолей:

1. Африканская лимфома Беркитта (вызывается ДНК-содержащим вирусом Эпштейна-Барр). Опухоль распространяется в виде эндемии среди детей в странах центральной Африки.

2. Лимфолейкоз из Т-лимфоцитов, вызываемый HTLV-1 у взрослых (Human T- Leukemia Virus-1, или Т-лейкозный вирус-1 человека). Приводятся доказательства обнаружения у больных Т-клеточным лимфолейкозом антител против вируса, вызвавшего данную форму гемобластоза.

3. Саркома Капоши при СПИДе, вызываемая HTLV- 3.

4. Рак слизистой шейки матки, вызываемый вирусом простого герпеса-2, HPV.

5. Кондилома половых органов (по сути, это доброкачественная опухоль, но при известных условиях, она может превращаться в рак).

6. Папиллома гортани.

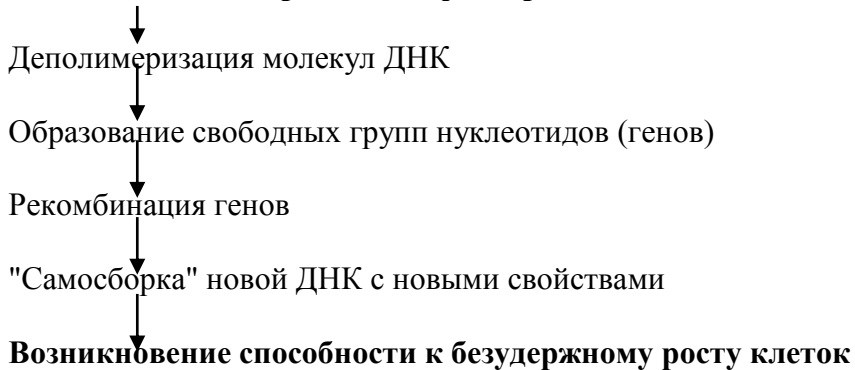
7. Контагиозный моллюск - это опухоль, которая характеризуется множественными эпителиальными разрастаниями, напоминающими оспенные поражения.

### **Теории, объясняющие механизмы канцерогенеза:**

**1. Мутационная теория (Г.Бовери),** согласно которой в основе трансформации нормальной клетки в опухолевую лежит мутация.

Мутационный механизм химического и физического канцерогенеза:

**Воздействие канцерогенного фактора**



**2. Эпигеномная теория (К.Гейдельберг с соавт.).** В соответствии с данной теорией трансформация нормальной клетки в опухолевую не связана с мутациями генов, т.е. изменениями или повреждением их структуры, а обусловлена одновременно сосуществующими репрессией генов, тормозящих деление клеток, и дерепрессией генов, стимулирующих их деление. Это ведет к безудержному делению клеток и передаче их эпигеномных изменений по наследству.

Помимо структурных генов существуют и регуляторные гены: гены-активаторы увеличивают число генокопий, гены - репрессоры уменьшают количество генокопий.

Согласно этой гипотезе, активирующий ген попадает на участок ДНК, отвечающий за экспрессию определенного гена, например, при плазмоцитоме это проявляется в усиленном синтезе иммуноглобулинов. В тоже время, активирующий ген может оказаться рядом с геном, управляющим пролиферацией и дифференцировкой нормальной клетки. Тогда оба эти процесса могут выйти из-под контроля. Результатом же будет образование опухоли. В норме такая активация происходит при необходимости восстановления утраченной клеточной популяции, но она контролируется.

В генах обнаружены и туморосупрессивные гены. они подавляют экспрессию онкогенов. например, при ретинобластоме - опухоли сетчатки глаза – обнаружено отсутствие генов, подавляющих экспрессию онкогенов, эта наследственная опухоль обнаруживается у детей чаще всего в двухлетнем возрасте. ген ретинобластомы в 90 % случаев передается через отца.

**3. Вирусно - генетическая теория (Л.А.Зильбер с соавт.),** согласно которой опухолевая трансформация связана с внедрением в клеточный геном вирусной ДНК (или ДНК- копий вирусной РНК). Механизм опухолевой трансформации можно представить следующим образом: частичка вирусной ДНК становится частью генома клетки-хозяина. ДНК- ген становится онкогеном. РНК- вирусы с помощью обратной транскриптазы на матрице РНК синтезируют ДНК, которая также внедряется в геном клетки хозяина.

**4. Теория эндогенных вирусов (Р. Хьюбнер, Г. Тодаро).** По этой теории вирусные гены, или онкогены, пребывают в клеточном геноме человека и животных в репрессированном состоянии на протяжении всей жизни организма и передаются по наследству как обычные клеточные гены. Вирусные онкогены могут быть активированы воздействием любого канцерогена, результатом чего может быть превращение нормальной клетки в опухолевую. Полагают, что эти эндогенные вирусы представляют собой бывшие онковирусы, внедрившиеся на ранних этапах эволюции в клеточный геном всех многоклеточных организмов. После инфицирования клеток вирусная РНК через собственную транскриптазу синтезировала ДНК - копии, оказавшиеся в геноме и оставшиеся здесь навсегда в латентном состоянии.

**5. Теория образования опухолеродных генов - протовирусов (Н.Темин, Д.Балтимор).** Согласно этой гипотезе при обычных нормальных условиях на матрицах РНК с помощью клеточной ревертазы происходит синтез копий ДНК, необходимой для усиления функций нормальных генов. Воздействие канцерогенов приводит к нарушению и изменениям структуры РНК- матриц, что ведет к синтезу ими мутационных ДНК- копий. Эти мутантные ДНК- копии в потенции могут становиться матрицей для образования эндогенного РНК-вируса, последние включаются в клеточный геном и вызывают опухолевую трансформацию клетки.

**6. Теория недостаточности репарации ДНК (М.М.Виленчик).** Согласно этой теории клеточная ДНК даже в нормальных условиях постоянно подвергается агрессивным воздействиям со стороны экзогенных и эндогенных мутагенов, в т.ч. опухолеродных, генов. В подавляющем большинстве случаев при этом опухолевой трансформации клеток не происходит благодаря функционированию системы репарации ДНК, устраняющей поврежденные участки нуклеотидов. Факторы, снижающие активность системы репарации ДНК, облегчают развитие индуцированных или спонтанных мутаций, в т.ч. и опухолевой, что способствует опухолевой трансформации клеток.

**7. Теория недостаточности иммунологического надзора за нормальным антигенным составом внутренней среды организма (Ф.Бернет).** Согласно этой теории в организме постоянно происходят спонтанные мутации, в результате чего образуются мутантные клетки, включая опухолевые, содержащие в своем составе антигены, несущие на себе признаки генетически чужеродной информации. Клетки с такими антигенами подлежат уничтожению эффекторными механизмами иммунной системы. В условиях иммунодепрессии такие спонтанно возникшие опухолевые клетки не подвергаются уничтожению и продолжают размножаться с образованием опухоли. Иммунодепрессия может быть вызвана самыми различными факторами, в т.ч. и канцерогенами.

**8. Теория двухстадийного канцерогенеза (И.Беренблум).** Согласно этой теории выделяют две стадии:

1) индукции (инициации) - состояние, наиболее вероятно связано с мутацией одного из генов, регулирующих клеточное размножение, что приводит к образованию латентной, дремлющей опухолевой клетки. Обратное превращение опухолевых клеток в здоровые мало вероятно. Но все это не означает того, что после возникновения опухолевых клеток в организме возникает сразу и опухолевый процесс. Ему предшествует латентный период, который длится месяцами, годами, иногда десятилетиями. Т.е. на данной стадии клетка становится инициированной, т.е. потенциально способной к неограниченному делению, но требующей для проявления этой способности ряда дополнительных условий.

2) промоции - активация и размножение ранее латентной опухолевой клетки с исходом в образование опухоли. Т.е. воздействие дополнительных факторов- промоторов побуждает опухолевые клетки к делению, вследствие чего создается критическая масса инициированных клеток. Это в свою очередь, способствует:

- а) во-первых, высвобождению инициированных клеток из-под тканевого контроля,
- б) во-вторых, мутационному процессу

Однократное воздействие химических канцерогенов на животных в эксперименте может превратить нормальную клетку в опухолевую, но дальше требуется действие промоторов. В организме человека синтезируются промоторного действия: гормоны стероидной природы, некоторые медиаторы воспаления, факторы роста. Многие из них выделяются в ходе воспаления (хронического в особенности), обеспечивая заместительную пролиферацию клеток.

На стадии инициации играют важную роль фармакинетика канцерогена, его метаболизм, связывание с ДНК, активность процессов репликации и репарации ДНК. Дальнейшее развитие - прогрессия опухолевых клеток будет определяться модифицирующими факторами. По большей части они оказывают промоторное действие. К модифицирующим факторам относят пол, возраст, гормональный и иммунный факторы, образ жизни, питания человека.

**9. Теория онкогенов вирусной и иной природы (Д.Балтимор, М.Бардаццид).** В семидесятые годы было установлено, что геном ретровируса (например, вирус Рауса) состоит из 4-х генов (клеточный геном человека включает в себя 50-100 тыс. генов). Каждый ген кодирует синтез определенных белков. Один из этих четырех вирусных генов оказался онкогеном, кодирующим синтез "саркомного" онкобелка, вызывающего трансформацию нормальной клетки в опухолевую (src- онкоген). Если изъять из вируса Рауса src- онкоген, то вирус теряет способность индуцировать опухолевый рост. К настоящему времени обнаружены около 30 онкогенов у 20 изученных онкорнавирусов. Все вирусные онкогены принято обозначать тремя буквами: например, V-src (V- вирус, src- саркома Рауса).

Установлено, что ДНК соматических клеток млекопитающих содержит участки, гомологичные по нуклеотидному составу онкогену вируса саркомы Рауса- src. В нормальных клетках аналог вирусного онкогена неактивен. Он был назван протоонкогеном, в отличие от опухолевой клетки, где он активен - называется клеточным онкогеном. Дополнительно в опухолях открыт ряд клеточных онкогенов, которые не найдены в вирусах.

Источниками клеточных онкогенов являются клеточные протоонкогены – предшественники онкогенов. Считается, что клеточные онкогены и их предшественники не происходят из вирусных онкогенов, скорее, вирусные онкогены возникли из клеточных онкогенов.

Таким образом, онкогены онкорнавируса не являются исходно присущими вирусам, а "украдены" ими из генома тех клеток, в которых они побывали. Есть основания полагать, что клеточные протоонкогены, из которых непосредственно образуются клеточные онкогены, представляют собой нормальные гены, программирующие деление и созревание клеток в период эмбрионального развития плода человека. При изменении их структуры или активности под влиянием канцерогенов они превращаются в активные клеточные онкогены, вызывающие опухолевую трансформацию клеток.

#### **Стадии развития:**

Канцерогенез - длительный процесс накопления генетических повреждений: латентный период (т.е. период от начальных изменений в клетки до первых клинических проявлений) может составлять 10-20 лет.

**Выделяют четыре основные стадии канцерогенеза:** трансформации (инициации), пролиферации (активации, промоции (см. теорию двухстадийного канцерогенеза), прогрессии и исхода.

**Прогрессия** - это нарастание различных признаков злокачественности опухоли, которые появляются по мере ее роста.

Концепцию прогрессии опухолей сформулировал в 1969 г. L.Foulds. Он постулировал принцип независимости возникновения и эволюции признаков злокачественности опухоли, Именно в этом заключается принципиальное различие между прогрессией опухоли, которую никогда нельзя считать завершенной, и нормальной дифференцировкой ткани, которая всегда жестко запрограммирована, вплоть до момента формирования конечной структуры.

**Клональное происхождение опухолей.** Фундаментальное значение для онкологии имеет положение о клональном происхождении опухоли, т.е. представление об опухоли как потомстве (клоне) одной первичной клетки, которая в результате многостадийного процесса приобрела способность нерегулируемого роста. Окружающие опухоль нормальные клетки в процесс озлокачествления не вовлечены. Иными словами, первичная трансформированная клетка передает свои свойства (в том числе главное - способность неконтролируемого размножения) только своим потомкам (т.е. "вертикально, но не "горизонтально", как это имеет место при инфекционных заболеваниях).

На поздних стадиях опухолевого процесса нередко происходит диссеминация (метастазирование) опухоли - ее распространение по всему организму с возникновением вторичных очагов в отдаленных тканях.

**Клональная гетерогенность опухолей.** Трансформированная клетка в результате многократного деления производит клон подобных себе клеток с одинаковыми генотипом и фенотипом. Однако присущая ей нестабильность генома приводит к появлению новых клонов, различающихся генотипически и фенотипически. В результате возникает клональная гетерогенность опухоли, это ее кардинальное свойство и движущая сила всех последующих метаморфозов. Популяция опухолевых клеток постоянно находится под прессом естественного отбора. Селективным преимуществом обладают клоны, наиболее быстро растущие и резистентные к защитным средства организма. Благодаря действию отбора фенотип опухоли постоянно меняется, становясь все более агрессивным и злокачественным. Нестабильность генома и как следствие клональная гетерогенность опухоли наделяют ее особой живучестью, приспособляемостью к условиям среды, сопротивляемостью к терапевтическим воздействиям.

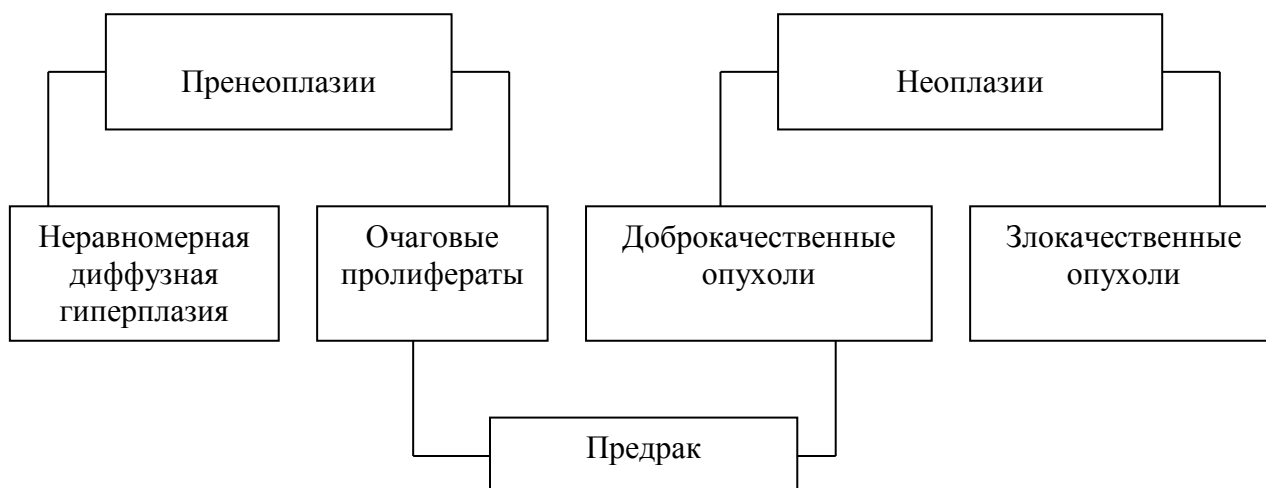
Опухолевый рост

**Бластомогенез** - процесс преобразования опухолевой клетки в опухолевую ткань – рак, когда идет интенсивное накопление массы опухолевых клеток.

Сложный многоступенчатый процесс. Он начинается с пренеопластического состояния-предрака.

**Предрак** – "это патологическое состояние, характеризующиеся длительным сосуществованием атрофических, дистрофических и пролиферативных процессов, которое предшествует развитию злокачественной опухоли и в большом числе случаев с нарастающей вероятностью в нее переходит" (Л.М.Шабад).

#### Классификация предопухолевых состояния (по Л.М.Шабаду)



Из приведенной схемы видно, что к чисто предраковым состояниям относятся очаговые пролифераты (та стадия процесса, когда уже образуются очаги, узлы бурно размножающихся клеток, но без явлений как клеточного, так и тканевого атипизма) и доброкачественные опухоли, которые уже обладают тканевым атипизмом, но еще не имеют клеточного.

В настоящее время цепь последовательных изменений тканей в процессе бластомогенеза представляется следующим образом:

неравномерная диффузная гиперплазия → очаговые пролифераты, включая регенерацию и метаплазию → доброкачественные опухоли → дисплазия I степени → дисплазия III степени → прединвазивный рак → инвазивный рак.

**Метаплазия** (от латинского *metaplasia* - преобразование) - это "превращение одной характерной ткани в другую характерную ткань, отличающуюся морфологически и функционально" (И.Орт, 1910); это стойкое изменение морфологических свойств клеток (ткани), сопровождающееся превращением их в клетки (ткань) другого типа.

Метаплазия возникает вследствие хронического воспаления, нарушений питания, нарушений функций. Например, переходный эпителий мочевого пузыря при хроническом воспалении может превращаться в многослойный плоский или железистый призматический с выраженным слизеобразованием; при длительном дефиците витамина А возникает плоскоэпителиальная метаплазия дыхательных путей, островки многослойного плоского ороговевающего эпителия обнаруживаются в молочной, щитовидной, предстательной железах при хронических воспалительных процессах и в условиях пролиферации, обусловленной гормональными воздействиями.

**Дисплазия** (от латинского *dys*- нарушение, расстройство и *plasia*- форма, образование)- нарушение в опухолевом очаге характерной для данной ткани структуры, ее атипия (по своему строению, расположению и взаимоотношениям клеточных элементов опухоль резко отличается от исходной нормальной ткани). Т.е., под термином "дисплазия" понимают отклонения от нормальной структуры клеток и всего тканевого комплекса в направлении неопластического развития (т.е. нарушение дифференцировки клеток и тканей). На практике дисплазией обозначают только контролируемые и обратимые нарушения дифференцировки клеток предопухолевого характера в результате пролиферации камбиальных элементов (недифференцированных клеток-предшественников, стволовых клеток) с развитием их атипии и нарушением гистоструктуры без инвазии базальной мембраны. От группы неопухолевых, т.е. контролируемых пролиферативных процессов, таких как регенерация, гиперплазия, метаплазия, в целом диспластические изменения отличаются наиболее выраженными нарушениями. Возникая в эпителиальных тканях, дисплазия проявляется как нарушениями в структуре клеток, так и в тканевой архитектонике. Клетки утрачивают мономорфность, широко варьируя по величине и форме. Ядра становятся гиперхромными, слишком крупными по отношению к нормальным размерам ядер и клеток.

В соответствии со степенью пролиферации эпителия и выраженностью структурной и клеточной атипии выделяют различные **степени дисплазии**:

I- слабая (малая), II- умеренная (средняя), III- выраженная (значительная) дисплазии, различающиеся выраженностью полиморфизма и гиперхромии ядер. Нарастают ядерно-цитоплазматическое соотношение (в сторону ядра), число митозов, сокращается продолжительность жизни клеток, что ведет к быстрому обновлению клеточной популяции.

Тяжелая дисплазия граничит с завершившейся малигнизацией по типу рака **in situ** (или рак на месте, подразумевая под этим, что в данной ткани уже имеется клеточный атипизм и наблюдается рост в пределах эпителиального пласта) или даже инвазивного рака.

Описывают переходные формы от нормальных к атипичным клеткам. Одним из ранних признаков начинающегося неопластического развития является нарастание в пролиферате атипических митозов при неизменном их количестве, а также нарастание полиплоидности ядер и увеличение числа клеток в G- фазе клеточного цикла.

Вероятность злокачественного превращения регенераторного, гиперплазированного или метаплазированного эпителия невелика. Опасность малигнизации возрастает при дисплазии, особенно тяжелой степени.

**Системное действие опухоли. Паранеопластический синдром.** Онкологические больные нередко страдают от серьезных осложнений основного заболевания, которые могут привести организм к смертельному исходу. Эти осложнения носят название **паранеопластического синдрома**. К ним относятся:

1. Состояние иммунодепрессии (особая подверженность инфекционным процессам: нагноение, перитониты, пневмонии, абсцессы, медиастиниты, перикардиты)
2. Тенденция к повышению свертываемости крови (тромбоэмболии)
3. Мышечная дистрофия
4. Острая гипогликемия при опухолях больших размеров
5. Пониженная толерантность к глюкозе
6. Остеопороз, связанный с выходом кальция из костной ткани
7. Дерматомиозиты (аутоиммунные заболевания)
8. У молодых мужчин происходит инволюция семенников и угнетение сперматогенеза.
9. Сердечно-сосудистая недостаточность

Бурный распад тканевых элементов ведет к раковой интоксикации. Частым симптомом является анемия. Возможно поражение печени без метастазов, связанное с ее аутолизом, которое завершает истощение ее жировых резервов. Исходом может стать острая печеночная недостаточность. Серьезные нарушения, особенно в кроветворной системе, возникают в следствие химиотерапии.

Одним из проявлений паранеопластического синдрома является так называемая раковая кахексия (общее истощение организма), которая возникает в периоде, близком к терминальному, и часто наблюдается при раке желудка, поджелудочной железы и печени. Она характеризуется потерей массы тела в основном из-за усиленного распада белков скелетных мышц (частично миокарда), а также истощения жировых депо. Сопровождается отвращением к пище (анорексия) и изменением вкусовых ощущений. Одна из причин кахексии - повышенный (иногда на 20-50%) расход энергии, обусловленный, по-видимому, гормональным дисбалансом.

#### **Биохимические показатели:**

Биохимическое исследование крови онкологического больного позволяет в ряде случаев судить о степени распространения опухоли, функциональном состоянии жизненно важных органов и систем, сопутствующих заболеваний и локализации опухоли.

#### **Наиболее важные количественные показатели:**

- для оценки белоксинтетической функции печени - общий белок, альбумин, билирубин, активность аланиновой трансаминазы
- для оценки функции почек и мочевыделительной системы - мочевины
- инсулярного аппарата поджелудочной железы - глюкоза
- о возможности поражения костей скелета первичной опухолью судят по содержанию в сыворотке крови щелочной фосфатазы
- **опухолевые маркеры** - соединения, обнаруживаемые в биологических жидкостях онкологических больных и синтезируемые либо собственно раковыми клетками, либо клетками нормальных тканей в ответ на инвазию опухоли:
  - $\alpha$ -фетопротеин (повышенное его содержание в сыворотке крови может служить указанием на гепатоцеллюлярный рак), раково-эмбриональный антиген (выявлен у значительной части больных раком толстой кишки, поджелудочной железы, молочной железы и легкого)
  - тканевый полипептидный антиген (обнаруживается при раке мочевого пузыря, предстательной железы и почек)
  - хорионический гонадотропин (при опухолях трофобласта содержание маркера в сыворотке крови коррелирует с массой опухолевых клеток)

- маркеры, ассоциированные с опухолью - белки острой фазы воспаления (церулоплазмин, гаптоглобин,  $\alpha_2$ -глобулины, С-реактивный белок). Их усиленная продукция при опухолевом росте может быть вызвана либо секретируемыми опухолью ростовыми факторами, либо вторичным воспалением.

- лактатдегидрогеназа (ЛДГ) - один из важнейших ферментов углеводного обмена, представленный 5 изоформами (тетрамеры субъединиц Н и М, кодируемые разными генами). При различных онкологических заболеваниях обнаружено повышение активности ЛДГ в сыворотке крови, причем при некоторых формах преобладают М-субъединица, тогда как при других - Н субъединица.

- креатининкиназа - фермент, поддерживающий оптимальные концентрации АТФ и АДФ в клетке, представлен 4 изоформами. Повышение концентрации креатинкиназы в сыворотке крови отмечается чаще всего у больных с опухолями желудочно - кишечного тракта.

### Вопросы для самоконтроля знаний

1. Что такое опухоль?
2. Каковы признаки морфологического атипизма опухолей?
3. Каковы проявления метаболического атипизма опухолей?
4. Какие существуют пути метастазирования опухолевых клеток?
5. Является метастазирование активным или пассивным процессом?
6. Каковы механизмы развития кахексии при опухолях?
7. Каковы основные различия злокачественных и доброкачественных опухолей?
8. Каково влияние эндокринной и нервной систем на развитие опухолевого процесса?
9. Какие вы знаете канцерогенные факторы?
10. Какова роль вирусов в возникновении опухолей?
11. В чем сущность "иммунологического надзора"?
12. Каковы возможные причины ускользания опухолей от иммунологического надзора?
13. Какова роль наследственности в развитии опухолей?

### Задания для СУРС

1. Роль иммунодефицитных состояний в возникновении опухолей.
2. Механизмы действия онкобелков.
3. Термические и механические факторы в возникновении опухолей
4. Паранеопластические синдромы.
5. Принципы патогенетической терапии злокачественный новообразований.

## Литература

### Основная

1. Патологическая физиология : учебник для студ. учреждений высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Вышэйшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

### Дополнительная

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагль, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.
3. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
4. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология = Pathophysiology : лекции, тесты, задачи : учеб. пособие / П. Ф. Литвицкий, С. В. Пирожков, Е. Б. Тезиков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 432 с.

5. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.

Составители:  
ассистент

\_\_\_\_\_

И.А. Атаманенко