

© Ткач А.А.

УДК: 616.32-006.6-08

Ткач А.А.

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

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ РАКУ СТРАВОХОДУ, ПРОГНОЗ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ

Резюме. Лікування раку стравоходу є однією з найскладніших проблем сучасної клінічної онкології. Стравохід тісно прилягає до оточуючих його органів, які при пухлинній інфільтрації неможливо видалити разом із пухлиною. Крім того, важкість захворювання обумовлена тим, що пухлина стравоходу при швидкому рості викликає порушення прохідності їжі. Синдром дисфагії наносить хворому серйозну психоемоційну травму. Протягом декількох місяців розвивається кахексія, і пацієнти помирають від голоду. Найбільш складним є лікування раку верхньої третини стравоходу, яке залишається нерозв'язною проблемою сучасної онкології. З одного боку, оперативні втручання при раку верхньої третини травматичні та малоефективні, з іншого боку, результати застосування комплексної променевої та комбінованої терапії є обнадійливими. За даними різних дослідників, проведення самостійної хіміотерапії не дає можливості отримати задовільну об'єктивну відповідь. Адекватних результатів лікування можна домогтися лише за допомогою комбінації променевої терапії та поліхіміотерапії. Однак таке лікування є високотоксичним при внутрішньовенному шляху введення цитостатиків, що є досить важливим обмежувальним фактором. В статті наведені основні методи лікування раку стравоходу, їх переваги та недоліки, оцінка якості життя пацієнтів та прогнозування захворювання.

Ключові слова: рак стравоходу, методи лікування, прогноз захворювання, якість життя пацієнтів.

Вступ

Рак стравоходу входить у десятку найбільш розповсюджених локалізацій пухлин [Кондрацкий, 2004] та є однією з основних причин смертності від злоякісних новоутворень. Щороку в світі реєструють 8 млн. нових випадків захворювання на рак стравоходу і 5,2 млн випадків смерті від нього [Ковальчук, 2002]. У 90% випадків це є плоскоклітинний рак [Джавгадзе, Івануса, 2002]. Загальна п'ятирічна виживаність хворих на рак стравоходу в середньому становить 6,3% [Давидов, Аксель, 2002]. В Україні захворюваність на рак стравоходу становить у чоловіків приблизно 7 випадків на 100 тис. населення, у жінок - 1 на 100 тис. Показник смертності становить в середньому 3 випадки на 100 тис. [Мельников, 2003]. За гістологічною структурою 93-95% займає плоскоклітинний рак, 3-5% припадає на аденокарциному. За даними деяких авторів [Булгаков, 2006], при проростанні пухлини у підслизовий шар стравоходу у 40% хворих виявляють метастази у регіонарних лімфатичних вузлах, що у 4 рази вище, ніж при раку шлунка та колоректальному раку. При використанні методики імуногістохімічного дослідження було виявлено, що при інвазії пухлини рівня T1 метастази у регіонарних лімфовузлах є у 14-21% пацієнтів, а при T2 - у 38-60%. За даними інституту ім. Герцена, тільки комбіноване лікування раку стравоходу може покращити 5-річну виживаність. При раку верхніх відділів 5-річна виживаність становить 15-20%, середніх відділів - 30-35% (тільки хірургічне лікування - 10%), нижніх відділів - 35-45% (тільки хірургічне лікування - 25%). За даними В.Л. Ганула та С.І. Кіркільєвського [2003], 5-річна виживаність навіть після радикальних оперативних втручань становить 5-20%, середній термін до прогресування хвороби - 11,9 міс. Отже, є очевидним, що хіміотерапія, а особливо хіміопроменева терапія, відіграє значну роль у лікуванні раку стравоходу.

Беручи до уваги вище сказане, було розроблено методику комбінованого лікування хворих на рак верхньої третини стравоходу. Ця методика відрізняється від існуючих внутрішньоартеріальним шляхом введення цитостатиків. Основним видом лікування таких хворих залишається хірургічний метод [Кухаренко, 2001].

При хірургічному лікуванні хворих на рак стравоходу першої стадії п'ятирічна виживаність висока [Li, Yao, 1997], при третій стадії, яка є найбільш поширеною серед цього контингенту хворих, вона складає усього 3-6% [Sabanathan et al., 1996]. При гастроезофагеальному раку картина аналогічна [Sharpe, 1996]. Операції при місцево-поширеному раку рідкі [Fujita et al., 1992], не зважаючи на те, що біля 60 % хворих із уперше встановленим діагнозом уже мають 3-4 стадії хвороби. Не можна назвати вирішеною і проблему післяопераційних ускладнень. Тому вкрай важливими напрямками пошуків є розробки розширених оперативних втручань і мір, що знижують операційний ризик.

Рандомізовані дослідження останніх років не виявили ніяких розходжень у резектабельності та в п'ятирічній виживаності між групами хворих, яким було проведено тільки хірургічне лікування, хворими з хірургічним втручанням і передопераційною радіотерапією [Arnott et al., 1998]. Але значення передопераційної брахітерапії дотепер залишається спірним. Це ж стосується і передопераційної терморадіотерапії [Kitamura et al., 1995]. Тому представляється актуальним оптимізація та удосконалення цих методів із метою підвищення ефективності комбінованого лікування.

В останні десятиріччя характерним є поширення методик неад'ювантної радіохіміотерапії, основаних на радіосенсибілізуючому ефекті цитостатичних препаратів, за допомогою яких досягнуто високих безпосередніх результатів [Bosset et al., 1998]. Проте, не всіма

дослідниками підтверджується збільшення тривалості життя хворих [Thomas, 1997]. Водночас, неад'ювантна радіохіміотерапія характеризується високою токсичністю, а її застосування сполучене з високою частотою ускладнень і летальністю). Тому, дуже актуальним є пошук нових, не менше ефективних радіосенсибілізуючих впливів, вільних від зазначених недоліків.

Залишається невирішеною проблема проведення підтримуючої терапії у віддалені після оперативного лікування терміни. Багатокурсва ад'ювантна хіміотерапія, яка проводилася при раку стравоходу, себе не виправдала [Pouliquen et al., 1996]. Результати деяких досліджень дозволяють припустити позитивне значення імунотерапії для профілактики рецидиву захворювання [Okudaira, 1984]. Грунтуючись на цьому, важливим напрямком досліджень представляється розробка нових ефективних методик лікування, спрямованих викликати девіталізацію резидуальних пухлинних клітин, що може привести до запобігання поверненню хвороби.

Незважаючи на те, що більша частина хворих на рак стравоходу після проведеного радикального лікування гине від рецидиву захворювання, не розроблені методи лікування для цих категорій пацієнтів, що є надзвичайно важливим для клінічної практики. Гострота цієї проблеми особливо висока, оскільки при даній патології прогресування хвороби через повернення дисфагії істотно погіршує якість життя. Рецидив захворювання може виявлятися у вигляді регіонарного рецидиву в зоні проведеної операції, у вигляді віддалених метастазів, або - сполучень першого і другого. Методики лікування визначаються згідно з характером прогресування захворювання і загальносоматичним статусом пацієнта.

Операції з приводу місцевих рецидивів раку стравоходу і кардії, незважаючи на позитивні віддалені результати, відносяться до області хірургічної казуїстики [Motojima et al., 1993]. Мета дослідження на основі літературних даних та власних досліджень проаналізувати стан проблеми лікування раку стравоходу, та оцінка якості життя пацієнтів та прогнозування захворювання.

Матеріали та методи

Для оцінки ефективності методів лікування ми ретроспективно проаналізували історії хвороб 165 хворих на плоскоклітинний рак стравоходу, яким було проведено радикальне лікування. Використовували рентгенологічні та ендоскопічні методи обстеження - для оцінки ступенів регресії пухлин при застосуванні розроблених методів лікування; патогістологічні - для вивчення стадійності захворювання та лікувального патоморфозу; лабораторні, клінічні та біохімічні дослідження з метою вивчення можливих побічних ефектів та ускладнень розроблених методів лікування. Клінічне спостереження хворих на рак стравоходу - для оцінки безпосередньої переносимості лікування та вивчення відда-

лених результатів; статистична обробка та аналіз даних, отриманих при застосуванні рентгенологічних, ендоскопічних, патогістологічних, лабораторних та клінічних методів досліджень.

Результати. Обговорення

У онкологічному диспансері оперативне лікування в хворих із локальними рецидивами пухлини було проведено 57 хворим. Проте, радикальні операції вдалося здійснити тільки 26. Резектабельність склала всього 38,8%. Причиною нерезектабельності в 90,2 % хворих була наявність віддалених метастазів і тільки в 9,8 % - значне місцеве поширення пухлини. Це співпадає з даними інших авторів. Н. Kato et al. [1997] з 12 хворих із рецидивами в області анастомозу тільки двом змогли виконати радикальні повторні операції, а Н.К. Seitz, Р.М. Suter [2001] з 13 - тільки 1. З числа хворих, яким були виконані радикальні втручання, у 5 були рецидиви раку стравоходу. 7 хворим удалося зробити резекцію кукси стравоходу. Одинадцятьом пацієнтам виконали реконструктивну гастректомію з резекцією кукси стравоходу і з формуванням високого стравохідно-кишкового анастомозу. Післяопераційні ускладнення ми спостерігали в 8 хворих (30,8 %). Недостатність стравохідного анастомозу була у 1 хворого, гнійно-септичні ускладнення - у 4, пневмонія - у 2, серцево-судинні (інфаркт міокарда) - у 1. Від ускладнень померли 4 хворих (летальність - 15,4 %).

Віддалені результати після радикального лікування простежені в 22 хворих. Вони поступають таким у хворих із первинними пухлинами. Чотирьохрічна виживаність дорівнювала нулю (при первинному лікуванні раку стравоходу - 19,74 %. Проте, однорічна і дворічна виживаність (61,5 % і 23,3 %) порівняна з виживаністю в хворих на первинний рак стравоходу (64,9 % і 38,2 % відповідно). Середня тривалість життя хворих після радикальних операцій із приводу рецидиву склала 15,2 міс.

Для лікування хворих із рецидивами і метастазами раку стравоходу ми застосовували променеву терапію. За даною методикою лікування було проведено 29 хворим. Повну регресію спостерігали в 14 хворих (48,3 %), часткову - у 11 (37,9 %), стабілізацію - у 4 (13,8 %). Вкрай важливо, що повну регресію спостерігали в 3 хворих із метастазами в печінці, які, як відомо, відрізняються резистентністю до променевої та хіміотерапії. У контрольній групі (тільки променева терапія) повної регресії не було в жодному випадку, але прогресування у ході лікування спостерігали у одного хворого (3,70 %). У більш, ніж половини хворих (55,56%) констатували тільки стабілізацію. Однорічна виживаність у основній групі хворих склала 31,3 %, у той час як із контрольної групи цей термін часу не прожив жодний з хворих. Середня тривалість життя при використанні променевої терапії була 8,1 міс.

Для порівняння, А. Iop et al. (1996) у 33 хворих із

локальними рецидивами та з віддаленими метастазами застосували поліхіміотерапію. Повна регресія була отримана в 6 % пацієнтів, часткова - у 55 %, стабілізація - у 15 %. E.M. O'Reilly et al. (1997) проводили радіохіміотерапію у хворим із локальними рецидивами. На фоні високої токсичності методики позитивний ефект був отриманий тільки в 3 хворих.

Важливим завданням дослідження ми вважали розробку методики індивідуального прогнозування на основі аналізу вихідних прогностичних факторів і врахування прогностичних значень окремих терапевтичних впливів.

В основу такої методики був покладений метод максимальної правдоподібності С.Н. Рустамов (1983). Методика індивідуального прогнозування складається з двох етапів. Спочатку визначаємо суму константних ознак, що дозволяє оцінити для даного пацієнта ризик несприятливого виходу при використанні тільки хірургічного лікування. Потім підбираємо варіабельний індекс, спроможний при підсумовуванні змінити значення відношення ймовірностей всіх ознак у позитивну сторону. Метод лікування, якому відповідає цей індекс, і буде визнаний оптимальним у даному спостереженні.

Для оцінки ефективності даного методу ми ретроспективно проаналізували історії хвороби 170 хворих на плоскоклітинний рак стравоходу, яким було проведено радикальне лікування, і обчислили для них індивідуальні суми прогностичних індексів. Після цього провели розподіл на дві групи: у першу включили хворих, сума прогностичних індексів яких виявилася менше нуля (95 пацієнтів), а в другу - більше нуля (75 пацієнтів). Отже, розроблена методика дозволяє зробити корекцію плану лікування і тим самим підвищити його результативність. Крім того, індивідуальне прогнозування дає можливість формувати з числа пролікованих пацієнтів групи підвищеного ризику і встановлювати за ними більш ретельне динамічне спостереження з метою своєчасного виявлення рецидиву хвороби.

Лікування хворих на рак стравоходу повинно бути комплексним і складатися з передопераційного опромінення, операції та післяопераційної ад'ювантної терапії. Рекомендовано проводити передопераційну променевою терапію розширеним полем: В зону опромінення необхідно включати пухлину, весь стравохід та середостіння. Хворим на рак стравоходу літнього віку показане радикальне хірургічне лікування. При проведенні передопераційної підготовки необхідно призначати серцеві засоби, антиаритмічні препарати, антикоагулянти, протиатеросклеротичні препарати, цукрознижуючі препарати, засоби, що покращують мікроциркуляцію, анаболічні гормони, вітаміни, мікроелементи, гепатопротектори тощо. У ранньому післяопераційному періоді потрібні обережна корекція об'єму циркулюючої крові, та електролітного складу плазми, ретельний

моніторинг і корекція функцій серцево-судинної системи, системи згортання крові, вуглеводного обміну, санація трахеобронхіального дерева, потужна профілактична антибіотикотерапія. Хворим на рак стравоходу, у яких після проведеного радикального лікування розвиваються локальні рецидиви пухлини в зоні резекції, при відсутності даних про дисемінацію процесу та при задовільному загальному стані показане радикальне хірургічне лікування шляхом виконання одного з видів реконструктивної операції. Хворим на рак стравоходу з неоперабельними рецидивами та метастазами пухлини показана консервативна променевою терапія.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У зв'язку з обмеженими можливостями хірургічного лікування, у хворих із рецидивом захворювання на сьогоднішній день особливу актуальність набувають консервативні методи терапії. Проте, ефективність променевої терапії, хіміотерапії і радіохіміотерапії в цього контингенту хворих дуже низька.

2. Результати лікування хворих на рак стравоходу незадовільні тому, що хірургічне лікування через високу за давності захворювання в більшості вперше виявлених хворих здатне забезпечити п'ятирічну виживаність у межах лише 6 - 28%, передопераційне опромінювання підвищує цей показник усього на 3 - 4%.

3. Неад'ювантна радіохіміотерапія, маючи високий ступінь безпосереднього місцевого ефекту, не впливає на віддалені результати, надійних засобів ад'ювантної терапії й досі не існує. Більшість хворих після радикального лікування гине від рецидиву захворювання при відсутності адекватної медичної допомоги.

4. Рак стравоходу характеризується слабким прогностичним значенням таких показників, як ступінь диференціювання пухлини, глибина інвазії і рутинно діагностована наявність регіонарних метастазів.

5. Променевою терапія при консервативному лікуванні хворих із рецидивами і метастазами раку стравоходу і раку шлунка з переходом на стравохід має виражений безпосередній ефект і поліпшує віддалені результати.

6. Індивідуальне прогнозування за методом максимальної правдоподібності дозволяє проводити корекцію індивідуальної лікувальної програми і формувати групи підвищеного ризику.

Таким чином, дотепер немає єдиної тактики в засобах і методах лікування хворих на рак стравоходу. Знаходяться в початковій стадії розвитку питання прогнозу і прогнозування, особливо індивідуального прогнозування, для цього контингенту хворих. Водночас, прогностична оцінка застосованих методів лікування і їхніх комбінацій, з урахуванням індивідуальних особливостей хворого і патологічного процесу, дала б можливість коректувати лікувальні підходи і, тим самим, суттєво поліпшити результати терапії.

Список літератури

- Булгаков Е.В. Клинико-функциональная оценка результатов различных видов желудочной эзофагопластики : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук / Е.В. Булгаков. - Астрахань, 2006. - С. 21.
- Ганул В.Л. Рак пищевода / В.Л. Ганул, С.И. Кирилевский // Киев, 2003. - С. 200.
- Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Москва, 2002. - С. 15.
- Джавгадзе Д.К. Отдаленные результаты пластики пищевода / Д.К. Джавгадзе, С.Я. Ивануса // Актуальные вопросы хирургии пищевода. Всероссийская научно-практическая конференция. - Санкт-Петербург, 2002. - С. 38-39.
- Кіркiлевський С.І. Сучасні способи формування стравохідних анастомозів при операціях з приводу раку стравоходу та кардіального відділу шлунка / С.І. Кіркiлевський, А.В. Ковальчук, Ю.М. Кондрацький // Онкологія. - 2003. - Т. 5, № 1. - С. 10-13.
- Ковальчук А.В. Аналіз діагностики та лікування раку стравоходу та проксимального відділу шлунка / А.В. Ковальчук, Б.А. Болюх, П.І. Київський // Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2002. - Т. 6, №2. - С. 428-429.
- Кондрацький Ю.Н. Паллиативное и радикальное лечение больных раком пищевода: результаты и прогноз / Ю.Н. Кондрацький // Онкологія. - 2004. - Т.6, №3. - С. 236-240.
- Кухаренко В.М. К вопросу о стадировании рака пищевода при консервативном лечении / В.М. Кухаренко : материалы международного симпозиума "Приоритетные направления противораковой борьбы в России" : тез. докл. - Екатеринбург, 2001. - С. 235-236.
- Мельников О.Р. Рак пищевода: картина и стадирование заболевания / О.Р. Мельников // Практическая онкология. - 2003. - Т.4, № 2. - С. 66-69.
- Arnot S.J. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group) / S.J. Arnot, W. Duncan, M. Gignoux // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1998. - Vol. 41, № 3. - P. 579-583.
- Combined radiochemotherapy in treatment of esophageal cancers / Bosset J.F., Gignoux M., Mantion G. [et al.] // Ann. Chir. - 1998. - P. 185-191.
- Li H. Surgical treatment for carcinoma of the esophagus in Chinese language publications / H. Li, S.C. Vao // Brit. J. Surg. - 1997. - Vol, 84, № 6. - P. 855-857.
- Lung volume reduction surgery for emphysema / Sabanathan A. Sabanathan S. Shan R. [et al.] // J. Cardiovasc. Surg. - 1998. - Vol. 39. - № 2. - P. 237 - 243.
- Motojima K. Detection of point mutations in the kirsten-ras on-cogene provides evidence for the multicentricity of pancreatic cancer / Motojima K., Urano T., Nogato Y. [et al.] // Ann. Surg. - 1993. - Vol. 217. - P. 138.
- Okudaira Y. Experimental study of singly placed staple for an everted intestinal anastomosis / Y. Okudaira // Am. J. Surg. - 1984. - P. 234-236.
- Pouliquen X. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative resection of squamous cell carcinoma of the esophagus / X. Pouliquen, H. Levard, J. Hay // Ann. Surg. - 1996. - Vol. 223, № 2. - P. 127-133.
- Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma / Kitamura K., Kuwano H., Watanabe M. [et al.] // J. Surg Oncol. - 1995. - P. 55-58.
- Seitz H.K. Ethanol toxicity and nutritional status / H.K. Seitz, P.M. Suter // Kotsouis F.M., Macke M. (eds): Nutritional Toxicology: Ed 2. - London, Taylor & Francis, 2002. - P. 122-154.
- Sharpe D.A. Resectional surgery in carcinoma of the esophagus and cardia: what influence, long term survival? / D.A. Sharpe // Eur. J. Cardiothoracic Surg. - Vol. 10, №5. - 1996. - P. 359-364.
- Thomas C.R. Jr. Biology of esophageal cancer and the role of combined modality therapy / C.R. Thomas Jr. // Surg. Clin. North. Am. - 1997. - P. 1139-1167.
- Thoracic esophageal carcinoma above the carina: a more formidable adversary? / Kato H., Tachimori Y., Watanabe H. [et al.] // J. Surg. Oncol. - 1997. - Vol. 65, № 1. - P. 28-33.
- Treatment of carcinoma of the Thoracic Esophagus Involving Adjacent Organs / Fujita H., Kakegawa T., Kawahara H. [et al.] // The Kurume Medical Journal. - Vol. 39. - 1992. - P. 24-25.

Ткач А.А.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА, ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Резюме. Лечение рака пищевода является одной с самых сложных проблем современной клинической онкологии. Пищевод тесно прилегает к окружающим его органам, которые при опухолевой инфильтрации невозможно удалить вместе с опухолью. Кроме того, тяжесть заболевания обусловлена тем, что опухоль пищевода во время быстрого роста вызывает нарушения прохождения пищи. Синдром дисфагии приносит больному серьезную психо-эмоциональную травму. На протяжении нескольких месяцев развивается кахексия, и больные умирают от голода. Самым сложным есть лечение рака верхней трети пищевода, которое остается не разрешенной проблемой современной онкологии. С одной стороны, оперативное вмешательство при раке верхней трети травматично и малоэффективно, с другой стороны результаты применения комплексной лучевой и комбинированной терапии являются обнадеживающими. За данными разных исследователей, проведение самостоятельной химиотерапии не дает возможности получить удовлетворительный объективный ответ. Адекватных результатов лечения можно достичь лишь с помощью комбинации лучевой терапии и полихимиотерапии. Все же такое лечение высокотоксичное при внутривенном пути введения цитостатиков, что является достаточно важным ограничивающим фактором. В статье приведены основные методы лечения рака пищевода, их преимущества и недостатки, оценка качества жизни пациентов и прогнозирование заболевания.

Ключевые слова: рак пищевода, методы лечения, прогноз заболевания, качество жизни пациентов.

Ткач А.А.

THE PRESENT STATE OF TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER, PROGNOSIS AND QUALITY OF LIFE ASSESSMENT PATIENTS

Summary. Treatment of esophageal cancer is one of the very complex problems of modern clinical oncology. Esophagus is closely

adjacent to the surrounding organs, which in tumor infiltration cannot be removed along with the tumor. In addition, the severity of the disease caused by the fact that the swelling of the esophagus during the rapid growth causes disruptions passage of food. Syndrome of dysphagia brings serious psycho-emotional trauma to the patient. For several months developing cachexia, and patients die because of starvation. The most difficult cancer treatment has the upper third of the esophagus, which is not solving the problem of modern oncology. On the one hand, rapid intervention in the upper third of cancer is traumatic and ineffective, on the other hand the results of applying an integrated radiotherapy and combination therapy are encouraging. Data for different researchers conducting independent chemotherapy makes it impossible to obtain a satisfactory objective response. Adequate treatment results can be achieved only with a combination of radiation therapy and chemotherapy. Yet such treatment is a highly toxic by intravenous route of administration because of cytotoxic drugs, which is quite an important limiting factor. The article describes the main methods of treatment for esophageal cancer, their advantages and disadvantages, the assessment of quality of life and prognosis of the disease.

Key words: esophageal cancer, treatment, prognosis, quality of life of patients.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2014 р.

Ткач Андрій Анатолійович - к.мед.н, доцент кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 916-03-67

© Бандурка Н.М.

УДК: 612.397:577.352.4

Бандурка Н.М.

Кафедра нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

РОЛЬ МЕМБРАННИХ ЛІПІДІВ У МЕХАНІЗМАХ ІОННОГО ТРАНСПОРТУ - ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Резюме. В огляді узагальнено літературні дані про роль ліпідів в процесах мембранного іонного транспорту. Представлено нові відомості про структурно-функціональні особливості клітинних мембран, переважно їх ліпідного компоненту, що впливають на проникність мембран для іонів. Зазначені процеси розглядаються у нормі та при дії різноманітних пошкоджуючих чинників. Зроблено акцент на зміні транспортних властивостей клітинних мембран для іонів за умов активації перекисного окислення ліпідів при серцево-судинній патології, зокрема порушеннях серцевого ритму.

Ключові слова: мембранні ліпіди, мембранний іонний транспорт, перекисне окиснення ліпідів, аритмії серця.

Вступ

Клітинні мембрани з їх багаточисельними функціями є важливою інтегруючою ланкою в регуляції внутрішньоклітинних та позаклітинних взаємозв'язків і процесах іонного транспорту. Останнім часом зацікавленість багатьох вчених викликають такі спеціалізовані морфофункціональні компоненти мембрани, як мембранні ліпіди. За даними більшості літературних джерел механізми іонної проникності клітинних мембран пов'язані з рухом іонів через іонні канали та насоси [Стефанов, 2000; Ганонг, 2002; Сперелакис, 2012; Chung et al., 2007]. Але все частіше з'являються дослідження, які підтверджують, що іони у нормі можуть надходити до клітини позаканальним шляхом, безпосередньо через біліпідний шар мембрани [Болдирев, 1990; Антонов и др., 1992; Владимиров, 2000] Слід зазначити, що дія пошкоджуючих факторів на клітинні мембрани, зокрема активація процесів перекисного окислення ліпідів, проявляється в зміні їх фізико-хімічних констант та механізмів мембранного транспорту [Меерсон, 1984; Владимиров, 2000; Беленков, 2000; Амосова, 2000; Мороз та інш., 2001; Меньшикова, 2006; Чекман та інш., 2008; Зинь, 2012]. Це набуває все більшого обговорення у зв'язку з патологічними змінами організму, його старінням, порушенням імунного статусу та розвитком серцево-судинної патології [Ланкин, Тихазе, Беленков, 2000; Литвицкий, 2002; Бобров та інш., 2003; Мороз та інш.,

2003; Васильев и др., 2005; Казимирко и др., 2007; Богдарин и др., 2008; Трешкур и др., 2011]

Компонентом будь-якої мембрани є ліпідний бішар, який складається з фосfolіпідів. Фосfolіпідний шар визначає рідинно-кристалічні властивості мембран та їх проникність для різноманітних речовин, у тому числі й пасивну проникність для іонів [Конев С.В., 1987; Болдирев, 1990; Антонов и др., 1992; Албертс и др., 1994; Владимиров, 2000; Garrett, Grisham, 2010]. Морфологія мембран відображена в декількох запропонованих теоретичних моделях, згідно яких мембрана являє собою тришарову структуру, що складається із біліпідного каркаса, на поверхні якого знаходиться мономолекулярний шар глобулярних білків [Геннис, 1997; Костюк та інш., 2001; Камкин, Киселева, 2008; Chung, Andersen, Krishnamurthy, 2007]. Згідно рідинно-мозаїчної моделі структура мембрани динамічна, тобто молекули фосfolіпідів у бішарі здійснюють різноманітні рухи, а фазовий стан ліпідного матриксу такий, що інтегральні білки, які знаходяться в ліпідному бішарі володіють обертальною і трансляційною дифузією в площині мембрани [Singer, Nicolson, 1972]. Але рідинно-мозаїчна модель має ряд суперечливих даних. Так, існують мембрани, в яких не виявлено обертальної рухливості білків, у межах однієї мембрани розміщені ділянки з різною рухливістю білків, що їх утворюють [Конев, 1987; Бол-