

© Півторак К.В.

УДК: 616.36-003.826-092-008.9

**Півторак К.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

**Резюме.** Проведено огляд наукових робіт, присвячених сучасним поглядам на патогенетичні механізми розвитку дисфункції ендотелію, інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП). Останні дані свідчать про те, що НАЖХП - новий фактор ризику для серцево-судинних захворювань, може розглядатися як частина патогенезу серцево-судинних захворювань. Накопичені докази того, що, шляхом модуляції ендотеліальної дисфункції, жирове переродження печінки може стимулювати запальні процеси, які, в свою чергу, опосередковують атеросклеротичний процес.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, ендотелій.

Ендотелій - це активна метаболічна система, що підтримує судинний гомеостаз шляхом здійснення ряду найважливіших функцій: модулювання тону судин, регуляції транспорту розчинених речовин в клітини судинної стінки, зростання цих клітин; формування позаклітинного матриксу; захисту судин від можливої несприятливої дії циркулюючих клітин і субстанцій; регуляції хемотаксичних, запальних і репаративних процесів у відповідь на локальне пошкодження [Возна, 2015].

Активация ендотелію веде до фенотипних змін, що включають синтез і експресію молекул адгезії, за допомогою яких ендотеліальні клітини взаємодіють з клітинами крові. Ендотеліоцити відіграють величезну роль у таких етапах розвитку гострого та хронічного запалення, як початкова вазодилатація; збільшення судинної проникності, прилипання, трансміграція й активация лейкоцитів; ангиогенез і фіброплазія [Звягинцева, 2005].

Механізм участі ендотелію у виникненні та розвитку різних патологічних станів багатогранний і пов'язаний не тільки з регуляцією судинного тону, а й з участю в процесі атерогенезу, тромбоутворення, захисту цілісності судинної стінки [Endemann, 2004].

Викликають реакцію ендотеліальної клітини: зміна швидкості кровотоку (збільшення напруги зсуву); тромбоцитарні медіатори (серотонін, АДФ, тромбін); циркулюючі та/або "внутрішньостінкові" нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, ендотелін, брадікінін, гістамін та ін.).

У нормі клітини ендотелію реагують посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення гладеньком'язових клітин судинної стінки, і в першу чергу, оксиду азоту (NO), ендотеліозалежного фактора гіперполяризації [Coleman, 2004] і простагліцину [Мазуров, 2006].

Структура і функції ендотелію у різних органах не рівнозначні. Печінка використовує посилений синтез оксиду азоту для захисту внутрішнього середовища організму від мікроорганізмів, токсичних речовин, що надходять в організм через слизові оболонки та шкіру. Синтез оксиду азоту печінкою зростає при наявності у внутрішньому середовищі організму вірулентних бактерій, прозапальних цитокінів [Freeswick et al., 1994]. З

усіх факторів, синтезованих ендотелієм, роль регулятора основних функцій ендотелію належить ендотеліальному фактору релаксації, або NO [Васильєва, 2013].

У даний час встановлений і той факт, що інсулінорезистентність (ІР) і ендотеліальна дисфункція є тісно асоційованими станами. При цьому відбувається зменшення інсулін-опосередкованої й ураження ендотеліозалежної вазодилатації. У зв'язку з цим, можна припустити, що ендотеліальна дисфункція є інтегральним аспектом синдрому ІР і сприяє її збільшенню, збільшенню реактивності судин, що веде до кардіоваскулярних ускладнень [Титов, 2007; Forstermann, 2006].

Основним метаболічним порушенням, що лежить в основі НАЖХП, є ІР. При її розвитку в першу чергу порушується баланс циклу глюкоза - вільні жирні кислоти (цикл Рендл). Проте, механізми формування ІР, пошкодження гепатоцитів, запалення, формування фіброзу залишаються неясними. Важливими чинниками довкілля, що впливають на ризик формування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), є гіперкалорійна дієта, низька фізична активність, можливо, надлишкова бактеріальна проліферація в тонкій кишці, що впливає на підвищення рівня фактора некрозу пухлини  $\alpha$  в печінці [Higuera-de la Tijera, 2015].

В даний час активно обговорюються дві гіпотези розвитку ендотеліопатії при метаболічному синдромі, які можна віднести також до НАЖХП [Шестакова, 2001].

Прихильники першої гіпотези стверджують, що дисфункція ендотелію вторинна по відношенню до наявної ІР, тобто є наслідком тих факторів, які характеризують стан ІР - гіперглікемії, артеріальної гіпертонії, дисліпідемії. При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїназа-С, який збільшує проникність судинних клітин для білків і порушує ендотеліозалежну релаксацію судин. Крім того, гіперглікемія активує процеси переокислення, продукти якого пригнічують судиннорозширювальну функцію ендотелію [Скрипник, 2012]. При артеріальній гіпертонії підвищений механічний тиск на стінки судин призводить до порушення архітекtonіки ендотеліальних клітин, підвищенню їх проникності для альбуміну, посилення секреції судиннозвужуючого ендотеліну-1, ремодельован-

ню стінок судин. Дисліпідемія підвищує експресію адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, що дає початок формуванню атероми [Warsh, 2010]. Таким чином, всі перераховані стани, підвищуючи проникність ендотелію, експресію адгезивних молекул, знижуючи ендотелій-залежну релаксацію судин, сприяють прогресуванню атерогенезу.

Прихильники іншої гіпотези вважають, що дисфункція ендотелію є не наслідком, а причиною розвитку ІР та пов'язаних з нею станів (гіперглікемії, гіпертонії, дисліпідемії) [Jamaluddin, 2007]. Дійсно, для того щоб з'єднатися зі своїми рецепторами, інсулін повинен перетнути ендотелій і потрапити в міжклітинний простір. У разі первинного дефекту ендотеліальних клітин трансендотеліальний транспорт інсуліну порушується. Отже, може розвинути стан ІР. У такому випадку ІР буде вторинною по відношенню до ендотеліопатії. На сьогоднішній день проведених досліджень недостатньо для твердження про первинність або вторинність ендотеліальної дисфункції у розвитку ІР [Cersosimo, 2006].

Якщо ендотелій не пошкоджений, він виділяє антикоагулянти, що перешкоджають росту гладеньких м'язів судин, при цьому діаметр судин не змінюється. Крім того, ендотелій адсорбує із плазми крові численні антикоагулянти, що сприяє адекватному кровотоку, особливо в судинах мікроциркуляції [Takaki, 2008]. Пошкодження ендотелію судин й оголення субендотеліальних шарів запускає реакції агрегації, згортання, що перешкоджають крововтраті, викликає спазм судини, припиняється утворення антиагрегантів. При короткочасній дії ушкоджуючих агентів ендотелій продовжує виконувати захисну функцію, перешкоджаючи крововтраті. Але при тривалому ушкодженні, на думку багатьох дослідників, ендотелій починає відігравати ключову роль у патогенезі ряду системних патологій [Могильник, 2013]. Останнім часом стало відомо, що тромбоцити можуть, за певних обставин, зв'язуються з ендотеліальними клітинами, де вони можуть викликати адгезію лейкоцитів до стінки судини [Tabuchi, 2008; Lalor, 2013].

При функціональній недостатності внутрішньоклітинних механізмів утилізації гомоцистеїну (ГЦ) і надмірному надходженню метионіну, гомоцистеїн виводиться з клітини в позаклітинний простір і далі в кров, запобігаючи тим самим токсичному впливу гомоцистеїну на клітину. При цьому, з урахуванням низької фільтрованості навіть здоровими нирками, концентрація ГЦ в крові зростає, що сприяє виникненню гіпергомоцистеїнемії та впливу ГЦ на клітини ендотелію [Вонаа, 2006; Heijer, 2007]. Доведено, що у хворих на НАЖХП у плазмі крові рівень гомоцистеїну був вищий, ніж у здорових суб'єктів [Pastore, 2014]. Знайдений сильний зворотній кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну і вітаміну В12 [de Carvalho, 2013].

Інтерес до оксиду азоту надзвичайно великий. NO широко поширений в судинній системі, він утворюється не тільки в ендотелії судин, але і в тромбоцитах, мак-

рофагах, нейтрофілах, в купферовських клітинах печінки та ін.

Виявлений патогенетичний зв'язок дисфункції ендотелію з розвитком фіброзу печінки у хворих НАЖХП [Мехтєв, 2011; Павлов, 2005]. В основі цього взаємозв'язку лежить кілька механізмів. Так, роз'єднання печінкового та системного кровотоку супроводжується паралельною стимуляцією симпатoadреналової системи і зміною співвідношення гуморально-метаболических факторів з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, роль якої в процесі фіброгенезу є доведеною [Сторожаков, 2009]. При формуванні фіброзу печінки відбувається морфологічна перебудова з відкладенням компонентів позаклітинного матриксу, переважно в субендотеліальному просторі Діссе та в перивенулярній зоні ацинусів, що веде до формування неповноцінної субендотеліальної базальної мембрани, створюючи бар'єр між гепатоцитами і печінковими синусоїдами [Argo, 2009]. При НАЖХП синтез компонентів позаклітинного матриксу значно переважає над процесами його руйнування, що є причиною формування фіброзу печінки та цирозу печінки [Степанов, 2013].

НАЖХП виявляється у 80-90% осіб з ожирінням, у 30-50% пацієнтів, які страждають на цукровий діабет, і в 90% випадків гіперліпідемії [Зиновьева, 2011].

Патогенез НАЖХП складний і включає механізми, асоційовані з ожирінням і запаленням: інсулінорезистентність, що призводить до оксидативного стресу [Polimeni, 2015], ендотеліальної дисфункції [Villanova, 2005], хронічного запалення [Чернявский, 2014], зміни секреції адипоцитокінів [Jung, 2014]. Накопичені дані [Arinc, 2014] показують, що гамма-глутаматтрансфераза (ГГТ) і аланінамінотрансфераза (АлАТ) також можуть бути маркерами ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу, крім своєї ролі в патогенезі НАЖХП. ГГТ і АлАТ виявилися предикторами ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з НАСГ.

Виразність змін показників ендотеліальної дисфункції та маркерів пошкодження ендотелію залежить від тяжкості ураження печінки [Щекотова та ін., 2009]. При НАЖХП відбувається пошкодження ендотеліальних клітин печінкових синусоїдів, збільшення продукції цитокінів, вільних радикалів і колагену, внаслідок чого відбувається зміна фенестрованості синусоїдів, колагенізація простору Діссе і наростання внутрішньопечінкового судинного опору, що призводить до значних порушень печінкового кровообігу, тобто до розвитку ішемії і, можливо, некрозу печінкової тканини з наступним фіброзуванням цих ділянок в печінці [Звягинцева, Гриднева, 2005].

Неалкогольна жирова хвороба печінки пов'язана з підвищеним ризиком майбутніх серцево-судинних подій [Yoo, 2015]. Гіпоадипонектинемія може слугувати раннім маркером формування не тільки стеатозу печінки, але і ризику розвитку кардіоваскулярних подій [Колеснікова, 2012; 2014]. Встановлено, що серцево-су-

динні захворювання є найбільш частою причиною смерті при НАЖХП [Драпкина, 2010; Hamaguchi, 2007]. Пацієнти на НАСГ мають вищий ризик серцево-судинних захворювань, ніж хворі на стеатоз, що підкреслює роль хронічного запалення в патогенезі атеросклерозу у цих хворих [Fargion, 2014].

В експерименті вивчали роль ендотеліальної та індукованої форм синтази оксиду азоту в пошкодженні печінки в процесі ішемії і дійшли висновку, що синтаза оксиду азоту відіграє важливу роль у захисті клітин печінки від пошкоджуючої дії [Долженко, 2011]. Посилення синтезу оксиду азоту може мати велике значення у захисті клітин печінки від пошкоджуючої дії токсичних речовин [Ратникова, 2001]. Поєднання на ендотелії антикоагулянтів і вазодилататорів у фізіологічних умовах є основою для адекватного кровотоку, особливо в судинах мікроциркуляції [Дзугков, 2014]. З іншого боку, надлишок NO погіршує функцію ендотелію, пригнічує продукцію ендотеліального NO і пригнічує скоротливу функцію міокарда. Пошкодження ендотелію судин і оголення субендотеліальних шарів запускає реакції агре-

гації, згортання, що перешкоджають крововтраті [Takaki, 2008]. Оксид азоту є ключовою сполукою у системі регуляції мікроциркуляції та інших життєво важливих процесів, таких як згортання крові. Первинні медіатори запалення - цитокіни - формують запалення й ініціюють синтез гепатоцитами комплексу вторинних медіаторів запалення [Peverill, 2014].

### Висновки та перспективи наукових розробок

1. Останні дані свідчать про те, що НАЖХП - новий фактор ризику для серцево-судинних захворювань, може розглядатися як частина патогенезу серцево-судинних захворювань. Накопичені докази того, що шляхом модуляції ендотеліальної дисфункції, жирове переродження печінки може стимулювати запальні процеси, які, в свою чергу, опосередковують атеросклеротичний процес.

Перспективним є пошук методів ранньої діагностики та нового напрямку лікування НАЖХП з урахуванням розвитку ендотеліальної дисфункції.

### Список літератури

- Бабак О. Я. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 4 (30). - С. 8-12.
- Васильева Е. М. Значение метаболических и ферментативных нарушений в возникновении сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (обзор) / Е. М. Васильева // Вестник новых медицинских технологий. - 2013 - Т. XX, № 2 - С. 199-201.
- Возна Х. І. Ендотелій: функціональні властивості та його дисфункція / Х. І. Возна, В. Д. Москалюк // Інфекційні хвороби. - 2015. - № 1. - С. 66-71.
- Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А. П. Щекотова, В. В. Щекотов, И. А. Булатова, А. П. Ройтман // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - № 10. - С. 24-26.
- Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева // Фарматека. - 2010. - № 15. - С. 1-5.
- Звягинцева Т. Д. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта / Т. Д. Звягинцева, С. В. Гриднева // Эксп. клин. гастроэнтерол. - 2005. - № 4. - С. 6-12.
- Зиновьева Е. Н. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы / Е. Н. Зиновьева, С. Н. Мехтиев, С. В. Соколовский // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. - 2011. - № 2. - С. 36-40.
- Колесникова Е. В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? / Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 2 (76). - С. 85-94.
- Колесникова О. В. Взаемосвязь выраженности неалкогольного стеатоза печени с основными метаболическими показателями у пациентов из высоким кардиоваскулярным риском / О. В. Колесникова // Буковинський медичний вісник. - 2012. - Т. 16, № 1 (61). - С. 36-41.
- Мазуров В. И. Эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме / В. И. Мазуров, В. А. Якушева // Эффективная терапия. - 2006. - Т. 12, № 3. - С. 19-24.
- Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции / С. Г. Дзугков, И. В. Можаяева, Е. А. Такоева [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 4. - С. 198-204.
- Мехтиев С. Н. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной жировой болезни печени / С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева // Эффективная фармакотерапия. - 2011. - № 2. - С. 50-57.
- Могильник А. І. Сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію / А. І. Могильник, О. Г. Шумейко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. - 2013. - Т. 13, № 2 (42) - С. 268-272.
- Неалкогольная жировая хвороба печінки як новий фактор ризику ішемічної хвороби серця / М. М. Долженко, А. Я. Базилевич, Ю. В. Лимар [та ін.] // Ліки України. - 2011. - № 8 (154) - С. 73-77.
- Ратникова Л. И. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени / Л. И. Ратникова, И. В. Мельников // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2002. - № 4. - С. 50-54.
- Скрипник Н. В. Гепатопротекція - шлях до подолання інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом (огляд літератури) / Н. В. Скрипник, В. А. Гриб, Л. Я. Білик // Ліки України. - 2012. - № 10 (166). - С. 20-25.
- Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин, Ю. О. Шульпекова, В. Б. Золотаревский // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2005. - Т. 15, № 2. - С. 13-20.
- Степанов Ю. М. Стеатоз і стеатогепатит - тригери печінкового фіброгенезу? / Ю. М. Степанов, О. Ю. Філіппова // Гастроентерологія. - 2013. - № 2 (48) - С. 97-106.
- Сторожаков Г. И. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / Г. И. Сторожаков, А. Н. Ивкова // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатоло-

- гии. - 2009. - № 2. - С. 3-10.
- Титов В. Н. Оксид азота в реакции эндотелий зависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма / В.Н. Титов // *Клин., лабор. диагностика.* - 2007. - № 2. - С. 23-39.
- Чернявский В. В. Воспаление при хронических заболеваниях печени и возможные подходы к лечению / В. В. Чернявский, А. К. Сизенко, Л. С. Гвоздецкая // *Гастроэнтерология.* - 2014. - № 1 (51). - С. 111-116.
- Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома? / М. В. Шестакова // *РМЖ.* - 2001. - Т. 9, № 2. - С. 88-90.
- Argo C. K. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C. K. Argo, P. G. Northup, A. M. Al-Osaimi, S. H. Caldwell // *J. Hepatol.* - 2009. - Vol. 51. - P. 371.
- Cersosimo E. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases / E. Cersosimo, R. A. DeFronzo // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* - 2006. - Vol. 22, Issue 6. - P. 423-436.
- Coleman H. A. Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease / H. A. Coleman, T. Mare, H.C. Parkington // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* - 2004. - Vol. 31, № 9. - P. 641-649.
- Endemann D. H. Endothelial Dysfunction / D. H. Endemann, E. L. Schiffrin // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - Vol. 15. - P. 1983-1992.
- Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease / N. Villanova, S. Moscatello, S. Ramilli [et al.] // *Hepatology.* - 2005. - Vol. 42, Issue 2. - P. 473-480.
- Fargion S. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art / S. Fargion, M. Porzio, A.L. Fracanzani // *World J. Gastroenterol.* - 2014. - Vol. 20, № 37. - P. 13306-13324.
- Forstermann U. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace / U. Forstermann, T. Munzel // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113. - P. 1708-1714.
- Higuera-de la Tijera F. Pathophysiological mechanisms involved in non-alcoholic steatohepatitis and novel potential therapeutic targets / F. Higuera-de la Tijera, A.I. Servan-Caamaro // *World J. Hepatol.* - 2015. - Vol. 7, № 10. - P. 1297-1301.
- Homocysteine inhibits endothelial cell growth via DNA hypomethylation of the cyclin A gene / M. D. Jamaluddin, I. Chen, F. Yang [et al.] // *Blood.* - 2007. - Vol. 110, № 10. - P. 3648-3655.
- Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction / K. H. Bonaa, I. Njolstad, P. M. Ueland [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 354. - P. 1578-1588.
- Homocysteine lowering by vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial / M. den Heijer, H. P. Willens, H. J. Blom [et al.] // *Blood.* - 2007. - Vol. 109. - P. 139-144.
- Jung U. J. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease / U. J. Jung, M.-S. Choi // *Int. J. Mol. Sci.* - 2014. - Vol. 15, № 4. - P. 6184-6223.
- Lalor P. F. Hepatic sinusoidal endothelium avidly binds platelets in an integrin-dependent manner, leading to platelet and endothelial activation and leukocyte recruitment / P. F. Lalor, J. Herbert, R. Bicknell, D. H. Adams // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2013. - Vol. 304, № 5. - P. G469-G478.
- Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // *World J. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 13 (10). - P. 1579-1584.
- Peeverill W. Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation / W. Peeverill, L.W. Powell, R. Skoien // *Int. J. Mol. Sci.* - 2014. - Vol. 15, № 5. - P. 8591-8638.
- Plasma Levels of Homocysteine and Cysteine Increased in Pediatric NAFLD and Strongly Correlated with Severity of Liver Damage / A. Pastore, A. Alisi, G. di Giovambardino [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2014. - Vol. 15, № 11. - P. 21202-21214.
- Plasmatic higher levels of homocysteine in Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / S. C.R. de Carvalho, M.T.C. Muniz, M.D.V. Siqueira [et al.] // *Nutrition J.* - 2013. - Vol. 12. - P. 37.
- Polimeni L. Oxidative stress: New insights on the association of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis / L. Polimeni, M. Del Ben, F. Baratta // *World J. Hepatol.* - 2015. - Vol. 7, № 10. - P. 1325-1336.
- Remote tissue injury primes hepatocytes for nitric oxide synthesis / P. D. Freeswick, Y. Wan, D. A. Geller [et al.] // *J. Surg. Res.* - 1994. - Vol. 57, № 1. - P. 205-209.
- Serum gamma glutamyl transferase and alanine transaminase concentrations predict endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic steatohepatitis / H. Arinc, B. Sarli, A. O. Baktir [et al.] // *Ups. J. Med. Sci.* - 2013. - Vol. 118, № 4. - P. 228-234.
- Tabuchi A. Endothelium-platelet interactions in inflammatory lung disease / A. Tabuchi, W.M. Kuebler // *Vascul. Pharmacol.* - 2008. - Vol. 49, № 4-6. - P. 141-150.
- TakCrucial role of nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice / A. Takaki, K. Morikawa, M. Tsutsui [et al.] // *J. Exp. Med.* - 2008. - Vol. 205, Issue 9. - P. 2053-2063.
- Warsh J. Are overweight and obese youth at increased risk for physical activity injuries? / J. Warsh, W. Pickett, I. Janssen // *Obesity facts.* - 2010. - Vol. 3, № 4. - P. 225-230.
- Yoo H. J. Hepatokines as a Link between Obesity and Cardiovascular Diseases / H.J. Yoo, K. M. Choi // *Diabetes Metab. J.* - 2015. - Vol. 39, № 1. - P. 10-15.

**Пивторак Е.В.**

**ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЯ І НАРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ПЕЧЕНИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ БОЛЕЗНІ ПЕЧЕНИ**

**Резюме.** Проведен обзор наукових робіт, посвячених сучасним поглядам на патогенетичні механізми розвитку дисфункції ендотелію, інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печені (НАЖБП). Останні дані свідчать про те, що НАЖБП - новий фактор ризику для серцево-судинних захворювань, може розглядатися як частина патогенезу серцево-судинних захворювань. Накоплені доказателі того, що, шляхом модуляції ендотеліальної дисфункції, жирове переродження печені може стимулювати запальні процеси, котрі, в свою чергу, опосередковують атеросклеротичний процес.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печені, ожиріння, ендотелію.

**Pivtorak K.V.**

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND VIOLATIONS OF LIVER FUNCTION IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

**Summary.** The review of scientific papers on modern views on the pathogenetic mechanisms of development of endothelial

*dysfunction, insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. Recent evidence suggests that NAFLD - a new risk factor for cardiovascular disease, can be regarded as part of the pathogenesis of cardiovascular diseases. Accumulated evidence that, through modulation of endothelial dysfunction, fatty liver can stimulate inflammation, which in turn mediating the atherosclerotic process.*

**Key words:** *non-alcoholic fatty liver disease, obesity, the endothelium.*

Рецензент - д.мед.н., проф. Яковлева О.О.

Стаття надійшла до редакції 09.06.2015 р.

Пивторак Катерина Володимирівна - к.мед.н., доцент кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 46-35-49; ekaterina.pivtorak@yahoo.com.ua

© Феджага І.П.

УДК: 616.22-006.6-089.85-055.1+616.32-008.1

**Феджага І.П.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра променевої діагностики, променевої терапії та онкології (вул. Хмельницьке шосе, 84, м. Вінниця, Україна, 21029)

## АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОРТАННОЇ ЧАСТИНИ ГЛОТКИ У ЧОЛОВІКІВ ПІСЛЯ ЛАРИНГЕКТОМІЇ

**Резюме.** *Рак гортані у чоловіків є одним із найбільш частих онкологічних захворювань ЛОР-органів, який діагностується у понад 50% пацієнтів в III-IV стадії, при якій показано повне видалення гортані. В статті наводяться результати дослідження гортанної частини глотки після ларингектомії, методи дослідження гортанної частини глотки, зв'язок оперативної техніки із розладами ковтання та пов'язана з ними якість життя і соціальна інтеграція ларингектомованих чоловіків.*

**Ключові слова:** *гортанна частина глотки, ларингектомія, дисфагія, соціальна інтеграція.*

Рак гортані є одним із найбільш поширених онкологічних захворювань ЛОР-органів, яке трапляється переважно у чоловіків працездатного віку - 35-60 років [Костишин, 2012]. В Україні, III-IV стадії складають від 45 до 70% пацієнтів. В силу ряду причин - звернення за медичною допомогою при значному поширенні пухлини, недостатня ефективність хіміо-променевого лікування, хірургічний метод лікування продовжує залишатися основним в комбінованому лікуванні раку гортані. Гортань є центральною частиною органного комплексу ший, який включає гортанну частину глотки і шийний відділ стравоходу, щитоподібну залозу і гортань з під'язиковою кісткою та групи над- і під-під'язикових м'язів, які кріпляться до під'язикової кістки, укриваючи органокomплекс спереду і з боків. Оперативне втручання, при якому проводиться повне видалення гортані - ларингектомія, супроводжується значними змінами анатомії ший - пересіченням над- і під-під'язикових м'язів, пересіченням перешийка щитоподібної залози і зміщенням в сторону куку часток щитоподібної залози, видалення в одному блоці із гортанню під'язикової кістки, пересічення шийної частини трахеї на рівні 4-5 півкілець, з наступною фіксацією до шкіри із формуванням пожиттєвої трахеостоми, ушиванням дефекту гортанної частини глотки після відсічення гортані з формуванням неоглотки [Евчев, 2008]. Проблема зміни анатомії ший і гортанної частини глотки зокрема набуває все більшої актуальності в міру щорічного збільшення числа ларингектомованих пацієнтів та поступового збільшення їх тривалості життя. Ще у 1985 р. американським рентгенологом R.G.Gibbons та співав. на основі ретроспективного 10-річного рентгенологічного дослідження з використанням барію, в якості контрасту, проведеного у 204 ларингектомованих

пацієнтів, з 85 пацієнтів із скаргами на дисфагію у 51% встановлені анатомічні деформації гортанної частини глотки і стравоходу [McConnel, 1988]. За допомогою сучасних методів променевої діагностики, зокрема, спіральної комп'ютерної томографії, спрямованих на якнайбільш раннє виявлення первинних чи рецидивних злоякісних новоутворень гортані, гортанної частини глотки та шийної частини стравоходу, проводиться вивчення нормальної анатомії вказаних органів з метою можливості співставлення і порівняння отриманих результатів в нормі та у хворих із виявленими злоякісними новоутвореннями [Васильев, 2010].

При фарингографії з контрастуванням барієм у ларингектомованих пацієнтів з приводу раку гортані, описують неоглотку, як трубку від кореня язика до шийного відділу стравоходу, виявлене потовщення передхребетного простору на рівні C4 та C5 у ларингектомованих пацієнтів пов'язане із скороченням констрикторів глотки - щито-глоткового та черпако-глоткового м'язів, після їх пересічення під час ларингектомії. У пацієнтів з проведеними шийними лімфодисекціями неоглотка може незначно зміщуватися в сторону операції. У ларингектомованих пацієнтів після передопераційної променевої та хіміотерапії нерідко виявляють нориці неоглотки, найчастіше розташовані в верхній частині сформованої неоглотки на рівні язикових валекул, що автори пов'язують з найбільшим натягом лінії швів неоглотки в цьому місці, спричиненим, в тому числі, скороченням м'язів язика; цей же механізм, як вважають автори, лежить в основі формування псевдодивертикулів на передній стінці неоглотки на рівні кореня язика. Доброякісні стриктури, причиною яких вважають опромінення та або ішемічну чи хірургічну травму сли-