

© Могильник А. І., 2011

УДК: 616.61-008.6-085.25

А. І. МОГИЛЬНИК

**ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ, МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ,
ТРАНСПОРТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ МЕМБРАНИ Й РЕЗИДУАЛЬНУ
ФУНКЦІЮ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ**

A. I. MOGYLNYK

**INFLUENCE OF NEBVOLOL ON FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM, MICROCIRCULATION,
TRANSPORT CHARACTERISTICS OF PERITONEAL MEMBRANE AND RESIDUAL KIDNEY
FUNCTION IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS**

ДУ « Інститут нефрології АМН України », м. Київ

Ключові слова: перитонеальний діаліз, ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляція, транспортні властивості перитонеальної мембрани, резидуальна функція нирок, небіволол.

Резюме. Перитонеальний діаліз як метод почечної заместительной терапії в последние годы получает всё большую популярность. Одной из основных причин неадекватности методики считается снижение способности обеспечивать адекватную ультрафильтрацию на фоне повышения перитонеального транспорта. При эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся снижением продукции оксида азота, меняется реактивность и проницаемость сосудистой стенки, что приводит к изменениям транспортных свойств брюшины и ухудшению резидуальной функции почек. Исследовалась способность небиволала корегировать эндотелиальную дисфункцию и тем самым влиять на состояние системы микроциркуляции, транспортные свойства перитонеальной мембраны и резидуальную функцию почек у пациентов на перитонеальном диализе. Выявлено положительное влияние небивола на функции эндотелия и состояние микроциркуляции, а также, связанное с ним снижение проницаемости перитонеальной мембраны для низкомолекулярных веществ и улучшение резидуальной функции почек.

Summary. In the last years peritoneal dialysis, as a method of substitutive kidney therapy, is becoming more popular. One of the main reasons of method inadequacy is decreasing ability to perform adequate ultrafiltration against a background of increasing of peritoneal transport. In case of endothelial dysfunction production of nitric oxide, reactivity and permeability of vessel wall is changing, what is leading to changes in transport abilities of peritoneum and to deterioration of kidney function. Ability of nebivolol to correct endothelial dysfunction and to influence to state of microcirculation system, transport abilities of peritoneal membrane and residual kidney function in patients on peritoneal dialysis was discovered. Positive influence of nebivolol on endothelial function and state of microcirculation and related to this decreasing permeability of peritoneal membrane for low molecular weight substances and improvement of residual kidney function was brought to light.

– Вступ. Перитонеальний діаліз (ПД) отримує все більшу популярність в лікуванні пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) VД стадії.

Бар'єр для перитонеального транспорту являє собою комплексну систему, утворену ендотелієм, мезотелієм і сполучною тканиною висцеральної очеревини [9]. При цьому основною перешкодою на шляху трансперитонеального транспорту рідини й розчинених у ній речовин є ендотелій мезентеріальних і перитонеальних капілярів [13].

У спеціальних дослідженнях було встановлено, що висока проникність очеревини для низькомолекулярних речовин асоціюється з підвищеною ймовірністю негативних результатів

лікування пацієнтів методом ПД [14]. Широко продовжує обговорюватись в сучасній літературі питання про причини обмеженої можливості багаторічного застосування цієї методики ниркової замісної терапії (НЗТ) у пацієнтів ХХН VД ст. [4]. Однією з основних причин припинення ПД вважають втрату здатності очеревини забезпечувати адекватну ультрафільтрацію [6]. На думку більшості дослідників, ключову роль у відносній недовговічності ПД грають зміни морфофункціональних властивостей очеревини, як діалізної мембрани та пов'язані з цим зміни перитонеального транспорту [7]. Негативним наслідком посилення перитонеального транспорту є висока швидкість абсорбції глюкози й зниження осмотичного градієнту, індукуючого діалізну ультрафільтрацію, що призводить до її зменшення. Втрата здатності до ультрафільтрації й виникаючі у зв'язку з цим проблеми контролю водного балансу й гіпергідратація є головною причиною неспроможності методики ПД, як методу НЗТ [6, 7].

Могильник Антон Ігорович
Тел.: роб. (053)222-57-94,
моб. (066)146-0-186

При ендотеліальній дисфункції (ЕД) відбувається зниження утворення оксиду азоту (NO), що змінює реактивність кровеносних судин, погіршує перфузію очеревини, впливає на агрегатний стан крові та може змінювати проникність капілярної стінки для води й розчинених в ній речовин, сольвентів [12].

Вивчення фармакологічних властивостей небівололу показало, що він є найбільш високо-селективним β -адреноблокатором. Небіволол відрізняється від інших β -блокаторів здатністю викликати вазодилатацію, що не пов'язана з блокадою β -адренорецепторів, а є результатом вивільнення NO [10]. Вазодилатуючий ефект небівололу проявляється в різних ділянках судинного й мікроциркуляторного русла та супроводжується збільшенням еластичності артерій [11]. Докази NO-залежного механізму вазодилатуючого ефекту небівололу були отримані не тільки в експериментальних дослідженнях, але й у клінічних умовах за допомогою тестів з ацетилхоліном, інгібітором аргінін/NO системи [8].

В сучасних дослідженнях, присвячених вивченню вазодилатуючого ефекту небівололу у хворих з артеріальною гіпертензією, було показано, що він викликає достовірне зниження загального периферичного опору судин (ЗПОС), збільшення серцевого викиду та покращення мікроциркуляції [5].

Мета роботи – визначити вплив небівололу на показники функціонального стану ендотелію, системи мікроциркуляції, транспортні властивості перитонеальної мембрани (ТВПМ) та резидуальну функцію нирок (РФН) у пацієнтів із ХХН ВД ст. на ПД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене клінічне спостереження та лабораторні дослідження у 45 пацієнтів із ХХН ВД ст. на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі (ПАПД). Пацієнти були розділені на дві групи. Групу дослідження склали 23 пацієнта, середній вік пацієнтів становив $42,6 \pm 5,04$ роки, середня тривалість НЗТ методом ПАПД – $2,74 \pm 0,45$ років, серед них чоловіків – 13, жінок – 10. Розподіл хворих за нозологіями, що спричинили розвиток ХХН був таким: гломерулонефрит – 9 (39 %) пацієнтів, діабетична нефропатія – 9 (39 %) пацієнтів, інші – 5 (22 %) пацієнтів.

Групу порівняння склали 22 пацієнта на ПАПД. Середній вік пацієнтів цієї групи становив $44,7 \pm 4,95$ роки, середня тривалість замісної терапії ПАПД – $2,95 \pm 0,46$ років, серед них чоловіків – 10, жінок – 12. Розподіл пацієнтів за захворюваннями, що призвели до ХХН: гломерулонефрит – 10 (46 %) пацієнтів, діабетична нефропатія – 6 (27 %) пацієнтів, інші – 6 (27 %) пацієнтів.

З метою корекції ЕД, пацієнти досліджуваної групи отримували терапію небівололом у зростаючій дозі за схемою: 1-й місяць – 2,5 мг/добу; 2-й – 5 мг/добу; 3-й – 7,5 мг/добу (1 раз на добу, вранці, після їжі). Метою застосування цієї схеми було визначення мінімальної достовірно ефективної добової дози цього препарату для корекції ЕД та патологічних змін у системі мікроциркуляції.

Як показники функціонального стану ендотелію вивчали рівень продукції NO в організмі, за допомогою визначення вмісту стабільних продуктів метаболізму NO – нітратів (NO_3) і нітритів (NO_2) фотометричним методом із реактивом Гріса [3], та добову протеїнурію. Ендотеліозалежну (ЕЗВД) та ендотелінезалежну вазодилатацію (ЕНВД) оцінювали за допомогою компресійного тесту, за ступенем реакції плечової артерії на манжетову пробу та проби з нітрогліцерином [2].

Вивчення еластичних властивостей судинної стінки та ступінь її ремоделювання проводилось використовуючи фотоплетизмографічний спосіб реєстрації об'ємної пульсової хвилі за методом Лебедева П.А. із дослідженням індексів жорсткості (ІЖ) та відбиття (ІВ) [1].

Досліджуваним пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження (УЗД) плечової артерії. Оцінювали максимальну систолічну (V_{\max}), кінцеву діастолічну (V_{\min}), середню за часом (V_{mean}) швидкості кровотоку, систоло-діастолічне співвідношення швидкостей (S/D), параметри периферичного опору: пульсаційний індекс Гослінга (PI) та індекс резистентності Пурсело (RI), вимірювались товщина комплексу інтими-медії судини (КІМ), систолічний та діастолічний діаметри, відносний систолічний приріст діаметру плечової артерії (ВСП).

З метою дослідження стану мікроциркуляторного русла проводилась пряма неінвазивна неконтактна біомікроскопія мікросудин бульбарної кон'юнктиви (НБМБК), стан мікроциркуляторного русла оцінювали за системою критеріїв В.С. Волкова й співавт. з підрахунком індексів позасудинних змін (ІПЗ), судинних змін (ІСЗ), внутрішньосудинних змін (ІВЗ) та загального кон'юнктивального індексу (ЗКІ).

У пацієнтів була досліджена РФН, показниками якої стали швидкість залишкового діурезу, добовий і тижневий нирковий Kt/V , ниркові кліренси сечовини ($\text{ClUr}_{\text{Renal}}$) та креатиніну ($\text{ClCr}_{\text{Renal}}$).

ТВПМ оцінювались за результатами стандартного тесту перитонеальної рівноваги (ТПР): величиною втрат білка з діалізатом, добовим і тижневим діалізічним Kt/V , діалізічними кліренсами сечовини ($\text{ClUr}_{\text{Dial}}$), креатиніну ($\text{ClCr}_{\text{Dial}}$) та об'ємом діалізічної ультрафільтрації (Uf_{PET}).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні функціонального стану ендотелію та системи мікроциркуляції на фоні лікування небівололом спостерігалось максимальне достовірне покращення функціональ-

ного стану ендотелію та мікроциркуляції при застосуванні добової дози 5,0 мг/добу, подальше збільшення дози до 7,5 мг/добу виявилось неефективним, чи отримані дані були не достовірними (табл. 1).

Таблиця 1

Результати порівняльного аналізу середніх показників функціонального стану ендотелію та системи мікроциркуляції в групі дослідження на фоні терапії небівололом.

Показники	Добова доза небівололу				p			
	1	2	3	4				
	0 мг/добу	2,5 мг/добу	5,0 мг/добу	7,5 мг/добу	1-2	1-3	2-3	3-4
NO ₂ , мкмоль/л	2,49 ± 0,23	2,89 ± 0,11	3,7 ± 0,13	3,21 ± 0,14	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
NO ₃ , мкмоль/л	22,9 ± 1,51	26,2 ± 1,58	26,9 ± 1,37	27,0 ± 1,29	< 0,01	< 0,01	< 0,05	> 0,05
NO _x , мкмоль/л	25,4 ± 1,73	29,1 ± 1,66	30,1 ± 1,47	30,2 ± 1,37	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
Результати ультразвукового дослідження плечової артерії								
КІМ, мм.	0,78 ± 0,03	0,72 ± 0,03	0,71 ± 0,02	0,69 ± 0,02	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,01
Ds, см.	0,42 ± 0,02	0,42 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,43 ± 0,02	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05
Dd, см.	0,37 ± 0,01	0,37 ± 0,02	0,38 ± 0,02	0,38 ± 0,02	> 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05
ВСП	0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,02	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
V _{ps} , м/с	0,77 ± 0,07	0,68 ± 0,02	0,66 ± 0,02	0,66 ± 0,02	< 0,01	< 0,01	< 0,05	> 0,05
RI	0,97 ± 0,06	0,88 ± 0,03	0,81 ± 0,02	0,78 ± 0,02	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
PI	4,84 ± 0,32	5,32 ± 0,31	5,4 ± 0,29	5,42 ± 0,26	< 0,01	< 0,01	< 0,05	> 0,05
ЕЗВД, %	15,9 ± 4,24	37,5 ± 6,91	34,4 ± 6,39	35,6 ± 6,3	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05
ЕНВД, %	19,7 ± 2,39	19,6 ± 5,07	16,2 ± 4,76	20,3 ± 5,11	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01
ЕЗВД/ЕНВД	0,84 ± 0,24	2,03 ± 0,48	2,79 ± 0,87	2,22 ± 0,53	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05
Результати пальцевої фотоплетизмографії								
ІВ, %	75,9 ± 2,2	68,4 ± 0,96	66,1 ± 0,99	66,1 ± 0,99	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
ІЖ	13,4 ± 1,0	11,2 ± 0,49	11,1 ± 0,48	11,1 ± 0,54	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
Результати неконтактної біомікроскопії мікросудин кон'юнктиви								
ІСЗ	14,6 ± 1,08	11,9 ± 1,01	11,0 ± 1,01	11,0 ± 0,94	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
ІВЗ	3,78 ± 0,7	2,96 ± 0,6	1,96 ± 0,58	1,96 ± 0,48	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
ЗКІ	19,1 ± 2,03	15,4 ± 1,59	13,4 ± 1,54	13,3 ± 1,39	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05

Як видно з наведених даних, на протязі лікування небівололом уже при застосуванні добової дози 5,0 мг/добу в досліджуваних пацієнтів нормалізувався рівень вмісту в сироватці крові метаболітів NO. Найбільше, на 48,9% (p < 0,01), збільшилась концентрація нітритів, що становила 3,7 ± 0,13 мкмоль/л, трохи менше зріс вміст нітратів – на 17,5%, та загальний вміст нітросполук у сироватці – на 18,5% (p < 0,01 для обох показників), що становили 26,9 ± 1,37 мкмоль/л та 30,1 ± 1,47 мкмоль/л відповідно. Ці дані розцінені як збільшення продукції, і відповідно метаболізму, NO на фоні корекції ЕД. Це підтверджується більш ніж дворазовим достовірним (p < 0,01) збільшенням показника ЕЗВД, який становив 34,4 ± 6,39%, та ростом показника ЕЗВД/ЕНВД, який достовірно збільшився втричі (p <

0,05) і склав 2,79 ± 0,87. Зміни ЕНВД виявилися не достовірними.

На фоні терапії небівололом дозою 5,0 мг/добу отримане покращення показників ПФПГ. Спостерігається достовірне зменшення ІВ на 12,6% та ІЖ – на 17,2% (p < 0,01 для обох показників), середні показники яких становили 66,1 ± 0,99 мкмоль/л та 11,1 ± 0,48 мкмоль/л відповідно. Крім того, спостерігалось покращення дистального кровообігу, що доведено результатами ультразвукового дослідження плечової артерії. Отримані данні свідчать про достовірне зменшення товщини КІМ на 9% (p < 0,05), збільшення систолічного та діастолічного діаметра плечової артерії на 4,8% та 2,7% відповідно (p < 0,05 для обох показників), за рахунок чого спостерігалось зростання показника ВСП з 12% до 15% (p < 0,05).

На фоні покращень еластичних властивостей судинної стінки швидкість пульсового кровотоку зменшилась на 14,3% ($p < 0,01$), також зменшився індекс опору на 16,5% ($p < 0,01$), що свідчить про зменшення ЗПОС, та зріс індекс пульсації на 11,6% ($p < 0,01$).

З боку системної гемодинаміки зміни проявились у зниженні $AT_{\text{сист.}}$ на 6%, $AT_{\text{діаст.}}$ на 6,4%, $AT_{\text{сер.}}$ на 6,2% ($p < 0,01$ для всіх показників), середні значення яких склали $141 \pm 4,1$ мм.рт.ст., $90,9 \pm 2,3$ мм.рт.ст. та $107,6 \pm 2,8$ мм.рт.ст. відповідно.

Виявлене покращення стану мікроциркуляції, яке проявилось у зменшенні кон'юнктивальних індексів при виконанні НБМБК. ІСЗ зменшився з $14,6 \pm 1,08$ до $11,0 \pm 1,01$, ІВЗ – з $3,78 \pm 0,7$ до $1,96 \pm 0,58$, відповідно знизився й ЗКІ з $19,1 \pm 2,03$ до $13,4 \pm 1,54$ ($p < 0,01$ для всіх показників НБМБК).

Наведені результати свідчать про позитивний вплив небівололу на функціональний стан ендотелію, зокрема, судинорухову його функцію, позитивні зрушення з боку системної гемодинаміки та регіонарного кровообігу, а також безсумнівне покращення мікроциркуляції, що пов'язане з корекцією ЕД на фоні зазначеної терапії.

У подальшому ми провели порівняльний аналіз середніх показників функціонального стану ендотелію та системи мікроциркуляції між групами дослідження та спостереження після

3-місячного курсу терапії небівололом, результати якого свідчать про те, що в групі дослідження достовірно вищий вміст продуктів метаболізму NO: вміст NO_2 становив $3,21 \pm 0,14$ мкмоль/л, $NO_3 - 27,0 \pm 1,29$ мкмоль/л, $NOx - 30,2 \pm 1,37$ мкмоль/л, що є свідченням покращення функціонального стану ендотелію. Підтвердженням цьому є достовірне зменшення протеїнурії до $0,66 \pm 0,06$ г/л проти $0,9 \pm 0,15$ г/л у групі спостереження ($p < 0,05$).

Виявлене достовірне покращення з боку регіонарного кровотоку під час УЗД плечової артерії, зокрема, V_{ps} становила $0,66 \pm 0,02$ м/с проти $0,8 \pm 0,04$ м/с у групі спостереження ($p < 0,05$), покращення виявлені й при підрахунку PI та RI ($p < 0,01$). За даними ПФПГ відмічене зменшення ІВ та ІЖ ($p < 0,05$), які становили $66,1 \pm 0,99\%$ і $11,1 \pm 0,54$ відповідно.

При дослідженні впливу небівололу на мікроциркуляцію в порівнянні між групами виявлене зниження ІПЗ більш ніж утричі ($p < 0,05$), ІВЗ - удвічі ($p < 0,05$), спостерігалось і відповідне зниження ЗКІ до $13,3 \pm 1,39$ проти $21,0 \pm 2,22$ в групі порівняння ($p < 0,05$).

Для визначення впливу терапії небівололом на ТВПМ та РФН ми провели порівняльний аналіз цих показників усередині групи дослідження, а потім зіставили отримані дані з результатами отриманими в групі порівняння. Результати цього дослідження наведені в таблицях 2 та 3.

Таблиця 2

Результати порівняльного аналізу середніх показників ТВПМ та РФН у групі дослідження до лікування та після 3-місячного курсу терапії небівололом.

Показники	До лікування	Після лікування	p
Транспортні властивості перитонеальної мембрани			
$U_{f_{PET}}$ (мл)	$383,9 \pm 36,0$	$421,1 \pm 15,2$	$< 0,01$
Вміст білку в діалізаті, (г/л)	$0,94 \pm 0,11$	$0,52 \pm 0,05$	$< 0,01$
$Cr_{D_2/P}$	$0,56 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,01$	$< 0,01$
$Cr_{D_4/P}$	$0,73 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,03$	$< 0,01$
$GI_{D_2/D0}$	$0,51 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,02$	$< 0,01$
$GI_{D_4/D0}$	$0,35 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,01$	$< 0,01$
$CIU_{g_{Dial}}$ (мл/хв)	$5,75 \pm 0,1$	$5,62 \pm 0,07$	$< 0,01$
Kt_{Dial}/V	$1,93 \pm 0,05$	$1,82 \pm 0,02$	$< 0,01$
$CI_{Cr_{Dial}}$ (мл/хв)	$5,84 \pm 0,08$	$5,66 \pm 0,03$	$< 0,01$
Резидуальна функція нирок			
Погодинний діурез, (мл/год)	$37,0 \pm 2,0$	$41,7 \pm 1,2$	$< 0,01$
$CIU_{g_{Renal}}$ (мл/хв)	$1,22 \pm 0,05$	$1,28 \pm 0,04$	$< 0,01$
Нирковий Kt/V	$0,48 \pm 0,05$	$0,51 \pm 0,04$	$< 0,05$
$CI_{Cr_{Renal}}$ (мл/хв)	$1,63 \pm 0,05$	$1,69 \pm 0,02$	$< 0,01$
Доза ПАПД			
Kt_{Total}/V	$2,41 \pm 0,02$	$2,33 \pm 0,03$	$< 0,01$
$CI_{Cr_{Total}} \text{ Согг}$ (л/тижд/1,73 м ²)	$67,2 \pm 0,6$	$64,7 \pm 0,32$	$< 0,01$

На фоні терапії небівололом у пацієнтів на ПАПД спостерігалось зниження проникності перитонеальної мембрани (ПМ) для креатиніну та глюкози, показник $C_r D_4/P$ зменшився на 11 %, $GI D_4/D_0$ зріс на 17,1 % ($p < 0,01$), що дало змогу більш тривалий час підтримувати ультрафільтраційний градієнт концентрації глюкози в діалізуючому розчині на вищому рівні. Це пояснює збільшення об'єму $U_{f_{PET}}$ в середньому на 37,2 мл ($p < 0,01$). Отримане достовірне зменшення, майже вдвічі, пропотівання білка в черевну порожнину, що пояснюється нормалізацією бар'єрної функції ендотелію на фоні корекції ЕД. Через зменшення проникності ПМ для креатиніну відповідно зменшились діалізні кліренси: $CI_{U_{Dial}}$ становив $5,62 \pm 0,07$ мл/хв, Kt_{Dial}/V - $1,82 \pm 0,02$, $CI_{Cr_{Dial}}$ - $5,66 \pm 0,03$ мл/хв.

Аналізуючи показники РФН виявлене достовірне збільшення погодинного діурезу на 4,7 мл/год ($p < 0,01$), що вірогідно пов'язане зі збільшенням ШКФ на фоні покращення функції ендотеліоцитів клубочків і нормалізації тонуусу артеріол. $CI_{U_{Renal}}$ збільшився на 4,9 % і становив $1,28 \pm 0,04$ мл/хв, збільшились і $CI_{Cr_{Renal}}$ та нирковий Kt/V на 3,7 % ($p < 0,01$) та 6,3 % ($p < 0,05$) відповідно, що пояснюється як збільшенням добового діурезу, так і покращенням секреторної функції нирок.

Беручи до уваги зміни діалізних та ниркових кліренсів, отримане зменшення $CI_{Cr_{Total}}_{Corr}$ до $64,7 \pm 0,32$ л/тижд/1,73 м² та Kt_{Total}/V до $2,33 \pm 0,03$ ($p < 0,01$ для обох показників), але, як видно, ці зміни незначні і їх показники не виходять за межі цільових.

Таблиця 3

Результати порівняльного аналізу середніх показників ТВПМ та РФН між групами дослідження та порівняння після 3-місячного курсу терапії небівололом.

Показники	Група		p
	Порівняння	Дослідження	
Транспортні властивості перитонеальної мембрани			
$U_{f_{PET}}$, (мл)	$378 \pm 39,6$	$421,3 \pm 15,2$	$< 0,01$
Вміст білка в діалізаті, (г/л)	$1,0 \pm 0,15$	$0,52 \pm 0,05$	$< 0,01$
$C_r D_2/P$	$0,6 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,01$	$< 0,01$
$C_r D_4/P$	$0,7 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,03$	$> 0,05$
$GI D_2/D_0$	$0,5 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,02$	$> 0,05$
$GI D_4/D_0$	$0,3 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,02$	$< 0,01$
$CI_{U_{Dial}}$, (мл/хв)	$5,9 \pm 0,12$	$5,62 \pm 0,07$	$< 0,05$
Kt_{Dial}/V	$2,0 \pm 0,08$	$1,82 \pm 0,02$	$< 0,01$
$CI_{Cr_{Dial}}$, (мл/хв)	$6,0 \pm 0,11$	$5,66 \pm 0,03$	$< 0,01$
Резидуальна функція нирок			
Погодинний діурез, (мл/год)	$36,7 \pm 2,7$	$41,7 \pm 1,2$	$< 0,01$
$CI_{U_{Renal}}$, (мл/хв)	$1,2 \pm 0,07$	$1,28 \pm 0,04$	$< 0,05$
Нирковий Kt/V	$0,5 \pm 0,05$	$0,51 \pm 0,04$	$> 0,05$
$CI_{Cr_{Renal}}$, (мл/хв)	$1,6 \pm 0,07$	$1,69 \pm 0,02$	$< 0,01$
Доза ПАПД			
Kt_{Total}/V	$2,4 \pm 0,05$	$2,33 \pm 0,03$	$< 0,05$
$CI_{Cr_{Total}}_{Corr}$, (л/тижд/1,73 м ²)	$68,0 \pm 0,91$	$64,7 \pm 0,32$	$< 0,01$

Наведені дані підтверджують результати отримані в групі порівняння. На фоні терапії небівололом достовірно зменшилась проникність ПМ для креатиніну та глюкози ($p < 0,01$), збільшилась $U_{f_{PET}}$ при виконанні ТПР до $421,3 \pm 15,2$ мл проти $378 \pm 39,6$ мл у групі порівняння ($p < 0,01$), майже вдвічі зменшилась проникність ендотелію

перитонеальних судин для білка ($p < 0,01$), помірно зменшились діалізні та підвищились ниркові кліренси, Kt_{Total}/V достовірно майже не змінився, $CI_{Cr_{Total}}_{Corr}$ зменшився на 4,9 % ($p < 0,01$) і залишався в межах цільового значення – $64,7 \pm 0,32$ л/тижд/1,73 м².

ВИСНОВКИ

На фоні терапії небівололом у хворих ХХН ВД ст. на ПАПД виявлене покращення функціонального стану ендотелію та мікроциркуляції у вигляді збільшення вмісту продуктів метаболізму NO в сироватці крові, зростання ЕЗВД та показника ЕЗВД/ЕНВД, зменшення протеїнурії, покращення показників ПФПГ та зменшення кон'юнктивальних індексів при виконанні НБМБК.

Максимальний ефект досягається при застосуванні добової дози небівололу 5,0 мг/добу. Подальше збільшення дози не призводить до покращення результатів, або зміни, що реєструються виявляються не достовірними.

Терапія небівололом, спрямована на корекцію ЕД у хворих ХХН ВД ст. на ПАПД, призводить до зменшення проникності перитонеальної мембрани для сольовентів і відповідному збільшенню об'єму діалізної ультрафільтрації, зниженню втрат білка з діалізатом та покращенню РФН, у більшій мірі за рахунок збільшення залишкового діурезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: метод. указания / [Лебедев П. А., Калакутский Л. И., Власова С. П., Горлов А. П.] ; Самарский государственный аэрокосмический университет. – Самара, 2004. – 18 с.
2. Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. – Харьков : Торсинг, 2000. – 432 с.
3. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / L. C. Geen, A. W. David, J. Golawski [et al.] // *Anal. Biochem.* – 1982. – Vol. 126, Issue 1. – P. 131–138.
4. Bistrup C. Technique survival and complication rates in a newly started CAPD centre (five years of experience) / C. Bistrup, A. Holm-Nielsen, R. S. Pedersen // *Perit. Dial. Int.* – 1996. – Vol. 16, Issue 1. – P. 90–91.
5. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension / S. E. Brett, P. Forte, P. J. Chowienczyk [et al.] // *Clin. Drug Invest.* – 2002. – Vol. 22. – P. 355–359.
6. Icodextrin instead of glucose during the daytime dwell in CCPD increases ultrafiltration and 24-h dialysate creatinine clearance / N. Posthuma, P. M. ter Wee, H. A. Verbrugh [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12, Issue 3. – P. 550–553.
7. Impact of peritoneal membrane function on long-term clinical outcome in peritoneal dialysis patients / S. J. Davies, L. Phillips, A. M. Griffiths, Russel L. H. [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, Issue Suppl 2. – P. 91–94.
8. Kubli S. Beta-blocade with nebivolol enhances the acetylcholine-induced cutaneous vasodilation / S. Kubli, F. Feihl, B. Waeber // *Clin. Pharmacol. Therap.* – 2001. – Vol. 69. – P. 238–244.
9. Mitic L. L. Molecular architecture of tight junctions / L. L. Mitic, J. M. Anderson // *Annu. Rev. Physiol.* – 1998. – Vol. 60. – P. 121–142.
10. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism / J.R. Cockcroft, P.J. Chowienczyk, S.E. Brett, C.P. Chen [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 274. – 1067–1071.
11. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension / M. Dawes, S.E. Brett, P.J. Chowienczyk [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 48. – P. 460–463.
12. Vane J. R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J. R. Vane, E. E. Anggard, R. M. Botting // *New Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323, Issue 1. – P. 27–36.
13. Waniewski J. Mathematical models for peritoneal transport characteristics / J. Waniewski // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, Issue Suppl 2. – P. 193–201.
14. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? / S. J. Davies, L. Phillips, A. M. Griffiths, L. H. Russell [et al.] // *Kidney. Int.* – 1998. – Vol. 54. – P. 2207–2217.

Надійшла до редакції 23.03.11

Прийнята до друку 25.03.11