

© Могильник А.І., 2011

УДК: 616.61–002.2–78

А. І. МОГИЛЬНИК

КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ
НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ

А. І. MOGYLNYK

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS

ДУ « Інститут нефрології АМН України », м. Київ

Ключові слова: перитонеальний діаліз, ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляція, небіволол, L-аргініну-L-глутамат, комбінована терапія, транспортні властивості перитонеальної мембрани, резидуальна функція нирок,

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 небиволола и L-аргинина-L-глутамата 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 комбинации небиволола и L-аргинина-L-глутамата на функции эндотелия и состояние микроциркуляции, а также, связанное с ним снижение проницаемости перитонеальной мембраны для низкомолекулярных веществ и улучшение резидуальной функции почек. Отмечено потенцирование L-аргинином-L-глутаматом корректирующего влияния небиволола на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с хронической болезнью почек VД стадии на перитонеальном диализе.

Summary. In the last years peritoneal dialysis, as a method of renal replacement 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 are changing, what leads to changes in transport abilities of peritoneum and to the deterioration of kidney function. Ability of nebivolol and L-arginine-L-glutamate to correct endothelial dysfunction and to affect a state of microcirculation system, transport abilities of peritoneal membrane and residual kidney function in patients on peritoneal dialysis was discovered. Positive influence of combinations of nebivolol and L-arginine-L-glutamate 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. Potentiation the corrective effect of nebivolol on endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease stage VD on peritoneal dialysis by L-arginine-L-glutamate was noted.

Вступ. Останнім часом доведено, що прогресування ендотеліальної дисфункції (ЕД) є однією з причин зменшення ефективності ниркової замісної терапії (НЗТ) методом перитонеального діалізу (ПД) у пацієнтів хронічною хворобою нирок (ХХН) VД стадії.

Основною перепоною на шляху трансперитонеального транспорту рідини й сольовентів є ендотелій перитонеальних і мезентеріальних капілярів [8]. У спеціальних дослідженнях було встановлено, що висока проникність очеревини

для низкомолекулярних речовин асоціюється з підвищеною ймовірністю негативних результатів лікування пацієнтів методом ПД [9]. Широко обговорюється в сучасній літературі питання про причини обмеженої можливості багаторічного використання цієї методики НЗТ у пацієнтів ХХН VД ст. [4]. Основними причинами неспроможності ПД як методу НЗТ вважають втрату здатності очеревини забезпечувати адекватну ультрафільтрацію та прогресуюча втрата резидуальної функції нирок (РФН) [5].

Негативним наслідком підвищення транспортних властивостей перитонеальної мембрани (ТВПМ) є висока швидкість абсорбції глюкози й зниження осмотичного градієнту, індукуючого діалізну ультрафільтрацію. Втрата здатності очеревини забезпечувати адекватну

Могильник Антон Ігорович
тел.: (053) 222-57-94

ультрафільтрацію й виникаючі у зв'язку з цим проблеми контролю водного балансу є головною причиною припинення ПД [5, 6].

При ЕД відбувається зниження утворення оксиду азоту (NO), що змінює реактивність кровоносних судин, погіршує перфузію очередини, впливає на агрегатний стан крові та може змінювати проникність капілярної стінки для води й розчинених в ній речовин, сольовентів [7].

Беручи до уваги етіологію, основні ланки патогенезу ЕД, її внесок у прогресування ХХН, вплив на проникність перитонеальної мембрани та РФН, а також зважаючи на зв'язок механізмів дії L-аргініну-L-глутамату і небівололу спрямованих на корекцію ЕД ми дослідили ефективність дії комбінації цих препаратів.

Мета роботи – вивчити вплив комбінованої терапії L-аргініном-L-глутаматом і небівололом на показники функціонального стану ендотелію, стан системи мікроциркуляції, ТВПМ та РФН у пацієнтів із ХХН ВД ст. на ПД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

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 комбіновану терапію небівололом дозою 5 мг/добу та L-аргініном-L-глутаматом у дозі 3,0 г/доб протягом 3-х місяців.

Функціональний стан ендотелію вивчали за допомогою визначення рівня вмісту стабільних метаболітів NO – нітратів (NO_3) і нітритів (NO_2) фотометричним методом із реактивом Гріса [3] та добовою протеїнурією. Ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) оцінювали за допомогою компресійного тесту, за ступенем реакції

плечової артерії на манжетову пробу при УЗД плечової артерії [2].

Еластичні властивості судинної стінки та ступінь її ремоделювання визначались при проведенні пальцевої фотоплетизмографії за методом Лебедева П.А. із визначенням індексів жорсткості (ІЖ) та відбиття (ІВ) [1].

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-медіи судини (КІМ), систолічний та діастолічний діаметри, відносний систолічний приріст діаметру плечової артерії (ВСП).

Стан системи мікроциркуляції досліджувався за допомогою прямої неінвазивної неконтактної біомікроскопії мікросудин бульбарної кон'юнктиви (НБМБК) за критеріями Волкова В. С. й співавт. з підрахунком індексів позасудинних змін (ІПЗ), судинних змін (ІСЗ), внутрішньосудинних змін (ІВЗ) та загального кон'юнктивального індексу (ЗКІ).

РФН визначалась за показниками швидкості залишкового діурезу, добовим і тижневим нирковий Kt/V, нирковим кліренсам сечовини ($\text{ClUr}_{\text{Renal}}$) та креатиніну ($\text{ClCr}_{\text{Renal}}$).

Визначення ТВПМ виконувалось за результатами тесту перитонеальної рівноваги (ТПР), де оцінювались транссудація білка в діалізат, добовий і тижневий діалізний Kt/V, діалізні кліренси сечовини ($\text{ClUr}_{\text{Dial}}$), креатиніну ($\text{ClCr}_{\text{Dial}}$) та об'єм діалізної ультрафільтрації (Uf_{PET}).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження впливу комбінованої терапії на функціональний стан ендотелію, регіонарний кровообіг та мікроциркуляцію виявило зменшення проявів ЕД, яке проявилось у нормалізації в сироватці крові пацієнтів групи дослідження вмісту NO_2 та NO_3 , середні показники яких склали $3,6 \pm 0,16$ мкмоль/л та $31,2 \pm 0,64$ мкмоль/л відповідно, на відміну від групи порівняння в якій вони достовірно не змінились на протязі всього періоду спостереження й становили $\text{NO}_2 - 2,6 \pm 0,38$ мкмоль/л, $\text{NO}_3 - 22,6 \pm 2,68$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Загальна кількість продуктів метаболізму NO становила $34,8 \pm 0,69$ мкмоль/л проти $25,2 \pm 3,03$ мкмоль/л у групі порівняння ($p < 0,05$) (рис. 1).

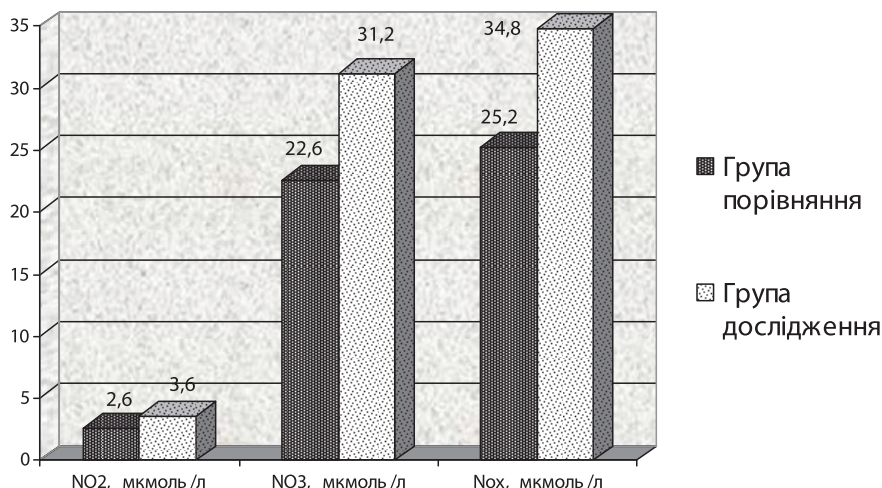


Рис. 1. Результати порівняльного аналізу вмісту продуктів метаболізму NO в сироватці між групами після 3 місячного курсу комбінованої терапії.

В групі дослідження відмічене дворазове зменшення протеїнурії, середній показник якої становив $0,43 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,05$). ВСП зріс до 18% ($p < 0,05$), що говорить про покращення еластичних властивостей судинної стінки.

Істотні зміни спостерігались при підрахунку індексів опору та пульсації за результатами УЗД плечової артерії: RI зменшився до $0,71 \pm 0,02$ (p

$< 0,05$), що каже про зменшення загального периферичного судинного опору на фоні корекції ЕД, PI збільшився до $5,54 \pm 0,27$ ($p < 0,05$), що говорить про покращення еластичності судин (рис. 2). Ці ж дані підтверджуються зниженням ІЖ при виконанні ПФПГ до $9,48 \pm 0,52$ порівняно з $13,8 \pm 1,1$ в групі порівняння ($p < 0,05$).

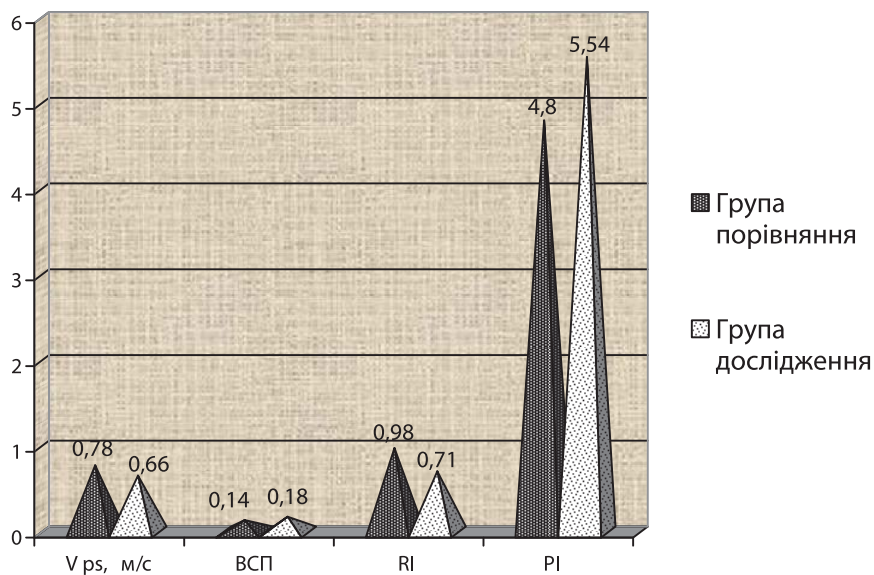


Рис. 2. Показники УЗД плечової артерії після 3 місячного курсу комбінованої терапії.

Відзначене достовірне покращення з боку системи мікроциркуляції, яке проявилось у зменшенні позасудинних, судинних та внутрішньосудинних порушень. ІПЗ на фоні комбінованої терапії зменшився до $0,22 \pm 0,17$ ($p < 0,05$), що каже про зменшення частоти виявлення випадків периваскулярного набряку та геморагій. Зменшення ІСЗ майже вдвічі до $9,04 \pm 0,56$ ($p < 0,05$) свідчить про покращення

стану капілярного русла, зменшення частоти виявлення та ступеню звитості судин, ангіоспазму, нерівномірності калібру, анастомозування. ІВЗ зменшився більш ніж у чотири рази, з $4,05 \pm 0,9$ групи порівняння до $0,96 \pm 0,34$ в групі дослідження ($p < 0,05$), що підтверджує покращення характеру кровотоку в системі мікроциркуляції, зменшення частоти виявлень та ступеню внутрішньосудинної агрегації ери-

троцитів та мікротромбозів. На цьому фоні ЗКІ зменшився майже вдвічі й становив $10,2 \pm 0,79$ ($p < 0,05$), що наближує його до середньовікових показників.

З метою дослідження ефективності комбінованої терапії L-аргініном-L-глутаматом і не-

бівололом у порівнянні з монотерапією цими препаратами ми проаналізували їх вплив на функціональний стан ендотелію, систему мікроциркуляції та регіонарний кровообіг на етапах лікування в групі дослідження. Результати аналізу наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати дослідження ефективності комбінованої терапії L-аргініном-L-глутаматом і небівололом в порівнянні з монотерапією цими препаратами на етапах лікування в групі дослідження.

Показники	Фармакотерапія			p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
	L-аргінін 4,5 г/добу	Небіволол 7,5 мг/добу	Комбінована терапія			
NO ₂ , мкмоль/л	2,81 ± 0,11	3,21 ± 0,14	3,6 ± 0,16	< 0,05	< 0,05	< 0,05
NO ₃ , мкмоль/л	27,0 ± 1,17	27,0 ± 1,29	31,2 ± 0,64	> 0,05	< 0,05	< 0,05
NO _x , мкмоль/л	29,8 ± 1,18	30,2 ± 1,37	34,81 ± 0,69	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Результати ультразвукового дослідження плечової артерії						
KIM, мм.	0,76 ± 0,04	0,69 ± 0,02	0,64 ± 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Ds, см.	0,42 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,46 ± 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Dd, см.	0,37 ± 0,02	0,38 ± 0,02	0,39 ± 0,02	> 0,05	< 0,05	< 0,05
BCП	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,18 ± 0,02	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Vps, м/с	0,72 ± 0,04	0,66 ± 0,02	0,66 ± 0,02	> 0,05	< 0,05	< 0,05
RI	0,95 ± 0,05	0,78 ± 0,02	0,71 ± 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,05
PI	4,99 ± 0,32	5,42 ± 0,26	5,54 ± 0,27	< 0,05	< 0,05	> 0,05
ЕЗВД, %	21,8 ± 6,61	35,6 ± 6,3	47,3 ± 9,23	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ЕНВД, %	19,3 ± 4,72	20,3 ± 5,11	18,6 ± 4,24	< 0,05	< 0,05	> 0,05
ЕЗВД/ЕНВД	1,04 ± 0,34	2,22 ± 0,53	2,9 ± 0,96	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Результати пальцевої фотоплетизмографії						
ІВ, %	70,2 ± 1,16	66,1 ± 0,99	59,7 ± 2,06	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ІЖ	12,5 ± 0,79	11,1 ± 0,54	9,5 ± 0,52	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Результати неконтактної біомікроскопії мікросудин бульбарної кон'юнктиви						
ІПЗ	0,74 ± 0,28	0,39 ± 0,2	0,22 ± 0,17	< 0,05	< 0,05	> 0,05
ІСЗ	12,0 ± 0,94	11,0 ± 0,94	9,0 ± 0,56	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ІВЗ	3,04 ± 0,67	1,96 ± 0,48	0,96 ± 0,34	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ЗКІ	15,7 ± 1,69	13,3 ± 1,39	10,2 ± 0,79	< 0,05	< 0,05	< 0,05

З наведених даних видно, що вплив L-аргініну-L-глутамату й небівололу на вміст продуктів метаболізму NO приблизно однаковий, і збільшує їх сумарний вміст приблизно на 18 %, тоді як комбінація цих препаратів, навіть у менших дозах, збільшує сумарний вміст метаболітів NO на 38 % ($p < 0,05$). Деякі інші результати спостерігаються при УЗД плечової артерії: на фоні терапії L-аргініном-L-глутаматом ЕЗВД збільшилась на 5,9 %, небівололом – на 19,7 %, комбінованої терапії – на 31,4 %, ЕЗВД/ЕНВД становило $1,04 \pm 0,34$, $2,22 \pm 0,53$ та $2,9 \pm 0,96$ відповідно ($p < 0,05$), що каже про значне покращення вазомоторної функції ендотелію на фоні комбінованої терапії. Також відмічене зменшення товщини КІМ, яка досягає мінімальної величини

при застосуванні комбінованої терапії – $0,64 \pm 0,02$ мм, що на 15,3 % більше ніж при застосуванні L-аргініну-L-глутамату та на 6,4 % більше ніж при використанні монотерапії небівололом. Відповідно змінюються розрахункові показники: зменшується RI та зростає PI, з максимальним покращенням на фоні комбінованої терапії.

За результатами НБМБК на фоні комбінованої терапії спостерігається значне зменшення позасудинних змін: ІПЗ в 3,4 рази менше ніж при використанні L-аргініну-L-глутамату ($p < 0,05$) та майже вдвічі менше ніж при застосуванні монотерапії небівололом. Судинні зміни не так виражені, але максимальне зменшення ІСЗ також спостерігається при використанні комбінації препаратів ($p < 0,05$). Значне покращення

відбувається й у внутрішньосудинному просторі: більш ніж утричі зменшився ІВЗ у порівнянні з результатами отриманими на фоні лікування

L-аргініном-L-гутамамом ($p < 0,05$) та більш ніж удвічі – в порівнянні з монотерапією небівололом (рис. 3).

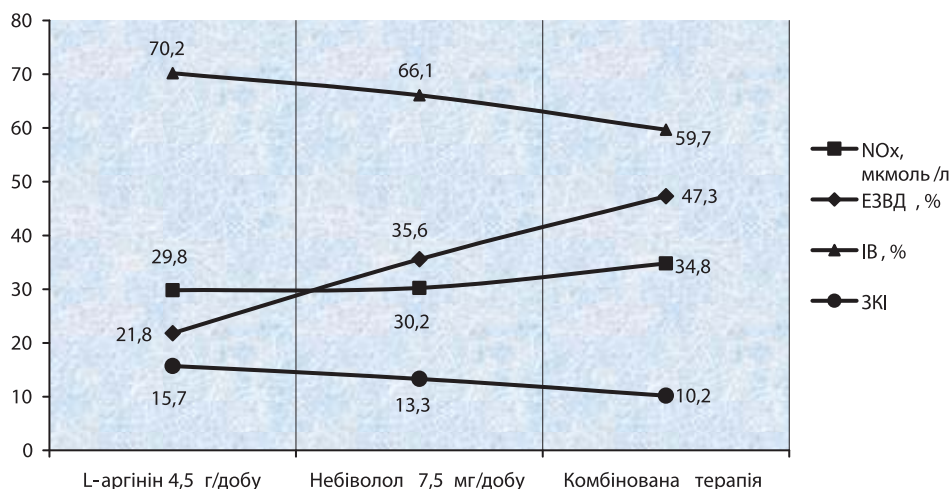


Рис. 3. Результати дослідження ефективності комбінованої терапії L-аргініном-L-гутамамом і небівололом в порівнянні з монотерапією цими препаратами на етапах лікування в групі дослідження.

Результати аналізу впливу комбінованої терапії L-аргініном-L-гутамамом і небівололом на РФН та ТВПМ виявили достовірне збільшення об'єму ультрафільтрації під час проведення ТПР на 24,5 % завдяки зменшенню проникності перитонеальної мембрани для глюкози: $GI D_4/D_0$ становило $0,42 \pm 0,01$ проти $0,33 \pm 0,04$ в групі порівняння ($p < 0,05$), більш ніж удвічі зменши-

лась трансудація білку в перитонеальний простір, через зменшення рівня перитонеального транспорту дещо зменшилися кліренси креатиніну, сечовини та Kt_{Dial}/V (табл. 2).

Але завдяки покращенню РФН збільшився погодинний діурез на 16,2 %, на 11,7 % збільшився $CIUr_{Renal}$, на 20 % зріс нирковий Kt/V та на 8,9 % $CI Cr_{Renal}$.

Таблиця 2

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

Показники	Група		p
	Порівняння	Дослідження	
Транспортні властивості перитонеальної мембрани			
Uf PET, мл	$380 \pm 40,8$	$473,0 \pm 16,8$	$< 0,05$
Вміст білку в діалізаті, г/л	$0,98 \pm 0,14$	$0,41 \pm 0,03$	$< 0,05$
Cr D4/P	$0,75 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,03$	$< 0,05$
GI D4/D0	$0,33 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,01$	$< 0,05$
CIUr Dial, мл/хв	$5,86 \pm 0,12$	$5,57 \pm 0,07$	$< 0,05$
KtDial /V	$1,98 \pm 0,09$	$1,72 \pm 0,02$	$< 0,05$
CI Cr Dial, мл/хв	$5,98 \pm 0,12$	$5,52 \pm 0,02$	$< 0,05$
Резидуальна функція нирок			
Погодинний діурез, мл/год	$36,4 \pm 2,31$	$42,3 \pm 1,26$	$< 0,05$
CIUr Renal, мл/хв	$1,2 \pm 0,07$	$1,34 \pm 0,02$	$< 0,05$
Нирковий Kt/V	$0,45 \pm 0,06$	$0,54 \pm 0,03$	$< 0,05$
CI Cr Renal, мл/хв	$1,58 \pm 0,07$	$1,72 \pm 0,02$	$< 0,05$
Доза ПАПД			
KtTotal/V	$2,43 \pm 0,05$	$2,26 \pm 0,03$	$< 0,05$
CI Cr Total Corr, л/тижд/1,73 м ²	$68,2 \pm 0,88$	$63,6 \pm 0,35$	$< 0,05$

За рахунок зменшення рівня перитонеального транспорту на фоні зростання ниркових кліренсів загальний корегований кліренс креа-

тиніну та Kt_{Total}/V зменшились не суттєво та залишились в межах цільових доз перитонеального діалізу (рис. 4).

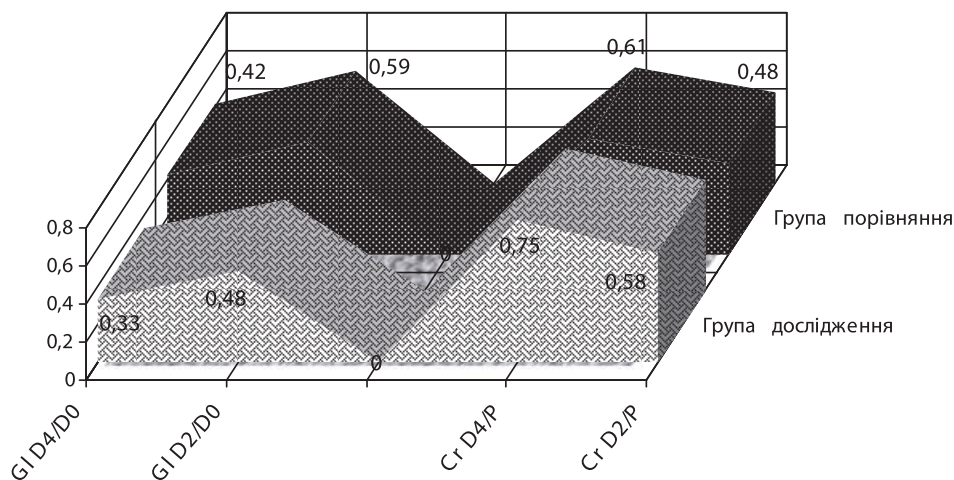


Рис. 4. Результати порівняльного аналізу результатів ТТР між групами у пацієнтів після 3 місячного курсу комбінованої терапії.

Також ми порівняли вплив комбінованої терапії на ТВПМ та РФН із результатами отриманими на фоні монотерапії кожним із препаратів у групі дослідження (табл. 3).

Таблиця 3

Результати дослідження впливу комбінованої терапії L-аргініном-L-гутамамом і небівололом на ТВПМ та РФН в порівнянні з монотерапією цими препаратами на етапах лікування в групі дослідження.

Показники	Фармакотерапія			p		
	1	2	3	p		
	L-аргінін 4,5 г/добу	Небіволол 7,5 мг/добу	Комбінована терапія	1-2	1-3	2-3
Транспортні властивості перитонеальної мембрани						
Uf PET, (мл)	396 ± 26,5	421 ± 15,2	473 ± 16,8	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Вміст білку в діалізаті, (г/л)	0,72 ± 0,09	0,52 ± 0,05	0,41 ± 0,03	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Cr D2/P	0,52 ± 0,02	0,51 ± 0,01	0,48 ± 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Cr D4/P	0,65 ± 0,04	0,65 ± 0,03	0,61 ± 0,03	> 0,05	< 0,05	< 0,05
GI D2/D0	0,55 ± 0,02	0,54 ± 0,02	0,59 ± 0,02	> 0,05	< 0,05	< 0,05
GI D4/D0	0,39 ± 0,02	0,41 ± 0,01	0,42 ± 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CIUr Dial, (мл/хв)	5,71 ± 0,09	5,62 ± 0,07	5,57 ± 0,07	< 0,05	< 0,05	< 0,05
KtDial / V	1,9 ± 0,04	1,82 ± 0,02	1,72 ± 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CI Cr Dial, (мл/хв)	5,72 ± 0,04	5,66 ± 0,03	5,52 ± 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Резидуальна функція нирок						
Погодинний діурез, (мл/год)	41,4 ± 1,88	41,6 ± 1,19	42,3 ± 1,26	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CIUr Renal, (мл/хв)	1,23 ± 0,05	1,28 ± 0,04	1,34 ± 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Нирковий Kt/V	0,49 ± 0,05	0,51 ± 0,04	0,54 ± 0,03	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CI Cr Renal, (мл/хв)	1,67 ± 0,03	1,69 ± 0,02	1,72 ± 0,02	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Доза ПАПД						
KtTotal/V	2,39 ± 0,02	2,33 ± 0,03	2,26 ± 0,03	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CI Cr Total Corr (л/тижд/1,73 м ²)	65,1 ± 0,48	64,7 ± 0,32	63,6 ± 0,35	< 0,05	< 0,05	< 0,05

З наведених у таблиці даних видно, що максимальне покращення РФН, включаючи їх водовидільну функцію, спостерігається на фоні комбінації небіволола та L-аргініна-L-гутама. Те ж саме стосується і впливу цих препаратів на перитонеальний транспорт: максимальне збільшення Uf_{PET} до $473 \pm 16,8$ та зменшення проникності перитонеальної мембрани для білку отримане саме завдяки комбінації препаратів. Це доводить збільшення позитивного впливу комбінованої терапії в порівнянні з ефектом кожного із препаратів окремо завдяки потенціюванню L-аргініном-L-гутамамом дії небівололу.

ВИСНОВКИ

Комбінована терапія небівололом та L-аргініном-L-гутамамом зменшує прояви ЕД, що проявляється збільшенням ЕЗВД, підвищенням вмісту продуктів метаболізму NO в сироватці крові, зменшенням протеїнурії, та супроводжується покращенням мікроциркуляції, зниженням проникності перитонеальної мембрани для глюкози, білку і зменшенням темпу втрати РФН.

L-аргініна-L-гутамамом потенціює корегуючий вплив небівололу на ЕД у пацієнтів з ХХН VД стадії на ПД.

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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Waniewski J. Mathematical models for peritoneal transport characteristics / J. Waniewski // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, Issue Suppl 2. – P. 193 – 201.
9. 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 21.11.2011

Прийнята до друку 24.11.2011