

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ЭНДОТЕЛИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

АГАЕВ МЕХМАН МАМЕДРАГИМ оглы, докт. мед. наук, профессор кафедры терапевтической и педиатрической пропедевтики Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1078, Баку, ул. Марданов кардашлары, 100

ИСМАЙЛОВА ШАЛАЛА ГАРИБ кызы, ассистент кафедры терапевтической и педиатрической пропедевтики Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1078, Баку, ул. Марданов кардашлары, 100, e-mail: ismailovashalala@mail.ru

МАМЕДОВА ИРАДА МЕХРАЛЫ кызы, докт. философии по медицине, ассистент кафедры терапевтической и педиатрической пропедевтики Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1078, Баку, ул. Марданов кардашлары, 100

НОВРУЗОВА МАНЗАР САЛИМ кызы, докт. философии по медицине, ассистент кафедры терапевтической и педиатрической пропедевтики Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1078, Баку, ул. Марданов кардашлары, 100

Реферат. Цель – изучить влияние комбинированного комплексного лечения ингибитором АПФ (рамиприлом), ГМГ-КоА-редуктазой (аторвастатином) и β -адреноблокатором (небивалолом) на функциональное состояние эндотелия и почек при различных стадиях хронической болезни почек. **Материал и методы.** В исследование были включены больные с хронической болезнью почек, имеющие 1–4-ю стадии болезни. У обследованных больных причиной хронической болезни почек были следующие патологии: хронический гломерулонефрит, диабетическая нефропатия вследствие сахарного диабета II типа. Больные были разделены на 4 группы по уровню скорости клубочковой фильтрации. В свою очередь, каждая группа в зависимости от причины развития хронической болезни почек была разделена на 2 подгруппы: А – больные хроническим гломерулонефритом и В – больные диабетической нефропатией. Во время исследования во всех группах было изучено влияние комбинированного комплексного лечения рамиприлом, аторвастатином и небивалолом на функциональное состояние эндотелия и почек. В период проведения лечения в течение 3 мес были изучены ренопротективный эффект, изменения, происходящие в показателях эндотелиальной дисфункции. Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики с вычислением средней и ошибки средней ($M \pm m$). **Результаты и обсуждение.** После 3-месячного лечения у этих больных отмечалось статистически достоверное снижение уровня креатинина. Начиная со 2-й стадии хронической болезни почек, несмотря на уменьшение его уровня в обеих подгруппах, у больных с диабетической нефропатией его уменьшение было статистически незначимым. Несмотря на то что на 3-й стадии хронической болезни почек в обеих подгруппах были получены достоверные результаты, на 4-й стадии ни в одной из подгрупп положительных результатов достичь не удалось. Во 2–3-й стадиях хронической болезни почек наблюдалось повышение степени эндотелийзависимой вазодилатации. При хроническом гломерулонефрите в подгруппе 2А этот показатель в среднем составил 12%, а в подгруппе 3А – 10,2%. В подгруппе 4А проводимое лечение не оказало на функцию эндотелия никакого влияния. **Выводы.** Трехмесячное лечение больных по схеме ингибитор АПФ + ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы + β -адреноблокатор отмечалось улучшением функционального состояния почек, а также положительными изменениями вазодилатирующей реакции эндотелия сосудов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая болезнь почек, хронический гломерулонефрит, диабетическая нефропатия.

Для ссылки: Влияние комбинированного комплексного лечения на эндотелий и функциональное состояние почек на различных стадиях хронической болезни почек / М.М. Агаев, Ш.Г. Исмаилова, И.М. Маммедова, М.С. Новрузова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 6. – С.7–12. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(6).7-12.

EFFECT OF COMBINATION THERAPY ON ENDOTHELIUM AND RENAL FUNCTION IN DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

AGAYEV MEKHMAN M., D. Med. Sci., professor of the Department of therapeutic and pediatric propedeutics of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, AZ 1078, Baku, Mardanov gardashlar str., 100

ISMAILOVA SHALALA G., assistant of professor of the Department of therapeutic and pediatric propedeutics of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, AZ 1078, Baku, Mardanov gardashlary str., 100, e-mail: ismailovashalala@mail.ru

MAMEDOVA IRADA M., PhD, assistant of professor of the Department of therapeutic and pediatric propedeutics of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, AZ 1078, Baku, Mardanov gardashlary str., 100

NOVRUZOVA MANZAR S., PhD, assistant of professor of the Department of therapeutic and pediatric propedeutics of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, AZ 1078, Baku, Mardanov gardashlary str., 100

Abstract. Aim. To study ramipril (ACE inhibitor), atorvastatin (HMG-CoA reductase) and nebivolol (β -adrenoblocker) combined treatment effect on endothelium and kidney functional state in the different stages of CKD. **Material and**

methods. The study involved patients with CKD (Stages 1–4). In our patients, the causes of CKD were as follows: chronic glomerulonephritis; and diabetic nephropathy due to type 2 diabetes. Patients were divided into 4 groups based on the level of GFR. In turn, each group, was divided into 2 subgroups depending on the cause of CKD: A – patients with chronic glomerulonephritis and B – type 2 diabetes. During the study, the effect of the combined treatment of ramipril, atorvastatin and nebivolol was studied in all groups. Variation statistics was used to evaluate the renoprotective effect and endothelial function during 3 months treatment. **Results and discussion.** Starting from stage 2 of CKD, despite a decrease in its level in both subgroups in patients with DM, its decrease was statistically insignificant. Despite the fact that at the 3 stages of CKD in both subgroups reliable results were obtained, at the 4 stages no positive results were achieved in any of the subgroups. Thus, in both subgroups of this group, the level of creatinine did not differ from its level before treatment and remained high. In the 2–3rd stage of CKD, there was an increase in the degree of endothelium-related vasodilation. In the 2A subgroup, this indicator averaged 12%, and in the 3A subgroup it was 10,2%. In subgroup 4A, the treatment performed did not have any effect on the endothelium function. **Conclusion.** 3-month treatment of patients with an improvement in the functional state of the kidneys, as well as positive changes in the vasodilating reaction of the vascular endothelium.

Key words: endothelial dysfunction, chronic kidney disease, chronic glomerulonephritis, diabetic nephropathy.

For reference: Agayev MM, Ismayilova ShG, Mamedova IM, Novruzova MS. Effect of combination therapy on endothelium and renal function in different stages of chronic kidney disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (6): 7-12. **DOI:** 10.20969/VSKM.2019.12(6).7-12.

С целью коррекции эндотелиальной дисфункции (ЭД) применяется ряд лекарственных препаратов. Среди них можно отметить нитраты, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), антагонисты рецепторов эндотелина 1 и новое поколение β -адреноблокаторов [1, 2, 3]. Многочисленными исследованиями было выявлено, что при наличии ранней ЭД при сахарном диабете типа II (СД II) применение рамиприла и эналаприла способствовало уменьшению частоты смертности от инфаркта миокарда, инсульта и других кардиоваскулярных осложнений [4, 5, 6]. При хронической болезни почек (ХБП) иАПФ применяется в зависимости от опасности развития кардиоваскулярных или ренальных осложнений [7]. Комбинация иАПФ с сартанами усиливает антигипертензивный и антипротеинурический эффект [8, 9]. В последние годы широко обсуждается тема использования статинов, оказывающих влияние на липидный обмен, с целью коррекции ЭД, но полученные данные противоречивы [10, 11, 12]. Являясь ингибиторами фермента ГМГ-КоА-редуктазы, статины катализируют начальную стадию синтеза холестерина в печени путем трансформации ГМГ-КоА-редуктазы в мевалоновую кислоту и нормализуют не только показатели липидного спектра, но также уменьшают накопление липидов в почках, тормозят пролиферацию мезенгиальных клеток и развитие гломерулосклероза [12, 13]. Одним из препаратов, оказывающих влияние на функцию эндотелия, является β -блокатор небивалол. Небивалол является первым β -блокатором, оказывающим вазодилатирующий эффект путем повышения секреции оксида азота (NO) эндотелием сосудистой стенки. Сравнительные клинические исследования показали, что несмотря на высокую вазодилатирующую способность небивалола, второе поколение β -блокаторов (атенолол) не оказывает влияния на сосудистый тонус [14].

Цель исследования – изучить влияние комбинированного комплексного лечения иАПФ (рамиприлом), ГМГ-КоА-редуктазой (аторвастатином) и β -адреноблокатором (небивалолом) на функциональное состояние эндотелия и почек при различных стадиях ХБП.

Материал и методы. В исследование были включены больные с ХБП, имеющие 1–4-ю стадии болезни. У обследованных больных причиной ХБП были следующие патологии: хронический гломерулонефрит (ХГ), диабетическая нефропатия (ДН) вследствие сахарного диабета II типа (СД II). Больные были разделены на 4 группы по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В свою очередь, каждая группа в зависимости от причины развития ХБП была разделена на 2 подгруппы: А – больные ХГ и В – больные ДН. В 1-ю группу были включены 28 больных с нормальной СКФ, из них у 11 – ХГ, у 17 – ДН; во 2-ю группу вошел 31 больной со 2-й стадией ХБП с СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м², из них у 16 диагностирован ХГ, у 15 – ДН; в 3-ю группу вошли 32 больных с 3-й стадией ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², из них у 16 диагностирован ХГ, у 16 – ДН; в 4-ю группу вошли 29 больных с 4-й стадией ХБП с СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м², из них у 13 диагностирован ХГ, у 16 – ДН. Во время исследования во всех группах было изучено влияние комбинированного комплексного лечения иАПФ рамиприлом, ГМГ-КоА-редуктазой аторвастатином и β -адреноблокатором небивалолом на функциональное состояние эндотелия и почек. В период проведения лечения в течение 3 мес были изучены ренопротективный эффект, изменения, происходящие в показателях эндотелиальной дисфункции. С целью определения вазопротективного эффекта такой комбинированной терапии наряду с этими показателями проводилось динамическое наблюдение вазодилатирующей функции эндотелия путем проведения реактивной гиперемической пробы (эндотелийзависимой вазодилатации, ЭЗВД) и пробы с нитроглицерином (эндотелийнезависимой вазодилатации, ЭНЗВД). Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики с вычислением средней и ошибки средней ($M \pm m$).

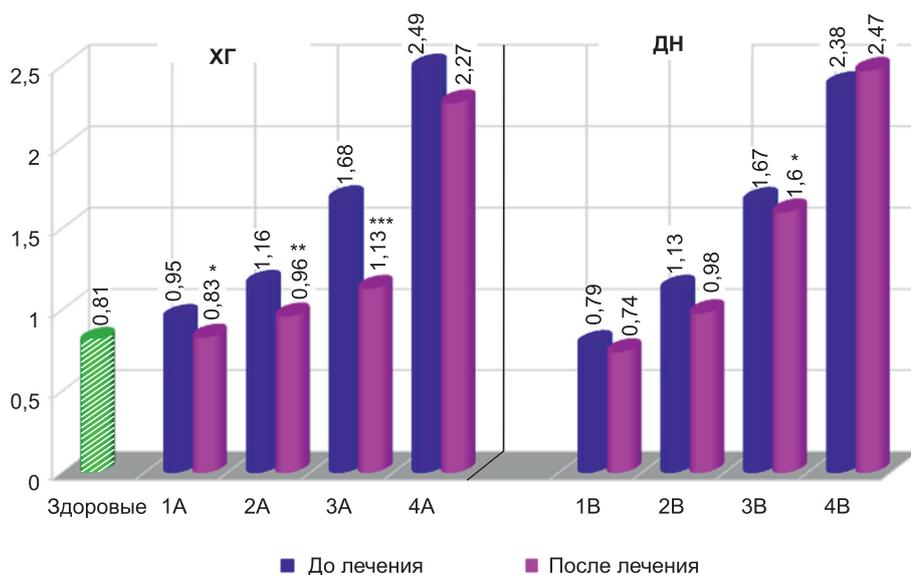
Результаты и их обсуждение. Средний уровень креатинина до лечения в подгруппе 1В был на нормальном уровне, а в подгруппе 1А был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. После 3-месячного лечения у этих больных отмечалось статистически достоверное снижение уровня креатинина. Начиная со 2-й стадии ХБП, несмотря

на снижение уровня креатинина в обеих подгруппах, у больных ДН его уменьшение было статистически незначимым. Несмотря на то что в 3-й стадии ХБП в обеих подгруппах были получены достоверные результаты, в 4-й стадии ни в одной из подгрупп положительных результатов достичь не удалось. Так, в обеих подгруппах этой группы уровень креатинина не отличался от его уровня до лечения и продолжал оставаться высоким (рис. 1).

В подгруппе 1А уровень СКФ поднялся на 12,8 мл/мин/1,73 м², в подгруппе 2А – на 16,7 мл/мин/1,73 м², в подгруппе 3А – на 27,9 мл/мин/1,73 м², и этот подъем оказался статистически достоверным. Однако надо отметить, что у больных ДН статистически

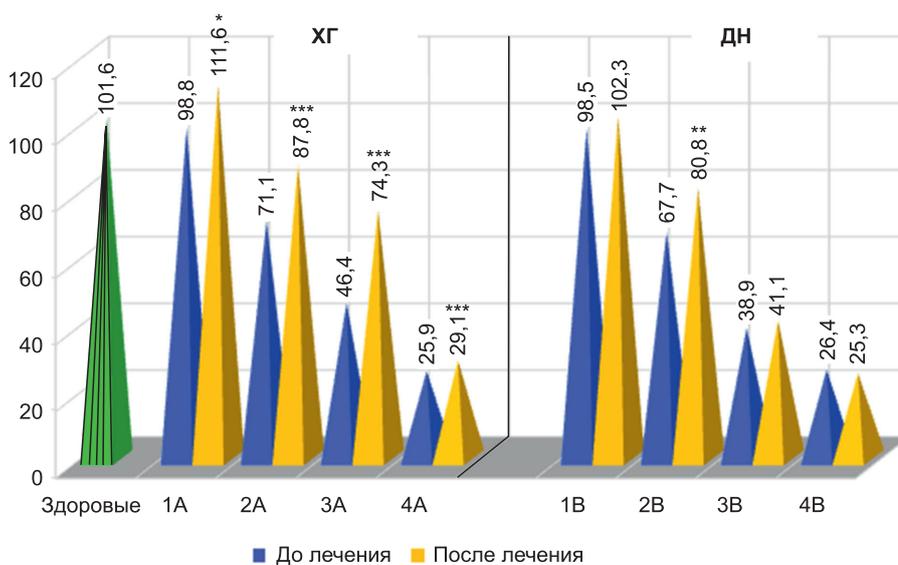
значимое улучшение было выявлено только во 2-й стадии ХБП. Можно сказать, что несмотря на проведенное комплексное лечение у больных ДН на 3-й и 4-й стадиях ХБП в показателях СКФ изменений не отмечалось (рис. 2).

Для оценки влияния комплексного лечения на функциональное состояние почек на фоне 3-месячного лечения проводилось наблюдение над уровнем экскреции альбумина с мочой. При ХГ во всех группах результаты лечения оказались статистически значимыми. Так, в подгруппе 1А ее суточный показатель в среднем снизился с (3,96±0,94) г до (1,27±0,35) г ($p<0,05$), в подгруппе 2А – с (4,26±0,78) г до (0,77±0,129) г ($p<0,01$), в подгруппе 3А – с



Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Рис. 1. Уровень креатинина у больных хроническим гломерулонефритом и диабетической нефропатией в зависимости от стадии ХБП через 3 мес после проведенного комплексного лечения



Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Рис. 2. Динамические изменения СКФ в ходе проведенного комплексного лечения больных ХГ и ДН в зависимости от стадии ХБП

(6,45±1,05) г до (1,83±0,41) г ($p<0,01$), в подгруппе 4А – с (6,78±0,77) г до (61,0±0,475) г ($p<0,001$).

В подгруппе 1В до и после лечения значимых отличий выявлено не было [с (0,38±0,16) г/сут до (0,27±0,06) г/сут; $p>0,05$]. В отличие от этого в подгруппах 2В–4В уровень суточной экскреции альбумина в среднем снизился соответственно с (1,33±0,23) до (0,52±0,07) г ($p<0,01$), с (1,38±0,24) г до (0,64±0,118) г ($p<0,05$), с (1,53±0,28) г до (0,69±0,12) г ($p<0,05$). Как видно, проведенное комплексное лечение способствовало уменьшению экскреции альбумина с мочой.

Через 3 мес после проведенного комплексного лечения у всех больных была определена степень изменения ЭЗВД. При этом в обеих подгруппах результаты лечения зависели от стадии ХБП. При проведении реактивной гиперемии в подгруппе 1А у всех больных наблюдались нормальные показатели ЭЗВД. Сниженные у 3 больных показатели ЭЗВД в подгруппе 2А при проведении пробы с реактивной гиперемией после 3-месячного комплексного лечения показали нормализацию реакции вазодилатации. Несмотря на то что на 3-й стадии ХБП в подгруппе 3А у 7 больных отмечались положительные изменения, в подгруппе 4А улучшения не наблюдалось.

Итак, во 2–3-й стадиях ХБП наблюдалось повышение степени ЭЗВД. При ХГ в подгруппе 2А этот показатель в среднем составил 12%, а в подгруппе

3А – 10,2%. В подгруппе 4А проводимое лечение не оказало на функцию эндотелия никакого влияния. В этой подгруппе ЭЗВД составило 7,96%. Как видно из рис. 3, несмотря на то что в результате проведенного комплексного лечения в подгруппе 3А реакция вазодилатации сосудов достигла уровня нормальных значений, в подгруппе В это стало возможным лишь в 1–2-й стадиях ХБП. Так, степень ЭЗВД в подгруппе 1В составила (11,1±0,19)% ($p<0,001$), в подгруппе 2В – (10,6±0,25)% ($p<0,001$). В 3В и 4В подгруппах, как и в подгруппе 4А, никакого влияния достичь не удалось.

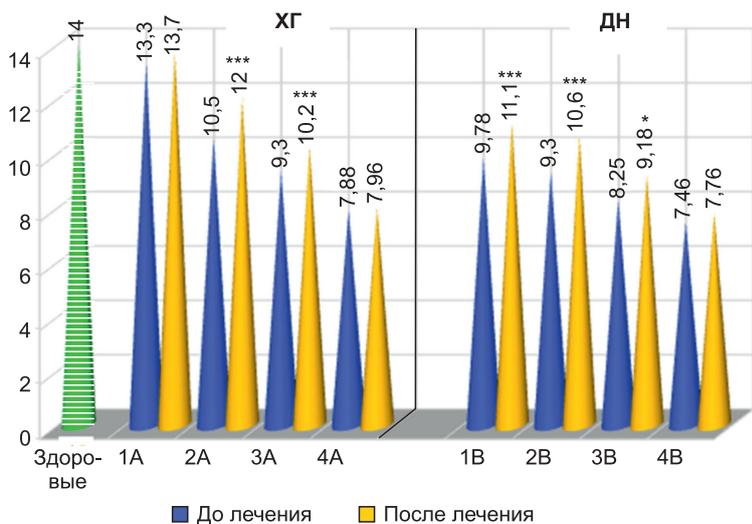
При ДН у 13 больных в 1-й подгруппе и у 9 больных во 2-й подгруппе степень ЭЗВД была снижена до нормальных значений (табл. 1).

Одновременно изучалось влияние проведенного комплексного лечения на частоту встречаемости ЭНЗВД в обеих подгруппах в зависимости от стадии ХБП. До начала лечения в 1-й и 2-й стадиях ХБП, в подгруппе А и подгруппе В ЭНЗВД не была нарушена. После проведенного лечения ЭНЗВД в этих подгруппах была сохранена на удовлетворительном уровне. В 3-й стадии ХБП в обеих подгруппах на фоне лечения ЭНЗВД по сравнению с начальным уровнем была повышена. Несмотря на то что в подгруппе 3А на фоне лечения отмечалось улучшение нарушенной ЭНЗВД у всех 5 больных, в подгруппе 4А положительный результат не был достигнут. У всех включенных в эту подгруппу больных, несмотря на проводимое лечение, ЭНЗВД была ниже 10% (табл. 2).

При динамическом наблюдении показателей ЭНЗВД в результате 3-месячного лечения в подгруппах 1А и 2А было отмечено увеличение их уровня соответственно до (13,4±0,10)% и (13,6±0,13)%, что статистически достоверно отличается от показателей, наблюдавшихся до начала лечения (рис. 4). Но стоит отметить, что в результате лечения в подгруппе 3А уровень ЭНЗВД составил (10,9±0,11)%, а в подгруппе 4А – (9,51±0,07)%.

При изучении влияния проведенного лечения на показатели ЭНЗВД в подгруппе В были выявлены аналогичные изменения.

Выводы. 3-месячное лечение больных по схеме иАПФ+ ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы + β -адреноблокатор наряду с улучшением функционального



Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Рис. 3. Динамика показателей ЭЗВД в период комплексного лечения в зависимости от стадии и нозологии ХБП

Таблица 1

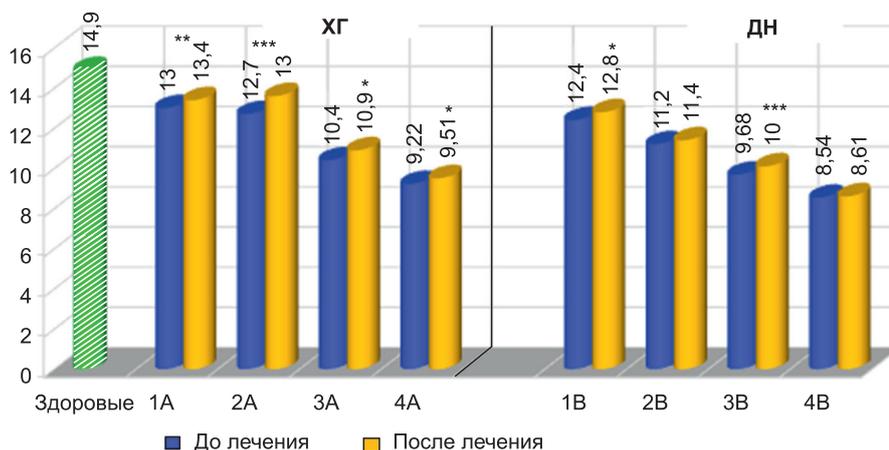
Влияние на частоту встречаемости ЭЗВД комплексного лечения по схеме при диабетической нефропатии

ЭЗВД до лечения	Подгруппа				ЭЗВД после лечения	Подгруппа			
	1В	2В	3В	4В		1В	2В	3В	4В
<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
N	13	14	13	16	N	0	5	13	16
%	76,47	93,33	81,25	100,00	%	0	33,33	81,25	100,00
>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
N	4	1	3	0	N	17	10	3	0
%	23,53	6,67	18,75	0,00	%	100	66,67	18,75	0,00

Примечание: N – абсолютное число больных; % – процентное соотношение.

Влияние комплексного лечения по схеме на частоту встречаемости ЭНЗВД при хроническом гломерулонефрите

ЭНЗВД до лечения	Подгруппа				ЭНЗВД после лечения	Подгруппа			
	1А	2А	3А	4А		1А	2А	3А	4А
	<10	<10	<10	<10		<10	<10	<10	<10
N	0	0	5	13	N	0	0	0	13
%	0	0	31,25	100	%	0	0	0	100
	>10	>10	>10	>10		>10	>10	>10	>10
N	11	16	11	0	N	11	16	16	0
%	100	100	68,75	0	%	100	100	100	0



Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Рис. 4. Динамические изменения ЭНЗВД при проведении комплексного лечения в зависимости от стадии и нозологии ХБП

состояния почек способствовало также положительным изменениям вазодилатирующей реакции эндотелия сосудов. Эффективность проведенного лечения в обеих подгруппах носила различный характер в зависимости от стадии ХБП. Так, хотя в 1-й и 2-й стадиях ХБП был достигнут положительный клинический эффект, при других стадиях ХБП полного удовлетворительного результата достичь не удалось. При проведении персонального (личного) анализа положительный результат проведенного лечения в 1-й и 2-й стадиях ХБП был намного выше по сравнению с 3-й и 4-й стадиями.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романовская, Г.А. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции / Г.А. Романовская, Е.В. Акатова, Г.Н. Гороховская // Фарматека. – 2005. – № 9. – С.31–37.
2. Власова, С.П. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / С.П. Власова, М.Ю. Ильченко, Е.Б. Казакова. – Самара: ООО «Офорт», 2010. – 192 с.
3. Галявич, А.С. Современная фармакотерапия пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: в фокусе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / А.С. Галявич // Медицинский совет. – 2012. – № 12. – С.10–17.
4. Демин, А.А. Новые возможности блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана в лечении артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями / А.А. Демин, О.Ю. Шулятьева // Клиническая медицина. – 2012. – № 1. – С.32–34.
5. Мартынов, А.И. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции / А.И. Мартынов, Г.Н. Гороховская // Фарматека. – 2005. – № 9. – С.31–40.
6. Tan, K. Effects of angiotensin II receptor antagonists on endothelial vasomotor function and urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria / K. Tan, W. Chow, V. Ai // Diabetic Metabolism Research and Reviews. – 2002. – Vol. 18 (1). – P.71–76.
7. Маркова, Л.И. Оптимизация комбинированной терапии при трудноконтролируемой артериальной гипертензии / Л.И. Маркова, А.Э. Радзевич, А.В. Лазарев // Лечащий врач. – 2012. – № 7. – С.4–8.
8. Федосеев, А.Н. Применение ингибиторов АПФ с целью коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов на разной стадии хронической болезни почек / А.Н. Федосеев, А.С. Кудрякова, В.В. Смирнов // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С.10–15.
9. Небиеридзе, Д.В. Дисфункция эндотелия и ее коррекция при артериальной гипертензии / Д.В. Небиеридзе // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, №2. – С.34–38.
10. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised

placebo-controlled trial / C. Baigent, M. Landray, C. Reith [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P.2181–2192.

11. Мельник, А.А. Нарушение липидного обмена и его коррекция при хронической болезни почек / А.А. Мельник // Почка. – 2016. – № 2 (16). – С.85–95.
12. Меншутина, М.А. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек / М.А. Меншутина, И.Ю. Панина, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2004. – № 3 (2). – С.48–54.
13. Колина, И.Б. Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению / И.Б. Колина // Лечащий врач. – 2012. – № 1. – С.23–25.
14. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension / M. Dawwas, S. Brett, P. Chowienczyk [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1994. – Vol. 148. – P.460–463.

REFERENCES

1. Romanovskaya GA, Akatova EV, Gorohovskaya GN. Perspektivy medikamentoznogo lecheniya endotelial'noj disfunkcii. [Prospects for medical treatment of endothelial dysfunction]. Farmateka [Pharmateca]. 2005; 9: 31-37.
2. Vlasova SP, Il'chenko MYu, Kazakova EB. Endotelial'naya disfunkciya i arterial'naya gipertenziya [Endothelial dysfunction and hypertension]. Samara: OOO «Ofort». 2010: 192 p.
3. Galyavich AS. Sovremennaya farmakoterapiya pacientov s arterial'noj gipertenziej i vysokim riskom serdechno-sosudistyh oslozhnenij: v fokuse inhibitory angiotenzinprevrashchayushchego fermenta [Modern pharmacotherapy of patients with arterial hypertension and high risk of cardiovascular complications: angiotensin-converting enzyme inhibitors are in focus]. Medicinskij sovet [Medical Council]. 2012; 12: 10-17.
4. Demin AA, Shulyat'eva OYu. Novye vozmozhnosti blokatora receptov angiotenzina II telmisartana v lechenii arterial'noj gipertenzii s metabolicheskimi narusheniyami [New features of the angiotensin II prescription blocker telmisartan in the treatment of hypertension with metabolic disorders]. Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]. 2012; 1: 32-34.
5. Martynov AI, Gorohovskaya GN. Perspektivy medikamentoznogo lecheniya endotelial'noj disfunkcii [Prospects

for the medical treatment of endothelial dysfunction]. Farmateka [Pharmateca]. 2005; 9: 31-40.

6. Tan K, Chow W, Ai V. Effects of angiotensin II reseptor antagonists on endothelial vasomotor function and urinary albumin excretion in type 2diabetic patients with microalbuminuria. Diabetic Metabolism Research and Reviews. 2002; 18 (1): 71-76.
7. Markova LI, Radzevich AE, Lazarev AV. Optimizaciya kombinirovannoj terapii pri trudnokontroliremoj arterial'noj gipertenzii [Optimization of combination therapy for difficult-to-control arterial hypertension]. Zhurnal Lechashchij vrach [Journal Physician]. 2012; 7: 4-8.
8. Fedoseev AN, Kudryakova AS, Smirnov VV. Primenenie ingibitorov APF s cel'yu korrekcii endotelial'noj disfunkcii u pacientov na raznoj stadii hronicheskoy boleznii почек [The use of ACE inhibitors to correct endothelial dysfunction in patients at different stages of chronic kidney disease]. Klinicheskaya nefrologiya [Clinical Nephrology]. 2012; 4: 10-15.
9. Nebieridze DV. Disfunkciya endoteliya i ee korrekciya pri arterial'noj gipertonii [Endothelial dysfunction and its correction in arterial hypertension]. Russkij medicinskij zhurnal [Russian Medical Journal]. 2006; 14 (2): 34-38.
10. Baigent C, Landray M, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011; 377: 2181–2192.
11. Mel'nik AA. Narushenie lipidnogo obmena i ego korrekciya pri hronicheskoy boleznii почек [Disruption of lipid metabolism and its correction in chronic kidney disease]. Pochki [Kidneys]. 2016; 2 (16): 85-95.
12. Menshutina MA, Panina IYu, Smirnov AV. Endotelial'naya disfunkciya u bol'nyh hronicheskoy boleznii'u почек [Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease]. Nefrologiya [Nephrology]. 2004; 3 (2): 48-54.
13. Kolina IB. Giperlipidemii pri hronicheskoy boleznii почек: osobennosti i podhody k lecheniyu [Hyperlipidemia in chronic kidney disease: features and approaches to treatment]. Lechashchij vrach [Physician]. 2012; 1: 23-25.
14. Dawwas M, Brett S, Chowienczyk P et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. Br J Clin Pharmacol. 1994; 148: 460-463.

© Е.Е. Аденинская, Н.И. Симонова, А.С. Мачалов, 2019

УДК 616.28-008.1-057:613.693

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(6).12-18

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ СЛУХА У ЧЛЕНОВ ЛЕТНЫХ ЭКИПАЖЕЙ ГРАЖДАНСКОЙ АВИАЦИИ

АДЕНИНСКАЯ ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7483-3855; канд. мед. наук, руководитель научно-исследовательского центра профпатологии и гигиены труда гражданской авиации ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, 7, e-mail: loruna@gmail.com

СИМОНОВА НАДЕЖДА ИВАНОВНА, докт. мед. наук, профессор, директор департамента по науке ЗАО «Клинический институт охраны и условий труда», Россия, 141607, Клин, Московская обл., ул. Дзержинского, 6, e-mail: simonovani@yandex.ru

МАЧАЛОВ АНТОН СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5706-7893; канд. мед. наук, начальник научно-клинического отдела аудиологии, слухопротезирования и слухоречевой реабилитации ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России, Россия, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, стр. 2, e-mail: anton-machalov@mail.ru

Реферат. Цель исследования – научное обоснование алгоритмов диагностики и экспертизы нарушений слуха у членов летных экипажей гражданской авиации с учетом факторов их формирования. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование в ретроспективно сформированной когорте с использованием современных аудиологических, клинических, социально-гигиенических и статистических методов исследования. Объектом исследования являлось состояние слуховой функции и здоровья членов летных экипажей граждан-