

Одышка: механизмы, оценка, лечение. Консенсус

Официальный документ Американского торакального общества,
принятый Советом директоров Американского торакального общества в июле 1998 г.

Dyspnea

Mechanisms, Assessment and Management: A Consensus Statement

This Official Statement of the American Thoracic Society was Adopted by the ATS Board of Directors, July 1998

Введение

Среди всех жизненно важных функций организма человека дыхание уникально тем, что оно регулируется не только автоматическим центром, расположенным в стволе головного мозга, но и произвольными сигналами, исходящими из его коры. Таким образом, поскольку человек может в определенной степени контролировать свое дыхание, то ощущения, возникающие при дыхании, влияют на его частоту и паттерн так же, как и на функциональное состояние. Нарушения дыхательного центра, вентиляторного аппарата либо газообмена могут вызывать неприятные ощущения при дыхании, которые в клинической практике обычно называют одышкой. Несмотря на то, что основная цель в лечении страдающего одышкой пациента — устранить физиологические механизмы, лежащие в основе этих неприятных ощущений, существует большая группа больных с хронической сердечной и легочной патологией, у которых коррекция соответствующих патофизиологических процессов невозможна. Это часто приводит к инвалидизации таких больных. Таким образом, для клинициста, имеющего цель улучшить состояние пациентов, необходимо хорошо знать и понимать механизмы, методы оценки и лечения одышки.

В 1950–1960-х гг. множество работ, посвященных одышке, сосредоточивалось на влиянии механической нагрузки на респираторную симптоматику [1]. И хотя исследователи понимали, что существует несколько качественно различных видов одышки, общее мнение сводилось к тому, что чувство усилия при дыхании является основным элементом дыхательного дискомфорта.

К 1984 г., когда Национальный институт сердца, легких и крови спонсировал научные работы по изучению дыхательных ощущений и одышки, ученые определили методики для количественной оценки этих ощущений и более подробно исследовали нейрофизиологические механизмы, лежащие в их основе [2]. За последнее 10-летие достигнуты значительные успехи в изучении следующих аспектов: в дифференцировке

ощущений, относящихся к понятию одышки, и в определении словаря терминов для облегчения взаимопонимания между больным и медицинским работником [3–7]; в расширении знаний о роли рецепторов легких и грудной клетки в формировании дыхательного дискомфорта [8]; в выявлении причин функционального ограничения пациентов с хронической одышкой [9, 10]. Более того, исследователями используются новые технологии, такие как позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ), для определения участков головного мозга, ответственных за формирование дыхательных ощущений [11, 12].

В настоящее время мы можем четко определить разницу между респираторным ощущением, активацией нервных клеток за счет стимуляции периферических рецепторов и восприятием, т. е. реакцией индивидуума на это ощущение [13]. На его реакцию влияют физиологические и культурологические факторы, например: стойки могут не ощущать дыхательного дискомфорта, и их физическая толерантность будет выше, чем у лиц с более низким порогом чувствительности. Также на восприятие ощущения влияют и условия, в которых оно появляется. Так, ощущение, испытываемое человеком на фоне максимальной физической нагрузки, может вызвать совершенно другие реакции, чем то же самое ощущение в состоянии покоя. У тех же стойков это может восприниматься как нормальное ощущение, а у людей с низким порогом чувствительности может вызывать беспокойство, если расценивается как признак патологического состояния. Понимание эмоциональных и физиологических факторов, участвующих в формировании и восприятии ощущений, помогает в лечении пациентов с разным порогом чувствительности. Например, недооценка физической нагрузки или нарушений газообмена увеличивает риск развития жизнеугрожающих приступов у больных бронхиальной астмой (БА) [14]. С другой стороны, повышенная чувствительность к дыхательным ощущениям может быть одной из

причин гипервентиляционного синдрома [15] или заболеваний, связанных с сознательным ограничением физической активности [16].

Знание факторов, участвующих в формировании одышки, чрезвычайно важно для подбора лечения, интерес к которому возрастает во всем мире [17, 18]. В США около 14 млн человек страдают хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (эмфизема и хронический бронхит) [19] и примерно 5 % популяции, или около 10 млн человек, страдают астмой. Эти заболевания являются причиной свыше 17 млн визитов к врачу в год общей стоимостью более 10,4 млрд долл. [20]. Если к этим цифрам добавить количество больных интерстициальными заболеваниями легких, нервно-мышечными расстройствами, раком легкого и сердечно-сосудистой патологией, становится ясно, что лица с хроническими кардиологическими и легочными заболеваниями, потенциально страдающие одышкой, составляют немалую долю населения. Следует учесть и острые состояния, сопровождающиеся одышкой, такие как пневмония, тромбоэмболия легочных артерий, бронхит, инфаркт миокарда.

Больные с хроническими легочными заболеваниями нередко ограничены в физической активности из-за дыхательного дискомфорта. Снижение функционального статуса, качества жизни, инвалидизация являются частыми последствиями этого симптома. У пациентов со многими хроническими заболеваниями выраженная одышка может сохраняться, несмотря на мощную терапию. В таких случаях необходимо оценивать конкретные механизмы одышки у данного пациента, поскольку часто в основе ограничения физической активности таких больных лежат несколько процессов, например: ХОБЛ в сочетании с кардиоваскулярными расстройствами либо повышенная эмоциональная реактивность, усиливающая дыхательный дискомфорт. Если эти факторы определены, можно разработать соответствующую лечебную стратегию. В частности, показано, что программы реабилитации легочных больных уменьшают одышку, снижают частоту госпитализаций и улучшают качество жизни [10, 21], хотя механизм такого эффекта реабилитации до конца не ясен и необходимо дальнейшее изучение воздействия отдельных компонентов реабилитационных программ.

Для анализа наших сегодняшних знаний об одышке, в т. ч. об ее физиологической основе, методах оценки и лечении Американское торакальное общество сформировало мультидисциплинарную Рабочую группу по одышке, цель которой — обзор информации, предназначенный для врачей и медицинских сестер, участвующих в лечении больных с одышкой.

Терминология

Одышка — термин, обычно используемый для описания неприятных дыхательных ощущений, испытываемых человеком. Существует множество определений

одышки, таких как "затрудненное, некомфортное дыхание с усилием" [22], "ощущение затруднения при дыхании" [23], "чувство остановки дыхания либо нехватки воздуха" [24], "дискомфорт при дыхании" [7]. В этих определениях часто происходит смешение истинного симптома (того, что чувствует пациент) и клинического признака (того, что врач наблюдает у пациента, например, "дышит с усилием"). Исходя из этого, сегодняшние исследователи считают, что существует несколько типов одышки [3–7].

Учитывая взаимосвязь между физиологическими и поведенческими факторами в формировании дыхательного дискомфорта, а также набор фраз, используемых пациентами для описания своих ощущений, мы предлагаем более универсальное определение одышки. Мы полагаем, что одышка — это термин, описывающий субъективное ощущение дыхательного дискомфорта и состоящего из качественно отличных ощущений разной интенсивности. Это ощущение возникает в результате взаимовлияния множества физиологических, психологических, социальных и средовых факторов и может вызывать вторичные физиологические и поведенческие реакции. Именно на этом определении одышки основаны данные рекомендации.

Цель

Сформулировав определение одышки, учитывающее не только физиологические механизмы, но и психологические, социальные и средовые факторы, мы предполагаем расширить дискуссию на тему дыхательного дискомфорта. Новые стратегии лечения одышки будут расширять наше понимание патофизиологических механизмов, которые, в свою очередь, приведут к улучшению терапевтической тактики. Любая оценка одышки должна учитывать, пытаемся ли мы измерить качество и интенсивность ощущения дыхательного дискомфорта либо эмоциональных и поведенческих реакций на этот дискомфорт? Любая оценка функционального статуса пациента, которая является общепринятым критерием эффективности лечения, дается комплексно. И если можно провести количественную оценку различных форм активности пациента, то определить, с чем конкретно связано его ограничение физических возможностей — с одышкой, усталостью либо депрессией, — гораздо сложнее. Цель данных рекомендаций — суммировать современные знания о патофизиологических механизмах одышки, способах оценки этого симптома и его влияния на жизнь больного, а также о стандартных методах лечения сопровождающихся одышкой заболеваний с целью уменьшения дыхательного дискомфорта.

Механизмы одышки

Представляется, что ощущение одышки возникает в результате активации сенсорной системы, участвующей в дыхании. Сенсорная информация поступает

в мозговые дыхательные центры, где в результате обработки респираторных сигналов и ситуационных, интеллектуальных и поведенческих влияний формируется окончательное ощущение. В основе механизмов одышки лежит система гомеостаза, участвующая в регуляции дыхания.

Система регуляции дыхания

Основная функция системы регуляции дыхания — обеспечение метаболических потребностей организма. Респираторная моторика обеспечивается группой нейронов спинного мозга. Эфферентные респираторные импульсы активируют дыхательные мышцы, которые расширяют грудную клетку, растягивают легкие и обеспечивают вентиляцию. Происходящее таким образом дыхание регулирует напряжение кислорода и углекислого газа и концентрацию ионов водорода в крови и тканях. Хеморецепторы кровеносных сосудов и головного мозга, как и механорецепторы дыхательных путей, легких и грудной клетки, участвуют в автоматической регуляции дыхания. Изменения PCO_2 и PO_2 воспринимаются центральными хеморецепторами спинного мозга [25] и периферическими хеморецепторами телец каротидного и аортального синусов [26]. Сигналы из этих хеморецепторов передаются обратно в дыхательный центр ствола головного мозга, который регулирует дыхание в соответствии с газовым составом крови и кислотно-основным состоянием.

Афферентные импульсы из вагусных рецепторов дыхательных путей и легких также оказывают существенное влияние на паттерн дыхания. Легочные рецепторы растяжения стимулируются при растяжении легких; ирритантные рецепторы, находящиеся вокруг эпителиальных клеток в стенке бронха, активируются при тактильной стимуляции слизистой оболочки бронхов за счет высокой скорости воздушного потока, повышения тонуса гладких мышц бронхов и С-волокон легочного интерстиция, расположенных в проксимальной части альвеол и легочных капилляров и ответственных за повышение давления в легочном интерстиции и капиллярах [27].

Дыхательные мышцы также иннервируются множеством сенсорных рецепторов. Веретенообразные мышечные волокна находятся в большом количестве в межреберных мышцах, и их афферентные импульсы вовлекаются в спинальные и супраспинальные рефлекторные дуги [28, 29]. Сухожильные тельца диафрагмы реагируют на ее мышечный тонус и тормозят центральную дыхательную активность.

Обратный афферентный путь от механорецепторов легких и грудной стенки осуществляется через респираторные моторные и премоторные нейроны, по которым передается важная информация о механическом статусе вентиляционной помпы, а также об изменениях длины и силы сокращений дыхательных мышц. Эти сигналы позволяют регулировать уровень и паттерн активности дыхательного центра

в стволе головного мозга в зависимости от изменения функции дыхательных мышц или импеданса дыхательной системы [30].

Афферентные импульсы от хемо- и механорецепторов легких и грудной клетки могут поступать непосредственно в высележащие центры головного мозга для прямой оценки химического гомеостаза либо механического статуса вентиляционного аппарата. Кроме того, очень важно, что эфферентные сигналы, посылаемые дыхательным центром ствола головного мозга, по-видимому, могут передаваться в высележащие отделы головного мозга, что обеспечивает сознательные дыхательные движения [31]. Все это может играть важную роль в формировании одышки.

Физиологические механизмы

Наши знания о физиологических механизмах, лежащих в основе одышки, базируются на экспериментальных исследованиях животных, исследованиях здоровых лиц, пациентов, находящихся под воздействием наркоза, и больных с сердечными, легочными и неврологическими заболеваниями. Результаты этих изысканий и очевидные противоречия между ними следует рассматривать с учетом различий в объектах исследования, а в случаях исследований на людях — различий в их состоянии, что может оказывать существенное влияние на феномен дыхания.

Эфферентные сигналы, управляющие дыхательными движениями

У человека возможны осознанные дыхательные движения. При этом ощущение дыхания отличается от ощущений, связанных непосредственно с изменениями мышечной длины или напряжения, и возникает за счет передачи эфферентных импульсов из респираторных нейронов ствола головного мозга в сенсорные участки коры головного мозга во время автоматического рефлекса дыхания либо из двигательных центров коры к сенсорным участкам во время произвольных дыхательных движений [32]. Доказательства существования таких импульсов скорее функциональные, чем структурные; конкретные рецепторы и проводящие пути пока не выделены. Тем не менее у кошек были описаны ростральные пучки от респираторных двигательных нейронов ствола головного мозга в средний мозг и таламус, которые могут играть роль проводящих путей для эфферентных импульсов [33, 34]. Вероятно, эти эфферентные импульсы очень важны в формировании ощущения дыхательного усилия. Хорошо известно, что в ситуациях, когда для развития необходимого мышечного напряжения требуется более мощный двигательный импульс, например, при укорочении мышцы, мышечной усталости, слабости дыхательных мышц, возникает более явное чувство дыхательного усилия [32, 35, 36]. Ощущение респираторного усилия нарастает с увеличением интенсивности центральных

респираторных двигательных команд и пропорционально отношению давления, создаваемого респираторными мышцами, к максимально возможному давлению, которое может создаваться этими мышцами [37].

Рецепторы грудной стенки

Передача афферентных сигналов от механорецепторов суставов, сухожилий и мышц грудной клетки в головной мозг, судя по всему, играет большую роль в формировании дыхательных ощущений. Показано, что афферентные сигналы от межреберных мышц передаются в кору головного мозга и вносят вклад в проприоцепцию и кинестезию [38, 39].

Исследования с разными внешними нагрузками предполагают, что первоначальная роль в появлении чувства одышки принадлежит веретенообразным мышечным волокнам [40]. Наличие чувствительных свойств мышц грудной клетки подтверждается наблюдениями, что вибрация грудной стенки, создаваемая для активации мышечных волокон, порождает иллюзию движений грудной клетки [41]. Вибрация инспираторных мышц, находящихся в верхних отделах грудной клетки, в фазе вдоха создает ощущение растяжения грудной клетки и уменьшает тяжесть одышки у больных с хроническими легочными заболеваниями как в покое, так и при физической нагрузке [42].

Произвольное ограничение легочной вентиляции (VE), по сравнению со спонтанно выработанным уровнем, вызывает выраженное чувство нехватки воздуха, даже если газы крови и химический профиль дыхания не меняются [43, 44]. Нарастание интенсивности одышки, связанное со снижением вентиляции при неизменном PCO_2 , тесно коррелирует со степенью уменьшения дыхательного объема. Это влияние ограничения растяжимости грудной клетки на респираторные ощущения меняется при вибрациях грудной стенки; при вибрациях верхнего отдела реберного каркаса на вдохе выраженность одышки, связанной со стеснением дыхания, уменьшается, что свидетельствует о значительной роли рецепторов грудной стенки [45].

Легочные вагусные рецепторы

Афферентная информация от вагусных рецепторов легких поступает в головной мозг, и вагусный путь имеет большое значение в регуляции паттерна дыхания [46]. Сегодня подтвержден факт, что вагусные влияния также участвуют в формировании одышки независимо от других воздействий на уровень и паттерн дыхания.

Пациенты с высоким пересечением спинного мозга в шейном отделе, у которых заблокировано обратное поступление сигналов от рецепторов грудной стенки, способны определять изменение дыхательного объема при искусственной вентиляции легких и испытывают чувство нехватки воздуха при уменьшении объема вдоха [47, 48]. На основании этого

можно предположить, что вагусные рецепторы также участвуют в формировании неприятных ощущений, возникающих при ограничении растяжимости грудной клетки, а также чувства нехватки воздуха, возникающего при задержке дыхания. Кроме того, было показано, что блокада вагуса уменьшает одышку при физической нагрузке и чувство дискомфорта при задержке дыхания [49–51]. Одышка, возникающая при бронхоконстрикции, также обусловлена, по крайней мере частично, вагусными афферентными сигналами [52]. Это подтверждается наблюдениями, когда чувство затрудненного дыхания при обструкции дыхательных путей, вызванной ингаляцией гистамина, уменьшается после ингаляции лидокаина, блокирующего рецепторы в дыхательных путях. В других исследованиях внутривенное введение лобелина для стимуляции С-волокон вызывает ощущение удушья и тяжести в грудной клетке [53].

Хеморецепторы

Одышка, связанная с гиперкапнией и гипоксемией, во многом является результатом повышения двигательной респираторной активности за счет химических сдвигов. Кроме того, получено несколько доказательств, что одышка также может быть вызвана непосредственными сигналами от хеморецепторов. Чувство нехватки воздуха при повышении PCO_2 возникало как у больных с высоким пересечением спинного мозга в шейном отделе, так и у здоровых добровольцев с медикаментозной нервно-мышечной блокадой [54, 55]. Интенсивность одышки выше при гиперкапнии, чем при том же уровне вентиляции, достигнутом за счет физической нагрузки либо волевой гипервентиляции [56]. Показано, что уменьшение гипоксемии, вызванной физической нагрузкой, при назначении кислорода ведет к уменьшению одышки независимо от снижения вентиляции [57].

Патофизиология одышки

Существует популярная единая теория, что одышка является результатом дисбаланса или нарушения соответствия между центральной респираторной двигательной активностью и афферентной информацией, поступающей от рецепторов дыхательных путей, легких и грудной стенки [44, 58]. Афферентная обратная связь от периферических сенсорных рецепторов позволяет мозгу оценивать эффективность двигательных команд, направленных к дыхательной мускулатуре, т. е. соответствие потока и объема поступающим командам. Если давление в дыхательных путях, воздушный поток либо движения легких и грудной стенки неадекватны эфферентным двигательным командам, тяжесть одышки возрастает. Другими словами, несоответствие между двигательными командами и механическим ответом респираторной системы может вызывать ощущение дыхательного дискомфорта. Этот механизм впервые был описан

Campbell и Howell в 1960-х гг. одновременно с теорией "несоответствия длины и напряжения". Теория учитывала информацию не только от дыхательных мышц, но и от рецепторов во всей респираторной системе, и была названа "нейромеханической" [59], или "эфферентно-реafferентной" диссоциацией [55]. У больных с механической нагрузкой на респираторную систему, либо резистивной, либо эластической, или с патологией дыхательных мышц имеется диссоциация между афферентной и эфферентной информацией при дыхании. В этих условиях несоответствие активности нервной системы и последующих механических и вентиляционных эффектов может усиливать одышку. Эта теория объясняет одышку, связанную с задержкой дыхания, неприятные ощущения нехватки воздуха, испытываемые пациентами во время искусственной вентиляции легких с небольшими дыхательными объемами и низкой скоростью инспираторного воздушного потока, а также дискомфорт при волевом ограничении частоты и глубины дыхания [43, 44, 48, 60].

Повышенные вентиляционные потребности

У здоровых лиц и у больных с легочной патологией часто отмечается, что интенсивность одышки прогрессивно нарастает с увеличением вентиляции во время физической нагрузки [61]. Это объясняется усилением активности респираторных двигательных сигналов и соответствующим нарастанием ощущения усилия при дыхании. Однако на интерпретацию этих ощущений влияет целый ряд факторов. Так, ощущение нехватки воздуха чаще всего возникает, когда гиперпноэ появляется в состоянии покоя и не связано с физической нагрузкой. Многие состояния вызывают увеличение вентиляции в большей степени, чем того требует уровень физической активности, и при этом появляется ощущение одышки [62].

Увеличение вентиляции необходимо для компенсации возрастания объема "мертвого" пространства, имеющего место при некоторых заболеваниях легочной паренхимы и легочных сосудов. Гипоксемия у легочных больных и у здоровых в условиях высокогорья стимулирует артериальные хеморецепторы и повышает двигательную респираторную активность, что также является одной из причин одышки. Состояние больных с кардиологической и легочной патологией часто ухудшается из-за длительного неактивного режима. Физическое состояние — важная составляющая толерантности к физической нагрузке. Ухудшение состояния таких больных связано с ранним и прогрессирующим повышением уровня лактата в крови [63]. Ранняя выработка молочной кислоты в скелетных мышцах во время физической нагрузки является дополнительным респираторным стимулом, увеличивает вентиляцию до уровня, соответствующего физической нагрузке, и усиливает одышку [64]. Этот механизм, а также дополнительные факторы, такие как пожилой возраст, дефицит веса и гипоксемия, ухудшают работу дыхательных и скелетных мышц

и ведут к ограничению физической переносимости из-за появления дискомфорта в ногах и одышки. Закрытый круг "одышка — снижение физической активности — ухудшение общего состояния — усиление одышки" хорошо известен как основная причина ухудшения функционального статуса при физиологическом старении и при кардиологической и легочной патологии [65, 66].

Если уровень вентиляции обычно хорошо коррелирует с интенсивностью одышки, то изолированное увеличение центральной инспираторной активности вряд ли может объяснить дыхательный дискомфорт в любой ситуации [67]. Как отмечалось ранее, при одном и том же уровне вентиляции разные факторы вызывают одышку разной интенсивности [56], а длительная кислородотерапия у больных с гипоксией уменьшает одышку, связанную с физической нагрузкой, независимо от снижения вентиляции [57]. Кроме того, если одышка во всех случаях является следствием повышения вентиляционных потребностей, то качественная характеристика дыхательного дискомфорта тоже должна быть одинаковой во всех ситуациях. В эту гипотезу не укладываются результаты последних исследований, посвященных языку одышки, в которых больные с различными патофизиологическими состояниями описывают свои ощущения качественно различными фразами (см. "Качественные характеристики одышки и физиологические механизмы") [3, 4, 7].

Патология дыхательных мышц

Слабость или механическая недостаточность дыхательных мышц приводят к несоответствию между центральными двигательными респираторными сигналами и достигаемым уровнем вентиляции. Это несоответствие может объяснить одышку у больных нервно-мышечной патологией [68] и при слабости дыхательной мускулатуры [69]. Если снижается способность дыхательных мышц создавать давление и если соотношение давления, создаваемого дыхательными мышцами, к максимально возможному давлению увеличивается, одышка тоже будет прогрессивно увеличиваться [70].

ХОБЛ часто характеризуется гиперинфляцией (гипервоздушностью) легких и перерастяжением грудной клетки. Это приводит к увеличению функциональной остаточной емкости (ФОЕ) и к укорочению мышц, обеспечивающих вдох. Поскольку мышцы имеют свойство менять напряжение в зависимости от длины, такое укорочение инспираторных мышц при ХОБЛ может значительно снижать их силу. Это ухудшение механических свойств инспираторных мышц имеет большое значение для возникновения одышки [71]. Уменьшение одышки после оперативного уменьшения объема легочной ткани можно объяснить, хотя бы частично, послеоперационным изменением размеров и формы грудной клетки с увеличением длины инспираторных мышц в состоянии покоя.

Ограничение воздушных потоков в дыхательных путях у больных ХОБЛ ведет к динамической гиперинфляции легких, особенно при физической нагрузке. Одышка при этом усугубляется за счет нескольких важных моментов. Увеличение легочных объемов приводит к тому, что дыхание происходит в основном на ограниченном отрезке кривой поток—объем, что приводит к дополнительной эластической нагрузке. Внутренняя эластическая тяга в дыхательной системе в конце выдоха создает дополнительную инспираторную пороговую нагрузку. В конце концов, укорочение инспираторных дыхательных мышц на фоне гиперинфляции снижает механическую эффективность мышечной работы. Уменьшение одышки после ингаляции бронходилататоров происходит за счет уменьшения динамической гиперинфляции легких при нагрузке [72].

Изменение импеданса дыхательной системы

Заболевания органов дыхания, такие как астма и ХОБЛ, сопровождающиеся сужением просвета дыхательных путей и повышением их сопротивления, и заболевания легочной паренхимы, включая интерстициальный пневмонит и легочный фиброз, которые увеличивают легочное эластическое сопротивление, часто проявляются одышкой. При возрастании вентиляционного импеданса уровень центральной двигательной респираторной активности требует соответствующего увеличения вентиляции. При чрезмерном дыхательном усилии дыхание становится непропорциональным достигаемому уровню вентиляции, и появляется одышка.

Изменения вентиляционного импеданса можно вызвать у здоровых людей путем создания внешней резистивной и эластической нагрузки в дыхательной системе. По мере увеличения этой нагрузки прогрессивно возрастает интенсивность одышки [73]. Выраженность одышки при внешней нагрузке на дыхательную систему главным образом зависит от максимального давления в дыхательных путях, создаваемого за счет сокращений дыхательных мышц, продолжительности вдоха и частоты дыхания [74].

Нарушения паттерна дыхания

Одышка — распространенный симптом при вовлечении легочной паренхимы в патологический процесс. Возможно, что частое поверхностное дыхание, нередко возникающее при заболеваниях легочной паренхимы, представляет собой рефлекторный ответ на стимуляцию легочных вагусных рецепторов, но существуют прямые доказательства, что вагусные рецепторы легких непосредственно участвуют в формировании одышки. Доказано, что вагусные рецепторы легких играют определенную роль в возникновении одышки при тяжелой физической нагрузке [53], застойных явлениях и отеке легких [51] и рецидивирующей тромбоэмболии легочных артерий [75]. Больные с обструктивными легочными заболеваниями зачастую дышат через неплотно сомкнутые губы, что уменьшает выраженность

одышки за счет снижения частоты дыхания, изменений в паттерне работы дыхательных мышц, удлинения времени выдоха и увеличения дыхательного объема [76].

Нарушение газового состава крови

Нарушение газового состава крови, будучи одним из наиболее тяжелых осложнений кардиологической и легочной патологии, у некоторых пациентов слабо коррелирует с одышкой. Гипоксия увеличивает моторную дыхательную активность за счет стимуляции хеморецепторов [77], а также непосредственно влияет на возникновение одышки. Это подтверждается наблюдением, что длительная кислородотерапия уменьшает одышку у некоторых пульмонологических больных, даже при отсутствии каких-либо изменений вентиляции [78, 79].

Аналогичным образом одышка при гиперкапнии в значительной степени является результатом усиления респираторных двигательных сигналов, но также, вероятно, и напрямую PCO_2 может влиять на выраженность одышки [56]. Воздействие PCO_2 на вентиляцию зависит в первую очередь от изменения концентрации ионов водорода в хеморецепторах спинного мозга. У пациентов с хронической гиперкапнией метаболические компенсаторные сдвиги минимизируют любые изменения концентрации ионов водорода и, соответственно, нарушения вентиляции и изменения в респираторных ощущениях. С другой стороны, физиологические сдвиги в ответ на изменения концентрации ионов водорода могут объяснить одышку при диабетическом кетоацидозе и почечной недостаточности.

Качественные характеристики одышки и физиологические механизмы

Результаты трех исследований, применявших вопросники по одышке у более чем 300 больных с различными сердечными и легочными заболеваниями в США и Великобритании, продемонстрировали, что лица с различными патофизиологическими механизмами дыхательного дискомфорта, а также здоровые люди, испытывавшие одышку при выполнении различных дыхательных задач, использовали различные фразы для описания этого дискомфорта [3–5, 24]. Если чувство усилия или работы при дыхании характерно для состояний, характеризующихся механической нагрузкой (например, ХОБЛ, интерстициальные заболевания легких) и нервно-мышечной слабостью, то больные с застойной сердечной недостаточностью описывали ощущение нехватки воздуха или удушья, а одышка при астме проявлялась как чувство сдавливания в грудной клетке. Постоянство этих результатов среди большого числа пациентов в двух различных странах позволяет предположить, что эти качественные характеристики одышки отражают не просто вариации в индивидуальных ощущениях, а присущи разным физиологическим механизмам, лежащим в основе этих ощущений.

Для получения дополнительной информации о взаимосвязи между качественными характеристиками одышки и лежащими в ее основе механизмами были начаты несколько исследований. В результате показано, что чувство нехватки воздуха связано с усилением респираторного драйва, особенно при наличии гипоксии или гиперкапнии [5, 54, 55]. Если интенсивность этого ощущения можно уменьшить путем изменений дыхательного объема, которые, вероятно, воспринимаются в т. ч. и благодаря передаче афферентной информации от легочных рецепторов растяжения в центральную нервную систему [48], то основная качественная окраска ощущения сохраняется. Более того, в экспериментальных моделях, когда здоровых добровольцев просили дышать с заданной частотой для создания гипервентиляции, и PCO_2 менялся за счет изменения концентрации углекислого газа, добровольцы могли менять выраженность своих ощущений усилия при дыхании и нехватки воздуха [80]. По мере повышения PCO_2 чувство нехватки воздуха возрастало, в то время как чувство усилия при дыхании уменьшалось. Эти результаты были неизменными, при том что чувство нехватки воздуха связано со стимуляцией хеморецепторов [54, 55], а ощущение дыхания с усилием могло отражать интенсивность центральных респираторных двигательных команд [37]. При проведении бронхоконстрикторного теста с метахолином у пациентов с легкой БА последовательно возникают несколько различных ощущений дыхательного дискомфорта [5]. При очень легкой степени обструкции дыхательных путей преобладает ощущение сдавливания в грудной клетке. Когда $ОФВ_1$ снижается и возрастает механическая нагрузка на дыхательную систему, появляется ощущение усилия при дыхании. Дальнейшее снижение бронхиальной проходимости ассоциируется с чувством нехватки воздуха. Эти данные позволяют предположить, что причиной чувства сдавливания грудной клетки может быть стимуляция легочных рецепторов, вызванная бронхоконстрикцией, в то время как ощущение усилия при дыхании обусловлено возрастающей интенсивностью центральных двигательных команд, связанной с увеличением механической нагрузки на органы дыхания. Чувство нехватки воздуха может появляться при еще большей центральной двигательной активности. У больных БА, поступивших в стационар в экстренном порядке с острым приступом астмы, ингаляционные β -агонисты уменьшали чувство сдавливания в грудной клетке, в то время как ощущение усилия при дыхании сохранялось вместе с бронхиальной обструкцией [81]. Таким образом, бронхоконстрикция вызывает чувство сдавливания в грудной клетке; уменьшение обструкции облегчает его. Чувство усилия при дыхании остается, пока сохраняются обструкция, воспаление в дыхательных путях и механическая нагрузка на органы дыхания.

Психологические эффекты и влияние высших нервных центров

У больных с хроническими заболеваниями легких, страдающих одышкой, часто возникают тревога и / или депрессивные симптомы [82–84]. Однако точная причинно-следственная связь этих явлений остается неясной. С одной стороны, тревога, гнев и депрессия могут усилить одышку вне зависимости от ухудшения кардиореспираторной функции [62, 73, 85]. Но также известно, что стресс, вызванный хроническим заболеванием органов дыхания, и связанная с ним инвалидность могут вызвать ухудшения в эмоциональной сфере [86]. В любом случае ясно, что изменения в эмоциональной сфере усугубляют одышку. Поскольку дыхание в значительной мере регулируется через корковые и подкорковые центры поведением человека, тревога, гнев и депрессия могут активировать вентиляцию и приводить к усилению одышки. Вероятно, качественные характеристики одышки и ее интенсивность на данном уровне респираторной активности также зависят от ощущений и ожиданий больного, его поведения и эмоционального состояния [87]. Это частично объясняет слабую корреляцию между одышкой и степенью снижения легочной функции. Пациенты, которые адаптируются к своему заболеванию, переносят вентиляционную нагрузку с относительно слабой одышкой. Другие — более зависимые от своей болезни, находящиеся в тревожном состоянии и акцентирующие внимание на своем здоровье — могут испытывать тяжелую одышку при относительно малом повышении вентиляционного импеданса [63].

Резюме

Одышка — сложное явление. Ощущения затруднения дыхания или усилия при дыхании, сопровождающие кардиологические и пульмонологические заболевания, могут иметь различные качественные характеристики и патофизиологическую основу. Превалирующий механизм базируется на эфферентных сигналах респираторной двигательной активности и обратных импульсах от хемо- и механорецепторов легких и грудной стенки. Также немаловажное влияние на выраженность респираторных ощущений оказывают поведение и эмоциональное состояние больного. Для более детального выявления физиологических и психологических факторов, вызывающих одышку, и разработки рационального подхода к лечению этого упорного симптома необходимы дальнейшие исследования.

Оценка одышки

Введение

Оценка одышки — важная часть обследования и ведения пациента с кардиологической и легочной

патологией. Но одышка, как голод и жажда, — главным образом, "синтетическое ощущение", скорее суммированное из многих источников информации, чем возникающее в результате стимуляции одиночного нервного окончания. Кроме того, тяжесть одышки, как и качественная характеристика неприятных дыхательных ощущений, широко варьируются у разных больных. Такая вариабельность одышки делает маловероятным выделение какого-либо одного симптома как прямого показателя тяжести одышки либо эффективности лечения. Таким образом, одышку необходимо измерять.

Анамнез и врачебный осмотр

При оценке одышки необходимо выявить ее патофизиологические причины. В большинстве случаев причиной одышки являются заболевания сердца, легких либо нервно-мышечные нарушения, которые обычно можно установить по данным анамнеза и врачебного осмотра. Диагностические исследования, как правило, необходимы для установления специфической природы заболевания. Такой подход является основой в оценке одышки и ведет к постановке правильного диагноза в большинстве случаев, хотя и не во всех. Последующее устранение либо уменьшение выраженности нарушений снижает интенсивность одышки, повышает комфортность больного при различных видах активности и способность пациента переносить физические нагрузки. Обсуждение специфических диагностических исследований и связанных с ними критериев не предусмотрены данным документом.

Стандартная спирометрия и измерение легочных объемов также помогают оценить состояние больного с одышкой. Эти исследования позволяют дифференцировать рестриктивные заболевания легких и обструкцию дыхательных путей. Существует мнение, что при одинаковых показателях легочной вентилиации одышка более выражена у пациентов с рестрикцией, чем с обструктивными нарушениями, но это утверждение недостаточно обосновано. Измерение легочных объемов при бодиплетизмографии или методом разведения газов выявляет увеличение объема "мертвого" пространства, что означает рост вентилиационных потребностей. Повторная оценка легочной функции после назначения ингаляционных бронходилататоров может выявить обратимый характер бронхиальной обструкции. Гиперинфляция легких и ее нарастание при гиперпноэ у пациентов с обструктивными заболеваниями могут быть диагностированы по кривой поток—объем.

Ценным диагностическим инструментом является метод разведения газов, поскольку снижение диффузионной способности легких ведет к десатурации артериальной крови при физической нагрузке. Такие нарушения часто выявляются у больных с интерстициальными заболеваниями легких и эмфиземой и могут приводить к гипоксии и гипоксемии,

что, в свою очередь, становится причиной одышки, не зависящей от физической нагрузки, при которой дыхательный дискомфорт связан с возрастанием инспираторной активности. Сатурация артериальной крови в большинстве случаев легко и достаточно точно измеряется пульсоксиметром. Диагностика гиперкапнии требует анализа газового состава артериальной крови. Возможно измерение напряжения газов и в смешанной венозной крови, но эта методика используется редко, и давление PCO_2 в смешанной венозной крови зависит от целого комплекса факторов, особенно на фоне физической нагрузки.

Оценивая симптоматику, врач должен учитывать и сопутствующие заболевания и состояния, а также психологический статус пациента. Например, в исследовании с участием 6 взрослых больных более тяжелой одышкой отмечалась у пациентов с большей степенью тревожности [83]. При тяжелой одышке пациент более беспокойно реагирует и на другие соматические симптомы [82]. Гипоксемия нарушает нейрофизиологические функции и, возможно, отношение больного к своим ощущениям. Жалобы пациента на самочувствие следует рассматривать с учетом лекарственной терапии, которая может менять восприятие больным его ощущений при дыхании.

Стандартизация жалоб больного

Частое наблюдается противоречие между тяжестью заболевания и интенсивностью дыхательного дискомфорта, что известно почти 40 лет. Этот факт порождает попытки стандартизовать оценку состояния и жалоб больного. Поскольку больные с одышкой часто не могут переносить повседневных физических нагрузок из-за дыхательного дискомфорта, первые такие попытки заключались в стандартизации видов активности, при которых возникала одышка. В 1952 г. *Fletcher* впервые опубликовал состоящую из 5 пунктов шкалу, которая использовалась Союзом по исследованию пневмокониоза для измерения влияния одышки на физическую активность пациентов в сравнении с лицами сопоставимого возраста, но без легочной патологии [88]. Впоследствии эта шкала была пересмотрена и сфокусирована на возникновении одышки при прохождении определенного расстояния или подъеме по ступенькам [89]. Этот вопросник был назван Шкалой Медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Scale — MRS*) [90]. Пациентов просили определить уровень своей активности, вызывающий одышку, а затем, в последующие визиты, повторяли тест, чтобы определить, увеличивается уровень активности больного или уменьшается. Но с помощью этой шкалы трудно определить динамику одышки на фоне лечения из-за отсутствия четких границ между уровнями [91].

Диаграмма цены кислорода (*Oxygen Cost Diagram — OCD*) — шкала, разработанная для оценки физической активности в целом по количеству калорий,

затраченных на данную деятельность. Эта шкала явилась результатом попыток сопоставить спектр видов активности и возникновение одышки. Диаграмма цены кислорода — это 100-миллиметровая вертикальная визуально-аналоговая шкала с перечнем из 13 видов физической активности, которые расположены вдоль линии, отражающей возрастание потребности в кислороде, начиная от состояния сна (самая нижняя точка) до ходьбы в гору в быстром темпе (самая верхняя точка) [92]. Пациента просят отметить на вертикальной линии уровень физической активности, вызывающий одышку. Балльную оценку одышки получают, измерив в миллиметрах расстояние от нижней точки линии до отметки. К сожалению, не все пациенты выполняют все виды физических нагрузок, указанные на шкале, и некоторым необходимы повторные разъяснения для того, чтобы определить соответствующий уровень физической активности. Тем не менее обе шкалы — *MRC* и *OCD* — просты в использовании и имеют доказанную практическую значимость.

Потенциальное ограничение этих шкал состоит в том, что они сфокусированы только на одном факторе, провоцирующем одышку, — величине нагрузки. Например, пациент может не связывать указанную нагрузку с возникновением одышки. Пытаясь устранить этот недостаток, *Mahler* разработал Индекс исходной одышки (*Baseline Dyspnea Index — BDI*) для измерения одышки в конкретный момент времени. Для использования этого индекса достаточно короткой беседы с больным. Индекс включает в себя оценку функционального ухудшения (степень трудности выполнения повседневных физических задач) и величину усилия (общее усилие, необходимое для выполнения этих видов активности), в дополнение к размеру нагрузки [93]. *BDI* применяется для оценки одышки больного по каждому из перечисленных критериев от 0 (нет ухудшения) до 4 (чрезмерное или тяжелое ухудшение) баллов. Аналогичная шкала, Индекс транзитной одышки (*Transition Dyspnea Index — TDI*) — была разработана для оценки одышки в динамике, по сравнению с исходной, измеренной по *BDI* [94]. Документально доказаны надежность и валидность шкалы, а также ее чувствительность к некоторым видам лечения [95, 96].

Много позже был создан вопросник одышки Университета Калифорнии в Сан-Диего (*University of California at San Diego Shortness of Breath Questionnaire — UCSDQ*). Этот вопросник состоит из 24 пунктов, оценивающих одышку в течение последней недели [97]. В модифицированном варианте пациентов спрашивают о частоте появления одышки при выполнении 21 вида различных физических нагрузок, результат оценивают по шкале, состоящей из 6 пунктов [98]. Пациенту задают 3 дополнительных вопроса об ограничении его физической активности, связанной с затрудненным дыханием, страхом ухудшения состояния в результате перегрузки или страхом появления затрудненного дыхания. Опубликовано-

ваны данные о достоверности и ценности этой шкалы [98, 99].

Несмотря на доказанную эффективность этих методов, существуют некоторые ограничения в оценке одышки. Наиболее важным моментом является то, что тяжесть одышки при физической нагрузке зависит от размера выполняемой при этом работы (от мощности), и пациент может уменьшать нагрузку и тем самым минимизировать тяжесть ощущений. Например, пациент, который знает, что при физической нагрузке у него появится ограничение дыхания, может легко избежать этого и минимизировать одышку, пользуясь лифтом при подъеме на 3-й этаж. Существуют и другие проблемы. Так, при нарастании веса у человека увеличиваются метаболические затраты при ходьбе. Следовательно, у тучных людей одышка может возникать уже при умеренной скорости ходьбы. Спастические состояния при неврологической патологии также повышают метаболические затраты при физической нагрузке и, следовательно, увеличивают вентиляционные потребности. Дегенеративные состояния, связанные со старением, снижают эффективность физических усилий при ходьбе. Артрит тазобедренного сустава также может менять величину нагрузки при ходьбе.

С учетом этих моментов, клиническая ценность шкалы зависит от точности, с которой пациент описывает свои ощущения. Человек часто недооценивает либо переоценивает свои физические способности. Более точно оценить выраженность одышки можно при контролируемых нагрузках, например велоэргометрии, тесте с 6-минутной ходьбой, бронхоконстрикторном тесте с метахолином. В этих случаях больные оценивают свою одышку непосредственно в момент нагрузки, что позволяет сопоставить затруднения дыхания с одной либо несколькими кардиальными или респираторными ответными реакциями.

Физическая нагрузка, одышка при нагрузке и утомляемость

У здоровых людей одышка усиливается, когда на фоне обычной мышечной активности увеличиваются потребление кислорода и продукция углекислого газа. Хотя одышка при большой физической нагрузке считается нормальным явлением, у пациентов с тяжелыми нервно-мышечными и кардиореспираторными нарушениями метаболические затраты в состоянии покоя достаточно высоки и вызывают одышку уже в покое. Следовательно, тяжесть одышки обратно пропорциональна величине нагрузки, провоцирующей этот симптом: одышка в покое расценивается как более тяжелая, чем на фоне интенсивной физической нагрузки. При этом смысл оценки одышки расширяется и состоит не только в подтверждении патологических нарушений, но и в установлении факторов, независимо друг от друга влияющих на тяжесть одышки во время физической нагрузки. В соответствии с этим нагрузочное тести-

рование скорее выясняет физиологическую основу одышки, чем устанавливает диагноз. Только диагностическое исследование может объяснить тяжесть одышки на фоне известного физиологического процесса. Физиологическое исследование позволяет выявить многие невзаимосвязанные физиологические факторы, вносящие вклад в ощущение одышки.

В 1920-х гг. *Means* [100] определил, что одышка усиливается по мере снижения респираторного резерва. *Meakins* развил идею, что одышка — это ощущение нагрузки или усилия, связанного с активностью дыхательных мышц [101]. Был разработан индекс одышки, представляющий собой отношение максимальной вентиляции при нагрузке к максимальной вентиляции в спокойном состоянии (VE_{\max} / MVV); это означает, что процент вентиляционной способности индивида при нагрузке соответствует тяжести одышки. Когда индекс одышки превышает 50 %, одышка присутствует постоянно. Аналогично этому *Warring* описал, что, если соотношение вентиляции при ходьбе к максимальной дыхательной емкости составляет < 30 %, пациент обычно не испытывает симптомов одышки. Сегодня показатель максимальной дыхательной емкости используется редко, потому что он является составляющей петли поток—объем; чаще используется соотношение VE_{\max} / MVV для оценки вентиляционного резерва при нагрузке, а не для прогнозирования появления одышки.

Тяжесть одышки считается закономерной, если вентиляция возрастает или если вентиляционная емкость уменьшается. Одышка при физической нагрузке может оцениваться относительно величины нагрузки, мощности работы, максимального потребления кислорода или взаимоотношений некоторых респираторных показателей.

Например, активность инспираторных мышц при нагрузке зависит от активности нервной системы, зависящей от метаболических затрат; от механических свойств мышц, включая их длину и силу; от выносливости мышц, связанной со способностью сердца и крови доставлять кислород к тканям; от нутритивной и метаболической емкости мышц и от величины нагрузки. Усилие дыхательных мышц возрастает вместе с вентиляцией по мере увеличения нагрузки либо когда мышцы исходно слабые или ослабевают за счет гиперинфляции и утомления. Для дальнейшего поддержания вентиляции на том же уровне требуется большее усилие. Определенный вклад в выраженность одышки при сохраняющейся нагрузке вносит утомляемость, но сегодня не существует способов адекватного прогнозирования ее развития.

Формальное измерение одышки на фоне возрастающей физической нагрузки становится все более популярным физиологическим методом оценки одышки. Вентиляционная емкость измеряется до и во время нагрузки, выраженность одышки определяется либо по шкале Борга, либо по визуально-аналоговой шкале. В 1970 г. для оценки выраженности ощущений во время физической нагрузки *Borg* впервые

описал шкалу, градуированную от 6 до 20 баллов [102]. Позже она была модифицирована в 10-балльную со словесными описаниями степени тяжести, соответствующей каждому баллу [73, 103]. Дополнительные пояснения в начале и конце шкалы обозначали реакцию на нагрузку, что облегчало оценку переносимости физической нагрузки и делало возможным сравнивать результаты у разных людей [104–105]. Для достоверности и специфичности измерений при пользовании шкалой следует обратить внимание на точность формулировок. Например, разные исследователи ставят перед пациентами задачу оценить в баллах "тяжесть одышки", "потребность в дыхании", "усилие при дыхании". Многочисленные работы доказали надежность и валидность шкалы Борга при балльной оценке одышки [37, 106–110]. Разработаны нормативные результаты для использования шкалы Борга при велоэргометрии с возрастающей нагрузкой.

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) представляет собой линию длиной, как правило, 100 мм, расположенную вертикально или горизонтально [111] на листе бумаги, с обозначениями крайних ощущений. Надписи на шкале не стандартизованы, но чаще используются такие фразы, как "совсем нет одышки", "чрезвычайно тяжелая одышка" [112], "нет ограничения дыхания" и "ограничение дыхания максимально выражено" [111]. Для оценки тяжести одышки измеряют расстояние от самой нижней точки шкалы (или от левого ее края при горизонтальном расположении) до точки, указанной пациентом. Показаны надежность и валидность ВАШ как метода измерения одышки [106, 109–110]. Обычные проблемы пациентов при использовании ВАШ состоят в плохо различимых линиях и надписях и в том, что пациенты часто забывают, как шкала ориентирована.

Оценка одышки с использованием стандартизованных протоколов не рассчитана на самостоятельную оценку пациентом уровня своей активности, но в то же время имеет свои ограничения. Например, в недавнем исследовании факторов, лимитирующих физическую активность, только 12 % пациентов прекратили нагрузку исключительно из-за дыхательного дискомфорта; 50 % в качестве причины, ограничивающей физическую активность, назвали сочетание одышки и дискомфорта в ногах [7]. Ясно, что оценка одышки при велоэргометрии или ходьбе по тредмилу дает возможность связать симптомы с физиологическими параметрами. Но в другое время одышка у того же пациента может быть связана совсем с другими причинами. Кроме того, выраженность одышки во время нагрузочного тестирования не отражает частоты возникновения, интенсивности и качества ощущений пациента вне клиники или лаборатории. Частоту можно оценить, если указать на концах ВАШ "ни разу" и "все время". Под интенсивностью подразумевают степень, в которой данный симптом беспокоит пациента. Качество оценивается путем выбора пациентом описательных характеристик его дыха-

тельного дискомфорта. Оценка терминов, используемых пациентом для описания его одышки, имеет большое значение как для дифференциальной диагностики одышки, так и для выбора терапии, направленной на специфические механизмы, участвующие в возникновении этого признака. В настоящее время нет ни одного теста, адекватно учитывающего все эти характеристики одышки.

Одышка и качество жизни: расширенное понятие

Во многих случаях жалобы пациента превышают степень патофизиологических изменений или значительно отличаются от нее [113, 114]. Кроме того, пациенты с одышкой предъявляют множество жалоб, которые зависят от демографических показателей и социально-культурного уровня. Причина этих различий заключается не только в активном восприятии респираторных сигналов (например, о достигнутом уровне вентиляции), но и в многочисленных коллатеральных физиологических сигналах (например, усталость, мышечная боль, нехватка воздуха). Восприятие симптома — сложный процесс, включающий в себя пути, благодаря которым человек ощущает и оценивает симптом с точки зрения его причины и последствий. Другими словами, полная оценка одышки состоит из осознания, отношения и поведения, что все вместе отражает понимание пациентом своей болезни и ответную реакцию на нее.

Comroe [115] 40 лет назад сделал наблюдение, что одышка включает в себя как восприятие, так и ответную реакцию на неприятный раздражитель. С целью измерения физической, эмоциональной, социальной и профессиональной активности в повседневной жизни на фоне заболевания разработаны показатели качества жизни. Было доказано, что улучшение этих показателей у некоторых пациентов не зависит от тяжести заболевания. Вопросники такого типа в контексте влияния болезни на жизнь пациента обычно оценивают и одышку.

Вопросник хронических респираторных заболеваний (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire — CRQ*), разработанный Guyatt et al. [116], состоит из 20 пунктов, оценивающих 4 критерия болезни: одышку, усталость, эмоциональную сферу и профессиональные навыки. Вопросник заполняется исследователем (интервьюером). Первое заполнение требует 15–25 мин, при повторных опросах требуется меньше времени. Для оценки одышки пациента просят выбрать 5 самых обременительных видов физической нагрузки, которые провоцировали одышку в последние 2 нед. После этого пациент определяет тяжесть одышки по 7-балльной шкале. Выбранные пациентом виды физической нагрузки, разумеется, индивидуальны, что затрудняет сравнение результатов опроса разных больных. Опубликованы данные о надежности и валидности вопросника *CRQ* [116].

Респираторный вопросник Святого Георгия (*the Saint George Respiratory Questionnaire — SGRQ*) —

состоящая из 76 пунктов анкета, оценивающая 3 раздела: симптомы, активность и влияние болезни на повседневную жизнь. Вопросник заполняется пациентом; время, необходимое для его заполнения, — 20 мин. Одышка не оценивается отдельно, она включена в перечень симптомов наряду с информацией о кашле, мокроте и хрипах. Вопросник *SGRQ* переведен на несколько языков, подтверждены его надежность и валидность [117].

Одышка часто влияет на многие стороны поведения человека, включая функциональный статус. Специально для оценки влияния дыхательных нарушений на функциональные возможности больного при повседневной активности разработаны 2 шкалы. Во-первых, это Вопросник легочного функционального статуса и одышки (*Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire — PFSDQ*), который заполняется пациентом, что занимает от 10 до 15 мин, и оценивает одышку и функциональный статус независимо друг от друга. Пациент оценивает свои способности выполнять различные виды деятельности, а также тяжесть связанной с этим одышки. Кроме этого, общая выраженность одышки характеризуется по трем вопросам, которые составляют общую шкалу одышки на основе шкалы одышки при нагрузке. Доказаны надежность и валидность вопросника *PFSDQ* [118].

Вторая шкала — шкала легочного функционального статуса (*Pulmonary Functional Status Scale — PFSS*) — вопросник, заполняемый пациентом и оценивающий ментальные, физические и социальные функции больного ХОБЛ [119]. Заполнение вопросника занимает 20 мин; одышка оценивается в баллах относительно нескольких видов деятельности. Для этих шкал также исследованы надежность и валидность [119, 120]. Оценка методов, применяемых пациентом для устранения симптомов болезни, представляет собой еще одну составляющую качества жизни.

Резюме

Оценка одышки — важный раздел в обследовании и лечении пациентов. Хотя основными моментами обследования больного остаются сбор анамнеза и врачебный осмотр, значительные успехи были достигнуты в оценке одышки. Выработаны стандартные методики для установления взаимосвязи между одышкой и определенным уровнем физической активности. Кроме того, созданы дополнительные методы для сопоставления тяжести одышки с кардиологическими и легочными ответными реакциями при нагрузочном тестировании. Методики, учитывающие влияние одышки на качество жизни, пока не стали рутинной частью сбора анамнеза и врачебного осмотра, но уже продемонстрировали немаловажную роль в клинике и пульмонологической реабилитации. Некоторые вопросники для оценки одышки могут заполняться самим пациентом, для

некоторых необходим интервьюер; вопросники и шкалы значительно различаются по времени, требуемому для заполнения и подсчета баллов. Какой подход к измерению одышки следует использовать? Ответ на этот вопрос полностью зависит от цели исследования.

Лечение одышки

Физиологическое обоснование лечения одышки уходит корнями в обсуждение механизмов, лежащих в основе затрудненного дыхания. При заболеваниях, сопровождаемых одышкой, часто усиливается амплитуда двигательных эфферентных сигналов, исходящих из регулирующего центра, в зависимости от степени превалирующей внутренней механической нагрузки (или импеданса); а взаимосвязь эфферентных двигательных команд и механической ответной реакции дыхательной системы (например, степень нейромеханической диссоциации, см. раздел "Патофизиология одышки") меняется по-разному. Отсюда следует, что любое терапевтическое вмешательство, которое уменьшает вентиляционные потребности, снижает механическую нагрузку (что увеличивает вентиляционную емкость) либо стимулирует ослабленные инспираторные мышцы, должно уменьшать одышку за счет снижения двигательных эфферентных сигналов и / или за счет уменьшения нейромеханической диссоциации. Следовательно, лечение, направленное на центральное восприятие одышки, также должно облегчить дыхательный дискомфорт, связанный с этими патофизиологическими изменениями.

В свете вышеизложенного, лечение одышки направлено скорее на ее патофизиологические механизмы, чем на конкретную болезнь. На сегодняшний день установлено, что многие терапевтические методы способны уменьшить одышку, воздействуя на разные механизмы (таблица). Каждый метод лечения в большей степени направлен на одни механизмы, и в меньшей — на другие. Кроме того, незначительные изменения различных физиологических и психологических показателей в результате лечения могут приводить к клинически значимому снижению выраженности симптомов. К сожалению, в этой проблеме нашего понимания механизмов и лечения остается множество невыясненных вопросов. Например, насколько важно психологическое лечение, по сравнению с патогенетическим, для уменьшения одышки в различных конкретных ситуациях? Существует ли лекарство, способное ослабить одышку без уменьшения вентиляции? Несмотря на то, что для ответа на эти вопросы требуется большая исследовательская работа, очевидна эффективность подхода, связывающего механизмы одышки с методами лечения.

Таблица
Направления лечения и их связь с патофизиологическими механизмами

Патофизиологические механизмы	Терапевтические мероприятия
Уменьшение вентиляционных потребностей	
Уменьшение метаболической нагрузки	Физические тренировки: повышение эффективности выведения CO ₂
	Длительная кислородотерапия
Снижение центральной регуляции	Длительная кислородотерапия
	Фармакологические препараты: опиаты анксиолитическая терапия
	Изменение афферентной легочной информации: вибрация вентиляция легких ингаляционные фармакологические препараты холодный воздух
	Повышение эффективности выведения CO ₂ : изменение дыхательного паттерна
Снижение вентиляционного импеданса	
Уменьшение гиперинфляции легких	Хирургическая редукция объема легочной ткани: постоянное положительное давление в дыхательных путях
Снижение резистивной нагрузки	фармакологические препараты
Улучшение функции инспираторных мышц	Питание
	Тренировка инспираторных мышц
	Положение тела
	Парциальная респираторная поддержка
	Минимальное использование стероидов
Изменение центрального восприятия одышки	Обучение больных
	Когнитивно-поведенческие подходы
	Снижение чувствительности к одышке
	Фармакологические препараты

Уменьшение вентиляционных потребностей

При многих кардиопульмонологических заболеваниях в покое и особенно на фоне физической нагрузки вентиляция превышает нормальный уровень [123–125]. Повышение V_E , выражаемое либо в абсолютных величинах, либо как часть максимальной вентиляционной емкости (MVC), хорошо коррелирует с балльной оценкой одышки при физической нагрузке [126–127]. У многих пациентов с легочной патологией вентиляционный ответ на нагрузку усилен, что вызывает преждевременное достижение их предельной MVC, которая снижена, и это серьезно ограничивает физические возможности больных [128, 129]. Лечебные мероприятия, снижающие V_E либо повышающие вентиляционную емкость, могут облегчать одышку при нагрузке и повышать физическую выносливость за счет более позднего достижения предельно возможной MVC. На практике любое лечение, которое при данном уровне физической нагрузки уменьшает продукцию CO_2 (V_{CO_2}), объем физиологического "мертвого" пространства (V_D / V_T), артериальную гипоксемию, метаболический ацидоз и снижает артериальное напряжение CO_2 , будет уменьшать V_E и облегчать одышку.

Снижение метаболической нагрузки

Физические тренировки

Последние исследования показали, что у больных ХОБЛ при нагрузке низкой мощности развивается выраженная лактатемия [63, 130]. Также доказано, что целенаправленная высокоинтенсивная физическая тренировка у больных со среднетяжелой ХОБЛ увеличивает аэробную емкость организма и тормозит скорость возрастания уровня лактата с соответствующим снижением V_E [131]. Контролируемые исследования показали, что на фоне физических тренировок снижается одышка при нагрузке и увеличивается физическая толерантность, даже у больных с далекозашедшим заболеванием [132, 133]. Уменьшение одышки — многофакторная проблема, но в исследовании с использованием регрессионного анализа множества независимых физиологических показателей было показано, что снижение V_E при повышении мощности нагрузки достоверно прогнозировалось единственным показателем — изменением балльной оценки одышки по шкале Борга в результате физической тренировки [133]. Уменьшение V_E достигалось первоначально за счет снижения частоты дыхания при небольших изменениях дыхательного объема (V_T) [133].

Контролируемая физическая тренировка может привести к умеренному, но стабильному уменьшению субмаксимальной V_E (от 4 до 6 л / мин) при отсутствии снижения уровня лактата в крови. В этой ситуации уменьшение вентиляционных потребностей, вероятно, связано с возрастающей эффективностью дыхания, определяемой как V_{CO_2} , и потребле-

нием кислорода (VO_2), которые в результате тренировок значительно уменьшаются при той же мощности нагрузки [133]. С другой стороны, нельзя не учитывать изменения центрального восприятия дыхательного дискомфорта, т. е. снижения чувствительности к одышке (см. ниже). На сегодняшний день доказано, что добавление физической тренировки может существенно улучшать состояние больных ХОБЛ, у которых оптимальная фармакологическая терапия не снижала одышку.

Ингаляции кислорода во время физической нагрузки

Ингаляции кислорода у больных с хроническими легочными заболеваниями также снижают уровень лактата в крови и V_E . В многочисленных исследованиях показано, что облегчение одышки у больных, получающих кислородотерапию, происходит пропорционально снижению V_E [72, 134]. В одном исследовании были получены данные, что уменьшение одышки при нагрузке, определяемое в баллах, у больных ХОБЛ, получавших кислород, почти полностью объяснялось уменьшением V_E и было связано со снижением уровня лактата в крови [134]. Аналогичные результаты получены у больных с интерстициальными заболеваниями легких [135].

Снижение центральной регуляции

Кислородотерапия

У больных с одышкой можно уменьшить вентиляцию непосредственным снижением интенсивности двигательных эфферентных сигналов от регулирующего центра, независимо от состояния метаболизма (т. е. без уменьшения ацидоза). Например, кислородотерапия может снизить V_E за счет подавления гипоксической регуляции, что осуществляется через периферические хеморецепторы каротидных тел [136–142]. Доказано, что снижение активности хеморецепторов и соответствующее уменьшение V_E являются первичным механизмом, объясняющим облегчение одышки во время ингаляции кислорода как в покое, так и при физической нагрузке у пациентов с различными легочными заболеваниями [142, 143]. Хотя некоторые исследователи продемонстрировали, что облегчение одышки на фоне кислородотерапии связано с уменьшением V_E , другие считают, что одышка ослабевает до изменений V_E либо при небольших ее изменениях [78, 141], и предполагают роль других факторов, таких как изменение реакции пациента на одышку либо не прямое торможение центральной регуляции. Так, кислород может замедлять повышение легочного артериального давления на фоне нагрузки и тем самым уменьшает афферентную импульсацию в дыхательный центр. Кислород также улучшает функцию дыхательных мышц, поскольку при этом требуется меньшая эфферентная импульсация независимо от уровня V_E . Соприкосновение потока воздушной смеси с кожей лица и слизистой носа при ингаляции кислорода тоже уменьшает

ощущение одышки за счет не вполне понятных механизмов с участием афферентных сигналов от кожных нервных окончаний [144, 145].

Хотя кислородотерапия быстро уменьшает одышку при нагрузке, нельзя точно прогнозировать индивидуальную реакцию на кислород. У пациентов, отвечающих на кислород, кислородотерапия при нагрузке может быть использована в дополнение к физической тренировке либо чтобы дать пациенту возможность расширить повседневную активность и избежать ухудшения состояния дыхательных мышц. У больных в терминальном состоянии ингаляционный кислород может снизить тяжесть одышки в покое, предположительно за счет вышеупомянутого механизма [146]. К сожалению, влияние длительной кислородотерапии на хроническую одышку при физической активности и на качество жизни не подвергалось систематическому изучению; также нет ясности в отношении места такого лечения в клинической практике. Длительная кислородотерапия не дает ожидаемого эффекта у больных, чье состояние не отвечает конкретным физиологическим критериям (PaO_2 — 55 мм рт. ст. либо 56–59 мм рт. ст. в сочетании с полицитемией или легочным сердцем). Другая проблема, связанная с длительной кислородотерапией, заключается в неудобстве и большом весе систем доставки кислорода, а также в том, что использование их указывает, по мнению окружающих, на инвалидность пациента.

Назначение кислорода проблематично само по себе. В идеале скорость потока кислорода должна соответствовать тяжести гипоксемии в каждый момент времени и максимально снижать одышку при физической активности. Если высокая скорость потока (например, 4–6 л / мин) оптимальна для коррекции гипоксемии и облегчения одышки на фоне домашней активности, ее может быть недостаточно при выходе из дома. Транстрахеальное введение кислорода может в большей степени облегчать одышку, чем назальное введение при той же степени коррекции гипоксемии. Это может быть связано с дополнительными механизмами, включающими в себя уменьшение V_E [147], снижение работы дыхания и, возможно, стимуляцию потоковых рецепторов в проксимальных дыхательных путях [148].

Фармакологическая терапия

Лекарственные препараты используются как средства уменьшения одышки, предположительно за счет изменения центральной чувствительности либо за счет известного торможения дыхательной активности. С этой целью исследованы 2 вида препаратов: опиаты и анксиолитики.

Опиаты являются известными дыхательными депрессантами, которые снижают прохождение нервных сигналов по центральной нервной системе и, как было показано, уменьшают V_E и в покое, и на субмаксимальном уровне физической нагрузки (часто с сопутствующим повышением артериального PCO_2) [149].

Показано, что при острой бронхоконстрикции вырабатываются эндогенные опиоиды, которые влияют на ощущение одышки [150]. Кроме того, опиаты уменьшают одышку за счет притупления реакций больного, благодаря чему респираторные ощущения при том же уровне стимуляции снижаются. Многие исследователи показали, что опиаты быстро облегчают одышку и улучшают физические возможности больных ХОБЛ [151–153]. Несмотря на положительные эффекты опиатов, пока недостаточно данных для рекомендации их регулярного использования при острой одышке в схемах долговременного ведения больных с одышкой [152]. Учитывая хорошо изученные побочные эффекты опиатов, в т. ч. и гиперкапническую дыхательную недостаточность, изменения ментального статуса, запоры, тошноту, рвоту, сонливость, развитие зависимости и, возможно, снижение сатурации кислорода во время сна, следует проявлять осторожность при назначении этих препаратов. Тем не менее эти лекарства имеют место в лечении пациентов с терминальной стадией ряда заболеваний.

После открытия опиоидных рецепторов в чувствительных нервах респираторного тракта возрос интерес к ингаляционному назначению опиатов. Было доказано, что ингаляционный морфин при связывании с этими рецепторами уменьшает дыхательные ощущения. Однако ограниченные на сегодняшний день сведения демонстрируют, что местное назначение опиоидов, таких как небулизированный морфин в малых дозах, не уменьшает одышку при физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ и интерстициальными заболеваниями легких [154].

Анксиолитики потенциально могут уменьшать одышку за счет угнетения вентиляционного ответа на гипоксию и гиперкапнию [152, 155–157], а также за счет изменения эмоциональной реакции на одышку. Однако несколько контролируемых исследований с различными бензодиазепинами не смогли продемонстрировать стабильного снижения одышки, по сравнению с плацебо, кроме того, отмечалась плохая переносимость препаратов [155–157]. Недостатками этих исследований являются малые размеры выборки и отсутствие сведений о том, страдали ли эти больные, кроме затруднений дыхания, избыточной тревожностью. Тем не менее учитывая высокую частоту тревожности у пульмонологических больных с одышкой, целесообразно исследовать влияние анксиолитической терапии в отдельных ситуациях, особенно у пациентов с сопутствующими тревожными состояниями или респираторными паническими атаками, тщательно мониторируя клинический ответ и побочные эффекты.

Изменение афферентной легочной информации

Одна из стратегий лечения одышки состоит в изменении передачи афферентной информации в регулирующий центр. Во время вдоха активируется множество чувствительных рецепторов: в центральных

дыхательных путях (потоковые рецепторы), легочной паренхиме (рецепторы растяжения), грудной стенке (мышечные веретена, рецепторы суставов, сухожилий), и афферентная информация передается обратно в центральную нервную систему. Теоретически дыхательный дискомфорт возникает при нарушении связи между эфферентными нервными импульсами от головного мозга к дыхательным мышцам и афферентными путями. Лечебные мероприятия, стимулирующие рецепторы во всей дыхательной системе и изменяющие передачу афферентной информации в регулирующий центр, потенциально уменьшают одышку.

Сегодня существует мало доказательств, подтверждающих роль периферических механорецепторов дыхательных путей и легких в возникновении одышки при легочной патологии [49, 158–160]. В исследованиях показано, что юкстакапиллярные J-рецепторы демиелинизированных С-волокон активируются в ответ на застой в сосудах или механические раздражения при скоплении интерстициальной жидкости, что, по крайней мере у животных, приводит к тахипноэ [157, 158]. Вместе с тем роль вагусных афферентных сигналов в возникновении гипервентиляции пока проблематична, особенно, с учетом данных об отсутствии изменений вентиляции при физической нагрузке у лиц с посттрансплантационной денервацией вагуса [159]. Также и блокада вагуса по-разному воздействует на одышку [49], и ингаляции аэрозолей местных анестетиков оказывают непостоянное влияние на одышку у больных с рестриктивными заболеваниями легких [160] и у здоровых лиц [161].

Недавно доказано, что активация периферических механорецепторов (эргорецепторов) в ответ на возрастающее накопление метаболитов в патологически измененной периферической скелетной мускулатуре может стимулировать симпатическую нервную систему и вызывать избыточный вентиляционный ответ на физическую нагрузку у больных со стабильной хронической застойной сердечной недостаточностью [162–164]. Стимуляция эргорецепторов при метаболических нарушениях в патологически измененных периферических мышцах может усилить ощущение как дискомфорта в ногах, так и одышки за счет увеличения вентиляции. Существует предвзятая информация, что активация эргорецепторов может благотворно влиять на физическую тренировку с последующим снижением вентиляции, по крайней мере у больных с хронической застойной сердечной недостаточностью [164]. Однако роль эргорецепторов в возникновении неадекватно высокой V_E и патологических симптомов на фоне нагрузки при хронической легочной патологии пока не изучена.

Несмотря на скудную информацию о роли периферических механорецепторов в возникновении одышки, некоторые лечебные стратегии направлены на уменьшение одышки путем воздействий на аффе-

рентную информацию. Однако сведения об эффективности этих воздействий различны. Некоторые методы, направленные на стимуляцию механорецепторов, предполагают вибрационное воздействие на грудную стенку, изменение скорости вентиляторных потоков либо режима вентиляции, ингаляции лидокаина, бупивакаина, опиатов, использование вентиляторов.

Вибрация

Механизм, посредством которого вибрация грудной стенки уменьшает одышку, неясен, но предполагается, что эффект обусловлен прямым воздействием афферентных импульсов от межреберных мышц к мозговому центру [42], рефлекторным подавлением респираторных импульсов от ствола головного мозга либо уменьшением ощущения усилия. Исследования показали, что воздействие вибрации на межреберные мышцы снижает одышку у здоровых лиц, у которых одышка создавалась путем резистивной нагрузки на вдохе, у больных ХОБЛ с гиперкапнией и одышкой в покое и у пациентов с ХОБЛ и острой гиперкапнией [42, 165, 166]. *Sibuya et al.* [42] продемонстрировали, что вибрация грудной стенки на вдохе, вызывающая вибрацию сокращающихся дыхательных мышц, уменьшает одышку и делает дыхание более медленным и глубоким у больных с тяжелыми хроническими заболеваниями органов дыхания и одышкой в покое. Но фазовая вибрация грудной стенки оказывает незначительное воздействие на пациентов с менее тяжелой ХОБЛ, у которых в покое одышка небольшая либо совсем отсутствует. Кроме того, этот эффект имеет терапевтическое "окно", поскольку воздействие вибрации на межреберные мышцы вне фазы вдоха, наоборот, усиливает одышку [42], а вибрация грудной стенки во время быстрого нарастания одышки на фоне физической нагрузки мало влияет на дыхательный дискомфорт [166].

Искусственная вентиляция легких

Пациенты с дыхательной недостаточностью, подключенные к аппарату для искусственной вентиляции, часто жалуются на дыхательный дискомфорт, несмотря на значительное уменьшение работы дыхания. Искусственная вентиляция легких исторически была предназначена для создания V_E , обеспечивающей необходимые для адекватного газообмена V_T и давление в дыхательных путях. Режимы искусственной вентиляции и скорости воздушных потоков потенциально воздействуют на одышку. Использование респираторной поддержки давлением, как предполагают некоторые исследователи, является наиболее удобной для больного формой и приводит к уменьшению одышки по сравнению с объемной вентиляцией [167–169]. Доказательств этому немного и только эмпирические, поэтому требуются дальнейшие исследования [170]. *Manning et al.* [60] продемонстрировали, что скорость инспираторных потоков и, предположительно, стимуляция потоко-

вых рецепторов в центральных дыхательных путях могут во многом определять комфортность дыхания, т. е. при искусственной вентиляции одышка может уменьшаться за счет активации афферентной обратной связи из крупных дыхательных путей. *Kollefet al.* [171] показали, что одышка, вызванная назначением транстрахеального кислорода со скоростью 4 л / мин, значительно уменьшалась при трахеальной анестезии; это позволяет предположить, что можно менять активность чувствительных к потокам трахеальных рецепторов.

Ингаляционная лекарственная терапия

Использование ингаляционных лекарственных препаратов может уменьшать одышку у отдельных пациентов с легочной патологией. Ингаляционный лидокаин или бупивакаин могут изменять афферентную информацию от легочных рецепторов. Лечебное воздействие ингаляционных "-каинов" на одышку у пациентов с ХОБЛ и интерстициальными заболеваниями легких не подтверждено документально [161, 162, 172], но у больных с астмой было отмечено улучшение. Аналогичным образом, экспериментальные исследования по назначению низких доз опиатов через небулайзер не приводили к существенному снижению одышки при физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ или интерстициальными заболеваниями легких [173]. Результаты этих немногочисленных исследований варьируются из-за различий в исследовательских методиках. Более того, в большинстве описанных случаев небулизированные опиаты использовали в качестве паллиативных средств в терминальной стадии легочного заболевания [174–178] и положительный эффект в этих случаях мог объясняться скорее системной абсорбцией препарата, а не топической стимуляцией легочных рецепторов. Хотя существует теоретическое и клиническое обоснование использования ингаляционных и небулизированных опиатов и лидокаина, получено очень мало эмпирических и экспериментальных доказательств, чтобы рекомендовать их применение в практике.

Холодный воздух

Клинические наблюдения показали, что движение холодного воздуха от вентилятора облегчает одышку у легочных больных. Стимуляция механорецепторов кожи лица либо снижение температуры кожи лица, достигаемые при активации тройничного нерва, могут влиять на афферентную обратную импульсацию в головной мозг и менять восприятие одышки. Показано, что холодный воздух уменьшал одышку у здоровых добровольцев при гиперкапнии и инспираторной резистивной нагрузке [144]. В соответствующем исследовании вклад рецепторов ротовой и носовой слизистых в одышку был изучен на здоровых людях и на больных ХОБЛ. Ингаляция теплого увлажненного воздуха через рот, а также местная анестезия слизистой оболочки ротовой полости, снижа-

ющие активность потоковых и температурных рецепторов, уменьшают одышку у здоровых лиц [179]. Поток воздуха, касающийся лица и носовой слизистой при ингаляции кислорода, также уменьшает одышку [140, 141]. Хотя эффект охлаждения кожи лица не исследовался у больных ХОБЛ, клинические сообщения об уменьшении одышки у этих пациентов и исследования на здоровых добровольцах позволяют предположить, что охлаждение кожи лица может применяться в лечении одышки.

Повышение эффективности выведения CO_2

Физиологическое "мертвое" пространство (V_D / V_T) у пациентов с разнообразными легочными заболеваниями (интерстициальные заболевания легких, ХОБЛ, заболевания периферических сосудов) возрастает как в покое, так и при физической нагрузке из-за вентиляционно-перфузионных (V / Q) нарушений. В отличие от здоровых лиц, у которых V_D / V_T уменьшается по мере перехода от состояния покоя к пиковой нагрузке, поскольку при этом нормализуется соотношение V / Q , у больных с легочной патологией V_D / V_T часто не снижается, в частности из-за ограничения ответных изменений V_T . Теоретически любое лечебное воздействие, которое устраняет или уменьшает механическое ограничение в растяжении легких (т. е. улучшает инспираторную или жизненную емкость), может приводить к более глубокому и медленному дыханию во время нагрузки, что уменьшит относительное "мертвое" пространство и повысит эффективность выведения CO_2 .

Изменение дыхательного паттерна

При ХОБЛ уменьшение динамической гиперинфляции легких с помощью бронходилататоров [180] либо хирургической редукции объемов, т. ч. и при булэктомии [181], увеличивает инспираторную емкость и улучшает дыхательный паттерн и, в свою очередь, снижает вентиляционные потребности [182]. Аналогичным образом, терапия стероидами у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких может повышать жизненную емкость и потенциально приводить к более медленному и глубокому дыханию во время физической нагрузки [182].

Дыхательная гимнастика, т. ч. диафрагмальное дыхание и дыхание через неплотно сомкнутые губы, облегчает одышку у пациентов с обструктивными заболеваниями легких. Хотя ранние исследования показали, что эти методы уменьшают частоту дыхания, повышают V_T и нормализуют V / Q [183–185], их эффективность в облегчении одышки очень вариабельна у разных пациентов. Многие больные во время физических тренировок придерживаются медленного глубокого дыхания, но, оказываясь без медицинского наблюдения, быстро возвращаются к спонтанному частому и поверхностному дыханию. Кроме того, частое поверхностное дыхание, свойственное пациентам с обструктивными и рестриктивными

заболеваниями легких, вероятно, представляет собой оптимальный компенсаторный вариант для уменьшения внутренней механической нагрузки в респираторной системе (эластической нагрузки).

Снижение вентиляционного импеданса

Поскольку снижение вентиляционных потребностей может облегчить одышку, снижение вентиляционного импеданса уменьшает дыхательный дискомфорт у пациентов с хроническими заболеваниями легких. Минимизация вентиляционного сопротивления механическим, фармакологическим либо хирургическим путем имеет целью улучшить механику дыхания за счет уменьшения гиперинфляции и сопротивления потоку воздуха.

Уменьшение гиперинфляции легких

В условиях ограничения экспираторного воздушного потока и возрастания вентиляционных потребностей (например, во время физической нагрузки или при гиперинфляции) интервал между эффективными дыхательными циклами недостаточен для восстановления баланса в респираторной системе. Следовательно, легочный объем в конце выдоха превышает объем, необходимый для создания баланса между эластической тягой грудной клетки и легких (т. е. пассивная ФОЕ). Это состояние называется динамической гиперинфляцией легких и, как показано, имеет серьезные механические и сенсорные последствия.

Динамическая гиперинфляция приводит к тому, что функциональный V_T смещается в верхнюю точку нелинейной взаимосвязи между давлением и объемом в дыхательной системе, где эластическая нагрузка наиболее значима. Более того, положительное давление в дыхательных путях в конце выдоха, так называемое внутреннее ПДКВ, создает дополнительную пороговую инспираторную нагрузку на дыхательные мышцы, которую необходимо преодолевать в начале каждого дыхательного цикла. Динамическая гиперинфляция также ведет к значительному механическому ограничению объемов, что проявляется повышением соотношения между V_T и инспираторной емкостью в покое и при небольших физических нагрузках у больных с выраженным ограничением экспираторного воздушного потока. Показано, что динамическая гиперинфляция является независимым фактором, способствующим возникновению одышки при ХОБЛ [76], вероятно, за счет возрастания инспираторного усилия и сопутствующей нейромеханической диссоциации в дыхательной системе. Соответственно, любое лечебное мероприятие, уменьшающее гиперинфляцию или противодействующее ее негативным механическим эффектам (например, постоянное положительное давление в дыхательных путях), разгрузит дыхательные мышцы и улучшит работу нервно-мышечного аппарата и, таким образом, уменьшит одышку.

Хирургическое уменьшение легочных объемов

У отдельных больных с крупными буллами (более $\frac{1}{3}$ объема половины грудной клетки) после сочетанной односторонней буллэктомии и хирургической редукции легочных объемов одышка уменьшается за счет уменьшения объема прооперированного легкого [186]. Аналогичным образом показано, что облегчение одышки после двухстороннего хирургического уменьшения легочных объемов у больных с выраженной гиперинфляцией на фоне эмфиземы происходит благодаря уменьшению динамической гиперинфляции и улучшению работы дыхательной мускулатуры [187]. Ослабление симптоматики и улучшение переносимости физической нагрузки после хирургической редукции объема легочной ткани отражает нормализацию механики грудной клетки, повышение эластической тяги легких с уменьшением ограничения экспираторного воздушного потока и у некоторых пациентов — снижение вентиляционных потребностей в результате повышения сатурации артериальной крови [188, 189]. Хирургическое вмешательство показано больным с выраженной гиперинфляцией, у которых, несмотря на оптимальную фармакологическую терапию и реабилитационные мероприятия, сохраняется тяжелая инвалидизирующая одышка. Однако, несмотря на хорошие краткосрочные результаты, четкость критериев отбора и совершенствование хирургической техники, окончательное место хирургического уменьшения объема легочной ткани у больных ХОБЛ требует дальнейшего изучения.

Постоянное положительное давление в дыхательных путях

Невысокое постоянное положительное давление в дыхательных путях (*continuous positive airway pressure* — *CPAP*), как было показано, уменьшает одышку при острой бронхоконстрикции у больных астмой [190] и у пациентов, отлучаемых от аппарата искусственной вентиляции легких [191], а также во время физической нагрузки у больных с тяжелой ХОБЛ [192–194]. *CPAP*, вероятно, облегчает одышку, создавая противовес инспираторной пороговой нагрузке на инспираторные мышцы (вторичной по отношению к динамической гиперинфляции) [193] и уменьшая нейромеханическую диссоциацию. У больных с обструктивными легочными заболеваниями и повышением внутреннего ПДКВ следует осторожно подбирать уровень *CPAP* до индивидуального максимального положительного результата. На практике максимальный эффект обычно достигается при уровне чуть ниже, чем измеренное внутреннее ПДКВ пациента. Создание ПДКВ, превышающего инспираторную пороговую нагрузку, будет способствовать дальнейшему увеличению гиперинфляции, усилению симптоматики и высокому риску баротравмы.

Снижение резистивной нагрузки

Резистивная нагрузка на дыхательные мышцы при обструктивных заболеваниях легких возрастает в резуль-

тате сужения просвета дыхательных путей за счет воспалительного процесса в них либо в результате уменьшения эластической тяги легких за счет снижения эластических свойств дыхательных путей и их компрессии при эмфиземе. Такая повышенная нагрузка ощущается как дыхательный дискомфорт. Лечебные мероприятия, снижающие резистивную нагрузку путем устранения бронхоконстрикции или путем уменьшения воспалительного процесса и отека в дыхательных путях, потенциально уменьшают одышку. Влияние фармакологических препаратов на сопротивление дыхательных путей пока находится в стадии исследования.

Фармакологическая терапия

Теоретически использование стероидов должно облегчать одышку благодаря уменьшению воспаления и отека в дыхательных путях. Бронходилататоры могут снизить резистивную нагрузку при астме или у больных ХОБЛ с обратимой бронхоконстрикцией. Уменьшение одышки на фоне бронхолитической терапии слабо коррелирует с улучшением спирометрических показателей. Следовательно, взаимосвязь между уменьшением острой одышки, оцененной в баллах, и динамикой ОФВ₁ — нелинейная, и у некоторых пациентов одышка значительно уменьшается после обычного увеличения скорости экспираторных потоков [126, 195–198]. Таким образом, спирометрические изменения на фоне ингаляционных бронходилататоров не всегда точно прогнозируют отдаленный клинический эффект этих препаратов.

Ингаляционные β_2 -агонисты, ингаляционные антихолинергические препараты и пролонгированные теофиллины, как было показано в рандомизированных контролируемых исследованиях, уменьшают одышку у больных со стабильной ХОБЛ. Например, терапия теофиллинами имеет дозозависимую связь с улучшением переносимости физических нагрузок в тесте с 6-минутной ходьбой и снижением внутригрудного объема газа [199]. Аналогичным образом, облегчение одышки после терапии β_2 -агонистами (альбутерол) коррелирует с уменьшением функционирующих легочных объемов и исчезновением нейромеханической диссоциации [72]. Уменьшение респираторной симптоматики на фоне β_2 -агонистов, повышающих ОФВ₁ примерно на 300 мл, может быть первично связано со снижением легочных объемов.

Улучшение функции дыхательных мышц: сила и выносливость

Одышка связана со слабостью и усталостью дыхательных мышц [200]. Как говорилось ранее, ХОБЛ характеризуется гиперинфляцией — состоянием, при котором дыхательные мышцы работают в невыгодных механических условиях. Следовательно, их способность поддерживать давление может истощиться. Если давление, создаваемое инспираторными мышцами, достигает максимально возможного

уровня, одышка усиливается. Снижение вентиляционных потребностей и импеданса в конечном счете улучшает работу дыхательной мускулатуры, но специальные лечебные стратегии, направленные на поддержание либо улучшение функции дыхательной мускулатуры, также могут облегчить одышку.

Питание

Изменения энергетического баланса дыхательных мышц как за счет снижения энергетического обеспечения мышц, так и за счет повышения энергетических потребностей дыхательной мускулатуры (или истощение запасов энергии в мышцах) [201, 202] могут приводить к слабости и усталости дыхательных мышц [203] и усилению одышки. При снижении веса тела уменьшаются масса диафрагмы [204, 205], размер волокон межреберных мышц [205], толщина грудинноключичнососцевидной мышцы [206] и возникает их утомляемость [207]. Примерно от 30 % до 50 % больных ХОБЛ имеют сниженный вес тела [208, 209] и соответственно сниженную массу, силу и выносливость дыхательных мышц [210, 211]. Значительное уменьшение подкожно-жировой клетчатки и низкая масса тела наблюдаются у пациентов с потерей веса > 10 % от идеального [212].

Некоторые исследователи продемонстрировали улучшение функции дыхательных мышц в ответ на усиление питания энтеральным либо парентеральным путем в течение короткого времени [213–215], а также пищевых добавок в контролируемых амбулаторных [214] и стационарных [215, 216] исследованиях. Другие исследователи показали эффективность амбулаторных программ, направленных на образование больных [217] и на распространение пищевых добавок [218, 219]. Вопрос о пищевых добавках остается спорным. Только несколько исследователей оценивали воздействие усиленного питания на одышку при ХОБЛ. В рандомизированном клиническом исследовании, изучавшем влияние 4-месячной программы усиленного питания на одышку, которую измеряли по шкалам ВАШ либо OCD, не получено значимого улучшения [213].

Тренировка дыхательной мускулатуры

Учитывая связь между дисфункцией дыхательных мышц и одышкой, улучшение работы дыхательной мускулатуры в результате тренировки инспираторных мышц (ТИМ) может уменьшить одышку. Мета-анализ 17 клинических исследований выявил ограниченный эффект ТИМ в отношении улучшения легочной функции, силы и выносливости дыхательных мышц, переносимости физической нагрузки и функционального статуса пациентов с ХОБЛ [220]. Вместе с тем доказано, что ТИМ при резистентном дыхании усиливает интенсивность одышки. *Harver et al.* [221] продемонстрировали стабильное улучшение индексов исходной и транзитной одышки при ТИМ. *Kim et al.* [222] показали, что у больных на фоне ТИМ с пороговой нагрузкой, составлявшей 30 %

от максимального инспираторного давления, уменьшилась выраженность одышки; в то же время те больные, кто использовал очень слабую нагрузку либо получал плацебо, также сообщали об уменьшении одышки. Для выяснения влияния ТИМ на одышку необходима систематическая оценка этого метода в разных подгруппах больных ХОБЛ.

Положение тела

В клинической практике хорошо известно, что больной ХОБЛ меняет положение тела для уменьшения одышки. Положение тела, при котором увеличивается давление в брюшной полости, может улучшить состояние и функцию дыхательных мышц. Положение с наклоном вперед увеличивает силу инспираторных мышц [223], повышает участие диафрагмы и уменьшает участие шеи и верхних реберных мышц в дыхании и устраняет парадоксальное брюшное дыхание, а также ослабляет одышку при ХОБЛ [224–226].

Парциальная респираторная поддержка

Использование неинвазивной вентиляции рассматривается как возможность разгрузки и отдыха дыхательных мышц у пациентов, у которых вентиляционные потребности составляют большую часть их вентиляционной емкости (например, при нервно-мышечной слабости либо тяжелой ХОБЛ). Парциальная респираторная поддержка может осуществляться как с положительным, так и с отрицательным давлением. Респираторная поддержка с отрицательным давлением по 5 ч в день 5 дней в неделю в течение 4 нед. улучшает состояние дыхательных мышц и уменьшает одышку [227]. Но и в контрольной группе, участвовавшей в программе легочной реабилитации, одышка также уменьшилась. Таким образом, несмотря на положительное влияние парциальной респираторной поддержки с отрицательным давлением на одышку, ее роль остается неясной.

Для создания положительного давления парциальная респираторная поддержка может применяться неинвазивно с использованием назальной или лицевой маски. У неинтубированных больных ХОБЛ, получавших назальную вентиляционную поддержку с положительным давлением (BiPAP) по 2 ч в день в течение 5 дней подряд, происходило существенное уменьшение одышки в покое [230]. Другие режимы положительного давления, такие как пропорциональная вспомогательная вентиляция, или CPAP, описанная ранее, снижают одышку при нагрузке и улучшают переносимость физической нагрузки у больных ХОБЛ [194, 231–233]. В настоящее время остается неясным, сохраняется ли эффект частичной вентиляционной поддержки в отдаленные сроки после ее применения.

Минимизация использования стероидов

Как было сказано ранее, стероиды могут оказывать положительное воздействие на легочных больных,

уменьшая воспалительный процесс в дыхательных путях и снижая вентиляционный импеданс, а также благодаря повышению жизненной емкости легких при интерстициальных легочных заболеваниях. С другой стороны, хорошо известно нежелательное влияние стероидов на мышцы, которое может свести к нулю клинический эффект прироста легочной функции [234–237]. Но большая часть информации о стероидной миопатии получена в исследованиях на моделях животных [238, 239], когда дозы препаратов часто превышали обычные клинические дозы, используемые у больных. В отношении человека до сих пор остается неясным, оказывают ли негативное влияние на мышцы у больных с астмой короткие курсы стероидов [240] либо длительное лечение низкими дозами (< 12 мг / сут.) [241]. Последние работы показывают, что у стероидозависимых больных астмой снижается выносливость инспираторных мышц, по сравнению с нестероидозависимыми астматиками и больными ХОБЛ [242]. Однако в других работах отсутствует взаимосвязь между кумулятивной дозой стероидов, принимаемой стероидозависимыми больными, и степенью снижения мышечной силы [243]. До получения более определенных результатов о влиянии стероидов на дыхательную мускулатуру при назначении этих средств для быстрого снижения одышки следует учитывать их потенциальный негативный эффект в виде слабости и истощения мышц.

Изменение центрального восприятия одышки

Разница в восприятии одышки частично является результатом воздействия когнитивных, эмоциональных и поведенческих факторов на осознание дыхательного дискомфорта (например, на фоне гипоксии, нагрузки) и на эмоциональное отношение к этому симптому. Когнитивно-поведенческие лечебные стратегии были разработаны для управления этими факторами, а также эмоциональной реакцией на ощущение одышки. Лечебные мероприятия, изменяющие центральное восприятие одышки, включают в себя расширение знаний больного о его заболевании, обучение приемам, облегчающим одышку: таким как релаксация, переключение внимания, прослеживание динамики симптома.

Когнитивно-поведенческие стратегии используются в клинической практике у больных с одышкой и помогают вселять в них уверенность в возможности управлять своими ощущениями [244, 245]. Убедительных данных об эффективности этих когнитивно-поведенческих подходов именно в лечении одышки пока недостаточно, но их успех в устранении других симптомов позволяет предположить, что они могут быть полезны и для больных с одышкой. Выбор конкретной стратегии ведения больного зависит от предполагаемого механизма одышки, возможностей и мотивации пациента выполнять врачебные рекомендации. При включении поведенческих подходов

в общепринятые реабилитационные пульмонологические программы одышка уменьшается в короткие сроки. В этих ситуациях вклад данного когнитивно-поведенческого подхода или стратегии самоконтроля в положительный результат лечения остается неизвестным.

Обучение

Практические врачи, занимающиеся пульмонологической реабилитацией, уверены, что информация о болезни и ее лечении дает пациенту возможность лучше понимать и контролировать свои ощущения, особенно одышку. Эффективность обучения больных для уменьшения одышки установлена только при бронхиальной астме [246]. Для больных ХОБЛ эффективность обучения не исследовалась систематически, кроме как в пульмонологических реабилитационных программах. Исключение составляет одно исследование *Sassi-Dambro et al.* [247], которые сравнивали информацию о методах лечения одышки и общеобразовательные лекции о здоровье. Однако исследователи не контролировали уровень знаний у больных и использование ими методов облегчения одышки [247]. Обучение методам самоконтроля (например, избегание триггеров, прослеживание динамики симптомов, регуляция приема лекарств, распознавание проблем по мере их появления), вероятно, повышает уверенность больных, поскольку они учатся контролировать свои ощущения. Эти знания изменяют восприятие одышки и, следовательно, улучшают ее переносимость.

Когнитивно-поведенческие подходы

Некоторые методики направлены на изменение эмоциональной реакции, т. е. тревожности и беспокойства, в ответ на болезненные проявления. Показано, что у пациентов с болевым синдромом отвлечение внимания, релаксация и расширение знаний об их болезни уменьшают интенсивность боли, улучшают ее переносимость и общее состояние. Одышка и тревожность, как было продемонстрировано, уменьшаются при переключении внимания, например, прослушивании музыки во время физической нагрузки [248]. Релаксационные тренировки также снижают интенсивность одышки, но этот эффект кратковременный [249, 250].

Прослеживание динамики болезненных ощущений помогает пациентам и врачам понять закономерности в их изменении, выявить факторы, усиливающие симптоматику, и влияние лечебных мероприятий на ощущение дискомфорта [251]. Неспособность некоторых пациентов точно оценивать изменения в состоянии дыхательных путей означает, что существует различная чувствительность к изменениям легочной функции. Для более успешных самооценки и самоконтроля можно сочетать мониторинг одышки с объективными измерениями физиологических параметров, например пиковой скорости выдоха [252].

Снижение чувствительности

Теоретически снижение чувствительности в результате искусственного создания более сильного, чем обычно, ощущения одышки в безопасных условиях должно повышать эффективность купирования симптома самим пациентом и, следовательно, порог чувствительности [253]. Точный механизм, лежащий в основе изменений одышки при подобных воздействиях, не зависящий от изменений V_E , неизвестен. Возможно, нагрузка в условиях контроля и врачебной поддержки помогает больному преодолеть опасения, тревогу и / или страх, связанные с одышкой при нагрузке. Наиболее эффективным средством снижения чувствительности к одышке предположительно являются физические тренировки [254].

Фармакологическая терапия

Опиаты и анксиолитики меняют восприятие болезненных ощущений. Как было сказано ранее, такое изменение восприятия притупляет ответную реакцию пациента на появление одышки. Из соображений безопасности эти препараты следует использовать строго индивидуально.

Подход к больному

Учитывая большое количество факторов и разнообразие патофизиологических механизмов, вызывающих дыхательный дискомфорт, наиболее рациональный подход к больному с одышкой — это определение конкретной причины одышки и разработка индивидуального лечебного плана. Для больных с хронической одышкой необходима также поведенческая оценка, в то время как план лечения будет требовать частого внесения поправок.

Оценку больного с одышкой следует начинать с тщательного анализа анамнестических данных,

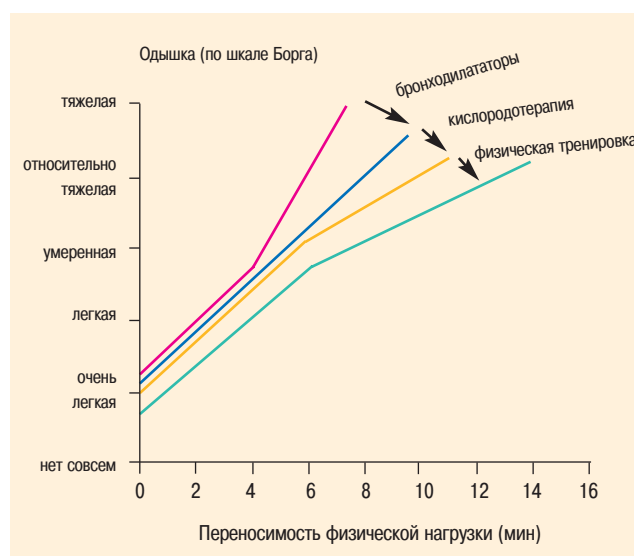


Рис. Графическое изображение гипотетического случая, иллюстрирующего суммарный эффект лечебных мероприятий, направленных на патофизиологические механизмы одышки

включая основные характеристики одышки: качество, интенсивность, продолжительность, частоту и переносимость. Качество дыхательного дискомфорта следует описывать словами пациента и, если необходимо, использовать фразы из вопросников по одышке [3–6]. При этом исследователь должен иметь в виду, что пациент может испытывать несколько видов одышки, и разные обстоятельства могут вызывать разные комбинации ощущений. Такие качественные характеристики помогают понять патофизиологические механизмы, лежащие в основе дыхательного дискомфорта, и, как было показано, являются достаточно достоверными [8].

Определив качество дыхательного дискомфорта, исследователь должен попытаться измерить выраженность ощущений пациента, частоту их возникновения, длительность и сопутствующие эмоциональные реакции. Также важно выяснить обычные виды активности, провоцирующие одышку. Дискретные шкалы, по-видимому, являются наиболее простыми в использовании в клинической практике, хотя ВАШ тоже приемлема, особенно при сравнении различных ощущений либо одного и того же ощущения в разных ситуациях. После измерения выраженности одышки исследователь должен установить влияние дыхательного дискомфорта на жизнь больного, т. е. мешает ли этот дискомфорт выполнению больным каких-либо видов деятельности. Показатели, связывающие одышку с активностью больного и / или оценивающие качество жизни, помогают клиницисту выяснить эмоциональный ответ пациента на проявления болезни.

Помимо информации, полученной из анамнеза, врачебный осмотр и лабораторное обследование также должны быть направлены на выявление основного патофизиологического процесса, обуславливающего дыхательный дискомфорт [255]. Прежде всего следует разграничить две большие категории: одышку при сердечно-сосудистой патологии, т. е. состоянии, связанном с перегрузкой сердца и неадекватным кровоснабжением тканей, и одышку при легочной патологии, т. е. состоянии, связанном с активацией регуляции дыхания, патологией грудной клетки, заболеваниями легких, мышечной слабостью, нарушениями газообмена. Нередко встречается одновременное сочетание нескольких проблем, например: ХОБЛ и застойная сердечная недостаточность или ХОБЛ и обострение сердечно-сосудистой патологии.

Выбор первоначальной терапии диктуется лежащим в основе патофизиологическим механизмом: снижение механического импеданса, улучшение газообмена, стимуляция сердечного выброса, снижение внутрисердечного давления. Однако часто пациент продолжает испытывать значительную одышку, несмотря на эти попытки. В таком случае лечение следует направить на специфические элементы патофизиологических процессов у данного больного: снижение пороговой инспираторной нагрузки при

ХОБЛ, уменьшение утомляемости дыхательных мышц и гиперинфляции, устранение нейромеханической диссоциации, улучшение физического состояния. Например, у больного с тяжелой ХОБЛ ($\text{ОФВ}_1 = 34\%$ от должного, $\text{ОО} = 220\%$ от должного), жалующегося на выраженную изнуряющую одышку, первоначальное обследование выявило предельно низкую оксигенацию, ухудшающуюся при нагрузке ($\text{PaO}_2 = 64$ мм рт. ст. в покое, $\text{SaO}_2 = 83\%$ на фоне нагрузки), расстояние, пройденное за 6 мин, составило всего 110 м, физическая выносливость, измеренная при 75% максимального VO_2 , низкая (максимальное время — 7 мин, одышка по шкале Борга — 5 баллов, дискомфорт в ногах по шкале Борга — 4 балла), одышка по шкале BDI — 9 баллов, что соответствует от среднетяжелой до тяжелой. Первоначальное лечение в виде оптимизации бронхолитической терапии привело к минимальному, хотя и важному снижению одышки и увеличению времени нагрузки; дополнительное улучшение было получено, когда на фоне физической нагрузки больной стал получать кислород (3 л / мин) (рисунок). После завершения легочной физической реабилитации время переносимости физической нагрузки увеличилось до 14 мин с максимальной одышкой по шкале Борга в 4 балла; по шкале TDI получен прирост в 3 балла (умеренное улучшение). Этот пример демонстрирует как общий подход к лечению тяжелой одышки, так и суммарную эффективность лечебного плана, учитывающего несколько патофизиологических звеньев.

Полный план лечебных мероприятий должен также учитывать поведенческие и эмоциональные реакции больного и его семьи на проявления его болезни и любые проявления ограничений его активности. В ходе лечения следует оценивать влияние лечения на характеристики ощущений больного и любые изменения в его функциональном статусе. В конце концов, для больных с терминальной стадией сердечных или легочных заболеваний, страдающих от не поддающейся лечению одышки, ощутимое облегчение возможно после разумного использования опиатов.

Литература

1. Howell J.B.L., Campbell E.J.M., eds. Breathlessness. Blackwell Scientific Publications, London. 1966.
2. Altose M., Cherniack N., Flshman A.P. Respiratory sensations and dyspnea. J. Appl. Physiol. 1985; 58: 1051–1054.
3. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W. et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 1009–1014.
4. Elliott M.W., Adams L., Cockcroft A. et al. The language of breathlessness: use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144: 826–832.
5. Schwartzstein R.M., Cristiano L.M. Qualities of respiratory sensation. In: Adams L., Guz A., eds. Lung biology in

- health and disease, Vol. 90: Respiratory Sensation. Marcel Dekker, New York. 1996. 125–154.
6. *Schwartzstein R.M.* The language of dyspnea. In: Mahler D.A., ed. Lung Biology in Health and Disease, Vol. III: Dyspnea. Marcel Dekker, New York. 1998. 35–62.
7. *Mahler D.A., Harver A., Lentine T. et al.* Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1357–1363.
8. *Manning H.L., Schwartzstein R.M.* Pathophysiology of dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1547–1553.
9. *Killian K.J., Summers E., Jones N.L., Campbell E.J.M.* Dyspnea and leg effort during incremental cycle ergometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1339–1345.
10. *Killian K.J., Leblanc P., Martin D.H. et al.* Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 935–940.
11. *Corfield D.R., Fink G.R., Ramsay S.C. et al.* Evidence for limbic system activation during CO₂-stimulated breathing in man. *J. Physiol. (Zond.)* 1995. 488: 77–84.
12. *Mulnier H.E., Adams L., Murphy K. et al.* Areas of cerebral cortex activated by dyspnoea. *Neuroimage* 1998. 7: 5430.
13. *Guz A.* Brain, breathing and breathlessness. *Respir. Physiol.* 1997. 109: 197–204.
14. *Kikuchi Y., Okabe S., Tamura G. et al.* Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1329–1334.
15. *Gorman J.M., Fyer M.R., Goetz R. et al.* Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988; 45: 31–39.
16. Fishman A.P. NIH workshop summary: pulmonary rehabilitation research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. 149: 825–833.
17. *Adams L., Guz A.* Lung biology in health and disease, Vol. 90: Respiratory sensation. Marcel Dekker, New York. 1996.
18. *Mahler D.A.* Lung biology in health and disease, Vol. III: Dyspnea. Marcel Dekker, New York. 1998.
19. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: S77–S120.
20. *Higgins M.* Epidemiology of obstructive pulmonary disease. In: Cassaburi R., Petty T.L., eds. Principles and practice of pulmonary rehabilitation. W.B. Saunders, Philadelphia. 1993.
21. *Celli B.R.* Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 861–864.
22. *Wright G.W., Branscomb B.V.* Origin of the sensations of dyspnea. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 1966: 116–125.
23. *Wasserman K., Cassaburi R.* Dyspnea; physiological and pathophysiological mechanisms. *Ann. Rev. Med.* 1988; 39: 503–515.
24. *Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W. et al.* Distinguishable sensations of breathlessness in normal volunteers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1021–1027.
25. *Nattie E.E.* Central chemoreceptors. In: Dempsey J.A., Pack A.L., eds. Regulation of breathing, 2-nd ed. Marcel Dekker, New York. 1995; 473–510.
26. *Fitzgerald R.S., Lahiri S.* Reflex response to chemoreceptor stimulation. In: Cherniack N.S., Widdicombe J.G., eds. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory system, Vol. 2. Control of Breathing. American physiological Society, Bethesda. 1986. 313–362.
27. *Widdicombe J.G.* Pulmonary and respiratory tract receptors. *J. Exp. Biol.* 1982; 100: 41–57.
28. *Bolsher D.C., Lindsey B.G., Shannon R.* Medullary inspiratory activity; influence of intercostal tendon organs and muscle spindle endings. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 1046–1056.
29. *Bolsher D.C., Lindsey B.G., Shannon R.* Respiratory pattern changes produced by intercostal muscle/rib vibration. *Appl. Physiol.* 1988; 84: 1487–1491.
30. *Younes M.* Mechanisms of respiratory load compensation. In: Dempsey J.A., Pack A.L., eds. Regulation of breathing, 2-nd ed. Marcel Dekker, New York. 1995. 867–922.
31. *McClosky D.I.* Kinesthetic sensibility. *Physiol. Rev.* 1978; 58: 763–820.
32. *Killian K.J., Gandevia S.C., Summer E., Campbell E.J.M.* Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort and tension. *J. Appl. Physiol.* 1984; 57: 686–691.
33. *Chen Z., Eldridge F.L., Wagner P.G.* Respiratory-associated rhythmic firing of midbrain neurones in cats: relation to level of respiratory drive. *J. Physiol. (Zond.)* 1991; 437: 305–325.
34. *Chen Z., Eldridge F.L., Wagner P.G.* Respiratory-associated thalamic activity is related to level of respiratory drive. *Respir. Physiol.* 1992; 90: 99–113.
35. *Campbell E.J.M., Gandevia S.C., Killian K.J. et al.* Changes in the perception of inspiratory resistive loads during partial curarization. *J. Physiol. (Zond.)* 1990; 309: 93–100.
36. *Supinski G.S., Clary S.J., Bark H. et al.* Effect of inspiratory muscle fatigue on perception of effort during loaded breathing. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 300–307.
37. *El-Manshawi A., Killian K.J., Summers E. et al.* Breathlessness during exercise with and without resistive loading. *J. Appl. Physiol.* 1986; 61: 896–905.
38. *Gandevia S.C., Macefield G.* Projection of low threshold afferents from human intercostal muscles to the cerebral cortex. *Respir. Physiol.* 1989; 77: 203–214.
39. *Homma I., Kanamaru A., Sibuya M.* Proprioceptive chest wall afferents and the effect on respiratory sensation. In: C. von Euler, M. Katz-Salamon, eds. Respiratory Psychophysiology. Stockton Press, New York. 1988. 161–166.
40. *Campbell E.J.M., Howell J.B.L.* The sensation of breathlessness. *Br. Med. Bull.* 1963; 19: 36–40.
41. *Homma I., Obata T., Sibuya M. et al.* Gate mechanism in breathlessness caused by chest wall vibration in humans. *J. Appl. Physiol.* 1984; 56: 8–11.
42. *Sibuya M., Yamada M., Kanamaura A. et al.* Effect of chest wall vibration on dyspnea in patients with chronic respiratory disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1235–1240.
43. *Chonan T., Mulholland M.B., Cherniack N.S. et al.* Effects of voluntary constraining of thoracic displacement during hypercapnia. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 1822–1828.
44. *Schwartzstein R.M., Simon P.M., Weiss J.W. et al.* Breathlessness induced by dissociation between ventilation and chemical drive. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1231–1237.
45. *Altose M.D., Syed I., Shoos L.* Effects of chest wall vibration on the intensity of dyspnea during constrained breathing. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* 1989; 17: 288.

46. Clark F.J., C. von Euler. On the regulation of depth and rate of breathing. *J. Physiol.* 1972; 222: 267–295.
47. Banzett R.B., Lansing R.W., Brown R. High-level quadriplegics perceive lung volume change. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 567–573.
48. Manning H.L., Shea S.A., Schwartzstein R.M. et al. Reduced tidal volume increases air 'hunger' at fixed PCO₂ in ventilated quadriplegics. *Respir. Physiol.* 90: 19–30.
49. Guz A., Noble N.I.M., Eisele J.H. et al. Experimental results of vagal blockade in cardiopulmonary disease. In: Porter R., ed. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*. Churchill. London. 1970. 315–329.
50. Noble M.I.M., Eisele J.H., Trenchard D. et al. Effect of selective peripheral nerve blocks on respiratory sensations. In: Porter R., ed. *Breathing: Hering-Breuer Symposium*. Churchill, London. 1970. 233–246.
51. Davies S.P., McQuaid K.R., Iber C. et al. Extreme dyspnea from unilateral pulmonary venous obstruction: demonstration of a vagal mechanism and relief by right vagotomy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 184–188.
52. Taguchi O., Kikuchi Y., Hida W. et al. Effects of bronchoconstriction and external resistive loading on the sensation of dyspnea. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71: 2183–2190.
53. Paintal A.S. Sensations from J receptors. *NIPS* 1995; 10: 238–243.
54. Banzett R.B., Lansing R.W., Reid M.B. et al. Brown R. 'Air hunger' arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics. *Respir. Physiol.* 1989; 76: 53–67.
55. Banzett R.B., Lansing R.W., Brown R. 'Air hunger' from increased PCO₂ persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir. Physiol.* 1990; 81: 1–17.
56. Chonan T., Mulholland M.B., Leitner J. et al. Sensation of dyspnea during hypercapnia, exercise and voluntary hyperventilation. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68: 2100–2106.
57. Lane R., Cockcroft A., Adams L. et al. Arterial saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airways disease. *Clin. Sci.* 1987; 72: 693–698.
58. Schwartzstein R.M., Manning H.L., Weiss J.W. et al. Dyspnea: a sensory experience. *Lung* 1990; 168: 185–399.
59. O'Donnell D.E., Webb K.A. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351–1357.
60. Manning H.L., Molinary E.J., Leiter J.C. Effect of inspiratory flow rate on respiratory sensation and pattern of breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1995; 151: 751–757.
61. Killian K.J., Summers E., Jones N.L. et al. Dyspnea and leg effort during incremental cycle ergometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1339–1345.
62. Burns B.H., Howell J.B.L. Disproportionately severe breathlessness in chronic bronchitis. *Q. J. Med.* 1969; 38: 277–294.
63. Sue D.Y., Wasserman K., Moricca R.B. et al. Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 94: 93–98.
64. Casaburi R., Patessio A., Loli F. et al. Reduction in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143: 9–18.
65. Silvestri G.A., Mahler D. Evaluation of dyspnea in elderly patients. *Clinics Chest Med.* 1993; 14: 393–404.
66. Killian K.J., Jones S.L. The use of exercise testing and other methods in the investigation of dyspnea. *Clinics Chest Med.* 1984; 5: 99–108.
67. Manning H. Effects of chest wall vibration on breathlessness during hypercapnic ventilatory response. *J. Appl. Physiol.* 1998; 85: 1485–1486.
68. Rochester D. Respiratory muscles and ventilatory failure. *Am. J. Med. Sci.* 1993; 305: 394–402.
69. Altose M.D. Respiratory muscles and dyspnea. *Semin. Respir. Med.* 1992; 13: 1–6.
70. Killian K.J., Jones N.L. Respiratory muscles and dyspnea. *Clin. Chest Med.* 1988; 9: 237–248.
71. Hamilton A.L., Killian K.J., Summers E. et al. Muscle strength, symptom intensity and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2021–2031.
72. Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 967–975.
73. Altose M.D., Cherniack N.S. Respiratory sensation and respiratory muscle activity. *Adv. Physiol. Sci.* 1981; 10: 111–119.
74. Burdon J.G.W., Juniper E.F., Killian K.J. et al. Effect of ventilatory drive on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J. Appl. Physiol.* 1982; 53: 901–907.
75. Wilhelmsen L., Hagman M., Werko L. Recurrent pulmonary embolism: incidence, predisposing factors and prognosis. *Acta Med. Scand.* 1972; 192: 565–575.
76. Thoman R.L., Stoker G.L., Ross J.C. The efficacy of pursed-lips breathing in patients with COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1966; 93: 100–106.
77. O'Donnell D.E., Bain D.J., Webb K.A. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 530–535.
78. Lane R., Cockcroft A., Adams L. et al. Arterial oxygen saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airway disease. *Clin. Sci.* 1987; 72: 693–698.
79. Chronos N., Adams L., Guz A. Effect of hyperoxia and hypoxia on exercise-induced breathlessness in normal subjects. *Clin. Sci.* 1988; 64: 531–537.
80. Demediuk B.H., Manning H., Lilly J. et al. Dissociation between dyspnea and respiratory effort. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1222–1225.
81. Moy M.L., Lantin M.L., Harver A. et al. Language of dyspnea in assessment of patients with acute asthma treated with nebulized albuterol. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 1998 (In press).
82. Gift A.G., Plaut S.M., Jacox A. Psychologic and physiologic factors related to dyspnea in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung* 1986; 15: 595–601.
83. Gift A.G., Cahill C.A. Psychophysiologic aspects of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Heart Lung* 1990; 19: 252–257.
84. Dudley D.L., Martin C.J., Holmes T.H. Dyspnea; psychological and physiologic observations. *J. Psychosom. Res.* 1968; 12: 205–214.
85. Dales R.E., Spitzer W.O., Schechter M.T. et al. The influence of psychological status on respiratory symptom reporting. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1459–1463.
86. Rosser R., Guz A. Psychological approaches to breathlessness and its treatment. *J. Psychosom. Res.* 1981; 25: 439–447.
87. Guenard H., Gallego J., Dromer C. Exercise dyspnoea in patients with respiratory disease. *Eur. Respir. Rev.* 1995; 5: 6–13.

88. Fletcher C.M. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema: an experimental study. *Proc. Res. Soc. Med.* 1952; 45: 577–584.
89. Schilling R.S.F., Hughes J.P.W., Dingwall-Fordyce I. Disagreement between observers in an epidemiological study of respiratory disease. *Br. Med. J.* 1955; 1: 65–68.
90. Fletcher C.M., Elmes P.C., Wood C.H. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br. Med. J.* 1959; 1: 257–266.
91. Nunnally J.C. *Psychometric Theory*, 2-nd ed. McGraw-Hill, New York. 1978.
92. McGavin C.R., Artvinli M., Naoe H. Dyspnea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *Br. Med. J.* 1978; 2: 241–243.
93. Mahler D., Weinberg D., Wells C. *et al.* The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751–758.
94. Mahler D., Rosiello R., Harver A. *et al.* Comparison of clinical dyspnea ratings and psychological measurements of respiratory sensation in obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1229–1233.
95. Mahler D., Harver A., Rosiello R. *et al.* Measurement of respiratory sensation in interstitial lung disease. *Chest* 1989; 96: 767–771.
96. Mahler D., Matthay R., Snyder P. *et al.* Sustained release theophylline reduces dyspnea in nonreversible obstructive airway disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 22–25.
97. Archibald C.J., Guidotti T.L. Degree of objectively measured impairment and perceived shortness of breath with activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can. J. Rehab.* 1987; 1: 45–54.
98. Eakin E.G., Sassi-Dambron D.E., Ries A.L. *et al.* Reliability and validity of dyspnea measures in patients with obstructive lung disease. *Int. J. Behav. Med.* 1995; 2: 118–134.
99. Eakin E.G., Prewitt L.M., Ries A.L. *et al.* Validation of the UCSD shortness of breath questionnaire. *J. Cardiopulm. Rehab.* 1994; 14: 322.
100. Means J.H. Dyspnea, *Medicine* 1924; 3: 309–416.
101. Meakins J.M. The cause and treatment of dyspnea in cardiovascular disease. *Br. Med. J.* 1923; 1: 1043–1055.
102. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand. J. Rehab. Med.* 1970; 2: 92–98.
103. Borg G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion. *Wenner-Gren Center International Symposium Series* 1976; 28: 39–47.
104. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.
105. Borg G. Perceived exertion: a note on 'history' and methods. *Med. Sci. Sports* 1973; 5: 90–93.
106. LeBlanc P., Bowie D.M., Summers E. *et al.* Breathlessness and exercise in patients with cardiorespiratory disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 21–25.
107. Silverman M., Barry J., Hellerstein H. *et al.* Variability of the perceived sense of breathing during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 206–209.
108. Muza S.R., Silverman M.T., Gilmore G.C. *et al.* Comparison of scales used to quantitate the sense of effort to breathe in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 909–913.
109. Skinner J., Hutsler R., Bergsteinnova V. *et al.* The validity and reliability of a rating scale of perceived exertion, *Med. Sci. Sports* 1973; 5: 94–96.
110. Wilson R.C., Jones P.W. Differentiation between the intensity of breathlessness and the distress it evokes in normal subjects during exercise. *Clin. Sci.* 1991; 80: 65–70.
111. Gift A.G. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehab. Nurs.* 1989; 14: 313–325.
112. Janson-Bjerklie S., Carrieri V.K., Hudcs M. The sensations of pulmonary dyspnea. *Nurs. Res.* 1986; 35: 154–159.
113. Janson-Bjerklie S., Ruma S.S., Stulbarg M. *et al.* Predictors of dyspnea intensity in asthma. *Nurs. Res.* 1987; 36: 179–183.
114. Rubinfeld A.F., Pain M.C.F. Perception of asthma. *Lancet* 1976; 1: 882–884.
115. Comroe J.H., Jr. *Dyspnea*. *Mod. Con. of Cardiovascular Dis.* 1956; 25: 347–349.
116. Guyatt G.H., Berman L.B., Townsend M. *et al.* A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773–778.
117. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. *et al.* A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321–1327.
118. Lareau S., Carrieri-Kohlman V., Janson-Bjerklie S. *et al.* Development and testing of the Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire (PFSDQ). *Heart Lung* 1994; 23: 242–250.
119. Weaver T.E., Narsavage G.L. Physiological and psychological variables related to functional status in COPD. *Nurs. Res.* 1992; 41: 286–291.
120. Narsavage G.L., Weaver T.E. Hardiness and coping as predictors of outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs. Res.* 1994; 43: 90–94.
121. Carrieri V.K., Janson-Bjerklie S. Strategies patients use to manage the sensation of dyspnea. *W. J. Nurs. Res.* 1986; 8: 284–305.
122. Kohlman-Carrieri V., Janson-Bjerklie S. Coping and self-care strategies. In: Mahler D.A., ed. *Dyspnea*. Futura Publishing Co., Mount Kisco, NY. 1990; 201–230.
123. Jones N.L., Jones G., Edwards R.H.T. Exercise tolerance in chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971; 103: 477–491.
124. Marcus J.H., McLean R.L., Duffell G.M. *et al.* Exercise performance in relation to the pathophysiologic type of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1970; 49: 14–22.
125. Kaltreider N.L., McCann W.S. Respiratory response during exercise in pulmonary fibrosis and emphysema. *J. Clin. Invest.* 1937; 16: 23–40.
126. Leblanc P., Bowie D.M., Summers E. *et al.* Breathlessness and exercise in patients with cardio-respiratory disease. *J. Appl. Physiol.* 1986; 133: 21–25.
127. O'Donnell D.E., Webb K.A. Breathlessness in patients with severe chronic airflow limitation: physiologic correlates. *Chest* 1992; 102: 824–831.
128. Jones N.L., Jones G., Edwards R.H.T. Exercise tolerance in chronic airway obstruction. *Clin. Sci.* 1966; 31: 39–50.
129. Bauerle O., Younes M. Role of ventilatory response to exercise in determining exercise capacity in COPD. *J. Appl. Physiol.* 1995; 79: 1870–1877.
130. Maltais F., LeBlanc P., Simard C. *et al.* Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 442–447.
131. *Casaburi R., Patessio A., Ioli F. et al.* Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 9–18.
 132. *Reardon J., Awad E., Normandin E. et al.* Effects of a comprehensive outpatient pulmonary rehabilitation on dyspnea. *Chest* 1994; 105: 1046–1052.
 133. *O'Donnell D.E., McGuire M., Samis L. et al.* The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1995; 152: 2005–2013.
 134. *Swinburn C.R., Wakefield J.M., Jones P.W.* Relationship between ventilation and breathlessness during exercise in chronic obstructive airway disease is not altered by prevention of hypoxemia. *Clin. Sci.* 1984; 67: 146–149.
 135. *Harris-Eze A.O., Guruswamy S., Clemens E. et al.* Oxygen improves maximal exercise performance of patients with interstitial lung disease breathing air and oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 1105–1012.
 136. *Stein D.A., Bradley B.L., Miller W.* Mechanisms of oxygen effects on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982; 81: 6–10.
 137. *Bradley B.L., Garner A.E., Billiu D. et al.* Oxygen-assisted exercise in chronic obstructive lung disease: the effect on exercise capacity and arterial blood gas tensions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 239–243.
 138. *Bye P.T.P., Esau S.A., Levy R.O. et al.* Ventilatory muscle function during exercise in air and oxygen in patients with chronic air-flow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 236–240.
 139. *Dean N.C., Brown J.K., Himeiman R.B. et al.* Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 148: 941–945.
 140. *Lane R., Crockcroft A., Adams L. et al.* Arterial oxygen saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airway disease. *Clin. Sci.* 1987; 76: 693–698.
 141. *Ward S.A., Whipp B.J.* Effects of peripheral and central chemoreflex activation on the isopneic rating of breathing in exercise in humans. *J. Physiol.* 1989; 411: 27–43.
 142. *Woodcock A.A., Gross E.R., Geddes D.M.* Oxygen relieves breathlessness in 'pink puffers.' *Lancet* 1981; 1: 907–909.
 143. *Swinburn C.R., Mould H., Stone T.N. et al.* Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 913–918.
 144. *Schwartzstein R.M., Lahive K., Pope A. et al.* Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 58–61.
 145. *Liss H.P., Grant B.J.B.* The effect of nasal flow on breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 126–133.
 146. *Booth S., Kelly M.J., Cox N.O. et al.* Does oxygen help dyspnea in patients with cancer? *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1996; 153: 1515–1518.
 147. *Couser J.I., Make B.J.* Transtracheal oxygen decreases inspired minute ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 627–631.
 148. *Dewan N.A., Bell C.W.* Effect of low flow and high flow oxygen delivery on exercise tolerance and sensation of dyspnea: a study comparing transtracheal catheter and nasal prongs. *Chest* 1994; 105: 1061–1065.
 149. *Light R.W., Muro J.R., Sato R.I. et al.* Effects of oral morphine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 126–133.
 150. *Bellofiore S., DiMaria G.U., Privitera S., et al.* Endogenous opioids modulate the increase in ventilatory output and dyspnea during severe acute bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 812–816.
 151. *Johnson M.A., Woodcock A.A., Geddes D.M.* Dihydrocodeine for breathlessness in pink puffers. *Br. Med. J.* 1983; 286: 675–677.
 152. *Woodcock A. A., Gross E.R., Geddes D.M.* Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers. *Br. Med. J.* 1981; 283: 343–346.
 153. *Rice K.L., Kroncnberg R.S., Hidemark L.L. et al.* Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow limitation. *Br. J. Dis. Chest.* 1987; 81: 287–292.
 154. *Leung R., Hill P., Burdon J.* Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercise in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1996; 51: 596–600.
 155. *Man G.C.W., Hsu K., Sproule B.J.* Effect of alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1986; 90: 832–836.
 156. *Mitchell H. P., Murphy K., Minty K. et al.* Diazepam in the treatment of dyspnoea in the 'pink puffer' syndrome. *Q. J. Med.* 1980; 49: 9–20.
 157. *Singh N.P., Despars J.A., Fischer C.E. et al.* Effect of buspirone on exertional dyspnea in chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 98: 325.
 158. *Widdicombe J.G.* Nervous receptors in the respiratory tract and lung. In: Hornbein T. D., ed. *Lung Biology in Health and Disease*, Vol. 1: Regulation of Breathing, 17-th ed. Marcel Dekker, New York. 1981. 429–472.
 159. *Kimoff R.J., Cheong T.T., Cosio M.G. et al.* Pulmonary denervation: effects on dyspnea and ventilatory pattern during exercise. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1034–1040.
 160. *Winning A.J., Hamilton R.D., Guz A.* Ventilation and breathlessness on maximal exercise in patients with interstitial lung disease after local anesthetic aerosol inhalation. *clin. Sci.* 1988; 74: 275–281.
 161. *Winning A.J., Hamilton R.D., Shea S.A. et al.* The effect of airway anesthesia on the control of breathing and the sensation of breathlessness in man. *Clin. Sci.* 1985; 68: 215–225.
 162. *Tallaride G., Baldoni F.* Cardio-respiratory reflex from muscles during dynamic and static exercise in the dog. *Appl. Physiol.* 1985; 58: 844–850.
 163. *Clark A.L., Piepoli M., Coats A.J.* Skeletal muscle and the control of ventilation on exercise: evidence for metabolic receptors. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25: 299–305.
 164. *Clark A., Volterrani M., Swan J.W. et al.* Leg blood flow, metabolism and exercise capacity in chronic stable heart failure. *Int. J. Cardiol.* 1996; 55: 127–135.
 165. *Manning H.L., Basner R.C., Ringler J. et al.* Effect of chest wall vibration on breathlessness in normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71: 175–181.
 166. *Cristiano L.M., Schwartzstein R.* Effect of chest wall vibration on dyspnea during hypercapnia and exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1552–1559.
 167. *Burns S.M.* Understanding, applying and evaluating pressure modes of ventilation. *AACN Clinical Issues* 1996; 7: 495–506.

168. *MacIntyre N.R.* Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest* 1986; 89: 677–683.
169. *MacIntyre N.R.* Effects of initial flow rates and breath termination criteria on pressure support ventilation. *Chest* 1991; 99: 134–138.
170. *Knebel A.R., Janson-Bjerklie S.L., Malley J.D. et al.* Comparison of breathing comfort during weaning with two ventilatory modes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 14: 14–18.
171. *Kollef M.H., Johnson R.C.* Transtracheal gas administration and the perception of dyspnea. *Respir. Care* 1990; 35: 791–799.
172. *Stark R.D., O'Neill P.A., Russell N.J.W. et al.* Effects of small-particle aerosols of local anaesthetic on dyspnoea in patients with respiratory disease. *Clin. Sci.* 1985; 69: 29–36.
173. *Massod A.R., Reed J.W., Thomas S.H.* Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 629–634.
174. *Farncombe M., Chater S., Gillin A.* Clinical application of nebulized opioids for treatment of dyspnea in patients with malignant disease. *Supp. Care Cancer* 1994; 2: 184–187.
175. *Farncombe M., Chater S., Gillin A.* The use of nebulized opioids for breathlessness: a chart review. *Palliat. Med.* 1994; 8: 306–312.
176. *Howe J.L.* Nebulized morphine for hospice patients. *Am. J. Hops. Pallat. Care* 1995; 12: 6.
177. *Farncombe M., Charter S.* Case studies outlining use of nebulized morphine for patients with end-stage chronic lung and cardiac disease. *J. Pain Symptom Management* 1993; 8: 221–225.
178. *Pang W.S.* Dyspnea in advanced malignancies: a palliative approach. *Ann. Acad. Med.* 1994; 23: 183–185.
179. *Simon P.M., Basner R.C., Weinberger S.E. et al.* Oral mucosal stimulation modulates intensity of breathlessness induced in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 419–422.
180. *O'Donnell D.E., Bertley J.C., Chau L.L. et al.* Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 109–115.
181. *Fitzgerald M.X., Keelan P.I., Cugell D.W.* Long term results of surgery for bullous emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1974; 08: 566–587.
182. *Jones N.L., Rebuck A.S.* Tidal volume during exercise in patients with diffuse fibrosing alveolitis. *Bull. Eur. Physio-pathol. Respir.* 1979; 15: 321–327.
183. *Casaburi R., Porzasz J., Buens M.R. et al.* Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1541–1551.
184. *Campbell E.J.M., Friend J.* Action of breathing exercises in pulmonary emphysema. *Lancet* 1955. 325–329.
185. *Willeput R., Vaclaionelez J.P., Lendier D. et al.* Thoraco-abdominal motion during chest physiotherapy in patients affected by chronic obstructive lung disease. *Respiration* 1983; 44: 204–214.
186. *O'Donnell D.E., Webb K.A., Bertley J. et al.* Mechanisms of relief of exertional breathlessness following unilateral bullectomy and lung volume reduction surgery in emphysema. *Chest* 1996; 10: 18–27.
187. *Martinez F.J., Montes de Oca M., Whyte R.I. et al.* Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation and respiratory muscle function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1984–1990.
188. *Sciurba F., Rogers R., Keenan R. et al.* Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 111: 317–322.
189. *Gelb A., Zamel N., McKenna R. et al.* Mechanism of short-term improvement in lung function after emphysema resection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 945–951.
190. *Lougheed M.D., Webb K.A., O'Donnell D.E.* Breathlessness during induced lung hyperinflation in asthma: the role of the in-spiratory threshold load. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 911–920.
191. *Petrof B.J., Legare M., Goldberg P. et al.* Continuous positive airway pressure reduces the work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 281–289.
192. *O'Donnell D.E., Sanii R., Giesbrecht G. et al.* Effect of continuous positive airway pressure on respiratory sensation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during submaximal exercise. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 1185–1191.
193. *O'Donnell D.E., Sanii R., Younes M.* Improvement in exercise endurance in patients with chronic airflow limitation using continuous positive airway pressure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 38: 1510–1514.
194. *Petrof B.J., Calderini E., Gottfried S.B.* Effect of CPAP on respiratory effort and dyspnea during exercise in severe COPD. *J. Appl. Physiol.* 1990; 69: 178–188.
195. *Burrows B., Niden A.H., Barclay W.R. et al.* Chronic obstructive lung disease: relationship to clinical and physiologic findings to the severity of airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1965; 91: 665–678.
196. *Fletcher C.M.* Discussion. In *Bronchitis: An International Symposium*. Charles C.Thomas, Assen, Netherlands. 1961. 212.
197. *O'Donnell D.E., Webb K.A.* Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351–1357.
198. *O'Donnell D.E., Bertley J.C., Chau L.L. et al.* Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 109–115.
199. *Chrystyn H., Mulley B.A., Peake M.D.* Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *Br. Med. J.* 1988; 297: 1506–1510.
200. *Macklem P.T.* Symptoms and signs of respiratory muscle dysfunction. In: Roussos C., ed. *Thorax, Part C*. 1995; 85: 1751–1761.
201. *Braun N.M.* Respiratory muscle dysfunction. *Heart Lung* 1984; 13: 327–332.
202. *Campbell E.J., Hughes R.L., Sahagal V.* Alterations in intercostal muscle morphology and biochemistry in patients with obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 679–686.
203. *Roussos C., Macklem P.T.* The respiratory muscles. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 786–797.
204. *Arora N.S., Rochester D.F.* Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J. Physiol.* 1982; 52: 64–70.

205. *Thurlbeck W.M.* Diaphragm and body weight in emphysema. *Thorax* 1978; 33: 483–487.
206. *Arora N.S., Rochester D.F.* Effect of chronic airflow limitation on sternocleidomastoid muscle thickness. *Chest* 85 (suppl.): 1984. 585–595.
207. *Efthimiou J., Fleming J., Gomes C. et al.* The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1075–1082.
208. *Wilson D.O., Rogers R.M., Wright E.C. et al.* Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1435–1438.
209. *Annemie M.W., Schols J., Soeters P.B.* Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1268–1274.
210. *Driver A.G., MacAuley M., Smith J.L.* Nutritional assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1982; 82: 568–571.
211. *Arora N.S., Rochester D.F.* Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 5–8.
212. *Hunter A., Carey M., Larsh H.* The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124: 376–381.
213. *Goldstein S.A., Thomashow B., Askanazi J.* Functional changes during nutritional repletion in patients with lung disease. *Clin. Chest Med.* 1986; 7: 141–149.
214. *Goldstein S.A., Thomashow B.M., Kvetan V. et al.* Nitrogen and energy relationships in malnourished patients with emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 636–644.
215. *Whittaker S., Ryan C.F., Buckely P.A. et al.* The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 283–288.
216. *Rogers R.M., Donahoe M., Costantino J.* Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1511–1517.
217. *Sridhar M.K., Galloway A., Lean M.E.J. et al.* An outpatient nutritional supplementation programme in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 720–724.
218. *Lewis M.I., Belman M.J., Door-Uyemura L.* Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1062–1068.
219. *Otte K.E., Ahlburg P., D'Amore F. et al.* Nutritional repletion in malnourished patients with emphysema, *Journal of Parenteral Enteral Nutrition* 1989; 13: 152–156.
220. *Smith L., Cook D., Guyatt G. et al.* Respiratory muscle training in chronic airflow limitation; a meta-analysis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 533–539.
221. *Harver A., Mahler D.A., Daubenspeck J.A.* Targeted inspiratory muscle training improves respiratory muscle function and reduces dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Inter. Med.* 1989; 111: 117–124.
222. *Kim M., Larson J., Covey M. et al.* Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs. Res.* 1993; 42: 356–362.
223. *O'Neil S., McCarthy D.S.* Postural relief of dyspnea in severe chronic airflow limitation; relationship to respiratory muscle strength. *Thorax* 1983; 38: 585–600.
224. *Barach A.L., Beck G.J.* The ventilatory effects of the head-down position in pulmonary emphysema. *Am. J. Med.* 1954; 16: 55–60.
225. *Barach A.L.* Chronic obstructive lung disease: postural relief of dyspnea. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1974; 55: 494–503.
226. *Sharp J.T., Drutz W.S., Moisan T. et al.* Postural relief of dyspnea in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 201–211.
227. *Gigliotti F., Scano G., Goti P. et al.* Four-week negative pressure ventilation improves respiratory function in severe hypercapnic COPD patients. *Chest* 1994; 105: 87–94.
228. *Celli B., Rassulo B., Corral R.* Ventilatory muscle dysfunction in patients with bilateral idiopathic diaphragmatic paralysis: reversal by intermittent external negative pressure ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1276–1278.
229. *Shapiro S.H., Macklem P.T., Gray-Donald K. et al.* A randomized clinical trial of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease: design and methods. *J. Clin. Epidemiol.* 1991; 44: 483–496.
230. *Renston J.P., Supinski G.S., DiMarco A.F.* Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 1994; 105: 1053–1060.
231. *Maltais F., Reissmann H., Gottfried S.B.* Pressure support reduces inspiratory effort and dyspnea during exercise in chronic air-flow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1027–1033.
232. *Dolmage T.E., Goldstein R.S.* Proportional assist ventilation and exercise tolerance in subjects with COPD. *Chest* 1997; 111: 948–954.
233. *Petrof B.J., Calderini E., Gottfried S.B.* Effect of CPAP on respiratory effort and dyspnea during exercise in severe COPD. *J. Appl. Physiol.* 1990; 69: 178–188.
234. *Dejkuijzen P.N.R., Decramer M.* Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 997–1003.
235. *Khaleeli A.A., Edwards R.H.T., Gohil K. et al.* Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin. Endocrinol.* 1983; 18: 155–166.
236. *Bowyer S.L., LaMothe M. P., Hollister J.R.* Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985; 76: 234–242.
237. *Janssens S., Decramer M.* Corticosteroid-induced myopathy and the respiratory muscles, report of two cases. *Chest* 1989; 95: 1160–1162.
238. *Odedra B.R., Bates P.C., Milward D.J.* Time course of the effect of catabolic doses of corticosteroid on protein turnover in rat skeletal muscle and liver. *Biochem. J.* 1983; 214: 617–627.
239. *Ferguson G.T., Irvin C.G., Cherniak R.M.* Effect of corticosteroids on diaphragm function and biochemistry in the rabbit. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 156–163.
240. *Wang Y., Zintel T., Vasquez A. et al.* Corticosteroid therapy and respiratory muscle function in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 108–112.
241. *Picado C., Fiz J.A., Montserrat J.M. et al.* Respiratory and skeletal muscle function in steroid-dependent bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 14–20.
242. *Perez T., Becquart L.A., Stach B. et al.* Inspiratory muscle strength and endurance in steroid-dependent asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1996; 153: 610–615.

243. *Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R. et al.* Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1994; 150: 11–16.
244. *Kohlman-Carrieri V., Gromely J.* Coping strategies. In: Mahler D.A., ed. *Dyspnea*. Marcel Dekker, New York. 1998. 287–320.
245. *Smoller J.W., Pollack M.H., Otto M.W. et al.* State of the art: panic anxiety, dyspnea and respiratory disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 6–17.
246. *Devine E.C.* Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with asthma. *Res. Nurs. Health* 1996; 19: 367–376.
247. *Sassi-Dabron D.E., Eakin E.G., Ries A. et al.* Treatment of COPD in dyspnea: a controlled clinical trial of dyspnea management strategies. *Chest* 1995; 107: 724–729.
248. *Thornby M.A., Haas F., Axen K.* Effect of distractive auditory stimuli on exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1995; 107: 1213–1217.
249. *Renfro K.L.* Effect of progressive relaxation on dyspnea and state anxiety in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung* 1988; 17: 408–413.
250. *Gift A.G., Moore T., Soeken K.* Relaxation to reduce dyspnea and anxiety in COPD patients. *Nurs. Res.* 1992; 41: 242–246.
251. *Turk D.C., Rudy T.E.* Neglected topics in the treatment of chronic pain patients: relapse, non-compliance, and adherence enhancement. *Pain* 1991; 44: 5–28.
252. *Cramphian Asthma Study of Integrate Care (GRASSIC).* Effectiveness of routine self-monitoring of peak flow in patients with asthma. *Br. Med. J.* 1994; 308: 564–567.
253. *Carrieri-Kohlman V., Douglas M.K., Gromley J.M. et al.* Desensitization and guided mastery: treatment approaches for the management of dyspnea. *Heart Lung* 1993; 22: 226–234.
254. *Haas F., Salazar-Schicchi J., Axen K.* Desensitization to dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. In: Casaburi R., Petty T., eds. *Principles and Practice of Pulmonary Rehabilitation*. W.B. Saunders, Philadelphia 1993. 241–251.
255. *Schwartzstein R., Thiebault G.E.* Shortness of breath. In: Braunwald E., Goldman L., eds. *Primary Care Cardiology*. W.B.Saunders, Philadelphia. (In press).

Поступила 14.04.05

УДК 616.24-008.47