

Факторы дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в период после обострения

И.Я.Цеймах , Я.Н.Шойхет

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 40

Резюме

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является распространенным в популяции заболеванием, частота которого возрастает у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) умеренной и тяжелой степени бронхиальной обструкции или гипоксемией, что ассоциируется с повышенными рисками летальных исходов острых сердечно-сосудистых заболеваний. **Целью** исследования явилась оценка влияния на показатели системного воспаления, инсулинорезистентности и тромбогенного риска во взаимосвязи с клиническими исходами метода длительной неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) в режиме спонтанного дыхания с положительным давлением в дыхательных путях (*Constant Positive Airway Pressure* – CPAP) в период реабилитации после обострения у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС, не нуждающихся в длительной кислородотерапии. **Материалы и методы.** В рамках открытого проспективного сравнительного 6-недельного исследования проведен анализ эффективности длительной CPAP-терапии при комплексном лечении больных ($n = 65$) с сочетанием ХОБЛ и СОАС. У пациентов основной группы ($n = 26$; возраст – $55,5 \pm 2,1$ года) применялась длительная CPAP-терапия, у лиц группы сравнения ($n = 39$; возраст – $57,1 \pm 1,5$ года) ($p > 0,1$) НВЛ не проводилась. В обеих группах преобладали мужчины: в основной группе – 92,3 %, у пациентов группы сравнения – 100,0 % ($p > 0,1$). **Результаты.** Клиническая эффективность CPAP-терапии подтверждена улучшением качества жизни больных по опроснику SF-36, уменьшением степени дневной сонливости по шкале *Epworth* (*Johns*, 1991). CPAP-терапия ассоциировалась также с уменьшением сыровоточного содержания фактора некроза опухоли- α , уровня эндотелина-1 в крови (более выраженным, чем у пациентов группы сравнения), снижением уровней С-реактивного белка, интерлейкина-8, С-пептида, фактора роста эндотелия сосудов, гомоцистеина. **Заключение.** Показано, что применение CPAP-терапии у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС, не нуждающихся в длительной кислородотерапии в периоде реабилитации после обострения, связано с уменьшением системного воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и гипергомоцистеинемии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, синдром обструктивного апноэ сна, системное воспаление, дисфункция эндотелия сосудов, гипергомоцистеинемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования: Цеймах И.Я., Шойхет Я.Н. Факторы дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в период после обострения. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 329–337. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-329-337

Factors of vascular endothelial dysfunction and thrombogenic risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with obstructive sleep apnea after an exacerbation

Irina Ya. Tseymakh , Yakov N. Shoykhet

Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pr. Lenina 40, Barnaul, Altay Region, 656060, Russia

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disease. The incidence is higher in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate to severe bronchial obstruction or hypoxemia. OSA is associated with increased risks of fatal outcomes of acute cardiovascular diseases in such patients. **Objective.** To assess the effect of long-term non-invasive ventilation of the lungs in the spontaneous breathing mode with positive airway pressure (CPAP) on the indicators of systemic inflammation, insulin resistance, and thrombogenic risk together with clinical outcomes during the rehabilitation period after an exacerbation in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea who do not need long-term oxygen therapy. **Methods.** The effects of long-term CPAP therapy as a part of complex treatment were analyzed in an open-label, prospective, comparative six-week study that enrolled 65 patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. The main group included 26 people who received CPAP therapy as a part of complex treatment. The comparison group included 39 people who did not use non-invasive ventilation of the lungs. The patients' age was 55.5 ± 2.1 years in the main group and 57.1 ± 1.5 years in the comparison group ($p > 0.1$). Men prevailed in both groups – 92.3% in the main group and 100.0% in the comparison group ($p > 0.1$). **Results.** The clinical efficacy of CPAP therapy was confirmed by an improvement in the quality of life of patients on the SF-36 questionnaire, a decrease in

the degree of daytime sleepiness on the Epworth scale (Johns, 1991). CPAP-therapy was associated with a drop in the serum levels of tumor necrosis factor α and the blood level of endothelin 1, a more pronounced decrease in the levels of C-reactive protein, interleukin 8, C-peptide, vascular endothelial growth factor, homocysteine versus the comparison group. **Conclusion.** The use of CPAP-therapy in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea who do not need long-term oxygen therapy during the rehabilitation period after an exacerbation is associated with a decrease in systemic inflammation, vascular endothelial dysfunction, and hyperhomocysteinemia.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea, systemic inflammation, vascular endothelial dysfunction, hyperhomocysteinemia.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study was included in the research plan of the Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia.

For citation: Tseymakh I.Ya., Shoykhet Y.N. Factors of vascular endothelial dysfunction and thrombogenic risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with obstructive sleep apnea after an exacerbation. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 329–337 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-329-337

Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) значительно различается, составляя от 10 до 66 % [1, 2].

В клинических исследованиях отмечены более высокие риски легочной гипертензии, легочной тромбоэмболии, летальных исходов вследствие ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний у больных ХОБЛ в сочетании с СОАС по сравнению с пациентами, у которых установлено только одно из этих заболеваний [3–5]. Повышение рисков неблагоприятных исходов у больных данной категории ассоциируется с выраженным снижением показателей ночной оксигенации артериальной крови, более тяжелой дневной гипоксемией [6, 7]. По данным ряда исследований показано, что длительная неинвазивная вентиляция легких в режиме спонтанного дыхания с положительным давлением в дыхательных путях (*Constant Positive Airway Pressure* – CPAP) у больных с сочетанием СОАС и ХОБЛ без тяжелой хронической дыхательной недостаточности сопровождается улучшением качества жизни (КЖ) и сна, снижением рисков госпитализаций и смерти пациентов, уменьшением уровней маркеров системного воспаления и гиперкоагуляционных изменений системы гемостаза [4, 8, 9].

Несмотря на значительную распространенность сочетания ХОБЛ и СОАС, в современной литературе ограничены данные по оценке клинической эффективности, влияния на механизмы системного воспаления и сосудисто-гемостатические реакции длительной CPAP-терапии у таких пациентов.

Целью исследования явилась оценка влияния на показатели системного воспаления, инсулинорезистентности (ИР) и тромбогенного риска во взаимосвязи с клиническими исходами при применении метода длительной неинвазивной вентиляции легких в режиме CPAP-терапии в период реабилитации после обострения у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС, не нуждающихся в длительной кислородотерапии.

Материалы и методы

В рамках открытого проспективного сравнительного 6-недельного когортного исследования проведен анализ эффективности длительной CPAP-терапии в комплексном лечении у больных ($n = 65$) ХОБЛ в сочетании с СОАС.

У пациентов основной группы ($n = 26$; возраст – $55,5 \pm 2,1$ года) применялась длительная CPAP-терапия, у лиц группы сравнения ($n = 39$; возраст – $57,1 \pm 1,5$ года) ($p > 0,1$) НВЛ не проводилась. Возраст больных основной группы и группы сравнения не различался ($p = 0,376$). В обеих группах преобладали мужчины: в основной группе – 24 (92,3 %), в группе сравнения – 39 (100,0 %) ($p = 0,305$). Курили 18 (69,2 %) пациентов основной группы и 22 (56,4 %) больных группы сравнения ($p = 0,435$); курение в прошлом отмечено у 1 (3,8 %) больного основной группы и 5 (12,8 %) мужчин группы сравнения ($p = 0,431$). Индекс курения в обеих группах не различался ($36,8 \pm 18,7$ и $31,5 \pm 25,8$ пачко-лет соответственно) ($p = 0,079$).

В основную группу включены пациенты ($n = 26$), представившие согласие на применение в комплексном лечении длительной CPAP-терапии и получавшие это лечение в период участия в исследовании. В группу сравнения вошли больные ($n = 39$), не получавшие кислородотерапию, CPAP-терапию или другую респираторную поддержку.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 30 лет;
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- диагноз ХОБЛ, установленный в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD, 2014), подтвержденный при постфактум-анализе клинических данных в соответствии с критериями GOLD (2019);
- обострение ХОБЛ, перенесенное в течение предшествующих 6 нед., при котором потребовались госпитализация и / или назначение системных глюкокортикостероидов, антибактериальных препаратов;
- установленный диагноз СОАС средней или тяжелой степени.

Основные критерии исключения:

- острая респираторная инфекция в течение 1 нед., предшествовавшая включению в исследование;
- пневмония, перенесенная в течение 3 предшествовавших месяцев;
- бронхиальная астма;
- длительная кислородотерапия или длительная вентиляция легких и / или хирургическая редукция объема легких в анамнезе.

Проведение исследования одобрено комитетом по этике при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 6 от 31.05.11).

Для определения референсных значений показателей системного воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и активации гемокоагуляционных реакций сформирована контрольная группа здоровых некурящих лиц ($n = 23$: 22 (95,7 %) — мужчины, средний возраст — $54,4 \pm 8,9$ года).

При обследовании пациентов с сочетанием ХОБЛ и СОАС применялись общие клинические методы исследования, вопросники для оценки КЖ и специфичных для исследования характеристик изучаемых болезней в соответствии с рекомендациями Американской академии медицины сна (*American Academy of Sleep Medicine — AASM*) и GOLD [10, 11].

Для скринингового выявления расстройств дыхания, связанных со сном, применялась мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия с использованием компьютерного пульсоксиметра рефракционного типа *PulsOx7500* (*SPO Medical*, Израиль). Подтверждение диагноза и уточнение степени тяжести СОАС проводилось с применением полисомнографической системы *Embla N 7000* (*Medcare*, США) или системы респираторного мониторинга *Somno Check Effort* (*Weinmann*, Германия), включавшей регистрацию параметров храпа, носового потока воздуха, усилия мускулатуры грудной и брюшной стенки, пульсоксиметрию, определение позиции тела. У всех больных до начала терапии выполнялся анализ газового состава артериальной крови в интервале между 6.00 и 7.00 утра после пробуждения с использованием газоанализатора крови *ABL5* (*Radiometer*, Дания).

У больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС до начала лечения и по его окончании оценка связанного со здоровьем КЖ проводилась с использованием вопросника SF-36 v.2 в русской версии, валидизированной Международным центром исследования КЖ (Санкт-Петербург, 2002) [12]. В вопросник SF-36 включены 8 шкал для оценки следующих параметров КЖ:

- физическое функционирование (ФФ);
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием;
- интенсивность боли;
- общее состояние здоровья;
- жизненная активность;
- социальное функционирование (СФ);
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФОЭС);
- психическое здоровье (ПЗ).

Результаты представлялись в виде оценки КЖ по 8 шкалам, группирующимся в компоненты ФФ и ПЗ, и сравнивались со средними популяционными значениями у лиц в возрасте 18–85 лет мужского пола, полученными по данным многоцентрового российского исследования КЖ МИРАЖ [13].

Для оценки влияния нарушений сна, связанных с расстройствами дыхания, на повседневную актив-

ность больных с перекрестом ХОБЛ и СОАС до и после периода лечения применялась шкала *Epworth Sleepiness Scale* (*Johns*, 1991).

Определение показателей системного воспаления — С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли- α (*Tumor necrosis factor- α — TNF- α*), интерлейкинов (IL)-8 и -6 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Для оценки сывороточного содержания показателя ИР С-пептида применялся метод твердофазного ИФА с использованием реагентов фирмы *Roche Diagnostics* (Швейцария).

Оценивались показатели дисфункции эндотелия сосудов — плазменное содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) определялось методом твердофазного ИФА (*Biomedica*, Австрия); исследование плазменного уровня фактора роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor — VEGF*) проводилось с применением метода твердофазного ИФА («Вектор-Бест», Россия). В качестве показателя, связанного с повышенным риском артериальных и венозных тромбозов, определялся уровень гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови методом ELISA (*Siemens*, Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ *Sigma-plot 11.0*. Характер распределения изучаемых показателей оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилка. Характеристика выборочных данных проводилась с использованием описательной статистики. Данные представлены при нормальном распределении анализируемых выборочных совокупностей в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$); при распределении, отличном от нормального хотя бы в одной из сравниваемых выборок, данные представлены в виде $M \pm SD$ и медианы (Me), нижнего и верхнего квартиля ($Me (Q1-Q3)$). При сравнении 2 групп с нормальными распределениями данных использовался t -критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. В случае, когда хотя бы в одной из двух сравниваемых групп данные не подчинялись закону нормального распределения, применялись непараметрические методы. В качестве непараметрических тестов для сравнения 2 несвязанных групп использовался критерий Манна–Уитни, а при сравнении 2 связанных выборок — критерий Уилкоксона. Сравнение удельного веса признаков между 2 группами осуществлялось с помощью Z -критерия Фишера. Достоверность статистических гипотез оценивалась с использованием критического уровня значимости 0,05.

Результаты

Диагностика СОАС осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации болезней, связанных со сном, 2-го пересмотра (ICSD-2), на основании рекомендаций AASM (2009) [10]. Степень тяжести СОАС уточнялась на основании определения индекса апноэ — гипопноэ (ИАГ), представляющего суммарную частоту эпизодов апноэ и гипопноэ в течение 1 ч сна. СОАС средней степени тяжести диагно-

стировался при ИАГ ≥ 15 и < 30 в час, СОАС тяжелой степени тяжести — при ИАГ ≥ 30 в час. В сравниваемых группах в одинаковой степени преобладали больные с СОАС тяжелой степени (22 (84,6 %) — в основной группе, 27 (69,2 %) — в группе сравнения; $p = 0,264$); число случаев СОАС средней степени тяжести составило 4 (15,4 %) в основной группе и 12 (30,8 %) — в группе сравнения ($p = 0,264$).

Распределение больных по степени тяжести obstructивных нарушений при ХОБЛ не имело различий в изучаемых группах — преобладала тяжелая степень бронхиальной обструкции, выявленная у 16 (61,5 %) пациентов основной группы и 18 (46,2 %) больных группы сравнения ($p = 0,335$). При оценке симптомов и риска обострений в соответствии с классификацией GOLD (2019) большинство больных относились к группе D (выраженные симптомы и высокий риск обострений) — 15 (57,7 %) больных основной группы и 22 (56,4 %) — в группе сравнения ($p = 0,878$). К группе B (выраженные симптомы и низкий риск обострений) отнесены 10 (38,5 %) пациентов основной группы и 16 (41,0 %) — группы сравнения ($p = 0,959$). Остальные больные относились к группе C (маловыраженные симптомы, высокий риск обострений).

Ожирение выявлено у 22 (84,6 %) больных основной группы и 35 (89,7 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,817$). Индекс массы тела составил $36,2 \pm 6,5$ кг / м² у больных основной группы и $35,1 \pm 6,7$ кг / м² — у пациентов группы сравнения ($p = 0,395$). Отношение окружностей талии и бедер составило $1,06 \pm 0,1$ у больных основной группы и $1,09 \pm 0,10$ — группы сравнения ($p = 0,913$). Показатели утренней тощакковой гликемии составили $6,8 \pm 2,1$ ммоль / л у больных основной группы и $6,4 \pm 1,4$ ммоль / л — группы сравнения ($p = 0,345$).

Легочная артериальная гипертензия диагностировалась в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии [14] и выявлена у 6 (23,1 %) больных основной группы и 7 (17,9 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,849$).

Среди коморбидных заболеваний преобладали гипертоническая болезнь — у 25 (96,2 %) больных основной группы и 35 (89,7 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,635$), стенокардия напряжения — у 9 (34,6 %) больных основной группы и 9 (23,1 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,462$), пароксизмальная фибрилляция предсердий — у 4 (15,4 %) больных основной группы и 8 (20,5 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,845$), сахарный диабет 2-го типа — у 7 (26,9 %) больных основной группы и 14 (35,9 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,626$). Вторичный эритроцитоз наблюдался у 5 (19,2 %) больных основной группы и 6 (15,4 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,946$). Хроническая дыхательная недостаточность I степени (насыщение артериальной крови кислородом (SaO_2) 90–94 % при дыхании атмосферным воздухом в состоянии покоя) отмечена у 9 (34,6 %) больных основной группы и 19 (48,7 %) — пациентов группы сравнения ($p = 0,385$); хроническая сердечная недостаточность — у 16 (61,5 %) больных основной группы и 28 (71,8 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,551$).

У пациентов изучаемых групп до лечения не выявлено различий по ИАГ сна, составившему $53,4 \pm 23,5$ (53,3 (36,5–64,5)) событий в час у больных основной группы и $48,6 \pm 29,5$ (40,6 (25,1–64,9)) — у пациентов группы сравнения ($p = 0,226$). Между основной группой и группой сравнения отсутствовали различия по показателям средней SaO_2 во время сна — $90,3 \pm 4,1$ (92,6 (89,5–93,8)) и $90,0 \pm 6,1$ (90,3 (85,8–93,2)) % соответственно ($p = 0,138$), удельному весу всего времени сна, общей продолжительности ночной гипоксемии с показателем $\text{SaO}_2 < 89$ % — $31,2 \pm 27,5$ (10,1 (4,9–39,0)) и $34,7 \pm 46,9$ (41,6 (6,8–89,8)) % соответственно ($p = 0,143$).

У больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС основной группы инициирование CPAP-терапии проводилось с использованием метода автоматического титрования давления. Лечебный уровень положительного давления составил $11,7 \pm 2,0$ см вод. ст. Использовались аппараты *Somnobalance* (Weinmann, Германия), *Auto Set Spirit* (ResMed, Австралия). Применялись носоротовые маски *Mirage* (ResMed, США), *Joyce Full Face* (Weinmann, Германия). Длительность CPAP-терапии в исследовании составила 6 нед. Средняя продолжительность CPAP-терапии во время ночного сна составляла у больных основной группы $5,85 \pm 0,52$ ч.

До начала лечения между больными основной группы и группы сравнения отсутствовали различия в степени выраженности дневной сонливости по шкале *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) — $12,4 \pm 4,8$ и $12,2 \pm 5,9$ балла соответственно ($p = 0,910$). После курса длительной CPAP-терапии у больных основной группы наблюдалось клинически значимое снижение степени дневной сонливости по шкале ESS — с $12,4 \pm 4,8$ до $2,6 \pm 1,1$ балла ($p < 0,001$), у пациентов группы сравнения значимой динамики не отмечено — от $12,2 \pm 5,9$ до $13,2 \pm 2,3$ балла ($p = 0,910$).

При оценке связанного со здоровьем КЖ с применением вопросника SF-36 у пациентов сравниваемых групп установлено отсутствие различий по сопоставимым параметрам шкал в доменах ФФ и ПЗ. У больных основной группы после длительной CPAP-терапии отмечалось улучшение оценки ФФ с $31,4$ (24,03–35,3) до $36,7$ (35,2–44,4) балла ($p = 0,003$), улучшение КЖ по шкалам СФ — с $37,5$ (25,0–100,0) до $75,0$ (56,3–100,0) балла ($p = 0,031$) и РФОЭС — от 0 (0–50,0) до 100 ($33,3 \pm 100,0$) баллов ($p = 0,008$). В группе сравнения при оценке всех шкал КЖ через 6 нед. наблюдения динамические изменения отсутствовали.

При включении в исследование у пациентов обеих изучаемых групп были одинаково повышены уровни показателей системного воспаления — СРБ, IL-8, IL-6 и С-пептида (табл. 1). Уровень TNF- α в сыворотке крови у больных группы сравнения был несколько более высоким, чем в основной группе. До лечения уровни ЭТ-1, VEGF и ГЦ были одинаково повышены у больных обеих групп в сравнении с контрольными значениями (табл. 2).

После проведения CPAP-терапии у больных основной группы наблюдалось снижение уровня содержания TNF- α , у пациентов группы сравнения таковой не изменился (рис. 1). В основной группе по отноше-

Таблица 1

Показатели системного воспаления и уровень С-пептида у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и синдрома обструктивного апноэ сна до начала терапии

Table 1

Indicators of systemic inflammation and C-peptide levels in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome before the treatment

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				
			основная		сравнения		p
	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	
СРБ, мг / л	3,68 ± 1,93	4,12 (2,19–4,90)	8,72 ± 1,48*	8,96 (7,29–9,93)	9,29 ± 1,72*	9,40 (8,25–10,78)	0,344
TNF-α, пг / мл	2,10 ± 1,19	1,99 (1,34–2,41)	3,37 ± 0,51*	3,32 (2,99–3,64)	3,94 ± 0,84*	4,02 (3,59–4,69)	0,038
IL-8, пг / мл	3,23 ± 2,09	2,66 (2,14–3,61)	6,40 ± 1,20*	6,12 (5,51–6,91)	6,68 ± 1,29*	6,70 (6,11–7,33)	0,544
IL-6, пг / мл	2,20 ± 0,82	2,10 (1,61–2,55)	4,13 ± 0,09*	4,12 (4,06–4,18)	4,29 ± 0,31*	4,25 (4,09–4,37)	0,091
С-пептид, нг / мл	1,07 ± 0,47	1,18 (0,82–1,96)	1,80 ± 0,31*	1,79 (1,52–2,04)	1,94 ± 0,40*	1,97 (1,65–2,25)	0,293

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; TNF-α (*Tumor necrosis factor-α*) – фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин; статистическая значимость различий с контрольной группой: * – $p < 0,001$.

Note: The statistical significance of differences against the control group: *, $p < 0.001$.

Таблица 2

Показатели тромбогенного риска и дисфункции эндотелия сосудов у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и синдрома обструктивного апноэ сна до начала терапии

Table 2

Indicators of thrombogenic risk and vascular endothelial dysfunction in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before the treatment

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				
			основная		сравнения		p
	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	
ЭТ-1, фмоль / мл	0,65 ± 0,40	0,65 (0,32–0,98)	1,18 ± 0,29*	1,09 (0,92–1,23)	1,22 ± 0,38**	1,20 (1,01–1,50)	0,302
VEGF, пг / мл	233,22 ± 100,37	238,66 (155,82–320,56)	423,17 ± 101,42**	405,20 (362,50–501,70)	475,81 ± 117,75**	481,20 (403,90–585,40)	0,209
ГЦ, мкмоль / л	8,00 ± 1,86	8,25 (6,75–9,55)	11,16 ± 2,89*	10,85 (8,64–14,04)	12,28 ± 3,81**	12,49 (9,49–15,32)	0,385

Примечание: ЭТ-1 – эндотелин-1; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ГЦ – гомоцистеин; статистическая значимость различий с контрольной группой: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Note: The statistical significance of differences against the control group: *, $p < 0.01$; **, $p < 0.001$.

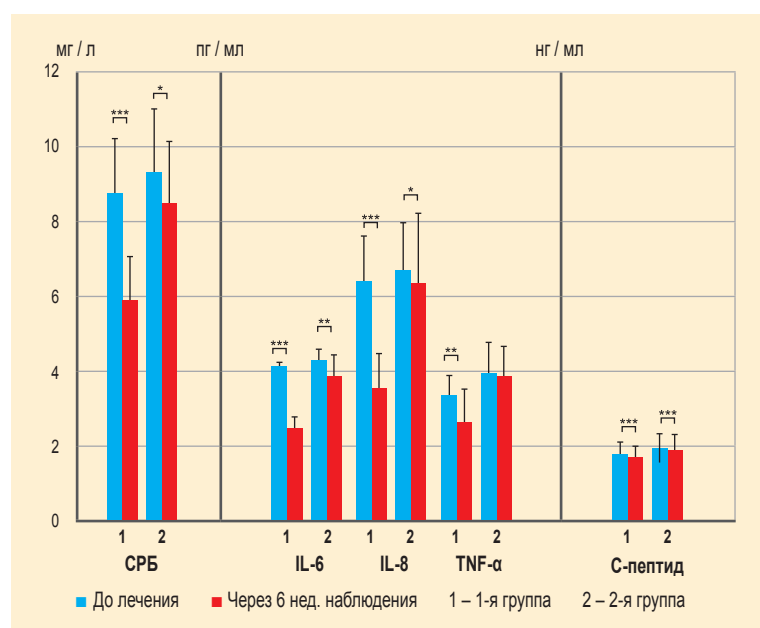


Рис. 1. Динамика показателей системного воспаления после проведения длительной CPAP-терапии у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов основной группы и группы сравнения

Примечание: CPAP-терапия (*Constant Positive Airway Pressure*) – метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях; СРБ – С-реактивный белок; TNF-α (*Tumor necrosis factor-α*) – фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин; статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: The statistical significance of differences: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

Таблица 3

Показатели системного воспаления и уровня С-пептида у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и синдрома обструктивного апноэ сна через 6 нед. наблюдения

Table 3

Indicators of systemic inflammation and C-peptide levels in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome after 6 weeks of follow-up

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				
			основная		сравнения		p
	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	
СРБ, мг / л	3,68 ± 1,93	4,12 (2,19–4,90)	5,92 ± 1,13*	5,96 (5,09–6,58)	8,47 ± 1,65*	8,70 (7,41–9,75)	< 0,001
TNF-α, пг / мл	2,10 ± 1,19	1,99 (1,34–2,41)	2,65 ± 0,87	2,63 (1,86–2,98)	3,93 ± 0,74*	3,93 (3,57–4,31)	< 0,001
IL-8, пг / мл	3,23 ± 2,09	2,66 (2,14–3,61)	3,55 ± 0,93	3,76 (2,70–4,09)	6,37 ± 1,82*	6,36 (5,80–7,10)	< 0,001
IL-6, пг / мл	2,20 ± 0,82	2,10 (1,61–2,55)	2,48 ± 0,30	2,53 (2,20–2,74)	3,86 ± 0,56*	4,03 (3,31–4,34)	< 0,001
С-пептид, нг / мл	1,07 ± 0,47	1,18 (0,82–1,96)	1,72 ± 0,31*	1,76 (1,43–1,97)	1,91 ± 0,39*	1,93 (1,63–2,24)	0,168

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; TNF-α (*Tumor necrosis factor-α*) – фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин; статистическая значимость различий с контрольной группой: * – $p < 0,001$.

Note: The statistical significance of differences against the control group: *, $p < 0.001$.

нию к группе сравнения отмечались более выраженное снижение уровней СРБ (на $2,80 \pm 0,97$ и $0,83 \pm 0,84$ мг / л соответственно; $p < 0,001$), IL-8 (на $2,87 \pm 0,80$ и $0,31 \pm 1,76$ пг / мл соответственно; $p < 0,001$), С-пептида (на $0,073 \pm 0,021$ и $0,028 \pm 0,025$ нг / мл соответственно; $p < 0,001$).

В конце периода 6-недельного наблюдения концентрация в крови СРБ, TNF-α, IL-8, IL-6 у больных основной группы были ниже, чем у пациентов группы сравнения, при этом показатели TNF-α, IL-8, IL-6 не отличались от контрольных значений (табл. 3). Уровень С-пептида через 6 нед. наблюдения сохранялся одинаково повышенным в обеих группах больных по отношению к контролю.

У больных основной группы через 6 нед. наблюдения отмечалось статистически значимое снижение уровня ЭТ-1 в крови (рис. 2). После 6-недельного лечения у больных основной группы по отношению к группе сравнения наблюдалось более выраженное снижение уровня VEGF (на $121,52 \pm 71,43$ и $17,46 \pm 3,49$ пг / мл соответственно; $p < 0,001$), ГЦ (на $4,21 \pm 1,38$ и $1,03 \pm 1,04$ мкмоль / л соответственно; $p < 0,001$).

По завершении периода лечения содержание в крови ЭТ-1, VEGF, ГЦ у больных основной группы было статистически значимо ниже, чем у пациентов группы сравнения (табл. 4). Показатели ЭТ-1 и ГЦ после курса лечения в основной группе не отличались от таковых в контрольной.

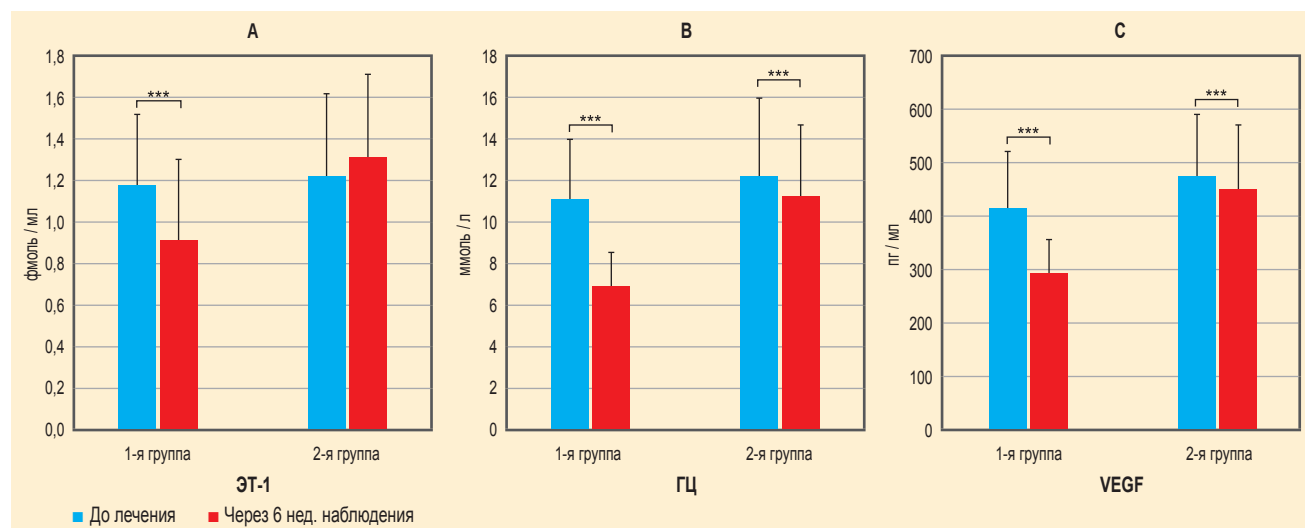


Рис. 2. Динамика показателей дисфункции эндотелия и тромбогенного риска в зависимости от проведения курса длительной СРАР-терапии у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов основной группы и группы сравнения: А – эндотелин-1; В – гомоцистеин; С – сосудистый эндотелиальный фактор роста

Примечание: ЭТ-1 – эндотелин-1; ГЦ – гомоцистеин; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; СРАР-терапия (*Constant Positive Airway Pressure*) – метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях; статистическая значимость различий: * – $p < 0,001$.

Figure 2. Changes in the indicators of endothelial dysfunction and thrombotic risk with or without long-term CPAP therapy in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea in patients of the main group and the comparison group: A, endothelin-1; B, homocysteine; C, vascular endothelial growth factor

Note: The statistical significance of differences: *, $p < 0.001$.

Таблица 4

Показатели дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска у больных с синдромом перекреста хронической обструктивной болезни легких и обструктивного апноэ сна через 6 нед. наблюдения

Table 4

Indicators of vascular endothelial dysfunction and thrombogenic risk in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea after 6 weeks of follow-up

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				
			основная		сравнения		p
	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	
ЭТ-1, фмоль / мл	0,65 ± 0,40	0,65 (0,32–0,98)	0,80 ± 0,39	0,64 (0,57–0,88)	1,19 ± 0,36***	1,25 (1,01–1,41)	0,008
VEGF, пг / мл	233,22 ± 100,37	238,66 (155,82–320,56)	301,65 ± 59,52*	277,10 (260,50–317,60)	458,35 ± 118,25***	464,70 (380,60–563,40)	< 0,001
ГЦ, мкмоль / л	8,00 ± 1,86	8,25 (6,75–9,55)	6,95 ± 1,76	6,82 (5,47–8,15)	11,26 ± 3,46**	11,74 (9,25–13,34)	0,001

Примечание: ЭТ-1 – эндотелин-1; VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ГЦ – гомоцистеин; статистическая значимость различий с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: The statistical significance of differences against the control group: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

Обсуждение

По результатам ряда клинических исследований показано уменьшение тромбогенных изменений в тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза у пациентов, получающих СРАР-терапию по поводу СОАС [15–17].

Особенностью настоящего исследования явилось включение пациентов с сочетанием ХОБЛ и СОАС в периоде реабилитации после обострения без тяжелой дыхательной недостаточности. У больных этой категории значительную роль в прогрессировании заболевания играли механизмы транзиторной ночной гипоксемии и реоксигенации крови, обусловленные связанными со сном расстройствами дыхания. Улучшение оценки состояния здоровья и бодрствования, определяемых по вопроснику SF-36 и шкале дневной сонливости *Epworth*, у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СОАС после 6-недельного курса СРАР-терапии ассоциировалось с нормализацией или значительным снижением содержания в крови СРБ, TNF- α , IL-6 и IL-8. Эти показатели известны как высокоинформативные маркеры активности системного воспаления как при ХОБЛ, так и при СОАС [10, 11]. Отмечено значительное влияние СРАР-терапии на уменьшение сывороточной концентрации ЭТ-1, VEGF и ГЦ. Показатели VEGF и ЭТ-1 в экспериментальных и клинических исследованиях ассоциируются с легочной гипертензией и повышением риска легочной тромбоэмболии, ЭТ-1 известен как предиктор неблагоприятного прогноза легочной гипертензии [14, 18]. В клинических и экспериментальных исследованиях продемонстрировано сопряженное влияние гипоксемии и дисфункции эндотелия сосудов на увеличение содержания в крови ГЦ, известного как фактор риска артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений [19, 20].

Полученные результаты позволяют считать, что связанные со сном расстройства дыхания являются одной из основных причин персистирующего системного воспаления и состояния предрасположенности к тромботическим и тромбоэмболическим событиям после перенесенного обострения ХОБЛ в сочетании с СОАС.

Заключение

У больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС в период реабилитации после обострения наблюдается персистирующее системное воспаление, маркерами которого являются длительно повышенные уровни СРБ, TNF- α , IL-6 и IL-8. С системным воспалением ассоциируется повышение показателя эндогенной секреции инсулина С-пептида, что может указывать на возрастание уровня ИР. Персистирующее системное воспаление у пациентов этой категории связано со стойким увеличением сывороточного содержания показателей дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска – ЭТ-1, VEGF и ГЦ.

Таким образом, применение СРАР-терапии в периоде реабилитации после обострения у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС, не нуждающихся в длительной кислородотерапии, обуславливает более интенсивное снижение показателей системного воспаления – СРБ, TNF- α , IL-8, маркера ИР С-пептида, показателей дисфункции эндотелия сосудов – ЭТ-1, VEGF и показателя тромбогенного риска – ГЦ.

Литература

- Soler X., Gaio E., Powell F.L. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (8): 1219–1225. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-336OC.
- Gunduz C., Basoglu O.K., Tasbakan M.S. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (1): 105–112. DOI: 10.1111/crj.12493.
- Алексеева О.В., Демко И.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и хронической обструктивной болезни легких. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016; 2: 107–114.
- McNicholas W.T. Comorbid obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular disease. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (Suppl. 34): S4253–4261. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.117.
- Xie J., Li F., Wu X., Hou W. Prevalence of pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: The overlap syndrome. *Heart Lung*. 2019; 48 (3): 261–265. DOI: 10.1016/j.hrtlung.2018.11.001.
- Lacedonia D., Carpagnano G.E., Aliani M. et al. Daytime PaO₂ in OSAS, COPD and the combination of the two (overlap syn-

- drome). *Respir. Med.* 2013; 107 (2): 310–316. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.012.
7. Du W., Liu J., Zhou J. et al. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005–2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 665–674. DOI: 10.2147/COPD.S148735.
 8. Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Mehra R. et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (24): 2276–2285. DOI: 10.1056/NEJMoa1306766.
 9. Singh G., Agarwal A., Zhang W. et al. Impact of PAP therapy on hospitalization rates in Medicare beneficiaries with COPD and co-existing OSA. *Sleep Breath.* 2019; 23 (1): 193–200. DOI: 10.1007/s11325-018-1680-0.
 10. Barbe F., Pépin J.L., ed. Obstructive Sleep Apnoea. ERS Monograph [Electronic resource]; 2015. DOI: 10.1183/2312508X.erm6715.
 11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2014. Available at: <https://goldcopd.org>
 12. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА-ПРЕСС; 2002.
 13. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (Результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология.* 2008; 46 (1): 36–48. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/populyatsionnye-pokazateli-kachestva-zhizni-po-oprosniku-sf-36-rezultaty-mnogotsentrovogo-issledovaniya-kachestva-zhizni-mirazh/viewer> [Дата обращения: 25.08.20].
 14. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2014; (4): 4–24. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-legochnoy-gipertenzii> [Дата обращения: 25.08.20].
 15. Toraldo D.M., De Benedetto M., Scoditti E., De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 2016; 20 (2): 457–465. DOI: 10.1007/s11325-015-1227-6.
 16. Akinnusi M.E., Paasch L.L., Szarpa K.R. et al. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on markers of platelet activation in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration.* 2009; 77 (1): 25–31. DOI: 10.1159/000158488.
 17. Phillips C.L., McEwen B.J., Morel-Kopp M.C. et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax.* 2012; 67 (7): 639–644. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200874.
 18. Voelkel N. F., Gomez-Arroyo J. The role of vascular endothelial growth factor in pulmonary arterial hypertension. The angiogenesis paradox. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2014; 51 (4): 474–484. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0045TR.
 19. Heil S.G., Den Heijer M., Van der Rijt-Pisa B.J.M. et al. The 894 G>T variant of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) increases the risk of recurrent venous thrombosis through interaction with elevated homocysteine levels. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2 (5): 750–753. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00701.x.
 20. Santilli F., Davi G., Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vasc. Pharmacol.* 2016; 78: 1–9. DOI: 10.1016/j.vph.2015.06.009.
 21. Alekseeva O.V., Demko I.V., Shnayder N.A., Petrova M.M. [Comorbidity obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2016; 2: 107–114 (in Russian).
 22. McNicholas W.T. Comorbid obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular disease. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (Suppl. 34): S4253–4261. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.117.
 23. Xie J., Li F., Wu X., Hou W. Prevalence of pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: The overlap syndrome. *Heart Lung.* 2019; 48 (3): 261–265. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2018.11.001.
 24. Lacedonia D., Carpagnano G.E., Aliani M. et al. Daytime PaO₂ in OSAS, COPD and the combination of the two (overlap syndrome). *Respir. Med.* 2013; 107 (2): 310–316. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.012.
 25. Du W., Liu J., Zhou J. et al. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005–2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 665–674. DOI: 10.2147/COPD.S148735.
 26. Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Mehra R. et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (24): 2276–2285. DOI: 10.1056/NEJMoa1306766.
 27. Singh G., Agarwal A., Zhang W. et al. Impact of PAP therapy on hospitalization rates in Medicare beneficiaries with COPD and co-existing OSA. *Sleep Breath.* 2019; 23 (1): 193–200. DOI: 10.1007/s11325-018-1680-0.
 28. Barbe F., Pépin J.L., ed. Obstructive Sleep Apnoea. ERS Monograph [Electronic resource]; 2015. DOI: 10.1183/2312508X.erm6715.
 29. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2014. Available at: <https://goldcopd.org>
 30. Novik A.A., Ionova T.I. [Guideline to the study of the quality of life in medicine]. Moscow: OLMA-PRESS; 2002 (in Russian).
 31. Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I. et al. [SF-36 questionnaire population quality of life indices objective]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2008; 46 (1): 36–48. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/populyatsionnye-pokazateli-kachestva-zhizni-po-oprosniku-sf-36-rezultaty-mnogotsentrovogo-issledovaniya-kachestva-zhizni-mirazh/viewer> [Accessed: August 25, 2020] (in Russian).
 32. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Avdeev S.N. et al. [National clinical guideline on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Evrayskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2014; (4): 4–24. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-legochnoy-gipertenzii> [Accessed: August 25, 2020] (in Russian).
 33. Toraldo D.M., De Benedetto M., Scoditti E., De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 2016; 20 (2): 457–465. DOI: 10.1007/s11325-015-1227-6.
 34. Akinnusi M.E., Paasch L.L., Szarpa K.R. et al. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on markers of platelet activation in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration.* 2009; 77 (1): 25–31. DOI: 10.1159/000158488.
 35. Phillips C.L., McEwen B.J., Morel-Kopp M.C. et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax.* 2012; 67 (7): 639–644. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200874.
 36. Voelkel N. F., Gomez-Arroyo J. The role of vascular endothelial growth factor in pulmonary arterial hypertension. The angiogenesis paradox. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2014; 51 (4): 474–484. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0045TR.
 37. Heil S.G., Den Heijer M., Van der Rijt-Pisa B.J.M. et al. The 894 G > T variant of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) increases the risk of recurrent venous thrombosis through interaction with elevated homocysteine levels. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2 (5): 750–753. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00701.x.
 38. Santilli F., Davi G., Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vasc. Pharmacol.* 2016; 78: 1–9. DOI: 10.1016/j.vph.2015.06.009.

Поступила 11.06.20
Принята к печати: 27.11.20

References

1. Soler X., Gaio E., Powell F.L. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (8): 1219–1225. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-336OC.
2. Gunduz C., Basoglu O.K., Tasbakan M.S. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (1): 105–112. DOI: 10.1111/crj.12493.

Received: June 11, 2020

Accepted for publication: November 27, 2020

Информация об авторах / Author Information

Цеймах Ирина Яковлевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 505-35-37; e-mail: irintsei@mail.ru

Irina Ya. Tseymakh, Doctor of Medicine, Professor, Department of therapy and general medical practice with a course of additional professional education, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (909) 505-35-37; e-mail: irintsei@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3852) 68-50-23; e-mail: starok100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department, General Internal Medicine and Hospital Surgery with a course of Additional Professional Education, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3852) 68-50-23; e-mail: starok100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>)



Альберт Эдельфельт (1885). «Портрет Пастера». Музей Орсе, Париж

Albert Edelfelt, 1885. "Louis Pasteur". Musée d'Orsay, Paris

Картина «Портрет Пастера» (1885) работы финского художника Альберта Эдельфельта — самый известный портрет французского химика Луи Пастера. «Отец микробиологии и иммунологии», один из основоположников бактериологии Л. Пастер изображен в своей лаборатории на улице Ульм (Париж, Франция).

Луи Пастер (1822–1895) открыл принципы вакцинации, микробной ферментации и пастеризации, изобрел вакцины от сибирской язвы (1881) и бешенства (1885). Одной из основных причин смерти в то время считались вызванные неизвестным возбудителем тяжелые инфекционные заболевания органов дыхания. Только в начале XX в. от «испанки» в мире умерли около 25 млн человек. Летальность при пневмонии еще в начале XX в. составляла от 30 до 70 %. При этом возбудитель пневмонии и методы борьбы с ним оставались неизвестными. Л. Пастер провел опыты

по заражению кроликов слюной умершего от пневмонии ребенка, в которой содержались неизвестные диплококки. Так Луи Пастер выделил и описал чистую культуру возбудителя пневмонии, названного им *Microbe septicémique du saliva*. По описанию Пастера, он выглядел как «бактерия небольшой длины, немного сплюснутая в центре, с ореолом вокруг тела микроба, вероятно за счет муцина». Лишь в 1886 г. эта бактерия названа А. Фрэнкелем *Pneumococcus*.

А. Эдельфельт провел много времени в лаборатории Пастера, наблюдая за его работой. На портрете Пастер держит в руках колбу с уже готовым препаратом — вакциной против бешенства. Ученый остановился у лабораторного стола и словно гипнотизирует взглядом содержимое сосуда в своих руках, требуя от него желаемого результата. Это взгляд провидца, одержимого ученого, жаждущего переделать мир. Перспектива лаборатории замыкается строем поблескивающих стеклянных бутылей в глубине как бы в ожидании новых невероятных комбинаций. Блики света играют на стеклянных поверхностях, только глубокая тень в центре картины скрадывает очертания фигуры усталого немолодого человека, полностью осознающего бремя своего высокого долга перед человечеством.

Пастер был убежденным другом России, его связывали дружеские отношения со многими русскими учеными — И. И. Мечниковым, Н. Ф. Гамалеем, Д. К. Заболотным, Л. А. Тарасевичем, В. А. Хавкиным, Г. Н. Габричевским и многими другими. Имя Луи Пастера носит НИИ эпидемиологии и микробиологии в Санкт-Петербурге, основанный в 1923 г. По словам К. Тимирязева, ценность исследований Пастера такова, что его последователи еще долго будут идти по проложенному им пути. Само имя Луи Пастера увековечено в изобретенном им методе уничтожения вегетативных форм микроорганизмов в жидких средах при нагревании (метод пастеризации), названии неспороносных патогенных бактерий пастерелл (*Pasteurellaceae*).

Великий ученый скончался 28 сентября 1895 г. в возрасте 72 лет от инсульта. Похоронен в соборе Нотр-Дам. В январе 1896 г. его останки были перенесены в склеп Института Пастера — центра микробиологической науки Франции, построенного в последние годы жизни гения на пожертвования от властей разных стран и общественных организаций.

Дата смерти Луи Пастера стала Всемирным днем борьбы против бешенства, отмечаемым ежегодно.