

Оглавление

Условные сокращения	8
Предисловие (Цыган В. Н.)	15
Введение (Цыган В. Н., Зиновьев Е. В.)	17
Основные вехи в истории кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (Цыган В. Н., Ивченко Е. В., Зиновьев Е. В.)	20
Глава 1. ВВЕДЕНИЕ В ДИСЦИПЛИНУ (Цыган В. Н., Литвицкий П. Ф., Гурская О. Е.)	38
1.1. Происхождение термина и характеристика понятия «патофизиология» как учебной дисциплины и научной специальности	38
1.2. Патофизиология как научная дисциплина	39
1.3. Основные компоненты предмета и их характеристика	39
1.4. Методы патофизиологии	41
1.5. Разделы патофизиологии	45
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	46
<i>Литература</i>	46
Глава 2. НОЗОЛОГИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ (Цыган В. Н., Литвицкий П. Ф., Гурская О. Е., Ивченко Е. В., Зиновьев Е. В.) ...	47
2.1. Основные понятия нозологии	48
2.2. Общая характеристика, номенклатура и классификация болезней	56
2.3. Этиология	59
2.4. Патогенез	66
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	69
<i>Литература</i>	70
Глава 3. КОНСТИТУЦИЯ ОРГАНИЗМА И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНЕЙ (Цыган В. Н., Бабичев А. В.)	71
3.1. Классификация конституциональных типов	72
3.2. Роль конституции в развитии патологии	76
3.3. Диатезы	79
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	80
<i>Литература</i>	81
Глава 4. ЗНАЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ПАТОЛОГИИ (Куправа М. В., Макаров А. Б., Фатеев И. В.)	82
4.1. Мутации	83
4.2. Наследственные генные болезни	85
4.3. Хромосомные аберрации	89
4.4. Врожденные болезни (фенокопии)	91
4.5. Методы диагностики наследственных болезней	91
4.6. Принципы профилактики и лечения наследственных болезней	93
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	94
<i>Литература</i>	94

Глава 5. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ	
(Цыган В. Н., Бубнов В. А., Зиновьев Е. В., Цыган Н. В., Лемещенко А. В.)	95
5.1. Типовые структурно-функциональные нарушения клеток	95
5.2. Роль клеточных повреждений в развитии патологии и их причины	100
5.3. Типы гибели клеток и их патогенетическая значимость	103
5.4. Механизмы повреждения клеток	113
5.5. Характеристика типовых форм повреждения клеток	123
5.6. Компенсаторные механизмы при повреждении клетки	130
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	138
<i>Литература</i>	138
Глава 6. НАРУШЕНИЯ РЕГИОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	
(Цыган В. Н., Бабичев А. В., Фатеев И. В., Разумова А. Я.)	139
6.1. Артериальная гиперемия	139
6.2. Венозная гиперемия	142
6.3. Ишемия (местное малокровие)	143
6.4. Коллатеральное кровообращение	147
6.5. Стаз	148
6.6. Расстройства микроциркуляции	150
6.7. Тромбозы и эмболии	159
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	163
<i>Литература</i>	164
Глава 7. ВОСПАЛЕНИЕ	
(Леонтьев О. В., Сирак А. Г., Сирак С. В., Щетинин Е. В., Фатеев И. В., Разумова А. Я.)	165
7.1. Этиология воспаления и его классификация	166
7.2. Патогенез воспаления	170
7.3. Медиаторы воспаления	185
7.4. Влияние воспаления на организм	193
7.5. Биологическое значение воспаления	196
7.6. Принципы профилактики и терапии воспаления	198
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	200
<i>Литература</i>	200
Глава 8. ОТВЕТ (РЕАКЦИЯ) ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ	
(Цыган В. Н., Леонтьев О. В., Зиновьев Е. В., Толстой О. А.)	202
8.1. Роль цитокинов в реализации ответа острой фазы	203
8.2. Основные биологические эффекты ответа острой фазы	204
8.3. Белки острой фазы	207
8.4. Основные изменения в периферической крови при ответе острой фазы	212
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	213
<i>Литература</i>	213
Глава 9. ГИПО- И ГИПЕРТЕРМИЯ, ЛИХОРАДКА	
(Цыган В. Н., Куправа М. В., Щетинин Е. В.)	214
9.1. Патология терморегуляции	214
9.2. Гипотермия	219
9.3. Гипертермия	208

9.4. Лихорадка	240
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	275
<i>Литература</i>	276
Глава 10. ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС	
(Бабичев А. В., Бубнов В. А., Зиновьев Е. В.)	278
10.1. Виды инфекционного процесса	278
10.2. Этиология инфекционного процесса	282
10.3. Патогенез инфекционного процесса	286
10.4. Механизмы естественной защиты организма от возбудителей инфекций	286
10.5. Диагностика и принципы лечения инфекционных заболеваний	288
10.6. Патогенез коронавирусных заболеваний человека	290
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	301
<i>Литература</i>	302
Глава 11. ГИПОКСИЯ	
(Куправа М. В., Гурская О. Е., Кудряшов В. С., Фатеев И. В., Разумова А. Я.) ...	303
11.1. Классификация гипоксии	304
11.2. Патогенез гипоксии	307
11.3. Экзогенные типы гипоксии	313
11.4. Эндогенные типы гипоксии	321
11.5. Принципы терапии и профилактики гипоксии	328
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	331
<i>Литература</i>	332
Глава 12. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТИПОВЫХ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ	
(Цыган В. Н., Леонтьев О. В., Бабичев А. В., Зиновьев Е. В.)	333
12.1. Нарушения энергетического обмена	333
12.2. Патофизиология жирового обмена	338
12.3. Этиология и патогенез атеросклероза	348
12.4. Патофизиология водно-солевого обмена	352
12.5. Патология белкового обмена	378
12.6. Нарушения углеводного обмена	398
12.7. Патофизиология кислотно-основного состояния	401
12.8. Нарушения обмена витаминов	426
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	440
<i>Литература</i>	440
Глава 13. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА	
(Цыган В. Н., Сирак А. Г., Сирак С. В., Ионцев В. И., Савчук С. А., Хрыков Г. Н.) ...	441
13.1. Опухоли: общая характеристика, понятия и классификация	441
13.2. Канцерогены	445
13.3. Теории развития опухолевого процесса	446
13.4. Классификация онкобелков	447
13.5. Патогенетические методы лечения	450
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	451
<i>Литература</i>	451

Глава 5

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Учение о повреждении клетки в современной медицине имеет особое значение. Оно основано по меньшей мере тремя обстоятельствами.

Во-первых, учение о повреждении клетки тесно связано с разработкой вопросов профилактики, развития и исходов болезней, т. е. патогенеза, поскольку любое патологический процесс сопровождается повреждением клетки.

Во-вторых, внедрение в клиническую практику новых способов восстановления функциональности поврежденных органов и тканей ставит задачу по исследованию и внедрению тонких, таргетных методов терапии патологических процессов на клеточном уровне, характеризующихся снижением побочных эффектов. Поэтому повышаются требования к методам активации защитных, компенсаторно-адаптационных реакций в клетках с целью оптимизации процесса восстановления.

В-третьих, внедрение достижений в области молекулярной патологии требует внедрения современных методов диагностики патологии клетки и межклеточных взаимодействий.

Эти моменты касаются и военной медицины, так как любое боевое ранение сопровождается гибелью и патологическими изменениями тканей.

Клетка является элементарной саморегулирующейся структурно-функциональной единицей тканей и органов. В ней протекают процессы, лежащие в основе энергетического и пластического обеспечения меняющихся структур и уровня функционирования тканей и органов.

5.1 Типовые структурно-функциональные нарушения клеток

Клетка представляет собой многокомпонентную систему. Она включает в себя цитоплазму; органеллы (митохондрии, пероксисомы, рибосомы, эндоплазматическую сеть, лизосомы, пластинчатый комплекс, или комплекс Гольджи, клеточный центр, микротрубочки, микрофиламенты); метаплазматические специализированные образования (миофибриллы, нейрофибриллы, тонофибриллы, микроплазматки, десмосомы и др.); включения (трофические, секреторные, а также специфические для отдельных клеток, например, гранулы тучных клеток, или лаброциты, содержащие серотонин, гистамин, гепарин и другие вещества). Указанные компоненты клетки окружены плазмолеммой (цитолеммой) (рис. 5.1).

Повреждение клетки характеризуется большим или меньшим нарушением структуры функции всех ее компонентов. Однако при действии различных патологических факторов могут преобладать признаки повреждения отдельных структур, сопровождающиеся нарушениями регуляции процессов жизнедеятельности клетки (рис. 5.2).

Ядро является носителем генетической программы клетки. Повреждение ядра характеризуется с изменением его величины и формы, числа ядрышек в нем, конденсацией хроматина по периферии ядра (маргинация хроматина), нарушением двухслойности или разрывами ядерной оболочки, слиянием ее с полоской маргинации хроматина, появлением включений, спутников ядра и др.

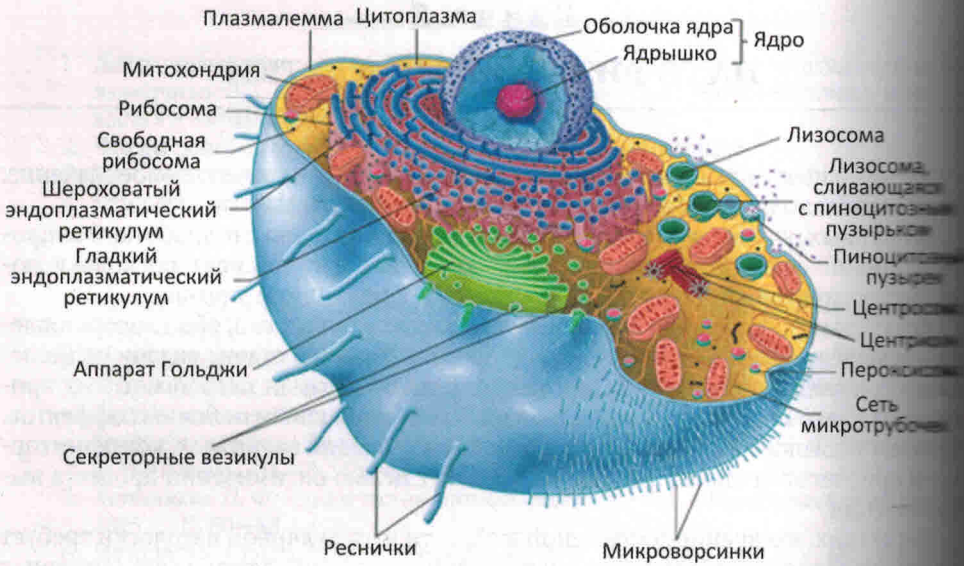


Рис. 5.1. Строение клетки

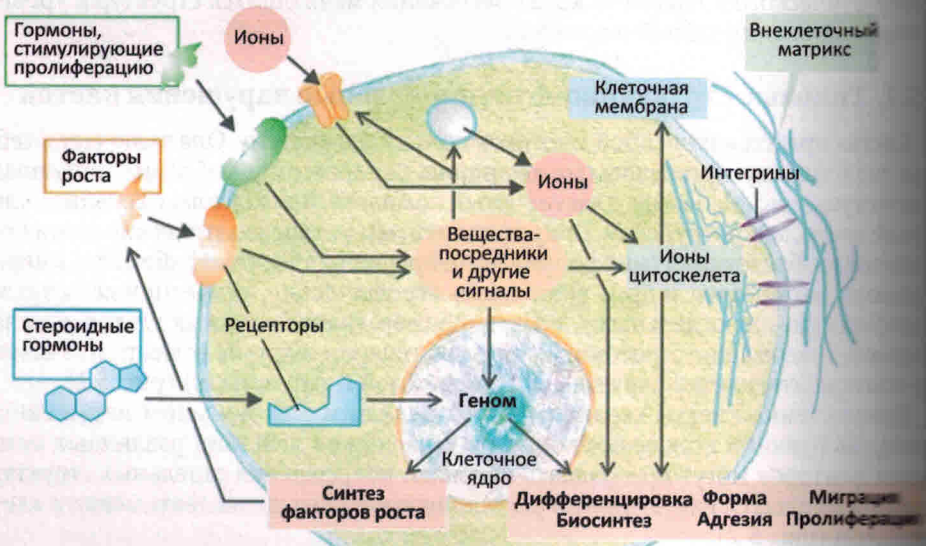


Рис. 5.2. Регуляция процессов жизнедеятельности клетки (пролиферация, дифференцировка)

(Зилбернагл С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология : атлас : пер. с англ. ; под ред. П. Ф. Литвинова. М. : Практическая медицина, 2015. — С. 5)

Митохондрии участвуют во многих внутриклеточных процессах. Главными являются окисление, сопряженное с фосфорилированием, ведущее к образованию АТФ и регуляции внутриклеточного содержания кальция (митохондрии обладают высокой кальциевой емкостью), калия, ионов водорода.

При действии патогенных факторов отмечается изменение общего числа митохондрий, а также структуры отдельных органелл. Уменьшение числа митохондрий в отношении к общей массе клетки, в частности, в печени, наблюдается при длительном голодании, после облучения организма, при сахарном диабете.

Специфическими для действия большинства повреждающих факторов изменениями отдельных митохондрий являются уменьшение или увеличение их размеров и изменение формы. Многие патогенные воздействия на клетку (гипоксия, эндогенные токсические агенты, в том числе лекарственные препараты при их применении, ионизирующая радиация, изменение осмотического давления) сопровождаются набуханием и вакуолизацией митохондрий, что может приводить к разрыву их мембран, фрагментации и гомогенизации крист. Нередко отмечают изменение гранулярной структуры и гомогенизация крист и органелл, а также потерю гомогенности их наружной мембраны и отложения в матриксе органических (белки, липиды, гликоген) и неорганических (чаще всего соли кальция) соединений. Нарушение структуры митохондрий приводит к существенному изменению процесса дыхания в них и образования АТФ, а также к дисбалансу ионов (Ca^{2+} , K^+ , H^+) внутри клетки.

Лизосомы. В норме ферменты лизосом обеспечивают обновление структур клетки при их старении или повреждении, а также уничтожение чужеродных агентов в процессе фагоцитоза.

При патогенных воздействиях высвобождение и активация ферментов лизосом может привести к аутолизу («самоперевариванию») клетки. Повышенный выход лизосомальных гидролаз в цитоплазму может быть обусловлен механическим разрывом их мембраны или значительным повышением проницаемости («лабилизацией») последних. Это является следствием накопления в клетках ионов водорода (внутриклеточный ацидоз), воздействия продуктов свободнорадикального окисления липидов (СПОЛ), токсинов и других агентов.

У человека и животных нередко выявляются также первичные, наследственные нарушения функций лизосом (так называемые лизосомные болезни). Они характеризуются дефицитом и/или снижением активности лизосомальных ферментов. Как правило, сопровождается накоплением в клетке избытка веществ, которые должны метаболизироваться с участием энзимов лизосом. Указанные формы лизосомальных ферментопатий являются разновидностью тезауризмозов, к которым относятся, как уже указывалось, гликогенозы, ганглиозидозы, некоторые гепатозы (сопровождающиеся накоплением в гепатоцитах липофусцина и, как правило, прямым билирубина) и др.

Рибосомы необходимы для реализации генетической программы клеток. С их участием происходит синтез белка на основе считывания информации с информационной РНК. Поэтому около 40 % массы рибосом составляет РНК. При действии повреждающих факторов наблюдается разрушение группировок субъединиц рибосом (полисом), состоящих обычно из нескольких рибосом — «мономеров»; уменьшение числа рибосом, отрыв органелл от внутриклеточных мембран. Эти изменения сопровождаются снижением интенсивности синтеза белка в клетке.

Эндоплазматическая сеть выполняет в клетке функции накопления и распределения различных веществ (в частности, ионов кальция в миоцитах), а также

участвует в инактивации химических агентов. При повреждении отмечается расширение канальцев сети, вплоть до образования крупных вакуолей и цистерн вследствие накопления в них жидкости; очаговая деструкция мембран канальцев сети, их фрагментация. Изменение структуры эндоплазматической сети может проводиться развитием клеточных дистрофий, нарушением распространения импульса возбуждения, сократительной функции мышечных клеток, процессов обезвреживания цитотоксических факторов (ядов, метаболитов, свободных радикалов и др.).

Пероксисомы (микротельца) топографически тесно связаны с эндоплазматической сетью. В микротельцах содержатся различные оксидазы, участвующие в процессах окисления высших жирных кислот, углеводов, аминокислот и других (в том числе цитотоксических) субстратов расщепления перекиси водорода, различных восстановительных компонентов дыхательной цепи. При повреждениях различного генеза может наблюдаться увеличение (в условиях алкогольной интоксикации, вирусной агрессии) или уменьшение (при гипоксии, действии ионизирующей радиации) числа пероксисом. Известны также первичные нарушения функций пероксисом наследственного происхождения («пероксисомные болезни»). Они характеризуются нарушением обмена веществ в результате дефицита и (или) дефекта отдельных ферментов пероксисом, чаще всего каталазы, либо отсутствием микротельца в клетке.

Комплекс Гольджи. Играет существенную роль в процессах транспорта веществ в клетках с высокой метаболической и секреторной активностью, особенно в железах внутренней секреции и клетках, продуцирующих слизь. В этом комплексе также синтезируется ряд веществ (полисахариды, белки), активируются ферменты, депонируются различные соединения. С его участием повышается функция лизосом. Повреждение комплекса Гольджи сопровождается структурными изменениями, сходными с таковыми в эндоплазматической сети. При этом нарушаются выведение из клетки продуктов жизнедеятельности, инактивация в ней токсичных соединений, что может обусловить расстройство ее функций в целом.

Микротрубочки, микрофиламенты, промежуточные филаменты (цитокератины, нейрофиламенты, глиальные нити) составляют «скелет» клетки, обеспечивают выполнение ее опорной, транспортной, контрактильной, двигательных функций. Повреждение цитоскелета может обусловить нарушение тока секреторных гранул или жидкостей, реализации фагоцитоза, митотического деления клеток, упорядоченного движения ресничек (например, эпителия дыхательных путей) или «хвоста» сперматозоида, являющегося эквивалентом реснички).

Гиалоплазма (цитоплазматический матрикс) представляет собой жидкую связующую внутреннюю среду клетки. Основными компонентами гиалоплазмы являются внутриклеточная жидкость, различные структуры: органеллы, метаболические образования и включения.

Действие на клетку повреждающих факторов может обуславливать уменьшение или увеличение содержания в гиалоплазме жидкости, протеолиз или коагуляцию белка, образование «включений», не встречающихся в норме.

Изменение состояния гиалоплазмы в свою очередь существенно влияет на процессы метаболизма, протекающие в ней, в связи с тем, что многие ферменты (например, гликолиза) находятся в клеточном матриксе; на функцию органелл, на действие регулирующих и других влияний на клетку.

Глава 13

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА

13.1. Опухоли: общая характеристика, понятия и классификация

Проблема опухолевого роста (онкогенеза) — одна из наиболее серьезных, стоящих перед человечеством. Злокачественные опухоли как причина смерти находятся на втором месте (20 % общей смертности) после сердечно-сосудистых заболеваний.

Один из четырех жителей Земли заболевает раком при общей пятилетней выживаемости 40 %. Ежегодно на земном шаре опухоли выявляются примерно у 6 000 000 человек, а средние показатели заболеваемости в различных странах колеблются в диапазоне 190—300 на 100 000 населения.

Опухоль — это избыточное, некоординируемое организмом, потенциально беспредельное разрастание ткани, состоящей из качественно измененных клеток, для которых характерны безудержная пролиферация, нарушение дифференцировки, морфологический, биохимический и функциональный атипизм.

Эффекты в организме, связанные с опухолями, показаны на рис. 13.1.

Классификация опухолей. Различают доброкачественные и злокачественные опухоли.

Доброкачественные опухоли характеризуются медленным ростом, гистологически однородны с тканями органа, из которого они произрастают, при пальпации подвижны и имеют ровную поверхность. Их течение прогностически благоприятно для организма (рис. 13.2).

Злокачественные опухоли отличаются относительно быстрым ростом, обычно плотные, с бугристой поверхностью, прорастают соседние ткани, малоподвижны, гистологически отличаются от органа, из которого произрастают, и способны к метастазированию. Злокачественные новообразования вызывают истощение организма, способны к распространению, образованию метастазов, рецидивам и без лечения завершаются летально.

В соответствии с Международной (гистогенетической) классификацией опухолей различают следующие виды:

- 1) эпителиальные опухоли без специфической локализации;
- 2) опухоли экзо-и эндокринных желез;
- 3) мезенхимальные опухоли;
- 4) опухоли меланинообразующей ткани;
- 5) опухоли нервной ткани и оболочек мозга;
- 6) опухоли системы крови;
- 7) тератомы.

Различают следующие типы злокачественных опухолей.

Карциномы — злокачественные опухоли, происходящие из эпителия (рис. 13.3).

Аденокарциномы — злокачественные опухоли, происходящие из эпителия и имеющие железистый компонент (рис. 13.4).

Саркомы — злокачественные опухоли, происходящие из тканей мезенхимного происхождения (соединительные, костные, хрящевые) (рис. 13.5).

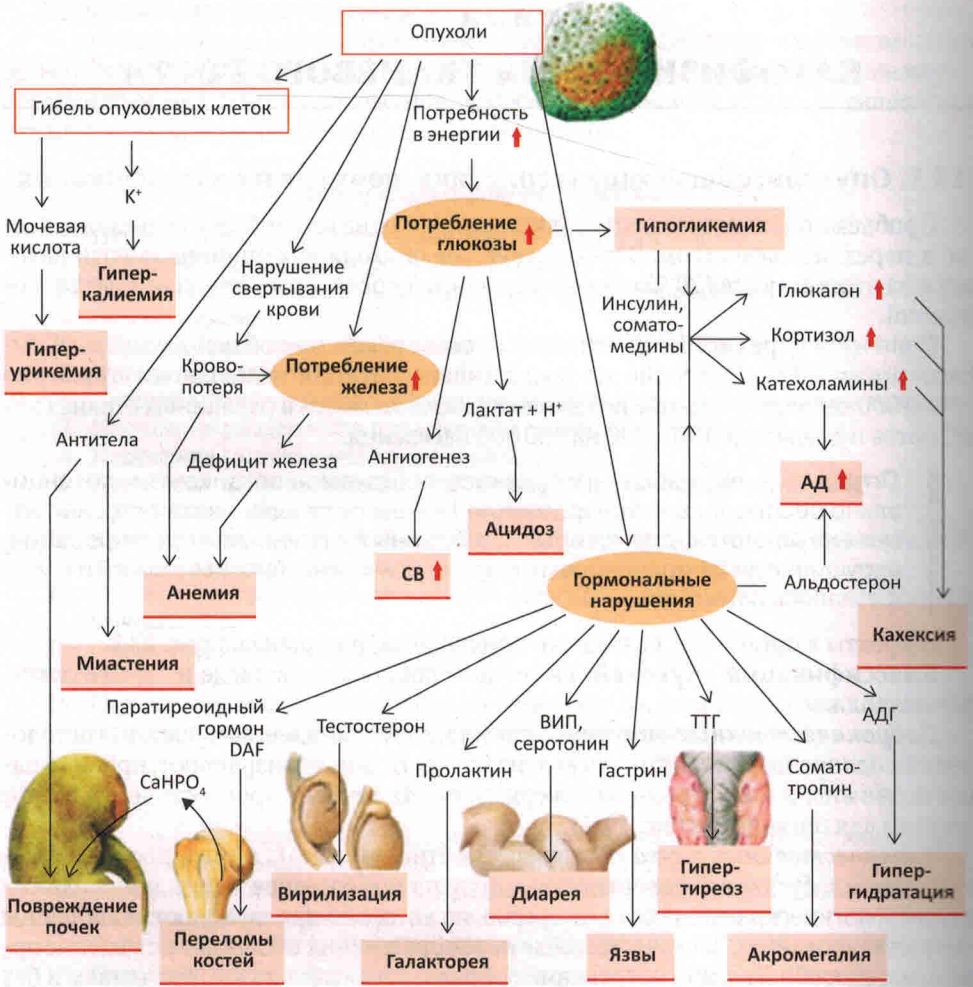


Рис. 13.1. Эффекты, связанные с опухолями:

DAF (decay accelerating factor) — фактор ускорения распада комплемента; фактор, ускоряющий инактивацию комплемента; ВИП — вазоактивный интестинальный пептид (Зилбернагель С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология : атлас : пер. с англ. ; под ред. П. Ф. Литвицкого. — М. : Практическая медицина, 2015. — С. 19)

Канцерогенез — сложный процесс, ведущий к глубокой опухолевой реорганизации нормальных клеток организма. Озлокачествление опухоли носит название **малигнизации**.

Общие признаки малигнизации:

- клетка приобретает способность к неконтрольному, безудержному размножению, делению;
- гиперплазия параллельно с неконтрольным делением клеток, при этом наблюдается нарушение дифференцировки клеток ткани, она остается незрелой, молодой (это свойство называется **анаплазией**);

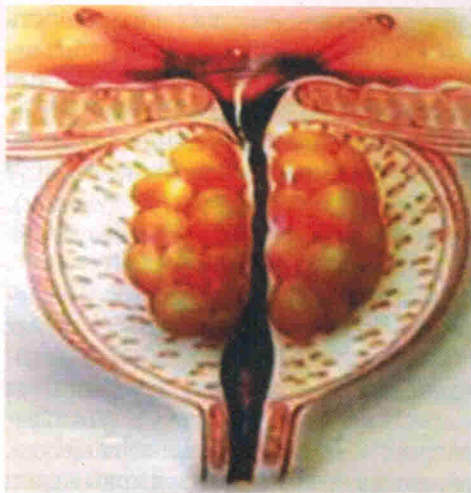


Рис. 13.2. Аденома предстательной железы

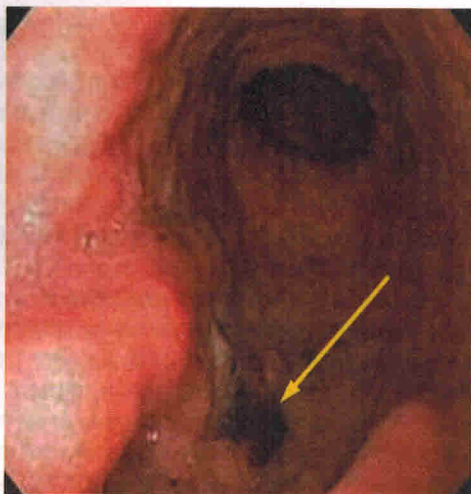


Рис. 13.3. Рак желудка

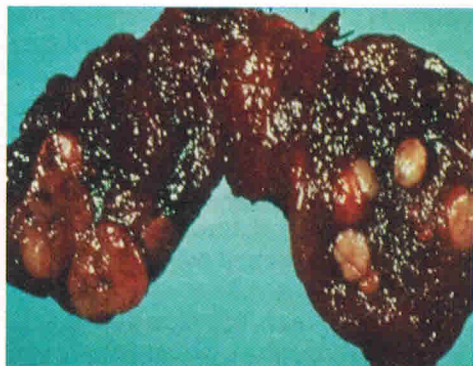


Рис. 13.4. Рак щитовидной железы



Рис. 13.5. Саркома кожи

— автономность клеток опухоли от стимулов, контролирующих процессы жизнедеятельности нормальных клеток;

— для злокачественных опухолей характерен инфильтративный рост, опухолевые клетки прорастают, разрушая окружающие ткани;

— способность к метастазированию.

Метастазы — это клетки, которые могут гематогенным, лимфогенным путем разноситься по организму и образовывать очаги опухолевого процесса;

— опухолевая ткань оказывает на организм в целом негативное влияние, вызывая раковую кахексию (истощение всех систем жизнеобеспечения).

Биологические особенности злокачественных опухолей. Атипизм опухолевых клеток характеризуется переходом на более древние, более простые пути метаболизма.

1. **Морфологический атипизм.** Главным является изменение клеточной мембраны. У опухолевых клеток уменьшается площадь поверхности соприкосновения,

уменьшается количество нексусов — контактов, обеспечивающих адгезивность клеточных мембран, — меняется состав мембранных гликопротеинов: укорачиваются углеводные цепи. В клетке начинают синтезироваться несвойственные зрелым клеткам эмбриональные белки, повышается количество фосфотирозинов. Все это приводит к нарушению свойств контактного торможения, повышается лабильность, текучесть мембраны. В норме клетки, вступая в контакт друг с другом, прекращают деление (имеет место саморегуляция процесса деления). В опухолевых клетках отсутствие контактного торможения приводит к безудержной пролиферации.

2. *Биохимический атипизм.* Атипизм энергетического обмена проявляется в преобладании гликолиза — более древнего пути метаболизма. В опухолевых клетках наблюдается отрицательный эффект Пастера, т. е. интенсивный анаэробный гликолиз при смене анаэробных условий на аэробные не снижается, а сохраняется (усиление гликолиза в опухолевых клетках обуславливает их высокую выживаемость в условиях гипоксии). Опухоль активно поглощает питательные вещества. Наблюдается феномен субстратных ловушек, который заключается в повышении сродства фермента к субстрату (глюкозе), в опухолевых клетках в 1000 раз повышается активность гексокиназ. Клетки опухоли также являются ловушкой для белка, что приводит к кахексии.

Преобладание гликолиза ведет к повышению концентрации молочной кислоты в клетках опухоли, характерен ацидоз, приводящий к нарушению жизнедеятельности самой клетки (зона некроза расположена обычно в центре опухоли).

3. *Атипизм регуляции роста и дифференцировки опухолевых клеток.* Процессы роста, дифференцировки деления в норме находятся под контролем центральной эндокринной регуляции, которая осуществляется соматотропным гормоном, гормонами щитовидной железы, инсулином. Кроме этих общих факторов, в каждой ткани существуют свои факторы роста и дифференцировки (фактор роста эпидермиса, тромбоцитарный фактор, интерлейкин). Индукция роста и дифференцировки начинается с взаимодействия фактора роста с рецептором фактора роста на клеточной мембране (в опухолевой клетке этот этап может быть нарушен).

На следующем этапе образуются вторичные посредники — циклический аденозин- и гуанозинмонофосфат, причем для нормального роста и дифференцировки характерно преобладание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Образование циклического гуанозинмонофосфата сочетается с усилением пролиферации. В опухолевых клетках это типичный признак.

На следующем этапе образуются активные протеинкиназы, функция которых — это фосфорилирование клеточных белков. В норме протеинкиназы фосфорилируют белки по серину, треонину, гистидину. В опухолевой ткани протеинкиназы тирозинзависимые, т. е. фосфорилирование белков идет по тирозину. Стимуляция пролиферации связана с образованием белков, фосфорилированных по тирозину.

Регуляция роста и дифференцировки опухолевой клетки связана также с кальций-зависимой протеинкиназой. В норме кальций-зависимая протеинкиназа выполняет функцию модулятора, она уравнивает процессы роста и дифференцировки. Для опухолевой клетки всегда характерна гиперреактивность кальций-зависимой протеинкиназы, при этом она играет роль индуктора пролиферации, стимулирует образование фосфотирозина и усиливает бесконтрольное размножение клеток.

13.2. Канцерогены

Канцерогенные вещества, которые находятся во внешней среде, называются **экзогенными канцерогенами**: бензпирены, фенантроны, полициклические углеводороды, аминоканцерогены, анилиновые красители, ароматические соединения, асбест, боевые отравляющие вещества и многие другие.

Существует группа **эндогенных канцерогенов**. Это вещества, которые в организме выполняют полезную функцию, но при определенных условиях способны вызывать рак. Это стероидные гормоны (особенно эстрогены), холестерин, витамин D, продукты превращения триптофана. Рак был получен даже при введении в определенных условиях таких веществ, как глюкоза, дистиллированная вода.

Опухолевые процессы относятся к группе **полиэтиологических заболеваний**, т. е. нет одного основного фактора, который способствовал бы развитию опухоли.

По данным ВОЗ, более 75 % случаев злокачественных опухолей человека вызвано воздействием химических факторов внешней среды.

К возникновению опухолей приводят преимущественно факторы сгорания табака (примерно 40 %); химические агенты, входящие в состав пищи (25–30 %), и соединения, используемые в различных сферах производства (около 10 %).

Известно более 1500 химических соединений, обладающих канцерогенным эффектом.

Действие канцерогенных веществ очень часто сочетается с действием физических факторов — механическим раздражением, температурным фактором.

Постоянным признаком опухолевого роста является увеличение количества Т-супрессоров по отношению к Т-хелперам.

Классификация TNM (от англ. *tumor* — опухоль, *node* — узел [лимфатический], *metastasis* — метастазы) используется наиболее широко и включает следующие классифицирующие критерии:

— Т-уровень соответствует определенному размеру и величине новообразования;

— N-уровень определяет степень вовлечения в опухолевый процесс лимфатических узлов;

— M-уровень указывает на наличие и размер отдаленных метастазов.

В качестве примера рассмотрим применение классификации TNM к раку желудка.

«Т» характеризует первичную опухоль.

T0 — признаки первичной опухоли отсутствуют.

Tis (*in situ*) — опухоль в первичном очаге малигнизации (в пределах слизистой оболочки).

T1 — опухоль в пределах слизистой или подслизистой оболочек.

T2 — затронута серозная оболочка.

T3 — опухоль прорастает через серозную оболочку, соседние органы не затронуты.

T4 — опухоль прорастает в соседние органы (прямое распространение).

«N» характеризует вовлеченность лимфатических узлов в метастазирование.

N0 — метастазы в лимфатических узлах отсутствуют.

N1 — только перигастральные лимфатические узлы не далее 3 см от первичной опухоли.

N2 — только регионарные лимфатические узлы дальше 3 см от опухоли, но удаляемые при операции.

N3 — вовлечены другие внутрибрюшные лимфатические узлы.

«M» описывает отдаленные метастазы.

M0 — отдаленные метастазы отсутствуют.

M1 — наличие отдаленных метастазов.

13.3. Теории развития опухолевого процесса

В 1755 г. английские ученые опубликовали исследование «О раке кожи мошонки у трубочистов». Рак в этой работе рассматривался как профессиональное заболевание, которым страдали трубочисты в возрасте 30—35 лет (до сих пор остается непонятным вопрос о локализации опухоли именно в мошонке). Трубочисты, очищая дымоходы, втирали себе в кожу сажу и через 10—15 лет заболели раком кожи. Объяснение механизмов развития этой формы рака послужило началом новой эры в исследовании опухолевого процесса. Было выяснено два основных фактора, вызывающих развитие рака: постоянное раздражение, повреждение; действие определенных веществ (сажи), которые были названы канцерогенами. Сейчас известно множество канцерогенных веществ. Эта модель заболевания была воспроизведена японскими учеными, которые в течение года втирали в ухо кролика сажу и получили сначала доброкачественную (папиллому), а затем злокачественную опухоль.

Заболевание раком происходит при сочетании множественных условий и факторов. Значение имеет наследственная предрасположенность или естественная резистентность. Выведены линии животных — нуллеров, никогда не болеющих раком.

Действие канцерогенных веществ очень часто сочетается с действием физических факторов: механическим раздражением, температурным фактором. Так, в Индии у носильщиков чанов с горячим углем наблюдается рак кожи. Среди северных народов наблюдается более высокая частота заболеваемости раком пищевода в связи с употреблением очень горячей пищи. У курильщиков развитию рака легких способствуют следующие факторы: высокая температура, которая создается при курении, хронические бронхиты, вызывающие активную пролиферацию, содержание в табаке метилхолантронов — сильных канцерогенов. У моряков профессиональным заболеванием является рак кожи лица (воздействие ветра, воды, ультрафиолетового излучения солнца), среди рентгенологов повышена частота заболеваний лейкозами.

Следующим этиологическим фактором развития опухолей являются вирусы. Одним из основных подтверждений вирусной теории возникновения рака является прививка неклочного фильтрата больного опухолью животного здоровому животному. Неклочный фильтрат содержал вирус, и здоровое животное заболело. От больных кур перевивали здоровым курам лейкоз, удалось вызвать лейкоз почти у 100 % кур. Описано свыше 20 % различных вирусов, которые способны вызывать почти у всех экспериментальных животных различные формы опухолевого процесса.

Была открыта передача вирусов, вызывающих рак, через молоко. Потомство низкораковых мышей подсаживали к высокоракковой самке (мыши принадлежали к низкораковым и высокоракковым линиям). Низкораковые линии не давали спонтанного заболевания раком, высокораковые почти в 100 % случаев заболели раком). Так был открыт фактор молока вирусной природы.