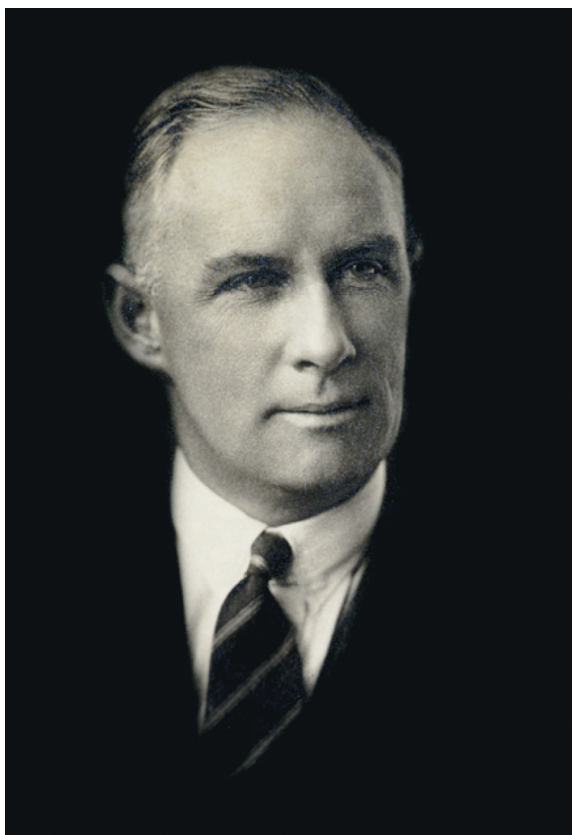




### **Сэр Стэнли Дэвидсон (1894–1981)**

Эта знаменитая книга была создана одним из величайших профессоров медицины XX в. Стэнли Дэвидсоном. Он родился в Шри-Ланке и начал обучаться медицине в Тринити-колледже (Кембридж). Учеба была прервана Первой мировой войной, а в последующем завершена в Эдинбурге. В одном из сражений Стэнли Дэвидсон был тяжело ранен. Перенесенные им лишения и кровавая бойня мировой войны, пережитые в молодости, в последующем оказали глубокое влияние на его отношение к жизни.

В 1930 г. Стэнли Дэвидсон стал профессором медицины в университете Абердина, который был и остается одним из старейших в мире и старейшим в Шотландии университетом. В 1938 г. он стал деканом медицинского факультета и возглавлял его до выхода на пенсию в 1959 г. Стэнли Дэвидсон был известнейшим педагогическим деятелем и особенно прекрасным преподавателем клинической медицины у постели больного. Огромное внимание он уделял подготовке лекций для студентов-медиков. Тезисы этих лекций, напечатанные на машинке, были значительно ценнее всех доступных в то время учебников.

Учебник *Внутренние болезни по Дэвидсону* был создан в конце 40-х годов прошлого столетия на основании именно лекционных записей. Первое издание, опубликованное в 1952 г., было совершенным по простоте изложения и уникальным по единообразию оформления. При весьма скромных объеме и цене оно отличалось полнотой изложения и представляло студентам наиболее современную информацию обо всех основных проблемах клинической медицины. Хотя формат и внешний вид учебника претерпели значительные изменения в последующих 22 изданиях, взгляды и отношение сэра Дэвидсона к медицине остались прежними. И хотя после первого издания книги прошло более полувека, она остается наиболее популярным учебником и источником информации для студентов и медицинских работников во всем мире.

# DAVIDSON'S

## Principles and Practice of

# MEDICINE

**23rd Edition**

Edited by

**Stuart H Ralston**

MD, FRCP, FMedSci, FRSE, FFPM(Hon)  
Arthritis Research UK Professor of Rheumatology,  
University of Edinburgh; Honorary Consultant Rheumatologist,  
Western General Hospital, Edinburgh, UK

**Ian D Penman**

BSc(Hons), MD, FRCPE  
Consultant Gastroenterologist,  
Royal Infirmary of Edinburgh;  
Honorary Senior Lecturer, University of Edinburgh, UK

**Mark WJ Strachan**

BSc(Hons), MD, FRCPE  
Consultant Endocrinologist,  
Metabolic Unit, Western General Hospital, Edinburgh;  
Honorary Professor, University of Edinburgh, UK

**Richard P Hobson**

LLM, PhD, MRCP(UK), FRCPATH  
Consultant Microbiologist,  
Harrogate and District NHS Foundation Trust;  
Honorary Senior Lecturer, University of Leeds, UK

Illustrations by **Robert Britton**

**ELSEVIER**

# ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ по Дэвидсону

В 5 томах

ТОМ  
III

• ОНКОЛОГИЯ • ГЕМАТОЛОГИЯ  
• КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ • ВОЗРАСТ И БОЛЕЗНИ

2-е издание

## Редакторы

Стюарт Г. Рэлстон  
Йен Д. Пенмэн  
Марк В.Дж. Стрэчэн  
Ричард П. Хобсон

## Перевод с английского под редакцией

члена-корреспондента РАН,  
профессора В.В. Фомина,  
профессора Д.А. Напалкова

Избранные главы 4–13 из «Davidson's Principles  
and Practice of Medicine», 23rd edition



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2021

# Содержание

|                                                                                                                      |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Предисловие к изданию на русском языке . . . . .                                                                     | 6          |
| Предисловие к изданию на английском языке . . . . .                                                                  | 7          |
| Авторы . . . . .                                                                                                     | 9          |
| Международный редакционный совет . . . . .                                                                           | 13         |
| Редакторы и переводчики издания на русском языке . . . . .                                                           | 15         |
| Благодарности . . . . .                                                                                              | 16         |
| Как пользоваться книгой . . . . .                                                                                    | 18         |
| Список сокращений и условных обозначений . . . . .                                                                   | 21         |
| <b>1. Онкология . . . . .</b>                                                                                        | <b>23</b>  |
| Дж.Дж. Дарк ( <i>G.G. Dark</i> ) . . . . .                                                                           |            |
| <b>2. Боль и паллиативная помощь . . . . .</b>                                                                       | <b>61</b>  |
| Л.А. Колвин, М. Фэллон ( <i>L.A. Colvin, M. Fallon</i> ) . . . . .                                                   |            |
| <b>3. Диапазоны нормальных значений лабораторных показателей . . . . .</b>                                           | <b>91</b>  |
| С.Дж. Дженкс ( <i>S.J. Jenks</i> ) . . . . .                                                                         |            |
| <b>4. Клиническая биохимия и метаболизм . . . . .</b>                                                                | <b>101</b> |
| А. Матер, Л. Бернетт, Д.Р. Салливан, П. Стюарт ( <i>A. Mather, L. Burnett, D.R. Sullivan, P. Stewart</i> ) . . . . . |            |
| <b>5. Гематология и трансфузиология . . . . .</b>                                                                    | <b>155</b> |
| Х.Г. Уотсон, Д.Дж. Каллиген, Л.М. Мэнсон ( <i>H.G. Watson, D.J. Culligan, L.M. Manson</i> ) . . . . .                |            |
| <b>6. Принятие клинического решения . . . . .</b>                                                                    | <b>259</b> |
| Н. Купер, А.Л. Кракнел ( <i>N. Cooper, A.L. Cracknell</i> ) . . . . .                                                |            |
| <b>7. Надлежащие клинические назначения . . . . .</b>                                                                | <b>277</b> |
| С.Р.Дж. Максвелл ( <i>S.R.J. Maxwell</i> ) . . . . .                                                                 |            |
| <b>8. Беременность . . . . .</b>                                                                                     | <b>315</b> |
| Л. Макиллоп, Ф.Е.М. Нойбергер ( <i>L. Mackillop, F.E.M. Neuberger</i> ) . . . . .                                    |            |
| <b>9. Пубертатный период и подростковый возраст . . . . .</b>                                                        | <b>341</b> |
| Р. Манн ( <i>R. Mann</i> ) . . . . .                                                                                 |            |
| <b>10. Старение и болезни . . . . .</b>                                                                              | <b>363</b> |
| М.Д. Уитхем ( <i>M.D. Witham</i> ) . . . . .                                                                         |            |
| <b>11. Клиническая генетика . . . . .</b>                                                                            | <b>381</b> |
| К. Таттон-Браун, Д.Р. Фитцпатрик ( <i>K. Tatton-Brown, D.R. FitzPatrick</i> ) . . . . .                              |            |

Дж.Дж. Дарк  
Редактор — В.А. Капустина  
Переводчик — Е.А. Окишева

# 1

## Онкология

**Физическое обследование онкологического пациента 24**

**10 отличительных признаков рака 26**

1. Нестабильность генома и мутации 26
2. Сопротивление клеточной смерти 27
3. Поддержание пролиферативной сигнализации 27
4. Уклонение от супрессоров роста 29
5. Включение репликативного бессмертия 29
6. Стимуляция ангиогенеза 29
7. Активация инвазивного роста и метастазирование 29
8. Перепрограммирование энергетического метаболизма 31
9. Стимуляция воспаления опухолью 31
10. Уклонение от иммунного ответа 32

**Факторы окружающей среды и генетические детерминанты злокачественных новообразований 32**

Факторы окружающей среды 32  
Генетические факторы 33

**Лабораторные и инструментальные исследования 35**

Гистологическое исследование 35  
Визуализирующие методы исследования 36  
Биохимические маркеры 37

**Клинические проявления онкологических заболеваний 37**

Пальпируемое объемное образование 38  
Снижение веса и повышение температуры тела 40  
Тромбоэмболические осложнения 40  
Эктопическая продукция гормонов 40  
Неврологические паранеопластические синдромы 40  
Кожные проявления злокачественных новообразований 41

**Осложнения злокачественных новообразований, требующие неотложного лечения 41**

Сдавление спинного мозга 41  
Обструкция верхней полой вены 42  
Гиперкальциемия 43  
Фебрильная нейтропения 44  
Синдром лизиса опухоли 45

**Метастазирование 45**

Метастазы в головной мозг 45  
Метастазы в легкие 46  
Метастазы в печень 46  
Метастазы в кости 46  
Злокачественный плевральный выпот 47

**Лечение пациентов с онкологическими заболеваниями 48**

Хирургическое вмешательство 48  
Системная химиотерапия 49  
Лучевая терапия 51  
Гормональная терапия 52  
Иммунотерапия 52  
Биологические препараты 52  
Оценка эффективности лечения 53  
Отсроченная токсичность терапии 53

**Отдельные виды рака 54**

Рак молочной железы 54  
Рак яичника 56  
Рак эндометрия 56  
Рак шейки матки 57  
Опухоли головы и шеи 58  
Аденокарцинома без выявленного первичного очага 59

**Междисциплинарная команда врачей 60**

**Дополнительная информация 60**

Книги и статьи в журналах 60  
Веб-сайты 60

## Физическое обследование онкологического пациента

### 4 Лицо

Бледность конъюнктивы  
Иктеричность, желтуха  
Синдром Горнера  
Кушингоидные лицо

### 3 Лимфатические узлы

Шейные  
Надключичные  
Подмышечные  
Локтевые  
Паховые  
Парааортальные

### 2 Молочная железа



▲ Втяжение кожи над соском

### 1 Кисти рук

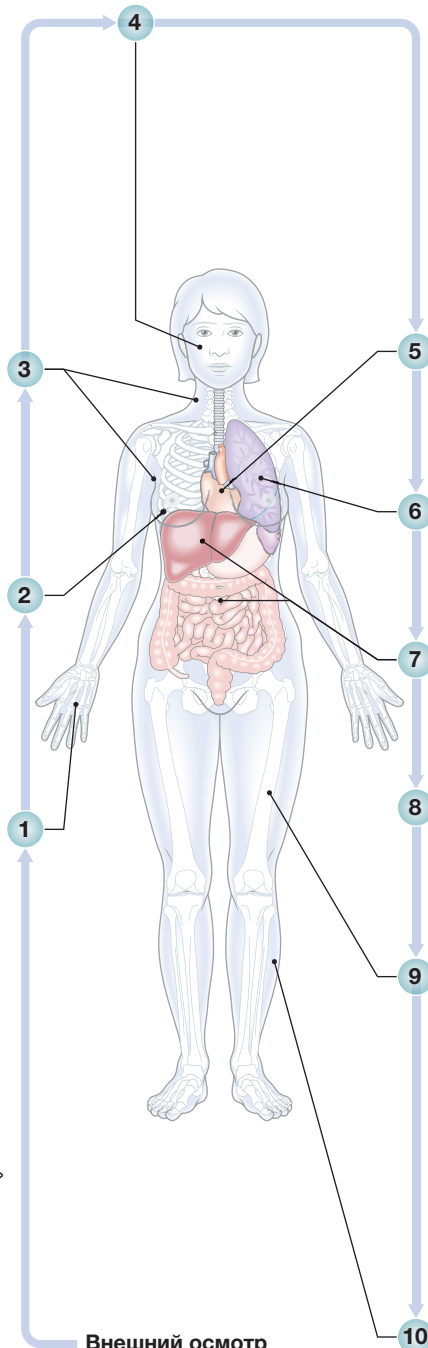
Симптом «барабанных палочек»  
Признаки курения  
Бледность  
Гиперкератоз ладоней



▲ Симптом «барабанных палочек» при раке легкого



▲ Синдром Кушинга у пациента с эктопической секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ)

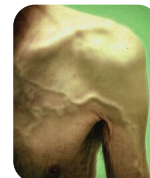


### Внешний осмотр

- Изменения на коже
- Асцит
- Кушингоидная конституция
- Кахексия
- Обезвоживание

### 5 Сердечно-сосудистая система

Обструкция верхней полой вены (ВПВ)  
Фибрилляция предсердий  
Перикардиальный выпот  
Артериальная гипо-/гипертензия



▲ Обструкция ВПВ у пациента с опухолью средостения

### 6 Дыхательная система

Стридор  
Уплотнение легочной ткани  
Плевральный выпот

### 7 Брюшная полость

Послеоперационные рубцы  
Пупочный узел  
Объемное образование в эпигастрии  
Видимая перистальтика  
Вздутие живота  
Асцит  
Гепатомегалия  
Спленомегалия  
Объемное образование почки  
Объемное образование в области таза или придатков матки



▲ Асцит (рак яичника)

### 8 Нервная система

Очаговая неврологическая симптоматика  
Сенсорные расстройства  
Сдавление спинного мозга  
Нарушения памяти  
Изменение личности

### 9 Костная система

Локальная болезненность при пальпации костей (таз, позвоночник, трубчатые кости)  
Болезненность при пальпации запястий (гипертрофическая легочная остеоартропатия)

### 10 Конечности

Болезненность при пальпации икроножных мышц, венозный тромбоз  
Симптом «барабанных палочек» (пальцы рук)



### Осмотр кожных покровов

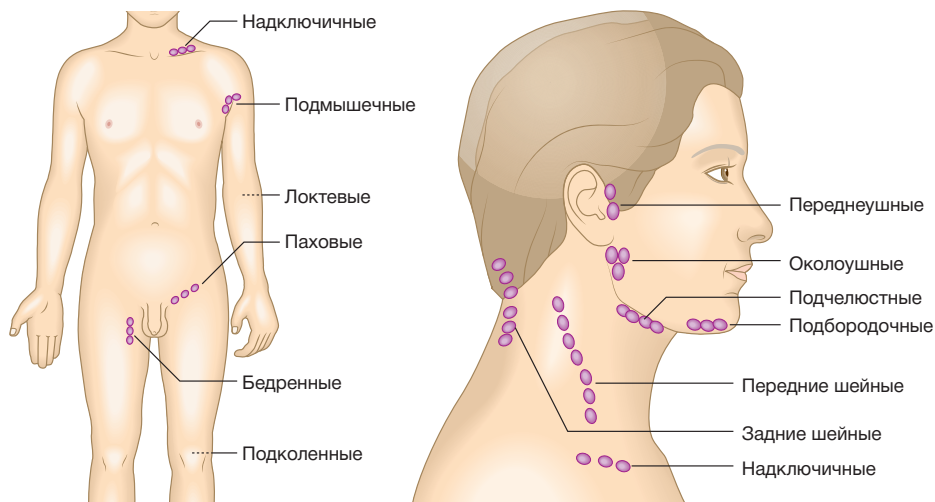
Диагностически значимые кожные изменения, которые должны вызывать подозрения:

- асимметрия: неправильная форма;
- кровоточивость;
- граница: неровный край;
- цвет: неравномерный, пестрый или меняющийся;
- диаметр: > 6 мм или увеличение в динамике;
- появление зуда или болезненности в уже существующей родинке

### 7 Обследование брюшной полости

- Имеются ли рубцы после предыдущих операций?
- Выпирает ли пупок (что может указывать на асцит)?
- Определяется ли плотный узел в пупке (что может свидетельствовать о метастазировании рака яичника или желудка — метастаз медсестры Мэри Джозеф)?
- Имеется ли гепатомегалия (вероятный признак первичного рака печени или сердечной недостаточности)?
- Определяется ли при пальпации плотный или бугристый край печени (что может указывать на наличие метастазов)?
- Не является ли асцит напряженным (что может препятствовать выявлению гепатомегалии)?
- Пальпируются ли другие объемные образования в брюшной полости?
- Есть ли признаки обструкции или паралитической непроходимости кишечника с отсутствием перистальтических шумов?
- Провести пальпацию паховых лимфатических узлов (иногда поражаются при раке яичника).
- Провести перкуссию для выявления притупления перкуторного звука на фланках и смещения зоны притупления.
- Выполнить вагинальные и ректальные исследования для выявления объемных образований придатков матки или прямой кишки

### 3 Обследование лимфатических узлов



### 5 Выявление обструкции верхней полой вены

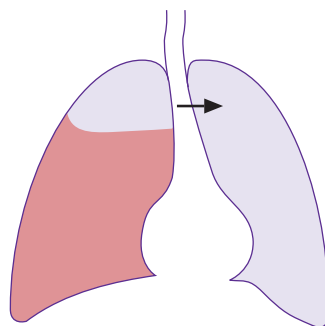
- Набухание шейных вен
- Пульсация шейных вен
- Расширение вен грудной стенки
- Отечность лица
- Цианоз
- Плеторичность лица
- Отечность рук

### 5 Перикардиальный выпот

- Тахикардия
- Снижение АД
- Повышение центрального венозного давления
- Приглушение тонов сердца
- Симптом Кулсмауля

### 6 Злокачественный плевральный выпот

#### Массивный выпот в правой плевральной полости

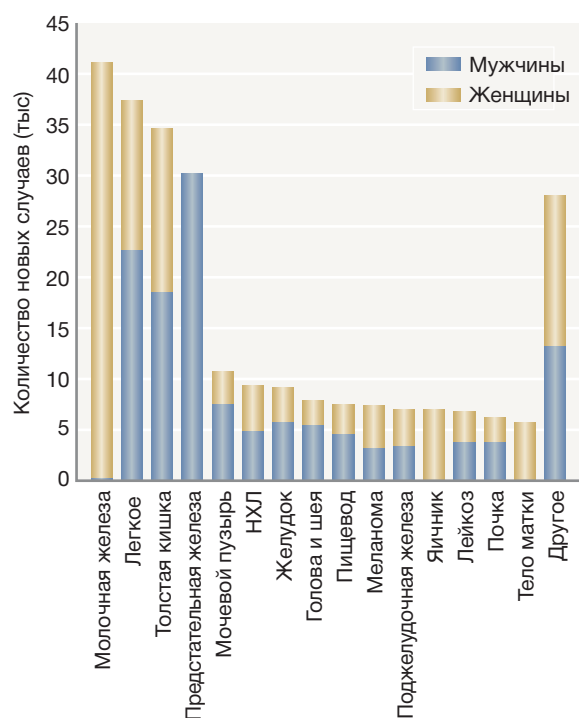


- Осмотр  
Тахипноэ
- Пальпация  
↓ экскурсии грудной клетки справа при дыхании  
Смещение трахеи и верхушки легкого влево
- Перкуссия  
Тупой перкуторный звук над средней и нижней долями справа
- Аускультация  
Отсутствие дыхательных шумов и уменьшение или отсутствие голосового дрожания справа у основания легкого  
Влажные хрипы над зоной выпота (данный феномен отмечается крайне редко. — Прим. ред.)

Злокачественные новообразования несут серьезное экономическое бремя для мировой экономики и в настоящее время находятся на третьем месте среди причин смерти во всем мире. Согласно прогнозам, к 2030 г. ежегодно будет регистрироваться 26 млн новых случаев рака и 13 млн случаев<sup>1</sup> смерти от рака в год. В 2008 г. 56% новых случаев рака и около 70% случаев смерти от рака приходились на развивающиеся страны. Такой высокий уровень летальности отмечается в странах, где ограничено или отсутствует доступное лечение, а затраты на здравоохранение на душу населения низкие.

Самыми частыми среди злокачественных новообразований солидных органов являются рак легких, молочной железы и онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта (рис. 1.1), а самыми распространенными среди всех форм рака в мире являются злокачественные новообразования кожи. Курение — причина более 20% смертей от рака во всем мире, внося свой вклад в 80% от общего числа случаев рака легких у мужчин и 50%

<sup>1</sup> Данные Всемирной организации здравоохранения. — Прим. ред.



**Рис. 1.1.** Наиболее распространенные виды рака в Великобритании. Статистика с веб-сайта онкологических исследований в Великобритании (Cancer Research UK) (<http://info.cancerresearchuk.org>)

от общего числа случаев рака легких у женщин: данная статистика может измениться при отказе от курения. Особенности питания и употребление алкоголя имеют корреляцию еще с 30% случаев возникновения онкологических заболеваний, включая рак желудка, толстой кишки, пищевода, молочной железы и печени. Изменения образа жизни, которые могут улучшить данные показатели, включают в себя ограничение употребления животного жира, красного мяса и алкоголя, увеличение в рационе количества клетчатки, свежих фруктов и овощей и борьбу с ожирением. Инфекции связаны с развитием еще 15% злокачественных опухолей, в том числе рака шейки матки, желудка, печени, носоглотки и мочевого пузыря, а некоторые из этих заболеваний можно предотвратить путем своевременного лечения инфекций и проведения вакцинации.

## 10 отличительных признаков рака

Образование и рост злокачественной опухоли представляют собой многоэтапный процесс, в ходе которого последовательно возникающие генные мутации приводят к образованию раковой клетки. Для запуска процесса канцерогенеза клеткам необходимо обладать характеристиками, которые в совокупности называются отличительными признаками злокачественных новообразований.

### 1. Нестабильность генома и мутации

Случайные генетические мутации непрерывно происходят во всех клетках организма и очень редко обеспечивают отдельным клеткам избирательное преимущество, позволяющее им непрерывно делиться и доминировать в локальном тканевом окружении. Многоэтапный канцерогенез обусловлен последовательной клональной экспансией предраковых клеток, причем триггером для каждой такой экспансии является случайная генетическая мутация. В норме механизмы репарации клеточной ДНК настолько эффективны, что почти все спонтанные мутации корректируются, не вызывая фенотипических изменений, поэтому частота мутаций остается очень низкой. В раковых клетках накопление мутаций может быть ускорено вследствие нарушения работы систем наблюдения, которые обычно контролируют целостность генома и вызывают в генетически модифицированных

клетках процессы старения или апоптоза. Именно поэтому эти клетки могут стать более чувствительными к мутагенным воздействиям или в них могут нарушаться механизмы репарации ДНК.

## 2. Сопротивление клеточной смерти

Существует три основных механизма, которые приводят к гибели клеток в здоровых тканях: апоптоз, аутофагия и некроз.

### Апоптоз

Это запрограммированная гибель клеток. Скорость апоптоза часто существенно замедлена в раковых клетках, особенно в клетках опухолей с высокой степенью злокачественности или резистентных к лечению. Механизм апоптоза имеет регулирующие элементы, которые воспринимают внутренние и внешние проапоптотические сигналы и инициируют каскад протеолиза и разрушения клеток с фрагментацией ядра, конденсацией хромосом и уменьшением размеров клетки с утратой межклеточного контакта, последующей фрагментацией клетки и образованием апоптотических телец, которые фагоцитируются соседними клетками. Наиболее важным регулятором апоптоза является ген-супрессор злокачественных опухолей *TP53*, часто называемый хранителем генома, поскольку он способен индуцировать апоптоз в ответ на значительное повреждение генома. Крупнейшим инициатором апоптоза через *TP53* является повреждение клеток, в частности, вследствие разрушения ДНК на фоне химиотерапии, окислительного повреждения и ультрафиолетового излучения.

### Аутофагия

Это катаболический процесс, в ходе которого клеточные компоненты разрушаются лизосомами внутри самой клетки. Аутофагия — важный физиологический механизм. Обычно он вяло протекает в клетках, но может быть активирован в ответ на стрессовые факторы окружающей среды (например, на фоне проведения лучевой терапии или цитотоксической химиотерапии). При активации аутофагия выполняет защитную функцию для злокачественных клеток, нивелируя, а не усиливая разрушительные действия этих стрессовых ситуаций. Показано, что клетки злокачественных новообразований, подвергшихся сильному стрессу, с помощью аутофагии уменьшаются до состояния обратимого покоя.

### Некроз

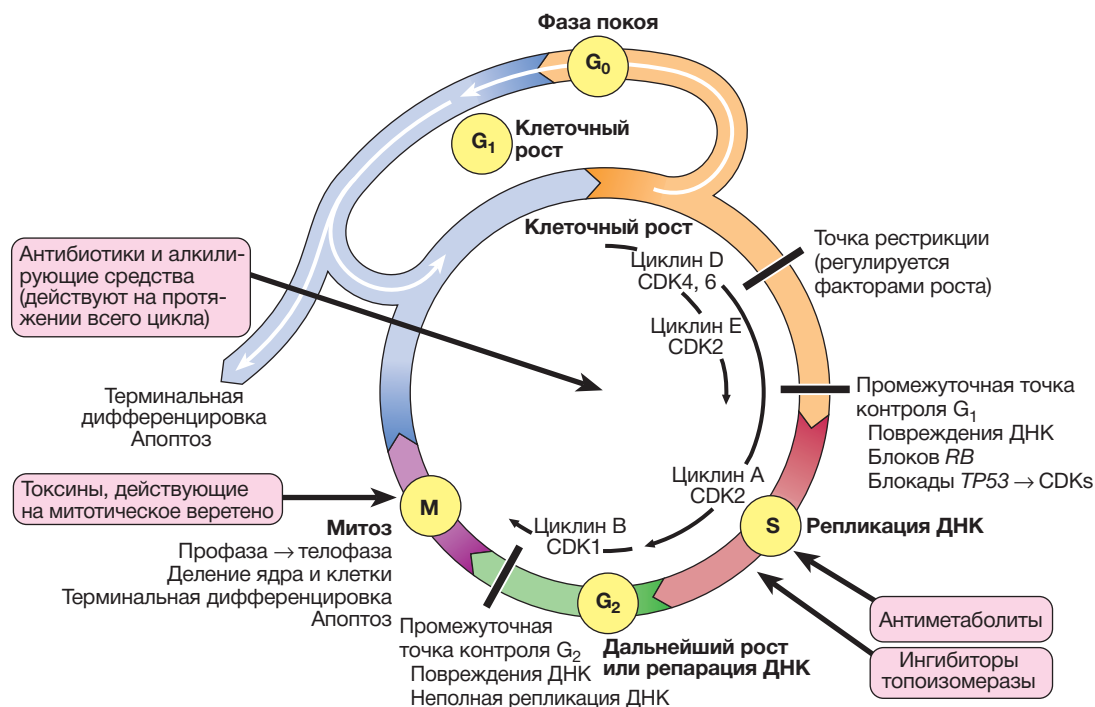
Это преждевременная гибель клеток, характеризующаяся высвобождением клеточного содержимого в местное тканевое микроокружение, в отличие от апоптоза, при котором клетки постепенно разрушаются, а их фрагменты подвергаются фагоцитозу. Некротическая гибель клеток приводит к активации клеток зоны воспаления, стимуляции ангиогенеза и высвобождению стимулирующих факторов, которые увеличивают пролиферацию клеток и инвазию в ткани, тем самым усиливая, а не ингибируя канцерогенез.

## 3. Поддержание пролиферативной сигнализации

Злокачественные клетки могут поддерживать пролиферацию на более высоком уровне, чем нормальные клетки. Как правило, это происходит из-за факторов роста, которые способны связываться с рецепторами на поверхности клеток, активируя опосредованный тирозинкиназой внутриклеточный каскад передачи сигналов. Это в конечном итоге приводит к изменениям в экспрессии генов и способствует пролиферации и росту клеток. Устойчивая пролиферативная способность может быть результатом чрезмерного образования лигандов или рецепторов факторов роста и продукции структурно измененных рецепторов, которые могут инициировать сигналы в отсутствие связывания лиганда и без активации компонентов внутриклеточного пути передачи сигналов таким образом, что передача сигналов становится независимой от лиганда.

### Клеточный цикл

Клеточный цикл состоит из четырех упорядоченных, строго регулируемых фаз, называемых  $G_1$  (пресинтетическая),  $S$  (синтетическая, синтез ДНК),  $G_2$  (постсинтетическая) и  $M$  (митотическая) (рис. 1.2). В норме клетки, выращенные в культуре, прекратят пролиферацию и перейдут в состояние покоя, называемое  $G_0$ , как только они сольются или будут лишены плазматических факторов или факторов роста. Пресинтетическая фаза ( $G_1$ ) до начала синтеза ДНК представляет собой промежуточный период, который разделяет митотическую ( $M$ ) и синтетическую ( $S$ ) фазы, когда клетки готовятся к репликации ДНК. Клетки в фазах  $G_0$  и  $G_1$  чувствительны к сигналам роста, но как только они прошли точку рестрикции, они без дополнительной



**Рис. 1.2.** Клеточный цикл и точки приложения эффектов химиотерапевтических препаратов. CDK — циклинзависимая киназа; RB — ген ретинобластомы

стимуляции начинают синтез ДНК (фаза S). В ответ на различные сигналы ингибирования роста клетки могут останавливаться в различных точках фазы G<sub>1</sub>. Митогенные сигналы способствуют переходу через фазу G<sub>1</sub> в фазу S при помощи фосфорилирования продукта гена ретинобластомы (pRB). После синтеза ДНК наступает вторая промежуточная фаза (G<sub>2</sub>) перед митозом (M), позволяющая клеткам исправить ошибки, которые произошли во время репликации ДНК, и таким образом предотвратить передачу этих ошибок в дочерние клетки. Хотя продолжительность отдельных фаз может различаться в зависимости от типа клеток и тканей, большинство взрослых клеток в любой отдельный момент времени находятся в состоянии G<sub>0</sub>.

## Регуляция клеточного цикла

Клеточный цикл упорядочен за счет действия ряда молекулярных механизмов, к наиболее важным из которых относят циклины и циклинзависимые киназы (cyclin-dependent kinases). Циклины связываются с циклинзависимыми киназами и регулируются как активирующим, так и инактивирующим фосфорилированием, с двумя основными контрольными точками при переходе G<sub>1</sub>/S и G<sub>2</sub>/M.

Гены, ингибирующие прогрессирование, играют важную роль в профилактике опухолей и называются генами-супрессорами опухолей (например, гены *TP53*, *TP21*, *TP16*). Продукты этих генов дезактивируют комплексы «циклин — циклинзависимые киназы» и таким образом способны останавливать клеточный цикл. Сложность контроля клеточного цикла повышает чувствительность к дисрегуляции генной функции, что может привести к появлению злокачественного фенотипа.

## Стимуляция клеточного цикла

Многие раковые клетки синтезируют факторы роста, которые управляют своей собственной пролиферацией благодаря положительной обратной связи, что носит название аутокринной стимуляции. К ним относят трансформирующий фактор роста  $\alpha$  и тромбоцитарный фактор роста (*platelet-derived growth factor*). Другие раковые клетки избыточно экспрессируют рецепторы к факторам роста вследствие амплификации генов или экспрессируют аномальные рецепторы, которые постоянно находятся в активированном состоянии. Это приводит к патологическому росту клеток в ответ на физиологическую стимуляцию фактором роста

или даже в отсутствие стимуляции фактором роста (лиганд-независимая передача сигналов). Рецептор эпидермального фактора роста (*epidermal growth factor receptor*) часто избыточно экспрессируется в опухолях легких и желудочно-кишечного тракта, а HER2/neu — в злокачественных новообразованиях молочной железы. Оба рецептора активируют путь киназы Ras-Raf-митоген-активируемого белка (*mitogen-activated protein*), вызывая пролиферацию клеток.

#### 4. Уклонение от супрессоров роста

В здоровых тканях межклеточный контакт в плотных клеточных популяциях действует как фактор, сдерживающий пролиферацию. Такое контактное торможение обычно отсутствует во многих тканях злокачественных новообразований. Факторы, ингибирующие рост, могут модулировать регуляторы клеточного цикла и активировать ингибиторы циклин-зависимых киназ, вызывая ингибирование циклин-зависимых киназ. Мутации в ингибирующих белках часто обнаруживаются в злокачественных новообразованиях. Утрата рестрикции за счет нарушения регуляции pRB, обнаруживаемая в опухолях, приводит к нарушению сдерживания при переходе от фазы G к фазе S клеточного цикла. Нарушение функции TP53 оказывает последующее влияние на p21, что изменяет координацию репарации ДНК с остановкой цикла и приводит к накоплению геномных дефектов в пораженной клетке. Так, снижение уровней p21 и p27, которое можно обнаружить в опухолях с нормальной функцией TP53, коррелирует с высокой степенью злокачественности опухоли и неблагоприятным прогнозом.

#### 5. Включение репликативного бессмертия

Для развития злокачественных клеток в макроскопические опухоли необходима способность к неограниченному числу делений. Теломерные последовательности ДНК, которые защищают и стабилизируют концевые участки хромосом, играют основную роль в обеспечении этого неограниченного репликативного потенциала. В ходе репликации нормальных клеток теломеры постепенно укорачиваются, так как небольшие фрагменты теломерной ДНК утрачиваются при последовательных циклах репликации. Считается, что этот процесс укорочения представляет собой митотические часы и в

конечном итоге препятствует дальнейшему делению клетки. Теломераза, одна из разновидностей полимераз, добавляет нуклеотиды к теломерам, что позволяет клеткам продолжать деление, и таким образом предотвращает преждевременное прекращение клеточной репликации. Фермент теломеразы почти полностью отсутствует в нормальных клетках, но экспрессируется в значительном количестве во многих злокачественных опухолевых клетках.

#### 6. Стимуляция ангиогенеза

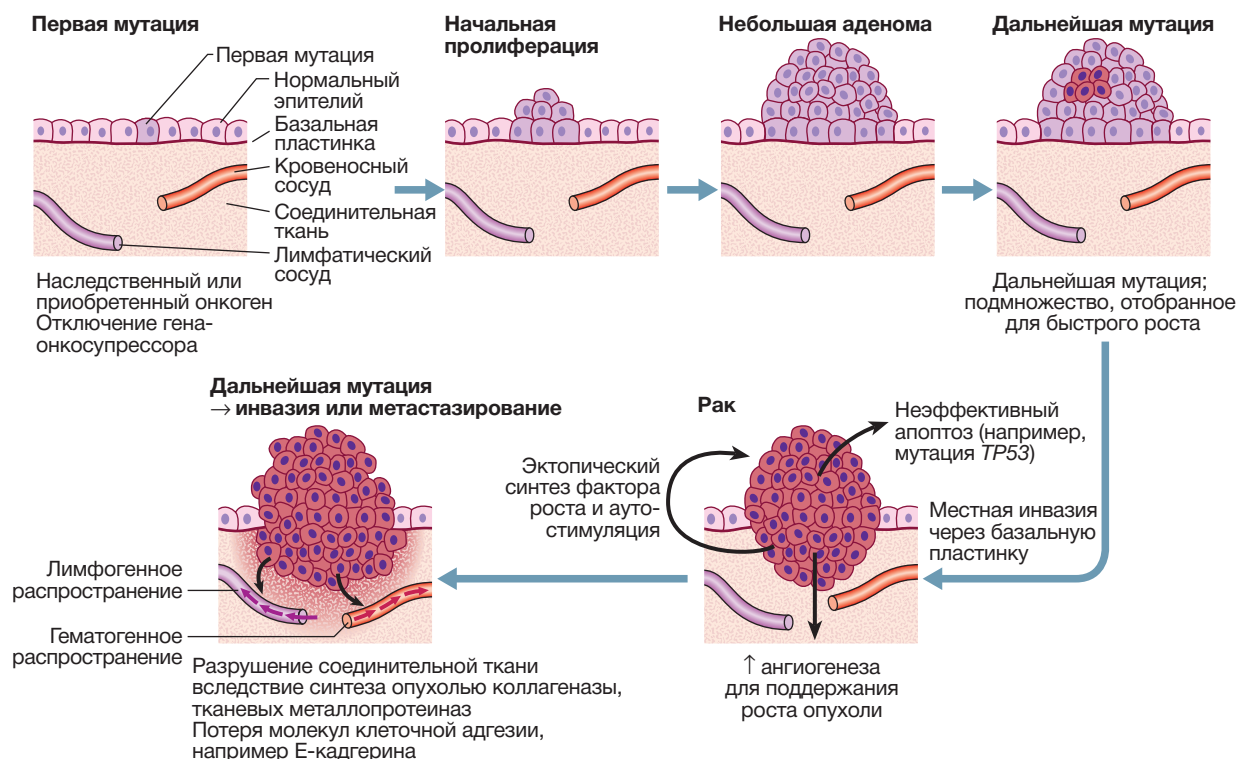
Все злокачественные новообразования нуждаются в развитой сосудистой сети для обеспечения постоянного роста. Без стимуляции развития новых сосудов опухоли не смогут вырасти более чем на 1 мм<sup>3</sup>. Новообразованиям жизненно необходимы питательные вещества и кислород, а также возможность избавляться от продуктов метаболизма и углекислого газа. Это влечет за собой образование новых кровеносных сосудов, которое называется ангиогенезом (рис. 1.3, 1.4).

Ангиогенез зависит от продукции факторов роста сосудов, из которых лучше всего описаны сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor*) и тромбоцитарный фактор роста. В процессе опухолевого роста активируется и поддерживается на интенсивном уровне ангиогенез, что способствует постоянному образованию сосудистой сетью новых сосудов, которые поддерживают прогрессию опухоли. Ангиогенез регулируется балансом проангиогенных стимулов и ингибиторов ангиогенеза. К последним относится тромбоспондин-1 (*thrombospondin-1*), который связывается с трансмембранными рецепторами эндотелиальных клеток и передает подавляющие сигналы.

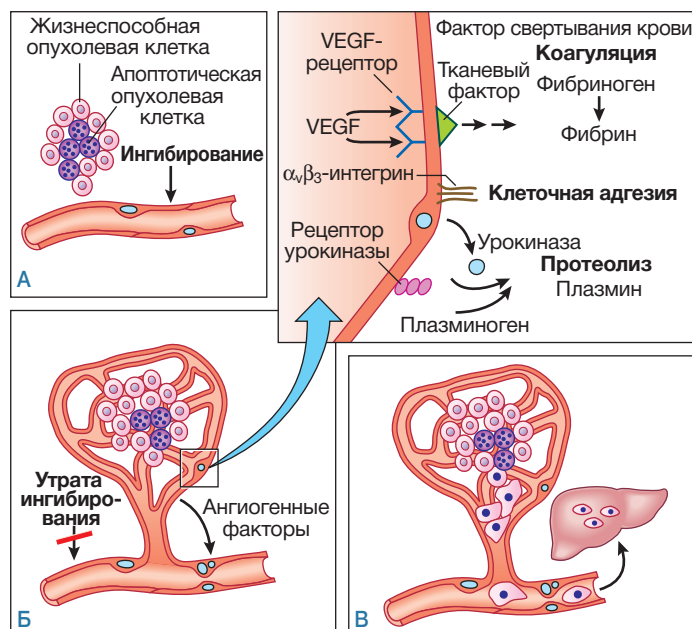
Ряд клеток может участвовать в поддержании функциональной сосудистой сети опухоли и, следовательно, способствовать ангиогенезу. К ним относятся перициты и различные клетки костномозгового происхождения, такие как макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки и миелоидные клетки-предшественники.

#### 7. Активация инвазивного роста и метастазирование

Инвазивный рост и метастазирование представляют собой сложные процессы, включающие несколько отдельных этапов. Они начинаются с локальной тканевой инвазии с последующей



**Рис. 1.3.** Онкогенез. Многоэтапное развитие злокачественной опухоли, включая инициацию опухоли, ее прогрессирование, инвазивный рост и метастазирование



**Рис. 1.4.** Ангиогенез, инвазия и метастазирование. А — для любого злокачественного новообразования, размерами превышающего  $1 \text{ мм}^3$ , необходимо усиление кровоснабжения. Б — образование новых сосудов является результатом высвобождения ангиогенных факторов опухолевыми клетками и утраты ингибирования эндотелиальными клетками. В — утрата клеточной адгезии и разрушение внеклеточного матрикса позволяют клеткам осуществлять экстрavasацию в кровоток и метастазировать в отдаленные участки. VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста

инфильтрацией близлежащих кровеносных и лимфатических сосудов раковыми клетками. Затем злокачественные клетки гематогенным и лимфатическим путем переносятся в отдаленные участки организма, где образуют микрометастазы, которые в конечном итоге перерастают в макроскопические метастатические очаги (см. рис. 1.3).

Кадгерин-1 (*cadherin-1*) является кальций-зависимым гликопротеином клеточной адгезии, который облегчает сборку организованных клеточных пластов в тканях, а повышенная экспрессия считается антагонистом инвазивного роста и метастазирования. Опухоли *in situ* обычно продолжают продуцировать кадгерин-1, тогда как в злокачественных новообразованиях наблюдается прекращение продукции кадгерина-1 вследствие снижения синтеза или его инактивации под влиянием случайной мутации. Это подтверждает теорию, что кадгерин-1 играет ключевую роль в подавлении инвазивного роста опухоли и ее метастазирования.

Перекрестное взаимодействие между злокачественными клетками и клетками окружающей стромы приводит к появлению способности к инвазивному росту и метастазированию. Было выяснено, что мезенхимальные стволовые клетки в строме опухоли секретируют CCL5 — белок-хемокин, помогающий рекрутировать лейкоциты в очаги воспаления. С помощью ряда Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ ) CCL5 индуцирует пролиферацию и активацию НК и затем реципрочно воздействует на раковые клетки, стимулируя их инвазивный рост. Макрофаги на периферии опухоли могут способствовать локальной инвазии, выделяя ферменты, разрушающие матрикс, такие как металлопротеиназы и цистеиновые протеазы (катепсины).

## 8. Перепрограммирование энергетического метаболизма

В аэробных условиях окислительное фосфорилирование функционирует как основной метаболический путь производства энергии. В ходе гликолиза клетки перерабатывают глюкозу сначала в пируват, а затем в углекислый газ в митохондриях. В анаэробных условиях гликолиз становится предпочтительным для получения аденозинтрифосфата. Раковые клетки могут перепрограммировать свой метаболизм глюкозы, ограничивая выработку энер-

гии с помощью гликолиза даже в присутствии кислорода. Этот процесс получил название аэробного гликолиза. Регулирование с помощью переносчиков глюкозы, таких как GLUT1, является основным механизмом, посредством которого осуществляется аэробный гликолиз.

Такое перепрограммирование энергетического метаболизма представляется парадоксальным, поскольку общее производство энергии в результате гликолиза в 18 раз ниже, чем в результате окислительного фосфорилирования. Одним из объяснений может быть то, что повышенное образование промежуточных продуктов гликолиза помогает задействовать различные биосинтетические пути, в том числе такие, которые создают нуклеозиды и аминокислоты, необходимые для образования новых клеток.

## 9. Стимуляция воспаления опухолью

Почти во всех опухолевых тканях при патогистологическом исследовании обнаруживается инфильтрация иммунными клетками. Ранее считалось, что эти находки объясняются попыткой иммунной системы уничтожить раковую опухоль. В настоящее время стало очевидным, что связанные с опухолью воспалительные реакции способствуют образованию и прогрессированию рака.

Цитокины способны менять проницаемость кровеносных сосудов и обеспечивать миграцию лейкоцитов (главным образом нейтрофилов) из кровотока в ткани — этот процесс называется экстравазацией. Миграция через эндотелий происходит посредством диапедеза, при котором градиенты хемокинов стимулируют адгезированные лейкоциты к перемещению между эндотелиальными клетками и прохождению через базальную мембрану в окружающие ткани. Оказавшись внутри тканевого интерстиция, лейкоциты связываются с белками внеклеточного матрикса посредством интегринов и CD44, предотвращая их исчезновение в данной области.

Наряду с клеточными медиаторами ряд бесклеточных биохимических каскадных систем, состоящих из предварительно образованных белков плазмы, действуют параллельно, инициируя и усиливая воспалительный ответ. К ним относятся система комплемента, активируемая бактериями, а также коагуляционная и фибринолитическая системы, активируемые некрозом, ожогами, травмами и самими злокачественными новообразованиями.

Другие биологически активные молекулы, такие как факторы роста и проангиогенные факторы, могут высвобождать клетки зоны воспаления в микроокружение опухоли. В частности, высвобождение активных форм кислорода, которые являются активными мутагенами, будет ускорять генетическую эволюцию клеток, окружающих опухоль, стимулируя ее рост и способствуя прогрессированию рака.

## 10. Уклонение от иммунного ответа

Иммунная система служит важным барьером для образования и прогрессирования опухоли, а способность к уклонению от иммунного ответа является отличительной чертой развития злокачественных новообразований. Злокачественные клетки непрерывно вбрасывают поверхностные антигены в кровеносное русло, вызывая иммунный ответ, который включает продукцию цитотоксических Т-клеток, NK и макрофагов. Считается, что иммунная система обеспечивает непрерывный надзор с последующей элиминацией клеток, которые подвергаются злокачественной трансформации.

Однако нарушения в развитии или функционировании CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup> Th1-хелперных Т-клеток и NK могут приводить к заметному увеличению вероятности развития рака. Высокоиммуногенные раковые клетки также могут уклоняться от иммунного надзора с помощью отключения компонентов иммунной системы. Это достигается за счет рекрутирования воспалительных клеток, включая регуляторные Т-клетки и миелоидные клетки-супрессоры, которые активно подавляют функционирование цитотоксических лимфоцитов.

Злокачественные новообразования развиваются и прогрессируют при нарушении их распознавания иммунной системой, снижении восприимчивости из-за уклонения от иммунного надзора и развитии дисфункции иммунной системы, зачастую посредством медиаторов воспаления.

## Факторы окружающей среды и генетические детерминанты злокачественных новообразований

Большинство злокачественных новообразований не имеют единой причины своего развития, и, скорее, они являются результатом сложного

взаимодействия между генетическими факторами и канцерогенами окружающей среды. Эти факторы часто зависят от вида опухоли, но есть и некоторые общие принципы.

## Факторы окружающей среды

Триггеры окружающей среды для злокачественных новообразований в основном были выявлены в ходе эпидемиологических исследований, в которых изучались закономерности распространенности раковых заболеваний у пациентов различного возраста, пола, социального класса, места проживания, имеющих различные сопутствующие заболевания, и т.д. Иногда такой анализ четко указывает на молекулярные или клеточные причины заболевания, например, взаимосвязь между образованием афлатоксинов в зараженных микомицетами пищевых продуктах и риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Однако для многих солидных опухолей, таких как рак молочной железы и колоректальный рак, существуют доказательства многофакторного патогенеза, даже когда имеется основная внешняя причина (табл. 1.1).

В настоящее время не вызывает никакого сомнения тот факт, что курение служит основной причиной возникновения рака легких, но, очевидно, существуют и другие предрасполагающие факторы, поскольку не у всех курильщиков развивается рак. Точно так же большинство случаев рака шейки матки связаны с инфекцией вирусом папилломы человека (подтипы вируса папилломы человека 16-й и 18-й). Существуют убедительные доказательства взаимосвязи между развитием рака ободочной кишки и молочной железы и воздействием факторов окружающей среды. Так, риск развития злокачественных новообразований у женщин — выходцев с Дальнего Востока при переезде на постоянное место жительства в страны Запада остается относительно низким, но возрастает в последующих поколениях, приближаясь к уровню, наблюдаемому у населения данных стран. Однозначный внешнесредовой фактор, приводящий к повышению риска развития рака, неясен, но сюда можно отнести рацион питания (более высокое потребление насыщенных жиров и/или молочных продуктов), репродуктивные особенности (поздняя первая беременность) и образ жизни (более частое использование искусственного освещения и изменение циркадианных ритмов).



Таблица 1.1. Факторы окружающей среды, предрасполагающие к развитию злокачественных новообразований

| Внешнесредовая причина                                        | Факторы                                                                                                                                                                                                                              | Заболевания                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Профессиональное воздействие</b><br>(см. ниже «Облучение») | Производство красителей и резины (ароматические амины).<br>Добыча асбеста, строительные работы, судостроение (асбест).<br>Производство винилхлорида.<br>Нефтяная промышленность (бензол)                                             | Рак мочевого пузыря.<br>Рак легкого и мезотелиома.<br>Ангиосаркома печени.<br>Острый лейкоз                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Химические вещества</b>                                    | Химиотерапия (например, мелфалан, циклофосфамид)                                                                                                                                                                                     | Острый миелоидный лейкоз                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Сигаретный дым</b>                                         | Воздействие канцерогенов из вдыхаемого дыма                                                                                                                                                                                          | Рак легкого и мочевого пузыря                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Вирусная инфекция</b>                                      | Вирус Эпштейна–Барр.<br>Вирус папилломы человека.<br>Вирусы гепатита В и С                                                                                                                                                           | Лимфома Беркитта и рак носоглотки.<br>Рак шейки матки.<br>Гепатоцеллюлярная карцинома                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Бактериальная инфекция</b>                                 | <i>Helicobacter pylori</i>                                                                                                                                                                                                           | MALT*-лимфома желудка, рак желудка                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Паразитарная инфекция</b>                                  | Печеночный сосальщик ( <i>Opisthorchis sinensis</i> ).<br><i>Schistosoma haematobium</i>                                                                                                                                             | Холангиокарцинома.<br>Плоскоклеточный рак мочевого пузыря                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Пищевые факторы</b>                                        | Диета с низким содержанием клетчатки и высоким содержанием жиров.<br>Высокое потребление нитрозаминов.<br>Афлатоксин вследствие контаминации <i>Aspergillus flavus</i>                                                               | Рак толстой кишки.<br>Рак желудка.<br>Гепатоцеллюлярный рак                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Облучение</b>                                              | Ультрафиолетовое облучение.<br>Ядерные осадки после взрыва (например, Хиросима).<br>Диагностическое воздействие облучения (например, КТ).<br>Профессиональное воздействие (например, добыча бериллия и стронция).<br>Лучевая терапия | Базальноклеточный рак.<br>Меланома.<br>Немеланоцитарный рак кожи.<br>Лейкоз.<br>Солитарные опухоли, например опухоли щитовидной железы.<br>Холангиокарцинома после использования рентгеноконтрастного препарата «Торотраст».<br>Рак легких.<br>Медуллярный рак щитовидной железы.<br>Саркома |
| <b>Воспалительные заболевания</b>                             | Язвенный колит                                                                                                                                                                                                                       | Рак толстой кишки                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Гормональные факторы</b>                                   | Применение эстрогенов и их синтетических аналогов (диэтилstilбэстрол)                                                                                                                                                                | Рак влагалища.<br>Рак эндометрия.<br>Рак молочной железы                                                                                                                                                                                                                                     |

\*MALT — лимфоидная ткань слизистых оболочек.

## Генетические факторы

Известен ряд наследственных опухолевых синдромов, на которые приходится 5–10% общего числа злокачественных опухолей (табл. 1.2). Большинство из них возникает в результате наследственных мутаций в генах, регулирующих рост клеток, их гибель и апоптоз. В качестве примеров можно привести мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *AT* (атаксия-телеангиэктазия), которые вызывают рак молочной железы и некоторые другие виды рака, ген *FAP*, предрасполагающий к развитию рака кишечника, а также ген *RB*, вызывающий ре-

тинобластому. Хотя носительство данных генетических мутаций серьезно повышает риск развития злокачественных новообразований, ни одна из них не обладает 100% пенетрантностью (частота фенотипического проявления аллеля. — *Прим. ред.*), и, скорее всего, для реализации данных рисков необходимо воздействие других модулирующих факторов — как генетических, так и внешне-средовых. Изучение генетической предрасположенности является важным аспектом в тактике ведения пациентов с раковыми заболеваниями, особенно в отношении определения риска для потомства.



Таблица 1.2. Наследственные опухолевые синдромы

| Синдром                                                     | Злокачественные новообразования                                                                        | Тип наследования | Ген                          |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------|
| Атаксия-телеангиэктазия                                     | Лейкоз, лимфома, яичники, желудок, головной мозг, толстая кишка                                        | АР*              | AT                           |
| Синдром Блума                                               | Лейкоз, язык, пищевод, толстая кишка, опухоль Вильмса                                                  | АР               | BLM                          |
| Молочная железа/яичники                                     | Молочная железа, яичник, толстая кишка, предстательная железа, поджелудочная железа                    | АД**             | BRCA1, BRCA2                 |
| Синдром Каудена                                             | Молочная железа, щитовидная железа, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа                     | АД               | PTEN                         |
| Семейный аденоматозный полипоз                              | Толстая кишка, верхние отделы желудочно-кишечного тракта                                               | АД               | APC, MUTYH                   |
| Синдром семейных множественных атипичных невусов и меланомы | Меланома, поджелудочная железа                                                                         | АД               | CDKN2A (TP16)                |
| Анемия Фанкони                                              | Лейкоз, пищевод, кожа, гепатоцеллюлярная карцинома                                                     | АР               | FACA, FACC, FACD             |
| Синдром Горлина                                             | Базальные клетки кожи, головной мозг                                                                   | АД               | PTCH                         |
| Наследственный диффузный рак желудка                        | Диффузный рак желудка                                                                                  | АД               | E-кадгерин                   |
| Наследственный неполипозный рак толстой кишки               | Толстая кишка, эндометрий, яичники, поджелудочная железа, желудок                                      | АД               | MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2 |
| Синдром Ли-Фраумени                                         | Саркома, молочная железа, остеосаркома, лейкоз, глиома, аденокортикальный рак                          | АД               | TP53                         |
| Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа               | Островковые клетки поджелудочной железы, аденома гипофиза, аденома и гиперплазия паращитовидной железы | АД               | MEN1                         |
| Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа               | Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, гиперплазия паращитовидной железы                   | АД               | RET                          |
| Нейрофиброматоз 1-го типа                                   | Нейрофибросаркома, феохромоцитомы, зрительная глиома                                                   | АД               | NF1                          |
| Нейрофиброматоз 2-го типа                                   | Вестибулярная шваннома                                                                                 | АД               | NF2                          |
| Синдром папиллярного рака почки                             | Почечноклеточный рак                                                                                   | АД               | MET                          |
| Синдром Петца-Йегерса                                       | Толстая кишка, подвздошная кишка, молочная железа, яичники                                             | АД               | STK11                        |
| Рак предстательной железы                                   | Предстательная железа                                                                                  | АД               | HPC1                         |
| Ретинобластома                                              | Ретинобластома, остеосаркома                                                                           | АД               | RB1                          |
| Синдром фон Гиппеля-Линдау                                  | Гемангиобластома сетчатки и центральная нервная система, почечноклеточный рак, феохромоцитомы          | АД               | VHL                          |
| Опухоль Вильмса (Wilms)                                     | Нефробластома, нейробластома, гепатобластома, рабдомиосаркома                                          | АД               | WT1                          |
| Пигментная ксеродерма                                       | Кожа, лейкоз, меланома                                                                                 | АР               | XPA, XPC, XPD (ERCC2), XPF   |

\*АР — аутосомно-рецессивный;

\*\*АД — аутосомно-доминантный;